

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 377**

51 Int. Cl.:

A61K 47/42 (2007.01)

A61K 49/14 (2006.01)

C07K 14/00 (2006.01)

C12N 5/09 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2012 PCT/US2012/048732**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO13019681**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2012 E 12820320 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 2736533**

54 Título: **Moléculas de suministro selectivo y métodos de uso**

30 Prioridad:

29.07.2011 US 201161513287 P

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

26.09.2018

73 Titular/es:

**AVELAS BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
11099 N. Torrey Pines Road
La Jolla, CA 92037, US**

72 Inventor/es:

**LIU, JUNJIE y
GONZALEZ, JESUS**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 683 377 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

Moléculas de suministro selectivo y métodos de uso

5 Referencias

La Patente de los EE.UU. núm. 2006/041105 A1 de Jiang Tao y otros describe péptidos de estructura A-X-B-C, donde C es un resto de carga, la porción B incluye aminoácidos básicos, X es una secuencia enlazadora escindible, y la porción A incluye aminoácidos ácidos. La estructura intacta no se capta significativamente por las células, pero la escisión extracelular de X resulta en que la porción B-C se capta para que la carga de un agente de contraste para diagnóstico por imagen, un fármaco quimioterapéutico o un sensibilizador a la radiación para la terapia se suministre a la célula.

Jiang y otros, (2004) PNAS 101: 17.867-17.872 describen péptidos que penetran en la célula activables (ACPP, por sus siglas en inglés) que comprenden un agente para la obtención de imágenes fluorescente unido a una poliarginina, un polipéptido espaciador escindible por MMP, un ácido poliglutámico y polietilenglicol (PEG).

Savariar E. N. y otros "Fluorescence resonance energy transfer accelerates and amplifies tumor:background contrast from activatable cell penetrating peptides", página 1, URL: <http://www.wmis.org/abstracts/2011/data/papers/T209.html> es un resumen concerniente a ciertos péptidos que penetran en células activables por MMP marcados fluorescentemente.

El documento WO2011/008996 de la UNIV CALIFORNIA describe una molécula de transporte selectivo de fórmula (A-X-B-C)n-M, en donde C es un resto de carga; A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos consecutivos, en donde los aminoácidos se seleccionan de: aspartatos y glutamatos; B es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 20 aminoácidos básicos consecutivos; X es un enlazador; y M es un portador macromolecular.

El documento WO2005/107583 A1 de JIANG TAO y otros describe péptidos A-X-B-C, donde C es un resto de carga, la porción B incluye aminoácidos básicos, X es una secuencia enlazadora escindible, y A incluye aminoácidos ácidos. La estructura intacta no se capta significativamente por las células; sin embargo, tras la escisión extracelular de X, se capta la porción B-C, lo que suministra la carga a las células objetivo. La carga es, por ejemplo, un agente de contraste para diagnóstico por imagen, un fármaco quimioterapéutico o un sensibilizador a la radiación para la terapia.

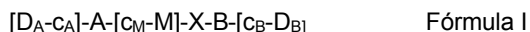
Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona una molécula de suministro selectivo como se establece en las reivindicaciones 1 a la 7.

Se proporciona, además, una molécula de suministro selectivo como se establece en la reivindicación 8 para su uso en un método *in vivo* para visualizar un tejido de interés en un individuo.

Se proporciona, además, una molécula de suministro selectivo como se establece en las reivindicaciones 9 a la 12 para su uso en un método *in vivo* para la eliminación quirúrgica de un tejido de interés de un individuo.

Se describe en la presente descripción la molécula de suministro selectivo de Fórmula I, que tiene la estructura:



en donde,

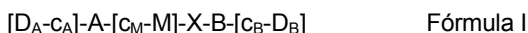
X es un enlazador escindible;
A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;
B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;
C_A, C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;
M es una macromolécula; y
D_A y D_B se seleccionan cada uno independientemente de un agente para la obtención de imágenes y un terapéutico; y
en donde [C_M-M] se une a cualquier posición en A o X, [D_A-C_A] se une a cualquier aminoácido en A, y [C_B-D_B] se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de aminoácidos ácidos en A. En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3). En algunas moléculas, B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas,

C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas modalidades, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_A es lisina. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X es escindible por una proteasa. En algunas moléculas, X es escindible por una metaloproteínasa de la matriz. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunas moléculas, X comprende un enlace peptídico. En moléculas, M es un PEG. En algunas moléculas, M se selecciona de PEG 5 kDa, PEG 12 kDa, PEG 20 kDa, PEG (sec. con núm. de ident.: 1) RPLAL WRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLAL WRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, M se selecciona de una proteína, un polímero natural, un polímero sintético o un dendrímero. En algunas moléculas, M se selecciona de dextrano, un polímero de PEG, albúmina o sus combinaciones. En algunas moléculas, M es un PEG. En algunas moléculas, M se selecciona de PEG 5 kDa, PEG 12 kDa, PEG 20 kDa, PEG 30 kDa y PEG 40 kDa. En algunas moléculas, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Forsters con el otro. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG. En algunas modalidades, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia. En algunas moléculas, la molécula de Fórmula I es:

SDM-23, SDM-24, SDM-25 o SDM-27.

Se describen en la presente descripción, en ciertas moléculas, moléculas de suministro selectivo de Fórmula I, que tienen la estructura:



en donde,

- X es un enlazador escindible;
- A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;
- B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;
- C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;
- M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y
- D_A y D_B son cada uno independientemente un agente para la obtención de imágenes; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de aminoácidos ácidos en A. En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3). En algunas moléculas, B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_A es lisina. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o

hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, c_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X es escindible por una proteasa. En algunas modalidades, X es escindible por una metaloproteína de la matriz. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunas moléculas, X comprende un enlace peptídico. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Forsters con el otro. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas modalidades, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG. En algunas moléculas, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia. En algunas moléculas, la molécula de Fórmula I es:

SDM-23, SDM-24, SDM-25 o SDM-27.

Se describen en la presente descripción ciertas moléculas, que son moléculas de Fórmula II, que tienen la estructura:



25

en donde,

X_1 es un enlazador escindible;

A_1 es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos y que tiene un primer resto de aminoácido reactivo c_A ;

30

B_1 es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos y que tiene un segundo resto de aminoácido reactivo c_B ; y

$A_1-X_1-B_1$ tiene un tercer resto de aminoácido reactivo c_M en A_1 o X_1 ; y

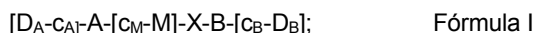
en donde c_A es capaz de reaccionar con un primer resto de carga que comprende D_A , c_B es capaz de reaccionar con un segundo resto de carga que comprende D_B y c_M es capaz de reaccionar con un portador macromolecular que comprende M para formar una molécula de Fórmula I.

35

En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M tienen grupos funcionales que son reactivos ortogonalmente. En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, c_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, c_B es D-cisteína. En algunas moléculas, c_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, c_A es D-glutamato. En algunas moléculas, c_A es lisina. En algunas moléculas, c_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas modalidades, c_M es para-4-acetil L-fenilalanina.

50

Se describen en la presente descripción ciertas muestras de tejido que comprenden una molécula de Fórmula I:



55

en donde,

X es un enlazador escindible;

A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;

B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;

c_A , c_B y c_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

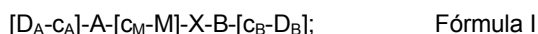
60

que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas, c_A , c_B y c_M son cada uno independientemente de 0-1 aminoácido. En algunas, la muestra de tejido es una lámina portaobjeto o sección de patología. En algunas, la muestra de tejido es cancerosa. En algunas, el tejido canceroso es: tejido de cáncer de mama, tejido de cáncer de colon, tejido de carcinoma de células escamosas, tejido de cáncer de próstata, tejido de

65

melanoma o tejido de cáncer de tiroides. En algunas, el tejido canceroso es tejido de cáncer de mama. En algunas, el tejido canceroso es tejido de cáncer de colon. En algunas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de aminoácidos ácidos en A. En algunas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3). En algunas, B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas, C_B es D-cisteína. En algunas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas, C_A es D-glutamato. En algunas, C_A es lisina. En algunas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas, X es escindible por una proteasa. En algunas, X es escindible por una metaloproteinasa de la matriz. En algunas, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunas, X comprende un enlace peptídico. En algunas modalidades, X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG, PLG-C(me)-AG, RPLALWRS, ESPAYTA, DPRSFL, PPRSFL, RLQLKL y RLQLK(Ac). En algunas modalidades, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG. En algunos de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro. En algunas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye 800. En algunas, D_A y D_B son Cy5 e ICG. En algunas, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia. En algunas modalidades, la molécula de Fórmula 1 es: SDM-23, SDM-24, SDM-25 o SDM-27.

Se describen en la presente descripción métodos para suministrar un par de agentes para la obtención de imágenes a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



en donde,

- X es un enlazador escindible;
- A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;
- B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;
- C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;
- M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y
- D_A y D_B son cada uno independientemente un agente para la obtención de imágenes; y

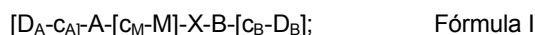
en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A, y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunos métodos, el tejido de interés es canceroso. En algunos métodos, el tejido canceroso es: tejido de cáncer de mama, tejido de cáncer colorrectal, tejido de carcinoma de células escamosas, tejido de cáncer de próstata, tejido de melanoma y tejido de cáncer de tiroides. En algunos métodos, el tejido canceroso es tejido de cáncer de mama. En algunos métodos, el tejido canceroso es tejido de cáncer de colon. En algunos métodos, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunos métodos, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de aminoácidos ácidos en A. En algunos métodos, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3). En algunos métodos, B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunos métodos, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunos métodos, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunos métodos, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunos métodos, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunos métodos, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno

independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunos métodos, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunos métodos, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunos métodos, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunos métodos, C_B es D-cisteína. En algunos métodos, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunos métodos, C_A es D-glutamato. En algunos métodos, C_A es lisina. En algunos métodos, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunos métodos, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunos métodos, X es escindible por una proteasa. En algunos métodos, X es escindible por una metaloproteínasa de la matriz. En algunos métodos, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunos métodos, X comprende un enlace peptídico. En algunos métodos, X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas modalidades, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunos métodos, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En métodos, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunos métodos, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunos métodos, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunos métodos, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunos métodos, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunos métodos, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro. En algunos métodos, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunos métodos, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunos métodos, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunos métodos, D_A y D_B son Cy5 e ICG. En algunos métodos, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia. En algunos, la molécula de Fórmula I es: SDM-23, SDM-24, SDM-25 o SDM-27.

Se describen en la presente descripción métodos para visualizar un tejido de interés en un individuo que lo necesita, que comprenden:

(a) administrar al individuo una molécula de Fórmula I que se localiza hacia el tejido de interés en el individuo,



en donde,

X es un enlazador escindible;

A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;

B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son cada uno independientemente un agente para la obtención de imágenes; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B; y

(b) visualizar al menos uno de los agentes para la obtención de imágenes.

En algunos métodos, el tejido es canceroso. En algunos métodos, el tejido canceroso es: tejido de cáncer de mama, tejido de cáncer colorrectal, tejido de carcinoma de células escamosas, tejido de cáncer de próstata, tejido de melanoma o tejido de cáncer de tiroides. En algunos métodos, la célula o tejido canceroso es tejido de cáncer de mama. En algunos métodos, la célula o tejido canceroso es tejido de cáncer de colon. Algunos métodos comprenden, además, eliminar quirúrgicamente el tejido de interés del individuo. En algunos métodos, se disminuye el margen quirúrgico que rodea el tejido de interés. Algunos métodos comprenden, además, preparar una muestra de tejido a partir de la célula o tejido de interés eliminado. Algunos métodos comprenden, además, la estadificación del tejido canceroso. En algunos métodos, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunos métodos, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de aminoácidos ácidos en A. En algunos métodos, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3). En algunas modalidades, B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunos métodos, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunos métodos, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunos métodos, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas modalidades, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o un aminoácido de origen no natural. En algunos métodos, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunos métodos, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunos métodos, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En

algunos métodos, c_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunos métodos, c_B es D-cisteína. En algunos métodos, c_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunos métodos, c_A es D-glutamato. En algunos métodos, c_A es lisina. En algunos métodos, c_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunos métodos, c_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunos métodos, X es escindible por una proteasa. En algunos métodos, X es escindible por una metaloproteinasa de la matriz. En algunos métodos, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunos métodos, X comprende un enlace peptídico. En algunos métodos, X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunos métodos, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunos métodos, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunos métodos, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas modalidades, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas modalidades, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunos métodos, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro. En algunos métodos, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunos métodos, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunos métodos, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunos métodos, D_A y D_B son Cy5 e ICG. Algunos métodos comprenden, además, visualizar la transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters entre D_A y D_B . En algunos métodos, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia. En algunas modalidades, la molécula se selecciona de: SDM-23, SDM-24, SDM-25 o SDM-27.

Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de Fórmula I, que tienen la estructura:

[D_A - c_A]-A-[c_M -M]-X-B-[c_B - D_B] Fórmula I

en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3);

B es un péptido con una secuencia que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4);

c_A , c_B y c_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Forsters con el otro; y

en donde [c_M -M] se une a cualquier posición en A o X, [D_A - c_A] se une a cualquier aminoácido en A y [c_B - D_B] se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, c_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, c_B es D-cisteína. En algunas moléculas, c_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, c_A es D-glutamato. En algunas moléculas, c_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, c_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG.

Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de Fórmula I, que tienen la estructura:

[D_A - c_A]-A-[c_M -M]-X-B-[c_B - D_B] Fórmula I

en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5);

B es un péptido con una secuencia que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6);

c_A , c_B y c_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

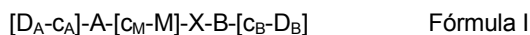
M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG.

Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de Fórmula I, que tienen la estructura:



en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 13);

B es un péptido con una secuencia que comprende 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 14);

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Forsters con el otro; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG.

Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-14.

Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-15.

Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-23.

Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-24.

Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-25.

Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-26.

Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-27.

Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-32.

Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-35.

5 Se describen en la presente descripción péptidos de acuerdo con el péptido P-3.

Figuras

10 La Figura 1 ejemplifica los efectos de una molécula de suministro selectivo (SDM, por sus siglas en inglés) al mostrar imágenes de fluorescencia de ratón completo de 3 ratones diferentes inyectados con SDM-6. Las imágenes se tomaron 2 horas después de la inyección. El tumor y el tejido contralateral usados para calcular el contraste se indican en el ratón a mano derecha. El contraste promedio para los tres ratones es 1,1.

15 La Figura 2 ejemplifica los cambios de fluorescencia radiométrica de las moléculas de suministro selectivo. En esta figura, la SDM-9 se escindió con enzima MMP-2 1 nM. El aumento en la fluorescencia del donador (panel izquierdo) y la disminución en la fluorescencia del aceptor (panel derecho) es indicativa de una FRET disminuida después de la escisión del péptido.

20 La Figura 3 ejemplifica la potenciación de la fluorescencia de las moléculas de suministro selectivo después de la escisión por la proteasa. La SDM-10 se escindió con enzima MMP-9 1 nM en solución salina tamponada. La fluorescencia de Cy5 aumenta > 100 veces después de la escisión del péptido debido a que los colorantes extintores ya no se unen intramolecularmente a Cy5 y ya no pueden extinguir a Cy5 eficientemente.

25 La Figura 4 ejemplifica la potenciación de la fluorescencia de la molécula de suministro selectivo SDM-10 tras la escisión por los homogenatos tumorales. La molécula de suministro selectivo 10 (SDM-10) se escindió con homogenatos tumorales HT-1080. Se mezclaron MMP-9 1 nM o 10 μ l de homogenatos de tejido tumoral (TH2 y TH3) con 1 μ M del compuesto 13 en 100 μ l de tampón durante 24 horas a 37 °C. El GM6001 es un inhibidor general de amplio espectro de MMP. El carril control contiene la SDM-6, que es altamente fluorescente en la forma intacta y sin escindir que corre en la parte superior del gel. La SDM-10 no escindida no es fluorescente debido a una extinción eficiente (segunda columna desde la izquierda).
30 Después de la escisión por MMP-9, el fragmento que contiene el fluoróforo deja de estar extinguido (se vuelve altamente fluorescente) y corre cerca de la parte inferior del gel. Como se demuestra en el gel, los homogenatos tumorales, además, escinden la SDM-10 para generar el producto altamente fluorescente. Esta reacción se bloquea por el inhibidor de MMP lo que indica que la escisión se debe a las MMP asociadas al tumor.

35 La Figura 5 ejemplifica la biodistribución de 3 compuestos fluorescentes 6 horas después de la administración IV por la vena de la cola de 2,9 nmoles de cada compuesto. La SDM-6 tiene una distribución tisular 5 veces mayor en el tumor en comparación con la SDM-1 y la SDM-2. Las moléculas de suministro selectivo 1 y 2 tienen igual número de glutamatos y de argininas, lo que les da un núcleo neutral neto, mientras que la SDM-6 tiene una carga neta 3+ debido a las argininas cargadas más positivamente.

40 La Figura 6 ejemplifica la aplicación de la obtención de imágenes de la razón de emisiones de FRET para determinar la presencia de cáncer en ganglios linfáticos de ratón. Se generó una imagen de la razón de emisiones mediante el uso de la ecuación 2 donde $Exp1 = 0,7$ segundos, $Exp2 = 4,1$ segundos y $k = 20$. El panel de la mano derecha muestra la imagen de la razón que muestra un contraste alto entre el ganglio linfático metastásico (ganglio muy grande indicado con la flecha oscura inferior izquierda) y los ganglios no metastásicos (otras flechas). La razón más alta se muestra como píxeles más claros (metastásicos) en comparación con los píxeles más oscuros de la razón más baja para los ganglios no metastásicos.

50 La figura 7 ejemplifica los resultados de un ensayo ex vivo de actividad de tejido de ratón. La SDM-23 se incubó con homogenatos de tumor activado y de tejido muscular de muslo normal. La actividad enzimática de los tejidos resultó en la escisión de la SDM-23 y generó un gran aumento de la razón de emisiones de FRET (tumor primario marcado). El aumento de la razón resultó de la escisión de la SDM. El tejido muscular normal no mostró actividad de escisión de la SDM-23.

55 La Figura 8 ejemplifica los datos de la razón de emisiones de FRET en un ensayo ex vivo de tejido humano. La SDM-25 se incubó con homogenatos de tejido de mama humano normal y tejido de mama humano canceroso (WD2808, WD2821, WD2815, WD2817, WD2824). Se encontró que la actividad enzimática y la escisión de la SDM-25 fueron significativamente mayores en el tejido de mama humano canceroso en comparación con el tejido de mama humano normal (barra de datos con errores).

60 La Figura 9 ejemplifica los datos de la razón de emisiones de FRET en un ensayo ex vivo de tejido humano. La SDM-25 y la SDM-32 se incubaron con tejido de mama humano normal saludable (WD2823) y tejido de mama humano canceroso (WD2808, WD2815). Se encontró que la actividad enzimática y la escisión de la SDM fueron mayores en el tejido de mama humano canceroso en comparación con el tejido de mama humano normal.

65

La Figura 10 ejemplifica un diagrama de dispersión de los datos de la razón de emisiones de FRET de ganglios linfáticos positivos y negativos de un modelo de ganglio linfático metastásico de ratón que se ha tratado con SDM-24. Los ganglios se asignaron para ser positivos o negativos en base al análisis de la tinción de H y E realizada por un patólogo.

5 La Figura 11 ejemplifica una curva ROC generada mediante el cambio del valor umbral usado para asignar una predicción metastásica positiva o una negativa a partir de los datos de la razón de emisiones mediante el uso de la SDM-24 en el modelo de ganglio linfático metastásico. Estos datos muestran una sensibilidad y especificidad alta para el diagnóstico de ganglios linfáticos cancerosos y no cancerosos.

10 Descripción detallada de la invención

Las moléculas de suministro selectivo (SDM) permiten el suministro dirigido de agentes terapéuticos y/o agentes de obtención de imágenes de células y/o tejidos específicos. Algunas moléculas de suministro selectivo comprenden (a) una secuencia de retención o transporte molecular (porción B), (b) al menos un resto de carga (porción D) unido a la porción A, B o X, (c) X un enlazador y (d) un portador macromolecular y (e) una secuencia ácida (porción A) que es eficaz para inhibir o prevenir la captación en las células o retención tisular. En algunas, la escisión del enlazador X, que permite la separación de la porción A de la porción B, es efectiva para permitir la captación o retención de la porción B y de la carga adjunta en las células y tejidos. Sin embargo, las moléculas de suministro selectivo pueden estar sujetas a un aclaramiento farmacocinético rápido con una vida media plasmática corta, una amplia distribución y una depuración lenta de múltiples tejidos no objetivo con captación no específica. Por tanto, existe la necesidad de una molécula de suministro selectivo con aumento de la circulación y acumulación *in vivo* en el tejido objetivo con relación al tejido no objetivo, selectividad de extravasación modulada y biodistribución modulada. Para los agentes para la obtención de imágenes, existe una necesidad de contraste aumentado en el tejido objetivo con relación al tejido de fondo.

25 Ciertas Definiciones

Como se usa en la presente, los términos siguientes tienen los significados atribuidos a estos, a menos que se especifique de cualquier otra manera.

30 Como se usa en la presente, el término "molécula objetivo" se refiere a cualquier agente (por ejemplo, péptido, proteína, polímero de ácido nucleico, aptámero o molécula pequeña) que se asocia con (por ejemplo, se une a) un objetivo de interés. El objetivo de interés puede ser un tejido, una célula, una estructura celular (por ejemplo, un orgánulo), una proteína, un péptido, un polisacárido o un polímero de ácido nucleico. En algunas modalidades, la molécula de direccionamiento es cualquier agente que se asocia con (por ejemplo, se une a) una o más células cancerosas de un sujeto.

Los términos "polipéptido," "péptido" y "proteína" se usan indistintamente en la presente descripción para referirse a un polímero de residuos de aminoácidos. Los términos se aplican a polímeros de aminoácido de origen natural, así como también a polímeros de aminoácido en los que uno o más residuos de aminoácido es un aminoácido de origen no natural (por ejemplo, un análogo de aminoácido). Los términos abarcan cadenas de aminoácidos de cualquier longitud, lo que incluye proteínas de longitud completa (es decir, antígenos), en donde los residuos de aminoácidos se unen por enlaces peptídicos covalentes. Como se usa en la presente, el término "péptido" se refiere a un polímero de residuos de aminoácido que varía típicamente en longitud de 2 a aproximadamente 50 residuos. En ciertas modalidades, el péptido varía en longitud de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10 u 11 residuos a aproximadamente 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20 o 15 residuos. En ciertas modalidades, el péptido varía en longitud de aproximadamente 8, 9, 10, 11 o 12 residuos a aproximadamente 15, 20 o 25 residuos. En la presente descripción, donde se proporciona una secuencia de aminoácidos, se contemplan, además, las versiones de la secuencia de aminoácidos L-, D- o beta, así como también, las isoformas retro, inversa y retroinversa. Los péptidos incluyen, además, polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos de aminoácidos es un análogo químico artificial de un aminoácido de origen natural correspondiente, así como también de polímeros de aminoácidos de origen natural. Adicionalmente, el término se aplica a los aminoácidos unidos por un enlace peptídico o por otros enlaces modificados (*por ejemplo*, donde el enlace peptídico se reemplaza por un α -éster, un β -éster, una tioamida, fosfonamida, carbamato, hidroxilato y similares (*ver, por ejemplo*, Spatola, (1983) Chem. Biochem. Amino Acids and Proteins 7: 267-357), donde la amida se reemplaza con una amina saturada (*ver, por ejemplo*, Skiles y otros, Patente de Estados Unidos Núm. 4.496.542, y Kaltenbronn y otros, (1990) pp. 969-970 en Proc. 11th American Peptide Symposium, ESCOM Science Publishers, Países Bajos)).

El término "aminoácido" se refiere a los aminoácidos de origen natural y sintético, así como también, a los análogos de aminoácidos y miméticos de aminoácidos que funcionan de manera similar a los aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos de origen natural son aquellos codificados por el código genético, así como también, aquellos aminoácidos que se modifican posteriormente, *por ejemplo*, hidroxiprolina, γ -carboxiglutamato y O-fosfoserina. Los análogos de aminoácidos se refieren a compuestos que tienen la misma estructura química básica que un aminoácido de origen natural, es decir, un carbono α que se une a un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo amino y un grupo R, *por ejemplo*, homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina. Dichos análogos tienen grupos R modificados (*por ejemplo*, norleucina) o cadenas principales peptídicas modificadas, pero conservan la misma estructura química básica que un aminoácido de origen natural. Los miméticos de aminoácidos se refieren a compuestos químicos que tienen una estructura que es

diferente de la estructura química general de un aminoácido, pero que funcionan de manera similar a un aminoácido de origen natural. Los aminoácidos son D aminoácidos o L aminoácidos.

5 Los aminoácidos pueden referirse en la presente descripción por sus símbolos de tres letras conocidos comúnmente o por los símbolos de una letra recomendados por la Comisión de Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB. Los nucleótidos, igualmente, pueden referirse por sus códigos de una sola letra aceptados comúnmente.

10 Un experto reconocerá que las sustituciones, delecciones o adiciones individuales a un péptido, polipéptido o secuencia proteica que altera, adiciona o elimina un único aminoácido o un pequeño porcentaje de aminoácidos en la secuencia codificada es una "variante modificada conservadoramente" donde la alteración resulta en la sustitución de un aminoácido por un aminoácido similar químicamente. Las tablas de sustituciones conservadoras que proporcionan aminoácidos similares funcionalmente se conocen bien en la técnica. Dichas variantes modificadas conservadoramente son adicionales, y no excluyen las variantes polimórficas, homólogos interespecies, y alelos de la invención.

15 Como se usa en la presente, el término "marcador" se refiere a una molécula que facilita la visualización y/o detección de una molécula de direccionamiento descrita en la presente descripción. En algunas modalidades, el marcador es un resto fluorescente.

20 La frase "se une específicamente" cuando se refiere a la interacción entre una molécula de direccionamiento descrita en la presente descripción y un objetivo (*por ejemplo*, proteína purificada, células cancerosas o tejido canceroso, tumor o lesión metastásica, metástasis o ganglio linfático o ganglio linfático metastásico), se refiere a la formación de un enlace de afinidad alta entre la molécula de direccionamiento y el objetivo. Además, el término significa que la molécula de direccionamiento tiene afinidad baja por los no objetivos.

25 "Unión selectiva", "selectividad" y similares se refieren a la preferencia de un agente para interactuar con una molécula en comparación con otra. Preferentemente, las interacciones entre una molécula de direccionamiento descrita en la presente descripción y un objetivo son tanto específicas como selectivas. Obsérvese que en algunas modalidades, se diseña un agente para "unirse específicamente" y "unirse selectivamente" a dos objetivos distintos pero similares sin unirse a otros objetivos no deseados

30 Los términos "individuo", "paciente" o "sujeto" se usan indistintamente. Como se usa en la presente, ellos significan cualquier mamífero (es decir, especies de cualesquiera órdenes, familias y géneros dentro de la clasificación taxonómica animalia: chordata: vertebrata: mammalia). En algunas modalidades, el mamífero es un humano. Ninguno de los términos requiere o se limita a una situación caracterizada por la supervisión (por ejemplo, constante o intermitente) de un trabajador de la salud (por ejemplo, un médico, una enfermera diplomada, una enfermera profesional, un asistente médico, un practicante o un trabajador de hospicio).

40 Los términos "administrar", "que se administra", "administración" y similares, como se usan en la presente descripción, se refieren a los métodos que pueden usarse para permitir el suministro de agentes o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, inyección parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular, intratecal, intravítrea, infusión o local). Las técnicas de administración que se emplean opcionalmente con los agentes y métodos descritos en la presente descripción, incluyen, por ejemplo, como se discute en Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. actual; Pergamon; y Remington's, Pharmaceutical Sciences (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

45 El término "aceptable farmacéuticamente", como se usa en la presente, se refiere a un material que no anula la actividad biológica o propiedades de los agentes descritos en la presente descripción y es relativamente no tóxico (es decir, la toxicidad del material excede significativamente el beneficio del material). En algunos casos, un material aceptable farmacéuticamente puede administrarse a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables significativos o interactuar significativamente de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la cual se contiene.

50 El término "cirugía" como se usa en la presente, se refiere a cualquier método que puede usarse para investigar, manipular, cambiar o causar un efecto en un tejido mediante una intervención física. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, cirugía abierta, cirugía endoscópica, cirugía laparoscópica, cirugía mínimamente invasiva, cirugía robótica y cualquier procedimiento que pueda afectar a un tejido canceroso tal como resección de tumor, ablación de tejido canceroso, estadificación de cáncer, diagnóstico de cáncer, estadificación del ganglio linfático, detección del ganglio linfático centinela o tratamiento del cáncer.

60 El término "cirugía guiada" como se usa en la presente, se refiere a cualquier procedimiento quirúrgico donde el cirujano emplea un agente para la obtención de imágenes para guiar la cirugía.

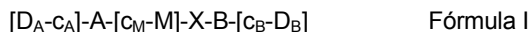
65 El término "cáncer" como se usa en la presente, se refiere a cualquier enfermedad que implique el crecimiento o proliferación no controlada de células en el cuerpo humano. Los cánceres pueden caracterizarse, además, por la capacidad de las células para migrar desde el sitio original y diseminarse a sitios distantes (es decir, metastatizar). Los cánceres pueden ser sarcomas, carcinomas, linfomas, leucemias, blastomas o tumores de células germinales. El cáncer

puede ocurrir en una variedad de tejidos que incluyen, pero no se limitan a, pulmón, mama, ovarios, colon, esófago, recto, hueso, próstata, cerebro, páncreas, vejiga, riñón, hígado, células sanguíneas, ganglios linfáticos y estómago.

Moléculas de suministro selectivo

5

Se describe en la presente descripción la molécula de suministro selectivo de Fórmula I, que tiene la estructura:



10 en donde,

X es un enlazador escindible;

A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;

B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;

15 C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es una macromolécula; y

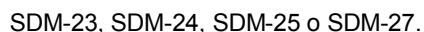
D_A y D_B se seleccionan cada uno independientemente de un agente para la obtención de imágenes y un terapéutico; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A, y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

20

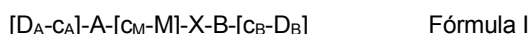
En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de aminoácidos ácidos en A. En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3). En algunas moléculas, B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_A es lisina. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X es escindible por una proteasa. En algunas moléculas, X es escindible por una metaloproteínasa de la matriz. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunas moléculas, X comprende un enlace peptídico. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas modalidades, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, M se selecciona de una proteína, un polímero natural, un polímero sintético o un dendrímero. En algunas moléculas, M se selecciona de dextrano, un polímero de PEG, albúmina o sus combinaciones. En algunas moléculas, M es un PEG. En algunas moléculas, M se selecciona de PEG 5 kDa, PEG 12 kDa, PEG 20 kDa, PEG 30 kDa y PEG 40 kDa. En algunas moléculas, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Forsters con el otro. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG. En algunas moléculas, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia. En algunas modalidades, la molécula de Fórmula I es:

60



Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de Fórmula I, que tienen la estructura:

65



en donde,

X es un enlazador escindible;

A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;

B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

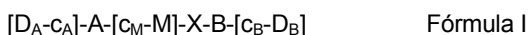
D_A y D_B son cada uno independientemente un agente para la obtención de imágenes; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A, y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de aminoácidos ácidos en A. En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3). En algunas moléculas, B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_A es lisina. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X es escindible por una proteasa. En algunas moléculas, X es escindible por una metaloproteínasa de la matriz. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunas moléculas, X comprende un enlace peptídico. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11), y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas modalidades, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG. En algunas moléculas, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia. En algunas modalidades, la molécula de Fórmula I es:

SDM-23, SDM-24, SDM-25 o SDM-27.

Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de Fórmula I, que tienen la estructura:



en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteínasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3);

B es un péptido con una secuencia que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4);

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

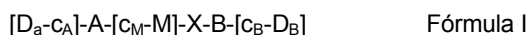
D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A, y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido

que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7.

Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de Fórmula I, que tienen la estructura:



15

en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5);

B es un péptido con una secuencia que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6);

20

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

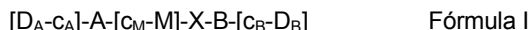
D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro; y

25

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG.

Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de Fórmula I, que tienen la estructura:



45

en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 13);

B es un péptido con una secuencia que comprende 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 14);

50

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro; y

55

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X

comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG.

- 5 Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-14.
Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-15.
- 10 Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-23.
Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-24.
- 15 Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-25.
Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-26.
- 20 Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-27.
Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-32.
- 25 Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-35.
Se describen en la presente descripción péptidos de acuerdo con el péptido P-3.
- 30 Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-14.
Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-15.
- 35 Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-23.
Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-24.
- 40 Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-25.
Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-26.
- 45 Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-27.
Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-32.
- 50 Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-35.

Porción A

- 55 En algunas moléculas, A es un péptido con una secuencia que comprende de 2 a 20 aminoácidos ácidos. En algunas moléculas, la porción A del péptido comprende entre aproximadamente 2 a aproximadamente 20 aminoácidos ácidos. En algunas moléculas, la porción A del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 20 aminoácidos ácidos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 8 aminoácidos ácidos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 7 aminoácidos ácidos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 5 aminoácidos ácidos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 6 aminoácidos ácidos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 7 aminoácidos ácidos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 8 aminoácidos ácidos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 9 aminoácidos ácidos.
- 65 En algunas moléculas, la porción A del péptido comprende entre aproximadamente 2 a aproximadamente 20 aminoácidos ácidos consecutivos. En algunas moléculas, la porción A del péptido comprende entre aproximadamente 5 a

aproximadamente 20 aminoácidos ácidos consecutivos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos consecutivos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 8 aminoácidos ácidos consecutivos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 7 aminoácidos ácidos consecutivos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 5 aminoácidos ácidos consecutivos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 6 aminoácidos ácidos consecutivos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 7 aminoácidos ácidos consecutivos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 8 aminoácidos ácidos consecutivos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 9 aminoácidos ácidos consecutivos.

En algunas moléculas, la porción A del péptido comprende entre aproximadamente 2 a aproximadamente 20 aminoácidos ácidos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, la porción A del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 20 aminoácidos ácidos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 8 aminoácidos ácidos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 7 aminoácidos ácidos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 5 aminoácidos ácidos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 6 aminoácidos ácidos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 7 aminoácidos ácidos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 8 aminoácidos ácidos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 9 aminoácidos ácidos seleccionados de, aspartatos y glutamatos.

En algunas moléculas, la porción A del péptido comprende entre aproximadamente 2 a aproximadamente 20 aminoácidos ácidos consecutivos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, la porción A del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 20 aminoácidos ácidos consecutivos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos consecutivos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 8 aminoácidos ácidos consecutivos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 7 aminoácidos ácidos consecutivos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 5 aminoácidos ácidos consecutivos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 6 aminoácidos ácidos consecutivos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 7 aminoácidos ácidos consecutivos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 8 aminoácidos ácidos consecutivos seleccionados de, aspartatos y glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 9 aminoácidos ácidos consecutivos seleccionados de, aspartatos y glutamatos.

En algunas moléculas, la porción A del péptido comprende entre aproximadamente 2 a aproximadamente 20 glutamatos. En algunas moléculas, la porción A del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 20 glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 9 glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 8 glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 7 glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 5 glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 6 glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 7 glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 8 glutamatos. En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 9 glutamatos.

