

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 234**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2016 PCT/US2016/033217**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016 WO16191186**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2016 E 16728154 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3297669**

54 Título: **Sistemas y métodos para determinar la dosis óptima y específica para el paciente de anticuerpos dirigidos al tumor**

30 Prioridad:

22.05.2015 US 201562165699 P

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

18.01.2021

73 Titular/es:

**MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER
CENTER (100.0%)
1275 York Avenue
New York, NY 10065, US**

72 Inventor/es:

**ZANZONICO, PAT B.;
CHEAL, SARAH M.;
LARSON, STEVEN M.;
OSBORNE, JOSEPH REGINALD;
FUNG, EDWARD KOMIN y
ULMERT, DAVID**

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 802 234 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

Sistemas y métodos para determinar la dosis óptima y específica para el paciente de anticuerpos dirigidos al tumor

5 Campo de la Invención

Esta invención se refiere en general a las imágenes de la tomografía por emisión de positrones (PET) no invasiva de la absorción de anticuerpos radiotrazadores dirigidos y el metabolismo posterior. En modalidades particulares, la invención se refiere a un modelo compartimental no lineal basado en PET para individualizar el direccionamiento tumoral de los anticuerpos.

Financiación Gubernamental

Esta invención fue hecha con el apoyo del gobierno bajo la Subvención No. R21 CA 153177-03 otorgada por el National Cancer Institute (NCI) Center to Reduce Cancer Health Disparities; Subvención No. P50 CA086438 otorgada por el NCI; Subvenciones Nos. PO1 CA 33049, R25-CA096945, R24-CA83084, P30-CA08748 y P50-CA92629 otorgadas por el National Institutes of Health (NIH). El gobierno tiene ciertos derechos en esta invención.

20 Antecedentes

Durante la última década, los anticuerpos monoclonales (mAbs), como clase de fármacos, han alcanzado una importancia crítica en la oncología tanto clínica como comercialmente. Se proyecta, por ejemplo, que, en un futuro cercano, cuatro de los cinco principales productos oncológicos del mundo serán productos farmacéuticos basados en anticuerpos, tales como rituximab, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, otros mAbs (por ejemplo, efectores inmunes) y vectores dirigidos para fármacos terapéuticos y/o radioisótopos (por ejemplo, ado-trastuzumab emtansine). Además, se pronostica que las ventas globales aumentarán de \$48 billones en 2008 a \$ 75-80 billones en el futuro cercano. No obstante, a pesar de la importancia clínica y comercial de los anticuerpos en la oncología, los factores que afectan la biodistribución de los anticuerpos *in vivo* y su efectividad biológica siguen siendo poco conocidos. Como resultado, la dosis optimizada y la planificación de la dosis continúa siendo determinada empíricamente por estudios de escalado de dosis, que requieren mucho tiempo y son costosos.

La especificidad molecular de los anticuerpos monoclonales direccionados contra antígenos tumorales ha demostrado ser efectiva para la terapia dirigida para los cánceres humanos. Por ejemplo, los estudios clínicos con el mAb anti-A33 murino han demostrado su seguridad, capacidad de dirigirse al tumor y especificidad, a pesar de que el desarrollo del anticuerpo humano anti-ratón (HAMA) fue común y resultó en la eliminación acelerada de administraciones posteriores del mAb. Los ensayos iniciales con el huA33 solo o combinado con la quimioterapia han demostrado una tolerabilidad favorable, cierta evidencia de respuesta terapéutica y menos inmunogenicidad que el mAb anti-A33 murino.

El trabajo previo de los inventores determinó la absorción y la cinética de un mAb anti-A33 humanizado marcado con ¹²⁴I, huA33, en tumores y tejidos normales de pacientes con cáncer colorrectal mediante el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) con muestreo de tejido en la cirugía (O'Donoghue JA, Smith-Jones PM, Humm JL, y otros: 124I-huA33 antibody uptake is driven by A33 antigen concentration in tissues from colorectal cancer patients imaged by immuno-PET. J Nucl Med. 52: 1878-85, 2011; Carrasquillo JA, Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, y otros: (124)I-huA33 antibody PET of colorectal cancer. J Nucl Med. 52: 1173-80, 2011).

Se determinó que las imágenes de la PET pueden cuantificar de manera precisa y no invasiva las concentraciones de anticuerpos dependientes del tiempo *in vivo*. Además, se descubrió que el "equilibrio" de la absorción del anticuerpo radiomarcado (por ejemplo, HuA33) en el antígeno (por ejemplo, A33) que expresa los tejidos normales y tumorales se debió principalmente a la concentración de antígeno y tal absorción fue saturable.

Los modelos de dosis actuales usan modelos lineales que no son específicos del paciente. Sin embargo, debido a la capacidad de saturación de la interacción anticuerpo-antígeno como se describió anteriormente, se requeriría un análisis no lineal para la optimización específica del paciente de las estrategias terapéuticas dirigidas a anticuerpos. Por ejemplo, la concentración de A33 en tumores objetivos, la masa total del tumor que expresa A33 y el número total de sitios de unión a A33 pueden variar entre los pacientes. Además, la velocidad de intercambio del mAb anti-A33 al A33 *in vivo*, la concentración tumoral y las relaciones de tejido tumoral al normal del anticuerpo también varían de paciente a paciente. Los últimos parámetros cambian a medida que varía la dosis de anticuerpo (en moles). Como resultado, incluso si se ajusta para la masa corporal, el área de superficie corporal, etc., no existe una dosis de anticuerpo óptima única que se pueda traducir de paciente a paciente.

Por lo tanto, existe la necesidad de un enfoque que optimice la radioinmunoterapia (RIT) para pacientes individuales. La individualización de la terapia tumoral requiere la administración de un trazador previo a la terapia del mAb al paciente, una medición basada en imágenes de sus datos de actividad en el tiempo en sangre, tumor y tejidos normales que expresan antígeno, que ajustan estos datos a un modelo no lineal y la determinación basada en el modelo de la dosis óptima de anticuerpos (en moles) para ese paciente. El documento WO 2014/117001 A1 se refiere a las tetrazinas/transciclooctenos en la síntesis en fase sólida de péptidos marcados.

Resumen de la invención

En la presente descripción se describe un modelo compartimental no lineal mediante el uso de los datos derivados de la PET para determinar los parámetros de mejor ajuste y las cantidades derivadas del modelo para optimizar la biodistribución de anticuerpos antitumorales inyectados por vía intravenosa para el direccionamiento específico al paciente en el cáncer colorrectal. En ciertas modalidades, el modelo que se describe se basa en el anticuerpo A33 para mejorar las metodologías de radioinmunoterapia, que están sujetas a la determinación empírica de la dosis optimizada y la planificación de la dosis mediante estudios laboriosos, que requieren mucho tiempo y son costosos. En ciertas modalidades, el modelo que se describe se basa en el anticuerpo hu11B6 para mejorar las metodologías de radioinmunoterapia, que están sujetas a la determinación empírica de la dosis optimizada y la planificación de la dosis mediante estudios laboriosos, que requieren mucho tiempo y son costosos. En ciertas modalidades, el modelo que se describe se basa en el anticuerpo J591 para mejorar las metodologías de radioinmunoterapia, que están sujetas a la determinación empírica de la dosis optimizada y la planificación de la dosis mediante estudios laboriosos, que requieren mucho tiempo y son costosos. En ciertas modalidades, el modelo que se describe se basa en cualquier anticuerpo para mejorar las metodologías de radioinmunoterapia, que están sujetas a la determinación empírica de la dosis optimizada y la planificación de la dosis mediante estudios laboriosos, que requieren mucho tiempo y son costosos.

El enfoque de modelado compartimental que se describe puede usarse para predecir, según el paciente, la dosis terapéutica óptima de un anticuerpo radiomarcado, que incluye, pero que no se limita al, huA33, la ocupación del antígeno, los tiempos de residencia en tejidos normales y malignos, y el índice terapéutico del tejido con cáncer al normal (por ejemplo, el índice terapéutico de cáncer colorrectal a colon normal). Además, el modelado compartimental no lineal se puede aplicar fácilmente al desarrollo de estrategias como el direccionamiento de múltiples etapas (MST) diseñado para mejorar aún más los índices terapéuticos de RIT. En ciertas modalidades, el enfoque de modelado compartimental no lineal que se describe se usa para predecir la exposición tumoral de quimioterapias, toxinas y otras cargas (por ejemplo, efectores inmunes, sondas fluorescentes, porfirinas, agentes de contraste radiográfico (por ejemplo, metales, agentes de MRI)) que se transportan y se unen a un anticuerpo.

En un aspecto, la invención se direcciona a un método para determinar una dosis óptima de mAb específica para el paciente, el método comprende: administrar a un sujeto un anticuerpo monoclonal (mAb) radiomarcado como trazador previo a la terapia del mAb; obtener imágenes del sujeto para obtener una pluralidad de conjuntos de imágenes adquiridas durante un período de tiempo, en donde cada conjunto de imágenes se adquiere en un momento particular después de la administración del anticuerpo monoclonal radiomarcado, y en donde cada conjunto de imágenes visualiza una acumulación de sangre, tumor, y tejido normal positivo para antígeno; determinar, mediante un procesador de un dispositivo informático, a partir de la pluralidad de conjuntos de imágenes, mediciones de actividad en el tiempo del trazador previo a la terapia del mAb en sangre, tumor y tejido normal que expresa el antígeno para el sujeto; identificar, mediante el procesador, uno o más parámetros de un modelo compartimental no lineal de la cinética/biodistribución del trazador previo a la terapia en el sujeto a partir de las mediciones determinadas de tiempo-actividad para el sujeto, en donde uno o más parámetros comprenden un índice de direccionamiento y/o índice terapéutico; y determinar, mediante el procesador, una dosis de anticuerpo terapéutico óptima específica del paciente (o dosis múltiples) para el sujeto mediante el uso del modelo compartimental no lineal con uno o más parámetros identificados.

En ciertas modalidades, el anticuerpo monoclonal se selecciona del grupo que consiste en el anticuerpo A33, el anticuerpo hu11B6, el anticuerpo J591, trastuzumab, MSTP2109A, Df-IAB2M, cmAb-U36, ibritumomab tiuxetan, bevacizumab, rituximab, cualquier anticuerpo dirigido al receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano (por ejemplo, GSK2849330) y cualquier anticuerpo dirigido contra el antígeno carcinoembrionario humano (por ejemplo, AMG11).

En ciertas modalidades, el radiomarcador se selecciona del grupo que consiste en ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{67}Cu , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{149}Pm , ^{90}Y , ^{213}Bi , ^{103}Pd , ^{109}Pd , ^{159}Gd , ^{140}La , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{169}Yb , ^{175}Yb , ^{165}Dy , ^{166}Dy , ^{67}Cu , ^{105}Rh , ^{111}Ag , ^{89}Zr , ^{225}Ac , ^{131}I , ^{212}Bi y ^{192}Ir . En ciertas modalidades, el radiomarcador comprende el ^{89}Zr . En ciertas modalidades, el radiomarcador comprende el ^{225}Ac . En ciertas modalidades, el radiomarcador comprende el ^{124}I .

En ciertas modalidades, el método comprende además adquirir la pluralidad de conjuntos de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET).

En ciertas modalidades, un primer conjunto de imágenes se adquiere varias horas después de la administración de anticuerpos y al menos un segundo conjunto de imágenes se adquiere hasta 2 semanas después de la administración de anticuerpos.

En ciertas modalidades, el primer conjunto de imágenes se adquiere al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas o al menos 5 horas después de la administración de los anticuerpos.

En ciertas modalidades, el tejido normal positivo a antígeno comprende el tejido del colon (por ejemplo, en donde el

- anticuerpo monoclonal es el anticuerpo A33). En ciertas modalidades, el tejido normal positivo a antígeno comprende el tejido mamario (por ejemplo, en donde el anticuerpo monoclonal es el anticuerpo hu11B6). En ciertas modalidades, los tejidos normales positivos a antígeno comprenden el tejido prostático (por ejemplo, en donde el anticuerpo monoclonal es el anticuerpo J591).
- 5 En ciertas modalidades, el anticuerpo terapéutico es el mismo anticuerpo monoclonal que el trazador previo a la terapia. En ciertas modalidades, el anticuerpo terapéutico es diferente del anticuerpo monoclonal en el trazador previo a la terapia.
- 10 En ciertas modalidades, las mediciones de la actividad en el tiempo del trazador previo a la terapia comprenden uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en una concentración de actividad media del anticuerpo radiomarcado en la sangre, una concentración de actividad media del anticuerpo radiomarcado en el tumor, y una concentración de actividad media del anticuerpo radiomarcado en el tejido normal que expresa el antígeno.
- 15 En ciertas modalidades, el tejido normal que expresa el antígeno comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en tejido intestinal, tejido mamario, tejido prostático, riñón, hígado, glándula salival y pulmón.
- En ciertas modalidades, el método comprende además obtener imágenes del sujeto mediante tomografía computarizada (CT) o imágenes de resonancia magnética (MRI) para determinar la masa tumoral.
- 20 En ciertas modalidades, el procesador determina una concentración de actividad media del anticuerpo radiomarcado en el tumor a partir de una concentración de actividad total multiplicando la masa tumoral por la concentración de actividad total y el tiempo transcurrido después de la etapa de administración.
- 25 En ciertas modalidades, el mAb radiomarcado comprende un radiomarcador con una vida media compatible con mediciones de concentración de actividad basadas en imágenes en tumores y otros tejidos.
- En ciertas modalidades, la vida media es consistente con la velocidad de renovación de la mucosa intestinal en el caso del mAb A33.
- 30 En ciertas modalidades, el mAb radiomarcado se administra durante un período de tiempo de 5 minutos a 20 minutos.
- En ciertas modalidades, la etapa de administración comprende administrar dos o más dosis del trazador previo a la terapia en diferentes momentos, y en donde el método comprende además determinar, mediante el procesador, uno o más tiempos óptimos de administración del trazador previo a la terapia (sin mAb radiomarcado).
- 35 En ciertas modalidades, el trazador previo a la terapia comprende un constructo de anticuerpo tetravalente biespecífico /-anticuerpo [metal-DOTA] (nALDO o huA33-C825) que reacciona con un antígeno y con DOTA-Bn marcado con radiometal (DOTA-Bn: (ácido 2-(4-aminobencil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetrail) tetraacético).
- 40 En ciertas modalidades, el anticuerpo es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en el anticuerpo A33, el anticuerpo hu11B6 y el anticuerpo J591 y el antígeno es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en el A33, el hu11B6 y el J591.
- 45 En ciertas modalidades, el modelo compartimental no lineal comprende uno o más de los siguientes supuestos: (i) no se produce yodo radiactivo libre ni metabolitos de yodo radiactivo del mAb radiomarcado *in vivo*; (ii) no hay una cantidad significativa de mAb radiomarcado libre (no unido) en el tejido normal y en el tejido tumoral; (iii) no hay una disociación significativa del mAb radiomarcado unido del antígeno; y (iv) la constante de velocidad de asociación mAb-antígeno (k_a) es la misma para el antígeno en el tejido normal y en el tumor.
- 50 En ciertas modalidades, el mAb radiomarcado es un miembro seleccionado del grupo que consiste en ^{124}I marcado con anti-A33, ^{89}Zr marcado con anti-hu11B6, Zr^{89} marcado con anti-J591, ^{89}Zr -trastuzumab, ^{89}Zr -MSTP2109A, ^{89}Zr -Df-IAB2M, ^{89}Zr -cmAb-U36, ^{89}Zr -ibritumomab tiuxetan, ^{89}Zr -bevacizumab y ^{89}Zr -rituximab.
- 55 En ciertas modalidades, el antígeno es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en A33, hu11B6, J591, GPA33, calicreína hk2 y membrana específica de próstata (PSMA).
- En ciertas modalidades, el tejido (por ejemplo, cualquier tejido enfermo) es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en tejido intestinal, tejido mamario, tejido prostático, riñón, hígado, glándula salival y pulmón.
- 60 En ciertas modalidades, el método comprende determinar, mediante el procesador, una cuantificación de la internalización y el recambio de una carga de anticuerpos mediante el modelo compartimental no lineal.
- 65 En ciertas modalidades, la carga de anticuerpos comprende un miembro que se selecciona del grupo que consiste en un radiomarcador, un fármaco anticancerígeno, efectores inmunes, sondas fluorescentes, porfirinas, agentes de contraste radiográfico (por ejemplo, metales, agentes de MRI) y citotóxica.

