

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 347**

51 Int. Cl.:

A61K 51/08 (2006.01)

A61K 51/02 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2016 PCT/US2016/046527**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2017 WO17030893**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2016 E 16837542 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3334466**

54 Título: **Método de formación de imágenes con un compuesto quelante**

30 Prioridad:

14.08.2015 US 201562205621 P

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

11.03.2021

73 Titular/es:

**ENDOCYTE, INC. (100.0%)
3000 Kent Avenue
West Lafayette, IN 47906, US**

72 Inventor/es:

LEAMON, CHRISTOPHER PAUL

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 811 347 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

Método de formación de imágenes con un compuesto quelante

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad a tenor de 35 U.S.C. § 119(e) de la Solicitud de Patente Provisional de los EE.UU. N.º de serie 62/205.621, presentada el 14 de agosto de 2015.

10 CAMPO TÉCNICO

La presente divulgación se refiere al campo de la formación de imágenes, por ejemplo, a un método de formación de imágenes usando un compuesto quelante marcado y un compuesto quelante sin marcar.

15 ANTECEDENTES

El receptor de folato (RF) es una glucoproteína que se sobreexpresa en muchos tipos de células cancerosas y células inflamatorias, pero se distribuye mínimamente en tejidos normales. Por ejemplo, los receptores de folato se sobreexpresan en varios cánceres epiteliales humanos, incluyendo el cáncer de ovario, pulmón, cerebro (primario y metastásico), endometrio y riñón, y en células inflamatorias del sistema inmunitario, tales como macrófagos y monocitos. Mientras que el ácido fólico entra en la mayoría de las células normales a través del transportador de folato reducido, se sabe que el receptor de folato, a través de endocitosis mediada por receptor, es capaz de internalizar los conjugados de folato, ofreciendo de este modo una vía para dirigirse a las células cancerosas o inflamatorias, por ejemplo.

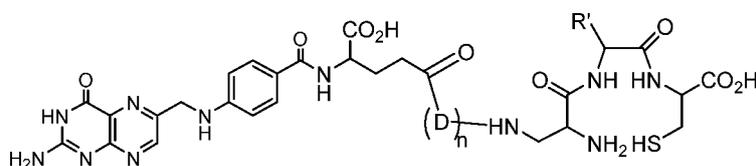
25

La tecnología dirigida al folato puede ser clínicamente útil, en que pueden usarse agentes de formación de imágenes unidos a folato para identificar la expresión de receptor de folato (RF) en células cancerosas, por ejemplo. Para los cánceres, la expresión de RF se ha determinado tradicionalmente a través del análisis inmunohistoquímico (IHQ) de muestras de ensayo de tejido archivadas obtenidas en el momento de la resección primaria/caracterización histológica del cáncer. Puesto que la expresión de RF puede cambiar durante el curso de la enfermedad, el análisis IHQ puede realizarse en tejido que no esté temporalmente relacionado con el estado actual de la expresión de RF en los pacientes. Las técnicas de formación de imágenes TEP, RM y TCEMF/TC pueden formar imágenes de tejidos casi en tiempo real sin la invasividad de las biopsias y los agentes de formación de imágenes no invasivos dirigidos al folato son avances importantes en el campo. El documento US2014/0065068 desvela ^{99m}Tc-etarfolatida en un método de formación de imágenes de cáncer y enseña la preinyección de ácido fólico libre (sin marcar) con el fin de disminuir la actividad de los órganos de fondo.

35

SUMARIO DE LA INVENCION

40 La invención se refiere a un método de formación de imágenes usando un compuesto quelante marcado y un compuesto quelante sin marcar. En una realización, se proporciona un método de formación de imágenes de un cáncer. El método comprende administrar a un paciente un compuesto sin marcar de acuerdo con la Fórmula I

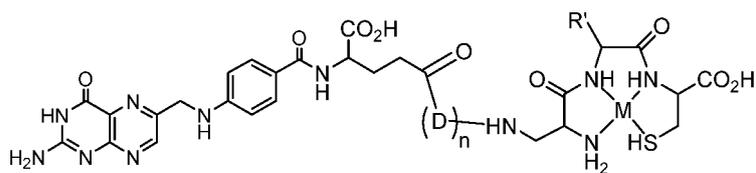


I

45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R' es hidrógeno o R' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, en donde D es un engarce divalente y en donde n es 0 o 1, y administrar al paciente un compuesto marcado de acuerdo con la Fórmula II

50

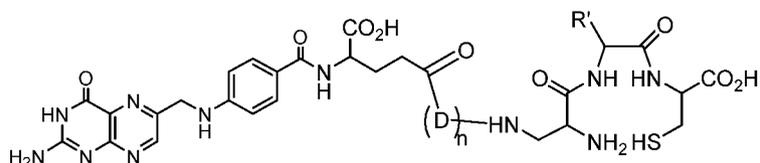


II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R' es hidrógeno o R' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, en donde D es un engarce divalente, en donde n es 0 o 1 y en donde M es un catión de un radionúclido.

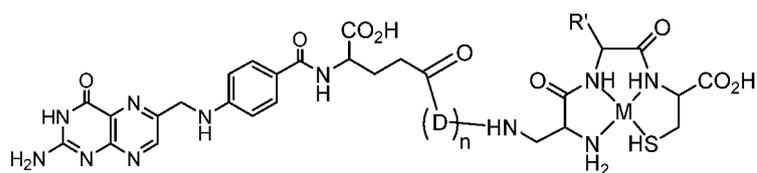
Las siguientes cláusulas enumeradas también describen varias realizaciones:

- 10 1. Un método de formación de imágenes de un cáncer, comprendiendo el método administrar a un paciente un compuesto sin marcar de acuerdo con la Fórmula I



I

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R' es hidrógeno o R' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, en donde D es un engarce divalente y en donde n es 0 o 1, y administrar al paciente un compuesto marcado de acuerdo con la Fórmula II

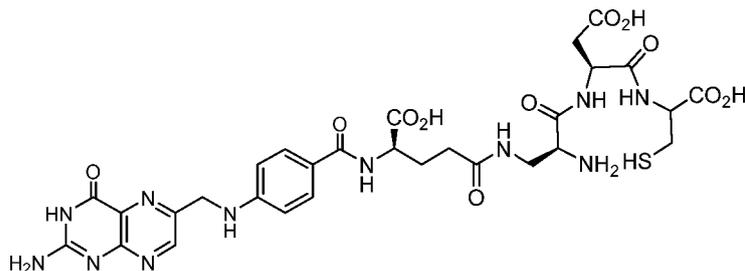


II

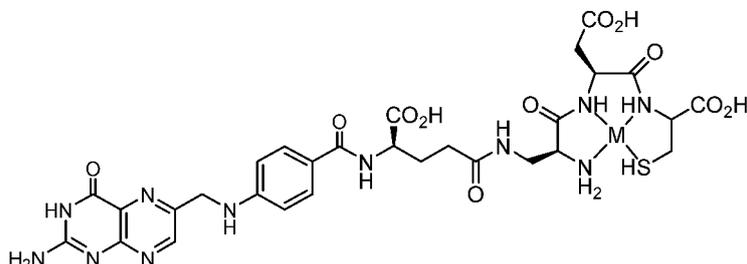
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R' es hidrógeno o R' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, en donde D es un engarce divalente, en donde n es 0 o 1 y en donde M es un catión de un radionúclido.

2. El método de la cláusula 1, en donde el compuesto sin marcar es de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado es de fórmula



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde M es un catión de un radionúclido.

3. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde al paciente se le administra el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de que al paciente se le administre el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, melanoma cutáneo, melanoma intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer rectal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer de próstata, leucemia crónica, leucemia aguda, linfoma linfocítico, mesotelioma pleural, cáncer de la vejiga, linfoma de Burkitt, cáncer del uréter, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma hipofisario y adenocarcinoma de la unión gastroesofágica.

5. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el cáncer del que se están formando imágenes es un tumor.

6. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el cáncer es maligno.

7. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el cáncer es un cáncer que expresa receptor de folato.

8. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el cáncer es un cáncer de endometrio.

9. El método de cualquiera de las cláusulas 1-7, en donde el cáncer es un cáncer de pulmón no microcítico.

10. El método de cualquiera de las cláusulas 1-7, en donde el cáncer es un cáncer de ovario.

11. El método de cualquiera de las cláusulas 1-7, en donde el cáncer es un cáncer de mama triple negativo.

40

12. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el radionúclido se selecciona entre el grupo que consiste en un isótopo de galio, un isótopo de indio, un isótopo de cobre, un isótopo de tecnecio y un isótopo de renio.

13. El método de cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde el radionúclido es un isótopo de galio.

14. El método de cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde el radionúclido es un isótopo de indio.

15. El método de cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde el radionúclido es un isótopo de cobre.

50

16. El método de cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde el radionúclido es un isótopo de tecnecio.

17. El método de cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde el radionúclido es un isótopo de renio.

18. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde se forman imágenes del cáncer de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 8 horas después de la administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 19. El método de cualquiera de las cláusulas 1-17, en donde se forman imágenes del cáncer de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas después de la administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. El método de cualquiera de las cláusulas 1-17, en donde se forman imágenes del cáncer de
10 aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 4 horas después de la administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
21. El método de cualquiera de las cláusulas 1-17, en donde se forman imágenes del cáncer de
15 aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas después de la administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
22. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra un exceso de aproximadamente 2 a veces a aproximadamente 1000 veces del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con respecto al compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo.
23. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra un exceso de aproximadamente 2 a veces a aproximadamente 100 veces del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con respecto al compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
25
24. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra un exceso de aproximadamente 2 a veces a aproximadamente 30 veces del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con respecto al compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 25. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra un exceso de aproximadamente 2 a veces a aproximadamente 10 veces del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con respecto al compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
26. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra de aproximadamente
35 0,1 mg a aproximadamente 20 mg del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al paciente se le administra de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 2 mg del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
27. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra de aproximadamente
40 0,3 mg a aproximadamente 10 mg del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al paciente se le administra de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,5 mg del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
28. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra una dosis en masa de
45 aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 3000 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
29. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra una dosis en masa de
50 aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 500 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
30. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra una dosis en masa de
55 aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 400 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
31. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra una dosis en masa de
60 aproximadamente 100 nmol/kg a aproximadamente 300 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
32. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra una dosis en masa de
65 aproximadamente 100 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde al paciente se le administra el compuesto sin
5 marcar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 2 minutos.
34. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde al paciente se le administra el compuesto sin
10 marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de aproximadamente 30 segundos a 90 segundos.
35. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde al paciente se le administra el compuesto
15 marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 2 minutos.
36. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde al paciente se le administra el compuesto sin
20 marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 5 minutos antes de que al paciente se le administre el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
37. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde al paciente se le administra el compuesto sin
25 marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 minutos antes de que al paciente se le administre el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
38. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde al paciente se le administra solución salina
30 después de que al paciente se le administre el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
39. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde se forman imágenes del cáncer mediante
formación de imágenes por TEP.
40. El método de cualquiera de las cláusulas 1-38, en donde se forman imágenes del cáncer mediante
formación de imágenes por RM.
41. El método de cualquiera de las cláusulas 1-38, en donde se forman imágenes del cáncer mediante
35 formación de imágenes por TCEMF/TC.
42. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores que comprende además la etapa de medir una cantidad
40 de radiactividad del cáncer y una cantidad de radiactividad de un tejido de control.
43. El método de la cláusula 42, en donde el tejido de control se selecciona entre el grupo que consiste en
sangre, hígado, pulmón, bazo, intestino, corazón, riñón y músculo.
44. El método de la cláusula 42 o la cláusula 43, en donde la cantidad de radiactividad del cáncer se compara
45 con la cantidad de radiactividad de sangre del arco aórtico.
45. El método de la cláusula 42 o la cláusula 43, en donde la cantidad de radiactividad del cáncer se compara
50 con la cantidad de radiactividad de músculo.
46. El método de la cláusula 42 o la cláusula 43, en donde la cantidad de radiactividad del cáncer se compara
con la cantidad de radiactividad de pulmón.
47. El método de la cláusula 42 o la cláusula 43, en donde la cantidad de radiactividad del cáncer se compara
55 con la cantidad de radiactividad del riñón.
48. El método de cualquiera de las cláusulas 42-47 que comprende además la etapa de calcular una relación
de tumor con respecto a fondo como un cociente de la cantidad de radiactividad del cáncer en comparación con la
cantidad de radiactividad del tejido de control.
- 60 49. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es superior a aproximadamente 2.
50. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de aproximadamente 2
65 a aproximadamente 150.

51. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el compuesto marcado comprende de aproximadamente 20 mCi a aproximadamente 25 mCi de tecnecio-99m.
- 5 52. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el paciente no ha tomado un suplemento de ácido fólico en las 3 semanas siguientes a la administración del compuesto marcado.
53. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el cáncer del que se forman imágenes se evalúa visualmente.
- 10 54. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde se administran dosis múltiples del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 55. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al paciente, el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a continuación al paciente, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al paciente una segunda vez después de que el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administre al paciente.
- 20 56. El método de la cláusula 55, en donde el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por primera vez al paciente el día 1 y el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran a continuación al paciente del día 4 al día 10.
- 25 57. El método de la cláusula 55, en donde el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por primera vez al paciente el día 1 y el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran a continuación al paciente del día 5 al día 8.
- 30 58. El método de cualquiera de las cláusulas 55 a 57, en donde al paciente se le administra de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 10 mg del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al paciente se le administra de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,5 mg del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada vez que el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al paciente.
- 35 59. El método de cualquiera de las cláusulas 55 a 58, en donde se forman imágenes del paciente después de cada administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 60. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de al menos 4.
61. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de al menos 5.
66. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de al menos 10.
- 45 67. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de al menos 15.
68. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de al menos 20.
- 50 69. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de al menos 25.
70. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10.
- 55 71. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5.
72. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4.

60 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 muestra el efecto de la dosis en masa de etarfolatida sin marcar frente al ácido fólico sobre la captación de ^{99m}Tc-etarfolatida basado en las relaciones de tumor con respecto a fondo (T:NT).

65

La FIGURA 2 muestra el efecto del aumento de la dosis en masa de etarfolatida sin marcar y ^{99m}Tc -etarfolatida sobre la captación del tumor M109 de ^{99m}Tc -etarfolatida.

