

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 436**

51 Int. Cl.:

A61K 49/04 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 49/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 08774183 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **07.04.2010 EP 2170405**

54 Título: **Diagnóstico por formación de imágenes mediante la combinación de agentes de contraste**

30 Prioridad:

22.06.2007 EP 07110922

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

12.02.2013

73 Titular/es:

**MIVENION GMBH (100.0%)
ROBERT-KOCH-PLATZ 4
10115 BERLIN, DE**

72 Inventor/es:

WIEBELITZ, ULRIKE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 395 436 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

Diagnóstico por formación de imágenes mediante la combinación de agentes de contraste.

- 5 La presente invención se refiere a la utilización de una combinación de varios agentes de contraste que presentan distintas propiedades de formación de imágenes.

10 Las enfermedades crónicas constituyen un importante ámbito para la aplicación del diagnóstico por formación de imágenes. Las dos patologías crónicas más frecuentes, las enfermedades cardiovasculares y las tumorales representan sólo ellas la mayor parte de los 800 millones de diagnósticos por formación de imágenes que se llevan
 15 cabo cada año en el mundo. La mayoría de los exámenes son de tipo ultrasónico, mediante rayos X, tales como los exámenes CT y MRI, pero sólo se utilizan a menudo procedimientos médicos ópticos y nucleares. Para todos estos procedimientos de examen, están clínicamente disponibles agentes de contraste. Los agentes de contraste proporcionan información específica determinada por sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Sin
 20 embargo, el examen por formación de imágenes permite a menudo, solamente, escasa información diagnóstica. Debido a esta razón, es necesario llevar a cabo, a menudo, estos exámenes de idéntica modalidad y con distintos agentes de contraste, para obtener un diagnóstico fiable. Este procedimiento implica unos altos costes y fortaleza/estrés para el paciente. Además este enfoque emplea tiempo y, a menudo, el comienzo de una terapia necesaria se retrasa debido al hecho de que son necesarios varios exámenes diagnósticos. Otra desventaja es la
 25 asignación de señales diagnósticas a partir de distintos exámenes mediante la imagen. Muy a menudo, no es posible correlacionar lesiones sospechosas de un examen con las detectadas en otro examen, lo que complica considerablemente el diagnóstico para el médico. La necesidad de llevar a cabo distintos exámenes diagnósticos, para establecer un diagnóstico fiable, puede ilustrarse por los diagnósticos por formación de imágenes de los tumores, particularmente por los de los cánceres de mama.

30 El cáncer de mama es uno de los más frecuentes y la patología tumoral más frecuente en las mujeres. La mejora en el diagnóstico temprano, tal como la mamografía mediante escaneo, y los complejos protocolos de tratamiento, han permitido una disminución en la mortalidad durante los últimos años. Sin embargo, un gran número de cánceres mamarios se detectan sólo en un estadio más avanzado. Por tanto, el diagnóstico temprano de los tumores constituye un gran reto. Esto es particularmente importante pues el crecimiento de los pequeños tumores se limita al
 35 órgano, por lo que existe la esperanza de eliminar el tumor completamente y conservar el órgano si los tumores se detectan en los estados iniciales. Los procedimientos médicos disponibles hasta la fecha cumplen sólo de forma inadecuada este requerimiento. Por lo que es importante proporcionar procedimientos mejorados de diagnóstico temprano y fiable.

40 Actualmente, el médico puede utilizar diversos procedimientos diagnósticos con las técnicas de formación de imágenes que ejercen un papel principal. Entre las técnicas de formación de imágenes, el diagnóstico ultrasónico, CT, MR, y las técnicas médicas nucleares, tales como PET y SPECT, constituyen las técnicas más importantes con hallazgos diagnósticos que no están claros, el objetivo es tomar muestras tisulares de las lesiones supuestas y preparar y evaluar histopatológicamente estas muestras.

45 El examen MRI del pecho femenino posee una gran sensibilidad en comparación con otras modalidades de formación de imágenes. Debido a esta modalidad, es posible detectar distintas formas de cáncer mamario en un estado temprano. Una ventaja particular del MRI es el hecho de que el examen por formación de imágenes no se complica de forma significativa por alteraciones tisulares que no son tumorales, tal como por ejemplo, cicatrices quirúrgicas, alteraciones tisulares por tratamientos radiológicos, prótesis o tejido glandular alterado mastopáticamente. Debido a estas características, el MRI ha encontrado mientras tanto una amplia gama de aplicaciones.

50 La alta sensibilidad del MRI del pecho se asocia, sin embargo, a una escasa especificidad. Ésta implica que casi todos los tumores malignos se detectan, pero que, al mismo tiempo, muchos focos que, durante subsiguientes exámenes, se descubrió que resultaban inofensivos, se representaron como tumores malignos. La razón de esto es que el MRI utiliza agentes de contraste que mejoran el procedimiento hasta un punto que permite que se muestren, incluso irregularidades menos importantes en el tejido mamario que va a examinarse. Estos agentes de contraste no
 55 son apropiados para llevar a cabo una distinción satisfactoria entre las lesiones benignas y malignas. Como consecuencia de los resultados diagnósticos, el médico tiene que iniciar otros exámenes que son para evaluar los presuntos hallazgos diagnósticos con mayor detalle. Por otra parte, se aplican otros procedimientos de diagnóstico por formación de imágenes, siendo posible llevar a cabo una biopsia basada en MRI del tejido sospechoso y establecer un diagnóstico exacto mediante examen histológico. El hecho de que éste es un procedimiento de alto estándar técnico que implica altos costes, es una de las razones de por qué la por formación de imágenes por MRI todavía no se ha establecido como un procedimiento estándar para el diagnóstico de cáncer mamario. En cuanto a la aplicación clínica de CT, la situación es similar. CT juega también un importante papel en el diagnóstico tumoral. Por ejemplo, el agente de contraste CT Ultravist® se utiliza para el diagnóstico CT por formación de imágenes de los tumores hepáticos. Este procedimiento muestra también una especificidad menor con respecto al diagnóstico
 60 basado en agentes de contraste. De este modo, constituye una tarea central mejorar la especificidad del diagnóstico por formación de imágenes para hacerlo ampliamente aplicable.