En algunas moléculas, la porción A del péptido comprende entre aproximadamente 2 a aproximadamente 20 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 15). En algunas moléculas, la porción A del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 20 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 16). En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 15). En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 8 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 17). En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende de 5 a 7 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 18). En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5). En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 6 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 19). En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 7 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 20). En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 8 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 20). En algunas moléculas, A tiene una secuencia que comprende 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 13).

En algunas moléculas, la porción A comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) (es decir, EEEEE o eeeee). En algunas moléculas, la porción A comprende 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 13) (es decir, EEEEEEEEE o eeeeeeeee).

Una porción ácida A puede incluir aminoácidos que no son ácidos. La porción ácida A puede comprender otros restos, tales como restos cargados negativamente. En modalidades de una molécula de suministro selectivo descrita en la presente descripción, una porción ácida A puede ser una porción cargada negativamente, que preferentemente tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 20 cargas negativas a pH fisiológico que no incluye un aminoácido.

En algunas moléculas, la cantidad de carga negativa en la porción A es aproximadamente la misma que la cantidad de carga positiva en la porción B. En algunas modalidades, la cantidad de carga negativa en la porción A no es igual a la cantidad de carga positiva en la porción B. En algunas moléculas, se observa captación de tejido mejorada en una molécula de suministro selectivo en donde la cantidad de carga negativa en la porción A no es igual a la cantidad de carga positiva en la porción B. En algunas moléculas, se observa una solubilidad mejorada en una molécula de suministro selectivo en donde la cantidad de carga negativa en la porción A no es igual a la cantidad de carga positiva en la porción B. En algunas moléculas, se observa captación de tejido más rápida en una molécula de suministro selectivo en donde la cantidad de carga negativa en la porción A no es igual a la cantidad de carga positiva en la porción B. En algunas moléculas, se observa captación de tejido mayor en una molécula de suministro selectivo en donde la cantidad de carga negativa en la porción A no es igual a la cantidad de carga positiva en la porción B.

La porción A es L-aminoácidos o D-aminoácidos. En modalidades de la invención, se prefieren D-aminoácidos para minimizar la inmunogenicidad y la escisión inespecífica mediante peptidasas de base o proteasas. Se conoce que la captación celular de secuencias de oligo-D-arginina es tan buena o mejor que la de las oligo-L-argininas.

Debe entenderse que la porción A puede incluir aminoácidos no estándar, tales como, por ejemplo, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina u otros aminoácidos no estándar. La porción A puede incluir aminoácidos modificados, lo que incluye aminoácidos modificados postransduccionalmente tales como, por ejemplo, aminoácidos metilados (por ejemplo, metil histidina, formas metiladas de lisina, etcétera), aminoácidos acetilados, aminoácidos amidados, aminoácidos formilados, aminoácidos hidroxilados, aminoácidos fosforilados u otros aminoácidos modificados. La porción A puede incluir, además, restos miméticos de péptidos, lo que incluye porciones unidas por enlaces no peptídicos y aminoácidos unidos por o a porciones que no son de aminoácidos.

Las moléculas de suministro selectivo descritas en la presente son eficaces cuando A está en el extremo amino o cuando A está en el extremo carboxi, es decir, es permisible cualquier orientación de los enlaces peptídicos.

Porción B

En algunas moléculas, B es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 15 aminoácidos básicos. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 20 aminoácidos básicos. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 12 aminoácidos básicos. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 7 a aproximadamente 9 aminoácidos básicos. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 7 a aproximadamente 8 aminoácidos básicos. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 9 aminoácidos básicos. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 8 aminoácidos básicos. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 7 aminoácidos básicos.

En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 20 aminoácidos básicos consecutivos. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 12 aminoácidos básicos consecutivos. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 7 a aproximadamente 9 aminoácidos básicos consecutivos. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 7 a aproximadamente 8 aminoácidos básicos consecutivos. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 9 aminoácidos básicos consecutivos. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 8 aminoácidos básicos consecutivos. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 7 aminoácidos básicos consecutivos.

En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 20 aminoácidos básicos seleccionados de argininas, histidinas y lisinas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 12 aminoácidos básicos seleccionados de argininas, histidinas y lisinas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 7 a aproximadamente 9 aminoácidos básicos seleccionados de argininas, histidinas y lisinas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 7 a aproximadamente 8 aminoácidos básicos seleccionados de argininas, histidinas y lisinas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 9 aminoácidos básicos seleccionados de argininas, histidinas y lisinas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 8 aminoácidos básicos seleccionados de argininas, histidinas y lisinas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 7 aminoácidos básicos seleccionados de argininas, histidinas y lisinas.

En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 20 aminoácidos básicos consecutivos seleccionados de argininas, histidinas y lisinas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 12 aminoácidos básicos consecutivos seleccionados de argininas, histidinas y lisinas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 7 a aproximadamente 9 aminoácidos básicos consecutivos seleccionados de argininas, histidinas y lisinas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 7 a aproximadamente 8 aminoácidos básicos consecutivos seleccionados de argininas, histidinas y lisinas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 9 aminoácidos básicos consecutivos seleccionados de argininas, histidinas y lisinas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 8 aminoácidos básicos consecutivos seleccionados de argininas, histidinas y lisinas. En algunas

- En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 20 argininas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 12 argininas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 7 a aproximadamente 9 argininas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 7 a aproximadamente 8 argininas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 9 argininas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 8 argininas. En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 7 argininas.
- En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 20 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 22). En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 5 a aproximadamente 12 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 23). En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 7 a aproximadamente 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 24). En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende entre aproximadamente 7 a aproximadamente 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 25). En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 14). En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas moléculas, la porción B del péptido comprende 7 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 26).
- Una porción B básica puede incluir aminoácidos que no son básicos. La porción B básica puede comprender otros restos, tales como restos cargados positivamente. En modalidades, una porción B básica puede ser una porción cargada positivamente, que tiene preferentemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 cargas positivas a pH fisiológico, que no incluye un aminoácido. En algunas moléculas, la cantidad de carga negativa en la porción A es aproximadamente igual que la cantidad de carga positiva en la porción B. En algunas moléculas, la cantidad de carga negativa en la porción A no es igual a la cantidad de carga positiva en la porción B.
- La porción B es L-aminoácidos o D-aminoácidos. En modalidades de la invención, se prefieren D-aminoácidos para minimizar la inmunogenicidad y la escisión inespecífica mediante peptidasas de base o proteasas. Se conoce que la captación celular de secuencias de oligo-D-arginina es tan buena o mejor que la de las oligo-L-argininas.
- Debe entenderse que la parte B puede incluir aminoácidos no estándar, tales como, por ejemplo, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina u otros aminoácidos no estándar. La porción B puede incluir aminoácidos modificados, lo que incluye aminoácidos modificados postransduccionalmente tales como, por ejemplo, aminoácidos metilados (por ejemplo, metil histidina, formas metiladas de lisina, etcétera), aminoácidos acetilados, aminoácidos amidados, aminoácidos formilados, aminoácidos hidroxilados, aminoácidos fosforilados u otros aminoácidos modificados. La porción B puede incluir, además, restos miméticos de péptidos, lo que incluye porciones unidas por enlaces no peptídicos y aminoácidos unidos por o a porciones que no son de aminoácidos.
- Donde X es un péptido escindible por una proteasa que une el C-terminal de X al N-terminal de B, de modo que el nuevo amino terminal creado por la escisión de X contribuye con una carga positiva adicional que se suma a las cargas positivas ya presentes en B.
- Grupo de Conjugación (c)
- En algunas moléculas, la carga (por ejemplo, D_A y D_B) y los portadores de macromoléculas (M) se unen indirectamente a A-X-B.
- En algunas moléculas, la carga (por ejemplo, D_A y D_B) y los portadores de macromoléculas (M) se unen indirectamente a A-X-B por un grupo de conjugación (C_A, C_B y C_M). En algunas moléculas, la carga (por ejemplo, D_A y D_B) y los portadores de macromoléculas (M) se unen indirectamente a A-X-B por un grupo de conjugación reactivo (C_A, C_B y C_M). En algunas moléculas, la carga (por ejemplo, D_A y D_B) y los portadores de macromoléculas (M) se unen indirectamente a A-X-B por un grupo de conjugación reactivo ortogonalmente (C_A, C_B y C_M). En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M comprenden cada uno independientemente un aminoácido. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M comprenden cada uno independientemente 0-10 aminoácidos. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M comprenden cada uno independientemente 1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M comprenden cada uno independientemente 2 aminoácidos. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M comprenden cada uno independientemente 3 aminoácidos. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M comprenden cada uno independientemente 4 aminoácidos. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M comprenden cada uno independientemente 5 aminoácidos. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M comprenden cada uno independientemente 6 aminoácidos. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M comprenden cada uno independientemente 7 aminoácidos. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M comprenden cada uno independientemente 8 aminoácidos. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M comprenden cada uno independientemente 9 aminoácidos. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M comprenden cada uno independientemente 10 aminoácidos.
- En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M comprenden cada uno independientemente un aminoácido derivatizado. En algunas moléculas, las cargas múltiples (D) se unen a un grupo de conjugación de aminoácidos derivatizados.
- En algunas moléculas, el grupo de conjugación comprende un ligando de receptor.

- En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M comprenden cada uno independientemente un aminoácido de origen natural o un aminoácido de origen no natural. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M comprenden cada uno independientemente un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M comprenden cada uno independientemente cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que contiene un grupo amino libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M comprenden cada uno independientemente D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B comprende cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B comprende D-cisteína. En algunas moléculas, C_A comprende cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A comprende D-glutamato. En algunas moléculas, C_A comprende lisina. En algunas moléculas, C_M comprende cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M comprende para-4-acetil L-fenilalanina.
- En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o un aminoácido de origen no natural. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que contiene un grupo amino libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente entre: D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_A es lisina. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina.

Carga (D)

- Agentes para la obtención de imágenes

En algunas moléculas, un agente para la obtención de imágenes es un colorante. En algunas moléculas, un agente para la obtención de imágenes es un resto fluorescente. En algunas moléculas, un resto fluorescente se selecciona de: una proteína fluorescente, un péptido fluorescente, un colorante fluorescente, un material fluorescente o sus combinaciones.

Todos los restos fluorescentes se abarcan dentro del término "resto fluorescente." Los ejemplos específicos de restos fluorescentes proporcionados en la presente descripción son ilustrativos y no pretenden limitar los restos fluorescentes para su uso con las moléculas de direccionamiento descritas en la presente descripción.

Los ejemplos de colorantes fluorescentes incluyen, pero no se limitan a, xantenos (por ejemplo, rodaminas, rodoles y fluoresceínas, y sus derivados); bimanos; cumarinas y sus derivados (por ejemplo, umbeliferona y aminometil cumarinas); aminas aromáticas (por ejemplo, dansilo; colorantes de escuarato); benzofuranos; cianinas fluorescentes; indocarbocianinas; carbazoles; dicianometileno piranos; polimetino; oxabenzantrano; xanteno; pirilio; carbostilo; perileno; acridona; quinacridona; rubreno; coroneno; fenantreceno; pireno; butadieno; estilbeno; porfirina; ftalocianina; complejos de quelato de metal lantánido; complejos de quelatos de metales de tierras raras; y derivados de dichos colorantes.

Los ejemplos de colorantes de fluoresceína incluyen, pero no se limitan a, 5-carboxifluoresceína, fluoresceína-5-isotiocianato, fluoresceína-6-isotiocianato y 6-carboxifluoresceína.

Los ejemplos de colorantes de rodamina incluyen, pero no se limitan a, tetrametilrodamina-6-isotiocianato, 5-carboxitetrametilrodamina, derivados de 5-carboxirodol, tetrametil y tetraetil rodamina, difenildimetil y difenildietil rodamina, dinaftil rodamina, cloruro de sulfonilo de rodamina 101 (vendido con el nombre comercial de TEXAS RED®).

Ejemplos de colorantes de cianina incluyen, pero no se limitan a, Cy3, Cy3B, Cy3.5, Cy5, Cy5.5, Cy7, IRDYE680, Alexa Fluor 750, IRDye800CW, ICG.

Los ejemplos de péptidos fluorescentes incluyen GFP (Proteína verde fluorescente) o derivados de GFP (por ejemplo, EBFP, EBFP2, Azurite, mKalama1, ECFP, Cerulean, CyPet, YFP, Citrine, Venus, YPet).

Los marcadores fluorescentes se detectan por cualquier método adecuado. Por ejemplo, un marcador fluorescente puede detectarse mediante la excitación del fluorocromo con la longitud de onda de luz apropiada y mediante la detección de la fluorescencia resultante, por ejemplo, por microscopía, inspección visual, a través de una película fotográfica, mediante el uso de detectores electrónicos tales como dispositivos de carga acoplada (CCD, por sus siglas en inglés), fotomultiplicadores, etcétera.

- En algunas moléculas, el agente para la obtención de imágenes se marca con un isótopo emisor de positrones (por ejemplo, ^{18}F) para la tomografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), isótopo de rayos gamma (por ejemplo, $^{99\text{m}}\text{Tc}$) para la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés), o una molécula o nanopartícula paramagnética (por ejemplo, nanopartícula de magnetita quelada o recubierta de Gd^{3+}) para la obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés).
- En algunas moléculas, el agente para la obtención de imágenes se marca con: un quelato de gadolinio, una partícula de óxido de hierro, una partícula súper paramagnética de óxido de hierro, una partícula paramagnética ultrapequeña, un quelato de manganeso o un agente que contiene galio.
- Los ejemplos de quelatos de gadolinio incluyen, pero no se limitan a, ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA, por sus siglas en inglés), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA, por sus siglas en inglés) y ácido 1,4,7-triazaciclononano-N,N',N''-triacético (NOTA, por sus siglas en inglés).
- En algunas moléculas, el agente para la obtención de imágenes es un fluoróforo cercano al infrarrojo para la obtención de imágenes cercanas al infrarrojo (IR cercano), una luciferasa (luciérnaga, bacteria o celenterado) u otra molécula luminiscente para la obtención de imágenes por bioluminiscencia, o una vesícula rellena de perfluorocarbono para ultrasonido.
- En algunas moléculas, el agente para la obtención de imágenes es una sonda nuclear. En algunas moléculas, el agente para la obtención de imágenes es una sonda de radionúclidos SPECT o PET. En algunas moléculas, la sonda de radionúclidos se selecciona de: un quelato de tecnecio, un quelato de cobre, un flúor radioactivo, un yodo radioactivo, un quelato de indio.
- Los ejemplos de quelatos de Tc incluyen, pero no se limitan a, HYNIC, DTPA y DOTA.
- En algunas moléculas, el agente para la obtención de imágenes contiene un resto radiactivo, por ejemplo, un isótopo radiactivo tal como ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi , ^{32}P , ^{64}Cu , isótopos radiactivos de Lu y otros.
- En algunas moléculas, se emplea en cirugía guiada una molécula de suministro selectivo de acuerdo con la Fórmula I que comprende un agente para la obtención de imágenes. En algunas moléculas, la molécula de suministro selectivo se localiza preferentemente en tejidos cancerosos u otros tejidos no deseados (es decir, tejidos necróticos). En algunas moléculas, se emplea una molécula de suministro selectivo de acuerdo con la Fórmula I que comprende un agente para la obtención de imágenes en una cirugía guiada para eliminar el cáncer colorrectal. En algunas moléculas, la cirugía guiada que emplea la molécula de suministro selectivo permite a un cirujano extirpar tan poco tejido sano (es decir, no canceroso) como sea posible. En algunas moléculas, la cirugía guiada que emplea la molécula de suministro selectivo permite a un cirujano visualizar y extirpar más tejido canceroso de lo que el cirujano habría podido extirpar sin la presencia de la molécula de suministro selectivo. En algunas moléculas, la cirugía es una cirugía guiada por fluorescencia.
- ### Agentes terapéuticos
- Se describe en la presente descripción el uso de una molécula de suministro selectivo descrita en la presente descripción para suministrar un agente terapéutico a un tejido o a una pluralidad de células. En algunas, el agente terapéutico es un agente antiinflamatorio. En algunas, el agente terapéutico es un agente contra el cáncer. En algunas, la molécula de suministro selectivo se usa para tratar el cáncer colorrectal.
- En algunas moléculas descritas en la presente descripción, un resto D es independientemente un agente terapéutico. En algunas moléculas, el agente terapéutico se selecciona de: un agente quimioterapéutico, un esteroide, un agente inmunoterapéutico, una terapia dirigida, un agente antiinflamatorio o sus combinaciones.
- En algunas moléculas, el agente terapéutico es un inhibidor de la vía del receptor de células B. En algunas moléculas, el agente terapéutico es un inhibidor de CD79A, un inhibidor de CD79B, un inhibidor de CD19, un inhibidor de Lyn, un inhibidor de Syk, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de Blnk, un inhibidor de PLC γ , un inhibidor de PKC β , o sus combinaciones. En algunas moléculas, el agente terapéutico es un anticuerpo, un inhibidor de la señalización del receptor de células B, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de IAP, un inhibidor de mTOR, un radioinmunoterapéutico, un agente que daña el ADN, un inhibidor de proteosoma, un inhibidor de histona deacetilasa, un inhibidor de proteína quinasa, un inhibidor de hedgehog, un inhibidor de Hsp90, un inhibidor de telomerasa, un inhibidor de Jak1/2, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de PKC, un inhibidor de PARP, o sus combinaciones. En algunas moléculas, el agente terapéutico se selecciona de: clorambucilo, ifosfamida, doxorubicina, mesalazina, talidomida, lenalidomida, temsirolimus, everolimus, fludarabina, fostamatinib, paclitaxel, docetaxel, ofatumumab, rituximab, dexametasona, prednisona, CAL-101, ibritumomab, tositumomab, bortezomib, pentostatina, endostatina, bendamustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, prednimustina, trofosfamida, busulfan, mannosulfan, treosulfan, carboquona, tiotepa, triaziquona, carmustina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, semustina, estreptozocina, etoglucida, dacarbazina, mitobronitol, pipobroman, temozolomida, metotrexato, perimetrexed, pralatrexato, raltitrexed, cladribina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, nelarabina, tioguanina, azacitidina, capecitabina, carmofur, citarabina, decitabina, fluorouracilo, gemcitabina, tegafur, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, etopósido,

tenipósido, demecolcina, docetaxel, paclitaxel, paclitaxel poliglumex, trabectedina, dactinomicina, aclarrubicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona, pirarrubicina, valrubicina, zorubincina, bleomicina, ixabepilona, mitomicina, plicamicina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, satraplatino, procabazina, ácido aminolevulínico, efaproxiral, metil aminolevulinato, porfímero de sodio, temoporfin, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazonanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, alitretinoína, altretamina, amzacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa, bexaroteno, bortezomib, celecoxib, denileukina diftotox, estramustina, hidroxycarbamida, irinotecán, lonidamina, masoprocol, miltefoséina, mitoguazona, mitotano, oblimersen, pegaspargasa, pentostatina, romidepsina, sitimagene ceradenovec, tiazofurina, topotecan, tretinoína, vorinostat, dietilestilbenol, etinilestradiol, fosfestrol, fosfato de poliestradiol, gestonorona, medroxiprogesterona, megestrol, buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina, fulvestrant, tamoxifeno, toremifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, formestano, letrozol, vorozol, abarelix, degarelix, diclorhidrato de histamina, mifamurtida, pidotimod, plerixafor, roquinimex, timopentina, everolimus, gusperimus, leflunomida, ácido micofenólico, sirolimus, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, lenalidomida, metotrexato, talidomida, iobenguane, aneastim, filgrastim, lenograstim, molgramostim, pegfilgrastim, sargramostim, interferón alfa natural, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfacon-1, interferón alfa-n1, interferón beta natural, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, aldesleukina, oprelvekin, vacuna BCG, acetato de glatiramer, diclorhidrato de histamina, inmunocianina, lentinan, vacuna contra el melanoma, mifamurtida, pegademasa, pidotimod, plerixafor, poli I:C, poli-ICLC, roquinimex, tasonermina, timopentina, abatacept, abetimus, alefacept, inmunoglobulina antilinfocítica (caballo), inmunoglobulina antitumoral (conejo), eculizumab, efalizumab, everolimus, gusperimus, leflunomida, muromab-CD3, ácido micofenólico, natalizumab, sirolimus, adalimumab, afelimomab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, anakinra, basiliximab, canakinumab, daclizumab, mepolizumab, rilonacept, tocilizumab, ustekinumab, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, lenalidomida, metotrexato, talidomida, adalimumab, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, certolizumab pegol, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, ibritumomab tiuxetan, muromonab-CD3, natalizumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, catumaxomab, edrecolomab, ofatumumab, muromab-CD3, afelimomab, golimumab, ibritumomab tiuxetan, abagovomab, adecatumumab, alemtuzumab, anticuerpo monoclonal anti-CD30 Xmap2513, anticuerpo monoclonal anti-MET MetMap, apolizumab, apomab, arcitumomab, anticuerpo biespecífico 2B1, blinatumomab, brentuximab vedotin, pendetida capromab, cixutumumab, claudiximab, conatumumab, dacetuzumab, denosumab, eculizumab, epratuzumab, epratuzumab, ertumaxomab, etaracizumab, figitumumab, fresolimumab, galiximab, ganitumab, gemtuzumab, ozogamicina, glembatumumab, ibritumomab, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, lexatumumab, lintuzumab, lintuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, anticuerpo monoclonal CC49, necitumumab, nimotuzumab, ofatumumab, oregovomab, pertuzumab, ramacurimab, ranibizumab, sipilizumab, sonopizumab, tanezumab, tositumomab, trastuzumab, tremelimumab, tucotuzumab, celmoleukin, veltuzumab, visilizumab, volociximab, zalutumumab, inhibidor de syk (por ejemplo, R788), enzastaurina, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazonanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, un inhibidor de la angiogénesis (por ejemplo, GT-111, JI-101, R1530), inhibidores de la cinasa (por ejemplo, AC220, AC480, ACE-041, AMG 900, AP24534, Arry-614, AT7519, AT9283, AV-951, axitinib, AZD1152, AZD7762, AZD8055, AZD8931, bafetinib, BAY 73-4506, BGJ398, BGT226, BI 811283, BI6727, BIBF 1120, BIBW 2992, BMS- 690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101, CEP-11981, CYC116, DCC-2036, dinaciclib, dovitinib lactato, E7050, EMD 1214063, ENMD-2076, fostamatinib disódico, GSK2256098, GSK690693, INCB18424, INNO-406, JNJ-26483327, JX-594, KX2-391, linifanib, LY2603618, MGCD265, MK-0457, MK1496, MLN8054, MLN8237, MP470, NMS-1116354, NMS-1286937, EN 01919.Na, OSI- 027, OSI-930, inhibidor de Btk, PF-00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903, PF-04554878, PF-04691502, PF-3758309, PHA-739358, PLC3397, progenipoiética, R547, R763, ramucirumab, regorafenib, RO5185426, SAR103168, S3333333CH 727965, SGI-1176, SGX523, SNS -314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP607, XL147, XL228, XL281RO5126766, XL418, XL765), un inhibidor de la señalización de proteína quinasa activada por mitógeno (por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin o LY294002), adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina, aclarrubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodopa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sódico, bropirimina, busulfan, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimero, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicin, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, clorhidrato de daunorrubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, droloxifeno, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazomicina, edatrexato, clorhidrato de efloinitina, elsamitrucina, enloplatino, enpromato, epipropidina, clorhidrato de epirubicina, erbulozol, clorhidrato de esorubicina, estramustina, fosfato sódico de estramustina, etanidazol, etopósido, etopósido fosfato, etoprina, clorhidrato de fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, flucitabina, fosquidina, fostriecina sódica, gemcitabina, clorhidrato de gemcitabina, hidroxiurea, clorhidrato de idarrubicina, ifosfamida, iimofosina, interleucina II (lo que incluye la interleucina II recombinante o rIL2), interferón alfa-2a, interferón alfa- 2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a, interferón gamma-1b, ioplatino, clorhidrato de irinotecan, acetato de lanreotida, letrozol, acetato de leuprolida, clorhidrato de liarozol, lometrexol sódico, lomustina, clorhidrato de losoxantrona, masoprocol, maytansina, clorhidrato de mecloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalan, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sódico, metoprina, meturedopa, mitinomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomina, mitosper, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, ácido micofenólico, nocodazo, nogalamina, ormaplatin, oxisuran, pegaspargase, peliomycin, pentamustina, sulfato de peplomicina, perfosfamida, pipobroman, piposulfan, piroxantrone hydrochloride, plicamycin, plomestane, porfimer sodio,

porfiromicina, prednimustina, procarbazine, puomicina, clorhidrato de puomicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, clorhidrato de safingol, semustina, simtrazeno, sparfosato sodio, esparsomicina, clorhidrato de espirogermanium, espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tecogalan sodio, tegafur, teloxantrone hydrochloride, temoporfin, teniposide, teroxirone, testolactone, thiamiprine, thioguanine, thiotepa, tiazofurina, tirapazamina, citrato de toremifeno, acetato de trestolona, fosfato de triciribina, trimetrexato, glucuronato de trimetrexato, triptorelina, clorhidrato de tubulozol, mostaza de uracilo, uredepa, vapreotida, verteporfina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinidina, sulfato de vinindinosina, sulfato de vinleurosina, tartrato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatino, clorhidrato de zorubicina. En algunas moléculas, el agente terapéutico se selecciona de: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3, 5-etiniluracilo, abiraterona, aclarrubicina, acilfulvene, adecipenol, adozelesin, aldesleucina, antagonistas de ALL-TK, altretamina, ambamustina, amidox, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, andrografolida, inhibidores de la angiogénesis, antagonista D, antagonista G, antarelix, proteína-1 morfogenética anti-dorsalizante, antiandrógeno, carcinoma prostático, antiestrógeno, antineoplaston, oligonucleótidos antisentido, glicinato de afidicolina, moduladores del gen de la apoptosis, reguladores de la apoptosis, ácido apurínico, ara-CDP-DL-PTBA, arginina desaminasa, asulacrina, atamestano, atrimustina, axinastatina 1, axinastatina 2, axinastatina 3, azasetron, azatoxina, azatirosina, derivados de baccatin III, balanol, batimastat, antagonistas de BCR/ABL, benzoclorinas, benzoilestaurosporina, derivados de beta lactama, beta -aletina, betaclamicina B, ácido betulínico, inhibidor de bFGF, bicalutamida, bisantreno, bisaziridinilsperrina, bisnafida, bistrateno A, bizelesina, breflate, bropirimina, budotitane, sulfoximinade butionine, calcipotriol, calfostin C, derivados de la camptotecina, canaripox IL-2, capecitabina, carboxamida-amino-triazol, carboxiamidotriazol, CaRest M3, CARN 700, inhibidor derivado del cartílago, carzelesina, inhibidores de la caseína quinasa (ICOS), castanospermine, cecropin B, cetorelix, clorlin, cloroquinoxalina sulfonamida, cicaprost, cis-porfirina, cladribino, análogos de clomifeno, clotrimazol, colismicina A, colismicina B, combretastatina A4, análogos de combretastatina, conagenina, crambescidina 816, crisnatol, criptoficina 8, derivados de criptoficina A, curacina A, ciclopentantraquinones, cicloplatam, cypemycin, citarabine ocfosfate, factor citolítico, citostatin, dacliximab, decitabine, dehydrodidemnin B, deslorelina, dexametasona, dexifosfamide, dextrazoxane, dexverapamil, diaziquone, didemnin B, didox, diethylornospermina, dihidro-5-azacitidina, 9-dioxamicina, difenil spiromustina, docosanol, dolasetron, doxiluridina, droloxifeno, dronabinol, duocarmicina SA, ebselen, ecomustina, edelfosina, edrecolomab, eflornitine, elemene, emitefur, epirubicina, epristeride, de análogo de estramustina, agonistas de estrógenos, antagonistas de estrógenos, etanidazol, fosfato de etopósido, exemestano, fadrozol, fazarabine, fenretinide, filgrastim, finasteride, flavopiridol, flezelastine, flutardona, fludarabina, clorhidrato de fluorodaunorubicina, forfenimex, formestano, fostriecina, fotemustina, texafirina de gadolinio, nitrato de galio, galocitabina, ganirelix, inhibidores de gelatinasa, gemcitabina, inhibidores de glutatión, hepsulfam, heregulina, hexametilén bisacetamida, hipericina, ácido ibandrónico, idarrubicina, idoxifeno, idramantona, ilmofofina, ilomastat, imidazoacridonas, imiquimod, péptidos inmunoestimulantes, insulina tal como por ejemplo, inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1, agonistas del interferón, interferones, interleucinas, iododoxorubicina, ipomeanol, 4-, iroplact, irsogladine, isobengazole, isohomohalicondrin B, itasetron, jasplakinolide, kahalalide F, triacetato de lamellarin-N, lanreotida, leinamicina, lenogratina, lentinan sulfato, leptolstatina, letrozol, factor inhibidor de la leucemia, interferón alfa leucocitario, leuprolida + estrógeno + progesterona, leuprorelina, levamisol, liarozol, análogo de poliamina lineal, péptido disacárido lipófilo, compuestos de platino lipófilos, lissoclinamida 7, lobaplatino, lombricine, lometrexol, lonidamine, losoxantrona, lovastatina, loxoribine, lurtotecan, lutetium texafirin, lisofillina, péptidos líticos, maitansina, manostatina A, marimastat, masoprocol, maspin, inhibidores de matrilisina, inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, menogaril, merbarone, meterelin, metioninasa, metoclopramida, inhibidor de MIF, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario no compatible, mitoguazona, mitolactol, análogos de mitomicina, mitonafida, factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina-saporina, mitoxantrona, mofaroteno, molgramostim, anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana, monofosforil lípido A + pared celular de myobacterium sk, mopidamol, inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos, terapia supresora de tumores múltiples 1, agentemostaza contra el cáncer, micaperoxido B, extracto de la pared celular micobacteriana, miriaporone, N-acetildinalina, benzamidas N-substituidas, nafarelina, nagrestip, naloxona + pentazocine, napavin, nafterpin, nartograstim, nedaplatino, nemorubicina, ácido neridróico, endopeptidasa neutral, nilutamida, nisamicina, moduladores de óxido nítrico, antioxidantenitróxico, nitulina, O6-bencilguanina, octreotido, okicenona, oligonucleótidos, onapristona, ondansetron, ondansetron, oracina, inductor oral de citocina, ormaplatino, osaterona, oxaliplatino, oxaunomicina, palauamina, palmitoilirizoxina, ácido pamidróico, panaxitil, panomifeno, parabactina, pazeliptina, pegaspargasa, peldesine, pentosan polisulfatosódico, pentostatina, pentozol, perflubron, perfosfamida, perilil-alcohol, fenazinomicina, fenilacetato, inhibidores de la fosfatasa, picibanil, clorhidrato de pilocarpina, pirarrubicina, piritrexim, placetin A, placetin B, inhibidor del activador de plasminógeno, complejo de platino, compuestos de platino, complejo platino-triamina, porfimer sódico, porfiromicina, prednisona, propil bis-acridona, prostaglandina J2, inhibidores del proteosoma, modulador inmune basado en proteína A, inhibidor de la proteína quinasa C, inhibidores de la proteína quinasa C, microalgas, inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa, inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa, purpurinas, pirazoloacridina, hemoglobina piridoxilada, polioxietileno conjugado, antagonistas de raf, raltitrexed, ramosetron, inhibidores de ras farnesil proteína transferasa, inhibidores de ras, inhibidor de ras GAP, reteliptina desmetilada, etidronato renio Re 186, rizoxina, ribozimas, retinamida RII, rogletimida, rohituquina, romurtide, roquinimex, rubiginona B1, ruboxil, safingol, saintopina, SarCNU, sarcofitol A, sargramostim, miméticos de Sdi 1, semustino, inhibidor 1 derivado de la senescencia, oligonucleótidos sentido, inhibidores de transducción de señales, moduladores de transducción de señales, proteína de unión a antígeno de cadena simple, sizofiran, sobuzoxano, borocaptato de sodio, fenilacetato de sodio, solverol, proteína de unión a somatomedina, sonermina, ácidosparfósico, espicamicina D, espiromustina, esplenopentina, espongiastatina 1, escualamina, inhibidor de células madre, inhibidores de la división de células madre, stipiamida, inhibidores de estromelina, sulfinosina, antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo, suradista, suramina, swainsonina, glicosaminoglicanos sintéticos, talimustina, tamoxifeno

metiodido, tauromustina, tazaroteno, tecogalan sódico, tegafur, telurapirilium, inhibidores de la telomerasa, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, tetrazomina, taliblastina, tiocoralina, trombopoyetina, mimético de trombopoyetina, timalfasina, agonista del receptor de timopoyetina, timotrinan, hormona estimulante de la tiroides, etiopurpurina de etil estaño, tirapazamina, bicloruro de titanoceno, topsentina, toremifeno, factor de células madre totipotentes, inhibidores de la traducción, tretinoína, triacetiluridina, tricitribina, trimetrexato, triptorelina, tropisetron, turosterida, inhibidores de la tirosina quinasa, tirfostins, inhibidores de UBC, ubenimex, factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital, antagonistas del receptor de la uroquinasa, vapreotida, variolina B, sistema de vector, terapia génica de los eritrocitos, velaresol, veramina, verdinas, verteporfina, vinorelbina, vinoxaltina, vitaxina, vorozol, zanoterona, zeniplatino, zilascorb, zinostatina stimalamer, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, busulfán, carmustina, lomusitna, decarbazina, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, meifalan, etilenimina, metilmelamina, hexametilmelamina, tiotepa, busulfán, carmustina, lomusitna, semustina, estreptozocina, descabazina, fluorouracilo, floxouridina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, erbulozol (conocido también como R-55104), Dolastatin 10 (conocido también como DLS-10 y NSC-376128), Isetionato de mivobulina (conocido también como CI-980), vincristina, NSC-639829, Discodermolida (conocida también como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, conocido también como E-7010), Altorirtinos (tales como Altorirtin A y Altorirtin C), Spongistatinos (tales como Spongistatin 1, Spongistatin 2, Spongistatin 3, Spongistatin 4, Spongistatin 5, Spongistatin 6, Spongistatin 7, Spongistatin 8 y Spongistatin 9), clorhidrato de Cemadotin (conocido también como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilones (tales como Epotilone A, Epotilone B, Epotilone C (conocido también como desoxiepotilone A o dEpoA), Epotilone D (conocido también como KOS-862, dEpoB y desoxiepotilone B), Epotilone E, Epotilone F, N-óxido Epotilone B, N-óxido Epotilone A, 16-aza-epotilone B, 21-aminoepotilone B (conocido también como BMS-310705), 21-hidroxiopotilone D (conocido también como Desoxiepotilone F y dEpoF), 26-fluoroepotilone, Auristatin PE (conocido también como NSC-654663), Soblidotin (conocido también como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, conocido también como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, conocido también como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de Vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, conocido también como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, conocido también como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armada/Kyowa Hakko), AM-132 (Armada), AM-138 (Armada/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (conocido también como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, conocido también como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, conocido también como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39 -L-Ser.HCl, y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (conocido también como NSC-106969), T-138067 (Tularik, conocido también como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, conocido también como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidin A1 (conocido también como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolida B, Laulimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Instituto Parker Hughes, conocido también como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, conocido también como MF-569), Narcosine (conocido también como NSC-5366), Nascapine, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, conocido también como MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetato de Vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocine (conocido también como NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, conocido también como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como Desmetileleuterobin, Desatileleuterobin, Isoeleuterobin A y Z-Eleuterobin), Caribaeside, Caribaesol, Halicondrin B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-) - Fenilalhistin (conocido también como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverin B, D-43411 (Zentaris, conocido también como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), H TI-286 (conocido también como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatin fosfato sódico, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) y SSR-250411 (Sanofi).