DEFINICIONES

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada y contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Se comprenderá además que en determinadas realizaciones, el alquilo puede tener ventajosamente una longitud limitada, incluyendo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, $\text{C}_1\text{-C}_9$, $\text{C}_1\text{-C}_8$, $\text{C}_1\text{-C}_7$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ y $\text{C}_1\text{-C}_4$. De manera ilustrativa, dichos grupos alquilo de longitud particularmente limitada, incluyendo
- 10 $\text{C}_1\text{-C}_8$, $\text{C}_1\text{-C}_7$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ y $\text{C}_1\text{-C}_4$, y similares, pueden denominarse "alquilo inferior". Los grupos alquilo ilustrativos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares. El alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los grupos sustituyentes típicos incluyen cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, oxo, (=O), tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, nitro y amino, o como se describe en las diversas
- 15 realizaciones que se proporcionan en el presente documento. Se comprenderá que el "alquilo" puede combinarse con otros grupos, tales como los que se han proporcionado anteriormente, para formar un alquilo funcionalizado. A modo de ejemplo, la combinación de un grupo "alquilo", como se describe en el presente documento, con un grupo "carboxi" puede denominarse grupo "carboxialquilo". Otros ejemplos no limitantes incluyen hidroxialquilo,
- 20 aminoalquilo, heteroalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y similares.

- Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un grupo monocíclico todo de carbono o policíclico de anillos condensados de 6 a 12 átomos de carbono que tiene un sistema de electrones pi totalmente conjugado. Se comprenderá que, en determinadas realizaciones, el arilo puede tener ventajosamente un tamaño
- 25 limitado, tal como arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$. Los grupos arilo ilustrativos incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido como se describe para el alquilo o como se describe en las diversas realizaciones que se proporcionan en el presente documento.

- Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico o de anillos
- 30 condensados de 5 a 12 átomos de anillo que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos restantes del anillo átomos de carbono, y que también tiene un sistema de electrones pi totalmente conjugado. Se comprenderá que, en determinadas realizaciones, El heteroarilo puede tener ventajosamente un tamaño limitado, tal como heteroarilo de 3 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros y similares. El heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido como se describe para el alquilo o como se
- 35 describe en las diversas realizaciones que se proporcionan en el presente documento. Los grupos heteroarilo ilustrativos incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, tetrazolilo, triazinilo, pirazinilo, tetrazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tienilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo y carbazoloilo, y similares.

- 40 Como se usa en el presente documento, "hidroxilo" o "hidroxilo" se refieren a un grupo -OH.

- Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-(alquilo) o a un grupo -O-(cicloalquilo sin sustituir). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropoxi,
- 45 ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares.

- Como se usa en el presente documento, "ariloxi" se refiere a un grupo -O-arilo o a un grupo -O-heteroarilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, fenoxi, piridiniloxi, furaniloxi, tieniloxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi y similares.

- 50 Como se usa en el presente documento, "mercapto" o "tiol" se refieren a un grupo -SH.

- Como se usa en el presente documento, "alquiltio" se refiere a un grupo -S-(alquilo) o a un grupo -S-(cicloalquilo sin sustituir). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, ciclopropiltio,
- 55 ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio y similares.

- Como se usa en el presente documento, "ariltio" se refiere a un grupo -S-arilo o a un grupo -S-heteroarilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, feniltio, piridiniltio, furaniltio, tieniltio, pirimidiniltio y similares.

- 60 Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, "ciano" se refiere a un grupo -CN.

- Como se usa en el presente documento, "O-carbamilo" se refiere a un grupo -OC(O)NR"R", donde R" es cualquier
- 65 grupo R como se describe en las diversas realizaciones que se proporcionan en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "N-carbamilo" se refiere a un grupo $R"OC(O)NR"$ -, donde R" es cualquier grupo R como se describe en las diversas realizaciones que se proporcionan en el presente documento.

5 Como se usa en el presente documento, "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(S)NR"$ -, donde R" es cualquier grupo R como se describe en las diversas realizaciones que se proporcionan en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $R"OC(S)NR"$ -, donde R" es cualquier grupo R como se describe en las diversas realizaciones que se proporcionan en el presente documento.

10

Como se usa en el presente documento, "amino" se refiere a un grupo $-NR"$ -, donde R" es cualquier grupo R como se describe en las diversas realizaciones que se proporcionan en el presente documento.

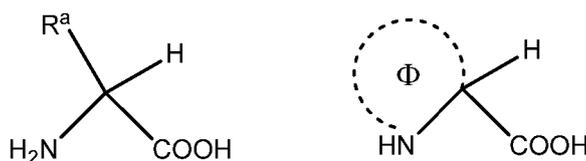
15 Como se usa en el presente documento, "C-amido" se refiere a un grupo $-C(O)NR"$ -, donde R" es cualquier grupo R como se describe en las diversas realizaciones que se proporcionan en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "N-amido" se refiere a un grupo $R"C(O)NR"$ -, donde R" es cualquier grupo R como se describe en las diversas realizaciones que se proporcionan en el presente documento.

20 Como se usa en el presente documento, "enlace" se refiere a un enlace covalente.

Como se usa en el presente documento, "aminoácido" significa cualquier molécula que incluye un átomo de carbono alfa unido covalentemente a un grupo amino y a un grupo ácido. El grupo ácido puede incluir un grupo carboxilo. "Aminoácido" puede incluir moléculas que tengan una de las fórmulas:

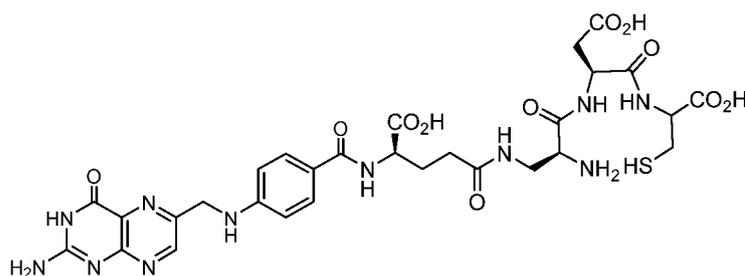
25



en donde R^a es un grupo lateral y Φ incluye al menos 3 átomos de carbono. El "aminoácido" incluye estereoisómeros tales como las formas de aminoácido D y aminoácido L. Los grupos de aminoácidos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, los veinte aminoácidos humanos endógenos y sus derivados, tales como lisina (Lys), asparagina (Asn), treonina (Thr), serina (Ser), isoleucina (Ile), metionina (Met), prolina (Pro), histidina (His), glutamina (Gln), arginina (Arg), glicina (Gly), ácido aspártico (Asp), ácido glutámico (Glu), alanina (Ala), valina (Val), fenilalanina (Phe), leucina (Leu), tirosina (Tyr), cisteína (Cys), triptófano (Trp), fosfoerina (PSER), sulfocisteína, ácido arginosuccínico (ASA), hidroxiprolina, fosfoetanolamina (PEA), sarcosina (SARC), taurina (TAU), carnosina (CARN), citrulina (CIT), anserina (ANS), 1,3-metil-histidina (ME-HIS), ácido alfa-amino-adípico (AAA), beta-alanina (BALA), etanolamina (ETN), ácido gamma-amino-butírico (GABA), ácido beta-amino-isobutírico (BAIA), ácido alfa-amino-butírico (BABA), L-alo-cistationina (cistationina-A; CYSTA-A), L-cistationina (cistationina-B; CYSTA-B), cistina, alo-isoleucina (ALO-ILE), DL-hidroxilisina (hidroxilisina (I)), DL-alo-hidroxilisina (hidroxilisina (2)), ornitina (ORN), homocistina (HCY) y derivados de los mismos. Se apreciará que cada uno de estos ejemplos también se contempla en relación con la presente divulgación en la configuración D como se ha indicado anteriormente. Específicamente, por ejemplo, D-lisina (D-Lys), D-asparagina (D-Asn), D-treonina (D-Thr), D-serina (D-Ser), D-isoleucina (D-Ile), D-metionina (D-Met), D-prolina (D-Pro), D-histidina (D-His), D-glutamina (D-Gln), D-arginina (D-Arg), D-glicina (D-Gly), Ácido D-aspártico (D-Asp), Ácido D-glutámico (D-Glu), D-alanina (D-Ala), D-valina (D-Val), D-fenilalanina (D-Phe), D-leucina (D-Leu), D-tirosina (D-Tyr), D-cisteína (D-Cys), D-triptófano (D-Trp), D-citrulina (D-CIT), D-carnosina (D-CARN) y similares. En relación con las realizaciones que se describen en el presente documento, los aminoácidos pueden unirse covalentemente a otras porciones de los compuestos que se describen en el presente documento a través de sus grupos funcionales alfa-amino y carboxi (es decir, en una configuración de enlace peptídico) o a través de sus grupos funcionales de cadena lateral (tales como el grupo carboxi de cadena lateral en el ácido glutámico) y sus grupos funcionales alfa-amino o carboxi. Se comprenderá que los aminoácidos, cuando se usan en relación con los compuestos que se describen en el presente documento, pueden existir como zwitteriones en un compuesto en el que se incorporan.

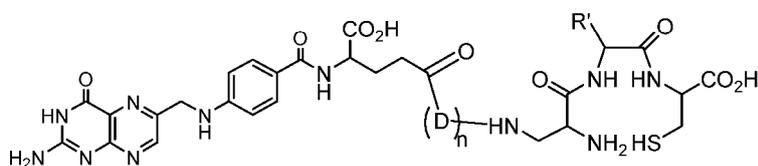
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

55 Como se usa en el presente documento "etarfolatida" es el compuesto de fórmula:



Las siguientes cláusulas enumeradas describen varias realizaciones:

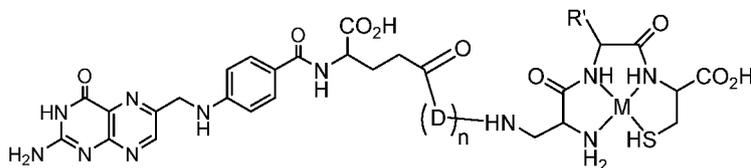
- 5 1. Un método de formación de imágenes de un cáncer, comprendiendo el método administrar a un paciente un compuesto sin marcar de acuerdo con la Fórmula I



10

I

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R' es hidrógeno o R' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, en donde D es un engarce divalente y en donde n es 0 o 1, y
- 15 administrar al paciente un compuesto marcado de acuerdo con la Fórmula II

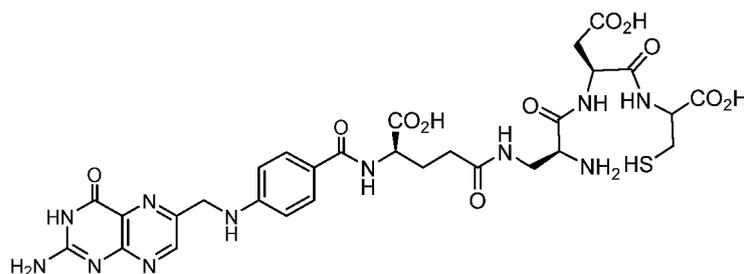


II

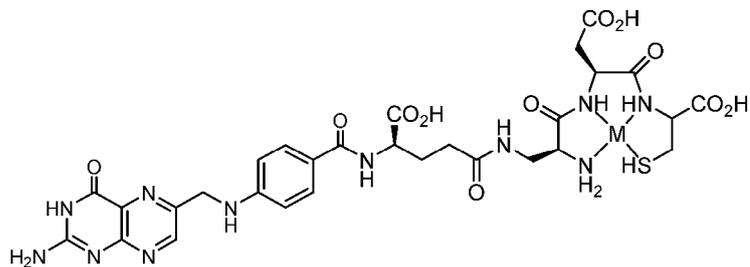
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R' es hidrógeno o R' se selecciona entre el grupo que
- 20 consiste en alquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, en donde D es un engarce divalente, en donde n es 0 o 1 y en donde M es un catión de un radionúclido.

2. El método de la cláusula 1, en donde el compuesto sin marcar es de fórmula

25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado es de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde M es un catión de un radionúclido.

- 5
3. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde al paciente se le administra el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de que al paciente se le administre el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 4. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, melanoma cutáneo, melanoma intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer rectal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de
- 15 la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer de próstata, leucemia crónica, leucemia aguda, linfoma linfocítico, mesotelioma pleural, cáncer de la vejiga, linfoma de Burkitt, cáncer del uréter, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC),
- 20 linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma hipofisario y adenocarcinoma de la unión gastroesofágica.
5. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el cáncer del que se están formando imágenes es un tumor.
- 25 6. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el cáncer es maligno.
7. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el cáncer es un cáncer que expresa receptor de folato.
- 30 8. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el cáncer es un cáncer de endometrio.
9. El método de cualquiera de las cláusulas 1-7, en donde el cáncer es un cáncer de pulmón no microcítico.
- 35 10. El método de cualquiera de las cláusulas 1-7, en donde el cáncer es un cáncer de ovario.
11. El método de cualquiera de las cláusulas 1-7, en donde el cáncer es un cáncer de mama triple negativo.
12. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el radionúclido se selecciona entre el grupo
- 40 que consiste en un isótopo de galio, un isótopo de indio, un isótopo de cobre, un isótopo de tecnecio y un isótopo de renio.
13. El método de cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde el radionúclido es un isótopo de galio.
- 45 14. El método de cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde el radionúclido es un isótopo de indio.
15. El método de cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde el radionúclido es un isótopo de cobre.
16. El método de cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde el radionúclido es un isótopo de tecnecio.
- 50 17. El método de cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde el radionúclido es un isótopo de renio.
18. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde se forman imágenes del cáncer de
- 55 aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 8 horas después de la administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

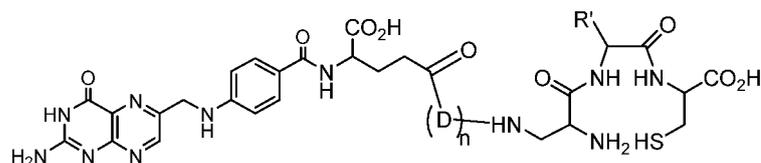
19. El método de cualquiera de las cláusulas 1-17, en donde se forman imágenes del cáncer de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas después de la administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5
20. El método de cualquiera de las cláusulas 1-17, en donde se forman imágenes del cáncer de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 4 horas después de la administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10
21. El método de cualquiera de las cláusulas 1-17, en donde se forman imágenes del cáncer de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas después de la administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
22. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra un exceso de
- 15 aproximadamente 2 a veces a aproximadamente 1000 veces del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con respecto al compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
23. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra un exceso de
- 20 aproximadamente 2 a veces a aproximadamente 100 veces del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con respecto al compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
24. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra un exceso de
- 25 aproximadamente 2 a veces a aproximadamente 30 veces del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con respecto al compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
25. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra un exceso de
- aproximadamente 2 a veces a aproximadamente 10 veces del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con respecto al compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30
26. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al paciente se le administra de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 2 mg del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35
27. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 10 mg del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al paciente se le administra de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,5 mg del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40
28. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra una dosis en masa de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 3000 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45
29. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra una dosis en masa de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 500 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50
30. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra una dosis en masa de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 400 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55
31. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra una dosis en masa de aproximadamente 100 nmol/kg a aproximadamente 300 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60
32. El método de cualquiera de las cláusulas 1-21, en donde al paciente se le administra una dosis en masa de aproximadamente 100 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65

33. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde al paciente se le administra el compuesto sin marcar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 2 minutos.
- 5 34. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde al paciente se le administra el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de aproximadamente 30 segundos a 90 segundos.
35. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde al paciente se le administra el compuesto
10 marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 2 minutos.
36. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde al paciente se le administra el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 5
15 minutos antes de que al paciente se le administre el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
37. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde al paciente se le administra el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2
20 minutos antes de que al paciente se le administre el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
38. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde al paciente se le administra solución salina después de que al paciente se le administre el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del
25 mismo.
39. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde se forman imágenes del cáncer mediante formación de imágenes por TEP.
- 30 40. El método de cualquiera de las cláusulas 1-38, en donde se forman imágenes del cáncer mediante formación de imágenes por RM.
41. El método de cualquiera de las cláusulas 1-38, en donde se forman imágenes del cáncer mediante formación de imágenes por TCEMF/TC.
35
42. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores que comprende además la etapa de medir una cantidad de radiactividad del cáncer y una cantidad de radiactividad de un tejido de control.
43. El método de la cláusula 42, en donde el tejido de control se selecciona entre el grupo que consiste en
40 sangre, hígado, pulmón, bazo, intestino, corazón, riñón y músculo.
44. El método de la cláusula 42 o la cláusula 43, en donde la cantidad de radiactividad del cáncer se compara con la cantidad de radiactividad de sangre del arco aórtico.
- 45 45. El método de la cláusula 42 o la cláusula 43, en donde la cantidad de radiactividad del cáncer se compara con la cantidad de radiactividad de músculo.
46. El método de la cláusula 42 o la cláusula 43, en donde la cantidad de radiactividad del cáncer se compara con la cantidad de radiactividad de pulmón.
50
47. El método de la cláusula 42 o la cláusula 43, en donde la cantidad de radiactividad del cáncer se compara con la cantidad de radiactividad del riñón.
48. El método de cualquiera de las cláusulas 42-47 que comprende además la etapa de calcular una relación de tumor con respecto a fondo como un cociente de la cantidad de radiactividad del cáncer en comparación con la
55 cantidad de radiactividad del tejido de control.
49. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es superior a aproximadamente 2.
60
50. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de aproximadamente 2 a aproximadamente 150.
51. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el compuesto marcado comprende de
65 aproximadamente 20 mCi a aproximadamente 25 mCi de tecnecio-99m.

52. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el paciente no ha tomado un suplemento de ácido fólico en las 3 semanas siguientes a la administración del compuesto marcado.
- 5 53. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el cáncer del que se forman imágenes se evalúa visualmente.
54. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde se administran dosis múltiples del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 55. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al paciente, el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a continuación al paciente, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al paciente una segunda vez después de que el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administre al paciente.
- 15 56. El método de la cláusula 55, en donde el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por primera vez al paciente el día 1 y el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran a continuación al paciente del día 4 al día 10.
- 20 57. El método de la cláusula 55, en donde el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por primera vez al paciente el día 1 y el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran a continuación al paciente del día 5 al día 8.
- 25 58. El método de cualquiera de las cláusulas 55 a 57, en donde al paciente se le administra de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 10 mg del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al paciente se le administra de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,5 mg del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada vez que el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al paciente.
- 30 59. El método de cualquiera de las cláusulas 55 a 58, en donde se forman imágenes del paciente después de cada administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
60. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de al menos 4.
61. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de al menos 5.
- 40 66. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de al menos 10.
67. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de al menos 15.
- 45 68. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de al menos 20.
69. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de al menos 25.
70. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10.
- 50 71. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5.
- 55 72. El método de la cláusula 48, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4.

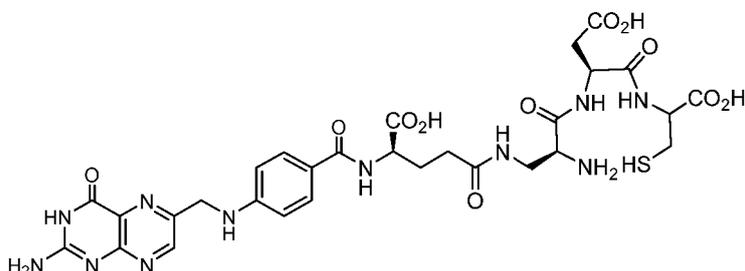
Como se describe en el presente documento, a un "paciente" se le puede administrar el compuesto sin marcar o el compuesto marcado que se describe en el presente documento, y el paciente puede ser un ser humano o, en el caso de las aplicaciones veterinarias, el paciente puede ser un animal de laboratorio, agrícola, doméstico o salvaje. En un aspecto, el paciente puede ser un animal de laboratorio tal como un roedor (por ejemplo, ratón, rata, hámster, etc.), un conejo, un mono, un chimpancé, un animal doméstico tal como un perro, un gato o un conejo, un animal agrícola tal como una vaca, un caballo, un cerdo, una oveja, una cabra, o un animal salvaje en cautiverio tal como un oso, un panda, un león, un tigre, un leopardo, un elefante, una cebra, una jirafa, un gorila, un delfín o una ballena.

En una realización, el compuesto sin marcar puede ser de Fórmula I



I

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R' es hidrógeno o R' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, en donde D es un engarce divalente y en donde n es 0 o 1. En otra realización, el compuesto sin marcar puede ser de fórmula

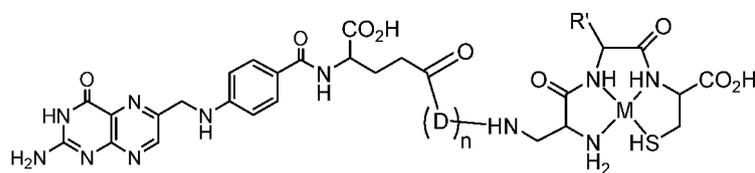


10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

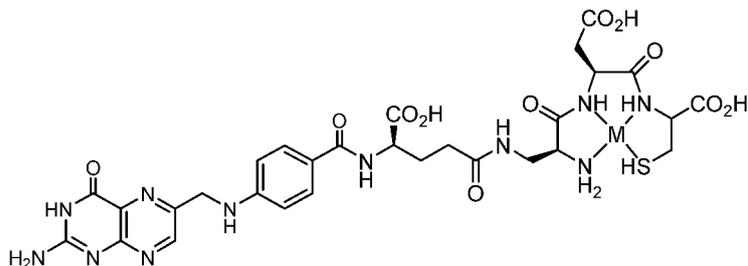
En una realización, el compuesto marcado puede ser de Fórmula II

15



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R' es hidrógeno o R' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, en donde D es un engarce divalente, en donde n es 0 o 1 y en donde M es un catión de un radionúclido. En otra realización más, el compuesto marcado puede ser de fórmula



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde M es un catión de un radionúclido.

En una realización, el radionúclido se selecciona entre el grupo que consiste en un isótopo de galio, un isótopo de indio, un isótopo de cobre, un isótopo de tecnecio y un isótopo de renio. En otras realizaciones, el radionúclido es un isótopo de tecnecio (por ejemplo, 99m-tecnecio).

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales cuyos contraiones pueden usarse en productos farmacéuticos. Dichas sales incluyen:

- 5 (1) sales de adición de ácido, que puede obtenerse por reacción de la base libre del compuesto parental con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico y similares, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido (D) o (L) málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico y similares; o
- 10 (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental o bien se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trimetamina, N-metilglucamina y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas por los expertos en la materia y puede contemplarse cualquier sal farmacéuticamente aceptable de este tipo en relación con las realizaciones que se describen en el presente documento.

En diversas realizaciones, se forman sales de adición de ácido adecuadas a partir de ácidos que forman sales atóxicas. Los ejemplos ilustrativos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrate, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

En diversas realizaciones, se forman sales de base adecuadas de los compuestos sin marcar y marcados que se describen en el presente documento a partir de bases que forman sales atóxicas. Los ejemplos ilustrativos incluyen las sales de arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc. También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Como se usa en el presente documento, "opcionalmente" significa que el evento o la circunstancia que se describe posteriormente puede producirse, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el evento o la circunstancia y casos en los que no se produce. Por ejemplo, "grupo arilo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente, pero no necesariamente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo arilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo arilo no está sustituido con el grupo alquilo.

La expresión "opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento incluye el reemplazo de átomos de hidrógeno por otros grupos funcionales en el radical que está opcionalmente sustituido. Dichos otros grupos funcionales incluyen de manera ilustrativa, pero sin limitación, amino, hidroxilo, halo, tiol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo, nitro, ácidos sulfónicos y derivados de los mismos, ácidos carboxílicos y derivados de los mismos, y similares. De manera ilustrativa, cualquiera de entre amino, hidroxilo, tiol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo y/o ácido sulfónico está opcionalmente sustituido.

En un aspecto ilustrativo, los compuestos sin marcar o los compuestos marcados que se describen en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales, o pueden ser de otro modo capaces de existir como estereoisómeros múltiples. En consecuencia, diversas realizaciones pueden incluir estereoisómeros puros así como mezclas de estereoisómeros, tales como enantiómeros, diastereómeros y mezclas enriquecidas enantioméricamente o diastereoméricamente. En un aspecto, los compuestos sin marcar y los compuestos marcados que se describen en el presente documento pueden ser capaces de existir como isómeros geométricos. En consecuencia, diversas realizaciones pueden incluir isómeros geométricos puros o mezclas de isómeros geométricos.

En algunos aspectos, los compuestos sin marcar o marcados que se describen en el presente documento pueden existir tanto en formas no solvatadas como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

En un aspecto ilustrativo, el enlace químico (por ejemplo, "D" o "engarce divalente") en el compuesto sin marcar o marcado que se describe en el presente documento puede ser un enlace directo o el enlace puede ser a través de un engarce intermedio. En una realización, si está presente, un engarce intermedio puede ser cualquier engarce biocompatible conocido en la técnica. En una realización ilustrativa, el engarce divalente comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 átomos de carbono. En otra realización ilustrativa, el engarce divalente

comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En otras realizaciones, se emplean engarcees divalentes de menor peso molecular (es decir, los que tienen un peso molecular aproximado de aproximadamente 30 a aproximadamente 300).

5 En una realización, el engarce divalente comprende un heteroátomo unido directamente al folato o al quelante. En una realización, el heteroátomo es nitrógeno. En otra realización, el engarce divalente comprende un diaminoalquileo opcionalmente sustituido. En una realización, el diaminoalquileo opcionalmente sustituido es un diaminoácido. En otra realización, el engarce divalente comprende uno o más restos de diaminoalquileo opcionalmente sustituido y uno o más aminoácidos opcionalmente sustituidos.

10

En otra realización ilustrativa, el engarce divalente incluye uno o más aminoácidos. En una variación, el engarce divalente incluye un solo aminoácido. En otra variación, el engarce divalente incluye un péptido que tiene de 2 a aproximadamente 50, de 2 a aproximadamente 30 o de 2 a aproximadamente 20 aminoácidos. En otra variación, el engarce divalente incluye un péptido que tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 aminoácidos. Dichos aminoácidos se seleccionan ilustrativamente entre los aminoácidos naturales o estereoisómeros de los mismos.

15

En otra realización, el aminoácido también puede ser cualquier otro aminoácido, tal como cualquier aminoácido que tenga la fórmula general:



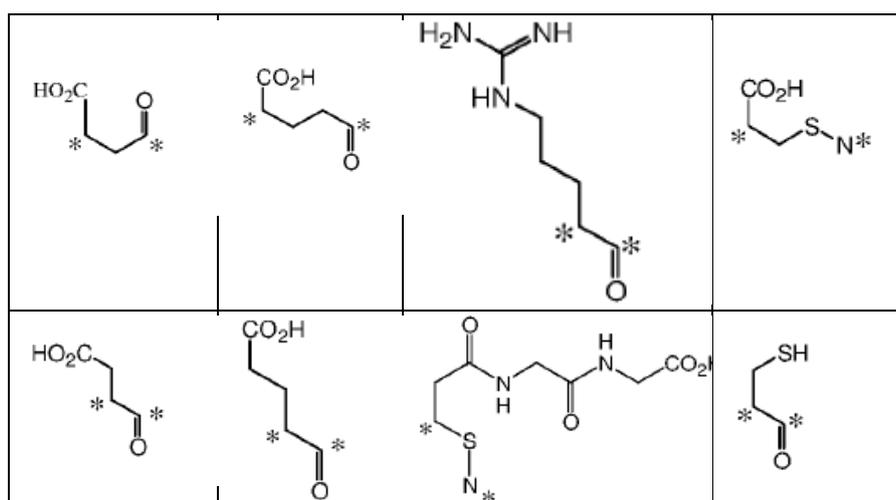
20

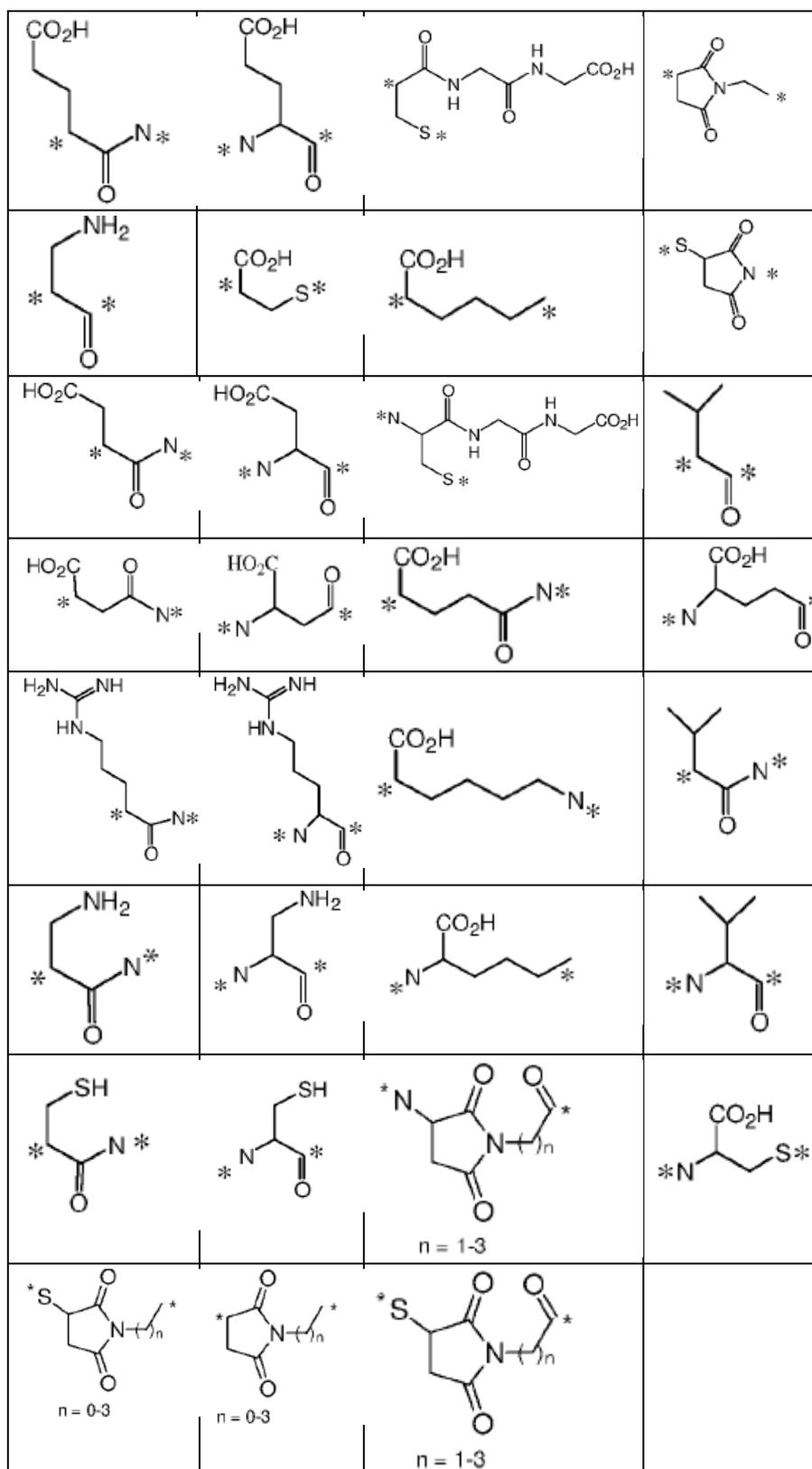
donde R¹ es hidrógeno, alquilo, acilo o un grupo protector de nitrógeno adecuado, R² y R³ en el aminoácido son hidrógeno o un sustituyente, cada uno de los cuales se selecciona independientemente en cada aparición y q es un número entero tal como 1, 2, 3, 4 o 5. De manera ilustrativa, R y/o R en el aminoácido corresponden independientemente, pero sin limitación, a hidrógeno o las cadenas laterales presentes en aminoácidos de origen natural, tales como metilo, bencilo, hidroximetilo, tiometilo, carboxilo, carboximetilo, guanidinopropilo y similares, y derivados y derivados protegidos de los mismos. La fórmula descrita anteriormente incluye todas las variaciones estereoisoméricas. Por ejemplo, el aminoácido puede ser seleccionarse entre asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, lisina, glutamina, arginina, serina, ornitina, treonina y similares. En una variación, el engarce divalente incluye al menos 2 aminoácidos seleccionados entre asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, lisina, glutamina, arginina, serina, ornitina y treonina. En otra variación, el engarce divalente incluye entre 2 y aproximadamente 5 aminoácidos seleccionados entre asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, lisina, glutamina, arginina, serina, ornitina y treonina. En otra variación, el engarce divalente incluye un tripéptido, tetrapéptido, pentapéptido o hexapéptido que consisten en aminoácidos seleccionados entre ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, lisina, arginina y ornitina, y combinaciones de los mismos.

35

En otra realización, el engarce divalente también puede incluir uno o más engarcees espaciadores. En la siguiente tabla se muestran engarcees espaciadores ilustrativos. Los siguientes engarcees espaciadores ilustrativos no limitantes se describen donde * indica el punto de unión al folato o al quelante en el compuesto sin marcar o en el compuesto marcado.

40





En realizaciones ilustrativas, el compuesto marcado puede marcarse con ^{99m}Tc . Los métodos típicos conocidos en la técnica para marcar con ^{99m}Tc incluyen, pero sin limitación, la reducción de iones pertechnetato en presencia de un precursor quelante para formar el complejo lábil ^{99m}Tc -precursor, que, a su vez, reacciona con un grupo de unión 5 metálico. El agente reductor puede ser, por ejemplo, SnCl_2 . El ión estano está disponible fácilmente como su dihidrato (tal como dihidrato de cloruro de estaño, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) o puede generarse *in situ* a partir de estaño metal (tal

como lámina), gránulos, polvo, limaduras y similares) por contacto con ácido acuoso (tal como HCl). La solución de iones estanosos puede prepararse disolviendo $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en HCl acuoso a una concentración preferida para una aplicación particular.

- 5 En diversas realizaciones, el compuesto marcado puede prepararse en una farmacia nuclear designada mediante la reconstitución con inyección de Pertecnetato de Sodio Tc-99m, U.S.P., según el Manual de Farmacia Nuclear.

En otra realización, el compuesto marcado puede prepararse mediante un método descrito en la Publicación de Solicitud de los EE.UU. N.º 2004/0033195.

10

En diversas realizaciones, el compuesto marcado comprende de aproximadamente 5 mCi a aproximadamente 100 mCi, de aproximadamente 5 mCi a aproximadamente 80 mCi, de aproximadamente 5 mCi a aproximadamente 50 mCi, de aproximadamente 10 mCi a aproximadamente 30 mCi o de aproximadamente 20 mCi a aproximadamente 25 mCi del radioisótopo.

15

En diversas realizaciones, el cáncer es un carcinoma, un sarcoma, un linfoma, un melanoma, un mesotelioma, un carcinoma nasofaríngeo, una leucemia, un adenocarcinoma o un mieloma. En otras realizaciones, el cáncer puede ser cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, melanoma cutáneo, melanoma intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer rectal,

20

cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer de próstata, leucemia crónica, leucemia aguda, un

25

linfoma linfocítico, mesotelioma pleural, cáncer de la vejiga, linfoma de Burkitt, cáncer del uréter, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, una neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, un tumor del eje espinal, un glioma del tronco encefálico, un adenoma hipofisario o un adenocarcinoma de la unión gastroesofágica.

30

En algunos aspectos de estas realizaciones, el cáncer es un cáncer que expresa receptor de folato. En algunos aspectos de estas realizaciones, el cáncer es un cáncer de endometrio, un cáncer de pulmón no microcítico, un cáncer de ovario o un cáncer de mama triple negativo. En otra realización, el cáncer del que se están formando imágenes es un tumor. En otra realización, el cáncer es maligno.

35

En algunos aspectos de estas realizaciones, los métodos que se describen en el presente documento pueden usarse para formar imágenes de un sitio de inflamación en un paciente.

Como se describe en el presente documento, el término "administrar" incluye todos los medios para introducir en el paciente los compuestos sin marcar o marcados que se describen en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, oral (po), intravenoso (iv), intramuscular (im), subcutáneo (sc), transdérmico y similares. Los compuestos sin marcar y marcados que se describen en el presente documento pueden administrarse en formas farmacéuticas unitarias y/o en formulaciones que contengan excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales atóxicos.

45

En un aspecto, un compuesto sin marcar o marcado como se describe en el presente documento puede administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Las vías adecuadas para dicha administración parenteral incluyen la entrega intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, epidural, intracerebroventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intratumoral, intramuscular y subcutánea. En una realización, los medios para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas),

50

inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

En un aspecto ilustrativo, las formulaciones parenterales son normalmente soluciones acuosas que pueden contener vehículos o excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca

55

para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril apirógena o solución salina estéril. En otras realizaciones, puede adaptarse cualquiera de las formulaciones líquidas que se describen en el presente documento para la administración parenteral de los compuestos sin marcar o marcados como se describe en el presente documento. La preparación en condiciones estériles, mediante liofilización para producir un polvo liofilizado estéril para una formulación parenteral, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien

60

conocidas por los expertos en la materia. En una realización, la solubilidad de un compuesto sin marcar o marcado utilizado en la preparación de una formulación parenteral puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

En realizaciones ilustrativas, puede administrarse al paciente el compuesto sin marcar o marcado durante un período

65

de tiempo. En diversas realizaciones, la duración del tiempo puede ser de aproximadamente 15 segundos a

aproximadamente 10 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 9 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 8 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 7 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 6 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 5 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 4 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 3 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 2 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 1 minuto, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 30 segundos o de aproximadamente 30 segundos a 90 segundos. En otras realizaciones, la duración del tiempo puede ser cualquier tiempo entre aproximadamente 15 segundos y aproximadamente 10 minutos, incluyendo, pero sin limitación, aproximadamente 15, 30, 45 o 90 segundos o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 minutos. En un aspecto, el compuesto sin marcar o marcado puede administrarse en una sola dosis o en múltiples dosis.

En diversas realizaciones ilustrativas se administra al paciente un exceso del compuesto sin marcar en comparación con el compuesto marcado. Por ejemplo, el exceso puede ser de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 1000 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 500 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 400 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 300 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 200 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 100 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 90 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 80 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 70 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 60 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 50 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 40 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 30 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 20 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 10 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 5 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 4 veces o de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 3 veces.

La cantidad del compuesto sin marcar o el compuesto marcado, o el total del compuesto sin marcar y el compuesto marcado juntos, que ha de administrarse puede variar significativamente dependiendo del cáncer del que se están formando imágenes, de la vía de administración del compuesto sin marcar o marcado y de la distribución tisular. La cantidad que ha de administrarse a un paciente puede basarse en el área de superficie corporal, la masa y la evaluación del médico. En diversas realizaciones, las cantidades que han de administrarse pueden variar, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 30 mg, de 0,05 mg a aproximadamente 25,0 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 20,0 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 15,0 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 10,0 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 9,0 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 8,0 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 7,0 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 6,0 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5,0 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 4,0 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 3,0 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 2,0 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1,0 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,5 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,4 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,3 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,2 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,1 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg o de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3 mg. Un experto en la materia apreciará fácilmente que la dosis puede variar dentro de los diversos intervalos proporcionados anteriormente basándose en los factores indicados anteriormente y puede ser a criterio del médico.

Como se describe en el presente documento, la expresión "dosis en masa" significa la cantidad de compuesto sin marcar y compuesto marcado que se administra al paciente. La dosis en masa puede variar significativamente dependiendo del cáncer del que se están formando imágenes, la vía de administración del compuesto sin marcar y del compuesto marcado y la distribución tisular. En diversas realizaciones, la dosis en masa puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 3000 nmol/kg de peso corporal del paciente, de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 2000 nmol/kg, de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 1000 nmol/kg, de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 900 nmol/kg, de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 800 nmol/kg, de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 700 nmol/kg, de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 600 nmol/kg, de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 500 nmol/kg, de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 400 nmol/kg, de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 300 nmol/kg, de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 200 nmol/kg, de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 100 nmol/kg, de aproximadamente 100 nmol/kg a aproximadamente 300 nmol/kg, de aproximadamente 100 nmol/kg a aproximadamente 500 nmol/kg, de aproximadamente 100 nmol/kg a aproximadamente 1000 nmol/kg, de aproximadamente 100 nmol/kg a aproximadamente 2000 nmol/kg de peso corporal del paciente o cualesquier intervalos de cantidades en el párrafo anterior. En otras realizaciones, la dosis en masa puede ser de aproximadamente 100 nmol/kg, aproximadamente 150 nmol/kg, aproximadamente 200 nmol/kg, aproximadamente 250 nmol/kg, aproximadamente 300 nmol/kg, aproximadamente 350 nmol/kg, aproximadamente 400 nmol/kg, aproximadamente 450 nmol/kg, aproximadamente 500 nmol/kg, aproximadamente 600 nmol/kg,

aproximadamente 700 nmol/kg, aproximadamente 800 nmol/kg, aproximadamente 900 nmol/kg, aproximadamente 1000 nmol/kg, aproximadamente 2000 nmol/kg o aproximadamente 3000 nmol/kg de peso corporal del paciente. En estas realizaciones, "kg" es kilogramos de peso corporal del paciente. En un aspecto, la dosis en masa del compuesto sin marcar y el compuesto marcado puede administrarse en múltiples dosis del compuesto sin marcar y el compuesto marcado.

En una realización ilustrativa, al paciente se le administra el compuesto sin marcar antes de que al paciente se le administre el compuesto marcado. La duración del tiempo que transcurre entre la administración al paciente del compuesto sin marcar y la administración al paciente del compuesto marcado puede variar. Por ejemplo, la duración del tiempo que transcurre entre la administración al paciente del compuesto sin marcar y la administración al paciente del compuesto marcado puede variar de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 10 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 9 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 8 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 7 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 6 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 5 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 4 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 3 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 2 minutos, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 1 minuto, de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 30 segundos o de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 minutos.

En una realización ilustrativa, al paciente se le administra el compuesto marcado y se forman imágenes después de un período de tiempo. En diversos aspectos, la duración del tiempo que transcurre entre la administración del compuesto marcado y la formación de imágenes del paciente puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 8 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 7 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 7 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas. La duración del tiempo puede variar a criterio del médico. En otras realizaciones ilustrativas, se forman imágenes del paciente múltiples veces durante cualquiera de estos períodos de tiempo.

En un aspecto ilustrativo, el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al paciente, el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a continuación al paciente, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al paciente una segunda vez después de que el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administre al paciente. En este aspecto, el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse por primera vez al paciente el día 1 y el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden administrarse a continuación al paciente del día 4 al día 10. En otro aspecto, el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse por primera vez al paciente el día 1 y el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden administrarse a continuación al paciente del día 5 al día 8. En estos aspectos ilustrativos, al paciente se le puede administrar de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 10 mg del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al paciente se le puede administrar de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,5 mg del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada vez que el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al paciente. En estas realizaciones ilustrativas, pueden formarse imágenes del paciente después de cada administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización del método que se describe en el presente documento, se forman imágenes del cáncer. En otra realización ilustrativa más, también se forman imágenes de un tejido de control. En una realización ilustrativa, la formación de imágenes se produce mediante formación de imágenes por TEP. En otras realizaciones ilustrativas la formación de imágenes se produce por medio de formación de imágenes por RM o formación de imágenes por TCEMF/TC. Un experto en la materia aprecia que el método de formación de imágenes puede ser cualquier método de formación de imágenes adecuado conocido en la técnica.