Una posibilidad para mejorar la especificidad de la información proporcionada por una modalidad de formación de imágenes, es utilizar una señal mejorada que altere o module los agentes de contraste. Actualmente, los agentes de contraste están clínicamente disponibles para la mayoría de los procedimientos de formación de imágenes. Estos agentes de contraste se seleccionan de tal forma que, por otra parte, su aplicación es aceptable en el hombre, y, de forma, que además, pueden interactuar con la señal física de la modalidad significativa del examen de una forma muy específica. La mayoría de los datos empíricos relacionados con la aplicación de los agentes de contraste, se refieren a los procedimientos de examen CT basados en los rayos X. La radiología diagnóstica utiliza agentes de contraste que atenúan los rayos X. Estos son, entre otros, sustancias con un gran número de elementos que poseen una alta densidad electrónica, tal como el yodo. Estos agentes de contraste pueden aplicarse de forma distinta en el hombre, pero, sin embargo, las aplicaciones más frecuentes son aquéllas en las que los agentes de contraste se introducen mediante inyección en bolo en la circulación sanguínea. Aplicando de esta forma los agentes de contraste, es posible hacer visible en un órgano específico el flujo sanguíneo, durante el tiempo que dure el examen. Esta forma de aplicación de los agentes de contraste permite obtener información importante respecto a la anatomía, morfología y función de órganos específicos. Así, se puede obtener información respecto a la situación de un vaso sanguíneo detectando un agente de contraste en este vaso sanguíneo y visualizando la luz del vaso. Los estrechamientos que existan, en las arterias coronarias pueden visualizarse sin dificultades mediante angiografía coronaria, conduciendo así al diagnóstico de estenosis coronaria. Otro parámetro que proporciona datos diagnósticos significativos es la velocidad con la que el agente de contraste aplicado fluye al órgano. De este modo, es posible sacar conclusiones respecto a la circulación sanguínea en el interior de un órgano particular.

La aplicación de agentes de contraste es tan importante en MRI como en radiodiagnóstico. Para los exámenes basados en rayos X, así como para los exámenes MRI, están disponibles para el médico gran número de distintos agentes de contraste. Sin embargo, todos estos agentes de contraste están optimizados con fines específicos de aplicación. Los agentes de contraste extracelulares (ECCM) juegan un papel principal en la detección de lesiones tisulares, tales como tumores, enfermedades del sistema nervioso central (CNS) y patologías del sistema cardiovascular. Estos agentes de contraste están optimizados de tal forma que su concentración sanguínea se reduce rápidamente desde una concentración máxima a una mínima entre pocos minutos después de su aplicación (pendiente alfa, cinética sanguínea). Además, se caracterizan porque muestran una unión de las proteínas plasmáticas inferior al 90%, preferentemente de menos del 70%. Los ECCM pueden seleccionarse fácilmente a partir de una serie de distintos agentes de contraste, mediante estudios por formación de imágenes en animales o en el hombre *in vivo*. En estos estudios *in vivo*, una rápida disminución de la señal de la formación de imágenes sobre la lesión diana o las regiones de referencia, indica una característica de ECCM. Debido a su pequeño tamaño molecular y a la unión incompleta a las proteínas plasmáticas, atraviesan fácilmente la barrera capilar. Otra propiedad significativa de los ECCM es la falta de interacción con estructuras biológicas. Los ECCM no se unen a estructuras específicas en la lesión que va a examinarse y no se alteran por estas estructuras. Debido a estas propiedades, pueden atravesar las barreras capitales en ambas direcciones y, así, pueden delimitar lesiones sospechosas a partir del tejido sano circundante. Este procedimiento se conoce como extravasación y sólo se da en un sistema capilar intacto, aunque con una velocidad claramente reducida. En particular, con enfermedades tumorales, del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular, la barrera capilar es defectuosa y la fuga de los ECCM tiene lugar preferentemente en estos lugares. La extravasación de los ECCM da lugar a un aumento de la señal en la lesión, en comparación con los alrededores sanos. En los primeros minutos después de la inyección de un ECCM, pueden observarse aumentos señaléticos de hasta el 100%. Esta primera fase del proceso de extravasación, se conoce también como lavado interno. Esta fase puede seguirse por una rápida pero a menudo fase incompleta de lavado externo. La señal en las lesiones puede ser inferior a la señal en los alrededores, pues, debido a la función de la barrera alterada, el proceso de lavado en la lesión puede tener lugar de modo más rápido que en el tejido sano, donde la barrera intacta reduce la velocidad del flujo de regreso. Éste es, sin embargo, causado siempre por la disminución rápida de la concentración de ECCM en la sangre. Esta es una propiedad característica de los ECCM utilizados según la invención. La eliminación rápida a partir de la circulación sanguínea necesita de la unión incompleta y suelta de las proteínas plasmáticas, y se mide por la capacidad de eliminación hepática y/o renal, en contraste con los ECCM, los agentes de contraste específicos para las lesiones (LSCM), que se utilizan según la invención, se caracterizan porque pueden interactuar con una estructura diana específica en el organismo, o son alterados por dichas estructuras específicas de tal forma que pueden visualizarse mediante una técnica de formación de imágenes como consecuencia de la interacción o alteración. Otra propiedad por la que pueden distinguirse de los ECCM es su retención más duradera en la circulación sanguínea. Esta propiedad puede alcanzarse, por ejemplo, asegurando que los LSCM adecuados se caractericen por una unión proteica plasmática más intensa de más del 90%. Las propiedades características de los LSCM pueden detectarse fácilmente mediante estudios *in vivo* por formación de imágenes, en animales o en el hombre. Una acumulación continua en la lesión diana indica un LSCM.