En algunas moléculas, el agente terapéutico es un agente antiinflamatorio. En algunas moléculas, el agente terapéutico es un agente anti-TNF, un antagonista del receptor de IL-1, un antagonista del receptor de IL-2, un agente citotóxico, un agente inmunomodulador, un antibiótico, un bloqueador coestimulador de células T, un agente depleto de células B, un agente inmunosupresor, un agente alquilante, un antimetabolito, un alcaloide vegetal, un terpenoide, un inhibidor de la topoisomerasa, un antibiótico antitumoral, un anticuerpo, una terapia hormonal, un agente antidiabetes, un inhibidor de leucotrienos, o sus combinaciones. En algunas moléculas, el agente terapéutico se selecciona de: alefacept, efalizumab, metotrexato, acitretina, isotretinoína, hidroxiurea, micofenolato mofetil, sulfasalazina, 6-tioguanina, Dovonex, Taclonex, betametasona, tazaroteno, hidroxycloquin, etanercept, adalimumab, infliximab, abatacept, rituximab, tratuzumab, anticuerpo monoclonal anti-CD45 AHN-12 (NCI), Anticuerpo anti-Blyodo-131 (Corixa Corp.), anticuerpo monoclonal anti-CD66 BW 250/183 (NCI, Southampton General Hospital), anticuerpo monoclonal anti-CD45 (NCI, Baylor College of Medicine), integrina de anticuerpo anti-anb3 (NCI), BIW-8962 (BioWa Inc.), Anticuerpo BC8 (NCI), anticuerpo muJ591 (NCI), anticuerpo monoclonal MN-14 indio In 111 (NCI), anticuerpo monoclonal MN-14 itrio Y 90 (NCI), anticuerpo monoclonal F105 (NIAID), anticuerpo monoclonal RAV12 (Raven Biotechnologies), CAT-192 (anticuerpo monoclonal anti-TGF-Beta1 humano, Genzyme), anticuerpo 3F8 (NCI), 177Lu-J591 (Weill Medical College of Cornell University), TB-403 (BioInvent International AB), anakinra, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A, leflunomida, d-penicilamina, amitriptilina o nortriptilina, clorambucilo, mostaza nitrogenada, prasterona, LJP 394 (abetimus sódico), LJP 1082 (La Jolla Pharmaceutical), eculizumab, belimumab, rhuCD40L (NIAID), epratuzumab, sirolimus, tacrolimus, pimecrolimus, talidomida, globulina equinaantitímocito (Atgam, Pharmacia Upjohn), globulina de conejoantitímocito (Timoglobulina, Genzyme), Muromonab-CD3 (FDA Office of Orphan Products Development), basiliximab, daclizumab, riluzol, cladribina, natalizumab, interferón beta-lb, interferón beta-la, tizanidina, baclofeno, mesalazina, asacol, pentasa, mesalamina,

balsalazida, olsalazina, 6-mercaptopurina, AIN457 (Anticuerpo monoclonal anti-IL-17, Novartis), teofilina, D2E7 (un AcM anti-TNF humano de Knoll Pharmaceuticals), Mepolizumab (Anticuerpo anti-IL-5, SB 240563), Canakinumab (Anticuerpo anti-IL-1Beta, NIAMS), anticuerpo receptor anti-IL-2 (Dacizumab, NHLBI), CNTO 328 (Anti IL-6 Anticuerpo monoclonal, Centocor), ACZ885 (anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1 beta humano completo, Novartis), CNTO 1275 (Anticuerpo monoclonal anti-IL-12 humano completo, Centocor), (3S)-N-hidroxi-4-({4-[(4-hidroxi-2-butil)oxi]fenil} sulfonil)-2,2-dimetil-3-tiomorfolina carboxamida (apratatstat), golimumab (CNTO 148), Onercept, BG9924 (Biogen Idec), Certolizumab Pegol (CDP870, UCB Pharma), AZD9056 (AstraZeneca), AZD5069 (AstraZeneca), AZD9668 (AstraZeneca), AZD7928 (AstraZeneca), AZD2914 (AstraZeneca), AZD6067 (AstraZeneca), AZD3342 (AstraZeneca), AZD8309 (AstraZeneca), ácido [(1R)-3-metil-1-((2S)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]propanoil)amino)butil] borónico (Bortezomib), AMG-714, (Anticuerpo monoclonal humano anti-IL 15, Amgen), ABT-874 (anticuerpo monoclonal anti-IL-12, Abbott Labs), MRA (Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal anti receptor de IL-6, Chugai Pharmaceutical), CAT-354 (un anticuerpo monoclonal anti-interleucina-13 humano, Cambridge Antibody Technology, MedImmune), aspirina, ácidosalicílico, ácido gentísico, salicilato de magnesio colina, salicilato de colina, salicilato de magnesio colina, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salicilato de sodio, diflunisal, carprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno cálcico, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, nabutona, ketolorac, ketorolac trometamina, naproxeno, oxaprozino, diclofenaco, etodolaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, meclofenamato, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, CS-502 (Sankyo), JTE-522 (Japan Tobacco Inc.), L-745,337 (Almirall), NS398 (Sigma), betametasona (Celestone), prednisona (Deltasone), alclometasona, aldosterona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortisona, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, desoxicortona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, fluciclorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluprednido, fluticasona, formocortal, formoterol, halcinonida, halometasona, hidrocortisona, hidrocortisona aceponato, hidrocortisona buteprato, hidrocortisona butirato, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, metilprednisolona aceponato, mometasona furoato, parametasona, prednicarato, prednisona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, ulobetasol, Pioglitazona, Rosiglitazona, Glimepirida, Glyburida, Clorpropamida, Glipizida, Tolbutamida, Tolazamida, Glucofago, Metformina, (glipizida + metformina), Rosiglitazona + metformina, (Rosiglitazona + glimepirida), Exenatida, Insulina, Sitagliptina, (glipizida y metformina), Repaglinida, Acarbosa, Nateglinida, Orlistat, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina; ciclofosfamida; clorambucilo; vincristina; vinblastina; vinorelbina; vindesina; mercaptopurina; fludarabina; pentostatina; cladribina; 5-fluorouracilo (5FU); floxuridina (FUDR); arabinósido de citosina; trimetoprima; pirimetamina; pemetrexed; paclitaxel; docetaxel; etopósido; tenipósido; irinotecan; topotecan; amsacrina; etopósido; etopósido fosfato; tenipósido; dactinomicina; doxorubicina; daunorubicina; valrubicina; idarubicina; epirubicina; bleomicina; plicamicina; mitomicina; finasterida; goserelina; aminoglutetimida; anastrozol; letrozol; vorozole; exemestano; 4-androsten-3,6,17-triona ("6-OXO"; 1,4,6-androstatrien-3,17-diona (ATD); formestano; testolactona; fadrozol; A-81834ácido (3-(3-(1,1-dimetiletio-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1-(4-clorometilfenil)indol-2-il)-2,2-dimetilpropionaldehído oxima-O-2-acético; AME103 (Amira); AME803 (Amira); atreleuton; BAY-x-1005 ácido(R)-(+)-alfa-ciclopentil-4- (2-quinolinilmetoxi)-benzenoacético); CJ-13610 (4-(3-(4-(amida de ácido 2-metil-imidazol-1-il)-fenilsulfanil) -fenil) -tetrahidro-piran-4-carboxílico); DG-031 (DeCode); DG-051 (DeCode); MK886 sal sódica del ácido (1-[(4-clorofenil)metil]3-[(1,1-dimetiletil) tio]-α,α-dimetil-5- (1-metiletil)-1H-indol-2-propanoico); MK591ácido (3-(1)4[(4-clorofenil)metil]-3-[(t-butiltio)-5-((2-quinol)metoxi)-1H-indol-2]-dimetilpropanoico); RP64966ácido ([4-[5-(3-fenil-propil)tiofen-2-il]butoxi]acético); SA6541 ((R)-S-[4-(dimetilamino)fenil]metil]-N-(3-mercaptopropil-1)-oxopropil-L-cisteína); SC-56938 (etil-1-[2-[4-(fenilmetil) fenoxi]etil]-4-piperidina-carboxilato); VIA-2291 (Via Pharmaceuticals); WY-47,288 (2-[(1-naftaleniloxi)metil]quinolina); zileuton; ZD-2138 (6-((3-fluoro-5-(tetrahidro-4-metoxi-2H-piran-4-il) fenoxi) metil)-1-metil-2(1H)-quinolinolona); doxiciclina; o sus combinaciones.

45 Portadores macromoleculares

El término "portador" significa una molécula inerte que modula la vida media en plasma, la solubilidad o la biodistribución. En algunas moléculas, un portador modula la vida media en plasma de una molécula de suministro selectivo descrita en la presente descripción. En algunas moléculas, un portador modula la solubilidad de una molécula de suministro selectivo descrita en la presente descripción. En algunas moléculas, un portador modula la biodistribución de una molécula de suministro selectivo descrita en la presente descripción.

En algunas moléculas, un portador disminuye la captación de una molécula de suministro selectivo por células o tejidos no objetivo. En algunas moléculas, un portador disminuye la captación de una molécula de suministro selectivo en el cartílago. En algunas moléculas, un portador disminuye la captación de una molécula de suministro selectivo en las articulaciones con relación al tejido objetivo.

En algunas moléculas, un portador aumenta la captación de una molécula de suministro selectivo por células o tejidos objetivo. En algunas moléculas, un portador disminuye la captación de una molécula de suministro selectivo en el hígado con relación al tejido objetivo. En algunas moléculas, un portador disminuye la captación de una molécula de suministro selectivo en los riñones. En algunas moléculas, un portador aumenta la captación en el tejido canceroso. En algunas moléculas, un portador aumenta la captación en los canales linfáticos y/o ganglios linfáticos.

En algunas moléculas, un portador aumenta la vida media plasmática mediante la reducción de la filtración glomerular. En algunas moléculas, un portador modula la vida media del plasma mediante el aumento o disminución del metabolismo o la degradación de la proteasa. En algunas moléculas, un portador aumenta la captación tumoral debido a la

permeabilidad y retención mejoradas (EPR, por sus siglas en inglés) de la vasculatura tumoral. En algunas moléculas, un portador aumenta la solubilidad acuosa de la molécula de suministro selectivo.

5 Cualquier M se une directa o indirectamente independientemente (por ejemplo, a través de c_M) a A, B o X. En algunas moléculas, cualquier M se une independientemente a A en el poliglutamato n-terminal. En algunas moléculas, cualquier M se une independientemente a A (o, al poliglutamato n-terminal) mediante un enlace covalente. En algunas moléculas, cualquier M se une independientemente a B en la poliarginina c-terminal. En algunas moléculas, cualquier M se une independientemente a B (o, a la poliarginina c-terminal) mediante un enlace covalente. En algunas modalidades, cualquier M se une directa o indirectamente independientemente a los enlazadores entre X o A; o en algunas moléculas X y B, B y C/N terminal y A y C/N terminal. En algunas modalidades, el enlace covalente comprende un enlace éter, enlace tioéter, enlace amina, enlace amida, enlace oxima, enlace carbono-carbono, enlace carbono-nitrógeno, enlace carbono-oxígeno o enlace carbono-azufre.

15 En algunas moléculas, M se selecciona de una proteína, un polímero sintético o natural, o un dendrímero. En algunas moléculas, M se selecciona de dextrano, un polímero de PEG (por ejemplo, PEG 5 kDa, PEG 12 kDa, PEG 20 kDa, PEG 30 kDa y PEG40 kDa), albúmina o sus combinaciones. En algunas modalidades, M es un polímero de PEG.

En algunas moléculas, el tamaño de M está entre 50 y 70 kD.

20 En algunas moléculas, la molécula de suministro selectivo se conjuga con albúmina. En ciertos casos, la albúmina se excluye del filtrado glomerular en condiciones fisiológicas normales. En algunas moléculas, la molécula de suministro selectivo comprende un grupo reactivo tal como maleimida que puede formar un conjugado covalente con albúmina. Una molécula de suministro selectivo que comprende albúmina resulta en una acumulación mejorada de moléculas de suministro selectivo escindidas en tumores de una manera dependiente de la escisión. En algunas moléculas, los conjugados de albúmina tienen buenas propiedades farmacocinéticas.

30 En algunas moléculas, la molécula de suministro selectivo se conjuga con un polímero de PEG. En algunas moléculas, la molécula de suministro selectivo se conjuga con un polímero de PEG de 5 kDa. En algunas moléculas, la molécula de suministro selectivo se conjuga con un polímero de PEG de 12 kDa. En algunas moléculas, la molécula de suministro selectivo se conjuga con un polímero de PEG de 20 kDa. En algunas moléculas, los conjugados de PEG de 30 kD tenían una vida media más larga en comparación con los péptidos libres. En algunas moléculas, las moléculas de suministro selectivo se conjugan con un polímero de PEG de 20-40 kD que tiene aclaramiento hepático y renal.

35 En algunas moléculas, la molécula de suministro selectivo se conjuga con un dextrano. En algunas moléculas, la molécula de suministro selectivo se conjuga con un dextrano de 70 kDa. En algunas moléculas, los conjugados de dextrano, al ser una mezcla de pesos moleculares, son difíciles de sintetizar y purificar reproduciblemente.

En algunas moléculas, la molécula de suministro selectivo se conjuga con estreptavidina.

40 En algunas moléculas, la molécula de suministro selectivo se conjuga con un dendrímero PAMAM de quinta generación.

45 En algunas moléculas, un portador tiene un casquete. En algunas modalidades, la adición de un casquete al portador mejora la farmacocinética y reduce la citotoxicidad de un portador mediante la adición de hidrofiliidad. En algunas modalidades, el casquete se selecciona de: Acetilo, succinilo, 3-hidroxipropionilo, 2-sulfobenzoilo, glicidilo, PEG-2, PEG-4, PEG-8 y PEG-12.

Porción X (enlazadores)

50 En las moléculas descritas en la presente descripción, se usa un enlazador que consiste de uno o más aminoácidos para unir la secuencia peptídica A (es decir, la secuencia diseñada para inhibir la acción de suministro del péptido B) y la secuencia peptídica B. Generalmente, el péptido enlazador no tendrá otra actividad biológica específica más que unir las moléculas o preservar una distancia mínima u otra relación espacial entre ellas. Sin embargo, los aminoácidos constituyentes del enlazador pueden seleccionarse para influir en algunas propiedades de la molécula, tales como el plegamiento, la carga neta o la hidrofobicidad.

55 En células vivas, una molécula de suministro selectivo intacta descrita en la presente descripción puede no ser capaz de entrar en la célula debido a la presencia de la porción A. Por tanto, un proceso estrictamente intracelular para escindir X sería ineficaz para escindir X en células sanas ya que la porción A, al evitar su captación en las células, no sería escindida eficazmente por las enzimas intracelulares en las células sanas ya que no se captaría y no obtendría acceso a dichas enzimas intracelulares. Sin embargo, cuando una célula se daña o se enferma (por ejemplo, células cancerosas, células hipóxicas, células isquémicas, células apoptóticas, células necróticas) dichas enzimas intracelulares se escapan de la célula y ocurriría la escisión de A, lo que permitiría la entrada de la porción B y/o la carga en la célula, lo que produciría el suministro dirigido de la porción B y/o la carga D a las células vecinas. En algunas moléculas, X se escinde en el espacio extracelular.

65

- El hecho de que los capilares a menudo tienen fugas alrededor de los tumores y otros sitios traumáticos aumenta la capacidad de las moléculas de peso molecular alto (por ejemplo, peso molecular de aproximadamente 30 kDa o más) para alcanzar el compartimiento intersticial. En algunas moléculas, las células enlazadoras X que no expresan la proteasa relevante pero que están adyacentes inmediatamente a las células que las expresan toman la carga de una molécula de suministro selectivo debido a que el enlace de un enlazador X es extracelular típicamente. En algunas moléculas, dicho direccionamiento hacia la vecindad es beneficioso en el tratamiento de tumores debido a la heterogeneidad de los fenotipos celulares y al deseo de eliminar un porcentaje tan alto de células sospechosas como sea posible.
- En algunas moléculas, X es un enlazador escindible.
- En algunas moléculas, el enlazador es flexible. En algunas modalidades, el enlazador es rígido.
- En algunas modalidades, el enlazador comprende una estructura lineal. En algunas modalidades, el enlazador comprende una estructura no lineal. En algunas modalidades, el enlazador comprende una estructura ramificada. En algunas modalidades, el enlazador comprende una estructura cíclica.
- En algunas modalidades, X es de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 átomos de longitud. En algunas modalidades, X es de aproximadamente 6 átomos de longitud. En algunas modalidades, X es de aproximadamente 8 átomos de longitud. En algunas modalidades, X es de aproximadamente 10 átomos de longitud. En algunas modalidades, X es de aproximadamente 12 átomos de longitud. En algunas modalidades, X es de aproximadamente 14 átomos de longitud. En algunas modalidades, X es de aproximadamente 16 átomos de longitud. En algunas modalidades, X es de aproximadamente 18 átomos de longitud. En algunas modalidades, X es de aproximadamente 20 átomos de longitud. En algunas modalidades, X es de aproximadamente 25 átomos de longitud. En algunas modalidades, X es de aproximadamente 30 átomos de longitud.
- En algunas moléculas, el enlazador une la porción A del péptido (es decir, la secuencia peptídica que evita la captación celular) a la porción B del péptido (es decir, la secuencia de suministro) mediante un enlace covalente. En algunas moléculas, el enlace covalente comprende un enlace éter, enlace tioéter, enlace amina, enlace amida, enlace oxima, enlace hidrazona, enlace carbono-carbono, enlace carbono-nitrógeno, enlace carbono-oxígeno o enlace carbono-azufre.
- En algunas moléculas, X comprende un enlace peptídico. El enlace peptídico comprende L-aminoácidos y/o D-aminoácidos. En modalidades de la invención, se prefieren D-aminoácidos para minimizar la inmunogenicidad y la escisión inespecífica mediante peptidasas de base o proteasas. Se conoce que la captación celular de secuencias de oligo-D-arginina es tan buena o mejor que la de las oligo-L-argininas.
- En algunas modalidades, un enlazador X se diseña para la escisión en presencia de condiciones particulares o en un entorno particular. En modalidades preferidas, un enlazador X es escindible en condiciones fisiológicas. La escisión de dicho enlazador X puede, por ejemplo, aumentarse o puede afectarse por señales patológicas particulares o un entorno particular relacionado con las células en las que se desea el suministro de la carga. El diseño de un enlazador X para la escisión por condiciones específicas, tal como mediante una enzima específica, permite dirigir la captación celular a un lugar específico donde se obtienen dichas condiciones. Por tanto, una forma importante de que las moléculas de suministro selectivo proporcionen un direccionamiento específico de la captación celular hacia las células, tejidos o regiones deseadas es mediante el diseño de la porción del enlazador X para escindirse por las condiciones próximas a dichas células, tejidos o regiones objetivo.
- En algunas modalidades, X es un enlazador sensible al pH. En algunas modalidades, X se escinde en condiciones de pH básico. En algunas modalidades, X se escinde en condiciones de pH ácido. En algunas moléculas, X se escinde por una proteasa, una metaloproteinasa de la matriz.
- En algunas modalidades, X se escinde mediante un agente reductor.
- De acuerdo con la invención, X se escinde por una MMP. La actividad hidrolítica de las metaloproteinasas de la matriz (MMP, por sus siglas en inglés) se ha implicado en la migración invasiva de células tumorales metastásicas. En ciertos casos, las MMP se encuentran cerca de los sitios de inflamación. En ciertos casos, las MMP se encuentran cerca de los sitios de accidente cerebrovascular (es decir, un trastorno caracterizado por daño cerebral después de una disminución en el flujo sanguíneo). Por lo tanto, la captación de moléculas que tienen elementos de la invención puede dirigir la captación celular de la carga (al menos un resto D) a células, tejidos o regiones específicos que tienen MMP activas en el entorno extracelular. En algunas modalidades, un enlazador X incluye las secuencias de aminoácidos PLG-C(Me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2) que se escinden por las enzimas metaloproteinasas MMP-2, MMP-9 o MMP-7 (MMP involucradas en cáncer e inflamación).
- En algunas modalidades, X se escinde mediante enzimas proteolíticas o entorno reductor, como puede encontrarse cerca de células cancerosas. Dicho entorno, o dichas enzimas, no se encuentran, típicamente, cerca de las células normales.
- En algunas modalidades, X se escinde por serina proteasas que incluyen, pero no se limitan a, trombina.

- En algunas modalidades, X se escinde en o cerca de tejidos que sufren hipoxia. En algunas modalidades, la escisión en o cerca de tejidos hipóxicos permite el direccionamiento a células cancerosas y tejidos cancerosos, regiones de infarto y otras regiones hipóxicas. En algunas modalidades, X comprende un enlace disulfuro. En algunas modalidades, un enlazador que comprende un enlace disulfuro se escinde preferentemente en regiones hipóxicas y, por lo tanto, dirige el suministro de la carga a las células en dicha región. Se piensa que la hipoxia hace que las células cancerosas se vuelvan más resistentes a la radiación y la quimioterapia y, además, inicien la angiogénesis. En un entorno hipóxico en presencia de, por ejemplo, células permeables o necróticas, los tioles libres y otros agentes reductores se vuelven disponibles extracelularmente, mientras que el O₂ que normalmente mantiene el entorno extracelular oxidante, por definición, se agota. En algunas modalidades, este cambio en el equilibrio redox promueve la reducción y escisión de un enlace disulfuro dentro de un enlazador X. Además de los enlaces disulfuro que toman ventaja del equilibrio tiol-disulfuro, se usan enlaces que incluyen quinonas que se deshacen cuando se reducen a hidroquinonas en un enlazador X diseñado para escindirse en un entorno hipóxico.
- En algunas modalidades, X se escinde en un entorno necrótico. La necrosis conduce a menudo a la liberación de enzimas u otros contenidos celulares que pueden usarse para desencadenar la escisión de un enlazador X. En algunas modalidades, la escisión de X por enzimas necróticas (por ejemplo, por calpaínas) permite que la carga sea captada por células enfermas y por células vecinas que aún no se han vuelto permeables totalmente.
- En algunas moléculas descritas en la presente descripción, X es un enlazador lábil a los ácidos. En algunas moléculas, X comprende un enlace acetal o vinil éter. La acidosis se observa en sitios de tejido dañado o hipóxico, debido al cambio de Warburg de la fosforilación oxidativa a la glucólisis anaeróbica y la producción de ácido láctico. En algunas moléculas, la acidosis se usa como desencadenante de la captación de la carga mediante la sustitución de algunas de las argininas en B por histidinas, que solo se vuelven catiónicas más abajo de pH 7.
- Debe entenderse que un enlazador descrito en la presente descripción puede incluir aminoácidos no estándar, tales como, por ejemplo, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina u otros aminoácidos no estándar. Un enlazador descrito en la presente descripción puede incluir aminoácidos modificados, que incluyen aminoácidos modificados postransduccionalmente tales como, por ejemplo, aminoácidos metilados (por ejemplo, metil histidina, formas metiladas de lisina, etcétera), aminoácidos acetilados, aminoácidos amidados, aminoácidos formilados, aminoácidos hidroxilados, aminoácidos fosforilados u otros aminoácidos modificados. Un enlazador descrito en la presente descripción puede incluir, además, restos de péptidomiméticos, lo que incluye porciones unidas por enlaces no peptídicos y aminoácidos unidos por o a porciones que no son de aminoácidos.
- En algunas modalidades, el enlazador X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas modalidades, el enlazador X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas modalidades, el enlazador X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas modalidades, el enlazador X comprende la secuencia de aminoácidos PLGxAG (secuencia de aminoácidos: 27), en donde x es cualquier aminoácido (de origen natural o de origen no natural). En algunas modalidades, el enlazador X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas modalidades, el enlazador X comprende la secuencia de aminoácidos ESPAYYTA (sec. con núm. de ident.: 8). En algunas modalidades, el enlazador X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas modalidades, el enlazador X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas modalidades, el enlazador X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas modalidades, el enlazador X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12).
- En algunas modalidades, el enlazador X comprende un péptido seleccionado de: PR(S/T)(L/I)(S/T), donde las letras entre paréntesis indican que cualquiera de los aminoácidos indicados puede estar en esa posición en la secuencia); GGAANLVRGG (sec. con núm. de ident.: 28); SGRIGFLRTA (sec. con núm. de ident.: 29); SGRSA (sec. con núm. de ident.: 30); GFLG (sec. con núm. de ident.: 31); ALAL (sec. con núm. de ident.: 32); FK; PIC(Et)F-F (sec. con núm. de ident.: 33), donde C9Et indica S-etilcisteína (cisteína con un grupo etilo unido al tiol) y el "-" indica el sitio de escisión típico en esta secuencia y en las siguientes); GGPRGLPG (sec. con núm. de ident.: 34); HSSKLQ (sec. con núm. de ident.: 35); LVLA-SSSFGY (sec. con núm. de ident.: 36); GVSQNY-PIVG (sec. con núm. de ident.: 38); GVVQA-SCRLA (sec. con núm. de ident.: 39); f(Pip)R-S, donde "f" indica D-fenilalanina y "Pip" indica ácido piperidino-2-carboxílico (ácido pipercolínico, un análogo de prolina que tiene un anillo de seis miembros); DEVD (sec. con núm. de ident.: 39); GWEHDG (sec. con núm. de ident.: 40); RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7) o sus combinaciones.
- En algunas modalidades, X se escinde en condiciones hipóxicas. En algunas modalidades, X comprende un enlace disulfuro. En algunas modalidades, X comprende una quinina.
- En algunas modalidades, X se escinde en condiciones necróticas. En algunas modalidades, X comprende una molécula escindible por una calpaína.

En algunas modalidades, X comprende 6-aminoheptanoilo, 5-(amino)-3-oxapentanoilo, o sus combinaciones. En algunas modalidades, X comprende un enlace disulfuro.

5 En algunas moléculas descritas en la presente descripción, el enlazador es un alquilo. En algunas moléculas, el enlazador es heteroalquilo.

En algunas moléculas, el enlazador es un alquileo. En algunas moléculas, el enlazador es un alquilenilo. En algunas moléculas, el enlazador es un alquinileno. En algunas moléculas, el enlazador es un heteroalquileo.

10 Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. El resto alquilo puede ser un alquilo saturado o un alquilo insaturado. En dependencia de la estructura, un grupo alquilo puede ser un monoradical o un diradical (es decir, un grupo alquileo).

15 El resto "alquilo" puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (cuando aparece en la presente descripción, un rango numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el rango dado; por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etcétera, hasta e incluido 10 átomos de carbono, aunque la presente definición, además, cubre la ocurrencia del término "alquilo" donde no se designa un rango numérico). El grupo alquilo podría, además, ser un "alquilo inferior" que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos descritos en la presente descripción puede designarse como "alquilo de C1-C4" o designaciones similares. A manera de ejemplo solamente, "alquilo de C1-C4" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquilo, es decir, la cadena alquilo se selecciona de: metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero de ningún modo se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo y similares.

25 En algunas moléculas, el enlazador comprende una estructura de anillo (por ejemplo, un arilo). Como se usa en la presente descripción, el término "anillo" se refiere a cualquier estructura cerrada covalentemente. Los anillos incluyen, por ejemplo, carbociclos (por ejemplo, arilos y cicloalquilo), heterociclos (por ejemplo, heteroarilos y heterociclos no aromáticos), aromáticos (por ejemplo, arilos y heteroarilos) y no aromáticos (por ejemplo, cicloalquilo y heterociclos no aromáticos). Los anillos pueden sustituirse opcionalmente. Los anillos pueden ser monocíclicos o policíclicos.

30 Como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos de arilo pueden formarse por cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo pueden sustituirse opcionalmente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antracenilo, fluorenilo e indenilo. En dependencia de la estructura, un grupo arilo puede ser un monoradical o un diradical (es decir, un grupo arileo).

35 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical no aromático monocíclico o policíclico, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. Los cicloalquilo pueden ser saturados o insaturados parcialmente. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. Los cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En algunas moléculas, el anillo es un cicloalcano. En algunas moléculas, el anillo es un cicloalqueno.

45 En algunas moléculas, el anillo es un anillo aromático. El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de π -electrones deslocalizado que contiene $4n + 2$ π electrones, donde n es un número entero. Los anillos aromáticos pueden formarse a partir de cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los aromáticos pueden sustituirse opcionalmente. El término "aromático" incluye grupos arilo carbocíclico (por ejemplo, fenilo) y arilo heterocíclico (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclico o policíclicos de anillo fusionado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

50 En algunas moléculas, el anillo es un heterociclo. El término "heterociclo" se refiere a grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado de O, S y N, en donde cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contiene dos átomos de O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solo 3 átomos en su sistema de anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzofusionados. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 3 miembros es aziridinilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidínilo (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioanilo, piperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizínilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidínilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo,

pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y fupiridinilo. Los grupos anteriores pueden unirse a C o unirse a N donde esto es posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrolo puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos unidos a N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos a C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzofusionados y sistemas de anillos sustituidos con uno o dos restos oxo (=O) tales como pirrolidin-2-ona. En dependencia de la estructura, un grupo heterociclo puede ser un monoradical o un diradical (es decir, un grupo heterociclénico).

En algunas moléculas, el anillo se fusiona. El término "se fusiona" se refiere a estructuras en las que dos o más anillos comparten uno o más enlaces. En algunas moléculas, el anillo es un dímero. En algunas moléculas, el anillo es un trímero. En algunas moléculas, el anillo es uno sustituido.

El término "carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un anillo, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Carbociclo incluye arilo y cicloalquilo. El término, por tanto, distingue carbociclo de heterociclo ("heterocíclico") en el que la cadena principal del anillo contiene al menos un átomo que es diferente del carbono (es decir, un heteroátomo). Heterociclo incluye heteroarilo y heterocicloalquilo. Los carbociclos y heterociclos pueden sustituirse opcionalmente.

En algunas modalidades, el enlazador se sustituye. El término "sustituido opcionalmente" o "sustituido" significa que el grupo referenciado puede sustituirse con uno o más grupo(s) adicionales seleccionados individualmente e independientemente de alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈, arilo, heteroarilo, heteroalíclico de C₂-C₆, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, ariloxi, alquiltio de C₁-C₆, ariltio, alquilsulfóxido de C₁-C₆, arilsulfóxido, alquilsulfona de C₁-C₆, arilsulfona, ciano, halo, acilo de C₂-C₈, aciloxi de C₂-C₈, nitro, haloalquilo de C₁-C₆, fluoroalquilo de C₁-C₆ y amino, lo que incluye alquilamino de C₁-C₆ y los derivados protegidos de estos. A manera de ejemplo, un sustituyente opcional puede ser LsRs, en donde cada Ls se selecciona independientemente de un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -(C₁-C₆alquilo)-, o -(C₂-C₆alqueno)-; y cada Rs se selecciona independientemente de H, (alquilo de C₁-C₄), (cicloalquilo de C₃-C₈), heteroarilo, arilo, y heteroalquilo de C₁-C₆. Los grupos no aromáticos sustituidos opcionalmente pueden sustituirse con uno o más oxo (=O). Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores se conocen por los expertos en la técnica.

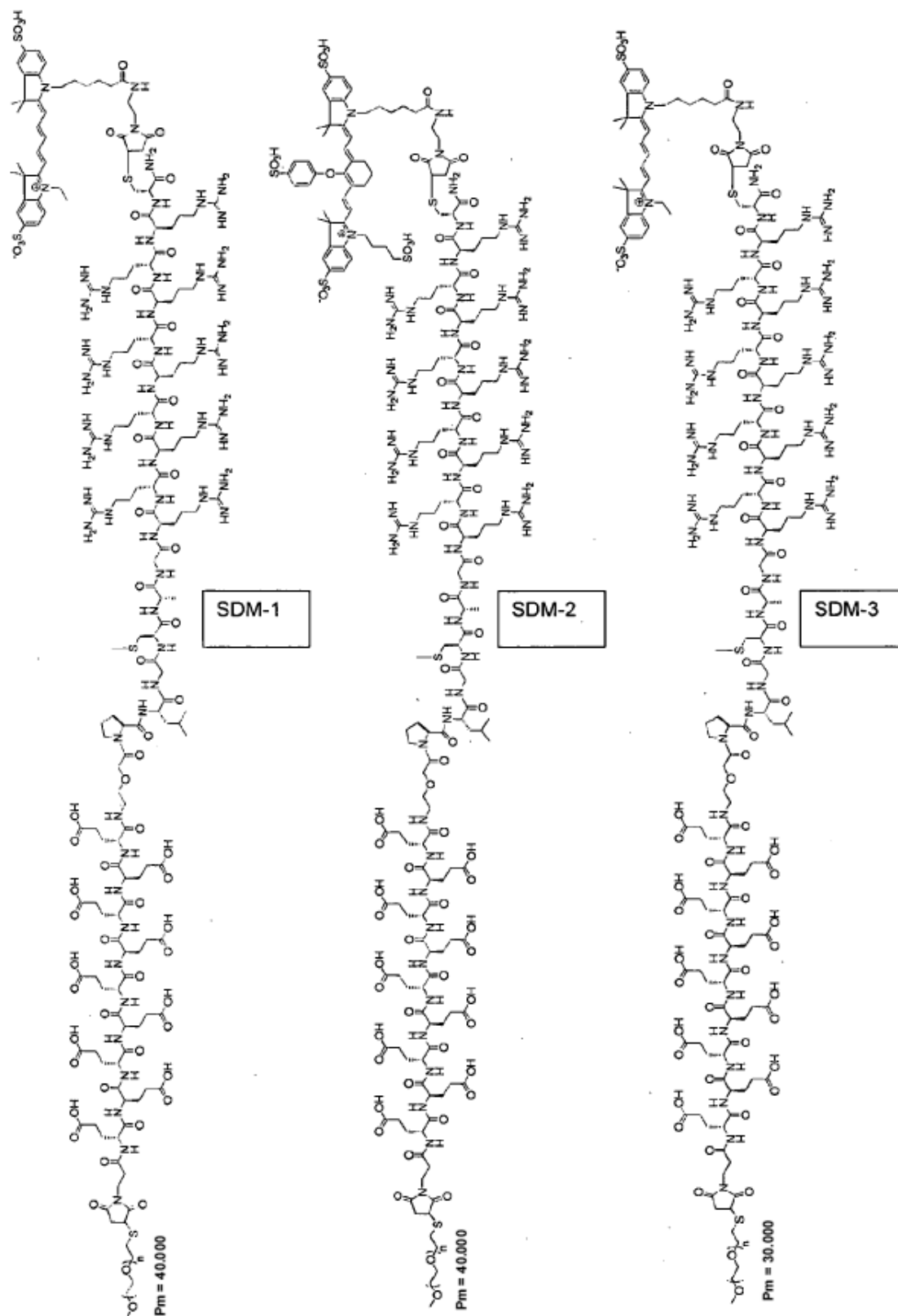
En algunas modalidades, una molécula de suministro selectivo descrita en la presente descripción comprende una sola molécula de enlazador. El uso de un mecanismo único para mediar la captación tanto de cargas para la obtención de imágenes como de cargas terapéuticas es valioso particularmente, porque la obtención de imágenes con cantidades de trazas no perjudiciales pueden usarse para evaluar si una dosis terapéutica posterior es probable que se concentre correctamente en el tejido objetivo.

