(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 534 970**

(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 12199299 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2572735**

(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:
30.04.2015

(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 2 534 970 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.

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

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 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 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 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.

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 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.

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.

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.

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 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 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 interaccionar 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 interaccionar 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 es 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 interacciona 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.

Hasta el momento, no se conoce ningún procedimiento que aumente la especificidad de procedimientos muy sensibles de formación de imágenes de una manera satisfactoria.

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, es divulgada en la técnica anterior la FLT- PET/Gd-DTPA-MR secuencial en la que las imágenes están superpuestas, YUKA YAMAMOTO et al. "3'-Deoxy-3'-[F-18]Fluorothymide Positron Emission Tomography in Patients with Recurrent Glioblastoma Multiforme: Comparison with Gd-DTPA Enhanced Magnetic Resonance Imaging", MOLECULAR IMAGING AND BIOLOGY, SPRINGER-VERLAG, NE, vol. 8, nº 6, 19 de octubre de 2006 (19-10-2006), páginas 340-347, XP019455306, ISSN: 1860-2002. Yamamoto et al sustituyen la FDG por FLT con el fin de mejorar la especificidad de la formación de imágenes por PET y MR secuencial combinada.

El objeto de la invención es un medio de contraste extracelular (ECCM) para la utilización en el diagnóstico de lesiones, en el que el ECCM es el gadolinio-DTPA (ácido gadopentético/sal dimeglumina), en el que el ECCM debe utilizarse en combinación con un medio de contraste específico para lesiones (LSCM), y en el que el LSCM es seleccionado de entre el grupo que comprende ^{99}mTc-Medronat, ^{99}mTc-Sestamibi, ^{99}mTc-ECD, ^{99}mTc-MAG3, ^{111}In-DTPY-octreotida, ^{111}In-DTPA-octreotato, ^{18}F-fluordesoxiglucosa (FDG), ^{18}F-dopamina, ^{18}F-L-DOPA, ^{18}F-fluorcolina, ^{18}F-fluormetiletilcolina, ^{18}F-fluordihidrotestosterona, ^{68}Ga-NODAGATOC, ^{68}Ga-DOTYTOC, y en el que los agentes de contraste individuales de la combinación de ECCM y LSCM son agentes de contraste de formación de imágenes que deben utilizarse en un procedimiento de formación de imágenes sintética múltiples (polimodal), en el que dicho procedimiento de formación de imágenes sintética es un procedimiento de fusión seleccionado de entre el grupo que comprende PET-MRI y SPECT-MRT y en el que

a. el ECCM y el LSCM deben administrarse de manera consecutiva; o
b. el ECCM y el LSCM deben administrarse de manera simultánea, y

en el que el LSCM se enriquece en la lesión tras 10 minutos y se retiene allí durante por lo menos 1 hora, y en el que las señales de formación de imágenes son interpoladas de manera inmediata.

Sorprendentemente, se encontró que la utilización del ECCM mencionado anteriormente 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), como se ha mencionado anteriormente, constituye un procedimiento de formación de imágenes completamente nuevo con una especificidad notablemente más alta que la aplicación de sólo ECCM, 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, los ECCM y LSCM mencionados anteriormente son agentes de contraste con propiedades de acción complementarios.

Así, el objeto de la presente invención es un agente de contraste extracelular (ECCM) que es un gadolinio-DTPA para el diagnóstico de lesiones, en combinación con un agente de contraste específico lesional (LSCM) en el que el LSCM es seleccionado de entre el grupo que comprende ^{99}mTc-Medronat, ^{99}mTc-Sestamibi, ^{99}mTc-ECD, ^{99}mTc-MAG3, ^{111}In-DTPY-octreotida, ^{111}In-DTPA-octreotato, ^{18}F-fluordesoxiglucosa (FDG), ^{18}F-dopamina, ^{18}F-L-DOPA, ^{18}F-fluorcolina, ^{18}F-fluormetiletilcolina, ^{18}F-fluordihidrotestosterona, ^{68}Ga-NODAGATOC, ^{68}Ga-DOTYTOC.

Según la invención, los agentes de contraste individuales de la combinación del ECCM mencionado anteriormente y del LSCM mencionado anteriormente pueden ser agentes de contraste de formación de imágenes para múltiples procedimientos sintéticos de formación de imágenes (polimodales).