El ECCM más importante en MRI es la gadolinio -DTPA (Gd-DTPA). El Gd-DTPA es una sustancia paramagnética que lleva a una reducción del tiempo, T1 de relajación del tejido circundante. Es una sustancia con un peso molecular bajo, que no interactúa con estructuras del organismo y no es alterado por éstas. Debido a esta propiedad, puede abandonar el sistema capilar incluso si la barrera capilar está intacta y la permeabilidad capilar es normal. Habiendo abandonado el sistema capilar, el Gd-DTPA se propaga al espacio extravasal. Muchas enfermedades, como por ejemplo enfermedades tumorales, alteraciones orgánicas inflamatorias, o tisulares debidas

- al daño apopléjico resultante de la barrera capilar. Si los pacientes que padecen dichas patologías se someten a exámenes MRI con el agente de contraste Gd-DTPA, el agente de contraste se extravasa a un grado mayor en áreas en las que la barrera capilar está dañada. La concentración en el tejido aumenta particularmente en estas áreas, lo que se aprecia por un aumento en la señal en la imagen MRI. Este efecto es seguido por un aumento en la retro-difusión también conocido como fenómeno de lavado. Este comportamiento característico, también conocido como “fenómeno de lavado interno/externo, puede utilizarse en diagnósticos MRI de varias formas, por ejemplo para la detección de tumores con altas velocidades de escaneo durante la inyección del agente de contraste en MRI. En particular, el diagnóstico por formación de imágenes de alteraciones tisulares sospechosas del pecho femenino, probaron que el fenómeno del “lavado interno/externo” permite detectar probablemente todas las lesiones malignas mamarias superiores a cierto tamaño. El procedimiento, tiene, también, una gran desventaja. Además de los tumores malignos existentes, se detectan muchos focos benignos. Existen varias alteraciones tisulares benignas de distintos tipos que no suponen riesgos para el paciente, no conociéndose ningún procedimiento altamente satisfactorio que aumente la especificidad de procedimientos muy sensibles de formación de imágenes.
- Una posibilidad de potenciar la especificidad de los procedimientos de examen por formación de imágenes consiste en llevar a cabo distintos exámenes basados en agentes de contraste. En la literatura, se conocen procedimientos en los que las lesiones patológicas que se sospechan se caracterizaron utilizando subsiguientemente dos diferentes agentes de contraste MRI. Para este procedimiento monomodal, el examen se llevó a cabo en dos etapas. Primero, se aplicó un LSCM. Debido al largo período de retención, la concentración de un ECCM podría examinarse sólo mediante un segundo examen retrasado. Este enfoque, presenta la desventaja decisiva de que llevando a cabo los exámenes de modo separado, sólo es posible un solapamiento de las dos señales de forma limitada. Así el procedimiento que se conoce a partir de la literatura pierde algo de su sensibilidad y especificidad y no ofrece ventajas [Marcarini L, et. al; Radiol. Med. (2006) 111:1087-1102].
- Además, Puls et. al. “Double contrast MRI of thermally ablated liver metastases”, *ROFO-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren Thieme Verlag, Stuttgart (Germany), Vol. 175, N° 11, November 2003, páginas 1468-1470* da a conocer la utilización de gadopentetato dimeglumina y ferocarbutrano en dos procedimientos diferentes del empleo de formación de imágenes.
- Sorprendentemente, se encontró que la utilización de ECCM en combinación con, por lo menos, otro agente de contraste de formación de imágenes o sustancia señalética que tiende a concentrarse específicamente en la lesión patológica (agente de contraste/LSCM específico para la lesión), constituye un procedimiento de formación de imágenes completamente nuevo con una especificidad notablemente más alta que la aplicación de sólo ECCM, en la que la combinación de la invención se caracteriza porque el ECCM y el LSCM se aplican al mismo tiempo, o el LSCM se aplica con un retraso de un corto tiempo de 30 minutos máximo, preferentemente, máximo, de 20 minutos, muy preferentemente de 10 minutos máximo, después de aplicar ECCM. De este modo, el procedimiento de la invención permite interpolar las diferentes señales de formación de imágenes, y obtener un diagnóstico lesional de alta sensibilidad y especificidad. La interpolación significa que, en un examen dado el/la área/región, pueden ser/estar relacionadas en espacio y tiempo, por lo menos, dos señales que difieran entre ellas. Así, la invención supera las desventajas de la técnica -con procedimientos diagnósticos que se realizan independientemente uno de otro-, combinando ECCM y LSCM, lo que permite una interpolación útil de las distintas señales de formación de imágenes. Que los procedimientos de diagnóstico se lleven a cabo independientemente uno de otro, significa que el paciente se traslada desde el lugar (mesa) de examen entre los procedimientos de examen. El ECCM se utiliza para detectar las lesiones, mientras que el LSCM se usa para caracterizar las lesiones. Utilizando este procedimiento, puede disminuir significativamente el número de hallazgos diagnósticos positivos falsos, y el médico, así como el paciente pueden evitarse exámenes innecesarios. De forma inesperada, la presente invención proporciona una sensibilidad y especificidad diagnóstica aumentada, en comparación con el estado de la técnica, en las que imágenes de exámenes independientes son cubiertas meramente de forma espacial. La presente invención permite además ajustar los parámetros de examen, de forma que el área espacial que se encuentra en el interior del foco del aparato de diagnóstico o de la intensidad de la radiación como consecuencia del resultado obtenido por uno de los agentes de contraste. Potencian de esta forma el resultado obtenido con uno de los agentes de contraste. Utilizados combinadamente según la invención, ECCM y LSCM son agentes de contraste con propiedades de acción complementarios.
- Así, el objeto de la presente invención es un agente de contraste extracelular (ECCM) para el diagnóstico de lesiones, en combinación con un agente de contraste específico lesional (LSCM). Según la invención, los agentes de contraste individuales de la combinación de ECCM y LSCM pueden ser agentes de contraste de formación de imágenes para múltiples procedimientos sintéticos de formación de imágenes (polimodales).
- Por tanto, según la invención, los procedimientos polimodales comprenden preferentemente un medio de contraste extracelular (ECCM) para utilización en el diagnóstico de lesiones, en el que ECCM incluye gadolinium-DTPA (sal de dimeglumina/ácido gadopentético) y que además es para utilizarse en combinación con un medio de contraste específico lexional (LSCM), en el que LSCM es un marcador PET basado en F^{18} , seleccionado del grupo que comprende F^{18} -fluordesoxiglucosa (FDG), F^{18} -dopamina, F^{18} -L-DOPA, F^{18} -fluorcolina, F^{18} -fluorometileticolina, F^{18} -fluordihidrotosterona, y en el que dicha combinación de ECCM y LSCM se visualiza mediante procedimientos polimodales sintéticos de formación de imágenes y en donde dicha combinación se utiliza como aplicación polimodal