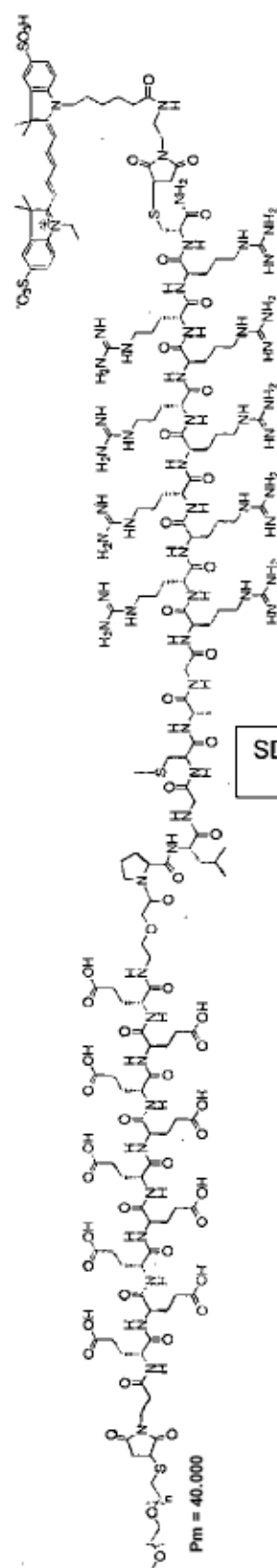
En algunas modalidades, las moléculas de suministro selectivo descritas en la presente descripción comprenden una pluralidad de enlazadores. Cuando una molécula de suministro selectivo descrita en la presente descripción incluye múltiples enlaces X, la separación de la porción A de las otras porciones de la molécula requiere la escisión de todos los enlaces X. La escisión de múltiples enlazadores X puede ser simultánea o secuencial. Múltiples enlaces X pueden incluir enlaces X que tienen especificidades diferentes, de modo que la separación de la parte A de las otras porciones de la molécula requiere que la molécula encuentre más de una condición o entorno ("señales extracelulares"). La escisión de múltiples enlazadores X, por lo tanto, sirve como un detector de combinaciones de dichas señales extracelulares. Por ejemplo, una molécula de suministro selectivo puede incluir dos porciones enlazadoras Xa y Xb que conectan la porción básica B con la porción ácida A. Ambos enlazadores Xa y Xb deben escindirse antes de que se separe la porción ácida A de la porción básica B, lo que permite la entrada de la porción B y el resto de carga C (si existe) para entrar a una célula. Debe entenderse que una región enlazadora puede unirse a una porción básica B o a un resto de carga C independientemente de otro enlazador que pueda estar presente, y que, donde se desee, pueden incluirse más de dos regiones de enlazador X.

Las combinaciones de dos o más enlazadores X pueden usarse para modular adicionalmente el direccionamiento y el suministro de moléculas a las células, tejidos o regiones deseadas. Las combinaciones de señales extracelulares se usan para ampliar o reducir la especificidad de la escisión de los enlazadores X si se desea. Donde se unen múltiples enlazadores X en paralelo, la especificidad de la escisión se reduce, ya que cada enlazador X debe escindirse antes de que la porción A pueda separarse del resto de la molécula. Donde se unen múltiples enlazadores X en serie, la especificidad de la escisión se amplía, ya que la escisión de cualquier enlazador X permite la separación de la porción A del resto de la molécula. Por ejemplo, para detectar una proteasa o hipoxia (es decir, para escindir X en presencia de proteasa o hipoxia), un enlazador X se diseña para colocar los sitios sensibles a la proteasa y sensibles a la reducción en tándem, de modo que la escisión de cualquiera sería suficiente para permitir la separación de la porción ácida A. Alternativamente, para detectar la presencia tanto de una proteasa como de hipoxia (es decir, para escindir X en presencia de ambas, proteasa e hipoxia, pero no en presencia de solo una sola), se diseña un enlazador X para colocar el sitio sensible a la proteasa entre al menos un par de cisteínas que se une entre sí por disulfuro. En ese caso, se requieren tanto la escisión de la proteasa como la reducción de disulfuro para permitir la separación de la porción A.

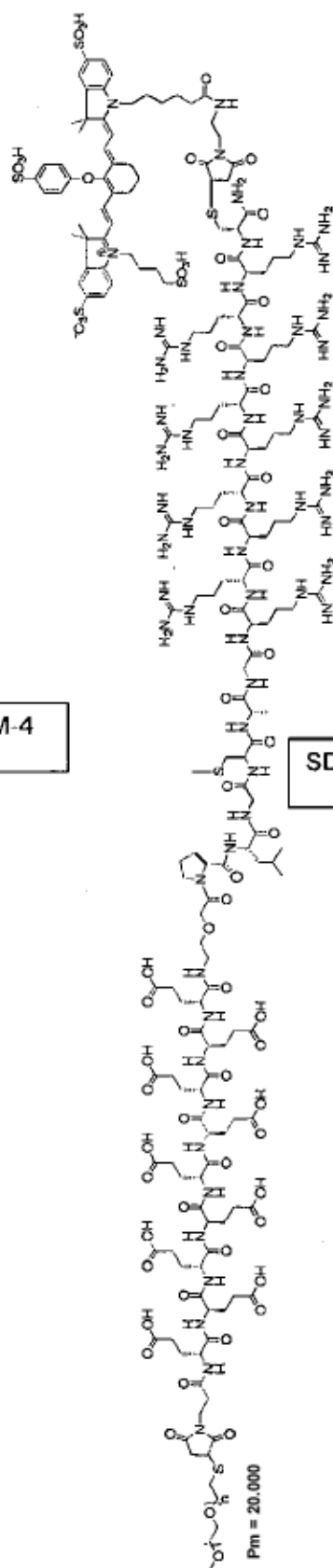
Moléculas de suministro selectivo ilustrativas

- 5 Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-14.
- Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-15.
- 10 Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-23.
- Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-24.
- 15 Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-25.
- Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-26.
- 20 Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-27.
- Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-32.
- Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo de acuerdo con SDM-35.
- 25 Se describen en la presente descripción péptidos de acuerdo con el péptido P-3.
- 30 Se describen en la presente descripción moléculas de suministro selectivo que tienen una estructura de: SDM-1, SDM-2, SDM-3, SDM-4, SDM-5, SDM-6, SDM-7, SDM-8, SDM-9, SDM-10, SDM-11, SDM-12, SDM-13, SDM-14, SDM-15, SDM-16, SDM-17, SDM-18, SDM-19, SDM-20, SDM-21, SDM-22, SDM-26, SDM-28, SDM-30, SDM-32, SDM-33, SDM-34, SDM-35, SDM-36, SDM-37, SDM-38, SDM-39, y SDM-40.

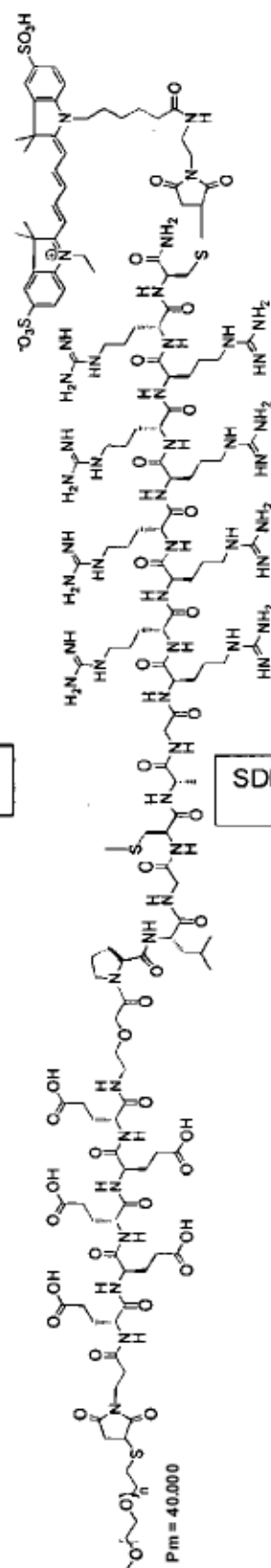




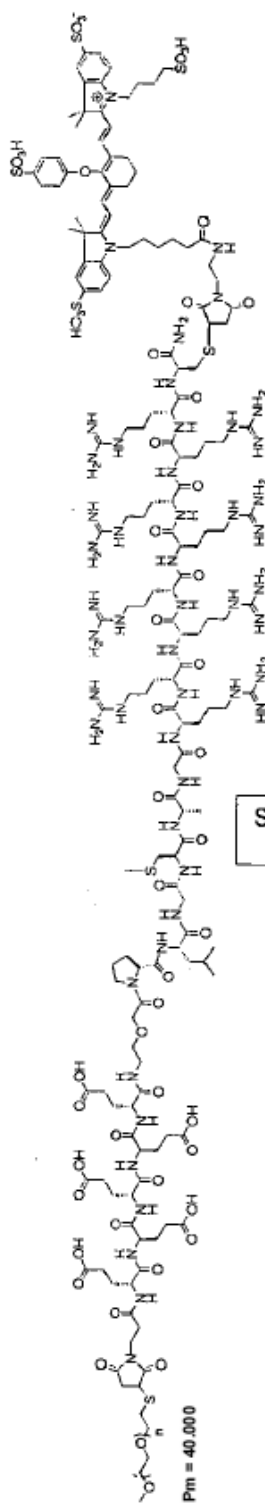
SDM-4



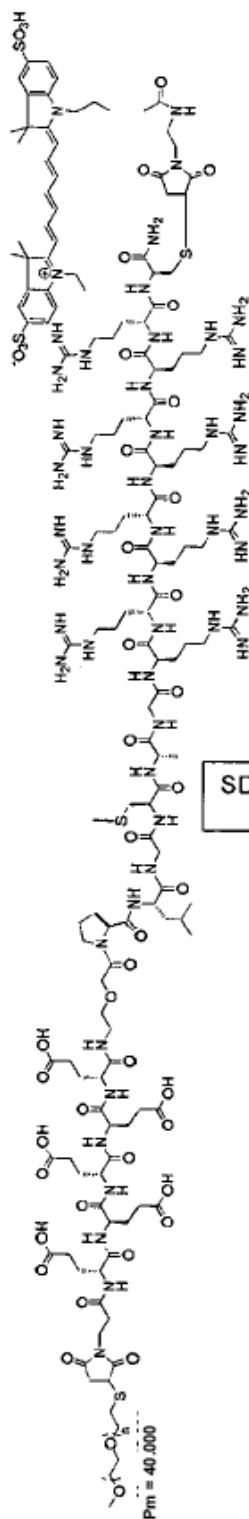
SDM-5



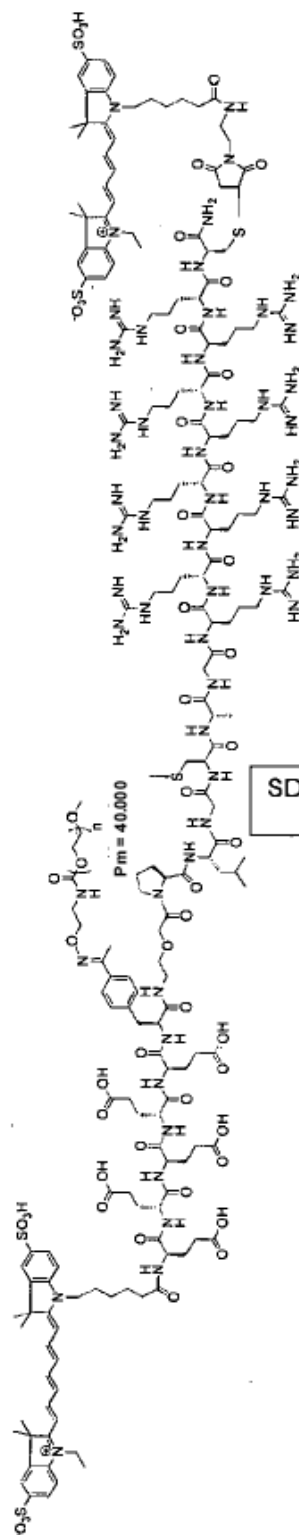
SDM-6



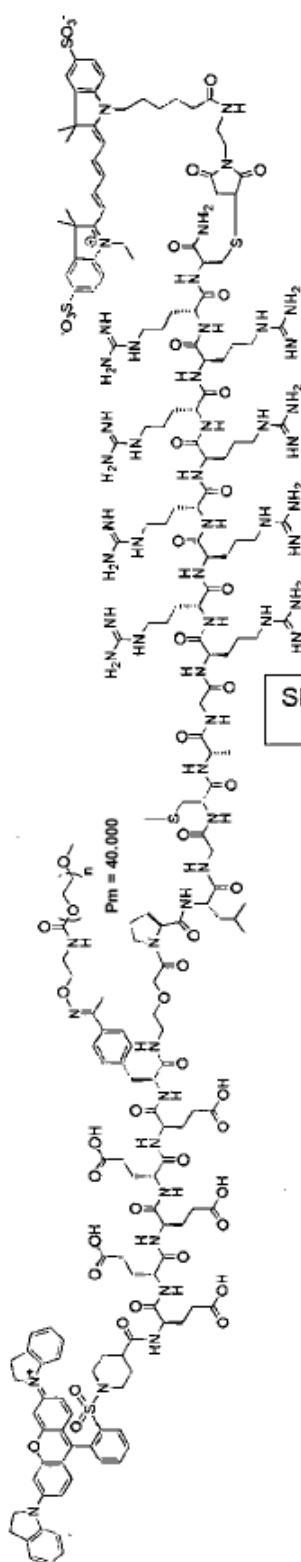
SDM-7



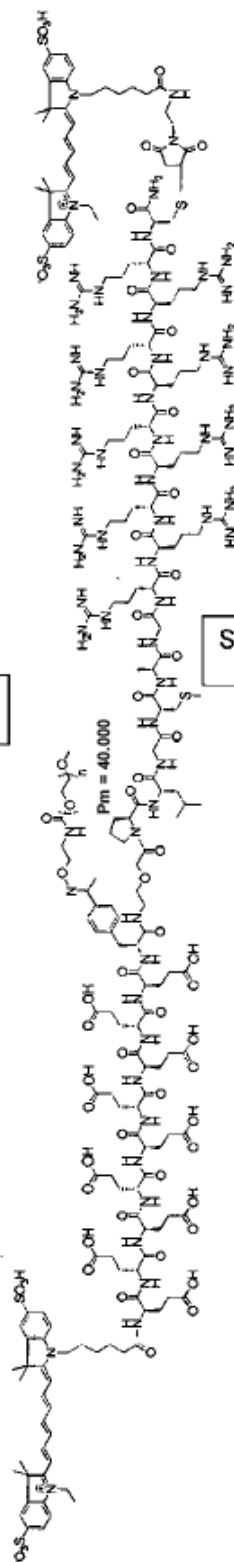
SDM-8



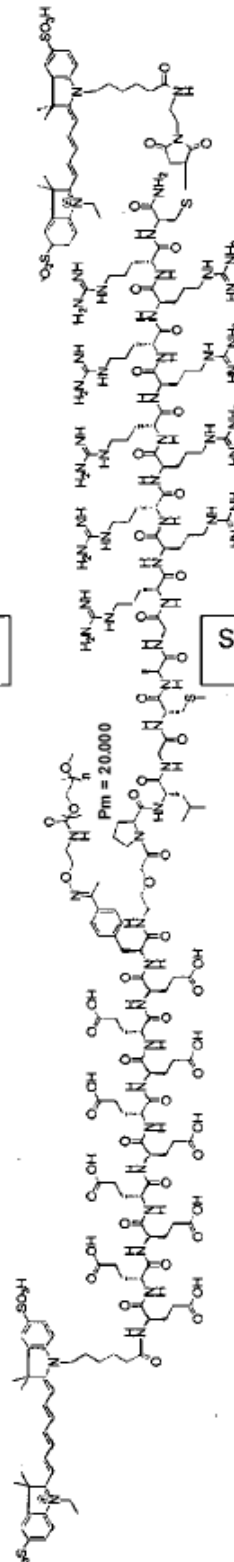
SDM-9



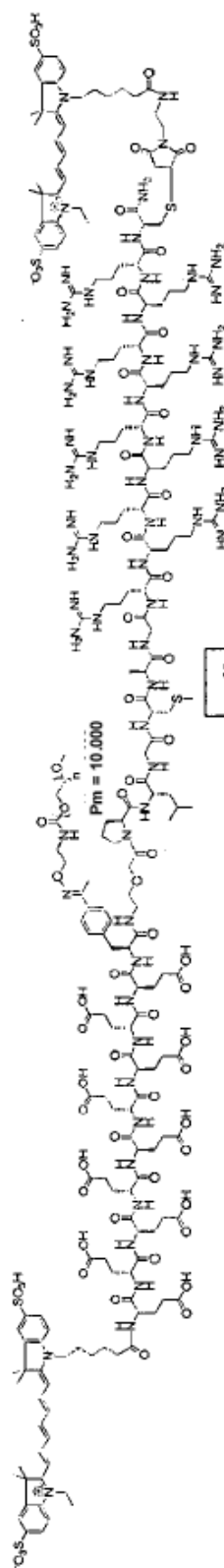
SDM-10



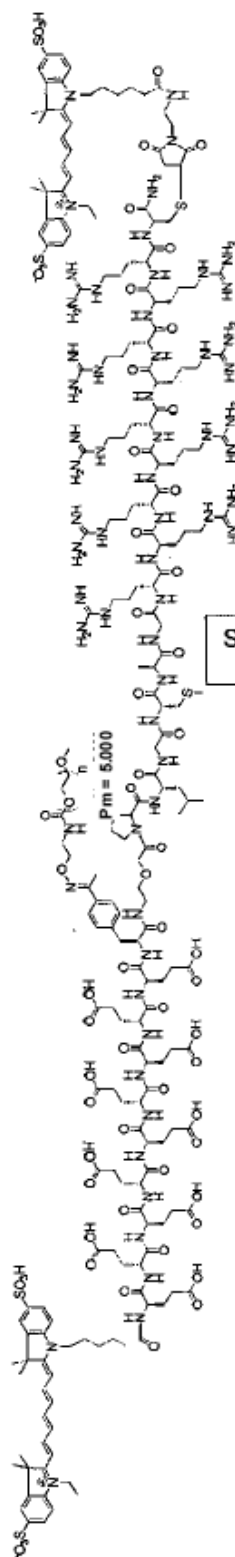
SDM-11



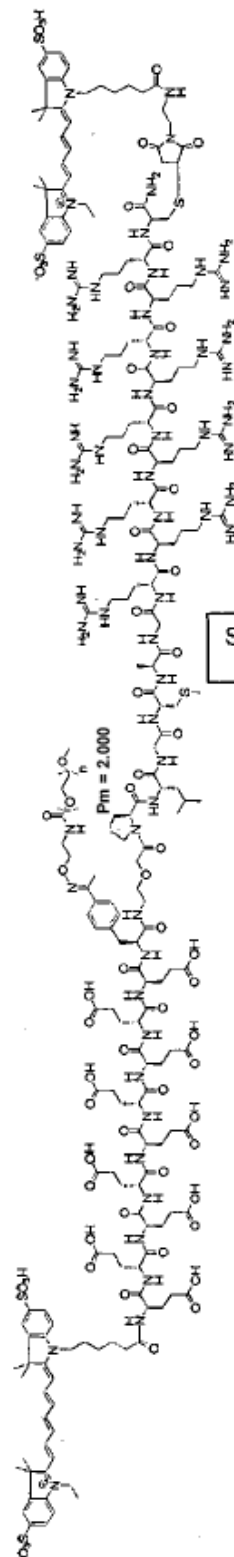
SDM-12



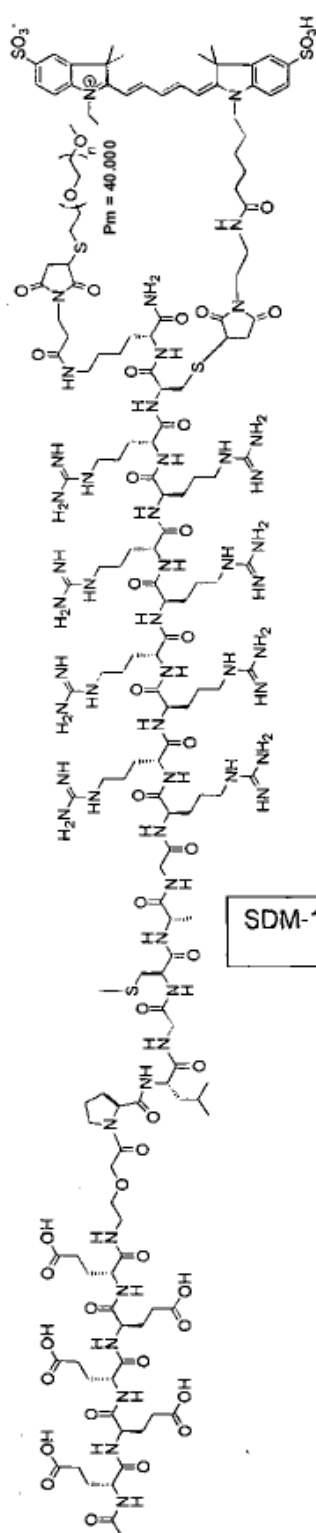
SDM-13



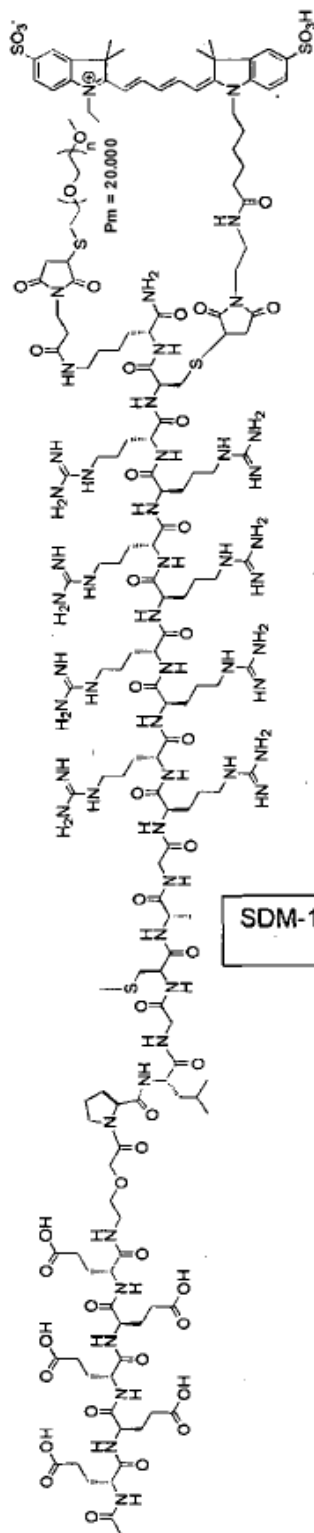
SDM-14



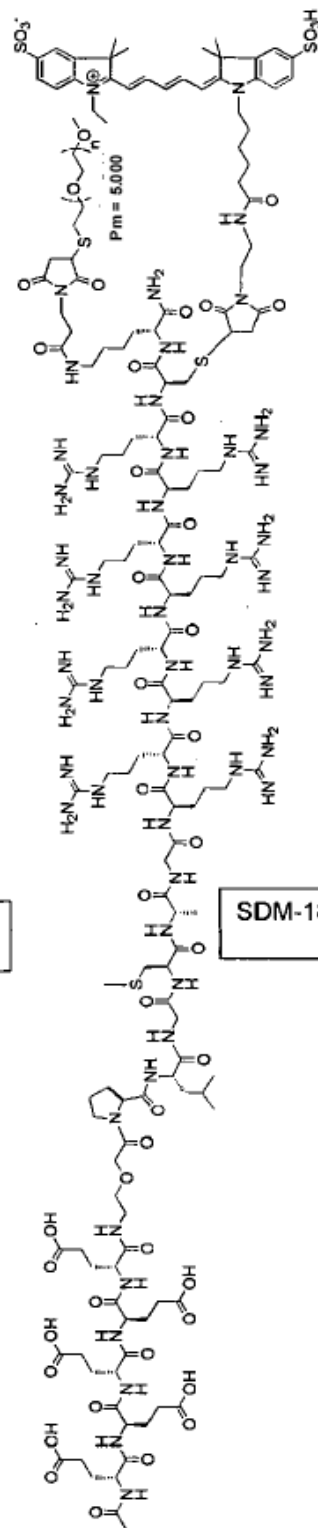
SDM-15



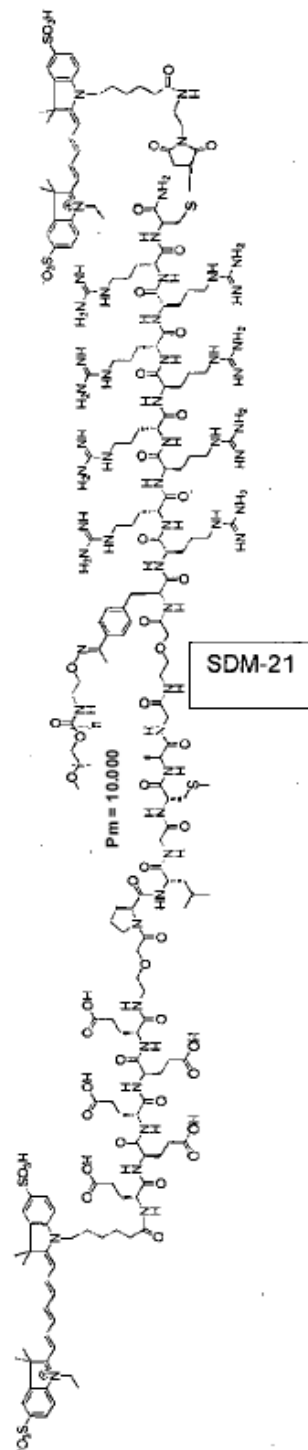
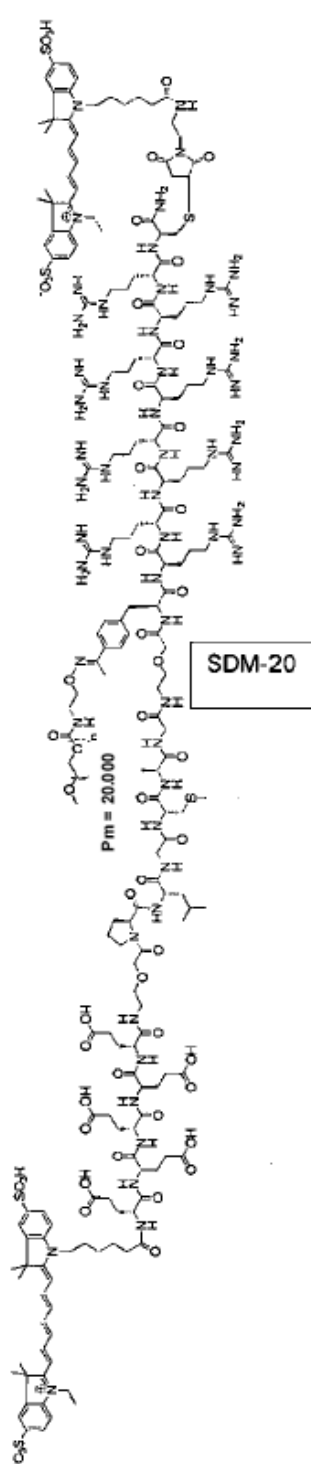
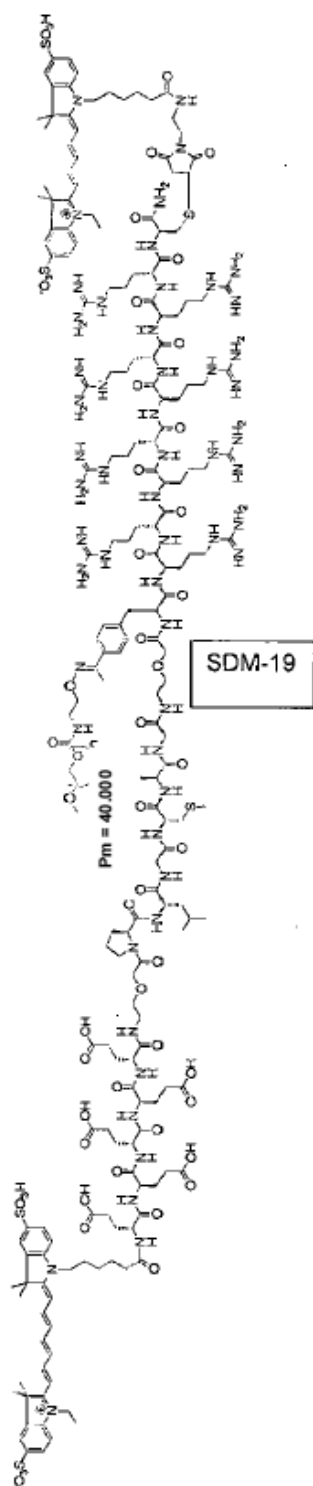
SDM-16

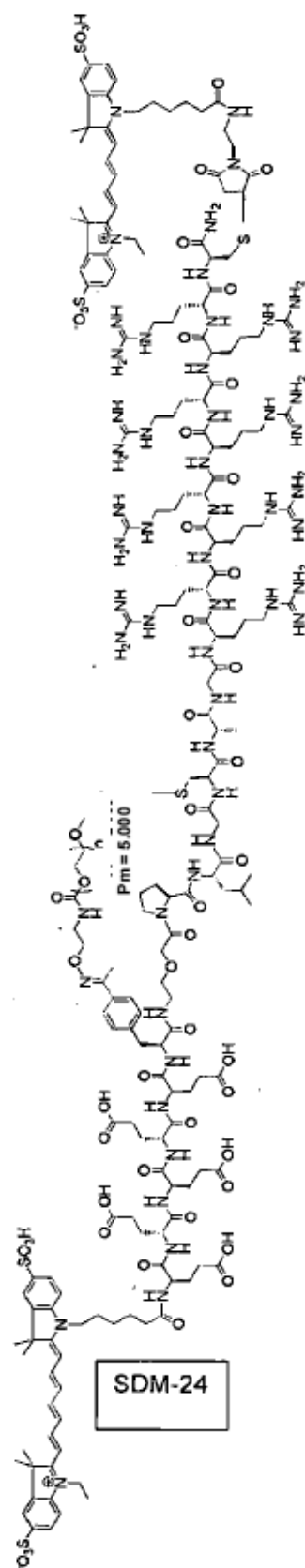
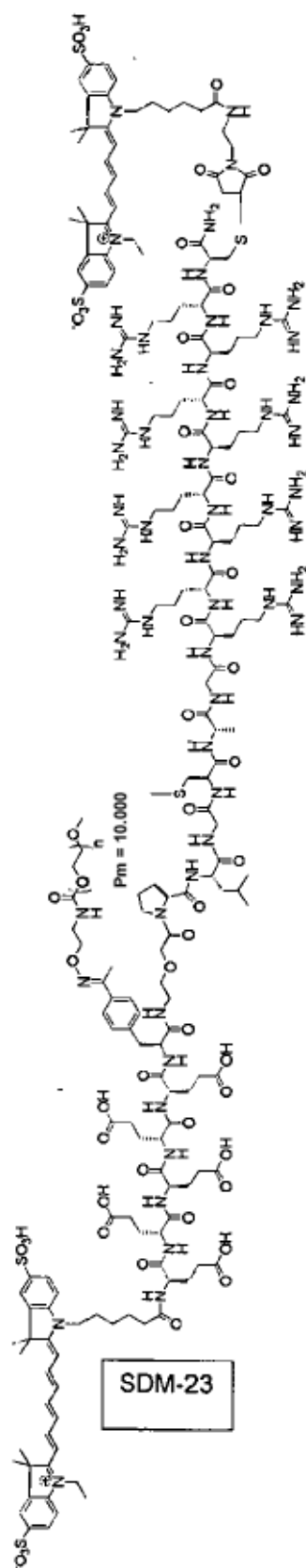
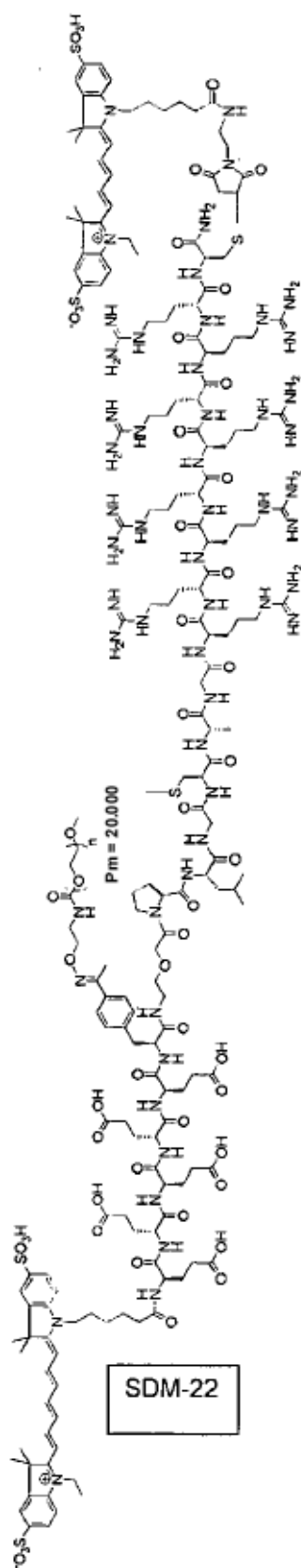


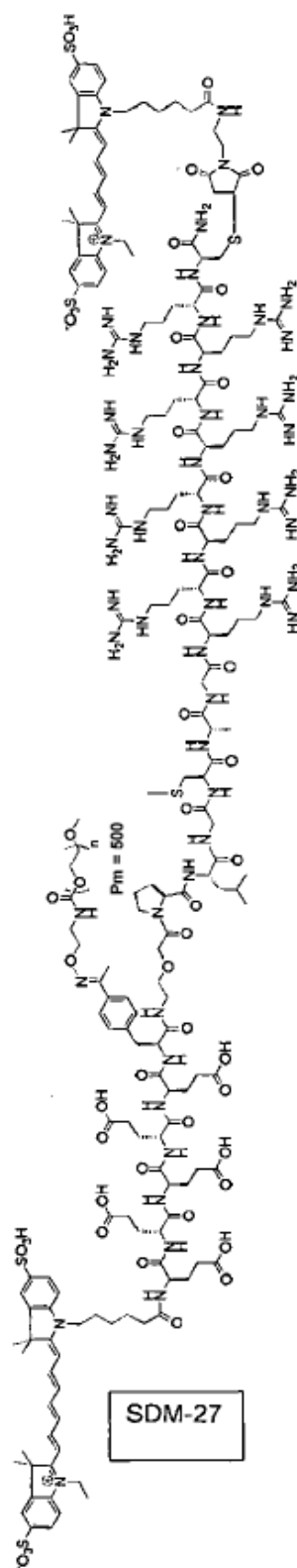
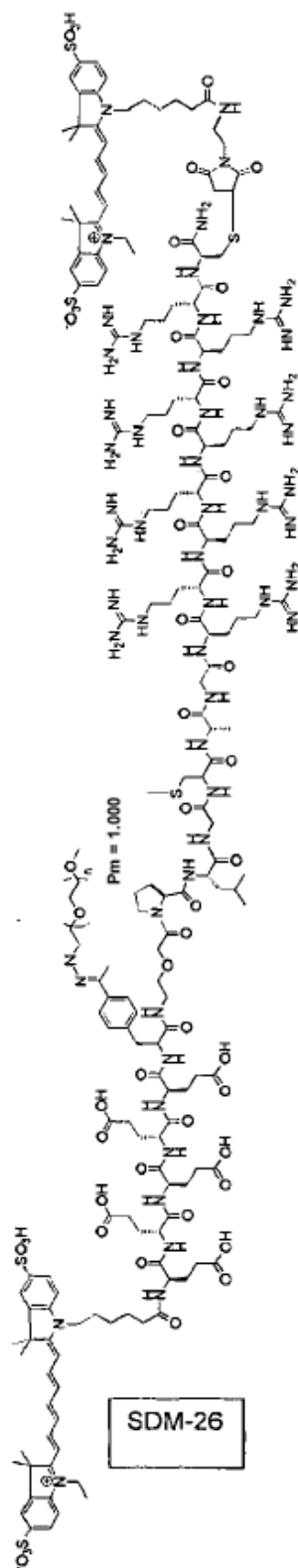
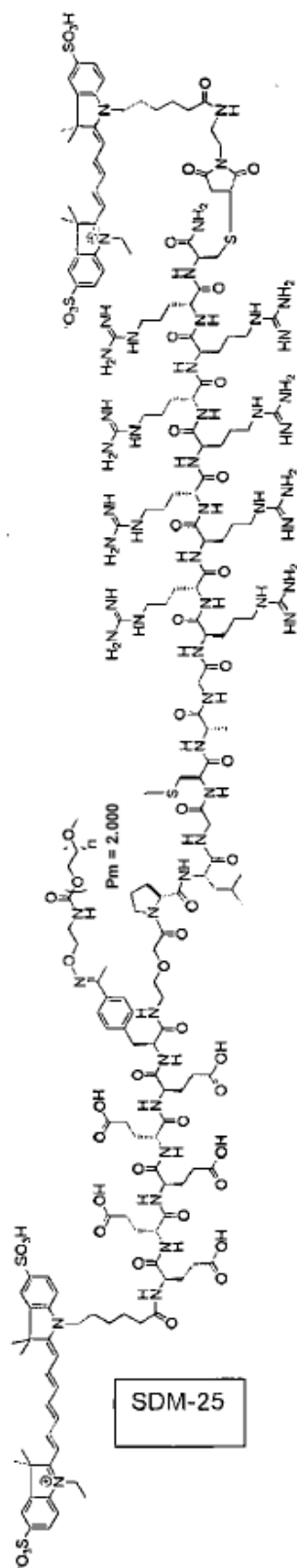
SDM-17