- 5 En ciertas modalidades, el fármaco anti-cáncer comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en calicheamicina, doxirubicina, dolstatina/auristatina, maytansina, emtansina, ravnansina, alfa amanitina, pirolobenzodiazapina, tubulisinas, rituximab, trastuzumab, bevacizumab, anti-huJ591, MSTP2109A, Df-IAB2M, cmAb-U36, ibritumomab tiuxetan, bevacizumab, rituximab, cualquier anticuerpo dirigido al receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano (por ejemplo, GSK2849330) y cualquier anticuerpo dirigido al antígeno carcinoembrionario humano (por ejemplo, AMG11), dasatinib y otros inhibidores de la vía, bevatuzimab, cetuximab y al menos un fármaco representado en la Tabla 2.
- 10 En ciertas modalidades, el radiomarcador comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en ^{225}Ac , ^{177}Lu , ^{211}At , ^{131}I , ^{124}I , ^{90}Y , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{66}Ga y ^{67}Cu .
- 15 En ciertas modalidades, el modelo compartimental no lineal comprende la representación de una interacción del trazador previo a la terapia del mAb con el tejido.
- En ciertas modalidades, la interacción comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en la afinidad dirigida del anticuerpo, la densidad del antígeno y las velocidades de internalización del complejo anticuerpo-antígeno.
- 20 En ciertas modalidades, el modelo compartimental no lineal es como se representa en la Figura 2.
- En ciertas modalidades, la etapa de administración comprende administrar un anticuerpo monoclonal con una primera carga y una segunda carga, el método que comprende además estimar, mediante el procesador, un tiempo de residencia de la primera y la segunda carga de anticuerpos asociadas con el mismo (tipo de) mAb.
- 25 En ciertas modalidades, el método comprende además administrar la dosis terapéutica de anticuerpos (o dosis múltiple) al sujeto.
- En ciertas modalidades, la administración es mediante inyección.
- 30 En ciertas modalidades, el uno o más parámetros comprenden un índice de direccionamiento.
- En ciertas modalidades, el índice de direccionamiento comprende una relación tumor a plasma de integrales de las concentraciones de la actividad tumoral y plasmática.
- 35 En ciertas modalidades, el uno o más parámetros comprenden un índice terapéutico.
- En ciertas modalidades, el índice terapéutico comprende una relación de tejido tumoral al normal derivado de imagen de la PET (por ejemplo, relación de concentración de área bajo la curva (AUC) (%ID/g-h)).
- 40 En ciertas modalidades, el tejido tumoral al normal comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en tumor a mucosa intestinal, tumor a mama, tumor a próstata, tumor a pulmón, tumor a riñón, tumor a hígado, tumor a glándula salival, tumor a médula ósea, tumor a hígado, tumor a pulmón, tumor a riñón, tumor a intestino, tumor a vejiga, tumor a gónadas y tumor a cerebro.
- 45 En otro aspecto, la invención se direcciona a un método para determinar una dosis óptima de mAb específica para el paciente, el método comprende: recibir, por un procesador de un dispositivo informático, una pluralidad de conjuntos de imágenes adquiridas durante un período de tiempo, en donde cada conjunto de imágenes se adquiere en un momento particular después de la administración del anticuerpo monoclonal radiomarcado, y en donde cada conjunto de imágenes visualiza una acumulación de sangre, tumor, y tejido normal positivo a antígeno; determinar, mediante el procesador, a partir de la pluralidad de conjuntos de imágenes, mediciones de actividad en el tiempo del trazador previo a la terapia del mAb en sangre, tumor, y tejido normal positivo a antígeno para el sujeto; identificar, mediante el procesador, uno o más parámetros de un modelo compartimental no lineal de la cinética/biodistribución del trazador previo a la terapia en el sujeto a partir de las mediciones determinadas de actividad en el tiempo para el sujeto, en donde uno o más parámetros comprenden un índice de direccionamiento y/o índice terapéutico; y determinar, mediante el procesador, una dosis terapéutica óptima de anticuerpos (o dosis múltiple) para el sujeto mediante el uso del modelo compartimental no lineal con uno o más parámetros identificados.
- 50 En ciertas modalidades, el método comprende además adquirir la pluralidad de conjuntos de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET).
- 55 En ciertas modalidades, un primer conjunto de imágenes se adquiere varias horas después de la administración posterior del anticuerpo y al menos un segundo conjunto de imágenes se adquiere hasta 2 semanas después de la administración del anticuerpo.
- 60 En ciertas modalidades, el primer conjunto de imágenes se adquiere al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas o al menos 5 horas después de la administración posterior del anticuerpo.
- 65

En ciertas modalidades, el tejido normal positivo a antígeno comprende el tejido de colon (por ejemplo, en donde el anticuerpo monoclonal radiomarcado comprende el anticuerpo A33). En ciertas modalidades, el tejido normal positivo a antígeno comprende el tejido mamario (por ejemplo, en donde el anticuerpo monoclonal radiomarcado comprende el anticuerpo hu11B6). En ciertas modalidades, el tejido normal positivo a antígeno comprende el tejido de próstata (por ejemplo, en donde el anticuerpo monoclonal radiomarcado comprende el anticuerpo J591).

En ciertas modalidades, el anticuerpo terapéutico es el mismo anticuerpo monoclonal que el trazador previo a la terapia. En ciertas modalidades, el anticuerpo terapéutico es diferente del anticuerpo monoclonal en el trazador previo a la terapia.

En ciertas modalidades, el uno o más parámetros comprenden un índice de direccionamiento.

En ciertas modalidades, el índice de direccionamiento comprende una relación tumor a plasma de integrales de las concentraciones de la actividad tumoral y plasmática.

En ciertas modalidades, el uno o más parámetros comprenden un índice terapéutico.

Los elementos de las modalidades que implican un aspecto de la invención (por ejemplo, métodos) pueden aplicarse en las modalidades que implican otros aspectos de la descripción (por ejemplo, sistemas), y viceversa.

Definiciones

Para que la presente descripción pueda entenderse más fácilmente, primero se definen ciertos términos. Las definiciones adicionales para los siguientes términos y otros términos se establecen a lo largo de la descripción.

En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique de cualquier otra manera. Como se usa en esta solicitud, el término "comprende" y las variaciones del término, tales como "que comprende" y "comprende", no pretenden excluir otros aditivos, componentes, enteros o etapas. Como se usa en esta solicitud, los términos "cerca de" y "aproximadamente" se usan como equivalentes. Cualquier número usado en esta solicitud con o sin cerca de/aproximadamente tiene la intención de cubrir cualquier fluctuación normal apreciada por un experto en la técnica relevante. En ciertas modalidades, el término "aproximadamente" o "alrededor de" se refiere a un intervalo de valores que se encuentran dentro del 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en cualquier dirección (mayor o menor que) del valor de referencia indicado a menos que se indique de cualquier otra manera o sea evidente por el contexto (excepto donde dicho número excedería el 100 % de un valor posible).

"Administración": el término "administración" se refiere a la introducción de una sustancia en un sujeto. En general, se puede utilizar cualquier ruta de administración que incluya, por ejemplo, parenteral (por ejemplo, intravenosa), oral, tópica, subcutánea, peritoneal, intraarterial, inhalación, vaginal, rectal, nasal, introducción en el líquido cefalorraquídeo o instilación en los compartimentos del cuerpo. En algunas modalidades, la administración es oral. Adicionalmente o alternativamente, en algunas modalidades, la administración es parenteral. En algunas modalidades, la administración es intravenosa.

"Aproximadamente": Como se usa en la presente descripción, el término "aproximadamente" o "alrededor de", como se aplica a uno o más valores de interés, se refiere a un valor que es similar a un valor de referencia establecido. En ciertas modalidades, el término "aproximadamente" o "alrededor de" se refiere a un intervalo de valores que se encuentran dentro del 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en cualquier dirección (mayor o menor que) del valor de referencia indicado a menos que se indique de cualquier otra manera o sea evidente por el contexto (excepto donde dicho número excedería el 100 % de un valor posible).

"Biocompatible": El término "biocompatible", como se usa en la presente descripción, pretende describir los materiales que no provocan una respuesta perjudicial sustancial *in vivo*. En ciertas modalidades, los materiales son "biocompatibles" si no son tóxicos para las células. En ciertas modalidades, los materiales son "biocompatibles" si su adición a las células *in vitro* da como resultado una muerte celular menor o igual al 20 %, y/o su administración *in vivo* no induce inflamación u otros efectos adversos similares. En ciertas modalidades, los materiales son biodegradables.

"Biodegradable": Como se usa en la presente descripción, los materiales "biodegradables" son aquellos que, cuando se introducen en las células, se descomponen mediante maquinaria celular (por ejemplo, degradación enzimática) o por hidrólisis en componentes que las células pueden reutilizar o eliminar sin efectos tóxicos significativos. En las celdas. En ciertas modalidades, los componentes generados por la descomposición de un material biodegradable no inducen inflamación y/ u otros efectos adversos *in vivo*. En algunas modalidades, los materiales biodegradables se descomponen enzimáticamente. Alternativa o adicionalmente, en algunas modalidades, los materiales biodegradables se descomponen por hidrólisis. En algunas modalidades, los materiales poliméricos biodegradables se descomponen en sus componentes poliméricos. En algunas modalidades, la descomposición de materiales biodegradables (que incluyen, por ejemplo, materiales poliméricos biodegradables) incluye la hidrólisis de los enlaces éster. En algunas modalidades, la descomposición de los materiales (incluidos, por ejemplo, materiales poliméricos biodegradables) incluye la escisión de los enlaces de

uretano.

"Portador": Como se usa en la presente descripción, "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el compuesto. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluidos los de petróleo, origen animal, vegetal o sintético, tales como el aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua o las soluciones salinas de solución acuosa y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol se emplean preferentemente como portadores, particularmente para soluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin.

"Excipiente": Como se usa en la presente descripción, el término "excipiente" se refiere a un agente no terapéutico que puede incluirse en una composición farmacéutica, por ejemplo, para proporcionar o contribuir a una consistencia deseada o efecto estabilizador. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen, por ejemplo, almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares.

"Imagen": Como se usa en la presente descripción, una "imagen" incluye cualquier representación visual, tal como una foto, un cuadro de video, una transmisión de video, así como cualquier análogo electrónico, digital o matemático de una foto, cuadro de video o transmisión de video. Cualquier aparato descrito en la presente descripción, en ciertas modalidades, incluye una pantalla para visualizar una imagen o cualquier otro resultado producido por el procesador. Cualquier método descrito en la presente descripción, en ciertas modalidades, incluye una etapa de mostrar una imagen o cualquier otro resultado producido mediante el método. Una imagen puede representarse como un conjunto de datos en dos o tres dimensiones y/o puede mostrarse como una o más representaciones bidimensionales, o como una representación tridimensional.

"Radiomarcado": Como se usa en la presente descripción, "radiomarcado" se refiere a un resto que comprende un isótopo radiactivo de al menos un elemento. Los ejemplos de radiomarcadores adecuados incluyen, pero que no se limitan a, los descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el radiomarcador es uno usado en la tomografía por emisión de positrones (PET). En algunas modalidades, el radiomarcador es uno usado en la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT). En algunas modalidades, los radioisótopos comprenden ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{67}Cu , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{149}Pm , ^{90}Y , ^{213}Bi , ^{103}Pd , ^{109}Pd , ^{159}Gd , ^{140}La , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{169}Yb , ^{175}Yb , ^{165}Dy , ^{166}Dy , ^{67}Cu , ^{105}Rh , ^{111}Ag , ^{89}Zr , ^{225}Ac , ^{211}At , ^{131}I , ^{131}I , ^{212}Bi y ^{192}Ir .

"Sustancialmente": Como se usa en la presente descripción, el término "sustancialmente", y los equivalentes gramaticales, se refiere a la condición cualitativa de exhibir la extensión o grado total o casi total de una característica o propiedad de interés. Un experto en la técnica entenderá que los fenómenos biológicos y químicos rara vez, si es que llegan a su fin, se completan y/o se completan o logran o evitan un resultado absoluto.

"Sujeto": Como se usa en la presente descripción, el término "sujeto" incluye humanos y mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, cerdos, gatos, perros y caballos). En muchas modalidades, los sujetos son mamíferos, particularmente primates, especialmente humanos. En algunas modalidades, los sujetos son ganado tal como ganado vacuno, ovejas, cabras, vacas, cerdos y similares; aves de corral tales como pollos, patos, gansos, pavos y similares; y animales domesticados, particularmente mascotas tales como perros y gatos. En algunas modalidades (por ejemplo, particularmente en contextos de investigación), los sujetos mamíferos serán, por ejemplo, roedores (por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres), conejos, primates o cerdos, tales como cerdos endogámicos y similares.

"Agente terapéutico": Como se usa en la presente descripción, la frase "agente terapéutico" se refiere a cualquier agente que tiene un efecto terapéutico y/o provoca un efecto biológico y/o farmacológico deseado, cuando se administra a un sujeto.

"Tratamiento": Como se usa en la presente descripción, el término "tratamiento" (también "tratar" o "que trata") se refiere a cualquier administración de una sustancia que alivia parcial o completamente, mejora, revive, inhibe, retrasa la aparición de, reduce la gravedad de, y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas, características y/o causas de una enfermedad, trastorno y/o afección en particular. Tal tratamiento puede ser de un sujeto que no muestra signos de la enfermedad, trastorno y/o afección relevante y/o de un sujeto que exhibe solo signos tempranos de la enfermedad, trastorno y/o condición. Alternativa o adicionalmente, tal tratamiento puede ser de un sujeto que exhibe uno o más signos establecidos de la enfermedad, trastorno y/o condición relevante. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de un sujeto que ha sido diagnosticado que padece la enfermedad, trastorno y/o afección relevante. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de un sujeto que se sabe que tiene uno o más factores de susceptibilidad que se correlacionan estadísticamente con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, trastorno y/o afección relevante.

Los dibujos se presentan en la presente descripción con fines ilustrativos, no limitativos.

Breve descripción de los dibujos

Los anteriores y otros objetos, aspectos, características y ventajas de la presente descripción se harán más evidentes y se entenderán mejor haciendo referencia a la siguiente descripción tomada de acuerdo con los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 muestra las imágenes de la PET coronal de un paciente con cáncer colorrectal metastásico al hígado

a los 2 días y a los 7 días después de la inyección del mAb ^{124}I -huA33. Las imágenes que se muestran son proyecciones de máxima intensidad (MIP). La imagen de 2 días muestra dos focos de alta absorción en el hígado (flecha simple) y flexión esplénica (flecha doble) correspondientes a lesiones metastásicas conocidas y algo de absorción en el intestino. A los 7 días, hay una absorción persistente en las metástasis hepáticas y una absorción prominente en el intestino normal (flecha triple). Para este paciente, las concentraciones de A33 derivadas del modelo en el tumor e intestino normal fueron de 500 nM y 20 nM, respectivamente, y las ocupaciones máximas de A33 del 10 % y 1 %, respectivamente. Estos valores de ocupación están en el extremo inferior del intervalo para la cohorte de pacientes como se muestra en la Tabla 1.

La Figura 2 muestra un modelo compartimental no lineal del mAb anti-A33 administrado por vía sistémica en pacientes con tumores que expresan A33. Los corchetes indican las concentraciones (en M), los índices 1, 2 y 3 corresponden a plasma, intestino normal y tumor, respectivamente (como se indica), $k(i, j)$ es la velocidad de cambio fraccional del mAb anti-A33 al compartimento i desde el compartimento j (en /h), Q_i es la cantidad de mAb anti-A33 en el compartimento i (en moles), V_i es el volumen del compartimento i (en l) (equivalente a la masa de tejido i en kg), $k(0, i)$ es la velocidad de eliminación del ^{124}I -mAb del compartimento i (en /h), Flujo (i, j) es la velocidad de cambio absoluta del mAb anti-A33 al compartimento i del compartimento j (en moles /h), y k_a es la constante de velocidad de asociación para la unión del mAb anti-A33 a A33 (en /M/h). La evaluación de los valores de los diversos parámetros "k" en el modelo para pacientes específicos se realiza mediante el del modelo a los datos de la actividad en el tiempo medidos del paciente, es decir, resolviendo el sistema de ecuaciones diferenciales en la Figura 2.

La Figura 3 muestra los datos de la actividad en el tiempo %ID/g frente al tiempo posterior a la inyección) para plasma, tumor colorrectal que expresa A33 y colon normal después de la inyección intravenosa del ^{124}I -A33 en un paciente con cáncer colorrectal. Los puntos representan los datos medidos y las curvas los datos derivados del modelo de "mejor ajuste" obtenidos mediante el uso del modelo de la Figura 2. Para este caso, las concentraciones de tumor derivado del modelo de mejor ajuste y las concentraciones de A33 de colon normal fueron de 2,0 nM y 4,5 nM, respectivamente, y la velocidad de la constante de asociación anticuerpo-antígeno de $6,5 \times 10^{-9}$ /M/h.

La Figura 4 es un diagrama de bloques de un entorno de red de ejemplo para usar en los métodos y sistemas para el análisis de datos de espectrometría, de acuerdo con una modalidad ilustrativa.

La Figura 5 es un diagrama de bloques de un dispositivo informático de ejemplo y un dispositivo informático móvil de ejemplo, para su uso en modalidades ilustrativas de la invención.

La Figura 6 muestra que las biodistribuciones (o el porcentaje de la actividad administrada por gramo de tejido, %IA/g) a las 244 horas después de la administración del ^{89}Zr -DFO-hu11B6 y el anticuerpo ^{225}Ac -DOTA-hu11B6 dirigido al cáncer de mama en ratones portadores de xenoinjertos de tumor de mama BT474 humano se muestran, dentro de un error experimental, idénticos (lg-int: intestino grueso; sm-int: intestino delgado).

La Figura 7 muestra una modalidad del modelo compartimental no lineal aplicado a una comparación cuantitativa de la absorción absoluta y el recambio de anticuerpos en el cáncer de próstata (PCa) del anticuerpo J591 del antígeno prostático específico de membrana (PSMA) marcado con ^{89}Zr (o ^{89}Zr -J591).

Descripción Detallada

A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, que incluyen o comprenden componentes específicos, o cuando se describen métodos que tienen, que incluyen o que comprenden etapas específicas, se contempla que, adicionalmente, se describen composiciones que consisten esencialmente en, o consisten en los componentes enumerados, y que existen métodos de acuerdo con la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento enumeradas.

Debe entenderse que el orden de las etapas u orden para realizar cierta acción es irrelevante mientras la invención permanezca operable. Además, se pueden realizar dos o más etapas o acciones simultáneamente.

La mención en la presente descripción de cualquier publicación, por ejemplo, en la sección de Antecedentes, no es una admisión de que la publicación sirve como técnica anterior con respecto a cualquiera de las reivindicaciones presentadas en la presente descripción. La sección de Antecedentes se presenta con fines de claridad y no pretende ser una descripción de la técnica anterior con respecto a ninguna reivindicación.

La especificidad molecular de los anticuerpos monoclonales (mAbs) direccionados contra los antígenos tumorales ha demostrado ser efectiva para la terapia dirigida contra cánceres humanos, como lo demuestra una creciente lista de productos farmacológicos exitosos basados en anticuerpos.

En la presente descripción se describe un modelo compartimental no lineal mediante el uso de los datos derivados de la tomografía por emisión de positrones (PET) para determinar los parámetros de "mejor ajuste" y las cantidades derivadas del modelo para optimizar la biodistribución de anticuerpos antitumorales marcados-radiomarcados inyectados por vía intravenosa. Como ejemplo de este paradigma, se realizaron imágenes cuantitativas y análisis cinéticos del mAb humanizado anti-A33 (también conocido como "A33") en pacientes con cáncer colorrectal ($n = 11$). Se obtuvieron escáneres PET de todo el cuerpo de las muestras de A33 marcadas con ^{124}I y de las muestras de sangre, y los datos de actividad en el tiempo de tejido resultantes para cada paciente se ajustaron a un modelo compartimental no lineal mediante el uso del código de ordenador SAAM II (Simulación, Análisis y Modelado). Se observó acuerdo entre los parámetros ajustados y medidos de la absorción tumoral, la absorción "fuera del objetivo"

en la mucosa intestinal, el aclaramiento sanguíneo, los niveles de antígeno tumoral y el porcentaje de ocupación de antígeno.

5 Este enfoque se aplicó a, pero que no se limita a, varios sistemas antígeno-anticuerpo en tumores humanos para los cuales se estimaron las masas de tumor que expresan antígeno y los tejidos normales. Además, este enfoque se usó para medir la cinética de anticuerpos con PET. Por lo tanto, este enfoque puede permitir derivar una dosis óptima de mAb específica para el paciente (en mmol, por ejemplo) basándose en el modelo no lineal de "mejor ajuste" resultante de cada paciente.