La combinación de ECCM y LSCM según la invención concibe una secuencia temporal fija para la aplicación de las sustancias individuales. Así, el objeto de la presente invención es asimismo un agente de contraste extracelular (ECCM) que es el gadolinio-DTPA 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 que es seleccionado de entre el grupo que comprende ^{99m}Tc-Medronat, ^{99m}Tc-Sestamibi, ^{99m}Tc-ECD, ^{99m}Tc-MAG3, ^{111}In-DTPY-octreotida, ^{111}In-DTPA-octreotato, ^{18}F-fluordesoxiglucosa (FDG), ^{18}F-dopamina, ^{18}F-L-DOPA, ^{18}F-fluorcolina, ^{18}F-fluormetiletilcolina, ^{18}F-fluordihidrotestosterona, ^{68}Ga-NODAGATOC, ^{68}Ga-DOTYTOC 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.

Preferentemente, en una técnica polimodal, el LSCM que es seleccionado de entre el grupo que comprende ^{99m}Tc-Medronat, ^{99m}Tc-Sestamibi, ^{99m}Tc-ECD, ^{99m}Tc-MAG3, ^{111}In-DTPY-octreotida, ^{111}In-DTPA-octreotato, ^{18}F-fluordesoxiglucosa (FDG), ^{18}F-dopamina, ^{18}F-L-DOPA, ^{18}F-fluorcolina, ^{18}F-fluormetiletilcolina, ^{18}F-fluordihidrotestosterona, ^{68}Ga-NODAGATOC, ^{68}Ga-DOTYTOC se administra como primer agente de contraste y el ECCM que es el gadolinio-DTPA 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.

Preferentemente, la combinación de la invención se utiliza, sin embargo, de tal forma que el ECCM que es el gadolinio-DTPA se administra primero para detectar lesiones sospechosas en los órganos relevantes. El LSCM que es seleccionado de entre el grupo que comprende ^{99m}Tc-Medronat, ^{99m}Tc-Sestamibi, ^{99m}Tc-ECD, ^{99m}Tc-MAG3, ^{111}In-DTPY-octreotida, ^{111}In-DTPA-octreotato, ^{18}F-fluordesoxiglucosa (FDG), ^{18}F-dopamina, ^{18}F-L-DOPA, ^{18}F-fluorcolina, ^{18}F-fluormetiletilcolina, ^{18}F-fluordihidrotestosterona, ^{68}Ga-NODAGATOC, ^{68}Ga-DOTYTOC se utiliza entonces para proporcionar información respecto al tipo de lesiones, basada en su concentración en dichas lesiones. En el caso de la técnica polimodal, ambos agentes de contraste pueden administrarse secuencial -como en la técnica monomodal- y simultáneamente. Así, el objeto de la presente invención consiste en un agente de contraste extracelular (ECCM) que es el gadolinio-DTPA para el diagnóstico de lesiones en combinación con LSCM en el que el LSCM es seleccionado de entre el grupo que comprende ^{99m}Tc-Medronat, ^{99m}Tc-Sestamibi, ^{99m}Tc-ECD, ^{99m}Tc-MAG3, ^{111}In-DTPY-octreotida, ^{111}In-DTPA-octreotato, ^{18}F-fluordesoxiglucosa (FDG), ^{18}F-dopamina, ^{18}F-L-DOPA, ^{18}F-fluorcolina, ^{18}F-fluormetiletilcolina, ^{18}F-fluordihidrotestosterona, ^{68}Ga-NODAGATOC, ^{68}Ga-DOTYTOC, en el que en el caso del procedimiento polimodal,

- 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

- el ECCM y el LSCM se preparan para una administración simultánea.