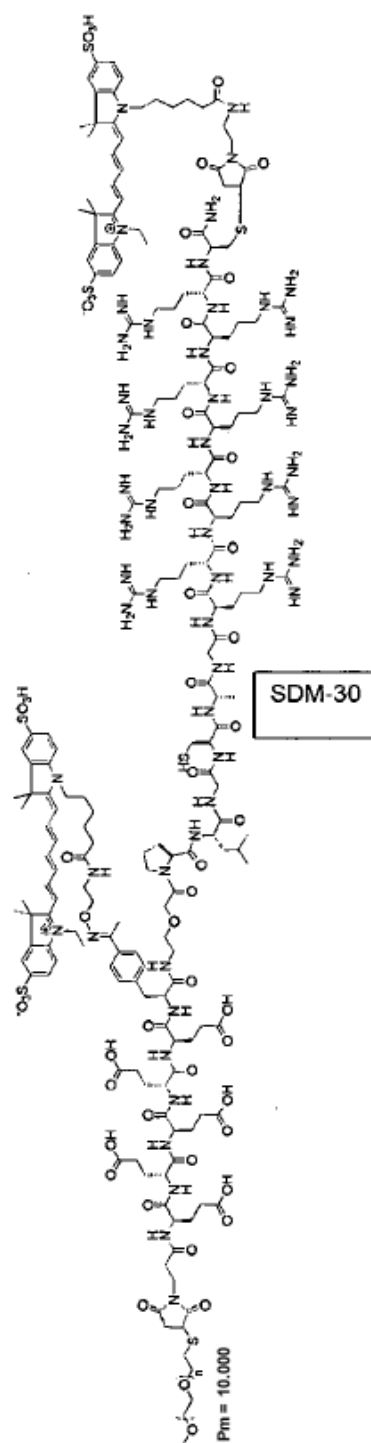
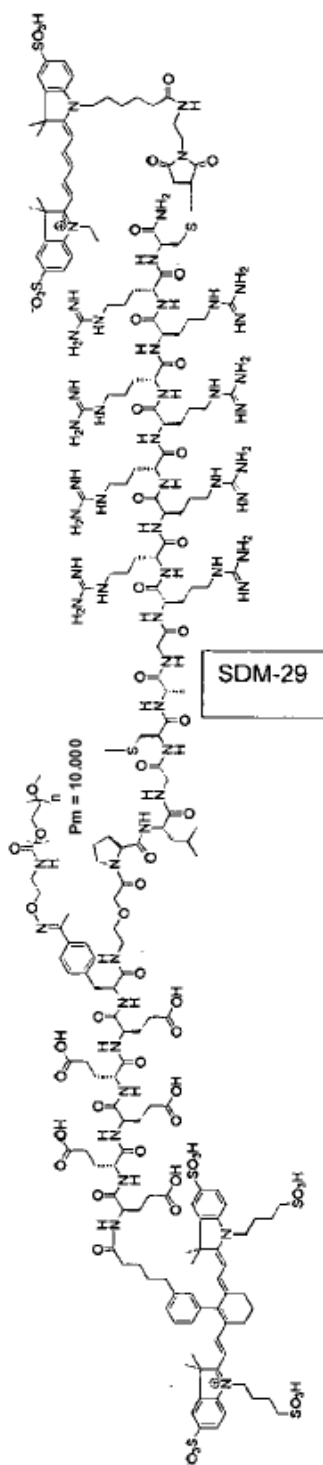
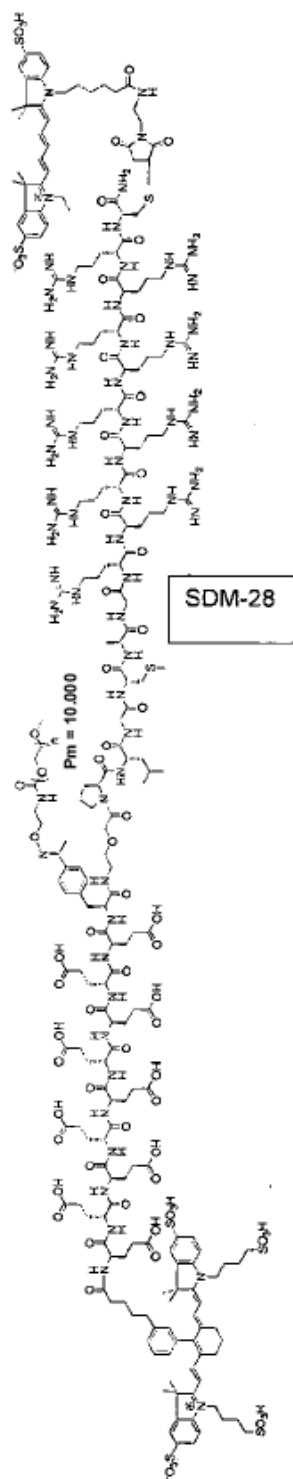


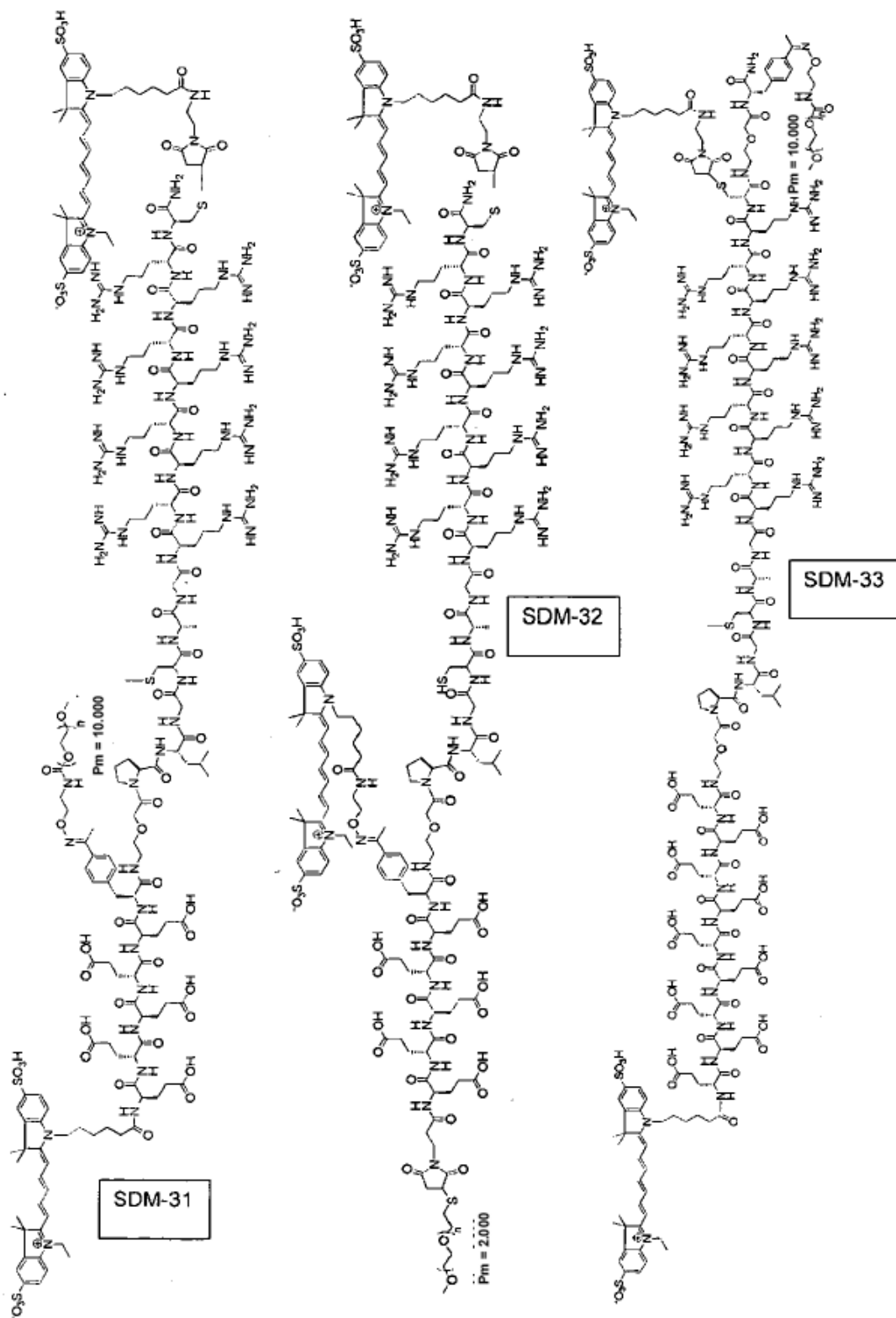
SDM-18

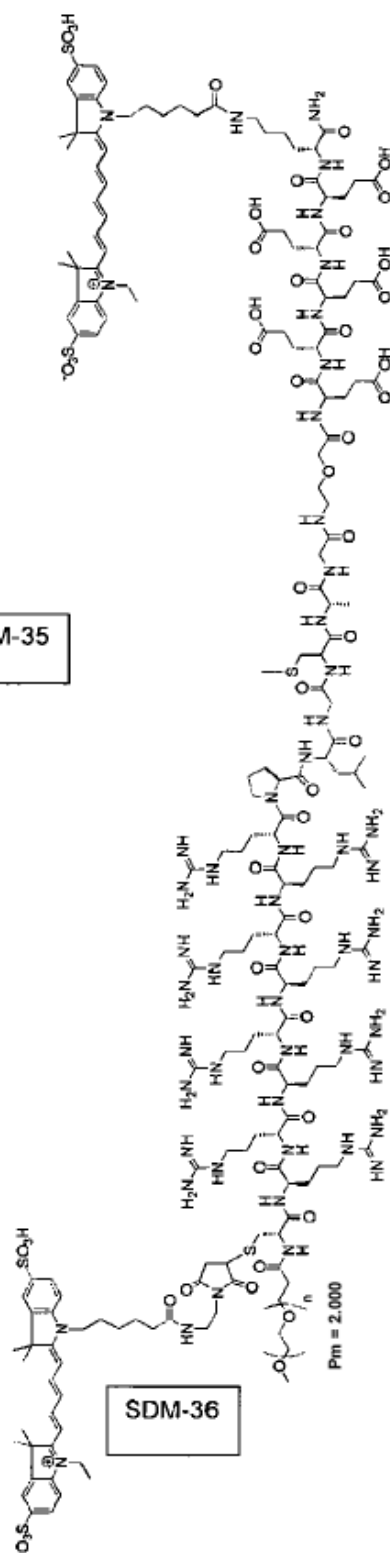
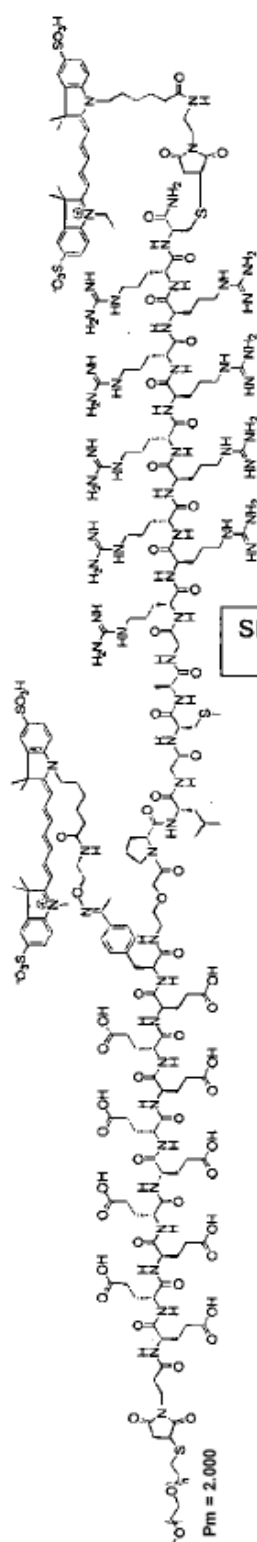
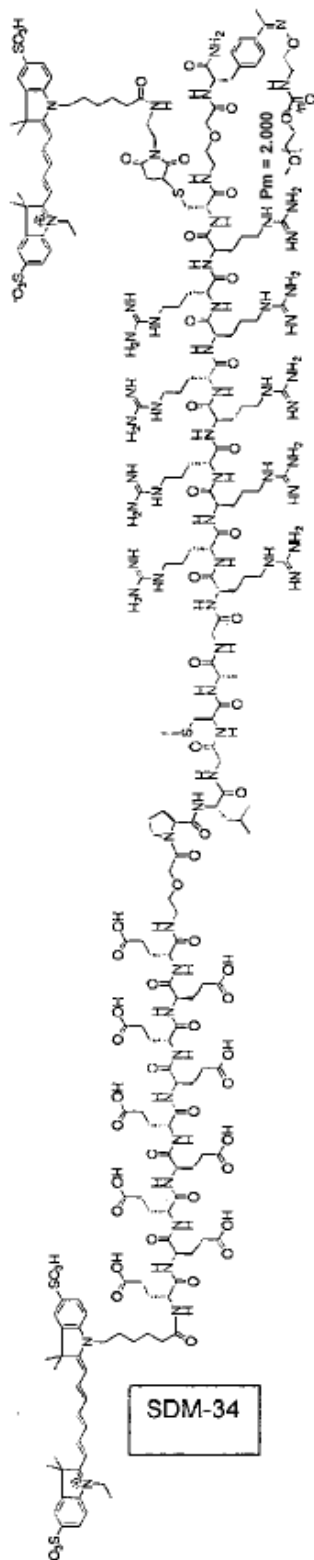


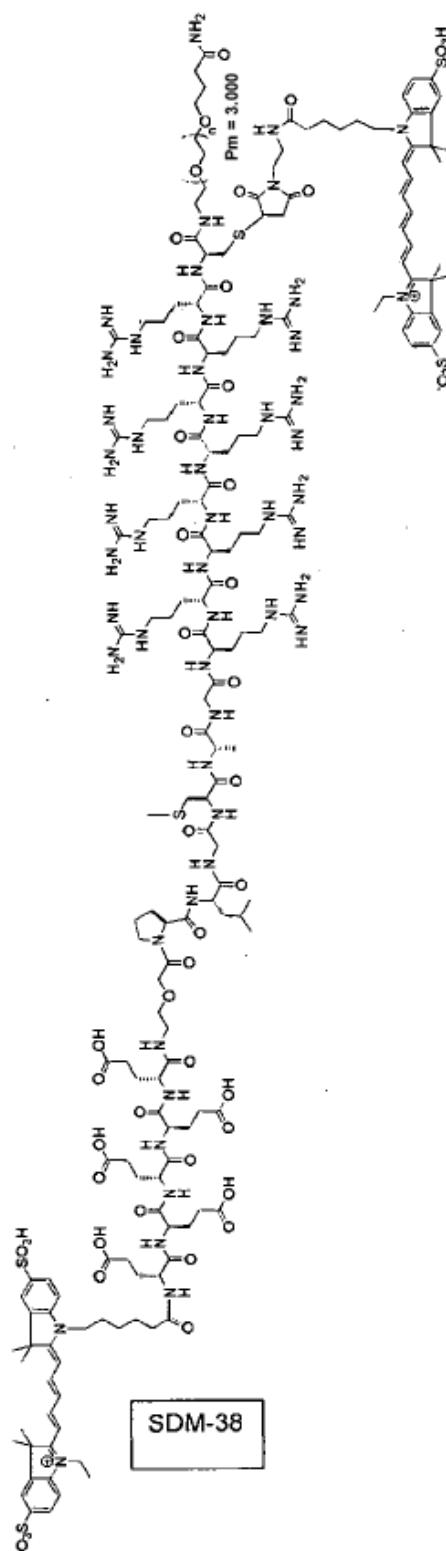
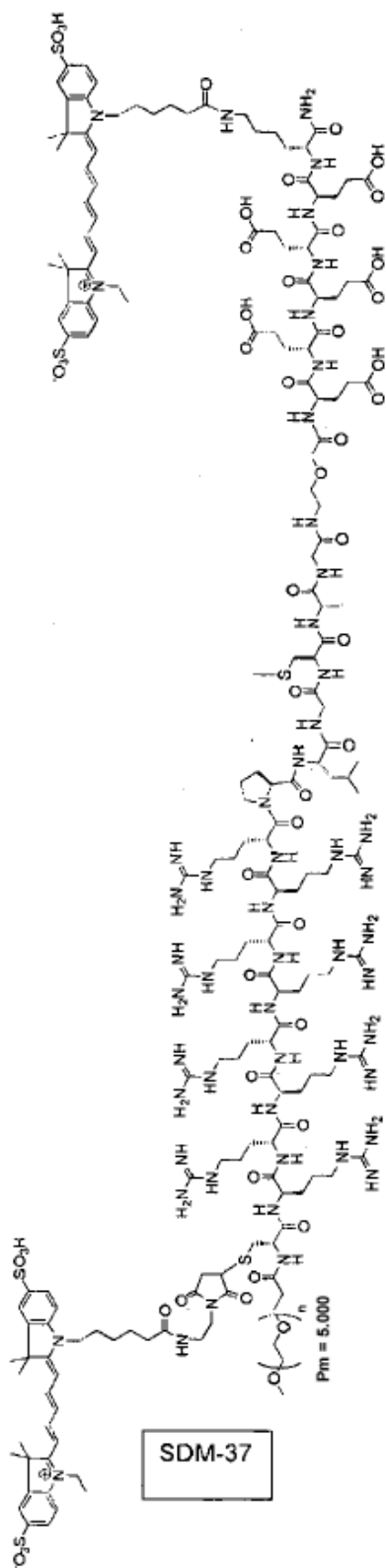


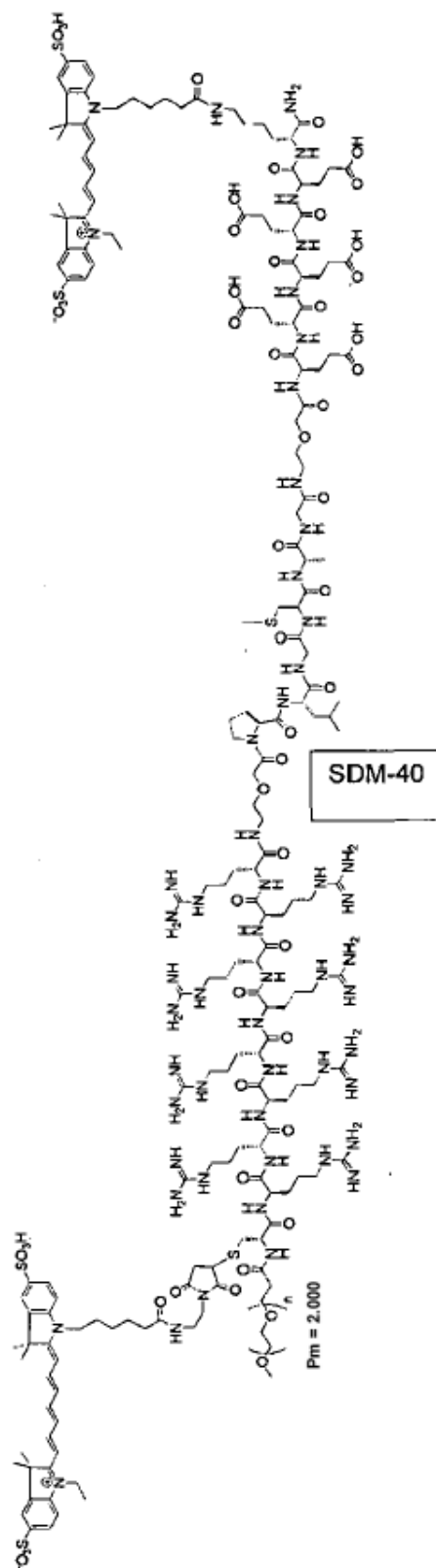
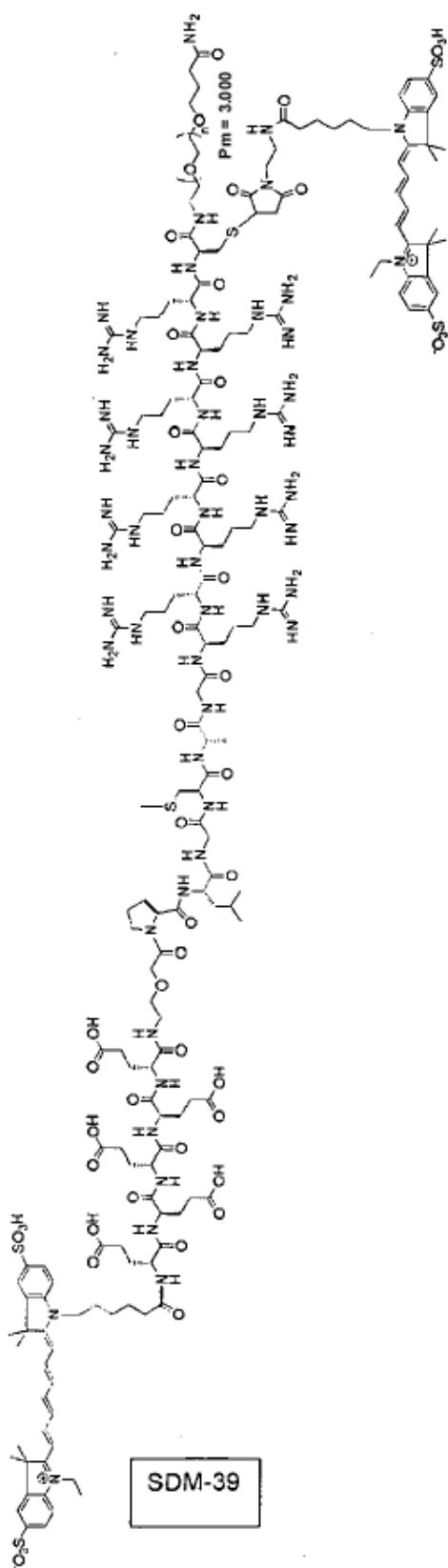










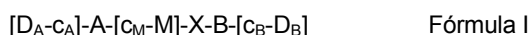


Modificaciones adicionales

Las moléculas de direccionamiento de la presente invención descritas en la presente descripción se conjugan opcionalmente con moléculas de peso molecular alto que aumentan la multivalencia y avidéz del marcaje. En algunas modalidades, las moléculas de peso molecular alto son polímeros solubles en agua. Los ejemplos de polímeros solubles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, péptidos, sacáridos, poli(vinilos), poli(éteres), poli(aminas), poli(ácidos carboxílicos) y similares. En algunas modalidades, el polímero soluble en agua es dextrano, polietilenglicol (PEG), polioxialquileo, ácido polisialico, almidón o hidroxietil almidón. Se usa cualquier método adecuado para conjugar péptidos a polímeros solubles en agua (ver Hermanson G., Bioconjugate Techniques 2da Edición, Academic Press, Inc. 2008).

Composiciones farmacéuticas

Se describen en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de suministro selectivo de Fórmula I, que tiene la estructura:



en donde,

X es un enlazador escindible;

A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;

B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es una macromolécula; y

D_A y D_B se seleccionan cada uno independientemente de un agente para la obtención de imágenes y un terapéutico; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A, y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de aminoácidos ácidos en A. En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 aminoácidos glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) en A. En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 moléculas consecutivas de glutamato (sec. con núm. de ident.: 3), A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_A es lisina. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X es escindible por una proteasa. En algunas moléculas, X es escindible por una metaloproteinasas de la matriz. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunas moléculas, X comprende un enlace peptídico. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, el enlazador X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me) (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, M se selecciona de una proteína, un polímero natural, un polímero sintético o un dendrímero. En algunas moléculas, M se selecciona de dextrano, un polímero de PEG, albúmina o sus combinaciones. En algunas modalidades, M es un PEG. En algunas moléculas, M se selecciona de PEG 5 kDa, PEG 12 kDa, PEG 20 kDa, PEG 30 kDa y PEG 40 kDa. En algunas moléculas, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e

ICG. En algunas moléculas, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia. En algunas modalidades, la molécula de Fórmula I es:

SDM-23, SDM-24, SDM-25 o SDM-27.

Se describen en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de suministro selectivo de Fórmula I, que tiene la estructura:

[D_A-C_A]-A-[C_M-M]-X-B-[C_B-D_B] Fórmula I

en donde,

X es un enlazador escindible;

A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;

B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;

C_A, C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son cada uno independientemente un agente para la obtención de imágenes; y

en donde [C_M-M] se une a cualquier posición en A o X, [D_A-C_A] se une a cualquier aminoácido en A, y [C_B-D_B] se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de glutamatos ácidos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas moléculas, B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 3). En algunas modalidades, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α-aminoácido, un β-aminoácido o un γ-aminoácido. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_A es lisina. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X es escindible por una proteasa. En algunas moléculas, X es escindible por una metaloproteínasa de la matriz. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunas moléculas, X comprende un enlace peptídico. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG. En algunas moléculas, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia. La molécula de Fórmula I puede ser: SDM-23, SDM-24, SDM-25 o SDM-27.

Se describen en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de suministro selectivo de Fórmula I, que tiene la estructura:

[D_A-C_A]-A-[C_M-M]-X-B-[C_B-D_B] Fórmula I

en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteínasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3);

B es un péptido con una secuencia que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4);
 C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia

5

de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7.

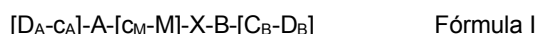
10

15

20

Se describen en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de suministro selectivo de Fórmula I, que tiene la estructura:

25



en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

30

A es un péptido con una secuencia que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5);

B es un péptido con una secuencia que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6);

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia

35

de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG.

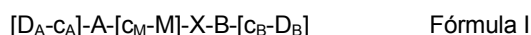
40

45

50

Se describen en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de suministro selectivo de Fórmula I, que tiene la estructura:

55



en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

60

A es un péptido con una secuencia que comprende 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 13);

B es un péptido con una secuencia que comprende 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 14);

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia

65

de energía de resonancia fluorescente/Forsters con el otro; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A, y $[C_B-DB]$ se une a cualquier aminoácido en B.

5 En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas modalidades, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG.

20 Se describen en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de suministro selectivo de acuerdo con SDM-14.

Se describen en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de suministro selectivo de acuerdo con SDM-15.

25 Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de suministro selectivo de acuerdo con SDM-23.

Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de suministro selectivo de acuerdo con SDM-24.

30 Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de suministro selectivo de acuerdo con SDM-25.

35 Se describen en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de suministro selectivo de acuerdo con SDM-26.

Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de suministro selectivo de acuerdo con SDM-27.

40 Se describen en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de suministro selectivo de acuerdo con SDM-32.

Se describen en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de suministro selectivo de acuerdo con SDM-35.

45 Las composiciones farmacéuticas en la presente descripción se formulan mediante el uso de uno o más portadores aceptables fisiológicamente, lo que incluye excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los agentes activos en preparaciones que se usan farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración seleccionada. Se encuentra un resumen de las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Decimonoventa Edición (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Edición. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999).

55 Una composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede comprender, además, un(os) diluyente(s), excipiente(s) o portador(es) aceptable(s) farmacéuticamente. En algunas, las composiciones farmacéuticas incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o agentes emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, las composiciones farmacéuticas también contienen otras sustancias valiosas terapéuticamente.

60 Una composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede administrarse a un sujeto mediante cualquier vía de administración adecuada, lo que incluye, pero no se limita a, la administración parenteral (intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular, intratecal, intravítrea, infusión o local).

65 Las formulaciones adecuadas para la inyección intramuscular, subcutánea, peritumoral o intravenosa incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles aceptables farmacéuticamente, y polvos

estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, cremofor y similares), mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como etil oleato. La fluidez apropiada se mantiene, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. Las formulaciones adecuadas para la inyección subcutánea contienen, además, aditivos opcionales tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispensadores.

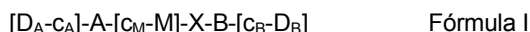
Para las inyecciones intravenosas, un agente activo se formula opcionalmente en soluciones acuosas, preferentemente en tampones compatibles fisiológicamente tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico.

Las inyecciones parenterales implican opcionalmente inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se presentan opcionalmente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampulas o en contenedores de múltiples dosis, con un conservante añadido. En algunas modalidades, la composición farmacéutica descrita en la presente descripción está en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos, y contiene agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de un agente activo en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones se preparan opcionalmente como suspensiones de inyección oleosas apropiadas.

La composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. En forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de un agente activo descrito en la presente descripción. La dosificación unitaria puede presentarse en forma de un empaque que contiene cantidades discretas de la formulación. Los ejemplos no limitantes son tabletas o cápsulas empacadas, y polvos en viales o ampollas. Las composiciones de suspensión acuosa pueden empacarse en contenedores de dosis única no resellables. Alternativamente, pueden usarse contenedores resellables de dosis múltiple, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. Solamente a manera de ejemplo, las formulaciones para inyección parenteral se presentan en forma de dosificación unitaria, que incluye, pero no se limitan a ampulas, o en contenedores de dosis múltiples, con la adición de un conservante. Métodos de uso

Las moléculas de suministro selectivo de Fórmula I permiten el suministro dirigido de agentes terapéuticos y/o agentes para la obtención de imágenes a células y/o tejidos específicos. Las moléculas comprenden una secuencia peptídica básica (B) que se diseña para transportarse a través de una membrana celular, una secuencia peptídica ácida (A) que inhibe la captación del péptido B en células, un enlazador X que puede escindirse en condiciones específicas, restos de carga (al menos D_A y D_B) unidos a los péptidos A y B, o X y un portador macromolecular. La escisión del enlazador X libera el péptido B del péptido A y permite el transporte del péptido B (y cualquier carga unida a este) a través de una membrana celular. Las moléculas de suministro selectivo de Fórmula I permiten el suministro dirigido de una o más cargas (por ejemplo, agentes terapéuticos o agentes para la obtención de imágenes) a un tejido celular.

Se describen en la presente descripción métodos para suministrar carga a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



en donde,

X es un enlazador escindible;

A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;

B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;

C_A, C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es una macromolécula; y

D_A y D_B se seleccionan cada uno independientemente de un agente para la obtención de imágenes y un terapéutico; y

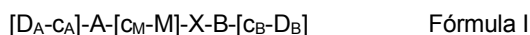
en donde [C_M-M] se une a cualquier posición en A o X, [D_A-C_A] se une a cualquier aminoácido en A, y [C_B-D_B] se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de aminoácidos ácidos en A. En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3). En algunas moléculas, B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 3). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L

aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas modalidades, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_A es lisina. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina.

En algunas moléculas, X es escindible por una proteasa. En algunas moléculas, X es escindible por una metaloproteínasa de la matriz. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunas moléculas, X comprende un enlace peptídico. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas modalidades, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, M se selecciona de una proteína, un polímero natural, un polímero sintético o un dendrímero. En algunas moléculas, M se selecciona de dextrano, un polímero de PEG, albúmina o sus combinaciones. En algunas moléculas, M es un PEG. En algunas moléculas, M se selecciona de PEG 5 kDa, PEG 12 kDa, PEG 20 kDa, PEG 30 kDa y PEG 40 kDa. En algunas moléculas, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG. En algunas moléculas, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia. En algunas moléculas, la molécula de Fórmula I es: SDM-14, SDM-15, SDM-23, SDM-24, SDM-25, SDM-26, SDM-27, SDM-32 o SDM-35.

Se describen en la presente descripción métodos para suministrar carga a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



en donde,

X es un enlazador escindible;

A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;

B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

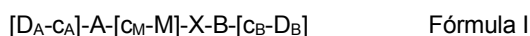
M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B se seleccionan cada uno independientemente de agentes para la obtención de imágenes y agentes terapéuticos; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A, y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas modalidades, A y B no tienen un número igual de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas modalidades, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de aminoácidos ácidos en A. En algunas modalidades, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3). En algunas modalidades, B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas modalidades, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas modalidades, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente de 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_A es lisina. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X es escindible por una proteasa. En algunas moléculas, X es escindible por

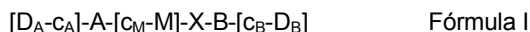
- una metaloproteinasa de la matriz. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunas moléculas, X comprende un enlace peptídico. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYYA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12).
- 15 Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, métodos para suministrar carga a un tejido de interés, que comprenden poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



- 20 en donde,
- X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;
 - A es un péptido con una secuencia que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3);
 - B es un péptido con una secuencia que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4);
 - C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;
 - 25 M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y
 - D_A y D_B se seleccionan independientemente de agentes para la obtención de imágenes y agentes terapéuticos;
 - y
- en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

- 30 En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1).

- 45 Se describen en la presente descripción métodos para suministrar carga a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



- 50 en donde,
- X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;
 - A es un péptido con una secuencia que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5);
 - B es un péptido con una secuencia que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6);
 - C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;
 - 55 M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y
 - D_A y D_B se seleccionan independientemente de agentes para la obtención de imágenes y agentes terapéuticos;
 - y
- en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

- 60 En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas

moléculas, c_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, c_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7).

Se describen en la presente descripción métodos para suministrar carga a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:

10 $[D_A-C_A]-A-[C_M-M]-X-B-[C_B-D_B]$ Fórmula I

en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 13);

15 B es un péptido con una secuencia que comprende 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 14);

c_A , c_B y c_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B se seleccionan independientemente de agentes para la obtención de imágenes y agentes terapéuticos;

20 y en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, c_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, c_B es D-cisteína. En algunas moléculas, c_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, c_A es D-glutamato. En algunas moléculas, c_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, c_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7).

35 Tejido de interés

El tejido de interés puede ser tejido canceroso (o cáncer). El tejido canceroso puede ser: tejido de cáncer de mama, tejido de cáncer de colon, tejido de carcinoma de células escamosas, tejido de cáncer de próstata, tejido de melanoma o tejido de cáncer de tiroides. El tejido canceroso puede ser tejido de cáncer de mama. El tejido canceroso puede ser tejido de cáncer de colon.