10 En ciertas modalidades, la metodología descrita se puede aplicar a las estrategias de direccionamiento de múltiples etapas en donde primero se administra un mAb no radiomarcado seguido de un reactivo radiomarcado que reacciona de forma cruzada con ese mAb, así como también un mAb directamente radiomarcado.

15 En ciertas modalidades, el radiomarcador se monitoriza y/o se forma una imagen (por ejemplo, mediante PET o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT)). Los ejemplos de radiomarcadores que se pueden usar incluyen emisores beta (por ejemplo, ¹⁷⁷Luteium) y emisores alfa (por ejemplo, ²²⁵Ac). En ciertas modalidades, se usan uno o más de los siguientes radioisótopos: ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Ga, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ⁶⁷Cu, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁷Lu, ¹⁴⁹Pm, ⁹⁰Y, ²¹³Bi, ¹⁰³Pd, ¹⁰⁹Pd, ¹⁵⁹Gd, ¹⁴⁰La, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ¹⁶⁹Yb, ¹⁷⁵Yb, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Dy, ⁶⁷Cu, ¹⁰⁵Rh, ⁸⁹Zr, ²²⁵Ac, ¹³¹I, ²¹²B y ¹⁹²Ir.

20 En ciertas modalidades, se usa un quelante, por ejemplo, el ácido 1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2] hexadecano-4,1 1-diil)diacético (CB-TE2A); la desferoxamina (DFO); el ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA); el 1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano-1,4,7, el ácido 10-tetraacético (DOTA); el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); el ácido etilenglicolbis(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA); el ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,4,8,11-tetraacético (TETA); el etilenbis-(2-4 hidroxifenilglicina) (EHPG); el 5-C1-EHPG; el 5Br-EHPG; el 5-Me-EHPG; el 5t-Bu-EHPG; el 5-sec-Bu-EHPG; el ácido pentaacético de benzodietilentriamina (benzo-DTPA); el dibenzo-DTPA; el fenil-DTPA, el difenil-DTPA; el bencil-DTPA; el dibencil DTPA; el ácido bis-2 (hidroxibencil)-etileno-diaminediacético (HBED) y sus derivados; el Ac-DOTA; el benzo-DOTA; el dibenzo-DOTA; el ácido 1,4,7-triazaciclono-nano N,N',N"-triacético (NOTA); el benzo-NOTA; el benzo-TETA, el benzo-DOTMA, donde DOTMA es el 1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano-1, 4, 7,10-tetra(ácido metiltetraacético), el benzo-TETMA, donde TETMA es el 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,4,8,11- (ácido metiltetraacético); los derivados del ácido 1,3-propilendiaminotetraacético (PDTA), el ácido trietiltetraaminahexaacético (TTHA), los derivados del 1,5,10-N,N',N"-tris(2,3-dihidroxibenzoil)-tricatecolato (LICAM); y el 1,3,5-N,N',N"-tris(2,3-dihidroxibenzoil)aminometilbenceno (MECAM) u otros quelantes metálicos.

35 En ciertas modalidades, el par radioisótopo-quelante es ⁸⁹Zr-DFO. En ciertas modalidades, el par radioisótopo-quelante es ²²⁵Ac-DOTA. En ciertas modalidades, el par radioisótopo-quelante es ¹⁷⁷Lu-DOTA. En ciertas modalidades, el par radioisótopo-quelante es ⁶⁸Ga-DOTA. En ciertas modalidades, se usan otros quelantes-radioisótopos diagnósticos, terapéuticos y/o teranósticos.

40 En la presente descripción se describe un modelo cinético basado en PET que proporciona parámetros clave con respecto a la absorción *in vivo* en el tejido tumoral y el normal. Como se describió anteriormente, la capacidad de saturación de la interacción anticuerpo-antígeno requiere un análisis no lineal para la optimización específica del paciente de estrategias terapéuticas dirigidas a los anticuerpos. Como un ejemplo, en la presente descripción se describe el desarrollo y la validación inicial de un modelo compartimental no lineal de la biodistribución y la cinética *in vivo* del huA33 basado en imágenes PET del ¹²⁴I-huA33. Se incluyen otros ejemplos mediante el uso de varios anticuerpos para validar adicionalmente el modelo compartimental no lineal que se describe.

50 Rutinariamente, los mAbs radiomarcados se administran a pacientes en una sola dosificación predeterminada (por ejemplo, tal como de 10 mg). Sin embargo, la dosificación óptima específica del paciente (por ejemplo, la dosis que maximiza la absorción en un tumor objetivo y minimiza la absorción en órganos normales no objetivos) puede diferir ampliamente entre los pacientes (tal vez en varios órdenes de magnitud) de este valor predeterminado, en dependencia de parámetros dependientes del paciente tales como el peso corporal del paciente, la masa del tumor y la concentración del antígeno en el tumor objetivo, entre muchos otros parámetros.

55 La imagen de la PET no invasiva en serie de la absorción de anticuerpos radiotrazadores dirigidos y el metabolismo posterior (por ejemplo, flujo de salida del sitio positivo a antígeno) se usó junto con estimaciones de las características biológicas de la interacción antígeno objetivo radiomarcado (por ejemplo, afinidad dirigida del anticuerpo, densidad de antígeno, velocidad de internalización del complejo anticuerpo-antígeno) para cuantificar la internalización y el recambio de una carga de anticuerpos (por ejemplo, en donde la carga comprende un radiomarcador, citotoxina, efectores inmunes, sondas fluorescentes y/o porfirinas) mediante el uso de modelos compartimentales no lineales. Esto mejora las prácticas actuales de radioinmunoterapia (RIT) y conjugados de fármacos citotóxicos con anticuerpos porque la residencia tumoral del radioisótopo de diagnóstico y el modelado cinético posterior pueden usarse para estimar los tiempos de residencia de cargas alternativas asociadas con el mismo anticuerpo dirigido o para evaluar el impacto potencial de aumentar la dosis de anticuerpo dirigido en la absorción de carga y el tiempo de residencia.

65 Dos isótopos emisores de positrones de larga duración usados clínicamente, por ejemplo, ⁸⁹Zr y ¹²⁴I tienen diferencias

en el destino biológico después de la absorción intracelular, tal como "residualizante" y "no residual", respectivamente. La evaluación por parejas de las variantes radiomarcadas (tal como "residualizante" y "no residualizante", respectivamente) del mismo anticuerpo dirigido en modelos animales preclínicos puede ser útil para estimar la respuesta diferencial del metabolismo del trazador y cuantificar el recambio del anticuerpo unido, guiando así el tratamiento personalizado en los pacientes.

Como un ejemplo, la elección del antígeno A33 como objetivo *in vivo* se basó en las características de la interacción antígeno-anticuerpo. Se pueden usar otros antígenos. La expresión de la glucoproteína transmembrana A33 se limita a los cánceres humanos normales de intestino y colon (95 %), gástricos (95 %) y pancreáticos (50 %). Tras la unión del mAb anti-A33, el complejo anticuerpo-antígeno no internalizado resultante persiste en la superficie celular durante varias semanas. Este tiempo de residencia en la membrana es largo en comparación con otros complejos anticuerpo-antígeno, y hace que el mAb anti-A33 sea particularmente atractivo para la solicitud para RIT. Por el contrario, el recambio de las células que expresan A33 en el intestino normal es rápido, y ocurre cada 5-6 días por exfoliación de las células de la mucosa en el lumen intestinal. Esta combinación de larga persistencia del antígeno en la superficie de las células tumorales, una importante acumulación de antígenos "fuera del objetivo" en el colon, el alto porcentaje de absorción en el tumor y la seguridad demostrada y la tolerabilidad de múltiples administraciones en humanos hicieron del sistema antígeno-anticuerpo A33 un modelo adecuado para estudios iniciales con el enfoque de modelado cinético no lineal basado en PET. Otros sistemas antígeno-anticuerpo también se describen en la presente descripción.

El enfoque de modelado compartimental descrito en la presente descripción puede usarse para predecir, según el paciente, la dosis terapéutica óptima de anticuerpos radiomarcados (por ejemplo, HuA33), así como la ocupación del antígeno, los tiempos de residencia en los tejidos normales y malignos, y el índice terapéutico de tejido con cáncer al normal (por ejemplo, colorrectal). En ciertas modalidades, el índice terapéutico se define como la relación de la concentración acumulada de actividad del tejido tumoral al normal derivado de imagen de PET (por ejemplo, mucosa intestinal, mama, próstata, pulmón, riñón, hígado, glándula salival) (%ID/g-h).

Además, este modelo compartimental no lineal se puede aplicar fácilmente al desarrollo de estrategias tales como el direccionamiento de múltiples etapas (MST) diseñado para mejorar aún más los índices terapéuticos de RIT. Este modelo compartimental no lineal no se limita al huA33 radiomarcado, sino que también se puede aplicar a varios anticuerpos radiomarcados, incluidos, pero que no se limita al, hu11B6 y J591, y otros (por ejemplo, toxinas, efectores inmunes, sondas fluorescentes, porfirinas, agentes de contraste radiográfico (por ejemplo, metales, agentes de MRI)) como se describe en la presente descripción.

En el contexto de las estrategias de MST, hay tres etapas generales: la administración del anticuerpo no radioactivo que se dirige y localiza específicamente en el tumor; un agente clarificante, que es un reactivo no radioactivo (por ejemplo, estreptavidina) que se une a cualquier anticuerpo que aún esté en circulación y, por lo tanto, acelera su eliminación de la sangre; y, finalmente, una pequeña molécula portadora radiactiva que se elimina rápidamente de la circulación (en virtud de su pequeño tamaño) o se une al anticuerpo ya localizado en el tumor. De esta manera, el suministro de radiactividad y, por lo tanto, la dosis de radiación a todos los tejidos normales (por ejemplo, todos los tejidos distintos del tumor) se minimiza mediante el suministro de radiactividad y la dosis de radiación al tumor se maximiza.

En ciertas modalidades, las estrategias de MST, primero se administra un mAb no radiomarcado seguido de un reactivo radiomarcado que reacciona de forma cruzada con ese mAb, así como también un mAb directamente radiomarcado.

Ejemplos Experimentales

Ejemplo 1: Modelado compartimental no lineal del mAb anti-A33 radiomarcado

Para el análisis actual, se analizaron muestras de sangre en serie, recuento de plasma e imágenes de PET de cuerpo entero hasta aproximadamente 1 semana después de la inyección intravenosa de 10 mg del mAb anti-A33 humanizado (huA33) marcado con 10 mCi de ¹²⁴I en cada uno de 11 pacientes con cáncer colorrectal. Los datos cinéticos resultantes para cada paciente se ajustaron a un modelo compartimental mediante el uso del programa SAAM II (Simulación, Análisis y Modelado) como se muestra en la Figura 2. La Figura 3 muestra los datos de tiempo-actividad medidos y predichos por el modelo para un paciente en la cohorte actual. Por ejemplo, el análisis compartimental no lineal arrojó una bondad de ajuste del modelo a los datos medidos de tiempo-actividad; la bondad de ajuste del modelo a los datos cinéticos de este paciente es típica de eso para los 11 pacientes analizados. Para 10 de los 11 pacientes, el estadístico Z indicó que los ajustes del modelo eran estadísticamente aceptables a un nivel de significación del 5 %. La validez de este modelo se corrobora aún más por el acuerdo entre la concentración de antígeno en el tumor derivado del modelo y los estudios de unión *in vitro* de las fracciones de la membrana celular obtenidas de muestras de tumor resecado, como lo describió O'Donoghue y otros, 2011. Entre los tres pacientes de la cohorte para quienes se realizó el último análisis, las concentraciones de antígeno derivadas del modelo y derivadas del estudio promedio de unión fueron 30 nM y 45 nM, 45 nM y 54 nM, y 15 nM y 6,1 nM. Los parámetros del modelo de "mejor ajuste" para la cohorte de 11 pacientes se resumen en la Tabla 1.

En contraste con la cinética típica, "no saturable", el modelo presentado en la Figura 2 es no lineal. Como resultado de la unión saturable del mAb anti-A33 a los sitios antigénicos A33 que generalmente son característicos de las interacciones anticuerpo-antígeno, la velocidad de intercambio para la unión del mAb al antígeno disminuye progresivamente a medida que un número creciente de sitios antigénicos está ocupado por el anticuerpo. Las implicaciones prácticas de la no linealidad de las interacciones anticuerpo-antígeno para el direccionamiento inmune y la capacidad de modelar de manera predictiva estas interacciones en una base individual para cada paciente son importantes. Por ejemplo, la concentración de A33 en tumores objetivo, la masa total del tumor que expresa A33 y el número total de sitios de unión a A33 pueden variar ampliamente entre los pacientes. Además, la velocidad de intercambio del mAb anti-A33 a A33 *in vivo*, la concentración tumoral y las relaciones de tejido tumoral al normal del anticuerpo también varían. La variación también ocurre debido a la dosis de anticuerpo (en moles). Como resultado, no existe una única dosis óptima de anticuerpo que sea traducible de paciente a paciente, incluso ajustada para la masa corporal, el área de superficie corporal, etc. Más bien, un enfoque más racional para optimizar la RIT requiere la administración de un trazador previo a la terapia del mAb para el paciente, una medición basada en imágenes de sus datos de actividad en el tiempo en sangre, tejidos normales que expresan antígeno, el ajuste de estos datos al modelo no lineal y determinación basada en el modelo de la óptima dosis de anticuerpos (en moles) para ese paciente. La dosis óptima de anticuerpo específica para el paciente para la RIT es la que produce las relaciones máximas de concentración de área bajo la curva (AUC) de tejido tumoral al normal y, por lo tanto, el índice terapéutico del tejido tumoral al normal. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 2, simulaciones por ordenador mediante el uso de los parámetros del modelo de "mejor ajuste" para los pacientes cuyas imágenes se muestran en la Figura 1 indican que el direccionamiento tumoral del mAb huA33, expresado como las relaciones de concentración de AUC de tumor a colon normal y de tumor a plasma, puede casi duplicarse aumentando la dosis administrada de anticuerpo de 10 a 50 mg. Sin embargo, habría poco aumento adicional con un aumento adicional en la dosis de anticuerpos (datos no mostrados). Por lo tanto, una vez que se ha deducido un modelo de "mejor ajuste" para la cinética del trazador específico para el paciente, la dosis óptima de mAb se puede determinar mediante la simulación del modelo de cinética de tejido normal que expresa el tumor, la sangre y el antígeno (incluidas las AUC) para diferentes, variadas sistemáticamente dosis de mAb.

Tabla 1

Parámetros del Modelo de "Mejor Ajuste" y Cantidades Derivadas del Modelo para el mAb Humanizado ¹²⁴ I-anti-A33 Inyectado por Inyección Intravenosa en Pacientes con Cáncer Colorrectal (n = 11)			
	Media	Desviación Estándar	Intervalo
Concentración de A33 en el intestino normal, Total [A33] ₂ (nM)	96	267	5 - 900
Concentración de A33 en el tumor, Total [A33] ₃ (nM)	140	225	2 - 650
Contante de velocidad de asociación (mAb Anti-A33)-A33, k _a (M/h)	6,1x10 ¹⁰	2,8x10 ¹⁰	6,5x10 ⁹ – 1,1x10 ¹¹
Velocidad de eliminación del ¹²⁴ I-mAb del plasma, k(0,1) (/h)	0,012	0,0023	0,0093 – 0,018
Velocidad de eliminación del ¹²⁴ I-mAb del intestino normal, k(0,2) (/h)	0,0056 ^a	0,007	0 – 0,02
Velocidad de eliminación del ¹²⁴ I-mAb del tumor, k(0,3) (/h)	0,0033 ^a	0,0078	0 - 0,020
Relación de concentración en AUC de tumor a plasma (%ID/g-h) ^b	6,1	8,8	0,16 - 26
Relación de concentración en AUC de la mucosa intestinal tumoral a normal (%ID/g-h) ^{b, c}	4,5	5,1	0,13 - 16
Ocupación máxima de A33 (%) ^d			
Tumor	53	41	1 - 100
Colon normal	27	17	0,30 - 43

^a Solo 1 de los 11 pacientes tuvo una velocidad de eliminación del intestino normal de 0, mientras que 8 de los 11 pacientes tuvieron una velocidad de eliminación del tumor de 0.

^b Corregido para la desintegración radiactiva de ¹²⁴I hasta el momento de la inyección.

^c La mucosa (masa supuesta en todos los pacientes: 7 g) es el componente que expresa A33 de la pared intestinal.

^d Valor máximo del porcentaje del total de sitios antigénicos A33 con el mAb humanizado ¹²⁴I-anti-A33 unido.

En trabajos recientes que demuestran la utilidad del modelado no lineal en la caracterización de reactivos inmunes *in vivo*, se caracterizaron las afinidades de unión y la cinética de internalización de ⁸⁹Zr-cG250 y ¹²⁴I-cG250, un anticuerpo quimérico direccionado contra la anhidrasa carbónica IX (CAIX), en un modelo de xenoinjerto de carcinoma humano de células renales en ratones (SK-RC-38) mediante imágenes de PET en serie y modelado no lineal. Este trabajo se describe en Cheal SM, Punzalan B, Doran MG, y otros: Pairwise comparison of ⁸⁹Zr- and ¹²⁴I-labeled cG250 based on positron emission tomography imaging and nonlinear immunokinetic modeling: *in vivo* carbonic anhydrase IX receptor binding and internalization in mouse xenografts of clear-cell renal cell carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging.

41: 985-94, 2014, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad. ^{89}Zr - y ^{124}I -cG250 demostraron velocidades de unión e internalización de las células tumorales prácticamente idénticas, pero con retenciones tumorales marcadamente diferentes. Las estimaciones de recambio del complejo cG250-CAIX fueron de $1,35\text{-}5,51 \times 10^{12}$ moléculas por hora por gramo de tumor (con 20 % de los receptores internalizados por hora), y la relación de átomos de ^{124}I -a- ^{89}Zr liberados por unidad de tiempo por el tumor fue de 18.

Las propiedades de A33 y otros antígenos, como un objetivo antigénico pueden ser explotadas y el paradigma anterior para la RIT individualizado, incluyendo RIT basada en MST, de cáncer colorrectal y tumores sólidos en general, puede extenderse. Como muestran los datos en la Tabla 1, el mAb anti-A33 marcado directamente produce típicamente relaciones de tejido tumoral al normal del orden de solo varios a uno o menos, lo que puede ser inadecuado para una RIT segura y efectiva. La fisiología de las células normales que expresan A33 convierte a A33 en un objetivo ejemplar para la RIT de cáncer de colon basada en MST. Mediante la disociación temporal de la administración del constructo del mAb A33 (por ejemplo, el mAb con estreptavidina o una construcción de anticuerpo bifuncional) y el radionúclido terapéutico, se evita la irradiación potencial limitante de la terapia de las células de la cripta intestinal porque las células de la cripta de unión del mAb A33 se vuelven y reemplazan antes de la administración del radionúclido portador (por ejemplo, quelante de metal-biotina) diseñado para unirse al complejo A33-mAb.