En una realización ilustrativa, las imágenes producidas mediante los métodos que se describen en el presente documento pueden cuantificarse. En un aspecto, pueden identificarse y cuantificarse regiones de interés dentro de las imágenes, como se describe en el presente documento, por ejemplo, en la sección "Ejemplos" de la presente solicitud de patente. En una realización ilustrativa, la densidad de píxeles de una imagen se mide en una región de interés. En realizaciones ilustrativas, la densidad de píxeles está relacionada con la cantidad de radiactividad en el

área de la que se están formando imágenes. En diversos aspectos, las imágenes que se describen en el presente documento pueden cuantificarse mediante muchos tipos diferentes de métodos. En una realización, el cáncer del que se forman imágenes se evalúa visualmente.

5 En realizaciones ilustrativas, el método comprende medir la radiactividad del cáncer y un tejido de control. En una realización, un "tejido de control" puede ser un fluido corporal o un tejido y la cantidad de radiactividad del tejido de control puede compararse con la cantidad de radiactividad del cáncer. En realizaciones ilustrativas, el tejido de control puede ser sangre, tal como sangre del arco aórtico, hígado, pulmón, bazo, intestino, corazón, riñón o músculo.

10

En realizaciones ilustrativas, el método puede comprender calcular una relación de tumor con respecto a fondo como un cociente de la cantidad de radiactividad del cáncer en comparación con la cantidad de radiactividad del tejido de control. Como se describe en el presente documento, la relación de tumor con respecto a fondo puede calcularse usando las imágenes obtenidas como se describe en el presente documento. En ejemplos ilustrativos, puede

15 calcularse más de una relación de tumor con respecto a fondo.

En realizaciones ilustrativas, la relación de tumor con respecto a fondo puede ser de al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 400, 600 o 800. En realizaciones ilustrativas adicionales, la relación de tumor con respecto a fondo puede ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 800, de

20 aproximadamente 2 a aproximadamente 600, de aproximadamente 2 a aproximadamente 400, de aproximadamente 2 a aproximadamente 200, de aproximadamente 2 a aproximadamente 150, de aproximadamente 2 a aproximadamente 100, de aproximadamente 2 a aproximadamente 90, de aproximadamente 2 a aproximadamente 80, de aproximadamente 2 a aproximadamente 70, de aproximadamente 2 a aproximadamente 60, de

25 aproximadamente 2 a aproximadamente 50, de aproximadamente 2 a aproximadamente 40, de aproximadamente 2 a aproximadamente 30, de aproximadamente 2 a aproximadamente 20, de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, de aproximadamente 2 a aproximadamente 9, de aproximadamente 2 a aproximadamente 8, de aproximadamente 2 a aproximadamente 7, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 o de aproximadamente 2 a aproximadamente 3.

30 En una realización ilustrativa, el paciente orina antes de que se obtenga una imagen. En otra realización ilustrativa, el paciente no ha tomado un suplemento de ácido fólico en las 3 semanas siguientes a la administración del compuesto marcado.

En otra realización ilustrativa, pueden usarse escalas relativas para cuantificar la intensidad de captación del compuesto marcado, tal como ^{99m}Tc -etarfolatida sobre una base tumor por tumor. En esta realización, la intensidad

35 de captación puede ser, por ejemplo, fuerte si es aproximadamente equivalente a la de un tejido de control (por ejemplo, riñón), moderada si es aproximadamente el 30% de la del tejido de control o débil si aproximadamente el 10% de la del tejido de control. En esta realización, un paciente puede ser considerado como positivo para receptores de folato, lo que indica el tratamiento con fármaco dirigido al folato, si la captación es fuerte o moderada.

40 En otra realización, positividad para receptores de folato puede determinarse, en primer lugar, en ausencia de administración del compuesto sin marcar, y puede demostrarse que se indica la formación de imágenes usando los métodos que se describen en el presente documento, si la captación es fuerte o moderada.

Ejemplos

45 EJEMPLO 1

Administración de ^{99m}Tc -etarfolatida y etarfolatida sin marcar

En los modelos de tumores que expresan RF, la etarfolatida muestra una saturación dependiente de la dosis con

50 una constante de disociación alta ($K_d = 0,1 \text{ nM}$). Los conjugados de folato son rápidamente captados por tejidos de unión a RF de alta afinidad (por ejemplo, tumores, riñón), así como por tejidos no de unión a RF de baja afinidad (por ejemplo, intestinos, plexo coroideo) con constantes de disociación bajas ($K_d \sim 1\text{-}10 \mu\text{M}$). El aclaramiento de la ^{99m}Tc -etarfolatida es más lento de los sitios de unión malignos que de los sitios de unión no específicos, como se ha demostrado anteriormente. Dada la semivida relativamente corta de ^{99m}Tc (~ 6 horas), se necesitan medios

55 alternativos para disminuir la captación inespecífica de ^{99m}Tc -etarfolatida.

A través de la unión competitiva a RF, se ha demostrado que la captación de fondo de ^{99m}Tc -etarfolatida puede bloquearse mediante etarfolatida sin marcar (es decir, etarfolatida "transportadora" o "fría") en exceso. Se ha evaluado el impacto del exceso de ácido fólico o etarfolatida transportadora en la captación tisular de ^{99m}Tc -

60 etarfolatida en un modelo en ratón de xenoinjerto de tumor KB. Cuando se coinyectó ^{99m}Tc -etarfolatida 23-30 nmol/kg con etarfolatida sin marcar en exceso 8,5 molar, las relaciones tumor:fondo (RTF) 4 horas después de la inyección fueron uniformemente más altas con la coinyección de etarfolatida sin marcar que con la coinyección de ácido fólico (Figura 1, Tabla 1). Las líneas punteadas verticales de la Figura 1 representan las estimaciones del valor alométrico de 0,5 mg de ácido fólico (el nivel de dosis utilizado actualmente en desarrollo clínico) o 0,8 mg de

65 etarfolatida, dosis en masa.

Tabla 1: Impacto de etarfolatida o ácido fólico en la relación tumor:fondo

Tejido de fondo	Relación tumor:fondo	
	Etarfolatida	Ácido fólico
Sangre	80	15
Hígado	9	2
Pulmón	14	5
Bazo	65	15
Intestino	4	0,5
Corazón	14	7
Riñón	0,5	0,1
Músculo	26	6

5 EJEMPLO 2

Estudio clínico - Elegibilidad del paciente

Se realizará un estudio clínico para evaluar el impacto de la preinyección de etarfolatida sin marcar en imágenes de TCEMF/TC de ^{99m}Tc-etarfolatida en pacientes con cáncer avanzado con malignidades que expresan RF. Pueden ser elegibles pacientes con cáncer avanzado y un historial de >1 lesiones malignas que sean >15°mm en un estudio por TC o RM o >20°mm en una radiografía de tórax a los 2 meses de la entrada en el estudio.

Después de la confirmación de elegibilidad, la expresión de RF se determinará mediante captación por la lesión de ^{99m}Tc-etarfolatida en exploraciones por TCEMF/TC de la Sesión de Formación de Imágenes n.º 1. Solo los participantes con una captación de ^{99m}Tc-etarfolatida en >1 lesiones que miden >15°mm en imágenes de TCEMF/TC del momento basal, volverán para la segunda sesión de formación de imágenes. El estudio inscribirá hasta 18 participantes evaluables. Se consideran participantes evaluables aquellos que completan ambas sesiones de formación de imágenes según el protocolo.

20 EJEMPLO 3

Variabilidad intraparticipante en la RTF en la formación de imágenes por TCEMF/TC en serie (Cohorte 0)

Se han descrito variaciones intrapaciente con la formación de imágenes por TCEMF y TCEMF/TC con el registro, la normalización en escala de grises (es decir, la alteración del intervalo de intensidad de los píxeles) y la elección de la región de referencia. Como la variabilidad intraparticipante significativa en la RTF podría enturbiar o confundir la capacidad para detectar los cambios en la RTF que podrían atribuirse a la etarfolatida preinyectada, hasta 6 participantes (Cohorte 0) recibirán ^{99m}Tc-etarfolatida patrón (0,1 mg de etarfolatida marcada con 20-25 mCi de tecnecio-99m) para ambas sesiones de formación de imágenes para evaluar la variabilidad intraparticipante en la RTF en 3-6 participantes (Cohorte 0). Si la variabilidad intraparticipante en las RTF es inferior al 25 % en 3 participantes, esta cohorte se cerrará. Si la variabilidad intraparticipante en las RTF es >25 % en los primeros 3 participantes, se estudiarán hasta 3 participantes adicionales para la caracterización adicional de la variabilidad. Los participantes pueden proporcionar muestras de ensayo archivadas (por ejemplo, tejido canceroso de biopsia o de aspiración con aguja fina) para la determinación del estado de RF mediante ensayos inmunohistoquímicos (IHQ).

EJEMPLO 4

Captación de ^{99m}Tc-etarfolatida de fondo en tejidos normales

La captación de ^{99m}Tc-etarfolatida se evaluará con respecto a varios patrones de fondo (por ejemplo, actividad de la agrupación de sangre del arco aórtico, pulmón y músculo) para proporcionar a los radiólogos directrices para la identificación de lesiones que expresen RF mediante la captación de ^{99m}Tc-etarfolatida.

EJEMPLO 5

Punto temporal formación de imágenes óptima basado en la RTF

5

Las imágenes tomadas 1 hora después de la inyección frente a 3 horas después de la inyección se compararán en lo que respecta a la retención y el aclaramiento de radionúclidos en tejidos diana y no diana, así como las RTF, para evaluar el efecto del momento de la formación de imágenes después de la inyección.

10 EJEMPLO 6

Seguridad y tolerabilidad de la inyección secuencial de hasta 4 niveles de dosis de etarfolatida sin marcar y dosis patrón de ^{99m}Tc-etarfolatida

15 La seguridad se evaluará mediante el control de los signos vitales, incluyendo el ritmo cardíaco, la frecuencia respiratoria, la temperatura corporal y la presión sanguínea, antes y después de la inyección de ^{99m}Tc-etarfolatida en la primera sesión de formación de imágenes y antes y después de la inyección de etarfolatida sin marcar y marcada en la segunda sesión de formación de imágenes. Se realizarán ensayos de laboratorio clínico basales en el momento de la exploración y la preinyección en la segunda sesión de formación de imágenes. Los participantes se controlarán para determinar eventos adversos durante cuatro días después de cada una de las inyecciones de ^{99m}Tc-etarfolatida.

EJEMPLO 7

25 Diseño del estudio

Se realizará un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento y no aleatorizado de múltiples niveles de dosis inyectadas secuencialmente de etarfolatida sin marcar con una dosis patrón de ^{99m}Tc-etarfolatida en pacientes con cáncer avanzado. Se inscribirán 18 participantes evaluables. Se consideran participantes evaluables aquellos que completan ambas evaluaciones de sesión de formación de imágenes según el protocolo. Se inscribirán participantes elegibles secuencialmente en cohortes de 3 según el esquema de dosificación comenzando por la Cohorte 0 (véanse las Tablas 2 y 3). Las cohortes se inscribirán de forma escalonada. La cohorte 4 no puede explorarse si no parece haber diferencias sustanciales en las RTF y la calidad de la imagen entre las cohortes 2 y 3.

35 A la luz del perfil de seguridad bien definido de la etarfolatida, se inscribirán hasta 3 participantes por cohorte simultáneamente. La seguridad se evaluará mediante el historial y la evaluación de laboratorio antes de la inyección de etarfolatida, los signos vitales antes y después de la inyección de etarfolatida y el período de seguimiento de eventos adversos de 4 días después de la última inyección de ^{99m}Tc-etarfolatida. Una vez que tres participantes de cada cohorte completen las dos Sesiones de Formación de Imágenes, se completará una revisión de la información de seguridad antes de que comience el tratamiento en la siguiente cohorte.

Tabla 2: Márgenes calculados y dosis propuestas

Etarfolatida La dosis clínica propuesta es de mg (mg/m ²)	Rata (3,4 mg/m ²)	Conejo (4,3 mg/m ²)	Ratón (1,8 mg/m ²) ^a	Conejo (5,3 mg/m ²)	Ratón ^b (999 mg/m ²)
0,1 (0,06)	57	72	30	88	16,650
0,3 (0,18)	19	24	10	30	5,550
1,0 (0,6)	6	7	3	9	1,665
3,0 (1,8)	2	2,4	1	3	555
10,0 (6,0)	0,6	0,7	0,3	0,9	167

^a DSEAO (todos los demás son DSEO)

45 ^b Ensayo de micronúcleos *in vivo* - etarfolatida no quelada

Tabla 3: Esquema de dosificación de etarfolatida

Cohorte	Sesión de Formación de Imágenes n.º 1	Sesión de Formación de Imágenes n.º 2
0	0,1 mg de etarfolatida*	0,1 mg de etarfolatida*

1	0,1 mg de etarfolatida*	0,3 mg de etarfolatida + 0,1 mg de etarfolatida*
2	0,1 mg de etarfolatida*	1 mg de etarfolatida + 0,1 mg de etarfolatida*
3	0,1 mg de etarfolatida*	3 mg de etarfolatida + 0,1 mg de etarfolatida*
4	0,1 mg de etarfolatida*	10 mg de etarfolatida + 0,1 mg de etarfolatida*

* indica etarfolatida radiomarcada con 20-25 mCi de Tecnecio-90m

- Sesión de Formación de Imágenes n.º 1 - Todos los participantes inscritos de la Cohorte 0-4 se someterán al menos a 1 sesión de formación de imágenes. Durante la Sesión de Formación de Imágenes n.º 1, los participantes recibirán 0,1 mg de etarfolatida radiomarcada con 20-25 mCi de Tecnecio-99m (es decir, la dosis patrón de ^{99m}Tc-etarfolatida). La formación de imágenes por TCEMF/TC se producirá aproximadamente entre 1 y 3 horas después de la inyección. La ventana para las imágenes de TCEMF/TC de 1 hora es de +0,25 horas; la ventana para las imágenes de TCEMF/TC de 3 horas es de -0,25 horas a +0,50 horas. La expresión de RF se determinará mediante la captación de ^{90m}Tc-etarfolatida y el tamaño de la lesión o las lesiones observadas en estas imágenes.
- 10 Aproximadamente 4-8 días (pero no menos de 4 días) después de la Sesión de Formación de Imágenes n.º 1, los participantes que tengan una captación de ^{99m}Tc-etarfolatida en >1 lesiones que midan >15°mm en las imágenes de TCEMF/TC basales, volverán para la segunda sesión de formación de imágenes.