con retraso en el tiempo o aplicación polimodal simultánea. Así, según la invención, ECCM y LSCM se aplican al mismo tiempo o LSCM se aplica con un retraso corto de 30 minutos máximo. Por tanto, LSCM se concentra en la lesión después de 10 minutos permaneciendo allí, por lo menos, una hora.

5 De este modo, el objeto de la presente invención es también un agente de contraste extracelular (ECCM) para el diagnóstico de lesiones, en el que, en el caso de la técnica polimodal, los agentes de contraste pueden suministrarse de forma que se acoplen a la utilización deseada, de tal manera que puedan administrarse en el mismo punto en el tiempo. En el caso de la técnica polimodal, pueden suministrarse, sin embargo, de una forma acoplada para la utilización deseada, de tal manera que el LSCM se prepare para la administración como primer agente de contraste y el ECCM para la administración como segundo agente de contraste. Este enfoque proporciona sorprendentemente la posibilidad de investigar la distribución de la patología en el organismo entero como una primera etapa, y llevar a cabo la caracterización detallada de las lesiones sospechosa con ECCM como segunda etapa.

15 Así, en una técnica polimodal, el LSCM se administra como primer agente de contraste y el ECCM se administra como segundo agente de contraste, en el que el registro de la imagen del LSCM se lleva primero a cabo, y el registro de la imagen para ECCM se realiza en segundo lugar. Como ejemplo, en la combinación de F¹⁸-fluordesoxiglucosa (FDG) como LSCM para la formación de imágenes PET con Ultravist®, como en ECCM para la formación de imágenes CT para imaginaria formación de imágenes combinada PET/CT del cáncer, después de administración de FDG y subsiguiente administración de Ultravist®, se realiza el examen PET con registro de imagen de LSCM. Como FDG se acumula no sólo en por ejemplo las células cancerosas, sino que también lo hace en distintas células normales, (por ejemplo, en el cerebro), y en células afectadas por otras patologías (por ejemplo, inflamación), la formación de imágenes CT subsiguiente para el registro de imágenes de ECCM se lleva a cabo solamente en las regiones con una captación aumentada de FDG, para permitir una formación de imágenes de alta resolución con una colimación de las láminas de 2 mm o inferior, preferentemente de 1 mm o menos en CT, para la detección de sutiles detalles morfológicos, por ejemplo, del cáncer.

Preferentemente, la combinación de la invención se utiliza, sin embargo, de tal forma que el ECCM se administra primero para detectar lesiones sospechosas en los órganos relevantes. El LSCM se utiliza entonces para proporcionar información respecto al tipo de lesiones, basada en su concentración en dichas lesiones.

30 En el caso de la técnica polimodal, ambos agentes de contraste pueden administrarse secuencial y simultáneamente. Así, el objeto de la presente invención consiste en un agente de contraste extracelular (ECCM) para el diagnóstico de lesiones en combinación con LSCM, en el que en el caso del procedimiento polimodal,

- 35 - el ECCM se prepara bien para la administración como primer agente de contraste, y el LSCM se prepara como segundo agente de contraste para ser administrados después de que el nivel de ECCM sanguíneo haya disminuido a un nivel que permite la detección del ECCM, o
- 40 - el ECCM y el LSCM se preparan para una administración simultánea.

Un objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para el diagnóstico de lesiones, en el que un agente de contraste extracelular (ECCM) se administra en combinación con un agente de contraste específico lesional (LSCM) y, preferentemente, las señales de formación de imágenes se interpolan inmediatamente.