La estrategia de MST puede utilizar un constructo de anticuerpo anti-A33/- [metal-DOTA] tetravalente biespecífico (nALDO) que reacciona con el A33 y con el DOTA-Bn marcado con un radiometal (DOTA-Bn: (ácido(2-(4-aminobencilo)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetrail)tetraacético). En particular, estos resultados demuestran que la adquisición y el modelado no lineal preciso de los datos cinéticos de A33 y los constructos inmunes dirigidas a los tumores son clínicamente prácticas. Además, el modelo utilizado en el análisis actual es adaptable a MST y, por lo tanto, puede usarse para predecir no solo la dosis óptima (en moles) específica del paciente del constructo, sino también los tiempos óptimos de administración del agente clarificador y del radionúclido portador. Los resultados actuales demuestran un avance prácticamente alcanzable en la terapia personalizada contra el cáncer. Dos isótopos emisores de positrones de larga duración utilizados clínicamente ^{89}Zr y ^{124}I tienen diferencias en el destino biológico después de la absorción intracelular, como "residualizante" y "no residualizante", respectivamente. La evaluación por parejas de las variantes radiomarcadas (tal como "residualizante" y "no residualizante", respectivamente) del mismo anticuerpo dirigido en modelos animales preclínicos puede ser útil para estimar la respuesta diferencial del metabolismo del trazador y cuantificar el recambio del anticuerpo unido, guiando así el tratamiento personalizado en los pacientes.

La presente descripción se puede aplicar a cualquier sistema anticuerpo- antígeno para el que la ocupación del antígeno sea el mecanismo para el efecto antitumoral o la toxicidad de órganos normales. Además, la presente descripción proporciona la base de un enfoque práctico, científicamente racional y rentable para la optimización clínica de tales terapias.

Métodos y Materiales

Anticuerpo A33 y radiomarcaje

El HuA33 es un mAb IgG1 completamente humanizado derivado del anticuerpo A33 murino por injerto de la región determinante de complementariedad (CDR) y fue producido y caracterizado en el Ludwig Institute for Cancer Research (Melbourne, Australia). El HuA33 fue marcado por el método de yodogen con ^{124}I , producido en el ciclotrón del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) o comprado en IBA (Dulle, VA). Las formulaciones de entre 1 mCi ^{124}I /10 mg de A33 y 10 mCi ^{124}I /10 mg A33 se produjeron en las condiciones actuales de Buenas Prácticas de Fabricación (cGMP). Brevemente, el ^{124}I se incubó con el huA33 (7 mg, tampón fosfato 0,1 M pH 7,4) en un tubo de yodogen. Después de una incubación de 20 minutos, la mezcla se purificó a través de una columna de intercambio aniónico seguido de esterilización terminal a través de un filtro de 0,22 μm . La actividad del producto final se analizó en un calibrador de dosis y se añadió anticuerpo frío para producir una actividad específica de entre 0,1 y 1 mCi/mg. Todos los productos pasaron las pruebas de pirógenos y esterilidad. La mediana del rendimiento radioquímico fue del 95 %, la pureza radioquímica del 99,2 % y la inmunorreactividad del 89 % según se determinó mediante un ensayo de unión celular mediante el uso de células SW1222. El uso de un emisor de positrones de larga vida, ^{124}I , y la capacidad de extender las mediciones cinéticas hasta ~1 semana después de la inyección fue una característica práctica importante del estudio actual en términos de ajuste del modelo que se describe.

Elegibilidad del paciente y diseño del protocolo

Los pacientes se inscribieron en un protocolo prospectivo abierto aprobado por la MSKCC Institutional Review Board (IRB) para evaluar la seguridad, farmacocinética, biodistribución y propiedades dirigidas al tumor del ^{124}I -huA33 administrado por vía intravenosa. Los sujetos tenían al menos 18 años de edad y tenían histología colorrectal primaria o metastásica confirmada histológicamente y eran candidatos para laparotomía clínicamente indicada para resección tumoral o eran candidatos no quirúrgicos con metástasis hepáticas mayores de 2,5 cm. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito y oral. Un subconjunto de 11 (de un total de 19) sujetos con múltiples escáneres PET o PET-CT se incluyeron en el análisis actual.

Los sujetos recibieron una única administración intravenosa del ^{124}I -huA33 en 5-30 ml de albúmina de suero humano al 5 % durante 5 a 20 minutos. Los pacientes programados para la cirugía se sometieron a un escaneo de ^{124}I -huA33 la mañana de su cirugía y se pesaron los tumores extraídos quirúrgicamente y el colon normal y se contaron en un contador de centelleo de yoduro de sodio con un estándar de ^{124}I para convertir los valores de conteo neto en actividad y se determinó la concentración de la actividad (porcentaje de la dosis inyectada por gramo, % ID/g) corregida con la desintegración al momento de la inyección.

Imágenes y derivación de actividades tisulares

Los pacientes fueron fotografiados en un escáner PET General Electric Advance o Discovery LS o DSTE PET-CT en modo 2D con atenuación, dispersión y otras correcciones estándar aplicadas. Las imágenes se obtuvieron durante 6 minutos por posición de cama e incluyeron imágenes de todo el torso desde el cuello hasta los muslos proximales o desde la mitad del pecho hasta la pelvis. Para el cohorte analizado en el estudio actual, los pacientes tuvieron sus imágenes iniciales 3 horas de la administración de ^{124}I -A33 y sus imágenes finales a una mediana de 8,9 días después de la administración del trazador.

Las imágenes fueron leídas en una estación de trabajo de análisis dedicada a PET (AW Suite, GE Healthcare, Barrington, IL) por un médico con experiencia en medicina nuclear (JAC) que conocía el historial del paciente y el informe de diagnóstico de CT. La localización en el tumor se definió como la acumulación focal mayor que el fondo adyacente en áreas donde la actividad fisiológica es insignificante. Los focos de actividad intestinal se consideraron positivos para el tumor cuando había una acumulación mayor que la del intestino adyacente. Las regiones de interés (ROI) se colocaron manualmente sobre las estructuras de interés y se determinaron los valores medios de absorción estandarizados (SUV) ((actividad nCi/mL en la región)/(actividad inyectada nCi/masa corporal en g)) para la acumulación de sangre, tumor, e intestino delgado y grueso. Para derivar la concentración media de la actividad tisular en %ID/g, el SUV se dividió por el peso corporal (en g) y se multiplicó por 100.

Las masas tumorales se estimaron mediante CT (suponiendo una densidad de masa de 1 g/ml) o por el peso de las lesiones extirpadas quirúrgicamente. Al multiplicar las masas tumorales determinadas por las concentraciones de la actividad derivadas de PET (en %ID/g), las actividades totales (en porcentaje de la dosis inyectada, %ID) en el tumor se determinaron en cada uno de hasta 4 puntos de tiempo de la imagen; una serie ilustrativa de imágenes de PET con ^{124}I -huA33 se muestra en la Figura 1. Las células que expresan A33 en el intestino normal están restringidas a la mucosa intestinal, incluidas las células de la cripta intestinal autorrenovables, y por lo tanto comprenden solo una pequeña porción en masa de la pared intestinal: de la masa total de 1000 g de la pared intestinal en el "Hombre de Referencia" de 70 kg, solo 7 g comprenden la mucosa intestinal de acuerdo con el modelo anatómico a pequeña escala para el intestino. Para todos los pacientes en el análisis actual, por lo tanto, las actividades en la mucosa que expresa A33 y la pared intestinal se calcularon mediante el uso de 7 y 1000 g como las respectivas masas de estos tejidos.

Muestreo y recuento en sangre

Se tomaron muestras de sangre de todos los sujetos de la vena antecubital contralateral como se usa para la infusión aproximadamente a los 5, 15, 60 y 120 minutos después de la administración de los anticuerpos y en el último día de imagen o en el día de la cirugía (5-9 días después de la infusión del anticuerpo); para algunos sujetos, se extrajo una muestra adicional de sangre a las 24-72 h después de la administración con imágenes concomitantes. Todas las muestras se centrifugaron y el plasma se dividió en alícuotas, se pesó y se contó como se describió anteriormente para las muestras de tejido. Las concentraciones de la actividad plasmática en %ID/g se multiplicaron por el volumen plasmático total, calculado en función de la altura y el peso del paciente, para producir la actividad plasmática total en %ID.

Modelado compartimental

Los datos de la actividad plasmática, del intestino normal y de la actividad tumoral en el tiempo para cada paciente se ajustaron al modelo compartimental no lineal, es decir, las tres ecuaciones diferenciales, que se muestran en la Figura 2 mediante el uso del programa SAAM II. Los datos medidos de actividad plasmática en el tiempo proporcionaron la función de entrada directa para el tumor y el intestino, por la eliminación de la necesidad de explicar explícitamente el mAb anti-A33 en el resto del cuerpo (por ejemplo, en tejidos que no sean plasma, intestino y tumor). Para el ajuste, los valores iniciales de la constante de velocidad de asociación (k_a), la concentración total de A33 en el intestino normal ($[\text{A33}]_2$) y la concentración total de A33 en el tumor ($[\text{A33}]_3$) fueron 1×10^{11} /h/M, $2,5 \times 10^{-8}$ M = 24 nM y $3,3 \times 10^{-8}$ M = 33 nM, respectivamente, medidos independientemente *in vitro* (datos no mostrados). Los otros parámetros ajustables del modelo (con sus valores iniciales entre paréntesis) son: $k(0,1)$ (0,01 / h), $k(0,2)$ (0,005 /h) y $k(0,3)$ (0 /h); el valor de $k(0,2)$, 0,005 /h, corresponde a una vida media de poco menos de 6 d, consistente con la velocidad de renovación de la mucosa intestinal. El modelo en la Figura 2 se basa en los siguientes supuestos: (i) no se produce yodo radiactivo libre o metabolitos de yodo radiactivo del mAb anti-A33 marcado *in vivo* con ^{124}I ; (ii) no hay una cantidad significativa de mAb libre (por ejemplo, no unido a A33) en el intestino normal y en el tumor; (iii) no hay una disociación significativa del mAb anti-A33 unido de A33 (como se indica por la ausencia de las velocidades de cambio $k(2,0)$ y $k(3,0)$ en el modelo y consistente con el hallazgo de la prolongada (hasta 6 semanas) retención del mAb A33 radiomarcado en los

tumores colorrectales); y (iv) la constante de velocidad de asociación (anti-A33 mAb)-A33 (k_a) es la misma para A33 en el intestino normal y en el tumor. Tenga en cuenta que $k(2,1)$ es igual a $k_a \cdot \{\text{Total [A33]}_2 - [^{124}\text{I-mAb}]\text{-A33}\}_2$ y que $k(3,1)$ es igual a $k_a \cdot \{\text{Total [A33]}_3 - [^{124}\text{I-mAb}]\text{-A33}\}_3$; el segundo término (por ejemplo, las diferencias) en estas dos fórmulas hace que $k(2,1)$ y $k(3,1)$ sean parámetros variables en el tiempo y, por lo tanto, no introduce linealidades en el modelo. La evaluación de los valores de los diversos parámetros "k" en el modelo para pacientes específicos se realiza mediante el ajuste por ordenador del modelo a los datos de la actividad en el tiempo medidos del paciente, es decir, resolviendo el sistema de ecuaciones diferenciales en la Figura 2. Los supuestos anteriores no limitan la generalidad de la metodología propuesta en el sentido de que el modelo de compartimental no lineal puede modificarse para tener en cuenta aquellos casos en los que estos supuestos pueden no cumplirse.

La Figura 4 muestra un entorno de red ilustrativo 400 para uso en los métodos y sistemas para el análisis de datos de espectrometría correspondientes a partículas de una muestra, como se describió en la presente descripción. En resumen, haciendo referencia ahora a la Figura 4, se muestra y describe un ejemplo de diagrama de bloques de un entorno informático en la nube 400. El entorno informático en la nube 400 puede incluir uno o más proveedores de recursos 402a, 402b, 402c (colectivamente, 402). Cada proveedor de recursos 402 puede incluir recursos informáticos. En algunas implementaciones, los recursos informáticos pueden incluir cualquier hardware y/o software usado para procesar datos. Por ejemplo, los recursos informáticos pueden incluir hardware y/o softwares capaces de ejecutar algoritmos, programas informáticos y/o aplicaciones informáticas. En algunas implementaciones, los ejemplos de recursos informáticos pueden incluir servidores de aplicaciones y/o bases de datos con capacidades de almacenamiento y recuperación. Cada proveedor de recursos 402 puede estar conectado a cualquier otro proveedor de recursos 402 en el entorno informático en la nube 400. En algunas implementaciones, los proveedores de recursos 402 pueden estar conectados a través de una red informática 408. Cada proveedor de recursos 402 puede estar conectado a uno o más dispositivos informáticos 404a, 404b, 404c (colectivamente, 404), a través de la red informática 408.

El entorno informático en la nube 400 puede incluir un administrador de recursos 406. El administrador de recursos 406 puede estar conectado a los proveedores de recursos 402 y los dispositivos informáticos 404 a través de la red informática 408. En algunas implementaciones, el administrador de recursos 406 puede facilitar la provisión de recursos informáticos por uno o más proveedores de recursos 402 a uno o más dispositivos informáticos 404. El administrador de recursos 406 puede recibir una solicitud de un recurso informático de un dispositivo informático particular 404. El administrador de recursos 406 puede identificar uno o más proveedores de recursos 402 capaces de proporcionar el recurso informático solicitado por el dispositivo informático 404. El administrador de recursos 406 puede seleccionar un proveedor de recursos 402 para proporcionar el recurso informático. El administrador de recursos 406 puede facilitar una conexión entre el proveedor de recursos 402 y un dispositivo informático particular 404. En algunas implementaciones, el administrador de recursos 406 puede establecer una conexión entre un proveedor de recursos particular 402 y un dispositivo informático particular 404. En algunas implementaciones, el administrador de recursos 406 puede redirigir un dispositivo informático particular 404 a un proveedor de recursos particular 402 con el recurso informático solicitado.

La Figura 5 muestra un ejemplo de un dispositivo informático 500 y un dispositivo informático móvil 550 que puede usarse en los métodos y sistemas descritos en esta descripción. El dispositivo informático 500 está destinado a representar varias formas de ordenadores digitales, tales como ordenadores portátiles, ordenadores de escritorio, estaciones de trabajo, asistentes digitales personales, servidores, servidores blade, ordenadores centrales y otros ordenadores apropiadas. El dispositivo informático móvil 550 está destinado a representar diversas formas de dispositivos móviles, tales como asistentes digitales personales, teléfonos celulares, teléfonos inteligentes y otros dispositivos informáticos similares. Los componentes que se muestran aquí, sus conexiones y relaciones, y sus funciones, son solo ejemplos, y no son limitantes.

El dispositivo informático 500 incluye un procesador 502, una memoria 504, un dispositivo de almacenamiento 506, una interfaz de alta velocidad 508 que se conecta a la memoria 504 y múltiples puertos de expansión de alta velocidad 510, y una interfaz de baja velocidad 512 que se conecta a un puerto de expansión de velocidad 514 y el dispositivo de almacenamiento 506. Cada uno de los procesadores 502, la memoria 504, el dispositivo de almacenamiento 506, la interfaz de alta velocidad 508, los puertos de expansión de alta velocidad 510 y la interfaz de baja velocidad 512, están interconectados mediante el uso de varios buses y pueden montarse en una placa madre común o de otras maneras, según corresponda. El procesador 502 puede procesar instrucciones para la ejecución dentro del dispositivo informático 500, incluidas las instrucciones almacenadas en la memoria 504 o en el dispositivo de almacenamiento 506 para mostrar información gráfica para una GUI en un dispositivo externo de entrada/salida, tal como una pantalla 516 acoplada a la interfaz de alta velocidad 508. En otras implementaciones, se pueden usar múltiples procesadores y/o buses múltiples, según corresponda, junto con múltiples memorias y tipos de memoria. Además, se pueden conectar múltiples dispositivos informáticos, y cada dispositivo proporciona porciones de las operaciones necesarias (por ejemplo, como un banco de servidores, un grupo de servidores Blade o un sistema multiprocesador).

La memoria 504 almacena información dentro del dispositivo informático 500. En algunas implementaciones, la memoria 504 es una unidad o unidades de memoria volátil. En algunas implementaciones, la memoria 504 es una unidad o unidades de memoria no volátiles. La memoria 504 también puede ser otra forma de medio legible por ordenador, como un disco magnético u óptico.

El dispositivo de almacenamiento 506 es capaz de proporcionar almacenamiento masivo para el dispositivo informático 500. En algunas implementaciones, el dispositivo de almacenamiento 506 puede ser o contener un medio legible por ordenador, tal como un dispositivo de disquete, un dispositivo de disco duro, un dispositivo de disco óptico o un dispositivo de cinta, una memoria flash u otro dispositivo de memoria de estado sólido similar, o una variedad de dispositivos, incluidos los dispositivos en una red de área de almacenamiento u otras configuraciones. Las instrucciones se pueden almacenar en un portador de información. Las instrucciones, cuando se ejecutan mediante uno o más dispositivos de procesamiento (por ejemplo, el procesador 502), realizan uno o más métodos, como los que se describieron anteriormente. Las instrucciones también pueden ser almacenadas por uno o más dispositivos de almacenamiento, tales como medios legibles por ordenador o máquina (por ejemplo, la memoria 504, el dispositivo de almacenamiento 506 o la memoria en el procesador 502).

La interfaz de alta velocidad 508 gestiona operaciones de uso intensivo de banda ancha para el dispositivo informático 500, mientras que la interfaz de baja velocidad 512 gestiona operaciones de uso intensivo de menor ancho de banda. Tal asignación de las funciones es solo un ejemplo. En algunas implementaciones, la interfaz de alta velocidad 508 está acoplada a la memoria 504, la pantalla 516 (por ejemplo, a través de un procesador gráfico o acelerador) y a los puertos de expansión de alta velocidad 510, que pueden aceptar varias tarjetas de expansión (no mostradas). En la implementación, la interfaz de baja velocidad 512 está acoplada al dispositivo de almacenamiento 506 y al puerto de expansión de baja velocidad 514. El puerto de expansión de baja velocidad 514, que puede incluir varios puertos de comunicación (por ejemplo, USB, Bluetooth®, Ethernet, Ethernet inalámbrico) se puede acoplar a uno o más dispositivos de entrada/salida, como un teclado, un dispositivo señalador, un escáner, o un dispositivo de red como un conmutador o enrutador, por ejemplo, a través de un adaptador de red.