Los agentes de contraste pueden ser asimismo preparados de manera que el LSCM que es seleccionado de entre el grupo que comprende ^{99m}Tc-Medronat, ^{99m}Tc-Sestamibi, ^{99m}Tc-ECD, ^{99m}Tc-MAG3, ^{111}In-DTPY-octreotida, ^{111}In-DTPA-octreotato, ^{18}F-fluordesoxiglucosa (FDG), ^{18}F-dopamina, ^{18}F-L-DOPA, ^{18}F-fluorcolina, ^{18}F-fluormetiletilcolina, ^{18}F-fluordihidrotestosterona, ^{68}Ga-NODAGATOC, ^{68}Ga-DOTYTOC es preparado para la administración com un primer agente de contraste y el ECCM que es el gadolinio-DTPA para la administración como un segundo agente de contraste. Un objeto de la presente invención consiste asimismo en un procedimiento para el diagnóstico de

lesiones, en el que un agente de contraste extracelular (ECCM) que es el gadolinio-DTPA se administra en combinación con un agente de contraste específico lesional (LSCM) y, preferentemente, las señales de formación de imágenes se interpolan inmediatamente.

El ECCM que es el gadolinio-DTPA 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, 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 hidrofilicidad. Las sustancias que tienen alta hidrofilicidad se eliminan rápidamente. La eliminación de las sustancias con escasa hidrofilicidad se retrasa significativamente. La hidrofilicidad 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).

El ECCM de la invención que es gadolinio-DTPA es un agente de contraste para la MRI que está caracterizado por que 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.

El ECCM que es gadolinio-DTPA según la presente invención presenta 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.

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 eliminatorio 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 eliminatorio 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.

El ECCM de la presente invención es el gadolinio-DTPA

El objeto de la invención es un ECCM que es el gadolinio-DTPA.

Los agentes de contraste específicos lesionales (LSCM) en los que LSCM es seleccionado de entre el grupo que comprende ^{99m}Tc-Medronat, ^{99m}Tc-Sestamibi, ^{99m}Tc-ECD, ^{99m}Tc-MAG3, ^{111}In-DTPY-octreotida, ^{111}In-DTPA-octreotato, ^{18}F-fluordesoxiglucosa (FDG), ^{18}F-dopamina, ^{18}F-L-DOPA, ^{18}F-fluorcolina, ^{18}F-fluormetiletilcolina, ^{18}F-

fluordihidrotestosterona, ^{68}Ga-NODAGATOC, ^{68}Ga-DOTYTOC según la invención, son sustancias detectoras o modulantes de señales para procedimientos de síntesis de imágenes caracterizados porque interaccionan 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 según la presente invención 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.

El LSCM que contiene radionúclidos es objeto de la invención. Los radionúclidos son núclidos no metálicos y núclidos metálicos, cada uno para la técnica SPECT (tomografía de emisión monofotónica) o PET (tomografía de emisión de positrones).

El LSCM de la presente invención es seleccionado de entre el grupo que comprende ^{99m}Tc-Medronat, ^{99m}Tc-Sestamibi, ^{99m}Tc-ECD, ^{99m}Tc-MAG3, ^{111}In-DTPY-octreotida, ^{111}In-DTPA-octreotato, ^{18}F-fluordesoxiglucosa (FDG), ^{18}F-dopamina, ^{18}F-L-DOPA, ^{18}F-fluorcolina, ^{18}F-fluormetiletilcolina, ^{18}F-fluordihidrotestosterona, ^{68}Ga-NODAGATOC, ^{68}Ga-DOTYTOC.

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, son 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-MRI 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. Las combinaciones según la invención pueden 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 en la presente memoria.

Así, la divulgación 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 especifico 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 divulgación 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 en la presente memoria.

Las formas de realización y ejemplos siguientes no reflejan el alcance de protección sino que son proporcionados únicamente a título ilustrativo:

1. Agente de contraste extracelular (ECCM) para el diagnóstico de lesiones en combinación/conjunción con un agente de contraste específico de lesiones (LSCM).

2. Agente de contraste extracelular (ECCM) para el diagnóstico de lesiones según la reivindicación 1, en el que los agentes de contraste individual de la combinación de ECCM y LSCM son agentes de contraste de formación de imágenes para un procedimiento de formación de imágenes sintética (monomodal) o procedimientos de formación de imágenes sintética múltiples (polimodales).

3. Agente de contraste extracelular (ECCM) para el diagnóstico de lesiones según la reivindicación 1 o 2, en el que, en el caso del procedimiento monomodal, los ECCM y LSCM deben administrarse de manera consecutiva, en el que pueden administrarse primero el ECCM o el LSCM.