45 El ECCM de la invención son sustancias de señalización y modulantes señaléticas para técnicas de formación sintética de imágenes que, después de que se hayan aplicado al hombre, alcanzan rápidamente una alta concentración sanguínea, debido a la inyección de tipo bolo que se utiliza normalmente, disminuyendo la alta concentración de dicho ECCM a partir de este nivel alto debido a su propagación a todo el organismo (pendiente alfa, cinética de eliminación). En general, este proceso acaba tras de 5 a 10 minutos de aplicarlo. En general, después de 5 a 10 minutos de su aplicación, los niveles de la sustancia en la circulación se encuentran por debajo de un nivel que permite la detección por formación de imágenes. La eliminación renal y hepática o una combinación de ambas es decisiva para una ulterior eliminación de los niveles de la sustancia de la circulación. Para una eliminación más rápida a partir de la circulación sanguínea, las sustancias de formación de imágenes deben presentar un tamaño molecular pequeño. La eliminación de sustancias con un peso molecular superior a entre 2.000 y 5.000 g/mol, es significativamente más lenta comparada con la eliminación de sustancias con un peso molecular de hasta 1.000 g/mol. Por tanto, el ECCM de la invención tiene un tamaño molecular inferior a 2.000 g/mol, preferentemente inferior a 1.000 g/mol. Otra propiedad importante de ECCM es su hidrofiliidad. Las sustancias que tienen alta hidrofiliidad se eliminan rápidamente. La eliminación de las sustancias con escasa hidrofiliidad se retrasa significativamente. La hidrofiliidad del ECCM de la invención se caracteriza por un coeficiente de distribución de log P < -2 (menos que menos dos en n-butanol/agua), preferentemente por un coeficiente de distribución de log P < -3 (inferior que menos tres en butanol/agua).

Los ECCM se caracterizan porque no interaccionan con estructuras del organismo después de su inyección y porque no se alteran en su propiedad de detección mediante su interacción con estructuras del organismo. Su movimiento está determinado por la velocidad de distribución y eliminación. Tras alcanzar la máxima concentración en sangre, se completa el proceso de distribución y los niveles de la sustancia que ya no son suficientes para la

formación de imágenes, se alcanzan preferentemente después de 10 minutos. Por tanto, 30 minutos después de la inyección a más tardar, 20 minutos preferentemente después de la inyección, muy preferentemente 10 minutos después de la inyección, la concentración de los agentes de contraste de la invención en la circulación sanguínea, se reduce a un grado en el que el LSCM puede aplicarse.

5 Se prefieren particularmente los ECCM que muestran una concentración sanguínea que se reduce a un nivel que permite la administración del LSCM después de un máximo de 30 minutos, particularmente preferida después de entre 10 a 15 minutos. Los estudios en animales de la formación de imágenes pueden aplicarse para discriminar entre ECCM y LSCM. Una característica de ECCM es una rápida disminución de la señal de la formación de la imagen sobre la lesión diana o la región de referencia, mientras que LSCM muestra una acumulación continua en la lesión diana durante más de 30 a 60 minutos después de la aplicación.

15 Así, en la presente invención, los ECCM y los LSCM se definen por sus distintos tiempos de eliminación de sus diferentes lesiones diana. Por tanto, el tiempo absoluto de eliminación de cada agente de contraste a partir de la lesión diana, no significa nada en particular, sino los tiempos relativos de eliminación de los agentes de contraste que van a utilizarse como para ECCM/LSCM. Esto significa que ECCM se elimina en un 20% del tiempo o en menos, más preferentemente en el 10% o menos, con respecto al tiempo de eliminación desde la lesión diana del LSCM, en el que preferentemente, la diferencia de tiempo entre la eliminación del ECCM y el LSCM hasta un nivel del 10% de la concentración máxima de ECCM y LSCM en la lesión diana es al menos de 20 minutos, más preferentemente, por lo menos, de 30 minutos. Consecuentemente, muchos agentes de contraste pueden utilizarse tanto como LSCM o como ECCM, dependiendo de si el segundo agente de contraste que se utiliza combinado posee una eliminación más lenta o más rápida. Por tanto, el tipo de tejido que comprende el área de interés deberá considerarse, pues diversos agentes de contraste muestran distintos tiempos de eliminación en varios tipos tisulares. En general, un experto en la materia sabrá reconocer combinaciones de agentes de contraste que representen pares ECCM/LSCM apropiados para una aplicación dada y para un tipo dado de tejidos ya que el comportamiento eliminador de la mayoría de los agentes de contraste ya ha sido descrito detalladamente. Sin embargo, en algunos casos, tendrá que llevarse a cabo un experimento único en el que el comportamiento eliminador de un agente de contraste en cierto tipo tisular, se monitoriza. El experto en la materia, tal como un radiólogo, es instruido para llevar rutinariamente a cabo dichos experimentos. En este contexto, el término "eliminado" o "eliminación" significa que el nivel del agente de contraste en un área dada de interés diagnóstico ha alcanzado un valor del 10% o menos del nivel máximo después de la inyección.