El dispositivo informático 500 puede implementarse en varias formas diferentes, como se muestra en la figura. Por ejemplo, puede implementarse como un servidor estándar 520, o varias veces en un grupo de tales servidores. Además, puede implementarse en un ordenador personal tal como un ordenador portátil 522. También se puede implementar como parte de un sistema de servidor en bastidor 524. Alternativamente, los componentes del dispositivo informático 500 se pueden combinar con otros componentes en un dispositivo móvil (no mostrado), tal como un dispositivo informático móvil 550. Cada uno de dichos dispositivos puede contener uno o más del dispositivo informático 500 y el dispositivo informático móvil 550, y un sistema completo puede estar compuesto por múltiples dispositivos informáticos que se comunican entre sí.

El dispositivo informático móvil 550 incluye un procesador 552, una memoria 564, un dispositivo de entrada/salida tal como una pantalla 554, una interfaz de comunicación 566 y un transceptor 568, entre otros componentes. El dispositivo informático móvil 550 también puede estar provisto de un dispositivo de almacenamiento, tal como un microcontrolador u otro dispositivo, para proporcionar almacenamiento adicional. Cada uno de los procesadores 552, la memoria 564, la pantalla 554, la interfaz de comunicación 566 y el transceptor 568 están interconectados mediante el uso de varios buses, y varios de los componentes pueden montarse en una placa madre común o de otras maneras, según corresponda.

El procesador 552 puede ejecutar instrucciones dentro del dispositivo informático móvil 550, incluidas las instrucciones almacenadas en la memoria 564. El procesador 552 puede implementarse como un conjunto de chips que incluyen procesadores analógicos y digitales separados y múltiples. El procesador 552 puede proporcionar, por ejemplo, la coordinación de los otros componentes del dispositivo informático móvil 550, tal como el control de las interfaces de usuario, las aplicaciones ejecutadas por el dispositivo informático móvil 550 y la comunicación inalámbrica por el dispositivo informático móvil 550.

El procesador 552 puede comunicarse con un usuario a través de una interfaz de control 558 y una interfaz de pantalla 556 acoplada a la pantalla 554. La pantalla 554 puede ser, por ejemplo, una pantalla TFT (Thin-Film-Transistor Liquid Crystal Display) o una pantalla OLED (Organic Light Emitting Diode) u otra tecnología de pantalla apropiada. La interfaz de pantalla 556 puede comprender circuitos apropiados para conducir la pantalla 554 para presentar información gráfica y de otro tipo a un usuario. La interfaz de control 558 puede recibir comandos de un usuario y convertirlos para enviarlos al procesador 552. Además, una interfaz externa 562 puede proporcionar comunicación con el procesador 552, para permitir la comunicación de área cercana del dispositivo informático móvil 550 con otros dispositivos. La interfaz externa 562 puede proporcionar, por ejemplo, comunicación por cable en algunas implementaciones, o comunicación inalámbrica en otras implementaciones, y también pueden usarse múltiples interfaces.

La memoria 564 almacena información dentro del dispositivo informático móvil 550. La memoria 564 puede implementarse como uno o más medios o medios legibles por ordenador, una unidad o unidades de memoria volátil, o una unidad o unidades de memoria no volátil. También puede proporcionarse una memoria de expansión 574 y conectarse al dispositivo informático móvil 550 a través de una interfaz de expansión 572, que puede incluir, por ejemplo, una interfaz de tarjeta SIMM (Single In Line Memory Module). La memoria de expansión 574 puede proporcionar espacio de almacenamiento adicional para el dispositivo informático móvil 550, o también puede almacenar aplicaciones u otra información para el dispositivo informático móvil 550. Específicamente, la memoria de expansión 574 puede incluir instrucciones para llevar a cabo o complementar los procesos como se describió anteriormente, y también puede incluir información segura. Así, por ejemplo, la memoria de expansión 574 puede

proporcionarse como un módulo de seguridad para el dispositivo informático móvil 550, y puede programarse con instrucciones que permitan el uso seguro del dispositivo informático móvil 550. Además, se pueden proporcionar aplicaciones seguras mediante las tarjetas SIMM, junto con información adicional, como colocar información de identificación en la tarjeta SIMM de manera que no se pueda piratear.

5 La memoria puede incluir, por ejemplo, memoria flash y/o memoria NVRAM (memoria no volátil de acceso aleatorio), como se discute más abajo. En algunas implementaciones, las instrucciones se almacenan en un portador de información y, cuando se ejecutan mediante uno o más dispositivos de procesamiento (por ejemplo, el procesador 552), realizan uno o más métodos, tales como se describió anteriormente. Las instrucciones también pueden ser
10 almacenadas por uno o más dispositivos de almacenamiento, tal como uno o más medios legibles por ordenador o máquina (por ejemplo, la memoria 564, la memoria de expansión 574 o la memoria en el procesador 552). En algunas implementaciones, las instrucciones pueden recibirse en una señal propagada, por ejemplo, a través del transceptor 568 o la interfaz externa 562.

15 El dispositivo informático móvil 550 puede comunicarse de forma inalámbrica a través de la interfaz de comunicación 566, que puede incluir circuitos de procesamiento de señal digital cuando sea necesario. La interfaz de comunicación 566 puede proporcionar comunicaciones bajo varios modos o protocolos, tales como llamadas de voz GSM (Sistema global para las comunicaciones móviles), SMS (Servicios de Mensajes Cortos), EMS (Servicio de Mensajería Mejorado) o mensajes MMS (Servicio de Mensajería Multimedia), CDMA (Acceso Múltiple por División de Código), TDMA (Acceso Múltiple por División de Tiempo), PDC (Celular Digital Personal), WCDMA (Acceso Múltiple por División de Código de Banda Ancha), CDMA2000 o GPRS (Servicio General de Paquetes vía Radio), entre otros. Tal comunicación puede ocurrir, por ejemplo, a través del transceptor 568 mediante el uso de una radiofrecuencia. Además, puede producirse una comunicación de corto alcance, tal como mediante el uso de un Bluetooth®, Wi-Fi™ u otro transceptor similar (no mostrado). Además, un módulo receptor de GPS (Sistema de Posicionamiento Global)
20 570 puede proporcionar datos inalámbricos adicionales relacionados con la navegación y la ubicación al dispositivo informático móvil 550, que pueden usarse según corresponda por aplicaciones que se ejecutan en el dispositivo informático móvil 550.

30 El dispositivo informático móvil 550 también puede comunicarse audiblemente mediante el uso de un códec de audio 560, que puede recibir información hablada de un usuario y convertirla en información digital que se pueda usar. El códec de audio 560 también puede generar sonido audible para un usuario, tal como a través de un altavoz, por ejemplo, en un auricular del dispositivo informático móvil 550. Tal sonido puede incluir sonido de llamadas telefónicas de voz, puede incluir sonido grabado (por ejemplo, mensajes de voz, archivos de música, etc.) y también puede incluir sonido generado por aplicaciones que operan en el dispositivo informático móvil 550.

35 El dispositivo informático móvil 550 puede implementarse en varias formas diferentes, como se muestra en la figura. Por ejemplo, puede implementarse como un teléfono celular 580. También se puede implementar como parte de un teléfono inteligente 582, un asistente digital personal u otro dispositivo móvil similar.

40 Se pueden realizar diversas implementaciones de los sistemas y técnicas aquí descritos en circuitos electrónicos digitales, circuitos integrados, ASIC especialmente diseñados (circuitos integrados para aplicaciones específicas), hardware, firmware, software y/o sus combinaciones. Estas diversas implementaciones pueden incluir la implementación en uno o más programas de ordenador que son ejecutables y/o interpretables en un sistema programable que incluye al menos un procesador programable, que puede tener un propósito especial o general,
45 acoplado para recibir datos e instrucciones de, y para transmitir datos e instrucciones para un sistema de almacenamiento, al menos un dispositivo de entrada y al menos un dispositivo de salida.

Estos programas de ordenador (también conocidos como programas, software, aplicaciones de software o códigos) incluyen instrucciones de máquina para un procesador programable, y pueden implementarse en un lenguaje de programación de alto nivel orientado a objetos y/o procedimientos, o en un lenguaje ensamblador/máquina. Como se usa en la presente descripción, los términos medio legible por la máquina y medio legible por ordenador se refieren a cualquier producto, aparato y/o dispositivo de programa informático (por ejemplo, discos magnéticos, discos ópticos, memoria, dispositivos lógicos programables (PLD)) usados para proporcionar instrucciones de la máquina y/o datos a un procesador programable, que incluye un medio legible por máquina que recibe instrucciones de la máquina como
50 una señal legible por la máquina. El término señal legible por la máquina se refiere a cualquier señal usada para proporcionar instrucciones de la máquina y/o datos a un procesador programable.

60 Para proporcionar interacción con un usuario, los sistemas y técnicas descritos aquí pueden implementarse en un ordenador que tenga un dispositivo de visualización (por ejemplo, un monitor CRT (tubo de rayos catódicos) o LCD (pantalla de cristal líquido)) para mostrar información al usuario y un teclado y un dispositivo señalador (por ejemplo, un mouse o una bola de seguimiento) mediante el cual el usuario puede proporcionar información al ordenador. También se pueden usar otros tipos de dispositivos para proporcionar interacción con un usuario; por ejemplo, la retroalimentación proporcionada al usuario puede ser cualquier forma de retroalimentación sensorial (por ejemplo, retroalimentación visual, retroalimentación auditiva o retroalimentación táctil); y la entrada del usuario se puede recibir
65 en cualquier forma, incluida la entrada acústica, de voz o táctil.

Los sistemas y técnicas descritos aquí se pueden implementar en un sistema informático que incluye un componente en segundo plano (por ejemplo, como un servidor de datos), o que incluye un componente de middleware (por ejemplo, un servidor de aplicaciones), o que incluye un componente en primer plano (por ejemplo, un ordenador cliente que tiene una interfaz gráfica de usuario o un navegador web a través del cual un usuario puede interactuar con una implementación de los sistemas y técnicas descritos aquí), o cualquier combinación de tales componentes en segundo plano, middleware o en primer plano. Los componentes del sistema pueden interconectarse por cualquier forma o medio de comunicación de datos digitales (por ejemplo, una red de comunicación). Los ejemplos de redes de comunicación incluyen una red de área local (LAN), una red de área amplia (WAN) e Internet.

El sistema informático puede incluir clientes y servidores. Un cliente y un servidor generalmente están alejados entre sí y generalmente interactúan a través de una red de comunicación. La relación de cliente y servidor surge en virtud de los programas informáticos que se ejecutan en las respectivas ordenadores y que tienen una relación cliente-servidor entre sí.

Ejemplo 2: Biodistribución Comparativa del Anticuerpo Zirconio-89 (⁸⁹Zr)-DFO-hu11B6 y Actinium-225 (²²⁵Ac)-DOTA-hu11B6 Dirigido al Cáncer de Mama en Ratones Portadores de Xenoinjertos de Tumor de Mama Humano

El zirconio-89 (⁸⁹Zr) es un radioisótopo emisor de positrones relativamente vivo (vida media física: 3,27 días) que se ha usado con éxito para radiomarcarse y tomar imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) de xenoinjertos de tumor humano en ratones que mediante el uso de anticuerpos dirigidos contra los tumores, varios de los cuales se encuentran actualmente en ensayos clínicos, por ejemplo, ⁸⁹Zr-trastuzumab, ⁸⁹Zr-huJ591, ⁸⁹Zr-MSTP2109A, ⁸⁹Zr-Df-IAB2M, ⁸⁹Zr-cmAb-U36, ⁸⁹Zr-ibritumomab tiuxetan, ⁸⁹Zr-bevacizumab y ⁸⁹Zr-rituximab. Mediante imágenes en serie de PET, la cinética del tumor y del tejido normal (por ejemplo, los datos de la actividad en el tiempo) de tales anticuerpos marcados con ⁸⁹Zr se puede medir de forma no invasiva en pacientes individuales. El modelo compartimental no lineal de la cinética de anticuerpos descrito en la presente descripción es completamente general y puede ajustarse a la cinética de anticuerpos marcados con Zr⁸⁹ medida en pacientes específicos.

Como se describe en la presente descripción, el modelo específico del paciente ajustado se puede usar para simulaciones basadas en ordenador de la cinética de anticuerpos en función de la dosis de anticuerpos (en miligramos o milimoles, por ejemplo) y determinar una dosis óptima de anticuerpos. La dosis óptima comprende la dosis que produce la relación más alta de tejido tumoral al normal de la concentración de anticuerpo integrada durante ese tiempo. Luego se puede administrar al paciente su dosis óptima de anticuerpo definida por el modelo con el anticuerpo que ahora tiene una carga útil terapéutica, como un fármaco contra el cáncer o un radionúclido terapéutico.

En ciertas modalidades, los fármacos contra el cáncer incluyen cualquiera de los más de 200 fármacos para el cáncer identificados por el NIH en <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs>. La Tabla 2 muestra ejemplos de los fármacos identificados por el NIH.

Tabla 2

Ejemplos de Fármacos (Nombres A - J)	Ejemplos de Fármacos (nombres K - Z)
Acetato de Abiraterona	Kadcyla (Ado-Trastuzumab Emtansine)
Abitrexato (metotrexato)	Keoxifeno (Hidrocloruro de Raloxifeno)
Abraxane (Formulación de Nanopartículas Estabilizadas con Albúmina de Paclitaxel)	Kepivance (Palifermin)
ABVD	Keytruda (Pembrolizumab)
ABVE	Kyprolis (Carfilzomib)
ABVE-PC	Acetato de Lanreotida
AC	Ditosilato de Lapatinib
AC-T	Lenalidomida
Adcetris (Brentuximab Vedotin)	Mesilato de Lenvatinib
ADE	Lenvima (Mesilato de Lenvatinib)
Ado-Trastuzumab Emtansine	Letrozol
Adriamicina (Hidrocloruro de Doxorrubicina)	Leucovorina de Calcio
Dimaleato de Afatinib	Leukeran (Clorambucilo)
Afinitor (Everolimus)	Acetato de Leuprolida
Akynzeo (Netupitant e Hidrocloruro de Palonosetrón)	Levulan (Ácido Aminolevulínico)
Aldara (Imiquimod)	Linfolizina (Clorambucilo)
Aldesleukina	LipoDox (Liposoma de Hidrocloruro de Doxorrubicina)
Alecensa (Alectinib)	Lomustina
Alectinib	Lonsurf (Trifluridina e Hidrocloruro de Tipiracilo)
Alemtuzumab	Lupron (Acetato de Leuprolida)

	Ejemplos de Fármacos (Nombres A - J)	Ejemplos de Fármacos (nombres K - Z)
	Alkeran para Inyección (Hidrocloruro de Melfalan)	Lupron Depot (Acetato de Leuprolida)
	Tabletas Alkeran (Melfalan)	Lupron Depot-Ped (Acetato de Leuprolida)
5	Alimta (Pemetrexed Disódico)	Lupron Depot-3 Month (Acetato de Leuprolida)
	Aloxi (Hidrocloruro de Palonosetrón)	Lupron Depot-4 Month (Acetato de Leuprolida)
	Amboclorina (Clorambucilo)	Lynparza (Olaparib)
	Amboclorina (Clorambucilo)	Marqibo (Liposoma de Sulfato de Vincristina)
10	Ácido Aminolevulínico	Matulane (Hidrocloruro de Procarbazina)
	Anastrozol	Hidrocloruro de Mecloretamina
	Aprepitante	Acetato de Megestrol
	Aredia (Pamidronato Disódico)	Mekinist (Trametinib)
	Arimidex (Anastrozol)	Melfalan
	Aromasina (Exemestano)	Hidrocloruro de Melfalan
15	Arranon (Nelarabina)	Mercaptopurina
	Trióxido de Arsénico	Mesna
	Arzerra (Ofatumumab)	Mesnex (Mesna)
	Asparaginasa Erwinia chrysanthemi	Metazolastona (Temozolomida)
20	Avastin (Bevacizumab)	Metotrexato
	Axitinib	Metotrexato LPF (Metotrexato)
	Azacitidina	Mexate (Metotrexato)
	BEACOPP	Mexate-AQ (Metotrexato)
	Becenum (Carmustina)	Mitomicina C
25	Beleodaq (Belinostat)	Hidrocloruro de Mitoxantrona
	Belinostat	Mitozytrex (Mitomicina C)
	Hidrocloruro de Bendamustina	MOPP
	BEP	Mozobil (Plerixafor)
	Bevacizumab	Mustargen (Hidrocloruro de Mecloretamina)
30	Bexaroteno	Mutamicina (Mitomicina C)
	Bexxar (Tositumomab y Tositumomab Yodo I131)	Myleran (Busulfan)
	Bicalutamida	Mylosar (Azacitidina)
	BiCNU (Carmustina)	Mylotarg (Gemtuzumab Ozogamicin)
35	Bleomicina	Nanopartícula de Paclitaxel (Formulación de Nanopartículas Estabilizadas con Albúmina de Paclitaxel)
	Blinatumomab	Navelbina (Tartrato de Vinorelbina)
	Blinicyto (Blinatumomab)	Necitumumab
	Bortezomib	Nelarabina
40	Bosulif (Bosutinib)	Neosar (Ciclofosfamida)
	Bosutinib	Netupitant e Hidrocloruro de Palonosetrón
	Brentuximab Vedotin	Neupogen (Filgrastim)
	Busulfan	Nexavar (Tosilato de Sorafenib)
	Busulfex (Busulfan)	Nilotinib
45	Cabazitaxel	Ninlaro (Citrato de Ixazomib)
	Cabometyx (S-Malato de Cabozantinib)	Nivolumab
	S-malato de Cabozantinib	Nolvadex (Citrato de Tamoxifeno)
	CAF	Nplate (Romiplostim)
	Campath (Alemtuzumab)	Obinutuzumab
50	Camptosar (Hidrocloruro de Irinotecán)	Odomzo (Sonidegib)
	Capecitabina	OEPA
	CAPOX	Ofatumumab
	Carac (Fluorouracilo -- Tópico)	OFF
	Carboplatino	Olaparib
55	CARBOPLATINO-TAXOL	Mepesuccinato de Omacetaxina
	Carfilzomib	Oncaspar (Pegaspargasa)
	Carmubris (Carmustina)	Hidrocloruro de Ondansetrón
	Carmustina	Onivyde (Liposoma de Hidrocloruro de Irinotecán)
	Implante de Carmustina	Ontak (Denileukin Diftitox)
60	Casodex (Bicalutamida)	Opdivo (Nivolumab)
	CeeNU (Lomustina)	OPPA
	CEM	Osimertinib
	Ceritinib	Oxaliplatino
65	Cerubidina (Hidrocloruro de Daunorrubicina)	Paclitaxel