El cáncer puede ser cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma relacionado con el SIDA), cáncer anal, carcinoma de célula basal, cáncer de los conductos biliares (por ejemplo, extrahepático), cáncer de vejiga, cáncer de hueso (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer endometrial (por ejemplo, cáncer uterino), ependimoma, cáncer esofágico, cáncer ocular (por ejemplo, melanoma y retinoblastoma intraocular), cáncer gástrico (estómago), tumor de células germinales, (por ejemplo, extracraneal, extragonadal, ovárico), cáncer de cabeza y cuello, leucemia, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, tumor de pituitaria, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de piel, cáncer de intestino delgado, cáncer de células escamosas, cáncer testicular, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer uretral y trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD, por sus siglas en inglés).

55 El cáncer puede ser un cáncer linfoide (por ejemplo, linfoma).

El cáncer puede ser un cáncer de células B. El cáncer puede ser cánceres de células B precursoras (por ejemplo, leucemia/linfoma B linfoblástico precursor) y cánceres de células B periféricas (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica/leucemia prolinfocítica/linfoma linfocítico pequeño (linfocítico pequeño (SL) NHL) de células B), linfoma linfoplasmacitoide/inmunocitoma, linfoma de células mantel, linfoma de folículo central, linfoma folicular (por ejemplo, grados citológicos: I (células pequeñas), II (células mixtas pequeñas y grandes), III (células grandes) y/o subtipo: difuso y predominantemente del tipo de célula pequeña), linfoma de grado bajo/linfoma folicular no Hodgkin (NHL), NHL de grado intermedio/folicular, linfoma de células B zona marginal (por ejemplo, extranodal (por ejemplo, células B de tipo MALT +/- monocitoides) y/o nodal (por ejemplo, células B +/- monocitoides)), linfoma de la zona marginal esplénica (por ejemplo, linfocitos vellosos), leucemia de células pilosas, plasmacitoma/mieloma de células plasmáticas (por ejemplo, mieloma y mieloma múltiple), linfoma difuso de células B grandes (por ejemplo, linfoma primario mediastínico (tímico) de células B),

NHL difuso de grado intermedio, linfoma de Burkitt, linfoma de células B de grado alto, NHL inmunoblástico de grado alto similar a Burkitt, NHL linfoblástico de grado alto, NHL de células pequeñas no divididas de grado alto, NHL de enfermedad voluminosa, linfoma relacionado con el SIDA y macroglobulinemia de Waldenstrom).

5 El cáncer puede ser un cáncer de células T y/o un cáncer de células NK putativo. El cáncer puede ser un cáncer precursor de células T (linfoma/leucemia linfoblástica T precursora) y cánceres de células T y NK periféricas (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica/leucemia prolinfocítica de células T y leucemia linfocítica granular grande (LGL) (por ejemplo, similar de células T y/o similar de células NK), linfoma cutáneo de células T (por ejemplo, micosis fungoide/síndrome de Sezary),
10 linfomas primarios inespecíficos de células T (por ejemplo, categorías citológicas (por ejemplo, células de tamaño medio, mixta de células medianas y grandes), células grandes, células linfoepiteloideas, linfoma de células T subtipo hepatoesplénico y linfoma de células T subcutáneo paniculítico), linfoma de células T angioinmunoblástico (AILD, por sus siglas en inglés), linfoma angiocéntrico, linfoma de células T intestinal (por ejemplo, enteropatía asociada +/-), linfoma/leucemia de células T en adultos (ATL, por sus siglas en inglés), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, similares de células CD30 +, T y nulas), linfoma anaplásico de células grandes y
15 similares a Hodgkin).

El cáncer puede ser la enfermedad de Hodgkin.

20 El cáncer puede ser leucemia. El cáncer puede ser leucemia mielocítica I crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica y leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielóide aguda, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (por ejemplo, mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia).

25 El cáncer puede ser un tumor líquido o plasmacitoma. El cáncer puede ser plasmacitoma extramedular, mieloma solitario y mieloma múltiple. El plasmacitoma puede ser mieloma múltiple.

El cáncer puede ser cáncer de pulmón.

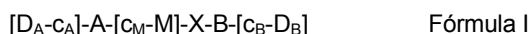
30 El cáncer puede ser cáncer de próstata. El cáncer de próstata puede ser un adenocarcinoma. El cáncer de próstata puede ser un sarcoma, tumor neuroendocrino, cáncer de células pequeñas, cáncer ductal o un linfoma. En algunas modalidades, el cáncer de próstata es cáncer de próstata en estadio A (el cáncer no puede sentirse durante un examen rectal). El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata en estadio B (es decir, el tumor involucra más tejido dentro de la próstata, puede sentirse durante un examen rectal, o puede encontrarse con una biopsia que se realiza debido a un nivel alto de PSA). El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata en estadio C (es decir, el cáncer se diseminó fuera de la próstata a los tejidos cercanos). El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata en estadio D. El cáncer de próstata puede ser
35 cáncer de próstata independiente de andrógenos (AIPC por sus siglas en inglés). El cáncer de próstata puede ser un cáncer de próstata dependiente de andrógenos. El cáncer de próstata puede ser refractario a la terapia hormonal. El cáncer de próstata puede ser refractario sustancialmente a la terapia hormonal. El cáncer de próstata puede ser refractario a la quimioterapia. El cáncer de próstata es cáncer de próstata metastásico. El individuo puede ser un ser humano que
40 tiene un gen, una mutación genética o un polimorfismo asociado con el cáncer de próstata (por ejemplo, RNASEL/HPC1, ELAC2/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MIC-1, TLR4 y PTEN) o tiene una o más copias extra de un gen asociado con cáncer de próstata. El cáncer de próstata puede ser HER2 positivo. El cáncer de próstata puede ser HER2 negativo.

45 El cáncer puede tener metástasis y se caracteriza por células tumorales circulantes.

Usos en imagenología

50 Las moléculas de suministro selectivo de fórmula I permiten el suministro dirigido de agentes para la obtención de imágenes a células y/o tejidos específicos (por ejemplo, tejidos cancerosos). Las moléculas comprenden una secuencia peptídica básica (B) que se diseña para ser transportada a través de una membrana celular o retenida por el tejido, una secuencia peptídica ácida (A) que inhibe la captación y retención del péptido B en células, un enlazador X que puede escindir en condiciones específicas, restos de agentes para la obtención de imágenes unidos a los péptidos A y B, o X y un portador macromolecular. La escisión del enlazador X libera el péptido B del péptido A y permite el transporte del
55 péptido B (y cualquier resto de agente para la obtención de imágenes unido a este) a través de una membrana celular o la retención de B en el tejido. Las moléculas de suministro selectivo de Fórmula I permiten el suministro dirigido de uno o más agentes para la obtención de imágenes a una célula o tejido. En algunas modalidades, el suministro dirigido de un agente para la obtención de imágenes a una célula o tejido permite al profesional médico visualizar/representar un tejido específico.

60 Se describen en la presente descripción, métodos para suministrar agentes para la obtención de imágenes a un tejido de interés, que comprenden poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



65 en donde,

X es un enlazador escindible;

A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;

B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

5 M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son cada uno independientemente un agente para la obtención de imágenes; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

- 10 En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de aminoácidos ácidos en A. En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3). En algunas moléculas, B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_A es lisina. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X es escindible por una proteasa. En algunas moléculas, X es escindible por una metaloproteínasa de la matriz. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunas moléculas, X comprende un enlace peptídico. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas modalidades, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG. En algunas moléculas, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia.

Se describen en la presente descripción, métodos para suministrar agentes para la obtención de imágenes a un tejido de interés, que comprenden poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:

50 $[D_A-C_A]-A-[C_M-M]-X-B-[C_B-D_B]$ Fórmula I

en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteínasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3);

55 B es un péptido con una secuencia que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4);

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

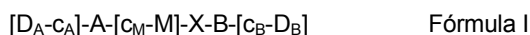
D_A y D_B son cada uno independientemente un agente para la obtención de imágenes; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente

de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, c_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, c_B es D-cisteína. En algunas moléculas, c_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, c_A es D-glutamato. En algunas moléculas, c_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, c_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG. En algunas moléculas, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia.

Se describen en la presente descripción, métodos para suministrar agentes para la obtención de imágenes a un tejido de interés, que comprenden poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5);

B es un péptido con una secuencia que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6);

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

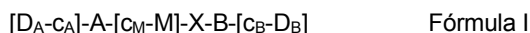
M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son cada uno independientemente un agente para la obtención de imágenes; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A, y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, c_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG. En algunas moléculas, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia.

Se describen en la presente descripción, métodos para suministrar agentes para la obtención de imágenes a un tejido de interés, que comprenden poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 13);

B es un péptido con una secuencia que comprende 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 14);

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

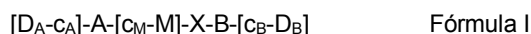
D_A y D_B son cada uno independientemente un agente para la obtención de imágenes; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A, y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido

que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG. En algunas moléculas, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia.

Se describe en la presente descripción, en ciertas modalidades, métodos para suministrar un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía Försters/de resonancia fluorescente con el otro a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



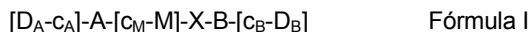
en donde,

X es un enlazador escindible;
 A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;
 B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;
 C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;
 M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y
 D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro; y
 en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de aminoácidos ácidos en A. En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos. En algunas moléculas, B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas. En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas. En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_A es lisina. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X es escindible por una proteasa. En algunas moléculas, X es escindible por una metaloproteína de la matriz. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunas moléculas, X comprende un enlace peptídico. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas

moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG. En algunas moléculas, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia.

Se describen en la presente descripción métodos para suministrar un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía Forsters/de resonancia fluorescente con el otro a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3);

B es un péptido con una secuencia que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4);

C_A, C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

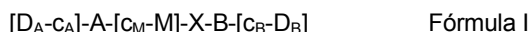
M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Forsters con el otro; y

en donde [C_M-M] se une a cualquier posición en A o X, [D_A-C_A] se une a cualquier aminoácido en A, y [C_B-D_B] se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas modalidades, D_A y D_B son Cy5 y Cy7.

Se describen en la presente descripción métodos para suministrar un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía Forsters/de resonancia fluorescente con el otro a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5);

B es un péptido con una secuencia que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6);

C_A, C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

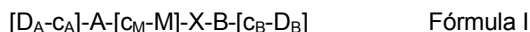
D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro; y

en donde [C_M-M] se une a cualquier posición en A o X, [D_A-C_A] se une a cualquier aminoácido en A y [C_B-D_B] se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos

RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye 750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG.

- 5 Se describen en la presente descripción métodos para suministrar un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



10

en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 13);

B es un péptido con una secuencia que comprende 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 14);

- 15 C_A, C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Forsters con el otro; y

- 20 en donde [C_M-M] se une a cualquier posición en A o X, [D_A-C_A] se une a cualquier aminoácido en A, y [C_B-D_B] se une a cualquier aminoácido en B.

25

En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A, C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende el aminoácido DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG.

35

40

Se describen en la presente descripción métodos para suministrar un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con SDM-14.

45

Se describen en la presente descripción métodos para suministrar un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con SDM-15.

Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, métodos para suministrar un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con SDM-23.

50

Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, métodos para suministrar un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con SDM-24.

55

Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, métodos para suministrar un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con SDM-25.

60

Se describen en la presente descripción métodos para suministrar un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con SDM-26.

Se describen en la presente descripción, en determinadas modalidades, métodos para suministrar un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con SDM-27.

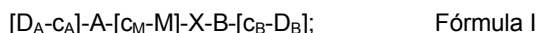
65

Se describen en la presente descripción métodos para suministrar un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con SDM-32.

- 5 Se describen en la presente descripción métodos para suministrar un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con SDM-35.

10 Se describen en la presente descripción métodos para visualizar un tejido de interés en un individuo que lo necesita, que comprenden:

- (a) administrar al individuo una molécula de Fórmula I que se localiza hacia el tejido de interés en el individuo,



15 en donde,

X es un enlazador escindible;

A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;

B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

20 M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son cada uno independientemente un agente para la obtención de imágenes; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B; y

- (b) visualizar al menos uno de los agentes para la obtención de imágenes.

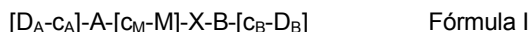
25

El tejido puede ser canceroso. El tejido canceroso puede ser tejido de cáncer de mama, tejido de cáncer colorrectal, tejido de carcinoma de células escamosas, tejido de cáncer de próstata, tejido de melanoma o tejido de cáncer de tiroides. La célula o tejido canceroso puede ser tejido de cáncer de mama. La célula o tejido canceroso puede ser tejido de cáncer de colon. El método puede comprender, además, eliminar quirúrgicamente el tejido de interés del individuo. El margen quirúrgico que rodea el tejido de interés puede disminuirse. El método puede comprender, además, preparar una muestra de tejido a partir de la célula o tejido de interés eliminado. El método puede comprender, además, la estadificación del tejido canceroso. En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de aminoácidos ácidos en A. En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3). En algunas moléculas, B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son independientemente de 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -aminoácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_A es lisina. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X es escindible por una proteasa. En algunas moléculas, X es escindible por una metaloproteína de la matriz. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunas moléculas, X comprende un enlace peptídico. En algunas modalidades, X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas modalidades, D_A y D_B son Cy5

e ICG. El método puede comprender, además, visualizar la transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters entre D_A y D_B . En algunas moléculas, D_A y D_B son un resto fluorescente y un resto extintor de fluorescencia. La molécula puede seleccionarse de: SDM-14, SDM-15, SDM-23, SDM-24, SDM-25, SDM-26, SDM-27, SDM-32, y SDM-35.

5 Se describen en la presente descripción métodos para visualizar un tejido de interés en un individuo que lo necesita, que comprenden:

(a) administrar al individuo una molécula de Fórmula I que se localiza hacia el tejido de interés en el individuo,



10

en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3);

15

B es un péptido con una secuencia que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4);

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

20

D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Forsters con el otro; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A, y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B; y

(b) visualizar al menos uno de los agentes para la obtención de imágenes.

25

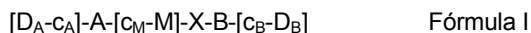
En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALAWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas modalidades, D_A y D_B son Cy5 y Cy7.

40

Se describen en la presente descripción métodos para visualizar un tejido de interés en un individuo que lo necesita, que comprenden:

(a) administrar al individuo una molécula de Fórmula I que se localiza en el tejido de interés en el individuo,:

45



en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

50

A es un péptido con una secuencia que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5);

B es un péptido con una secuencia que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6);

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

55

D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Forsters con el otro; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A, y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B; y

(b) visualizar al menos uno de los agentes para la obtención de imágenes.

60

En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es

65

cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, c_A es D-glutamato. En algunas moléculas, c_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, c_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG.

Se describen en la presente descripción métodos para visualizar un tejido de interés en un individuo que lo necesita, que comprenden:

(a) administrar al individuo una molécula de Fórmula I que se localiza en el tejido de interés en el individuo,:

[D_A - c_A]-A-[c_M -M]-X-B-[c_B - D_B] Fórmula I

en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;
A es un péptido con una secuencia que comprende 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 13);

B es un péptido con una secuencia que comprende 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 14);

c_A , c_B y c_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro; y

en donde [c_M -M] se une a cualquier posición en A o X, [D_A - c_A] se une a cualquier aminoácido en A, y [c_B - D_B] se une a cualquier aminoácido en B; y

(b) visualizar al menos uno de los agentes para la obtención de imágenes.

En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, c_A , c_B y c_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, c_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, c_B es D-cisteína. En algunas moléculas, c_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, c_A es D-glutamato. En algunas moléculas, c_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, c_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 y Cy7. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye750. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e IRDye800. En algunas moléculas, D_A y D_B son Cy5 e ICG.

Se describen en la presente descripción métodos para visualizar un tejido de interés en un individuo que lo necesita, que comprende, (a) administrar SDM-14 al individuo, y (b) visualizar al menos uno de los agentes para la obtención de imágenes.

Se describen en la presente descripción métodos para visualizar un tejido de interés en un individuo que lo necesita, que comprende, (a) administrar SDM-15 al individuo, y (b) visualizar al menos uno de los agentes para la obtención de imágenes.

Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, métodos para visualizar un tejido de interés en un individuo que lo necesita, que comprende, (a) administrar SDM-23 al individuo, y (b) visualizar al menos uno de los agentes para la obtención de imágenes.

Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, métodos para visualizar un tejido de interés en un individuo que lo necesita, que comprende, (a) administrar SDM-24 al individuo, y (b) visualizar al menos uno de los agentes para la obtención de imágenes.

Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, métodos para visualizar un tejido de interés en un individuo que lo necesita, que comprende, (a) administrar SDM-25 al individuo, y (b) visualizar al menos uno de los agentes para la obtención de imágenes.

5 Se describen en la presente descripción, métodos para visualizar un tejido de interés en un individuo que lo necesita, que comprende, (a) administrar SDM-26 al individuo, y (b) visualizar al menos uno de los agentes para la obtención de imágenes.

10 Se describen en la presente descripción, en ciertas modalidades, métodos para visualizar un tejido de interés en un individuo que lo necesita, que comprende, (a) administrar SDM-27 al individuo, y (b) visualizar al menos uno de los agentes para la obtención de imágenes.

15 Se describen en la presente descripción métodos para visualizar un tejido de interés en un individuo que lo necesita, que comprende, (a) administrar SDM-32 al individuo, y (b) visualizar al menos uno de los agentes para la obtención de imágenes.

20 Se describen en la presente descripción métodos para visualizar un tejido de interés en un individuo que lo necesita, que comprende, (a) administrar SDM-35 al individuo, y (b) visualizar al menos uno de los agentes para la obtención de imágenes.

25 El suministro dirigido de un agente para la obtención de imágenes a una célula o tejido permite a un profesional médico visualizar/representar un tejido específico (por ejemplo, tejido canceroso). El suministro dirigido de un agente para la obtención de imágenes a una célula o tejido permite a un profesional médico eliminar (o, extirpar quirúrgicamente) el tejido de interés (por ejemplo, tejido canceroso). El suministro dirigido de un agente para la obtención de imágenes a una célula o tejido permite a un profesional médico eliminar (o, extirpar quirúrgicamente) el tejido de interés (por ejemplo, tejido canceroso) con una disminución en los márgenes quirúrgicos. El suministro dirigido de un agente para la obtención de imágenes a una célula o tejido permite a un profesional médico eliminar (o extirpar quirúrgicamente) un tumor/tejido canceroso y disminuye la posibilidad de que parte del tumor/tejido canceroso no se elimine. El suministro dirigido de un agente para la obtención de imágenes a una célula o tejido permite a un profesional médico citorreducir al máximo un tumor/tejido canceroso. El suministro dirigido de un agente para la obtención de imágenes al tejido mamario canceroso disminuye las posibilidades de operaciones innecesarias y reoperaciones.

35 El suministro dirigido de un agente para la obtención de imágenes a una célula o tejido permite a un profesional médico obtener muestras más precisas (por ejemplo, biopsia (por ejemplo, biopsia por escisión, biopsia por incisión, biopsia por aspiración o biopsia por aguja)) del tejido de interés (por ejemplo, tejido canceroso). El suministro dirigido de un agente para la obtención de imágenes a una célula o tejido permite a un profesional médico visualizar/representar un tejido específico (por ejemplo, tejido canceroso) dentro de un tejido extirpado que contiene tejido sano. Habilitar la identificación del tejido objetivo (por ejemplo, tejido canceroso) puede guiar al patólogo en cuanto a la sección de la evaluación patológica y disminuye las posibilidades de que un patólogo pase por alto tejido no sano (por ejemplo, tejido canceroso) y muestree tejido sano que puede producir un falso negativo. El tejido (por ejemplo, tejido canceroso) eliminado después del uso de un compuesto de Fórmula I puede usarse para preparar una sección o lámina portaobjeto de patología. El tejido canceroso eliminado después del uso de un compuesto de Fórmula I puede usarse para preparar una sección o lámina portaobjeto de patología que se usa para diagnosticar un tejido como maligno o benigno.

45 El suministro dirigido de un agente para la obtención de imágenes al tejido mamario canceroso permite a un profesional médico estadificar con precisión el cáncer, lo que permite tomar decisiones sobre el tratamiento médico. El suministro dirigido de un agente para la obtención de imágenes al tejido canceroso permite a un profesional médico observar el tamaño de un tumor (tejido canceroso) o la diseminación (por ejemplo, lesiones metastásicas) de tejido canceroso. El suministro dirigido de un agente para la obtención de imágenes a una célula o tejido permite a un profesional médico diseñar un régimen de tratamiento eficaz.

50 Una molécula de suministro selectivo de acuerdo con la Fórmula I que comprende un agente para la obtención de imágenes puede emplearse en cirugía guiada. Las moléculas de suministro selectivo descritas en la presente descripción se localizan preferentemente en tejidos cancerosos, u otros tejidos patológicos con actividad de proteasa regulada positivamente (por ejemplo, tejidos que experimentan respuesta inflamatoria). Puede emplearse una molécula de suministro selectivo de acuerdo con la Fórmula I que comprende un agente para la obtención de imágenes en una cirugía guiada para eliminar el cáncer colorrectal. La cirugía guiada que emplea la molécula de suministro selectivo permite a un cirujano extirpar tan poco tejido sano (es decir, no canceroso) como sea posible. La cirugía guiada que emplea la molécula de suministro selectivo permite a un cirujano visualizar y extirpar más tejido canceroso de lo que el cirujano habría podido extirpar sin la presencia de la molécula de suministro selectivo. La cirugía puede ser cirugía guiada por fluorescencia.

Agentes para la obtención de imágenes

65 Un agente para la obtención de imágenes puede ser un colorante. Un agente para la obtención de imágenes puede ser un resto fluorescente. Un resto fluorescente puede seleccionarse de: una proteína fluorescente, un péptido fluorescente, un colorante fluorescente, un material fluorescente o sus combinaciones.

Todos los restos fluorescentes se abarcan dentro del término "resto fluorescente." Los ejemplos específicos de restos fluorescentes proporcionados en la presente descripción son ilustrativos y no pretenden limitar los restos fluorescentes para su uso con las moléculas de direccionamiento descritas en la presente descripción.

Los ejemplos de colorantes fluorescentes incluyen, pero no se limitan a, xantenos (por ejemplo, rodaminas, rodoles y fluoresceínas, y sus derivados); bimanos; cumarinas y sus derivados (por ejemplo, umbeliferona y aminometil cumarinas); aminas aromáticas (por ejemplo, dansilo; colorantes de escuarato); benzofuranos; cianinas fluorescentes; indocarbocianinas; carbazoles; dicianometileno piranos; polimetino; oxabenzantrano; xanteno; pirilio; carbostilo; perileno; acridona; quinacridona; rubreno; antraceno; coroneno; fenantreceno; pireno; butadieno; estilbeno; porfirina; ftalocianina; complejos de quelato de metal lantánido; complejos de quelatos de metales de tierras raras; y derivados de dichos colorantes.

Los ejemplos de colorantes de fluoresceína incluyen, pero no se limitan a, 5-carboxifluoresceína, fluoresceína-5-isotiocianato, fluoresceína-6-isotiocianato y 6-carboxifluoresceína.

Los ejemplos de colorantes de rodamina incluyen, pero no se limitan a, tetrametilrodamina-6-isotiocianato, 5-carboxitetrametilrodamina, derivados de 5-carboxirodol, tetrametil y tetraetil rodamina, difenildimetil y difenildietil rodamina, dinaftil rodamina, cloruro de sulfonilo de rodamina 101 (vendido con el nombre comercial de TEXAS RED®).

Ejemplos de colorantes de cianina incluyen, pero no se limitan a, Cy3, Cy3B, Cy3.5, Cy5, Cy5.5, Cy7, IRDYE680, Alexa Fluor 750, IRDye800CW, ICG.

Los ejemplos de péptidos fluorescentes incluyen GFP (Proteína Fluorescente Verde) o derivados de GFP (por ejemplo, EBFP, EBFP2, Azurite, mKalamal, ECFP, Cerulean, CyPet, YFP, Citrine, Venus, YPet).

Los marcadores fluorescentes se detectan por cualquier método adecuado. Por ejemplo, un marcador fluorescente puede detectarse mediante la excitación del fluorocromo con la longitud de onda de luz apropiada y mediante la detección de la fluorescencia resultante, por ejemplo, por microscopía, inspección visual, a través de una película fotográfica, mediante el uso de detectores electrónicos tales como dispositivos de carga acoplada (CCD), fotomultiplicadores, etcétera.

El agente para la obtención de imágenes puede marcarse con un isótopo emisor de positrones (por ejemplo, ^{18}F) para la tomografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), isótopo de rayos gamma (por ejemplo, $^{99\text{m}}\text{Tc}$) para la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés), o una molécula o nanopartícula paramagnética (por ejemplo, quelato de Gd^{3+} o nanopartícula de magnetita recubierta) para la obtención de imágenes por resonancia magnética (RMI, por sus siglas en inglés).

El agente para la obtención de imágenes puede marcarse con: un quelato de gadolinio, una partícula de óxido de hierro, una partícula superparamagnética de óxido de hierro, una partícula paramagnética ultrapequeña, un quelato de manganeso o un agente que contenga galio.

Los ejemplos de quelatos de gadolinio incluyen, pero no se limitan a, ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA, por sus siglas en inglés), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA, por sus siglas en inglés) y ácido 1,4,7-triazaciclononano-N,N',N"-triacético (NOTA, por sus siglas en inglés).

El agente para la obtención de imágenes puede ser un fluoróforo infrarrojo cercano para imágenes cercanas al infrarrojo (IR cercano), una luciferasa (luciérnaga, bacteria o celenterado) u otra molécula luminiscente para la obtención de imágenes por bioluminiscencia, o una vesícula rellena de perfluorocarbono para ultrasonido.

El agente para la obtención de imágenes puede ser una sonda nuclear. El agente para la obtención de imágenes puede ser una sonda de radionúclido SPECT o PET. La sonda de radionúclidos puede seleccionarse de: un quelato de tecnecio, un quelato de cobre, un flúor radiactivo, un yodo radiactivo, un quelato de indio.

Los ejemplos de quelatos de Tc incluyen, pero no se limitan a, HYNIC, DTPA y DOTA.

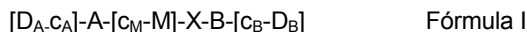
El agente para la obtención de imágenes puede contener un resto radiactivo, por ejemplo, un isótopo radiactivo tal como isótopos radiactivos de Lu, ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi , ^{32}P , ^{64}Cu , y otros.

Usos terapéuticos

Las moléculas de suministro selectivo de Fórmula I permiten el suministro dirigido de agentes terapéuticos a células y/o tejidos específicos (por ejemplo, tejidos cancerosos). Las moléculas comprenden una secuencia peptídica básica (B) que se diseña para transportarse a través de una membrana celular, una secuencia peptídica ácida (A) que inhibe la captación del péptido B en las células, un enlazador X que puede escindirse en condiciones específicas, agentes terapéuticos unidos a los péptidos A y B, o X y un portador macromolecular. La escisión del enlazador X libera el péptido B del péptido A y permite el transporte del péptido B (y cualquier agente terapéutico unido a este) a través de una membrana celular. Las

moléculas de suministro selectivo de fórmula I permiten el suministro dirigido de uno o más agentes terapéuticos a una célula o tejido. El suministro dirigido de un agente terapéutico a una célula o tejido permite a un profesional médico tratar un tejido específico.

- 5 Se describen en la presente descripción métodos para suministrar un agente terapéutico a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



10 en donde,

X es un enlazador escindible;

A es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos;

B es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos;

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

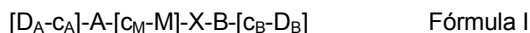
15 M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

al menos uno de D_A y D_B es independientemente un agente terapéutico; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

20 En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, el número de aminoácidos básicos en B es mayor que el número de aminoácidos ácidos en A. En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3). En algunas modalidades, B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3) y B es un péptido que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4). En algunas moléculas, A es un péptido que comprende 5 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 5) y B es un péptido que comprende 8 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 6). En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas modalidades, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -amino ácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_A es lisina. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X es escindible por una proteasa. En algunas moléculas, X es escindible por una metaloproteínasa de la matriz. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos que es escindible por MMP2, MMP7, MMP9 o MMP14. En algunas moléculas, X comprende un enlace peptídico. En algunas moléculas, X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7), ESPAYYTA (sec. con núm. de ident.: 8), DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9), PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10), RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11) y RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos DPRSFL (sec. con núm. de ident.: 9). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PPRSFL (sec. con núm. de ident.: 10). En algunas modalidades, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLKL (sec. con núm. de ident.: 11). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RLQLK(Ac) (sec. con núm. de ident.: 12).

Se describen en la presente descripción métodos para suministrar un agente terapéutico a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteínasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 5 o 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 3);

B es un péptido con una secuencia que comprende 8 o 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 4);

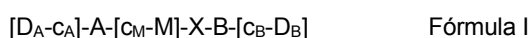
C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y al menos uno de D_A y D_B es independientemente un agente terapéutico; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, A y B no tienen igual número de aminoácidos ácidos y básicos. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1).

Se describen en la presente descripción métodos para suministrar un agente terapéutico a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 5 glutamatos consecutivos;

B es un péptido con una secuencia que comprende 8 argininas consecutivas;

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

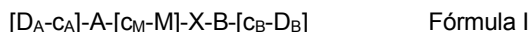
M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

al menos uno de D_A y D_B es independientemente un agente terapéutico; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7).

Se describen en la presente descripción métodos para suministrar un agente terapéutico a un tejido de interés, lo que comprende poner en contacto el tejido de interés con una molécula de Fórmula I:



en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que comprende 9 glutamatos consecutivos (sec. con núm. de ident.: 13);

B es un péptido con una secuencia que comprende 9 argininas consecutivas (sec. con núm. de ident.: 14);

C_A , C_B y C_M comprende cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG); y

al menos uno de D_A y D_B es independientemente un agente terapéutico; y

en donde $[C_M-M]$ se une a cualquier posición en A o X, $[D_A-C_A]$ se une a cualquier aminoácido en A y $[C_B-D_B]$ se une a cualquier aminoácido en B.

En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente 0-1 aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas moléculas, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas

moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas moléculas, X comprende la secuencia de aminoácidos RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7).

- 5 El suministro dirigido de un agente terapéutico a una célula o tejido permite que un profesional médico trate un tejido específico (por ejemplo, tejido canceroso). El suministro dirigido de un agente terapéutico a una célula o tejido disminuye la dosificación del agente terapéutico. El suministro dirigido de un agente terapéutico a una célula o tejido disminuye el contacto del agente terapéutico con el tejido sano. El suministro dirigido de un agente terapéutico a una célula o tejido disminuye los efectos secundarios no deseados que surgen del uso de concentraciones altas de un agente terapéutico o
- 10 contacto. El suministro dirigido de un agente terapéutico a una célula o tejido disminuye los efectos secundarios no deseados que surgen del contacto entre el agente terapéutico y el tejido sano.

Agentes terapéuticos

- 15 Un agente terapéutico puede seleccionarse de: un agente quimioterapéutico, un esteroide, un agente inmunoterapéutico, una terapia dirigida, un agente antiinflamatorio o sus combinaciones.