Los ECCM son sustancias, agentes de contraste o moléculas efectoras, que se seleccionan preferentemente a partir del grupo que incluye:

- 35 - complejos metálicos con metales paramagnéticos,
- partículas superparamagnéticas, ferromagnéticas o ferrimagnéticas de óxido de hierro con una cubierta polimérica protectora,
- 40 - núclidos radioactivos unidos a complejos, unidos a quelantes y unidos covalentemente, micropartículas poliméricas rellenas con gas o microvesículas,
- percursores de gas,
- 45 - cromóforos orgánicos, metalo-orgánicos o anorgánicos o fluoróforos,
- estructuras que biosintéticamente forman cromóforos orgánicos o fluoróforos,
- 50 - estructuras con una sección transversal de alta absorción para rayos X,
- estructuras que afectan a la impedancia eléctrica.

El objeto de la invención es la utilización de ECCM que contiene iones metálicos paramagnéticos. Se prefiere particularmente Gadolinio (Gd) y la sal del ácido gadopentético megaglutamina (Magnevist® como ECCM que utiliza ácido N, N, N', N'', N'''-diethylentriamina (DTPA) como quelante para el ión metálico Gd en la estructura química (que da lugar a la estructura química gadolinio DTPA).

En una forma de realización particularmente preferida, el ECCM es DTPA gadolinio.

60 Los agentes de contraste específicos lesionales (LSCM) según la invención, son sustancias detectoras o modulantes de señales para procedimientos de síntesis de imágenes caracterizados porque interactúan con estructuras en el organismo, o son modificadas por estructuras en el organismo como sus propiedades de señalización, proporcionando información adicional de la formación de imágenes que mejoran la especificidad del procedimiento. Dicha información adicional puede referirse a anatomía, morfología, función, metabolismo o expresión molecular de factores específicos. Las sustancias según la invención se caracterizan porque después de la aplicación en el tejido

- lesional, se concentran continuamente y, de forma distinta a ECCM, permanecen en la lesión durante un período de tiempo más largo durante el examen y no muestran ningún fenómeno de lavado interno/externo. La concentración puede alcanzarse mediante distintos mecanismos con la finalidad de prevenir la eliminación rápida a partir de la circulación sanguínea. Los agentes específicos lesionales según la invención, pueden unirse a sitios específicos de unión, concentrarse en las membranas celulares, activarse mediante la actividad enzimática, unirse a proteínas extracelulares, absorberse por células del RES o penetrar en las células del tejido lesionado. Estas sustancias se caracterizan porque su eliminación a partir de la circulación sanguínea ocupa claramente más tiempo en comparación con los ECCM. Debido a dicho período de tiempo más largo, los agentes pueden acumularse en las lesiones sospechosas mediante los mecanismos mencionados y permanecer en ellas. Preferentemente, después de entre 15 minutos a 24 horas, prefiriéndose particularmente después de entre 15 minutos y 3 horas, el proceso conduce a la señalización de la lesión patológica con respecto al tejido sano circundante, que puede ser determinada desde un punto de vista diagnóstico. Con esta determinación que puede ser diagnósticamente realizada, no es importante si el LSCM se concentra en el tejido de la lesión patológica o en el tejido sano circundante.
- Preferentemente, el LSCM se acumula en la lesión después de 10 minutos y permanece en ella por lo menos una hora, mientras que, de forma particularmente preferida, la concentración del LSCM en la lesión de forma continua, aumenta en el período entre 10 minutos y 60 minutos.
- Los LSCM según la invención son agentes de contraste para MRI, para técnicas basadas en rayos X tales como, por ejemplo, CT, para técnicas ópticas, para técnicas optoacústicas, para técnicas ultrasónicas y para técnicas de medicina nuclear.
- Los LSCM son sustancias, agentes de contraste o moléculas efectoras, que se seleccionan preferentemente a partir del grupo que incluye:
- complejos metálicos con metales paramagnéticos,
 - partículas superparamagnéticas, ferromagnéticas o ferrimagnéticas de óxido de hierro con una cubierta polimérica protectora,
 - núclidos radioactivos unidos a complejos, unidos a quelantes y unidos covalentemente, micropartículas poliméricas rellenas con gas o microvesículas,
 - percusores de gas,
 - cromóforos orgánicos, metalo-orgánicos o anorgánicos o fluoróforos,
 - estructuras que biosintéticamente forman cromóforos orgánicos o fluoróforos,
 - estructuras con una sección transversal de alta absorción para rayos X,
 - estructuras que afectan a la impedancia eléctrica.
- Las estructuras preferidas incluyen radionúclidos unidos covalentemente, y son los trazadores PET basados en F^{18} F^{18} -fluordesoxiglucosa (FDG) F^{18} dopamina, F^{18} -L-DOPA, F^{18} -fluorcolina, F^{18} -fluormetilcolina, F^{18} -fluordihidrotestosterona.
- Una ventaja particular de la combinación de ECCM y LSCM según la invención, es la posibilidad de utilizar formación de imágenes de alta resolución. Con la utilización de sólo ECCM, el uso de formación de imágenes de alta resolución no fue posible, ya que los intervalos de medición disponibles son muy cortos. Sin embargo la combinación de ECCM y LSCM según la invención, hace posible utilizar la formación de imágenes de alta resolución para obtener información morfológica específica.
- Durante cualquier procedimiento de formación de imágenes, la evaluación de los detalles morfológicos exactos depende de una alta resolución espacial, pero para la formación de imágenes de alta resolución, sin embargo, es necesario un período más largo de examen. Además, tienen que aplicarse procedimientos de medida que no son apropiados para las imágenes sintéticas del ECCM, ya que un aumento de la resolución espacial conduce a un aumento significativo del tiempo de medida y a una reducción de la relación señal/ruido. Además, los procedimientos de alta resolución no son apropiados para obtener cambios rápidos en la distribución del agente de contraste, tal como es necesaria para la distribución rápida de ECCM.
- Los componentes individuales de la combinación de ECCM y LSCM según la invención, pueden ser agentes de contraste de la formación de imágenes o sustancias de señalización para procedimientos múltiples (polimodal, multimodal) de formación de imágenes.