- Sesión de Formación de Imágenes n.º 2 Aproximadamente 4-8 días (pero no menos de 4 días) después de la Sesión de Formación de Imágenes n.º 1, los participantes de la Cohorte 0 recibirán de nuevo la dosis patrón de ^{99m}Tc-etarfolatida y los participantes de las Cohortes 1-4 recibirán, en primer lugar, una inyección de 1 de 4 dosis de etarfolatida sin marcar, seguida de una inyección de dosis patrón de ^{99m}Tc-etarfolatida. La formación de imágenes por TCEMF/TC se producirá aproximadamente entre 1 y 3 horas después de las inyecciones. Los participantes de la Cohorte 0 recibirán la misma dosis de ^{99m}Tc-etarfolatida para ambas sesiones de formación de imágenes.

- 20 El estudio inscribirá hasta 18 participantes evaluables. Son participantes evaluables aquellos que completan ambas sesiones de formación de imágenes según el protocolo. Se inscribirán participantes elegibles secuencialmente en cohortes de 3 según el esquema de dosificación comenzando por la cohorte 0 (véanse la tabla anterior). Las cohortes se inscribirán de forma escalonada. La cohorte 4 no puede explorarse si no parece haber diferencias sustanciales en las RTF y la calidad de la imagen entre las cohortes 2 y 3. A la luz del perfil de seguridad bien definido de la ^{99m}Tc-etarfolatida, pueden inscribirse hasta 3 participantes por cohorte simultáneamente. La seguridad se evaluará mediante el historial y la evaluación de laboratorio antes de la inyección de etarfolatida, los signos vitales antes y después de la inyección de etarfolatida y el período de seguimiento de eventos adversos de 4 días después de la inyección de ^{99m}Tc-etarfolatida. Una vez que una cohorte de 3 participantes haya completado las dos Sesiones de Formación de Imágenes, se completará una revisión de la información de seguridad antes de que comience la dosificación de la siguiente cohorte.

EJEMPLO 8

35 Objetivos del estudio

Objetivos primarios:

Identificar la dosis de etarfolatida sin marcar seguida de ^{99m}Tc-etarfolatida, que produce la mayor RTF (% de actividad inyectada) en la formación de imágenes por TCEMF/TC.

40 Objetivos secundarios:

1. Evaluar la variabilidad intraparticipante en RTF en formación de imágenes por TCEMF/TC en serie (Cohorte 0)
2. Explorar la captación de ^{99m}Tc-etarfolatida de fondo en diversos tejidos normales.
3. Identificar el punto temporal de formación de imágenes óptima (1 hora después de la inyección frente a 3 horas después de la inyección) basándose en la RTF.
- 45 4. Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la inyección secuencial de hasta 4 niveles de dosis de ^{99m}Tc-etarfolatida sin marcar y de dosis patrón.

EJEMPLO 9

50 Criterios de elegibilidad de pacientes

Criterios de inclusión:

1. El participante debe tener 18 años de edad o más.
2. El participante debe proporcionar un consentimiento informado por escrito antes de la inscripción.
- 55 3. El participante debe tener un cáncer histológicamente confirmado (biopsia o aspiración con aguja fina) que sea avanzado localmente o metastásico. Nota para los investigadores: *Se prefieren cánceres con expresión frecuente de*

RF pero no son un requisito para la inclusión en el estudio. Incluyen (pero sin limitación): cáncer de endometrio, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de ovario, cáncer de mama triple negativo.

4. El participante debe tener un historial clínico o radiológico de ≥ 1 lesión maligna que mida $\geq 15^{\circ}$ mm o CT o RM, o $\geq 20^{\circ}$ mm en radiografía de tórax, a las 8 semanas de la entrada en el estudio.
5. El participante debe tener un estado de desempeño de 0 o 1 en el Grupo de Oncología Cooperativa Oriental (ECOG).
6. Los participantes deben tener una función orgánica adecuada:
 - a) Reserva de médula ósea: Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$. Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$. Hemoglobina ≥ 9 g/dl.
 - b) Hepática: Bilirrubina total $\leq 1,5$ x el límite superior de lo normal (LSN). Alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) $\leq 3,0$ x LSN o $\leq 5,0$ x LSN para participantes con metástasis en el hígado.
 - c) Renal: Creatinina sérica $\leq 1,5$ x LSN o, para participantes con creatinina sérica $\geq 1,5$ LSN, aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min.
7. Participante con posibilidad de quedar embarazada:
 - a) . Todas las mujeres con posibilidad de quedar embarazada deben tener una prueba de embarazo en suero negativa 1 semana antes de cada exposición a etarfolatida o ^{99m}Tc -etarfolatida.
 - b) . Las mujeres con posibilidad de quedar embarazada deben poner en práctica un método anticonceptivo eficaz (por ejemplo, anticonceptivos orales, transdérmicos o inyectables, dispositivo intrauterino [DIU] o anticoncepción de doble barrera, tal como diafragma/preservativo y gel espermicida) durante su participación en el ensayo.
 - c) . Los participantes varones que sean sexualmente activos deben poner en práctica un método anticonceptivo eficaz (por ejemplo, preservativo y gel espermicida). Deben usarse métodos anticonceptivos eficaces durante toda la participación en el estudio.

Criterios de exclusión:

1. El participante está en terapia activa contra el cáncer, distinta de tratamiento hormonal.
2. El participante tiene hipersensibilidad conocida a los componentes del agente de ensayo o sus análogos.
3. La participante está embarazada o amamantando.
4. Enfermedades cardíacas graves o afecciones médicas tales como angina inestable, embolia pulmonar o hipertensión no controlada.
5. El participante participa simultáneamente en otro estudio de investigación de fármacos o dispositivos. El participante debe haber completado la fase de seguimiento de cualquier estudio anterior al menos 30 días antes de la inscripción en este estudio.
6. El participante está tomando actualmente suplementos de ácido fólico y no puede dejar de tomar los suplementos durante un período de aproximadamente 14-21 días (7 días antes de la primera inyección de ^{99m}Tc -etarfolatida y un día después del último procedimiento de formación de imágenes).
7. El participante está actualmente en tratamiento con antifolatos tales como metotrexato para la artritis reumatoide en los 28 días siguientes a la primera inyección de ^{99m}Tc -etarfolatida.
8. La condición física del participante no es adecuada para la formación de imágenes con radionúclidos.
9. Al participante se le ha administrado otro radiofármaco en los 6 meses anteriores a la inscripción en el estudio que interferiría con la evaluación de las imágenes de ^{99m}Tc -etarfolatida.
10. El participante está recibiendo otra quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia o terapia de investigación simultánea.
11. El participante tiene hepatitis B o hepatitis C activas conocidas.

EJEMPLO 10

Procedimientos de estudio

1. Los participantes deben suspender las multivitaminas o los suplementos que contengan ácido fólico al menos 1 semana antes de la primera dosis de ^{99m}Tc -etarfolatida.
2. Todos los participantes inscritos se someterán a una primera sesión de formación de imágenes que consistirá en una sesión de formación de imágenes por TCEMF/TC aproximadamente entre 1 y 3 horas después de la inyección de ^{99m}Tc -etarfolatida.
3. Los participantes que tengan una captación de ^{99m}Tc -etarfolatida en ≥ 1 lesiones que midan $>15^{\circ}$ mm en la primera sesión de formación de imágenes por TCEMF/TC, volverán para la segunda sesión de formación de imágenes que consiste en una sesión de formación de imágenes por TCEMF/TC aproximadamente entre 1 y 3 horas después de las inyecciones de ^{99m}Tc -etarfolatida (con o sin una preinyección de etarfolatida sin marcar, dependiendo de la cohorte).

EJEMPLO 11

65

Procedimientos de TCEMF/TC

1. Instrucciones para el participante

- 5
- El participante debe suspender los suplementos de ácido fólico o los suplementos multivitamínicos que contengan ácido fólico, al menos una semana antes de la primera administración de etarfolatida.
 - Se debe instruir al participante que beba mucho líquido durante al menos 24 horas después de la administración del radiofármaco.

10 2. Obtención de imágenes de TCEMF/TC (en ambas sesiones de tiempo de formación de imágenes)

- 15
- Obtener imágenes de TCEMF/TC corregistradas aproximadamente entre 1 hora y 3 horas después de la inyección.
 - Pedir al participante que orine inmediatamente antes de la obtención de imágenes. Poner al participante en la posición supina para su máximo confort.
 - Todos los participantes se someterán a formación de imágenes por TCEMF/TC corregistradas de las regiones de interés. Puede ser el pecho y/o el abdomen y/o la pelvis, dependiendo de la ubicación o ubicaciones de las lesiones tumorales.
 - Para una formación de imágenes óptima del cuerpo, los brazos deben elevarse sobre la cabeza si el participante lo tolera.
 - Obtener imágenes de acuerdo con la Tabla 4:
- 20

Tabla 4: Parámetros de formación de imágenes

Cámara	colimadores de agujeros paralelos de baja energía y alta resolución (BEAR), CDV grande, detectores de doble o triple cabezal
Proyecciones totales	120-128
Matriz	128 x 128
Tipo de órbita	Circular o elíptica
Órbita	180 grados por cabezal con una cámara de detector doble o 120 grados por cabezal con una cámara de detector triple
Tiempo por parada	40 segundos
Número total de paradas	de 60 a 64 proyecciones por cabezal para una cámara de cabezal doble o de 40 a 43 proyecciones por cabezal para una cámara de cabezal triple
Ventana de energía	15-20 %
Energía, keV	140
Reconstrucción	Los datos en bruto deben someterse a reconstrucción tomográfica. Reconstruir los datos a la máxima resolución de píxeles usando reconstrucción iterativa (se recomienda un mínimo de 6 iteraciones) Reconstruir el TCEMF en 3 planos ortogonales: transversal, sagital y coronal.

25 3. Transmisión de datos y archivo de imágenes

- 30
- Las imágenes de exploración con ^{99m}Tc-etarfolatida deben archivar en medios especificados para, y transmitirse a, el patrocinador o su designado, a intervalos especificados por el patrocinador.
 - Las instrucciones detalladas para la transmisión de datos y el archivo de imágenes se detallarán en el Manual de Operaciones del Sitio de formación de imágenes.

Evaluación semicuantitativa de imágenes de TCEMF/TC de ^{99m}Tc-etarfolatida

El análisis semicuantitativo se determinará mediante el cálculo de la medición de la radiactividad de una relación tumor:fondo (RTF). Se usarán diferentes regiones de fondo (por ejemplo, actividad de la agrupación de sangre del arco aórtico, pulmón o músculo) para determinar qué fondo produce la RTF óptima y reproducible. Las relaciones se expresarán como el cociente de la actividad en las regiones de interés (RDI): recuentos medios por píxel en el tumor y recuentos medios en el fondo.

Métodos estadísticos

10 1. Evaluación cuantitativa de imágenes de TCEMF/TC

- Los estadísticos descriptivos (media, mediana, desviación típica e intervalo) se calcularán para determinar el %ID en cada región de interés en cada sesión de formación de imágenes.
- El análisis semicuantitativo se determinará mediante el cálculo de la medición de la radiactividad de una relación tumor:fondo (RTF). Las relaciones se expresarán como el cociente de la actividad en las regiones de interés (RDI): recuentos medios por píxel en el tumor y recuentos medios en el fondo.
- Entre los participantes se harán comparaciones de las RTF de las Sesiones de Formación de Imágenes n.º 1 y n.º 2.
- Se harán comparaciones entre las cohortes de las RTF medias.
- También se harán comparaciones entre los puntos temporales de las RTF medias.

2. Seguridad

- Los participantes se evaluarán para determinar eventos adversos durante 4 días después de cada inyección de ^{99m}Tc-etarfolatida.
- Todos los eventos adversos se enumerarán individualmente y se tabularán por la categoría MedDRA.
- Estadísticos descriptivos de cada signo vital desde el momento basal hasta después de la inyección.
- Estadísticos descriptivos para los resultados de laboratorio clínico desde el momento basal hasta después de la inyección.

30 EJEMPLO 12

Preparación de etarfolatida

35 El agente de diagnóstico radiofarmacéutico está compuesto por un ligando dirigido al folato (etarfolatida) que quela Tc-99m. El vial de reactivo no radiactivo (producto farmacológico) se acondiciona como un polvo liofilizado estéril.

El principio activo radiactivo se preparará en una farmacia nuclear designada mediante la reconstitución con inyección de Pertecnetato de Sodio Tc-99m, U.S.P., según el Manual de Farmacia Nuclear.

40 EJEMPLO 13

Administración de etarfolatida

45 Antes de colocarlo en la mesa de formación de imágenes, se le pedirá al participante que vacíe su vejiga. Durante la Sesión de Formación de Imágenes n.º 1: Todos los participantes recibirán una inyección de ^{99m}Tc-etarfolatida administrada a través de una sonda permanente IV de flujo libre. Debe administrarse ^{99m}Tc-etarfolatida durante un período de tiempo de aproximadamente 30 segundos, seguida de 5-10 ml de solución salina normal. La dosis radiactiva inyectada debería ser de entre 20-25 mCi.

50 Durante la Sesión de Formación de Imágenes n.º 2: Los participantes de la Cohorte 0 recibirán una inyección de ^{99m}Tc-etarfolatida como lo hicieron en la Sesión de Formación de Imágenes n.º 1. Los participantes de las Cohortes 1-4 recibirán dos inyecciones: una inyección de etarfolatida sin marcar seguida de una inyección de etarfolatida radiomarcada, ^{99m}Tc-etarfolatida. Para los participantes de las Cohortes 1-4, se administrará etarfolatida sin marcar a la dosis especificada para la cohorte. La etarfolatida sin marcar debe administrarse a través de una sonda permanente IV de flujo libre.

- Para los participantes de la Cohorte 1 y 2, la etarfolatida sin marcar debe administrarse durante un período de tiempo de aproximadamente 30 segundos.
- Para los participantes de la Cohorte 3, la etarfolatida sin marcar debe administrarse durante un período de tiempo de aproximadamente 60 segundos.
- Para los participantes de la Cohorte 4, la etarfolatida sin marcar debe administrarse durante un período de tiempo de aproximadamente 90 segundos.

65 Aproximadamente 1-2 minutos después de la inyección de etarfolatida sin marcar, se administrará la inyección de

^{99m}Tc-etarfolatida (etarfolatida radiomarcada). Debe administrarse ^{99m}Tc-etarfolatida durante un período de tiempo de aproximadamente 30 segundos, seguida de 5-10 ml de solución salina normal. La dosis radiactiva inyectada debería ser de entre 20-25 mCi.

5 Se pedirá a los participantes que proporcionen muestras de ensayo archivadas (por ejemplo, tejido canceroso de biopsia o de aspiración con aguja fina) para la determinación del estado de RF mediante ensayos inmunohistoquímicos (IHQ). La donación de tejido es opcional y no determinará la elegibilidad de los participantes para este estudio.