4. Agente de contraste extracelular (ECCM) para el diagnóstico de lesiones según la reivindicación 1 o 2, en el que, en el caso del procedimiento polimodal

a. el ECCM y el LSCM deben administrarse de manera consecutiva; o
b. el ECCM y el LSCM deben administrarse de manera simultánea.

5. Agente de contraste extracelular (ECCM) para el diagnóstico de lesiones en combinación/conjunción con un agente de contraste específico de lesiones (LSCM) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ECCM y el LSCM deben administrarse con una demora de por lo menos 10 a 15 minutos.

6. Agente de contraste extracelular (ECCM) para el diagnóstico de lesiones en combinación/conjunción con un agente de contraste específico de lesiones (LSCM) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el ECCM es el gadolinio-DTPA.

7. Agente de contraste extracelular (ECCM) para el diagnóstico de lesiones en combinación/conjunción con un agente de constraste específico de lesiones (LSCM) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el LSCM es enriquecido en la lesión tras 10 minutos y es retenido allí durante por lo menos 1 hora.

8. Agente de contraste extracelular (ECCM) para el diagnóstico de lesiones en combinación/conjunción con un agente de contraste específico de lesiones (LSCM) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que las

señales de formación de imágenes son interpoladas de manera inmediata.

9. Dispositivo de aplicación para la aplicación combinada de un agente de contraste extracelular (ECCM) para el diagnóstico de lesiones en combinación/conjunción con un agente de contraste específico de lesiones (LSCM), en el que dicho dispositivo de aplicación permite el registro y la aplicación separados del ECCM y del LSCM.

10. Dispositivo de aplicación según la reivindicación 9, en el que dicho dispositivo de aplicación presenta por lo menos dos cámaras o recipientes para el registro y la aplicación separados del ECCM y del LSCM.

11. Procedimiento para el diagnóstico de lesiones, en el que se administra un agente de contraste extracelular (ECCM) en combinación/conjunción con un agente de contraste específico de lesiones y, preferentemente, se produce de manera inmediata la interpolación de las señales de formación de imágenes.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 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 recrudecimiento 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.

Ejemplo de referencia 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.

Ejemplo de referencia 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 F^{18}-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.

En un corte fino de los lóbulos pulmonares superiores se llevó a cabo un escáner tromográfico computarizado de alta resolución, potenciado por un contraste dirigido, lo que mostró una lesión que medía 2 cm aproximadamente. La imagen de los cortes finos de alta resolución mostraba 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.

REIVINDICACIONES

1. Medio de contraste extracelular (ECCM) para la utilización en el diagnóstico de lesiones, en el que el ECCM es 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), y en el que el LSCM es seleccionado de entre el grupo que comprende ^{99m}Tc-Medronat, ^{99m}Tc-Sestamibi, ^{99m}Tc-ECD, ^{99m}Tc-MAG3, ^{111}In-DTPY-octreotida, ^{111}In-DTPA-octreotato, ^{18}F-fluordesoxiglucosa (FDG), ^{18}F-dopamina, ^{18}F-L-DOPA, ^{18}F-fluorcolina, ^{18}F-fluormetiletilcolina, ^{18}F-fluordihidrotestosterona, ^{68}Ga-NODAGATOC, ^{68}Ga-DOTYTOC y en el que los agentes de contraste individuales de la combinación de ECCM y LSCM son agentes de contraste de formación de imágenes que se van a utilizar en un procedimiento de formación de imágenes sintético múltiple (polimodal), en el que dicho procedimiento de formación de imágenes es un procedimiento de fusión seleccionado de entre el grupo que comprende PET-MRI y SPECT-MRT y en el que

a. el ECCM y el LSCM deben ser administrados consecutivamente; o
b. el ECCM y el LSCM deben ser administrados simultáneamente, y

en el que el LSCM es enriquecido en la lesión tras 10 minutos y es retenido allí durante por lo menos 1 hora, y en el que las señales de formación de imágenes son interpoladas de manera inmediata.

2. 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 la reivindicación 1, en el que el ECCM y el LSCM deben ser administrados con una demora de por lo menos 10 a 15 minutos.