Los procedimientos sintéticos de formación de imágenes que son apropiados para ilustrar las combinaciones de ECCM y LSCM, son procedimientos de fusión de distintos procedimientos de formación de imágenes, tales como PET-CT, PET-MRI, formación de imágenes PET-ópticas, MRI-CT, formación de imágenes ópticas ultrasónicas, PET-SPECT, SPECT-CT, MRT-imágenes ópticas y SPECT-MRT.

Para la utilización de una combinación según la invención, que se ilustra mediante procedimientos polimodales, se utilizaron dispositivos y programas que visualizan las señales de los componentes individuales de forma separada como espacio y tiempo, y que llevan a cabo una comparación automática de las intensidades de las señales temporales y espaciales para cada lesión sospechosa o área sospechosa.

En el caso de que la combinación del ECCM y del LSCM según la invención se visualicen mediante formación de imágenes polimodales sintéticas el ECCM y el LSCM pueden aplicarse también simultáneamente o con un retraso muy pequeño. Utilizando distintos procedimientos de formación de imágenes sintéticas, se evita el solapamiento de los componentes individuales de señalización. Los componentes de señalización de los ECCM y LSCM pueden visualizarse separadamente. La aplicación casi simultáneamente es apropiada, sobre todo, si los radioisótopos con un escaso tiempo de disminución, se utilizan. Esto se lleva a cabo, por ejemplo, si el trazador PET basado en F^{18} , se combina con el MRI, ECCM, Gd, DTPA.

Así la combinación de ECCM y LSCM constituye el objeto de la presente invención cuando se utiliza como:

- aplicación polimodal retrasada en el tiempo
- aplicación polimodal simultánea

La aplicación retrasada en el tiempo de los componentes individuales de la combinación, puede obtenerse mediante distintos dispositivos. La combinación según la invención puede llevarse a cabo mediante jeringuillas o cartuchos de dos cámaras o de cámara múltiple. Otro dispositivo para la administración de la combinación según la invención, es uno para llevar a cabo la aplicación controlada en el tiempo de los componentes individuales. Por tanto, el control del tiempo se lleva a cabo en correspondencia con el régimen de aplicación para los LSCM y los ECCM, tal como se describe para el procedimiento de la presente invención.

Así, el objeto de la presente invención es un dispositivo de aplicación para la aplicación combinada de un agente de contraste extracelular (ECCM) para el diagnóstico de lesiones, en combinación con un agente de contraste específico lesional (LSCM), en el que el dispositivo de aplicación presenta, por lo menos, dos cámaras o receptáculos para la absorción y aplicación separados del ECCM y del LSCM.

Dicho dispositivo de aplicación puede consistir en una jeringuilla de dos o múltiples cámaras, pudiendo ser también un cartucho de dos cámaras o de múltiples. Además, un dispositivo que comprende dos cámaras distintas que contiene con LSCM y un ECCM, respectivamente, en el que la liberación del agente de contraste es controlada con una bomba individual para cada cámara, y donde las salidas de las dos cámaras están provistas con tubos que están conectados mediante una pieza en forma de Y que termina en un tubo único, de forma que ambos agentes de contraste que se aplican al paciente mediante este único tubo, pueden utilizarse como dispositivo de aplicación.

Además, una forma de realización de la presente invención es la utilización de un dispositivo para aplicarlo en la administración de un LSCM y de un ECCM a un individuo o paciente, por lo que el régimen de aplicación para el LSCM y el ECCM es tal como se describe para el procedimiento de la presente invención.

Ejemplos

La totalidad de los ejemplos son proporcionados únicamente a título ilustrativo de la invención.

Ejemplo 1

Paciente de mediana edad. Este paciente sufría un tumor cerebral maligno, un glioblastoma, y se le trató consecuentemente. Aparte de una operación, el tratamiento incluyó también radioterapia cerebral, con un aumento de la radiación en la primera área operacional utilizando técnicas estereotácticas dirigidas. Después de alrededor de seis meses la situación clínica inicialmente buena del paciente se deterioró. El examen clínico concluyó en una presunción de recrudescimiento del crecimiento tumoral.

La formación de imágenes diagnóstica mediante una combinación de dispositivos PET-CT puede ilustrar ambos tumores utilizando agentes de contraste de rayos X e isótopos PET. Con un agente de contraste CT extracelular tal como, por ejemplo, Ultravist®, puede apreciarse una región que acumula no homogéneamente un agente de contraste en la región del primer lecho tumoral. Con respecto al diagnóstico diferencial, aparte de un tumor recidivante, -una recaída local-, la muerte celular causada por la radiación intensa -radionecrosis-, es posible.

El isótopo PET F^{18} -fluordesoxiglucosa (FDG) como LSCM, que se inyectó simultáneamente, proporciona la explicación para los diagnósticos diferenciales: la pérdida del LSCM en las células de la región, que, en CT había

mostrado una concentración de ECCM, prueba la presencia de radionecrosis. La terapia ulterior consiste en la administración de corticoides; el pronóstico de los pacientes es claramente mejor que el caso de que se produzca una recaída local.

5 **Ejemplo 2**

Un paciente, de una edad de entre 50 y 70 años de edad, es admitido en el hospital para diagnóstico ulterior y terapia debidos a depósitos de sangre en las heces. La colonoscopia que se llevó a cabo, mostró un tumor maligno del colon. Durante el escáner ultrasónico del hígado, que se realizó asimismo, un foco individual y definido se encuentra en el lóbulo hepático derecho que hizo presuponer una metástasis hepática.