10 EJEMPLO 14

Formación de imágenes nuclear

15 El participante debe suspender los suplementos de ácido fólico por lo menos 1 semana antes de la primera administración de ^{99m}Tc-etarfolatida. Se debe instruir al participante que beba mucho líquido durante al menos 24 horas después de la administración del radiofármaco.

20 La formación de imágenes consistirá en formación de imágenes por TCEMF/TC corregistradas como se detalla a continuación 1 hora y 3 horas después de la inyección de ^{99m}Tc-etarfolatida en ambas sesiones de formación de imágenes.

Para la formación de imágenes por TCEMF/TC:

- Todos los participantes se someterán a formación de imágenes por TCEMF/TC corregistradas de las regiones de interés. Puede ser del pecho y/o el abdomen y/o la pelvis, dependiendo de la ubicación o ubicaciones de las lesiones tumorales.
- Para una formación de imágenes óptima por TCEMF/TC corregistradas del cuerpo, los brazos deben elevarse sobre la cabeza, si el participante lo tolera.
- Reconstruir los datos a la máxima resolución de píxeles usando reconstrucción iterativa (se recomienda un mínimo de 6 iteraciones).
- Reconstruir el TCEMF en 3 planos ortogonales: transversal, sagital y coronal.
- Obtener imágenes de acuerdo con la Tabla 4:

Ejemplo 15

35 Consideraciones estadísticas

40 Evaluación cuantitativa de imágenes de TCEMF/TC Estadísticos descriptivos (media, mediana, desviación típica e intervalo) se calcularán para determinar el %ID en cada región de interés en cada punto temporal de formación de imágenes. El análisis semicuantitativo se determinará mediante el cálculo de la medición de la radiactividad de una relación tumor:fondo (RTF). Las relaciones se expresarán como el cociente de la actividad en las regiones de interés (RDI): recuentos medios por píxel en el tumor y recuentos medios en el fondo.

45 Se harán comparaciones entre los participantes de las RTF de la Sesión de Formación de Imágenes n.º 1 y la Sesión de Formación de Imágenes n.º 2 TCEMF/TC, así como se harán comparaciones entre las cohortes de las RTF medias.

Ejemplo 16

Formación de imágenes de ratón

50 Se usaron kits de etarfolatida para la preparación del principio activo radiactivo quelado con ^{99m}Tc. Se determinó la pureza radioquímica de la ^{99m}Tc-etarfolatida mediante HPLC acoplada a un radiodetector. La ^{99m}Tc-etarfolatida se investigó *in vivo* usando ratones que portaban modelos de xenoinjerto humano positivo para RF. Los artículos de ensayo se administraron por vía intravenosa en ratones a través de la vena lateral de la cola. La biodistribución de ^{99m}Tc se determinó extirpando tejidos seleccionados y midiendo su contenido de radiactividad en un contador automático de rayos gamma. Se obtuvieron imágenes tridimensionales de alta resolución del radiomarcador en un sistema dual de microTCEMF/TC.

60 Después de la administración intravenosa, la ^{99m}Tc-etarfolatida se capturó rápidamente y quedó retenida dentro del tumor que expresaba RF y el riñón. Los niveles tisulares máximos se produjeron 1 h después de la inyección. La retención por el tumor se mantuvo cerca del máximo durante aproximadamente 18 horas, mientras que los niveles de ^{99m}Tc-etarfolatida en tejidos normales negativos para RF se habían aclarado rápidamente a niveles cercanos a los basales después de 4-8 horas. La formación de imágenes de TCEMF/TC basada en el tiempo corroboró estos hallazgos basados en tejido. Mientras se mantenía constante la dosis radioquímica, se descubrió que el aumento de la dosis total de etarfolatida aumenta sorprendentemente la captación radioquímica en el tumor más de 4 veces,

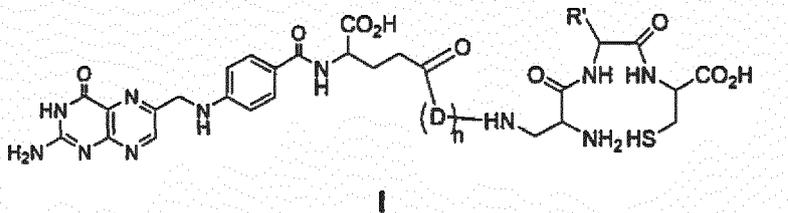
alcanzando la "cima" con una dosis en el ratón de ~100 nmol/kg. En consecuencia, las relaciones tumor-a-no tumor aumentaron, mejorando de este modo la calidad de la formación de imágenes de tumores. La sustitución de la masa de etarfolatida sin marcar por ácido fólico no mostró estos efectos. De forma importante, las relaciones tumor-a-no tumor disminuyeron a medida que la dosis total de etarfolatida se aumentó a escala adicionalmente hasta el punto 5 de que se observó un bloqueo del tumor competitivo completo a 10.000 nmol/kg.

La biodistribución y la calidad de imagen de TCEMF/TC de la ^{99m}Tc-etarfolatida puede mejorarse significativamente i) dejando tiempo suficiente para que se despeje la captación de tejido no afin, y/o ii) administrando una dosis adecuada de etarfolatida. Basándose en estos hallazgos, ambos parámetros experimentales (tiempo de formación de imágenes y dosis de etarfolatida) se están sometiendo a ensayo actualmente a nivel clínico en pacientes con 10 cáncer.

REIVINDICACIONES

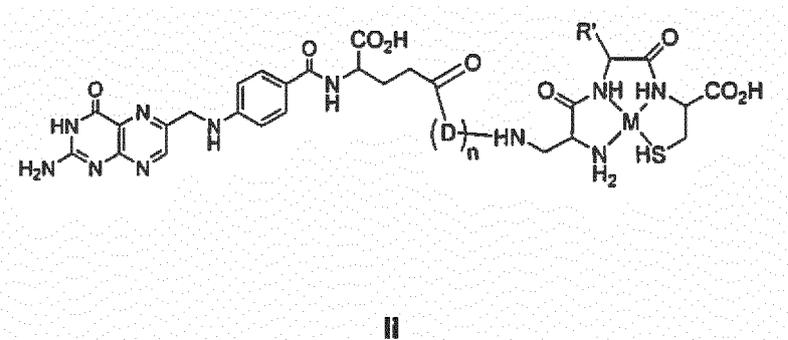
1. Un método de obtención de una imagen de un cáncer, comprendiendo el método administrar a un paciente un compuesto sin marcar de acuerdo con la Fórmula I

5



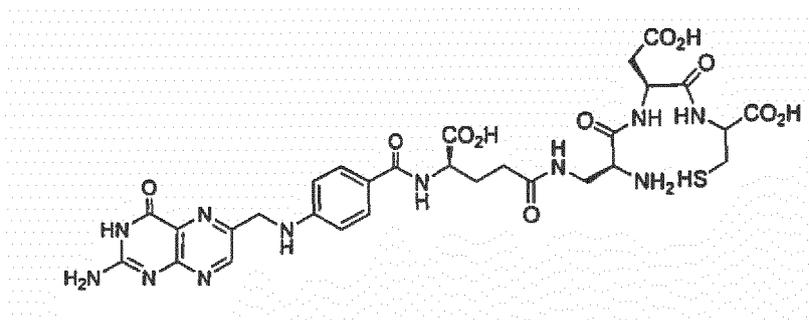
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R' es hidrógeno o R' se selecciona del grupo que consiste en alquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, en donde D es un engarce divalente, y en donde n es 0 o 1, y administrar al paciente un compuesto marcado de acuerdo con la Fórmula II

10



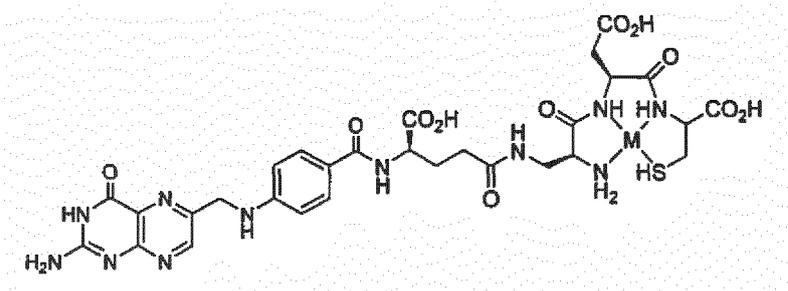
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R' es hidrógeno o R' se selecciona del grupo que consiste en alquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, en donde D es un engarce divalente, en donde n es 0 o 1 y en donde M es un catión de un radionúclido.

20 2. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto sin marcar es de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado es de fórmula

25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde M es un catión de un radionúclido,

5 en donde se le administra al paciente preferentemente el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de que se le administre al paciente el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el cáncer se selecciona del grupo que
 10 consiste en cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, melanoma cutáneo, melanoma intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer rectal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de la
 15 glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer de próstata, leucemia crónica, leucemia aguda, linfoma linfocítico, mesotelioma pleural, cáncer de la vejiga, linfoma de Burkitt, cáncer del uréter, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma hipofisario y adenocarcinoma de la unión gastroesofágica.

20 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el cáncer del que se están obteniendo imágenes es un tumor, o, en donde el cáncer es maligno, o, en donde el cáncer es un cáncer que expresa receptores de folato.

25 5. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el cáncer es un cáncer de endometrio; o cáncer de pulmón no microcítico; o cáncer de ovario; o cáncer de mama triple negativo.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el radionúclido se selecciona del grupo que
 30 consiste en un isótopo de galio, un isótopo de indio, un isótopo de cobre, un isótopo de tecnecio, un isótopo de renio, un isótopo de galio, un isótopo de indio, un isótopo de cobre, un isótopo de tecnecio y un isótopo de renio.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se obtienen imágenes del cáncer de
 aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 8 horas después de la administración del compuesto marcado, o
 35 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas después de la administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 4 horas después de la administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas después de la administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde se le administra al paciente un exceso de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 1000 veces del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con respecto al compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un exceso de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 100 veces del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con respecto al compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente
 45 aceptable del mismo; o un exceso de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 30 veces del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con respecto al compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un exceso de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 10 veces del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con respecto al compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde se le administra al paciente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se le administra al paciente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 2 mg del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 10 mg del
 55 compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se le administra al paciente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,5 mg del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde se administra al paciente una dosis en masa de
 60 aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 3000 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente 500 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o de aproximadamente 50 nmol/kg a aproximadamente
 65 400 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del

- mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o de aproximadamente 100 nmol/kg a aproximadamente 300 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o aproximadamente 100 nmol/kg de peso corporal del paciente del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5
11. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se administra al paciente el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 2 minutos; o de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 90 segundos.
- 10
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se administra al paciente el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 2 minutos.
- 15
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se administra al paciente el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 5 minutos antes de que se le administre al paciente el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 minutos antes de que se le administre al paciente el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20
14. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se le administra al paciente solución salina después de que se le administre al paciente el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25
15. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se toman imágenes del cáncer mediante formación de imágenes por TEP; o formación de imágenes por RM; o formación de imágenes por TCEMF/TC.
- 30
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además la etapa de medir una cantidad de radiactividad del cáncer y una cantidad de radiactividad de un tejido de control.
- 35
17. El método de la reivindicación 16, en donde el tejido de control se selecciona del grupo que consiste en sangre, hígado, pulmón, bazo, intestino, corazón, riñón y músculo; preferentemente, en donde el tejido de control se selecciona del grupo que consiste en sangre del arco aórtico, tejido muscular, tejido pulmonar y tejido renal.
- 40
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17 que comprende además la etapa de calcular una relación de tumor con respecto a fondo como un cociente de la cantidad de radiactividad del cáncer en comparación con la cantidad de radiactividad del tejido de control.
- 45
19. El método de la reivindicación 18, en donde la relación de tumor con respecto a fondo es superior a aproximadamente 2; o es de aproximadamente 2 a aproximadamente 150.
- 50
20. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto marcado comprende de aproximadamente 20 mCi a aproximadamente 25 mCi de tecnecio-99m.
- 55
21. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente no ha tomado un suplemento de ácido fólico en las 3 semanas siguientes a la administración del compuesto marcado.
- 60
22. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se administran dosis múltiples del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65
23. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se administra al paciente el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a continuación se administra al paciente el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al paciente una segunda vez el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de que se administre al paciente el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 70
24. El método de la reivindicación 23, en donde el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por primera vez al paciente el día 1 y el compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran al paciente a continuación del día 4 al día 10; o del día 5 al día 8.
- 75
25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 o 24, en donde se le administra al paciente de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 10 mg del compuesto sin marcar, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, y se le administra al paciente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,5 mg del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada vez que el compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al paciente.