	Ejemplos de Fármacos (Nombres A - J)	Ejemplos de Fármacos (nombres K - Z)
	Cervarix (Vacuna Bivalente Recombinante contra el HPV)	Formulación de Nanopartículas Estabilizadas con Albúmina de Paclitaxel
5	Cetuximab	PAD
	Clorambucilo	Palbociclib
	CLORAMBUCILO-PREDNISONA	Palifermin
	CHOP	Hidrocloruro de Palonosetrón
	Cisplatino	Hidrocloruro de Palonosetrón y Netupitant
10	Clafen (Ciclofosfamida)	Pamidronato Disódico
	Clofarabina	Panitumumab
	Clofarex (Clofarabina)	Panobinostat
	Clolar (Clofarabina)	Paraplat (Carboplatino)
	CMF	Paraplatino (Carboplatino)
15	Cobimetinib	Hidrocloruro de Pazopanib
	Cometriq (S-Malato de Cabozantinib)	PCV
	COPDAC	Pegaspargasa
	COPP	Peginterferón Alfa-2b
	COPP-ABV	PEG-Intron (Peginterferón Alfa-2b)
20	Cosmegen (Dactinomicina)	Pembrolizumab
	Cotellic (Cobimetinib)	Pemetrexed Disódico
	Crizotinib	Perjeta (Pertuzumab)
	CVP	Pertuzumab
25	Ciclofosfamida	Platinol (Cisplatino)
	Cyfos (Ifosfamida)	Platinol-AQ (Cisplatino)
	Cyramza (Ramucirumab)	Plerixafor
	Citarabina	Pomalidomida
	Liposoma de Citarabina	Pomalyst (Pomalidomida)
30	Cytosar-U (Citarabina)	Hidrocloruro de Ponatinib
	Cytosan (Ciclofosfamida)	Portrazza (Necitumumab)
	Dabrafenib	Pralatrexato
	Dacarbazina	Prednisona
	Dacogen (Decitabina)	Hidrocloruro de Procarbazina
35	Dactinomicina	Proleukin (Aldesleukin)
	Daratumumab	Prolia (Denosumab)
	Darzalex (Daratumumab)	Promacta (Eltrombopag Olamina)
	Dasatinib	Provenge (Sipuleucel-T)
40	Hidrocloruro de Daunorubicina	Purinethol (Mercaptopurina)
	Decitabina	Purixan (Mercaptopurina)
	Defibrotida de Sodio	Dicloruro de Radio 223
	Defitelio (Defibrotida de Sodio)	Hidrocloruro de Raloxifeno
	Degarelix	Ramucirumab
45	Denileukin Diftitox	Rasburicasa
	Denosumab	R-CHOP
	DepoCyt (Liposoma de Citarabina)	R-CVP
	Dexametasona	Vacuna Bivalente Recombinante contra el Virus del Papiloma Humano (HPV)
50	Hidrocloruro de Dexrazoxano	Vacuna Nonavalente Recombinante contra el Virus del Papiloma Humano (HPV)
	Dinutuximab	Vacuna Cuadivalente Recombinante contra el Virus del Papiloma Humano (HPV)
	Docetaxel	Interferón Recombinante Alfa-2b
55	Doxil (Liposoma de Hidrocloruro de Doxorubicina)	Regorafenib
	Hidrocloruro de Doxorubicina	R-EPOCH
	Liposoma de Hidrocloruro de Doxorubicina	Revlimid (Lenalidomida)
	Dox-SL (Liposoma de Hidrocloruro de Doxorubicina)	Rheumatrex (Metotrexato)
60	DTIC-Dome (Dacarbazina)	Rituxan (Rituximab)
	Efudex (Fluorouracilo -- Tópico)	Rituximab
	Elitek (Rasburicasa)	Hidrocloruro de Rolapitant
	Ellence (Hidrocloruro de Epirubicina)	Romidepsina
	Elotuzumab	Romiplostim
65	Eloxatina (Oxaliplatino)	Rubidomicina (Hidrocloruro de Daunorubicina)

	Ejemplos de Fármacos (Nombres A - J)	Ejemplos de Fármacos (nombres K - Z)
	Eltrombopag Olamina	Fosfato de Ruxolitinib
	Emend (Aprepitant)	Aerosol Intrapleural de Esclerosol (Talco)
5	Empliciti (Elotuzumab)	Siltuximab
	Enzalutamida	Sipuleucel-T
	Hidrocloruro de Epirubicina	Somatulina Depot (Acetato de Lanreotida)
	EPOCH	Sonidegib
	Erbix (Cetuximab)	Tosilato de Sorafenib
10	Mesilato de Eribulina	Sprycel (Dasatinib)
	Erivedge (Vismodegib)	STANFORD V
	Hidrocloruro de Erlotinib	Polvo de Talco Estéril (Talco)
	Erwinaze (Asparaginasa Erwinia chrysanthemi)	Steritalc (Talco)
	Etopófos (Fosfato de Etopósido)	Stivarga (Regorafenib)
15	Etopósido	Malato de Sunitinib
	Fosfato de Etopósido	Sutent (Malato de Sunitinib)
	Evacet (Liposoma de Hidrocloruro de Doxorubicina)	Sylatron (Peginterferón Alfa-2b)
	Everolimus	Sylvant (Siltuximab)
20	Evista (Hidrocloruro de Raloxifeno)	Synovir (Talidomida)
	Evomela (Hidrocloruro de Melfalan)	Synribo (Mepesuccinato de Omacetaxina)
	Exemestano	Tabloide (Tioguanina)
	5-FU (Inyección de Fluorouracilo)	TAC
	5-FU (Fluorouracilo -- Tópico)	Tafinlar (Dabrafenib)
25	Fareston (Toremifeno)	Tagrisso (Osimertinib)
	Farydak (Panobinostat)	Talco
	Faslodex (Fulvestrant)	Talimogene Laherparepvec
	FEC	Citrato de Tamoxifeno
	Femara (Letrozol)	Tarabine PFS (Citarabina)
30	Filgrastim	Tarceva (Hidrocloruro de Erlotinib)
	Fludara (Fosfato de Fludarabina)	Targetina (Bexaroteno)
	Fosfato de Fludarabina	Tasigna (Nilotinib)
	Fluoroplex (Fluorouracilo -- Tópico)	Taxol (Paclitaxel)
	Inyección de Fluorouracilo	Taxotere (Docetaxel)
35	Fluorouracilo - Tópico	Temodar (Temozolomida)
	Flutamida	Temozolomida
	Folex (Metotrexato)	Temsirolimus
	Folex PFS (Metotrexato)	Talidomida
	FOLFIRI	Thalomid (Talidomida)
40	FOLFIRI-BEVACIZUMAB	Tioguanina
	FOLFIRI-CETUXIMAB	Tiotepa
	FOLFIRINOX	Tolak (Fluorouracilo -- tópico)
	FOLFOX	Hidrocloruro de Topotecan
45	Folotyn (Pralatrexato)	Toremifeno
	FU-LV	Torisel (Temsirolimus)
	Fulvestrant	Tositumomab y Tositumomab Yodo I131
	Gardasil (Vacuna Cuadrivalente Recombinante contra el HPV)	Totect (Hidrocloruro de Dexrazoxano)
50	Gardasil 9 (Vacuna Nonavalente Recombinante contra el HPV)	TPF
	Gazyva (Obinutuzumab)	Trabectedina
	Gefitinib	Trametinib
	Hidrocloruro de Gemcitabina	Trastuzumab
55	GEMCITABINA-CISPLATINA	Treanda (Hidrocloruro de Bendamustina)
	GEMCITABINA-OXALIPLATINA	Trifluridina e Hidrocloruro de Tipiracilo
	Gemtuzumab Ozogamicina	Trisenox (Trióxido de Arsénico)
	Gemzar (Hidrocloruro de Gemcitabina)	Tykerb (Ditosilato de Lapatinib)
	Gilotrif (Dimaleato de Afatinib)	Unituxina (Dinutuximab)
60	Gleevec (Mesilato de Imatinib)	Triacetato de Uridina
	Gliadel (Implante de Carmustina)	VAC
	Disco de Gliadel (Implante de Carmustina)	Vandetanib
	Glucarpidasa	VAMP
	Acetato de Goserelina	Varubi (Hidrocloruro de Rolapitant)
65	Halaven (Mesilato de Eribulina)	Vectibix (Panitumumab)

	Ejemplos de Fármacos (Nombres A - J)	Ejemplos de Fármacos (nombres K - Z)
	Herceptin (Trastuzumab)	VelP
5	Vacuna Bivalente contra el HPV, Recombinante	Velban (Sulfato de Vinblastina)
	Vacuna Nonavalente contra el HPV, Recombinante	Velcade (Bortezomib)
	Vacuna Cuadrivalente contra el HPV, Recombinante	Velsar (Sulfato de Vinblastina)
	Hycamtin (Hidrocloruro de Topotecan)	Vemurafenib
	Hydrea (Hidroxiurea)	Venclexta (Venetoclax)
10	Hidroxiurea	Venetoclax
	Hyper-CV AD	Viadur (Acetato de Leuprolida)
	Ibrance (Palbociclib)	Vidaza (Azacitidina)
	Ibritumomab Tiuxetan	Sulfato de Vinblastina
	Ibrutinib	Vincasar PFS (Sulfato de Vincristina)
15	ICE	Sulfato de Vincristina
	Iclusig (Hidrocloruro de Ponatinib)	Liposoma de Sulfato de Vincristina
	Idamicina (Hidrocloruro de Idarubicina)	Tartrato de Vinorelbina
	Hidrocloruro de Idarubicina	VIP
	Idelalisib	Vismodegib
20	Ifex (Ifosfamida)	Vistogard (Triacetato de Uridina)
	Ifosfamida	Voraxaze (Glucarpidasa)
	Ifosfamidum (Ifosfamida)	Vorinostat
	IL-2 (Aldesleukina)	Votrient (Hidrocloruro de Pazopanib)
	Mesilato de Imatinib	Wellcovorin (Leucovorina de Calcio)
25	Imbruvica (Ibrutinib)	Xalkori (Crizotinib)
	Imiquimod	Xeloda (Capecitabina)
	Imlygic (Talimogene Laherparepvec)	XELIRI
	Inlyta (Axitinib)	XELOX
	Interferón Alfa-2b, Recombinante	Xgeva (Denosumab)
30	Interleucina-2 (Aldesleukina)	Xofigo (Dicloruro de Radio 223)
	Intron A (Interferón Alfa-2b Recombinante)	Xtandi (Enzalutamida)
	Tositumomab y Tositumomab yodo I131	Yervoy (Ipilimumab)
	Ipilimumab	Yondelis (Trabectedin)
	Iressa (Gefitinib)	Zaltrap (Ziv-Aflibercept)
35	Hidrocloruro de Irinotecán	Zarxio (Filgrastim)
	Liposoma de Hidrocloruro de Irinotecán	Zelboraf (Vemurafenib)
	Istodax (Romidepsina)	Zevalin (Ibritumomab Tiuxetan)
	Ixabepilona	Zinecard (Hidrocloruro de Dexrazoxano)
40	Citrato de Ixazomib	Ziv-Aflibercept
	Ixempra (Ixabepilona)	Zofran (Hidrocloruro de Ondansetrón)
	Jakafi (Fosfato de Ruxolitinib)	Zoladex (Acetato de Goserelina)
	Jevtana (Cabazitaxel)	Ácido Zoledrónico
		Zolinza (Vorinostat)
45		Zometa (Ácido Zoledrónico)
		Zydelig (Idelalisib)
		Zykadia (Ceritinib)
		Zytiga (Acetato de Abiraterona)

50 En ciertas modalidades, los fármacos contra el cáncer que se usan en la presente descripción son clases de fármacos que incluyen, pero que no se limitan a los siguientes: calicheamicina, doxirubicina, dolstatina/auristatina, maytansina, emtansina, ravtansina, alfa amanitina, pirolbenzodiazapina, tubulisinas, dasatinib y otros inhibidores de la vía, y bevatuzimab.

55 En ciertas modalidades, los fármacos contra el cáncer que se usan en la presente descripción son clases de fármacos dirigidos al receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER3), tales como el GSK2849330. La expresión de HER3 se observa en una amplia variedad de neoplasias malignas sólidas y se asocia con un pronóstico desfavorable. La regulación positiva de la expresión y actividad de HER3 también está asociada con la resistencia a los inhibidores de múltiples vías. En ciertas modalidades, un fármaco contra el cáncer que se usa en la presente descripción incluye el GSK2849330, un mAb dirigido a HER3. En ciertas modalidades, el modelo no lineal que se describe caracteriza la biodistribución y la relación de ocupación de la dosis-receptor de GSK2849330 en sujetos con tumores sólidos avanzados que expresan el HER3 mediante imágenes de PET. Tal caracterización se lleva a cabo en dos partes. La Parte 1 incluye la fase de imagen donde cada sujeto recibirá dos dosis de GSK2849330 que contienen tanto el GSK2849330 marcado con ⁸⁹Zr como el GSK2849330 sin marcar. La cantidad de GSK2849330 no marcado presente en cada dosis se varía para explorar el efecto sobre la absorción mediada por el objetivo de ⁸⁹Zr en tejidos y tumores que expresan HER3. Luego, los sujetos proceden a la fase de continuación (o Parte 2) para continuar el tratamiento con GSK2849330 sin marcar.

En ciertas modalidades, los fármacos contra el cáncer que se usan en la presente descripción son clases de fármacos dirigidos al antígeno carcinoembrionario humano (por ejemplo, CEA, CD66e) en las células (por ejemplo, células tumorales, células T positivas de grupo de diferenciación 3 (CD3)), tales como AMG 211. AMG 211 es un constructo de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla de la clase activadora de células T biespecíficas y es un fármaco dirigido en el tratamiento del adenocarcinoma gastrointestinal recidivante/refractario u otros tumores que expresan CEA.

Un desafío bien conocido en el desarrollo actual de fármacos mediante el uso de terapias dirigidas es el alto nivel de heterogeneidad de la expresión del objetivo que está presente en tipos de tumores específicos. El modelo compartimental no lineal que se describe, que incluye el radiomarcaje de anticuerpos, proporciona una metodología para superar este desafío.

En la Figura 6, las biodistribuciones (o el porcentaje de la actividad administrada por gramo de tejido, %IA/g) a las 244 horas después de la administración de los anticuerpos ^{89}Zr -DFO-hu11B6 y ^{225}Ac -DOTA-hu11B6 dirigidos al cáncer de mama en ratones portadores de xenoinjertos de tumor de mama humano BT474 se comparan y se muestran, dentro de un error experimental, idénticos (lg-int: intestino grueso; sm-int: intestino delgado). En particular, incluso con la administración de hormonas, progesterona ("Prog.") o estrógeno ("Estro"), que afectan los niveles de expresión del antígeno objetivo hu11B6, las biodistribuciones de estas dos formas radiomarcadas del anticuerpo hu11B6 (Diaprost, Inc.; Lund, Suecia) permanecieron idénticas. Por lo tanto, (1) la biodistribución, que incluye la absorción tumoral, del anticuerpo terapéutico ^{225}Ac -DOTA-hu11B6 se puede medir con precisión antes de la terapia con el diagnóstico del anticuerpo ^{89}Zr -DFO-hu11B6 y (2) la dosis óptima predicha por el modelo del anticuerpo hu11B6, basado en la cinética medida del anticuerpo ^{89}Zr -DFO-hu11B6, es la misma para los anticuerpos ^{89}Zr -DFO-hu11B6 y ^{225}Ac -DOTA-hu11B6. Mientras que los datos de biodistribución mostrados en la Figura 6 son para un solo punto de tiempo, 244 horas, después de la administración de hu11B6 radiomarcado, como con todos los materiales administrados sistémicamente, puede cambiar los perfiles de biodistribución con el tiempo y, por lo tanto, requiere un análisis cinético (por ejemplo, la variación en el tiempo) (tal como el proporcionado por el paradigma de modelado compartimental lineal) para obtener de manera confiable una dosis óptima de anticuerpos para un paciente determinado.

El ^{225}Ac es un radioisótopo alfa que emite partículas. Aunque los emisores de partículas alfa aún no se usan ampliamente en la clínica, tienen propiedades físicas y biológicas únicas y muy ventajosas para la terapia dirigida: (1) sus intervalos en los tejidos son muy cortos (del orden de una centésima de milímetro o aproximadamente uno radio celular) y, por lo tanto, administrarán sus dosis de radiación de forma muy local y muy selectiva a las células tumorales objetivo con poca o ninguna irradiación significativa de las células normales cercanas; y (2) su muy alta llamada transferencia de energía lineal (o LET) y la densidad de ionización resultante significan que tan pocas las partículas alfa que atraviesan un núcleo de células tumorales pueden matar la célula. Las partículas alfa que emiten radionucleidos tales como el ^{225}Ac son, por lo tanto, cargas terapéuticas altamente atractivas para la solicitud a la estrategia descrita en la presente descripción. Y, para reiterar, las biodistribuciones idénticas de ^{89}Zr -DFO-hu11B6 y ^{225}Ac -DOTA-hu11B6 apoyan fuertemente la viabilidad clínica de esta nueva estrategia.