La tomografía mediante magnetoresonancia que se llevó a cabo, primero, con un agente de contraste extracelular (ECCM, por ej., Magnevist®, seguido directamente entonces por un agente de contraste específico lesional (LSCM, por ej., Resovist®), confirmó, en la primera etapa, la presencia de un foco hepático en el lóbulo hepático derecho mediante ECCM. No es posible, sin embargo, la diferenciación del tipo tumoral. En este caso, sólo la acumulación del tumor con LSCM, mostró que las células de esta dimensión son células hepáticas y no tumorales. Así, pudo excluirse la metástasis del tumor de colon, pudiéndose asegurar el diagnóstico de un hemangioma simple benigno hepático mediante el examen combinado de los agentes de contraste. El paciente se sometió a una operación tumoral normal del colon.

20

Ejemplo 3

Un paciente, típicamente al final de la década de sus 50 o en los primeros 60, con una historia de un reciente ataque cardiaco, se investigaba ahora en relación a un miocardio viable antes de cirugía de derivación cardiaca. La historia del paciente incluía una adición escasa a la nicotina hacía 20 años con una exposición total durante 8 años, y una historia de tuberculosis durante la adolescencia. Una angiografía diagnóstica coronaria previa, reveló estenias en las arterias coronarias. La formación de imágenes por PET utilizando F¹⁸-FDG como radio trazador reveló un miocardio viable con la posibilidad de mejora de la función cardiaca con un procedimiento de revascularización. Durante la formación de imágenes cardiacas por PET, en el lóbulo superior izquierdo pulmonar, se apreció de forma coincidente una captación aumentada del trazador, concordando con cáncer o enfermedad infecciosa.

30

En un corte fino de los lóbulos pulmonares superiores se llevó a cabo un escáner tomográfico computarizado de alta resolución, potenciado por un contraste dirigido, lo que mostró una lesión que medía 2 cm aproximadamente. Las imágenes de los cortes finos de alta resolución mostraban claramente una apariencia sólida del tumor y de estructuras delgadas rodeando éste con apariencia radial, que es típica de las espículas de un cáncer pulmonar. La combinación de potenciación del contraste en la lesión sólida y la apariencia espiculada del tumor, aseguró el diagnóstico de un cáncer microcítico pulmonar.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Medio de contraste extracelular (ECCM) para la utilización en el diagnóstico de lesiones, en el que el ECCM comprende gadolinio-DTPA (sal de dimeglumina/ácido gadopentético), en el que el ECCM debe ser utilizado en combinación con un medio de contraste específico de lesión (LSCM), en el que el LSCM es un trazador PET basado en F^{18} seleccionado de entre el grupo que comprende F^{18} -fluordesoxiglucosa (FDG), F^{18} -dopamina, F^{18} -L-DOPA, F^{18} -fluorcolina, F^{18} -fluormetilcolina, F^{18} -fluordihidrotestosterona y en el que la combinación de ECCM y LSCM se visualiza mediante procedimientos de formación de imágenes sintética polimodal, y en el que dicha combinación se utiliza como una aplicación polimodal en tiempo diferido o una aplicación polimodal simultánea, y en el que el LSCM se concentra en la lesión después de 10 minutos y permanece en ella durante por lo menos una hora, y en el que el ECCM y el LSCM se aplican al mismo tiempo, o el LSCM se aplica con un breve retraso de tiempo de un máximo de 30 minutos.
- 10
- 15 2. Medio de contraste extracelular (ECCM) para la utilización en el diagnóstico de lesiones que debe ser utilizado en combinación con un LSCM según la reivindicación 1, en el que:
- a. el ECCM y el LSCM deben ser administrados consecutivamente; o
 - b. el ECCM y el LSCM deben ser administrados simultáneamente.
- 20
3. Medio de contraste extracelular (ECCM) para la utilización en el diagnóstico de lesiones que debe ser utilizado en combinación con un medio de contraste específico de lesión (LSCM) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el ECCM y el LSCM deben ser administrados con un retraso temporal de por lo menos 10 a 15 minutos.
- 25
4. Medio de contraste extracelular (ECCM) para la utilización en el diagnóstico de lesiones que debe ser utilizado en combinación con un medio de contraste específico de lesión (LSCM) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el LSCM se enriquece en la lesión después de 10 minutos y es retenido allí durante por lo menos 1 hora.
- 30
5. Medio de contraste extracelular (ECCM) para la utilización en el diagnóstico de lesiones que debe ser utilizado en combinación con un medio de contraste específico de lesión (LSCM) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que las señales de formación de imágenes son interpoladas inmediatamente.
- 35
6. Dispositivo de aplicación para la aplicación combinada de un agente de contraste extracelular (ECCM) para el diagnóstico de lesiones en combinación con un agente de contraste específico de lesión (LSCM), en el que el dispositivo de aplicación presenta por lo menos dos cámaras o receptáculos para la absorción separada y la aplicación del ECCM y del LSCM, en el que el ECCM comprende gadolinio-DTPA (sal de dimeglumina/ácido gadopentético) y el LSCM es un trazador PET basado en F^{18} seleccionado de entre F^{18} -fluordesoxiglucosa (FDG), F^{18} -dopamina, F^{18} -L-DOPA, F^{18} -fluorcolina, F^{18} -fluormetilcolina, F^{18} -fluordihidrotestosterona.