Un agente terapéutico puede ser un inhibidor de la vía del receptor de células B. Un agente terapéutico puede ser un inhibidor de CD79A, un inhibidor de CD79B, un inhibidor de CD19, un inhibidor de Lyn, un inhibidor de Syk, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de Blnk, un inhibidor de PLC γ , un inhibidor de PKC β o sus combinaciones. En algunas modalidades, un agente terapéutico es un anticuerpo, un inhibidor de señalización del receptor de células B, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de IAP, un inhibidor de mTOR, un radio inmunoterapéutico, un agente que daña el ADN, un inhibidor de proteosoma, un inhibidor de histona deacetilasa, un inhibidor de proteína quinasa, un inhibidor de hedgehog, un inhibidor de Hsp90, un inhibidor de telomerasa, un inhibidor de Jak1/2, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de PKC, un inhibidor de PARP o sus combinaciones. Un agente terapéutico puede seleccionarse entre: clorambucilo, ifosfamida, doxorubicina, mesalazina, talidomida, lenalidomida, temsirolimus, everolimus, fludarabina, fostamatinib, paclitaxel, docetaxel, ofatumumab, rituximab, dexametasona, prednisona, CAL-101, ibritumomab, tositumomab, bortezomib, pentostatina, endostatina, bendamustina, clorambucilo, clometina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, prednimustina, trofosfamida, busulfán, mannosulfán, treosulfán, carbocuna, tiotepa, triaziquona, carmustina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, semustina, estreptozocina, etoglucida, dacarbazina, mitobronitol, pipobroman, temozolomida, metotrexato, permethrexed, pralatrexato, raltitrexed, cladribina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, nelarabina, tioguanina, azacitidina, capecitabina, carmofur, citarabina, decitabina, fluorouracilo, gemcitabina, tegafur, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, etopósido, tenipósido, demecolcina, docetaxel, paclitaxel, paclitaxel poliglumex, trabectedina, dactinomicina, aclarrubicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona, pirarubicina, valrubicina, zorubicina, bleomicina, ixabepilona, mitomicina, plicamicina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, satraplatino, procarbazona, ácido aminolevulínico, efaproxiral, aminolevulinato de metilo, porfímero de sodio, temoporfin, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, alitretinoína, altretamina, amzacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa, bexaroteno, bortezomib, celecoxib, denileukin difitox, estramustina, hidroxycarbamida, irinotecán, lonidamina, masoprocol, miltefosina, mitoguazona, mitotano, oblimersen, pegaspargasa, pentostatina, romidepsina, sitimagene ceradenovec, tiazofurina, topotecan, tretinoína, vorinostat, dietilestilbenol, etinilestradiol, fosfestrol, fosfato de poliestradiol, gestonorona, medroxiprogesterona, megestrol, buserelina, goserelina, leuprorelin, triptorelina, fulvestrant, tamoxifeno, toremifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, formestano, letrozol, vorozol, abarelix, degarelix, diclorhidrato de histamina, mifamurtida, pidotimod, plerixafor, roquinimex, timmopentina, everolimus, gusperimus, leflunomida, ácido micofenólico, sirolimus, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, lenalidomida, metotrexato, talidomida, iobenguane, ancestim, filgrastim, lenograstim, molgramostim, pegfilgrastim, sargramostim, interferón alfa natural, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfacon-1, interferón alfa-n1, interferón beta natural, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, aldesleucina, oprelvequina, vacuna BCG, acetato de glatiramer, diclorhidrato de histamina, inmunocitosina, lentinan, vacuna contra el melanoma, mifamurtida, pegademasa, pidotimod, plerixafor, poli I:C, poli-ICLC, roquinimex, tasonermina, timopentina, abatacept, abetimus, alefacept, inmunoglobulina antilinfocítica (caballo), inmunoglobulina antitumoral (conejo), eculizumab, efalizumab, everolimus, gusperimus, leflunomida, muromab-CD3, ácido micofenólico, natalizumab, sirolimus, adalimumab, afelimomab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, anakinra, basiliximab, canakinumab, daclizumab, mepolizumab, rilonacept, tocilizumab, ustekinumab, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, lenalidomida, metotrexato, talidomida, adalimumab, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, certolizumab pegol, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, ibritumomab tiuxetan, muromonab-CD3, natalizumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, catumaxomab, edrecolomab, ofatumumab, muromab-CD3, afelimomab, golimumab, ibritumomab tiuxetan, abagovomab, adecatumumab, alemtuzumab, anticuerpo monoclonal anti-CD30 Xmab2513, anticuerpo monoclonal anti-MET MetMab, apolizumab, apomab, arcitumomab, anticuerpo biespecífico 2B1, blinatumomab, brentuximab vedotin, pendetida capromab, cixutumumab, claudiximab, conatumumab, dacetuzumab, denosumab, eculizumab, epratuzumab, epratuzumab, ertumaxomab, etaracizumab, figitumumab, fresolimumab, galiximab, ganitumab, gemtuzumab ozogamicina, glembatumumab, ibritumomab, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, lexatumumab, lintuzumab, lintuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, anticuerpo monoclonal CC49, necitumumab, nimotuzumab, ofatumumab, oregovomab, pertuzumab, ramacurimab, ranibizumab, sipilizumab, sonopelizumab, tanezumab, tositumomab, trastuzumab, tremelimumab, tucotuzumab, celmoleukin, veltuzumab, visilizumab, volociximab, zalutumumab, un inhibidor syk (por ejemplo, R788), enzastaurina, dasatinib, erlotinib, everol

imus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, un inhibidor de la angiogénesis (por ejemplo, GT-111, JI-101, R1530), un inhibidor de la quinasa (por ejemplo, AC220, AC480, ACE-041, AMG 900, AP24534, Arry-614, AT7519, AT9283, AV-951, axitinib, AZD1152, AZD7762, AZD8055, AZD8931, bafetinib, BAY 73-4506, BGJ398, BGT226, BI 811283, BI6727, BIBF 1120, BIBW 2992, BMS- 690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101, CEP-11981, CYC116, DCC-2036, dinaciclib, dovitinib lactato, E7050, EMD 1214063, ENMD-2076, fostamatinib disódico, GSK2256098, GSK690693, INCB18424 , INNO-406, JNJ-26483327, JX-594, KX2-391, linifanib, LY2603618, MGCD265, MK-0457, MK1496, MLN8054, MLN8237, MP470, NMS-1116354, NMS-1286937, EN 01919.Na, OSI- 027, OSI-930, inhibidor de Btk, PF-00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903, PF-04554878, PF-04691502, PF-3758309, PHA-739358, PLC3397, progenipoiectin, R547, R763, ramucirumab , regorafenib, RO5185426, SAR103168, S3333333CH 727965, SGI-1176, SGX523, SNS -314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP607, XL147, XL228, XL281RO5126766, XL418, XL765), un inhibidor de la señalización de proteína quinasa activada por mitógeno (por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin o LY294002), adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina, aclarrubicina, acodazol, clorhidrato, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida , amsacrina, anastrozol, antramicina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sódico, bropirimina, busulfán, cactinomina, calusterona, caracemida, carbetímero, carboplatino , carmustina, clorhidrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucilo, ciclemicina, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, clorhidrato de daunorrubicina, decitabina, dexametazona, dezaguanine, mesilato de dezaguanina, diaziadona, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, droloxifeno, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazomicina, edatrexato, clorhidrato de eflornitina, elsamitricina, enloplatino, enpromato, epipropidina, clorhidrato de epirubicina, erbulozol, clorhidrato de esorubicina, estramustina, estramustina fosfato sódica , etanidazol, etopósido, etopósido fosfato, etoprina, clorhidrato de fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, flucitabina, fosquidona, fostriecina sódica, gemcitabina, clorhidrato de gemcitabina, hidroxiurea, clorhidrato de idarrubicina, ifosfamida, iimofosina, interleucina II (incluida la interleucina II recombinante o rIL2), interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a, interferón gamma-1b, iroplatino, clorhidrato de irinotecán, acetato de lanreotida, letrozol, acetato de leuprolida, clorhidrato de liarozol, lometrexol sódico, lomustina, clorhidrato de losoxantrona, masoprocol, maitansina, clorhidrato de mecloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalan, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sódico, metoprina, metureda, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, ácido micofenólico, nocodazoilo, nogalamina, ormaplatino, oxisurano, pegaspargasa, peliomina, pentamustina, sulfato de peplomina, perfosfamida, pipobroman, piposulfan, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer sódico, porfiromicina, prednimustina, clorhidrato de procarbazona, puromicina, clorhidrato de puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, clorhidrato de safingol, semustina, simtrazeno, sparfosato sódico, sparsomicina, clorhidrato de espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tecogalan sódico, tegafur, clorhidrato de teloxantrona, temoporfina, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, citrato de toremifeno, acetato de trestolona, fosfato de triciribina, trimetrexato, glucuronato de trimetrexato, triptorelina, clorhidrato de tubulozol, mostaza de uracilo, uredepa, vapreotida, verteporfina , sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinapridina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, tartrato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatina, clorhidrato de zorrubicina. En algunas modalidades, un agente terapéutico se selecciona de: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3, 5-etiniluracilo, abiraterona, aclarrubicina, aciclovir, adecypenol, adozelesina, aldesleucina, antagonistas de ALL-TK, altretamina, ambamustina, amidox, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, andrografolida, inhibidores de la angiogénesis, antagonista D, antagonista G, antarelix, proteína morfogenética anti-dorsalizante-1, antiandrógeno, carcinoma prostático, antiestrógeno, antineoplaston, oligonucleótidos antisentido, glicinato de afidicolina, moduladores del gen de la apoptosis, reguladores de la apoptosis, ácido apurínico, ara-CDP- DL-PTBA, arginina desaminasa, asulacrina, atamestano, atrimustina, axinastatina 1, axinastatina 2, axinastatina 3, azasetrón, azatocina, azatirosina, derivados de baccatin III, balanol, batimastat, antagonistas de BCR/ABL, benzoclorinas, benzoilestaurosperina, derivados de beta lactama, beta -aletina, betaclamicina B, ácido betulínico, inhibidor de bFGF, bicalutamida, bisantreno, bisaziridinilspermina, bisnafida, bistrateno A, bizelesina, breflate, bropirimina, budotitano, butionina sulfoximina, calcipotriol, calfostin C, derivados de la camptotecina, canaripox IL-2, capecitabina, carboxamida-amino-triazol, carboxiamidotriazol, CaRest M3, CARN 700, inhibidor derivado del cartílago, carzelesina, inhibidores de la caseína quinasa (ICOS), castanospermina, cecropin B, cetorelix, clorins, cloroquinaxalina sulfonamida, cicaprost, cis-porfirin, cladribina, análogos de clomifeno, clotrimazol, colismicina A, colismicina B, combretastatina A4, análogo de combretastatina, conagenina, crambescidina 816, crisnatol, criptoficina 8, derivados de criptoficina A, curacina A, ciclopentantraquinona, cicloplatam, cipemina, citarabina ocfosfato, factor citolítico, citostatin, dacliximab, decitabine, dehidrodidemin B, deslorelina, dexametazona, dexifosfamida, dextrazoxano, dexverapamil, diaziadona, didemnin B, didox, dietilnorspermina, dihidro-5-azacitidina, 9-dioxamicina, difenil spiromustina, docosanol, dolasetrón, doxiluridina, droloxifeno, dronabinol, duocarmicin SA, ebselen, ecomustina, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, elemeno, emitefur, epirubicin, epristerida, análogo de estramustina, agonistas de estrógenos, antagonistas de estrógenos, etanidazol, etoposido fosfato, exemestano, fadrozole, fazarabina, fenretinide, filgrastim, finasteride, flavopiridol, flezelastina , flutardona, fludarabina, clorhidrato de fluorodaunorrubicina, forfenimex, formestano, fostriecina, fotemustina, texafirina de gadolinio, nitrato de galio, galocitabina, ganirelix, inhibidores de gelatinasa, gemcitabina, inhibidores de glutatión, hepsulfam, heregulina, hexametileno bisacetamida, hipericina, ácido ibandrónico, idarrubicina, idoxifeno, idramantona, ilmofofina, ilomastat, imidazoacridonas, imiquimod, péptidos inmunoestimulantes, insulina, como por ejemplo inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1, agonistas del interferón,

interferones, interleucinas, iododoxorrubicina, ipomeanol, 4-iroplact, irsogladina, isobengazole, isohomohalicondrin B , itasetron, jasplakinolide, kahalalide F, triacetato de lamellarin-N, lanreotida, leinamicina, lenograstim, sulfato de lentinan, leptostatina, letrozol, factor inhibidor de la leucemia, interferón alfa leucocitario, leuprolida + estrógeno + progesterona, leuprorelina, levamisol, liarozol, análogo de poliamina lineal, péptido disacárido lipófilo, compuestos de platino lipófilos, lissoclinamida 7, lobaplatino, lombricina, lometrexol, lonidamina, losoxantrona, lovastatina, loxoribina, lurtotecan, lutetium texafirina, lisofilina, péptidos líticos, maitansina, manostatina A, marimastat, masoprocol, maspin, inhibidores de matrilisina, inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, menogaril, merbarona, meterelina, metioninasa, metoclopramida, inhibidor de MIF, mifepristona, miltefosina, mirimostin, ARN bicatenario no compatible, mitoguazona, mitolactol, análogos de mitomicina, mitonafida, factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina-saporina, mitoxantrona, mofaroteno, molgramostim, anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana, monofosforil lípido A + pared celular de myobacterium, mopidamol, inhibidor génico de resistencia a múltiples fármacos, terapia supresora de tumores múltiples 1, agente mostaza contra el cáncer, micaperóxido B, extracto de pared celular micobacteriana, miriaporone, N-acetilidinalina, benzamidas N-sustituidas, nafarelina, nagrestip, naloxone + pentazocina, napavina, naphterlina, nartogastim, nedaplatino, nemorubicina, ácido neridróico, endopeptidasa neutral, nilutamida, nisamicina, moduladores de óxido nítrico, antioxidante nítróico, nitulina, O6-bencilguanina, octreótido, okicenona, oligonucleótidos, onapristona, ondansetrón, ondansetrón, oracina, inductor de citocina oral, ormaplatino, osaterona, oxaliplatino, oxaunomicina, palauamina, palmitoilrizoxina, ácido pamidróico, panaxitilol, panomifeno, parabactina, pazelitina, pegaspargase, peldesina, pentosan polisulfato sódico, pentostatina, pentozol, perflubron, perfosfamida, alcohol perillyl, fenazinomicina, fenilacetato, inhibidores de la fosfatasa, picibanil, clorhidrato de pilocarpina, pirarrubicina, piritrexim, placetin A, placetin B, inhibidor del activador del plasminógeno, complejo de platino, compuestos de platino, complejo platino-triamina, porfímero sódico, porfiromicina , prednisona, propil bis-acridona, prostaglandina J2, inhibidores del proteosoma, modulador inmune basado en proteína A, inhibidor de la proteína quinasa C, inhibidores de la proteína quinasa C, microalgas, inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa, inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa, purpurinas, pirazoloacridina, hemoglobina piridoxilada, polioxietileno conjugado, antagonistas de raf, raltitrexed, ramosetron, inhibidores de ras farnesil proteína transferasa, inhibidores ras, inhibidor de ras GAP, reteliptina desmetilada, etidronato renio Re 186, rizoxina, ribozimas, retinamida RII, rogletimida, rohituquina, romurtida, roquinimex, rubiginona B1, ruboxil, safingol, saintopina, SarCNU, sarcositol A, sargramostim, miméticos de Sdi 1, semustino, inhibidor 1 derivado de la senescencia, oligonucleótidos sentido, inhibidores de transducción de señales, moduladores de transducción de señales, proteína de unión a antígeno de cadena simple, sizofiran, sobuzoxano, borocaptato de sodio, fenilacetato de sodio, solverol, proteína de unión a somatomedina, sonermina, ácido, sparfósico, espicamicina D, espiromustina, esplenopentina, espongiastatina 1, escualamina, inhibidor de células madre, inhibidores de la división de células madre, stipiamida, inhibidores de estromelina, sulfinosina, antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo, suradista, suramina, swainsonina, glicosaminoglicanos sintéticos, talimustina, tamiodifenotioduro tauromustina, tazaroteno, tecogalan sódico, tegafur, telurapirilio, inhibidores de la telomerasa, temoporina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, tetrazomina, taliblastina, tiocoralina, trombopoietina, mimético de trombopoietina, timalfasina, agonista del receptor de la timopoyetina, timotrinan, hormona estimulante de la tiroides, etiopurpurina de etil estaño, tirapazamina, bicloruro de titanoceno, topsentina, toremifeno, factor de células madre totipotentes, inhibidores de la traducción, tretinoína, triacetiluridina, triciribina, trimexexato, triptorelina, tropisetron, turosterida, inhibidores de la tirosina quinasa, tirfostins, inhibidores UBC, ubenimex, factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital, antagonistas del receptor de la uroquinasa, vaporeotida, variolina B, sistema de vector, terapia génica de los eritrocitos, velaresol, veramina, verdinas, verteporfina, vinorelbina, vinxalina, vitaxina, vorozol, zanoterona, zeniplatino, zilascorb, zimostatin stimalamer, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, busulfán, carmustina , lomusitne, decarbazina, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, meifalan, etilenimina, metilmelamina, hexametilmelamina, tiotepa, busulfán, carmustina, lomusitne, semustina, estreptozocina, descاربازina, fluorouracilo, floxouridina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, erbulozol (conocido también como R-55104), Dolastatin 10 (conocido también como DLS-10 y NSC-376128), isetionato de mivobulina (conocido también como CI-980), vincristina, NSC-639829, Discodermolida (conocido también como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, conocido también como E-7010), Altorirtinos (tales como Altorirtin A y Altorirtin C), Spongistatinos (como Spongistatin 1, Spongistatin 2, Spongistatin 3, Spongistatin 4, Spongistatin 6, Spongistatin 7, Spongistatin 8, y Spongistatin 9), Clorhidrato de Cemadotin (conocido también como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilones (tales como Epotilone A, Epotilone B, Epotilone C (conocido también como desoxiepotilone A o dEpoA), Epotilone D (conocido también como KOS-862, dEpoB y desoxiepotilone B), Epotilone E, Epotilone F, Epotilone B N-óxido, Epotilone A N- óxido, 16-aza-epotilone B, 21-aminoepotilone B (conocido también como BMS-310705), 21-hidroxiopotilone D (conocido también como Desoxiepotilone F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (conocido también como NSC-654663), Soblidotin (conocido también como TZZ-1027), LS-4559-P (Pharmacia, conocido también como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, conocido también como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, conocido también como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, conocido también como ILX-651 y LY-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (conocido también como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, conocido también como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, conocido también como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39 -L-Ser.HCl, y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (conocido también como NSC-106969), T-138067 (Tularik, conocido también como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker) Hughes Institute, conocido también como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidina A1 (conocido también como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute) , Fijianolida B, Laulimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, conocido también como SPIKET-P), 3-IAABU

(Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, conocida también como MF-569), Narcosina (conocida también como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiassterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, conocida también como MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetato de Vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocino (conocido también como NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, conocido también como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como Desmetileleuterobina, Desaeileleuterobina, Isoeleuterobina A, y Z-Eleuterobina), Caribaeosida, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-) - Fenilhistina (conocido también como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Myoseverin B, D-43411 (Zentaris, conocido también como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), H TI-286 (conocido también como SPA-110, sal trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatina fosfato sódico, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) y SSR-250411 (Sanofi).

Un agente terapéutico puede ser un agente antiinflamatorio. En algunas, un agente terapéutico puede ser un agente anti-TNF, un antagonista del receptor de IL-1, un antagonista del receptor de IL-2, un agente citotóxico, un agente inmunomodulador, un antibiótico, un bloqueador coestimulador de células T, un agente depletador de células B, un agente inmunosupresor, un agente alquilante, un antimetabolito, un alcaloide vegetal, un terpenoide, un inhibidor de topoisomerasa, un antibiótico antitumoral, un anticuerpo, una terapia hormonal, un agente antidiabetes, un inhibidor de leucotrieno o sus combinaciones. En algunas modalidades, un agente terapéutico se selecciona de: alefacept, efalizumab, metotrexato, acitretina, isotretinoína, hidroxiurea, micofenolato mofetil, sulfasalazina, 6-tioguanina, Dovonex, Taclonex, betametasona, tazaroteno, hidroxycloquin, etanercept, adalimumab, infliximab, abatacept, rituximab, tratuzumab, anticuerpo monoclonal anti-CD45 AHN-12 (NCI), Anticuerpo anti-B1, yodo-131 (Corixa Corp.), anticuerpo monoclonal anti-CD66 BW 250/183 (NCI, Southampton General Hospital), anticuerpomonoclonal anti-CD45 (NCI, Baylor College of Medicine), anticuerpo anti-integrina $\alpha\text{v}\beta 3$ (NCI), BIW-8962 (BioWa Inc.), anticuerpo BC8 (NCI), anticuerpo μJ591 (NCI), anticuerpo monoclonal MN-14 (NCI), indio In-111, anticuerpo monoclonal MN-14 itrio Y 90 (NCI), anticuerpo monoclonal F105 (NIAID), anticuerpo monoclonal RAV12 (Raven Biotechnologies), CAT-192 (anticuerpo monoclonal anti-TGF- β humano, Genzyme), anticuerpo 3F8 (NCI), 177Lu-J591 (Weill Medical College of Cornell University), TB-403 (BioInvent International AB), anakinra, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A, leflunomida, d-penicilamina, amitriptilina o nortriptilina, clorambucilo, mostaza nitrogenada, prasterona, LJP 394 (abetimus sódico), LJP 1082 (La Jolla Pharmaceutical), eculizumab, belimumab, rhuCD40L (NIAID), epratuzumab, sirolimus, tacrolimus, pimecrolimus, talidomida, globulina equina antitímocito (Atgam, Pharmacia Upjohn), globulina de conejo antitímocito (timoglobulina, Genzyme), Muromonab-CD3 (FDA Office of Orphan Products Development), basiliximab, daclizumab, riluzol, cladribina, natalizumab, interferón β -1b, interferón β -1a, tizanidina, baclofeno, mesalazina, asacol, pentasa, mesalamina, balsalazida, olsalazina, 6-mercaptopurina, AIN457 (Anticuerpo monoclonal anti-IL-17, Novartis), teofilina, D2E7 (un AcM anti-TNF humano de Knoll Pharmaceuticals), Mepolizumab (anticuerpo anti-IL-5, SB 240563), Canakinumab (anticuerpo β anti-IL-1, NIAMS), anticuerpo receptor anti-IL-2 (Daclizumab, NHLBI), CNTO 328 (Anticuerpo monoclonal anti-IL-6, Centocor), ACZ885 (anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1 β humano completo, Novartis), CNTO 1275 (Anticuerpo monoclonal anti-IL-12 humano completo, Centocor), (3S)-N-hidroxi-4-(4-[(4-hidroxi-2-butil)oxil]fenil) sulfonil)-2,2-dimetil-3-tiomorfolina carboxamida (apratat), golimumab (CNTO 148), Onercept, BG9924 (Biogen Idec), Certolizumab Pegol (CDP870, UCB Pharma), AZD9056 (AstraZeneca), AZD5069 (AstraZeneca), AZD9668 (AstraZeneca), AZD7928 (AstraZeneca), AZD2914 (AstraZeneca), AZD6067 (AstraZeneca), AZD3342 (AstraZeneca), AZD8309 (AstraZeneca), ácido [(1R)-3-metil-1-[(2S)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil) amino] propanoil] amino] butil] borónico (Bortezomib), AMG-714, (Anticuerpo monoclonal humano anti-IL 15, Amgen), ABT-874 (anticuerpo monoclonal anti-IL-12, Abbott Labs), MRA (Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal anti receptor de IL-6, Chugai Pharmaceutical), CAT-354 (un anticuerpo monoclonal anti-interleucina-13 humano, Cambridge Antibody Technology, MedImmune), aspirina, ácidosalicílico, ácido gentsílico, salicilato de magnesicolina, salicilato de colina, salicilato de magnesio colina, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salicilato de sodio, diflunisal, carprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno cálcico, flurobiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, nabutona, ketolorac, ketolorac trometamina, naproxeno, oxaprozina, diclofenaco, etodolaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, meclofenamato, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, CS-502 (Sankyo), JTE-522 (Japan Tobacco Inc.), L-745,337 (Almirall), NS398 (Sigma), betametasona (Celestone), prednisona (Deltason), alclometasona, aldosterona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, clonprednol, cortisona, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, desoxicortona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, fluciclorolona, fludrocortisona, fludroxycortida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluprednido, fluticasona, formocortol, formoterol, halcinonida, halometasona, hidrocortisona, hidrocortisona aceponato, hidrocortisona butepato, hidrocortisona butirato, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, metilprednisolona aceponato, mometasona furoato, parametasona, prednicarato, prednisona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, ulobetasol, Pioglitazona, Rosiglitazona, Glimepirida, Glyburida, Clorpropamida, Glipizida, Tolbutamida, Tolazamida, Glucofago, Metformina, (gliburida + metformina), Rosiglitazona + metformina, (Rosiglitazona + glimepirida), Exenatida, Insulina Sitagliptina, (glipizida y metformina), Repaglinida, Acarbosa, Nateglinida, Orlistat, cisplatino; carboplatino; oxaliplatino; mecloretamina; ciclofosfamida; clorambucilo; vincristina; vinblastina; vinorelbina; vindesina; mercaptopurina; fludarabina; pentostatina; cladribina; 5-fluorouracilo (5FU); floxuridina (FUDR); arabinósido de citosina; trimetoprima; pirimetamina; pemetrexed; paclitaxel; docetaxel; etopósido; tenipósido; irinotecan; topotecan; amsacrina; etopósido; etopósido fosfato; tenipósido; dactinomicina; doxorubicina; daunorrubicina; valrubicina; idarubicina; epirubicina; bleomicina; plicamicina; mitomicina; finasterida; goserelina; aminoglutetimida; anastrozol; letrozol; vorozole; exemestano;

4-androsten-3,6,17-triona ("6-OXO"; 1,4,6-androstatrien-3,17-diona (ATD); formestano; testolactona; fadrozol; A-81834 ácido (3-(3-(1,1-dimetiletio-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1-(4-clorometilfenil)indol-2-il)-2,2-dimetilpropionaldehído oxima-O-2-acético: AME103 (Amira); AME803 (Amira); atreleuton; BAY-x-1005 ácido ((R)-(+)-alfa-ciclopentil-4-(2-quinolinilmetoxi)-benzenoacético); CJ-13610 (4-(3-(4-(amida de ácido 2-metil-imidazol-1-il)-fenilsulfanil)-fenil)-tetrahidropiran-4-carboxílico); DG-031 (DeCode); DG-051 (DeCode); MK886 sal sódica del ácido (1-[(4-clorofenil)metil]3-[(1,1-dimetiletio)- α , α -dimetil-5-(1-metiletio)-1H-indol-2-propanoico]; MK591 ácido (3-(1)4[(4-clorofenil)metil]-3-[(t-butiltio)-5-((2-quinol)metoxi)-1H-indol-2]-dimetilpropanoico); RP64966 ácido([4-[5-(3-fenil-propil)tiufen-2-il]butoxi]acético); SA6541 ((R)-S-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-N-(3-mercapto-2-metil-1)-oxopropil-L-cisteína); SC-56938 (etil-1-[2-[4-(fenilmetil)fenoxi]etil]-4-piperidina-carboxilato); VIA-2291 (Via Pharmaceuticals); WY-47,288 (2-[(1-naftalenilo)metil]quinolina); zileuton; ZD-2138 (6-((3-fluoro-5-(tetrahidro-4-metoxi-2H-piran-4il)fenoxi) metil)-1-metil-2(1H)-quinolinona); doxiciclina; o sus combinaciones.

Materiales de partida

15 Se describen en la presente descripción moléculas de Fórmula II que tienen la estructura:



en donde,

20 X_1 es un enlazador escindible;
 A_1 es un péptido con una secuencia que comprende de 5 a 9 aminoácidos ácidos y que tiene un primer resto de aminoácido reactivo C_A ;
 B_1 es un péptido con una secuencia que comprende de 7 a 9 aminoácidos básicos y que tiene un segundo resto de aminoácido reactivo C_B ; y
25 $A_1-X_1-B_1$ tiene un tercer resto de aminoácido reactivo C_M en A_1 o X_1 ; y

en donde C_A es capaz de reaccionar con un primer resto de carga que comprende D_A , C_B es capaz de reaccionar con un segundo resto de carga que comprende D_B y C_M es capaz de reaccionar con un portador macromolecular que comprende M para formar una molécula de Fórmula I.

30 En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M tienen grupos funcionales que son reactivos ortogonalmente. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un aminoácido de origen natural o de un aminoácido de origen no natural. En algunas modalidades, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de un D aminoácido, un L aminoácido, un α -amino ácido, un β -aminoácido o un γ -aminoácido. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre, cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal y cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina. En algunas moléculas, C_B es cualquier aminoácido que tiene un grupo tiol libre. En algunas moléculas, C_B es D-cisteína. En algunas moléculas, C_A es cualquier aminoácido que tiene un grupo amino N-terminal. En algunas modalidades, C_A es D-glutamato. En algunas moléculas, C_A es lisina. En algunas moléculas, C_M es cualquier aminoácido con una cadena lateral capaz de formar un enlace oxima o hidrazona tras la reacción con un grupo hidroxilamina o hidrazina. En algunas moléculas, C_M es para-4-acetil L-fenilalanina.

Como se usa en la presente, "reactivo ortogonalmente" significa que una pluralidad de grupos puede unirse a una molécula a través de una secuencia de reacciones que no reaccionan de forma cruzada lo que permite la unión específica de cada grupo en presencia de los otros. En algunas modalidades, los tres grupos (D_A , D_B y D_M) pueden unirse a $A_1-X_1-B_1$ a través de C_A , C_B y C_M mediante el uso de una secuencia de 3 reacciones independientes que no reaccionan de forma cruzada, de modo que cada grupo se une a un solo sitio en $A_1-X_1-B_1$.

Se describe en la presente descripción una molécula que tiene la secuencia de aminoácidos:
50 (D-Glu)₅-F(4-Ac)-o-Pro-Leu-Gly-Cys(_{Me})-Ala-Gly-(D-Arg)₆-(D-Cys) en donde o representa 5-(amino-3-oxapentanoilo); F(_{4-Ac}) representa *para*-acetil-(L)-fenilalanina; y C(_{Me}) representa S-metil-(L)-cisteína.

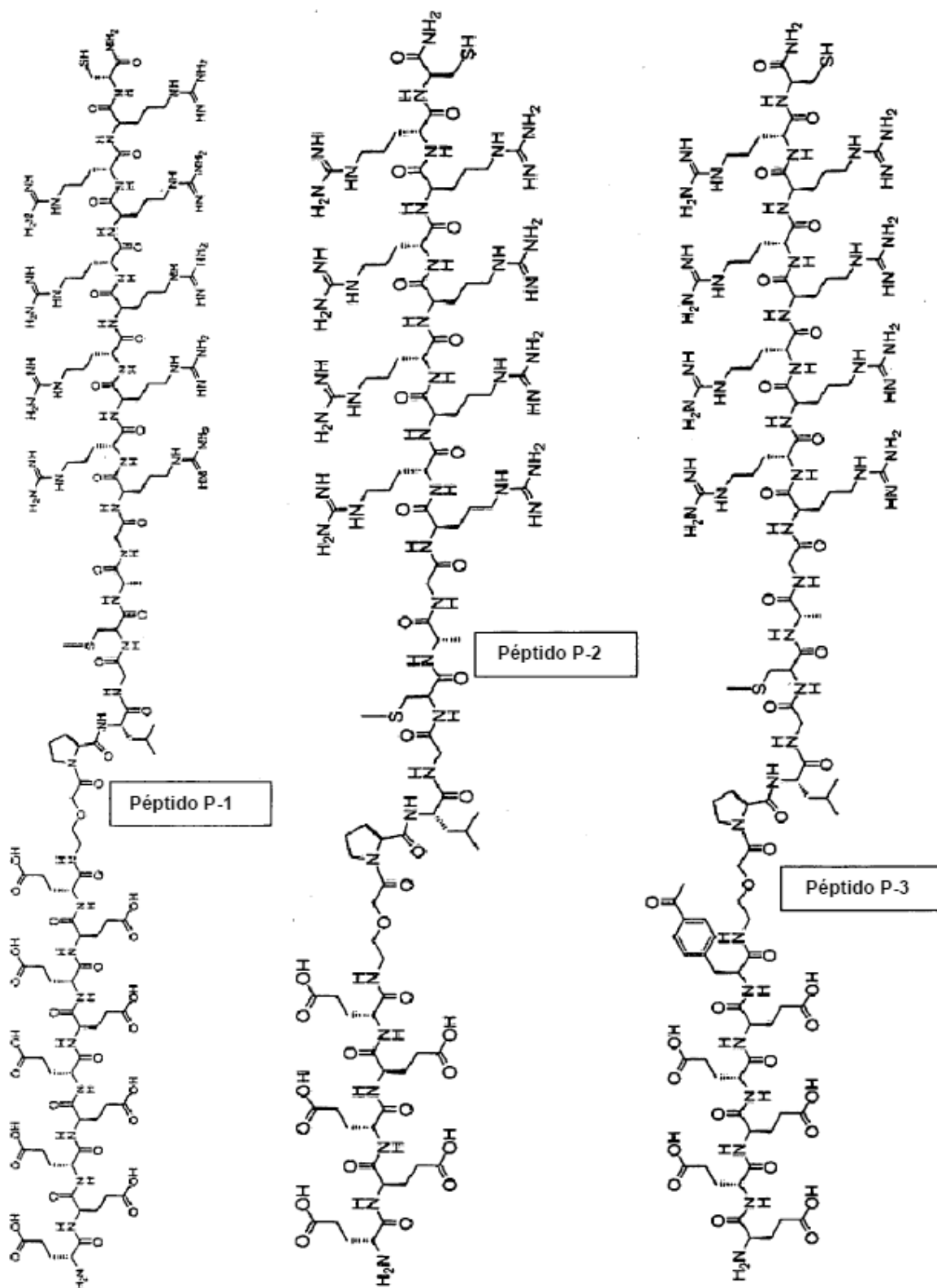
La molécula puede comprender además un polímero de polietilenglicol (PEG). En algunas moléculas, el polímero de PEG se une covalentemente a la molécula en la subunidad F(4-Ac). En algunas moléculas, la molécula comprende grupos que pueden reaccionar ortogonalmente. En algunas moléculas, los grupos que pueden reaccionar ortogonalmente se seleccionan de: un amino, un tiol y una acetil fenilalanina. En algunas moléculas, la molécula comprende un amino, un tiol y una acetil fenilalanina.

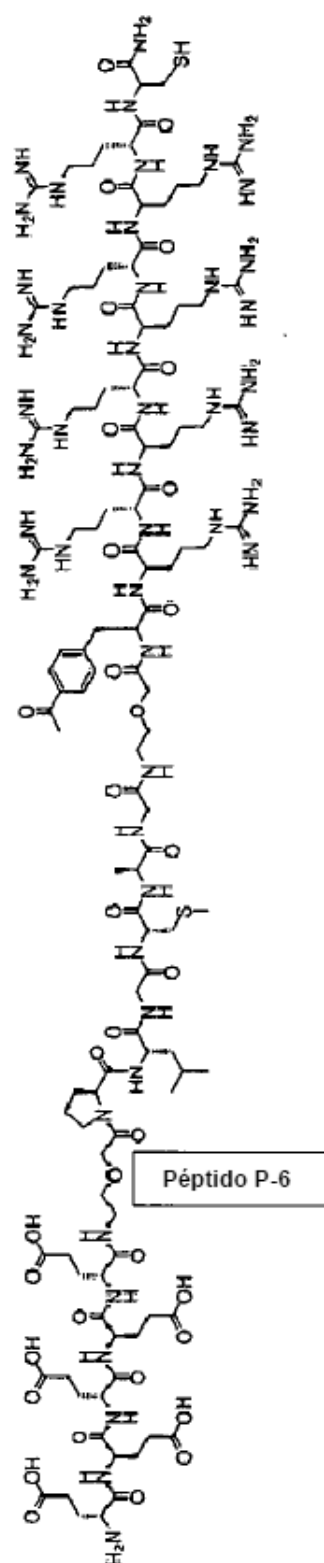
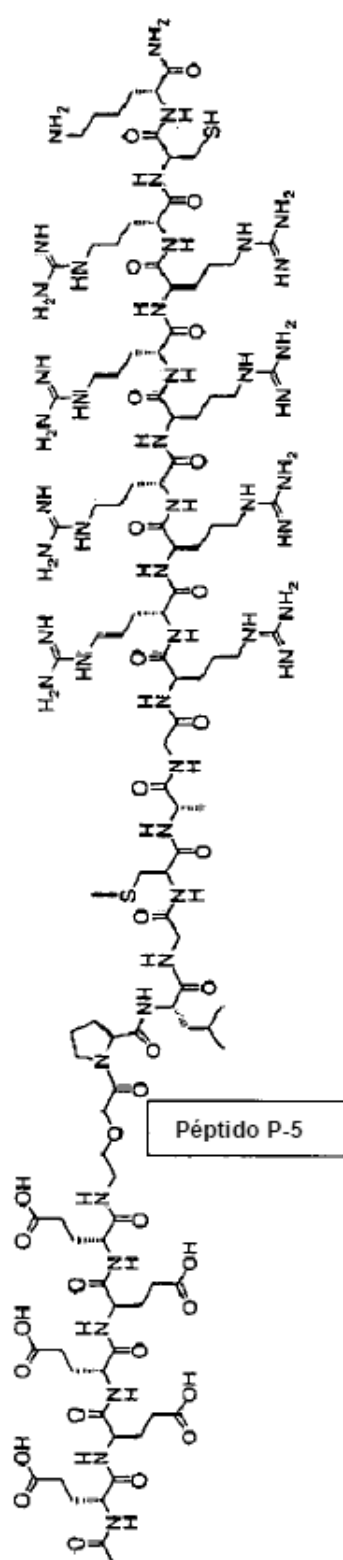
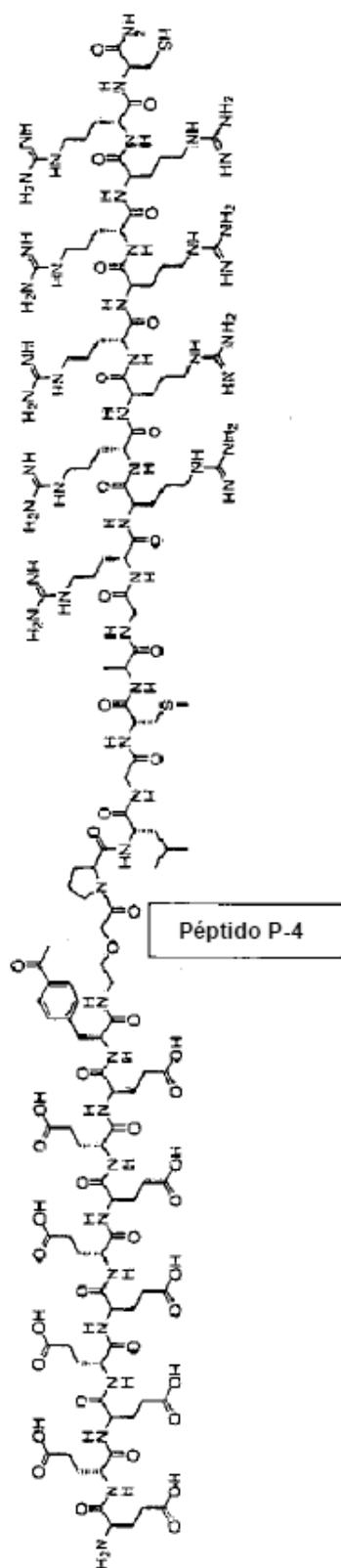
En algunas moléculas, el polímero de PEG tiene un peso molecular promedio de 500 daltons. En algunas moléculas, el polímero de PEG tiene un peso molecular promedio de 2.000 daltons. En algunas moléculas, el polímero de PEG tiene un peso molecular promedio de 5.000 daltons. En algunas moléculas, el polímero de PEG tiene un peso molecular promedio de 10.000 daltons. En algunas moléculas, el polímero de PEG tiene un peso molecular promedio de 20.000 daltons. En algunas moléculas, el polímero de PEG tiene un peso molecular promedio de 40.000 daltons. Se describe en la presente descripción el uso de la molécula en la síntesis de una molécula de acuerdo con la Fórmula I.