Ejemplo 3: Dirección del Anticuerpo J591 Radiomarcado a Tumores que Expresan PSMA: Optimización de Imagen y Terapia Basada en Modelo Compartimental no Lineal

Por la confirmación de la viabilidad del modelo compartimental no lineal, la Figura 7 muestra el modelo compartimental no lineal que se describe aplicado a una comparación cuantitativa de la absorción absoluta y el recambio de anticuerpos en el cáncer de próstata (PCa) del anticuerpo J591 anti-antígeno prostático específico de membrana (PSMA) marcado con ^{89}Zr (o ^{89}Zr -J591). El modelo se aplicó a datos de PET en serie medidos después de la inyección intravenosa en ratones, cada uno con un xenoinjerto de tumor humano subcutáneo. Además de modelar dosis "bajas" de anticuerpos radiomarcados (por ejemplo, menos de 100 microgramos de Ab por ratón), a los ratones portadores de tumores también se les administraron dosis crecientes de anticuerpo J591 radiomarcado hasta 2000 microgramos por ratón, y los datos de actividad en el tiempo en los respectivos grupos de ratones nuevamente medidos por PET. Entre los parámetros derivados de los datos cinéticos resultantes se encontraba el denominado "índice de direccionamiento" (por ejemplo, la relación tumor a plasma de las integrales del tumor y las concentraciones de la actividad plasmática); el índice de direccionamiento es una métrica de la efectividad terapéutica general de la terapia con el J591 radiomarcado porque refleja las dosis de radiación relativas administradas al tejido objetivo (por ejemplo, el tumor) y el tejido normal limitante de la terapia (por ejemplo, el plasma o la sangre, como un sustituto de la médula ósea hematopoyética). Como se muestra en la Figura 7, el modelo compartimental no lineal de anticuerpo, en contraste con el modelo lineal correspondiente, predijo con precisión el índice de direccionamiento como función de la dosis de anticuerpos, confirmando que solo el modelado no lineal (como se describe en la presente descripción) puede usarse de manera confiable para la optimización de las dosis específicas de los pacientes. Tenga en cuenta que los datos en la Figura 7 se han publicado de la siguiente manera: Fung EK, Cheal SM, Fareedy SB, Punzalan B, Beylertgil V, Amir J, Chalasani S, Weber WA, Spratt DE, Veach DR, Bander NH, Larson SM, Zanzonico PB, Osborne JR. Targeting of radiolabeled J591 antibody to PSMA-expressing tumors: optimization of imaging and therapy based on non-linear compartmental modeling. Eur J Nucl Med Mol Imaging Res 6, 2016.

REIVINDICACIONES

1. Un método para determinar una dosis óptima de mAb específica para el paciente, el método comprende:
 - 5 obtener imágenes de un sujeto al que se le ha administrado un anticuerpo monoclonal radiomarcado (mAb) como trazador previo a la terapia del mAb para obtener una pluralidad de conjuntos de imágenes adquiridas durante un período de tiempo, en donde cada conjunto de imágenes se adquiere en un tiempo particular después de la administración del anticuerpo monoclonal radiomarcado, y en donde cada conjunto de imágenes visualiza una acumulación de sangre, tumor y tejido normal positivo al antígeno;
 - 10 determinar, mediante un procesador de un dispositivo informático, a partir de la pluralidad de conjuntos de imágenes, mediciones de actividad en el tiempo del trazador previo a la terapia del mAb en sangre, tumor y tejido normal que expresa el antígeno para el sujeto; identificar, mediante el procesador, uno o más parámetros de un modelo compartimental no lineal de la cinética/biodistribución del trazador previo a la terapia en el sujeto a partir de las mediciones determinadas de actividad en el tiempo para el sujeto, en donde el uno o más parámetros comprenden el índice de direccionamiento y/o índice terapéutico; y
 - 15 determinar, mediante el procesador, una dosis óptima de anticuerpos terapéuticos específica para el paciente (o dosis múltiples) para el sujeto mediante el uso del modelo compartimental no lineal con uno o más parámetros identificados, en donde la dosis óptima de anticuerpos terapéuticos específica para el paciente es la dosificación que maximiza la absorción en un tumor objetivo y minimiza la absorción en órganos normales no objetivos.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo monoclonal se selecciona del grupo que consiste en el anticuerpo A33, anticuerpo hullB6, anticuerpo J591, trastuzumab, MSTP2109A, Df-IAB2M, cmAb-U36, 25 ibritumomab tiuxetan, bevacizumab, rituximab, cualquier anticuerpo dirigido al receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano, y cualquier anticuerpo dirigido al antígeno carcinoembrionario humano, en donde opcionalmente el anticuerpo monoclonal es GSK2849330 o AMG11.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el radiomarcador se selecciona del grupo que consiste en ^{99m}Tc, 30 ¹¹¹In, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Ga, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ⁶⁷Cu, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁷Lu, ¹⁴⁹Pm, ⁹⁰Y, ²¹³Bi, ¹⁰³Pd, ¹⁰⁹Pd, ¹⁵⁹Gd, ¹⁴⁰La, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ¹⁶⁹Yb, ¹⁷⁵Yb, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Dy, ⁶⁷Cu, ¹⁰⁵Rh, ¹¹¹Ag, ⁸⁹Zr, ²²⁵Ac, ¹³¹I, ²¹²B, e ¹⁹²Ir, en donde opcionalmente el radiomarcador comprende: ⁸⁹Zr, ²²⁵Ac o ¹²⁴I.
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las mediciones de la actividad en el tiempo del trazador previo a la terapia comprenden uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en una 35 concentración de actividad media del anticuerpo radiomarcado en la sangre, una concentración de actividad media del anticuerpo radiomarcado en el tumor, y una concentración de actividad media del anticuerpo radiomarcado en el tejido normal que expresa el antígeno, en donde opcionalmente el tejido normal que expresa el antígeno comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en tejido intestinal, tejido mamario, tejido prostático, riñón, hígado, glándula salival y pulmón.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además obtener imágenes del sujeto mediante tomografía computarizada (CT) o imágenes de resonancia magnética (MRI) para determinar una masa tumoral, en donde opcionalmente se determina una concentración de actividad media del anticuerpo radiomarcado en el tumor, mediante el procesador, a partir de una concentración de actividad total multiplicando 45 la masa tumoral por la concentración de actividad total y un tiempo transcurrido después de la administración del mAb radiomarcado.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el mAb radiomarcado: 50 comprende un radiomarcador con una vida media compatible con las mediciones de concentración de actividad basadas en imágenes en los tumores y otros tejidos, en donde opcionalmente la vida media es consistente con la velocidad de renovación de la mucosa intestinal en el caso del mAb A33; y/o se administra durante un período de tiempo de 5 minutos a 20 minutos.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dos o más dosis del trazador previo a la 55 terapia se administran a diferentes tiempos, y en donde el método comprende además determinar, mediante el procesador, uno o más tiempos óptimos de administración del trazador previo a la terapia (mAb no radiomarcado), en donde opcionalmente el trazador previo a la terapia comprende un constructo de anticuerpo tetravalente bi-específico /-anticuerpo [metal-DOTA] (nALDO o huA33-C825) que reacciona con un antígeno y con un radiometal marcado DOTA-Bn (DOTA-Bn: ácido (2-(4-aminobencil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano- 60 1,4,7,10-tetraail) tetraacético), en donde opcionalmente el anticuerpo es un miembro seleccionado del grupo que consiste en el anticuerpo A33, anticuerpo hullB6 y anticuerpo J591 y el antígeno es un miembro seleccionado del grupo que consiste en A33, hullB6 y J591.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el modelo compartimental no lineal 65 comprende uno o más de los siguientes supuestos: (i) no se produce yodo radiactivo libre o metabolitos de yodo radiactivo del mAb radiomarcado *in vivo*; (ii) no hay una cantidad significativa de mAb radiomarcado libre

- (no unido) en el tejido normal y en el tejido tumoral; (iii) no hay una disociación significativa del mAb radiomarcado unido del antígeno; y (iv) la constante de velocidad de asociación (k_a) del mAb-antígeno es la misma para el antígeno en tejido normal y en el tumor, en donde opcionalmente el mAb radiomarcado es un miembro seleccionado del grupo que consiste en el anti-A33 marcado con ^{124}I , anti-hu11B6 marcado con ^{89}Zr , anti-J591 marcado con ^{89}Zr , ^{89}Zr -trastuzumab, ^{89}Zr -MSTP2109A, ^{89}Zr -Df-IAB2M, ^{89}Zr -cmAb-U36, ^{89}Zr -ibritumomab tiuxetan, ^{89}Zr -bevacizumab y ^{89}Zr -rituximab.
- 5
9. El método de la reivindicación 8, en donde
 10 el antígeno es un miembro seleccionado del grupo que consiste en A33, hu11B6, J591, GPA33, calicreína hk2 y el antígeno prostático específico de membrana (PSMA), y/o
 el tejido (por ejemplo, cualquier tejido enfermo) es un miembro seleccionado del grupo que consiste en tejido intestinal, tejido mamario, tejido prostático, riñón, hígado, glándula salival y pulmón.
- 15
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende determinar, mediante el procesador, una cuantificación de la internalización y el recambio de una carga de anticuerpos mediante el modelo compartimental no lineal, en donde opcionalmente la carga de anticuerpos comprende un miembro
 20 seleccionado del grupo que consiste en un radiomarcador, un fármaco anticancerígeno, efectores inmunes, sondas fluorescentes, porfirinas, agentes de contraste radiográficos (por ejemplo, metales, agentes de MRI) y citotoxinas, además opcionalmente, en donde el fármaco anticancerígeno comprende un miembro
 seleccionado del grupo que consiste en caliqueamicina, doxirrubicina, dolstatina/auristatina, maytansina, emtansina, ravtansina, alfa amanitina, pirolobenzodiazapina, tubulisin, rituximab, trastuzumab, bevacizumab, anti-huJ591, MSTP2109A, Df-IAB2M, cmAb-U36, ibritumomab tiuxetan, bevacizumab, rituximab, cualquier
 25 anticuerpo dirigido al receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, GSK2849330) y cualquier anticuerpo dirigido al antígeno carcinoembrionario humano (por ejemplo, AMG11), dasatinib y otros inhibidores de la vía, bevatuzimab, cetuximab y al menos un fármaco representado en la Tabla 2, y/o en donde el radiomarcador comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en ^{225}Ac , ^{177}Lu , ^{211}At , ^{131}I , ^{124}I , ^{90}Y , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{66}Ga , y ^{67}Cu .
- 30
11. El método de la reivindicación 10, en donde
 el modelo compartimental no lineal: comprende una representación de una interacción del trazador previo a la terapia del mAb con el tejido, y/o es como se representa en la Figura 2; y/o
 la interacción comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en afinidad dirigida del anticuerpo, densidad del antígeno y velocidades de internalización del complejo anticuerpo-antígeno.
- 35
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, en donde la etapa de formación de imágenes comprende la formación de imágenes de un anticuerpo monoclonal con una primera carga y una segunda carga, el método comprende además estimar, mediante el procesador, un tiempo de residencia de la primera y segunda cargas de anticuerpos asociadas con el mismo (tipo de) mAb.
- 40
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el índice terapéutico comprende una relación de tejido tumoral al normal derivada de imágenes de PET (por ejemplo, relación de concentración de área bajo la curva (AUC) (%ID/g-h)), en donde opcionalmente el tejido tumoral al normal comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en tumor a mucosa intestinal, tumor a mama, tumor a próstata, tumor a pulmón, tumor a riñón, tumor a hígado, tumor a glándula salival, tumor a médula ósea, tumor a hígado,
 45 tumor a pulmón, tumor a riñón, tumor a intestino, tumor a vejiga, tumor a gónadas y tumor a cerebro.
14. Un método para determinar una dosis óptima de mAb específica para el paciente, el método comprende:
 50 recibir, mediante un procesador de un dispositivo informático, una pluralidad de conjuntos de imágenes adquiridas durante un período de tiempo, en donde cada conjunto de imágenes se adquiere en un tiempo particular después de la administración del anticuerpo monoclonal radiomarcado, y en donde cada conjunto de imágenes visualiza una acumulación de sangre, tumor y tejido normal positivo a antígeno; determinar, mediante el procesador, a partir de la pluralidad de conjuntos de imágenes, mediciones de la actividad en el tiempo del trazador previo a la terapia del mAb en sangre, tumor y tejido normal que expresa el antígeno
 55 para el sujeto;
 identificar, mediante el procesador, uno o más parámetros de un modelo compartimental no lineal de la cinética/biodistribución del trazador previo a la terapia en el sujeto a partir de las mediciones determinadas de actividad en el tiempo para el sujeto, en donde el uno o más parámetros comprenden el índice de direccionamiento y/o índice terapéutico; y
 60 determinar, mediante el procesador, una dosis óptima de anticuerpos terapéuticos (o dosis múltiples) para el sujeto mediante el uso del modelo compartimental no lineal con uno o más parámetros identificados, en donde la dosis óptima de anticuerpo terapéutico es la dosificación que maximiza la absorción en un tumor objetivo y minimiza la absorción en órganos normales no objetivos.
- 65
15. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además adquirir la pluralidad de conjuntos de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET).

- 5
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde un primer conjunto de imágenes se adquiere varias horas después de la administración posterior del anticuerpo y al menos un segundo conjunto de imágenes se adquiere hasta 2 semanas después de la administración del anticuerpo, en donde opcionalmente el primer conjunto de imágenes se adquiere al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas o al menos 5 horas después de la administración posterior del anticuerpo.
- 10
17. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tejido normal positivo a antígeno comprende:
- 15
- a) el tejido de colon, en donde opcionalmente el anticuerpo monoclonal radiomarcado comprende el anticuerpo A33;
 - b) el tejido mamario, en donde opcionalmente el anticuerpo monoclonal radiomarcado comprende el anticuerpo hu11B6; o
 - c) el tejido prostático, en donde opcionalmente el anticuerpo monoclonal radiomarcado comprende el anticuerpo J591.
- 20
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo terapéutico es: el mismo anticuerpo monoclonal que en el trazador previo a la terapia, o diferente al anticuerpo monoclonal en el trazador previo a la terapia.
19. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el índice de direccionamiento comprende una relación tumor a plasma de integrales de las concentraciones de la actividad tumoral y plasmática.

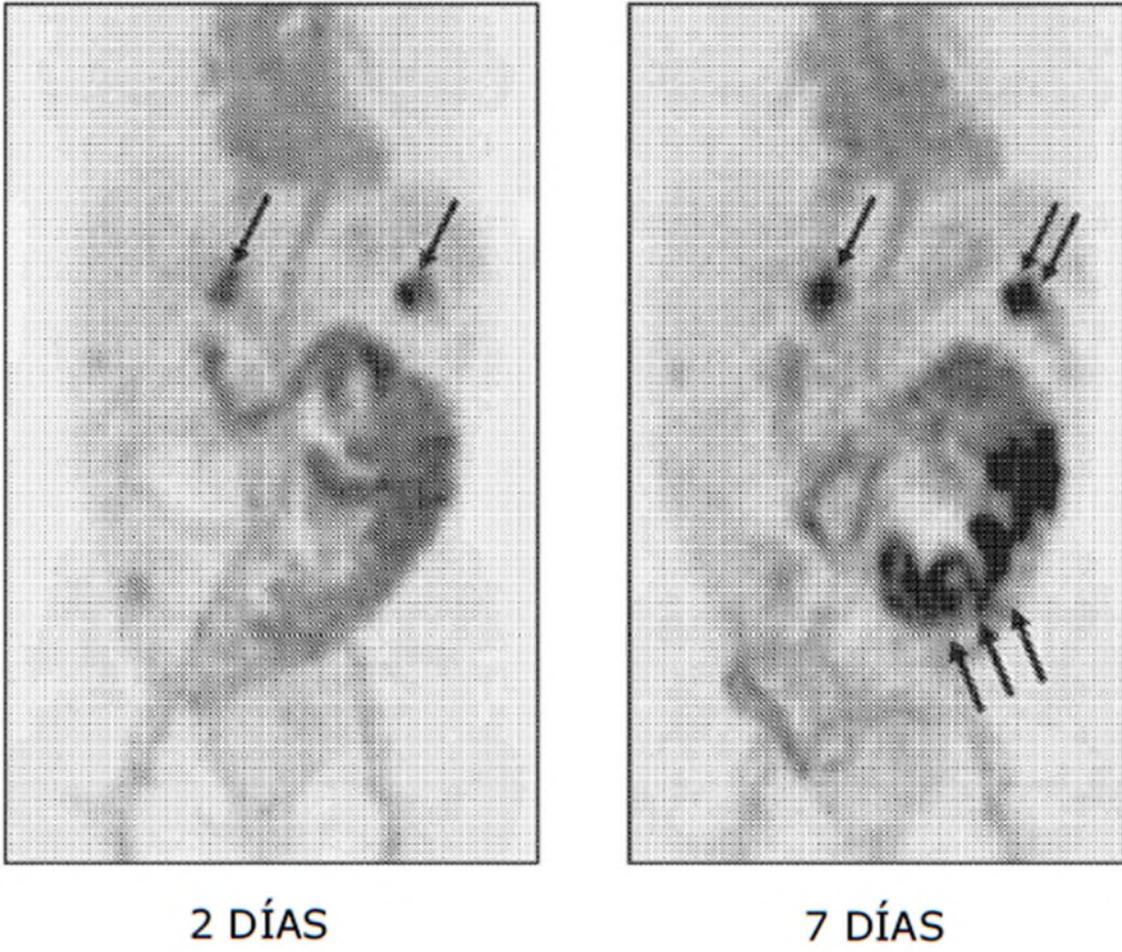
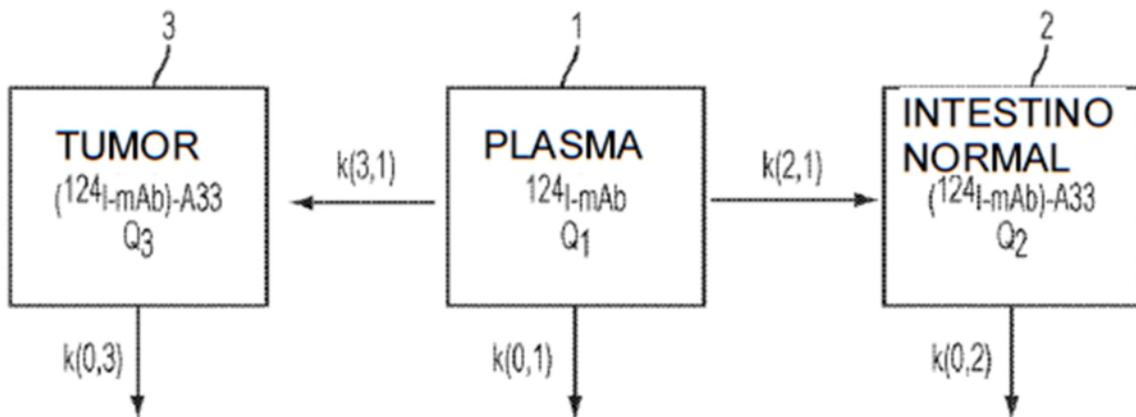