- 5 26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde se obtienen imágenes del paciente después de cada administración del compuesto marcado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

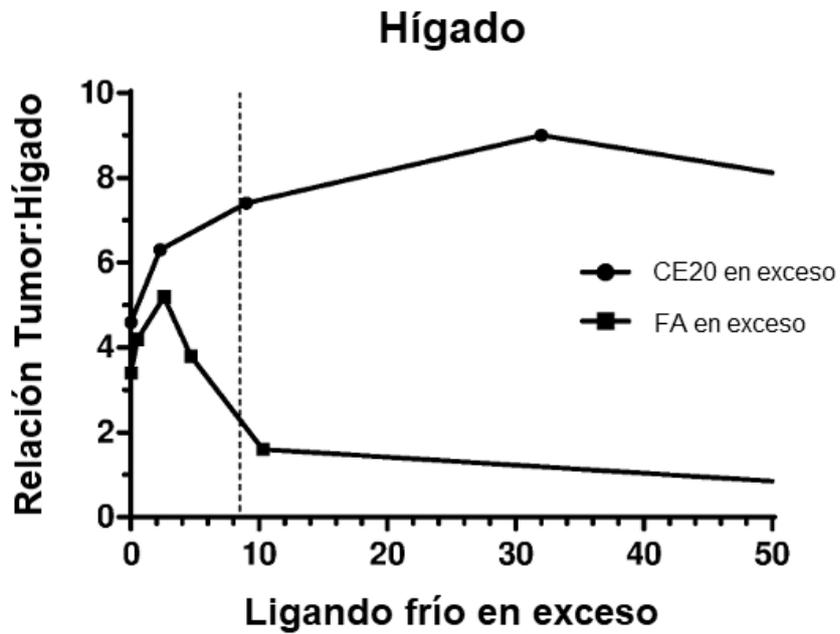
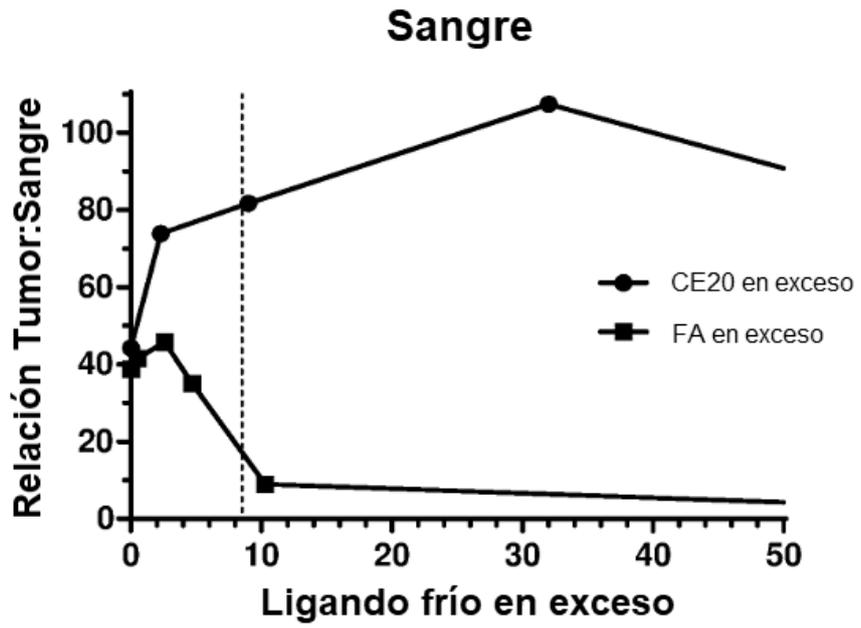


FIGURA 1
Continúa en otra página

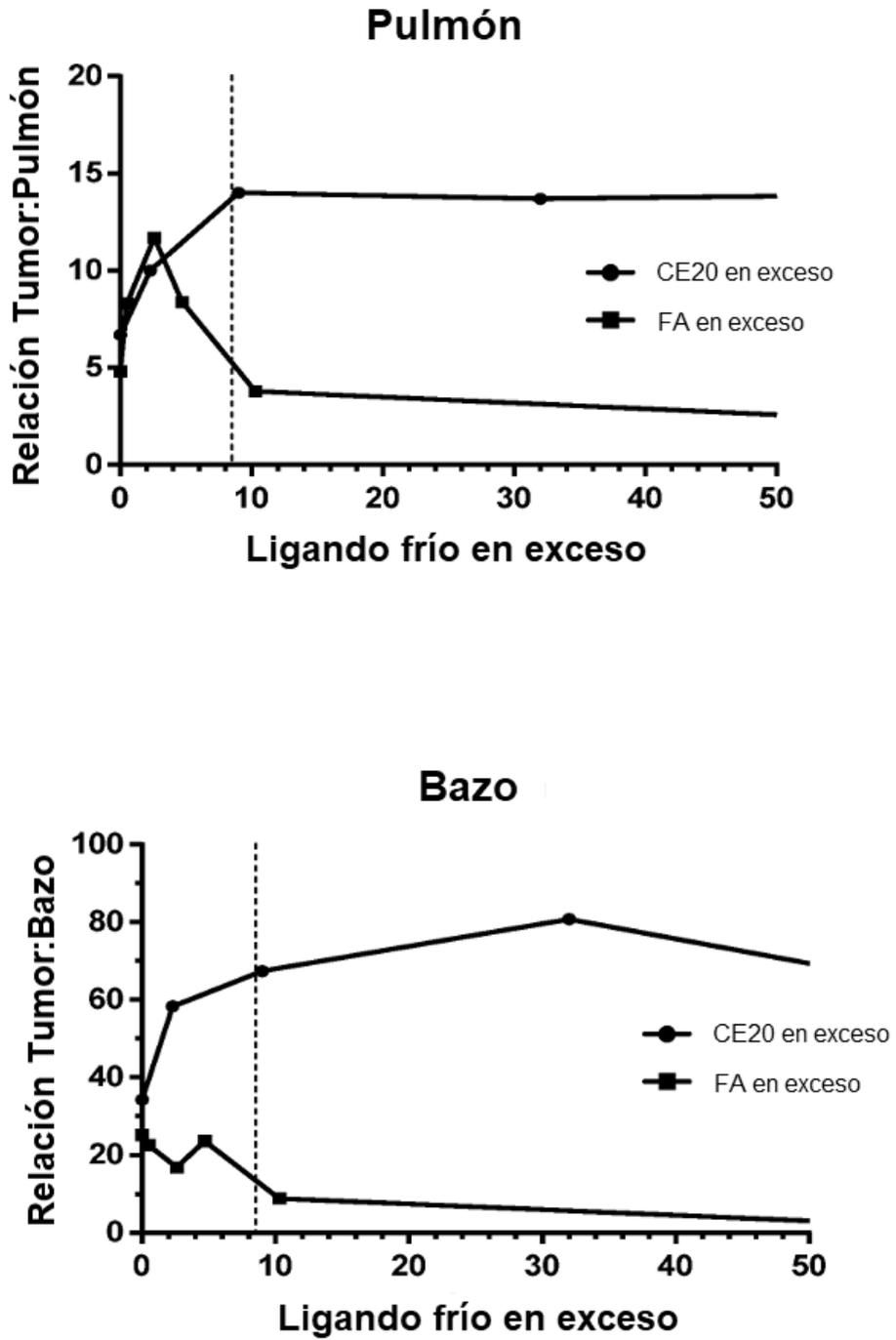


FIGURA 1
Continúa en otra página

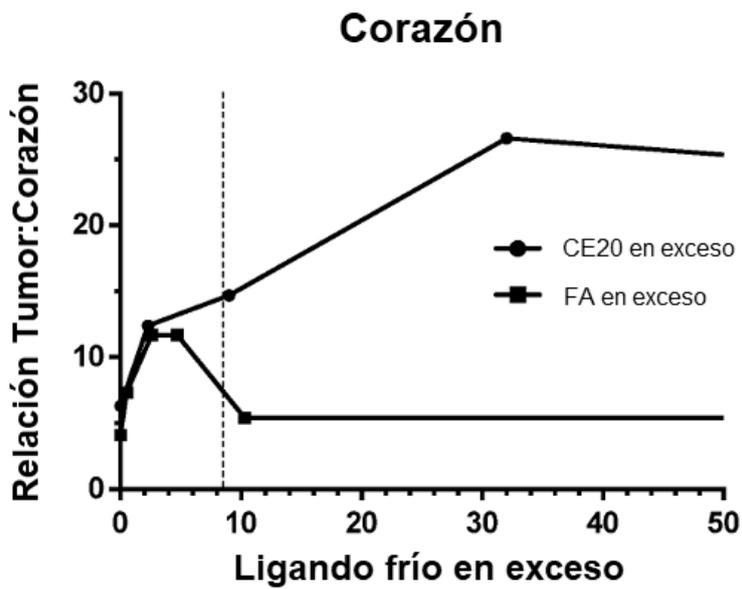
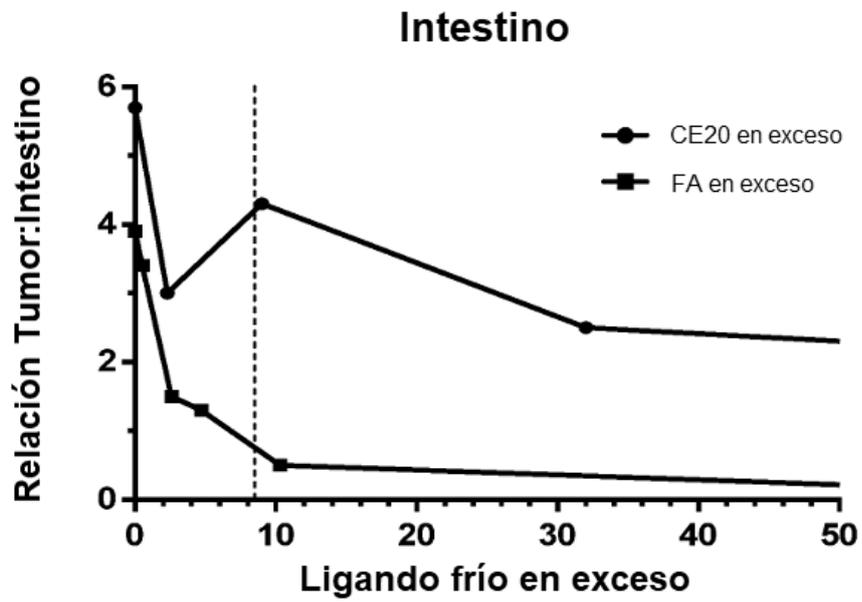


FIGURA 1
Continúa en otra página

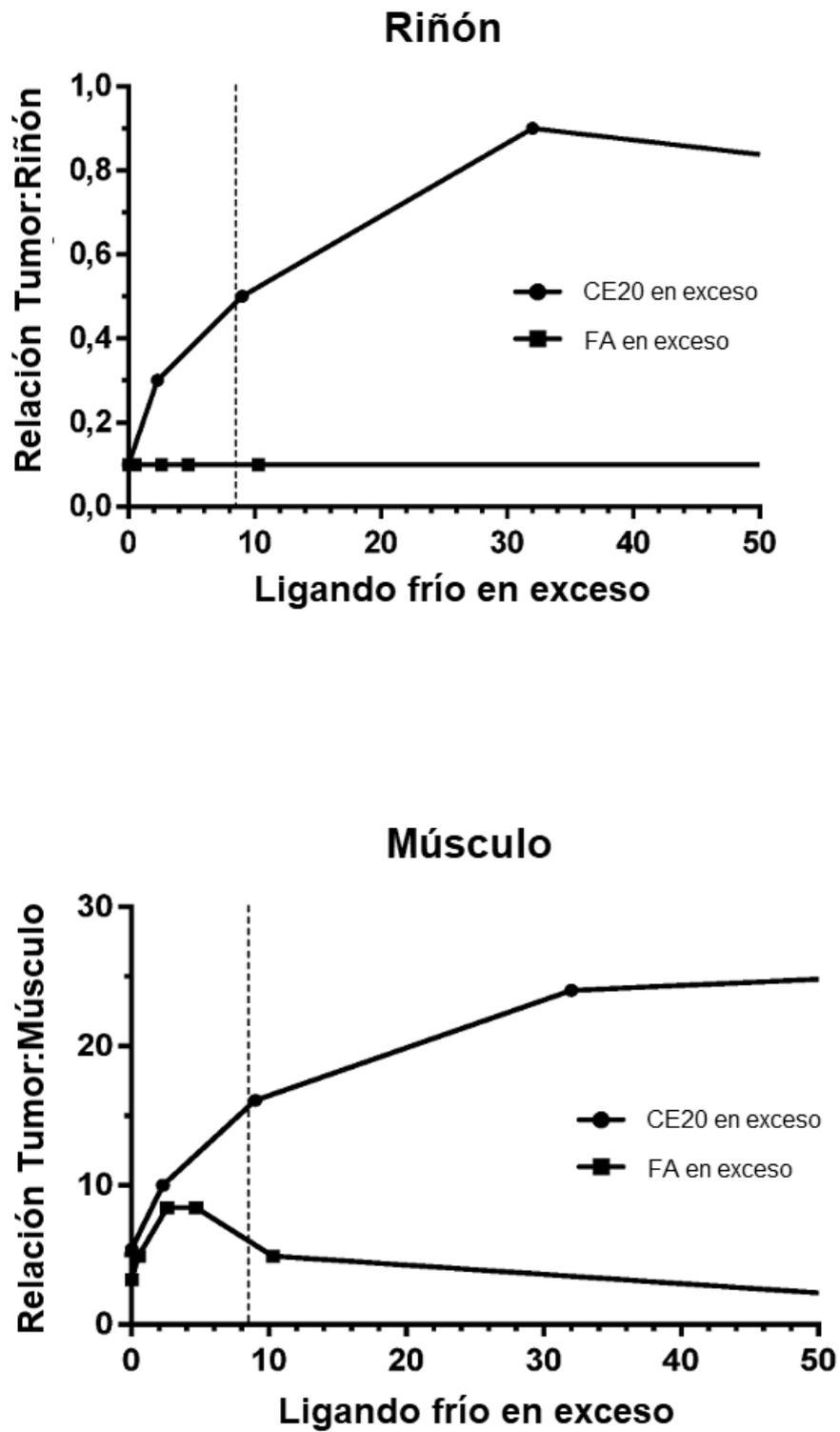


FIGURA 1

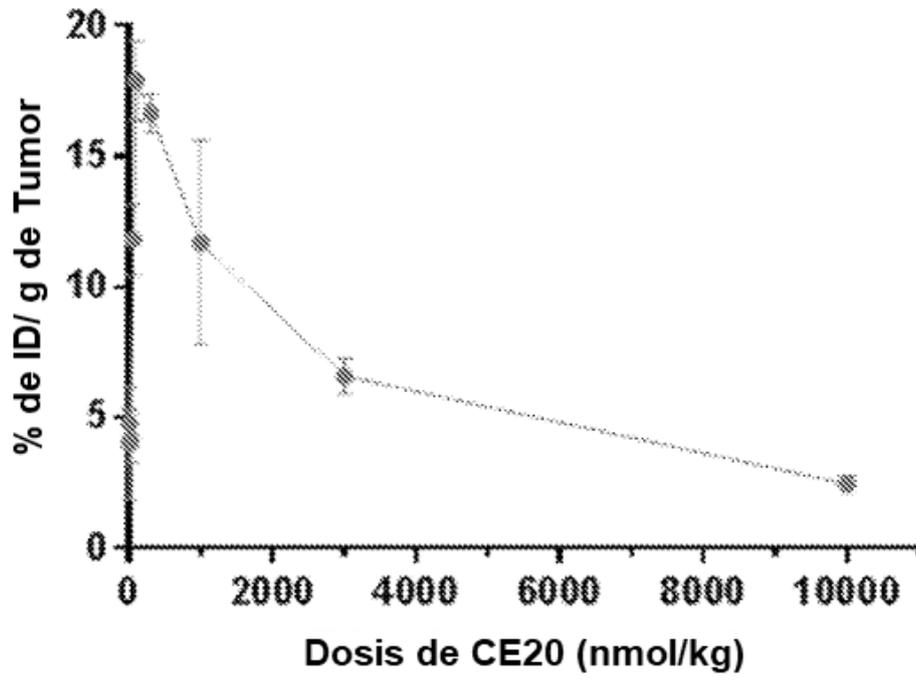


FIGURA 2