Figura 1



$$\begin{aligned}
 \text{FLUJO}(2,1) &= k(2,1) Q_1 \\
 &= k(2,1) V_1 [^{124}\text{I-mAb}]_1 \\
 &= k_a V_1 [^{124}\text{I-mAb}]_1 \{ \text{TOTAL [A33]}_2 - [^{124}\text{-mAb)-A33}]_2 \}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{FLUJO}(3,1) &= k(3,1) Q_1 \\
 &= k(3,1) V_1 [^{124}\text{I-mAb}]_1 \\
 &= k_a V_1 [^{124}\text{I-mAb}]_1 \{ \text{TOTAL [A33]}_3 - [^{124}\text{-mAb)-A33}]_3 \}
 \end{aligned}$$

$$dQ_1/dt = -k(0,1)Q_1 - \text{FLUJO}(2,1) - \text{FLUJO}(3,1)$$

$$dQ_2/dt = \text{FLUJO}(2,1) - k(0,2)Q_2$$

$$dQ_3/dt = \text{FLUJO}(3,1) - k(0,3)Q_3$$

Figura 2

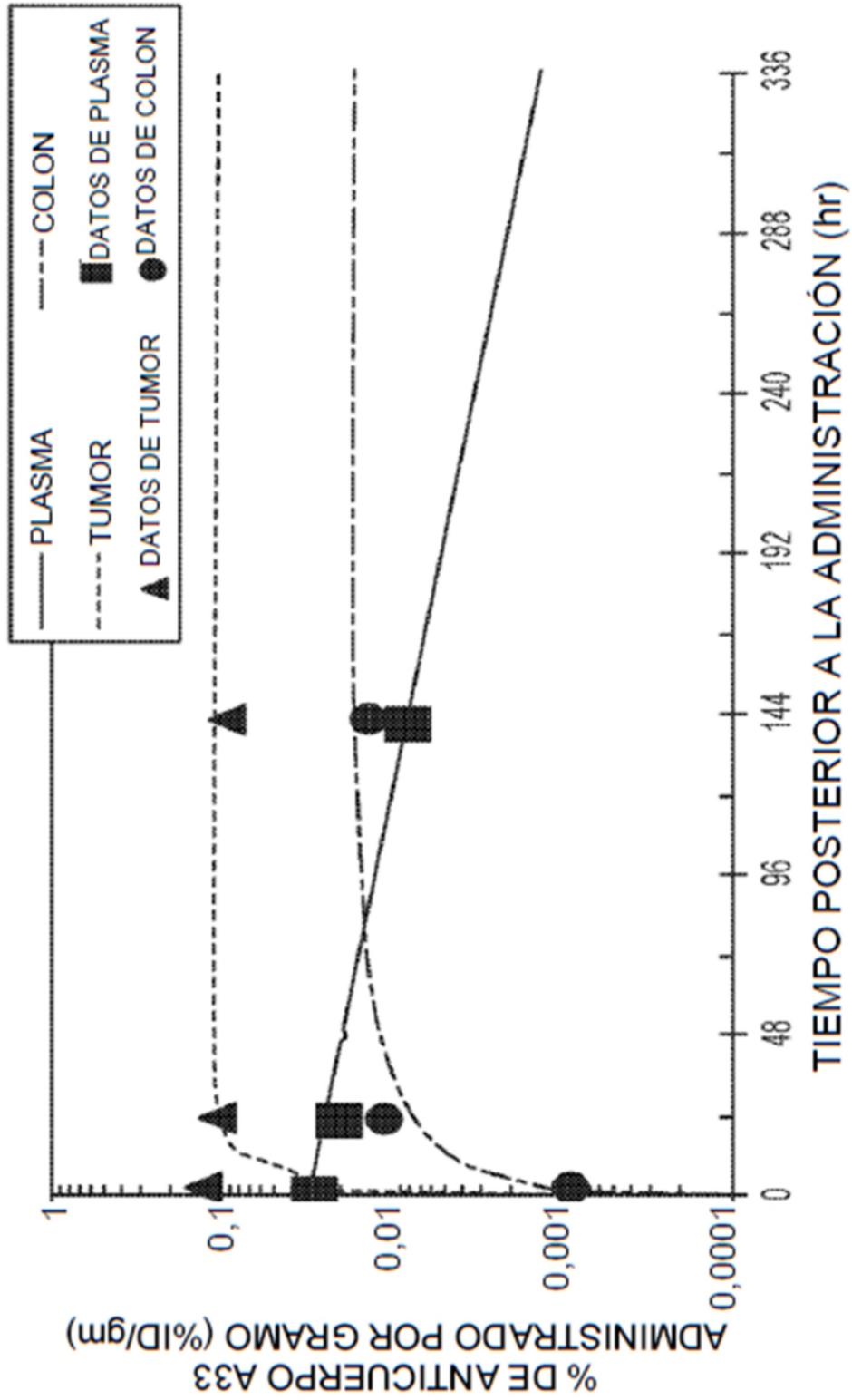


Figura 3

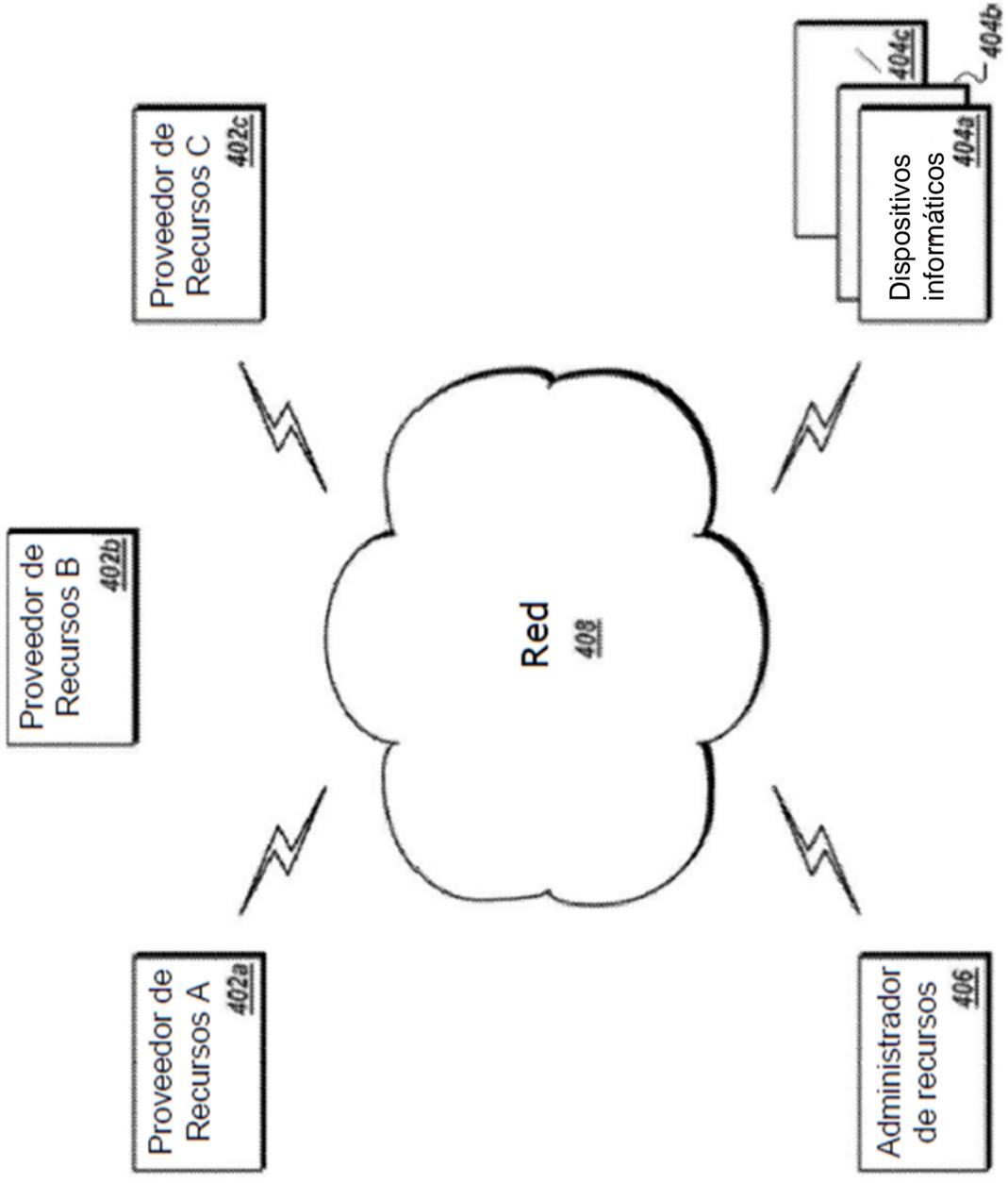


Figura 4

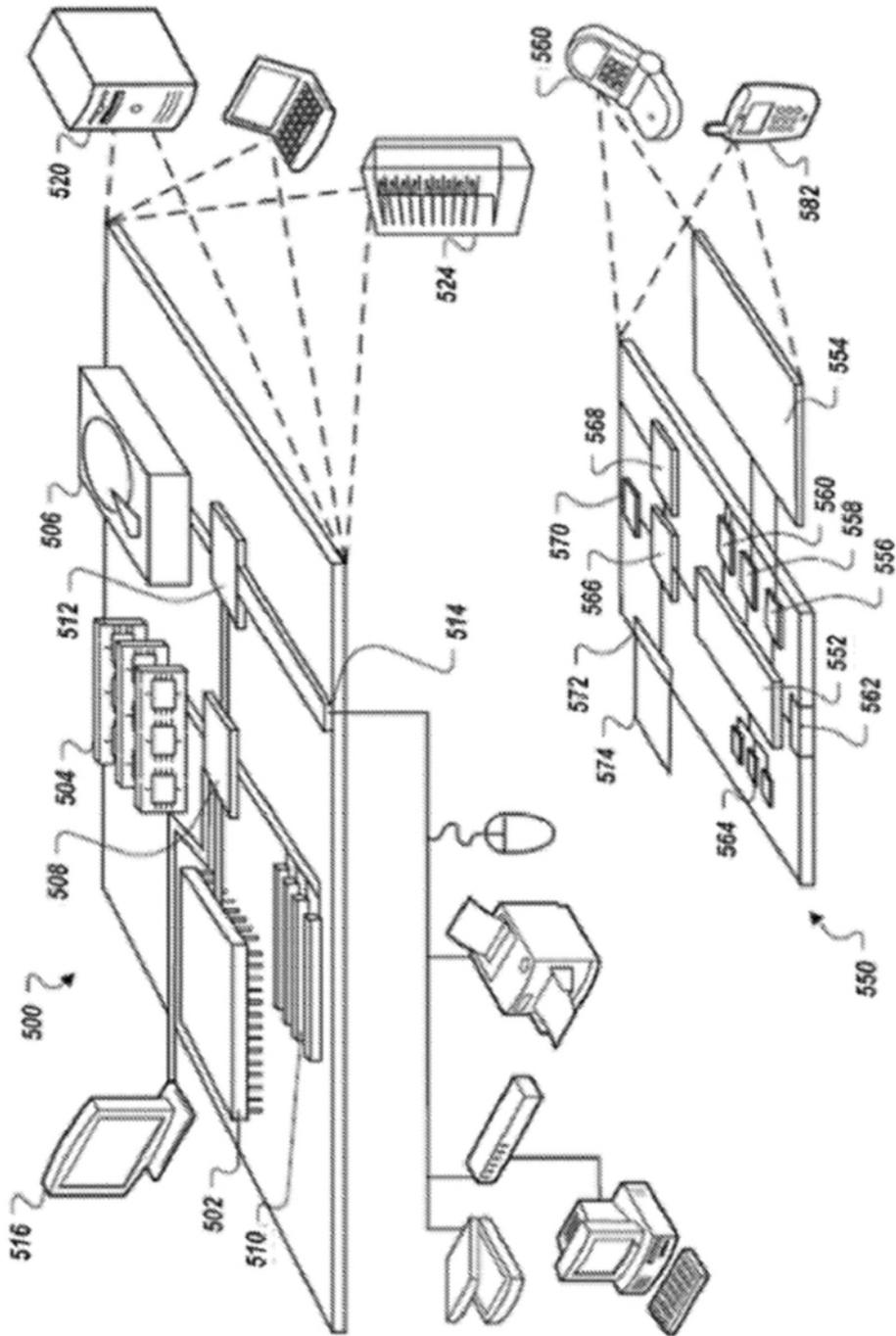


Figure 5

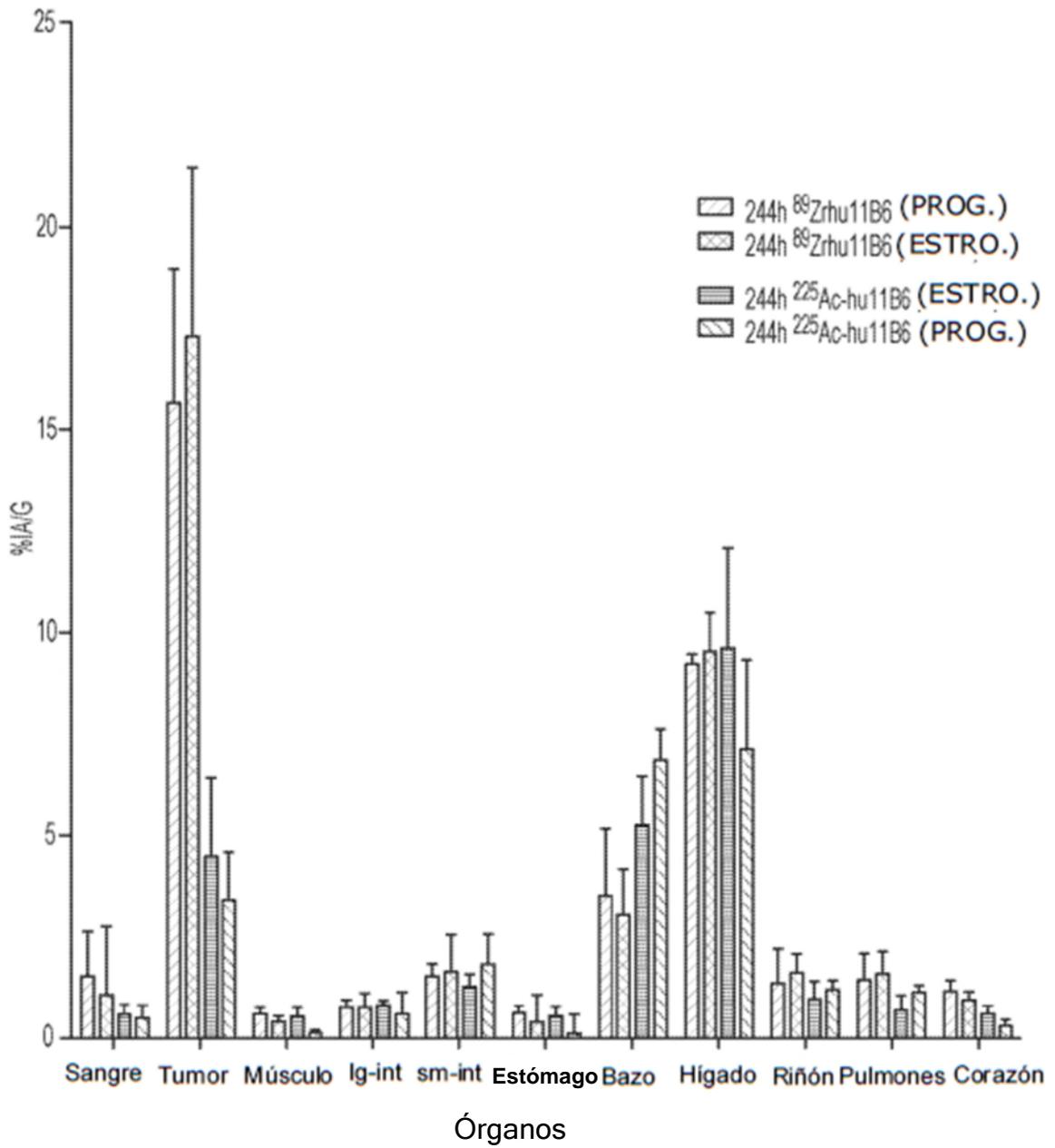


Figura 6

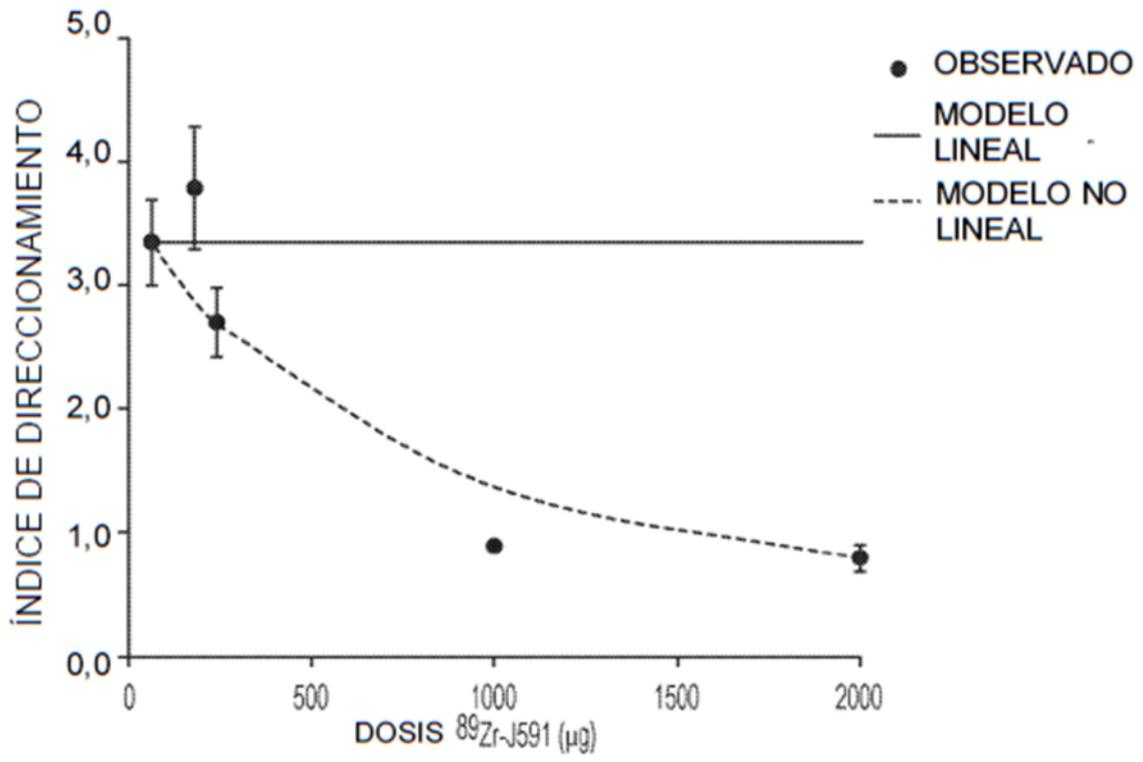


Figura 7