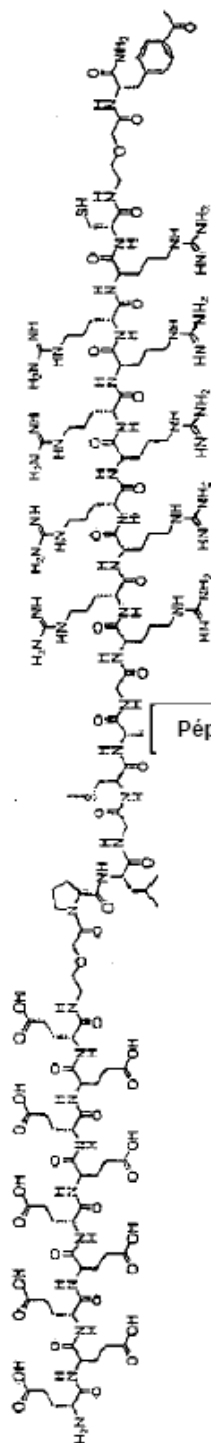
Se describe en la presente descripción una molécula que tiene la secuencia de aminoácidos:

(D-Glu)₅-o-Pro-Leu-Glys-Cys_(me)-Ala-Gly-(D-Arg)₈-(D-Cys)-[PEG_(3K)] en donde todos los glutamatos y argininas son D-aminoácidos; o representa 5-(amino-3-oxapentanoilo); C(me) representa S-metil-(L)-cisteína; y PEG_(3K) representa α -amino- ω -amida poli(etilenglicol) con un peso molecular promedio de tres mil Dalton. En algunas moléculas, la molécula comprende, además, un resto fluorescente. Se describe en la presente descripción el uso de la molécula en la síntesis de una molécula de acuerdo con la Fórmula I.

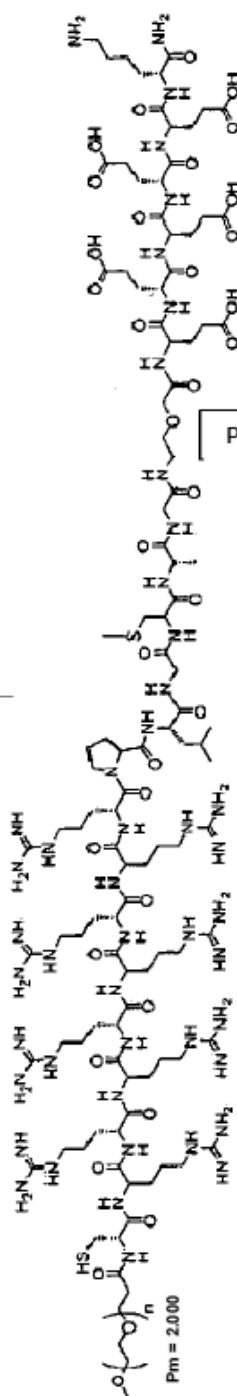
5



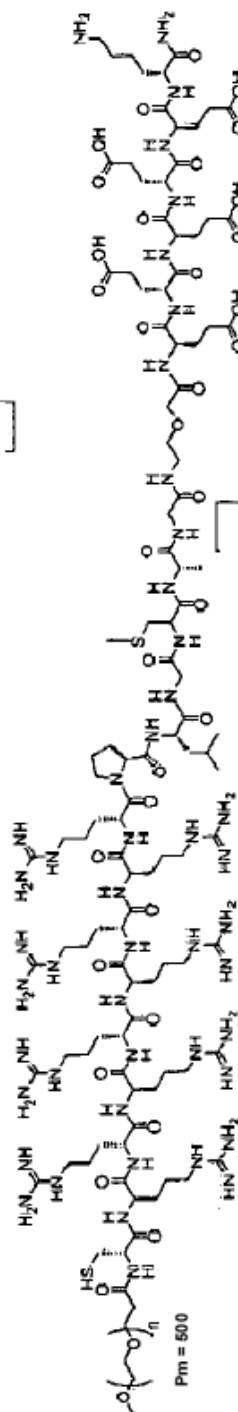




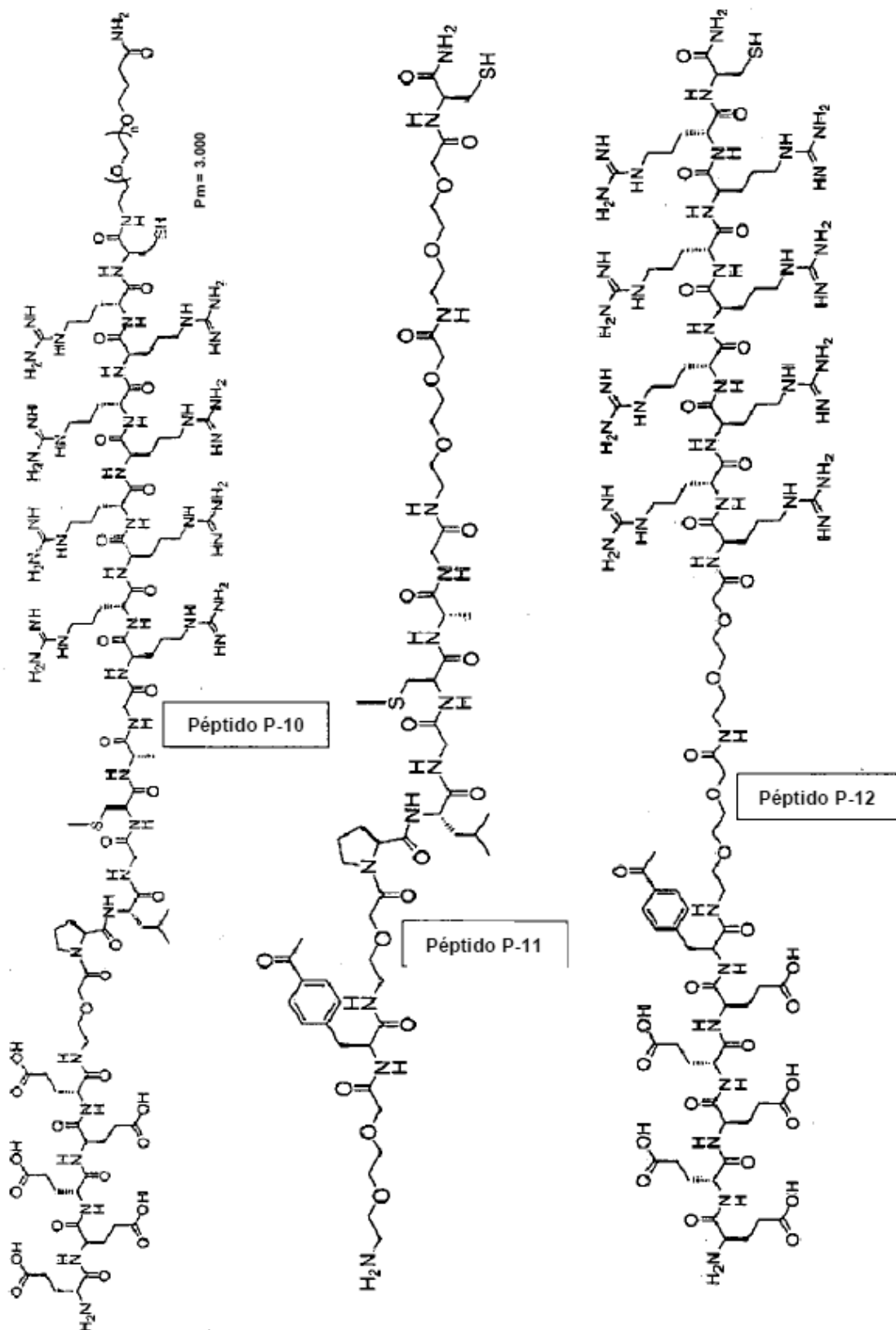
Péptido P-7

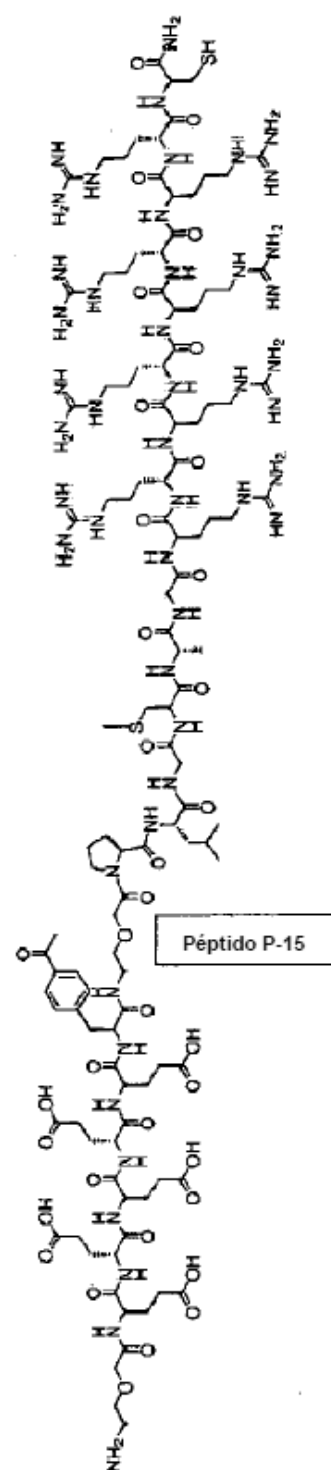
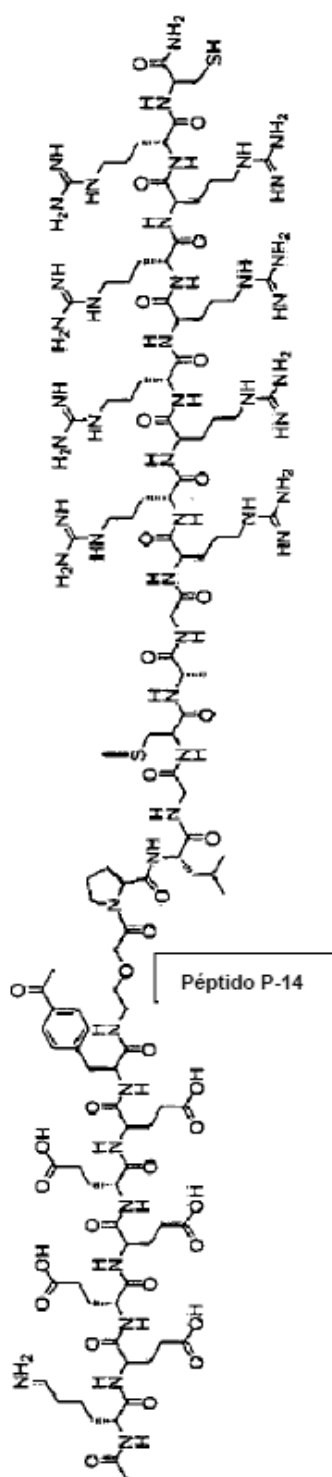
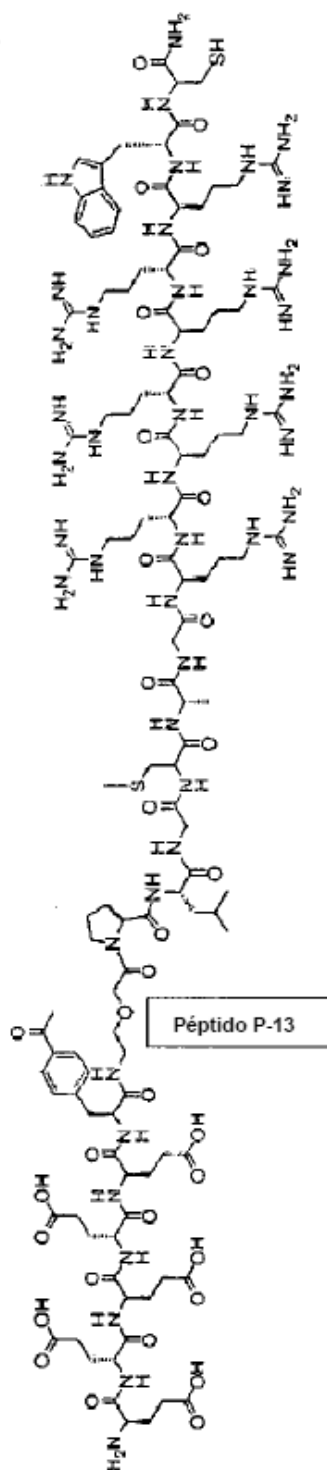


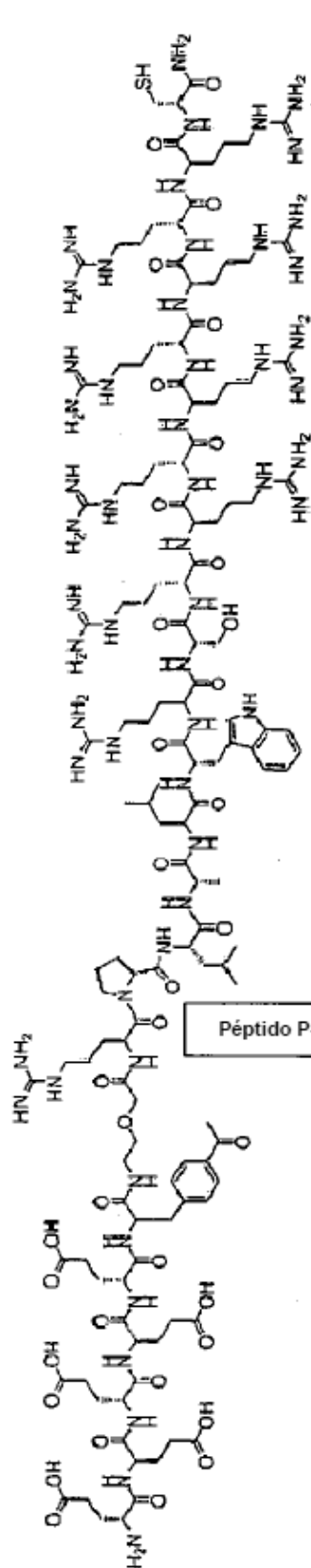
Péptido P-8



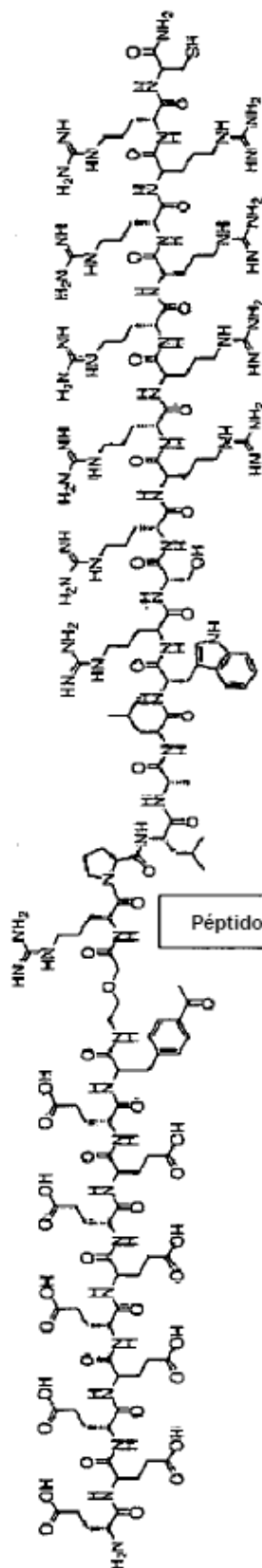
Péptido P-9







Péptido P-16



Péptido P-17

EJEMPLOS

Materiales y métodos

Se adquirió acetonitrilo de calidad HPLC de Fisher Scientific (Phillipsburg, PA). El agua purificada se colectó a través del sistema de purificación de agua Milli-Q (Millipore, Bedford, MA). El éster ácido 3-maleimidopropiónico-Pfp se adquirió de Molecular Biosciences (Boulder, CO). Se adquirió tampón PBS-EDTA de Teknova (Hollister, CA). El ácido trifluoroacético (TFA), dimetilformamida (DMF) y *N*-metilmorfolina (NMM) se suministraron por Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI). El α -mercaptoetil- ω -metoxi, polioxietileno (peso molecular 2.000, 5.000, 20.000 y 40.000) [mPEG(2K)-SH, mPEG(5K)-SH, mPEG(20K)-SH, mPEG(40K)-SH] y α -aminooxyl- ω -metoxi, polioxietileno (Pm 2.000, 5.000, 20.000 y 40.000) [mPEG(2K)-ONH₂, mPEG(5K)-ONH₂, mPEG(20K)-ONH₂, mPEG(40K)-ONH₂] se adquirieron de NOF America Corporation (Irvine, CA). El mPEG(1K)-NHNH₂ se compró de Nanocs (Nueva York). La maleimida IRDye 800CW (Mal-IRDye) y el éster succinimidílico IRDye 750 se suministraron por Li-Cor Biosciences (Lincoln, NE). Los péptidos liofilizados **P1-P17** se prepararon mediante el uso de métodos de acoplamiento de péptidos basados en resina estándar.

El análisis LC-MS se llevó a cabo en una serie Agilent 1200 SL en combinación con AB SCIEX API 3200, equipado con un automuestreador *CTC PAL* que funciona a 4 °C, un desgasificador de vacío, una bomba binaria, un detector UV-VIS, software analítico asociado Analyst 1.5 y una columna Phenomenex (Kinetex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 2,1 mm) o un módulo de separación Waters 2695 equipado con un detector de absorbancia dual λ Waters 2487 en combinación con un espectrómetro de masas Finnigan LCQ Deca XP. El equipo se asocia con el software analítico Xcalibur y una columna Peeke Scientific (Titan 200 5 μ m, C18-MC, 50 $\times$ 2,1 mm).

El HPLC de preparación se llevó a cabo en un sistema Agilent (serie Agilent 1.200) y una columna Thermo Scientific (Hypersil Gold C18, 5 μ , 250 $\times$ 10 mm) o un sistema de HPLC preparativa Waters Delta Prep y una columna Varian (F75L, C18, 15 μ , 1.200g), o un sistema Waters PrepLC equipado con un detector de absorbancia dual λ Waters 2487, Fraction Collector III, software Masslynx y una columna Thermo Scientific (Hypersil Gold C18, 5 μ , 250 $\times$ 10 mm) o una columna Phenomenex (luna, C18(2), 5 μ , 100A AX 150 $\times$ 30 mm). La fase móvil consistió en un gradiente de agua (TFA al 0,05 %)(solvente A)/acetonitrilo (TFA al 0,05 %)(solvente B).

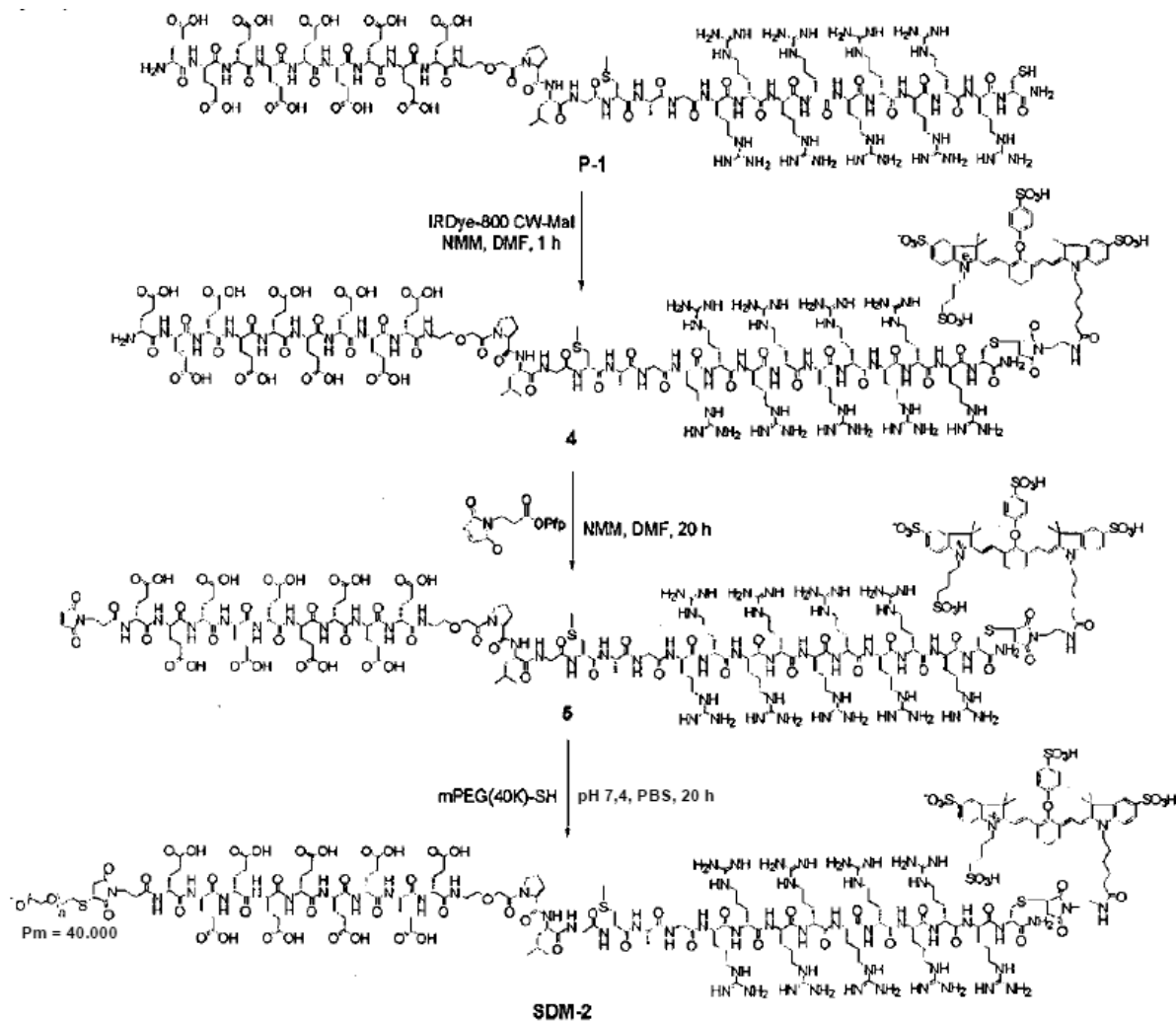
La centrifugación se llevó a cabo a 4 °C con una centrifuga Eppendorf 5810R o una Beckman Microfuge® 18.

Los materiales ilustrativos para la síntesis de las moléculas de suministro selectivo descritas en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los péptidos P-1, P-2, P-3, P-4, P-5, P-6, P-7, P-8, P-9, P-10, P-11, P12, P-13, P-14, P-15, P-16 y P-17.

Los materiales de partida anteriores se resumen más abajo:

	Secuencias del péptido
Péptido P-1	eeeeeeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrrc
Péptido P-2	eeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrrc
Péptido P-3	eeeeeeF _(4-Ac) oPLGC _(Me) AGrrrrrrrrrc
Péptido P-4	eeeeeeeeeeF _(4-Ac) oPLGC _(Me) AGrrrrrrrrrc
Péptido P-5	(Ac)eeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrrck
Péptido P-6	eeeeeoPLGC _(Me) AGoF _(4-Ac) rrrrrrrrrc
Péptido P-7	eeeeeeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrrrcoF _(4-Ac)
Péptido P-8	[mPEG _(2K)]crrrrrrrrPLGC _(Me) AGoeeeeek
Péptido P-9	[mPEG _(5K)]crrrrrrrrPLGC _(Me) AGoeeeeek
Péptido P-10	eeeeeoPLGC _(Me) AGrrrrrrrrrc[PEG _(3K)]
Abreviaturas Se usaron abreviaturas de aminoácidos de 1 letra estándar en todas las secuencias. Los caracteres en minúsculas indicaron D-aminoácidos. Todos los péptidos se amidaron en el extremo C-terminal. o: 5-(amino-3-oxapentanoilo); F _(4-Ac) : <i>para</i> -acetil-(L)-fenilalanina; C _(Me) : S-metil-(L)-cisteína. PEG(3K): α -amino- ω -amida polietilenglicol con un peso molecular promedio de tres mil Daltons; mPEG(2k): α -carboxi- ω -metoxi polietilenglicol con un peso molecular promedio de dos mil Daltons; mPEG(5k): α -carboxi- ω -metoxi polietilen glicol con un peso molecular promedio de cinco mil Daltons. Ac: acetilo.	

Ejemplo 1: Síntesis de SDM-2 a partir del péptido P-1



Síntesis del Intermediario 5

A una solución del péptido P-1 (8 mg, 2,1 μmol) en DMF (0,8 ml) a temperatura ambiente en la oscuridad se añadieron maleimida IRDye 800CW (2 mg, 1,7 μmol) y *N*-metilmorfolina (10 μl , 91 μmol) con agitación. La reacción se siguió por LC-MS y se completó por lo general en 1 hora. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

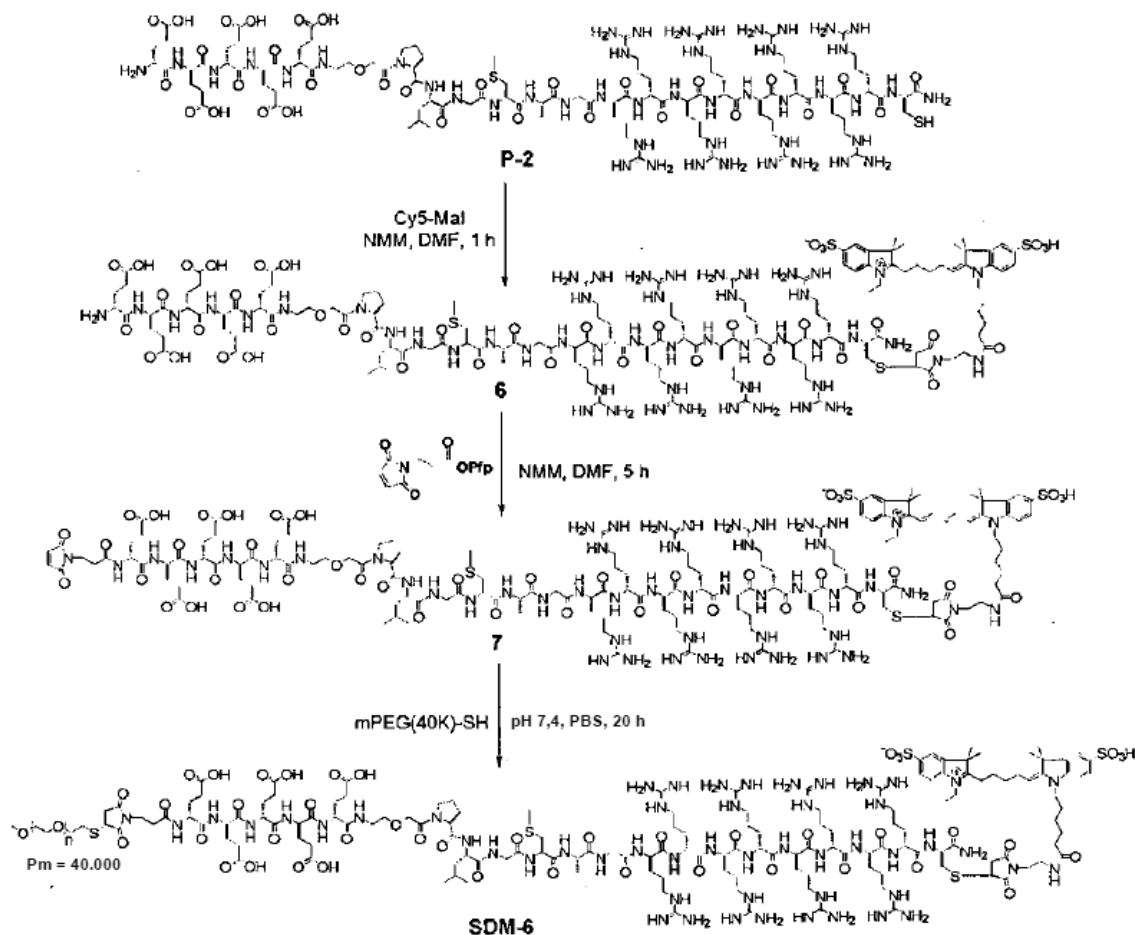
A la mezcla de reacción anterior se añadió éster del ácido 3-maleimidopropiónico-Pfp (2 mg, 6,0 μmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó el intermediario 5 (2,1 mg, 22 % para dos etapas). Calculada: $[M+3H]^{3+}(\text{C}_{187}\text{H}_{290}\text{N}_{59}\text{O}_{64}\text{S}_6)$ $m/z = 1.526$; ESI encontrada: $[M+3H]^{3+}(\text{C}_{187}\text{H}_{290}\text{N}_{59}\text{O}_{64}\text{S}_6)$ $m/z = 1.526$.

Síntesis de la molécula de suministro selectivo SDM-2

La mezcla del intermediario 5 (1,5 mg, 0,27 μmol) y mPEG(40K)-SH (10 mg, 0,25 μmol) en tampón PBS-EDTA (0,5 ml, NaCl 137 mM, Na_2HPO_4 7 mM, KCl 3 mM, K_3PO_4 1,4 mM, EDTA 4 mM, pH 7,4) se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó la molécula de suministro selectivo SDM-2 (7,0 mg, 61 %).

Las moléculas de suministro selectivo SDM-1, SDM-3, SDM-4 y SDM-5 se prepararon análogamente a SDM-2 a partir del péptido P-1.

Ejemplo 2: Síntesis de SDM-6 a partir del péptido P-2



Síntesis del Intermediario 7

A una solución del péptido P-2 (378,5 mg, 0,1 mmol) en DMF (25 ml) a temperatura ambiente en la oscuridad se añadieron maleimida de Cy5 (87 mg, 0,09 mmol) y *N*-metilmorfolina (350 μ l, 3,2 mmol) con agitación. La reacción se siguió por LC-MS y se completó en 1 hora. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

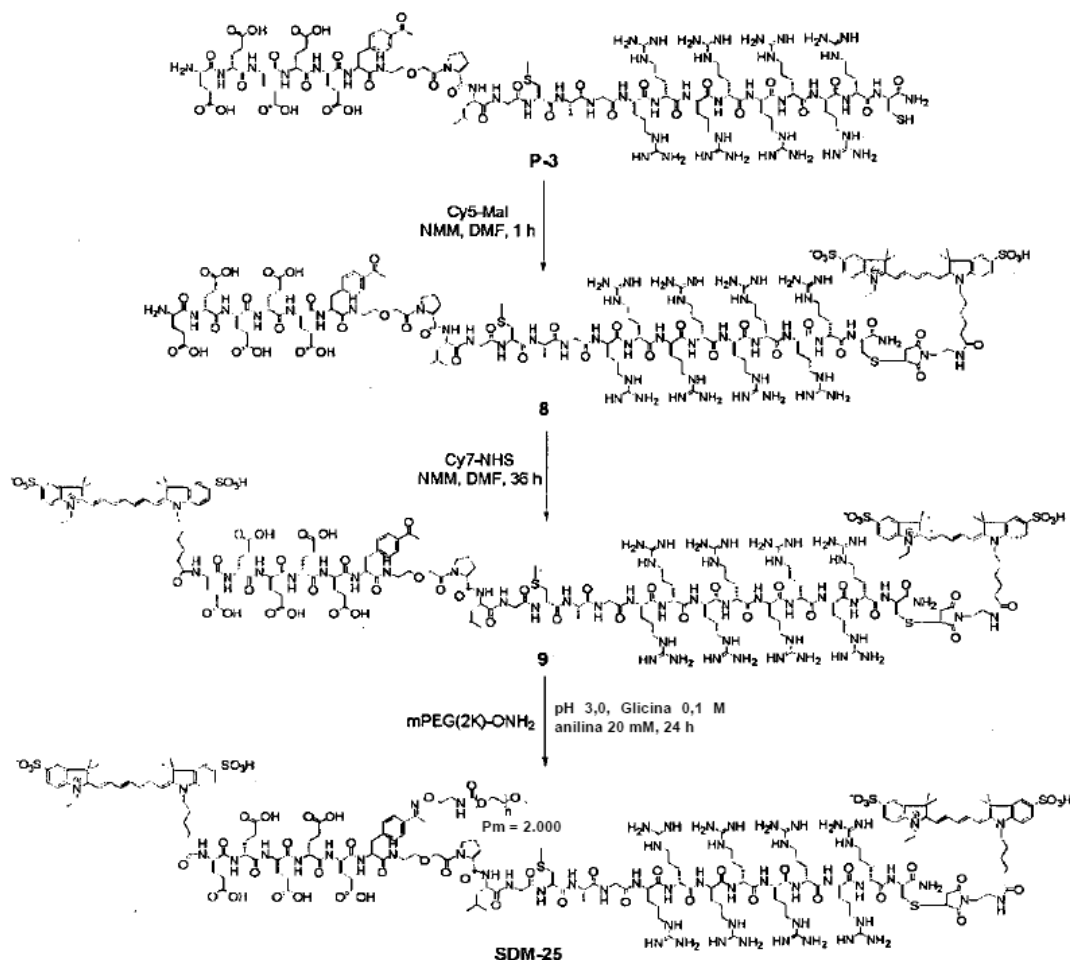
A la mezcla de reacción anterior se añadió éster del ácido 3-maleimidopropiónico-Pip (50 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 5 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó el intermediario 7 (108 mg, 27 % para dos etapas). Calculada: $[M+2H]^{2+}(C_{148}H_{235}N_{51}O_{44}S_4)$ $m/z = 1.780$; ESI encontrada: $[M+2H]^{2+}(C_{148}H_{235}N_{51}O_{44}S_4)$ $m/z = 1.780$.

Síntesis de la molécula de suministro selectivo SDM-6

La mezcla del intermediario 7 (95 mg, 21,2 μ mol) y mPEG(40K)-SH (0,9 g, 22,5 μ mol) en tampón PBS-EDTA (40 ml, NaCl 137 mM, Na_2HPO_4 7 mM, KCl 3 mM, K_3PO_4 1,4 mM, EDTA 4 mM, pH 7,4) se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó la molécula de suministro selectivo SDM-6 (0,85 g, 90 %).

Las moléculas de suministro selectivo SDM-7 y SDM-8 se prepararon análogamente a SDM-6 a partir del péptido P-2.

Ejemplo 3: Síntesis de SDM-25 a partir del péptido P-3



Síntesis del Intermediario 8

A una solución del péptido P-3 (200 mg, 49,6 μmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente en la oscuridad se añadieron maleimida de Cy5 (60 mg, 65,6 μmol) y *N*-metilmorfolina (80 μl , 0,73 mmol) con agitación. La reacción se siguió por LC-MS y se completó en 1 hora. Se añadió éter (40 ml) a la mezcla. El precipitado se colectó después de la centrifugación, se lavó con éter (40 ml x 2) y se purificó por HPLC para proporcionar el intermediario 8 (141 mg, 61 %). Calculada: $[M+3H]^{3+}$ ($\text{C}_{152}\text{H}_{242}\text{N}_{51}\text{O}_{43}\text{S}_4$) $m/z = 1.200$; ESI encontrada: $[M+3H]^{3+}$ ($\text{C}_{152}\text{H}_{242}\text{N}_{51}\text{O}_{43}\text{S}_4$) $m/z = 1.200$.

Síntesis del Intermediario 9

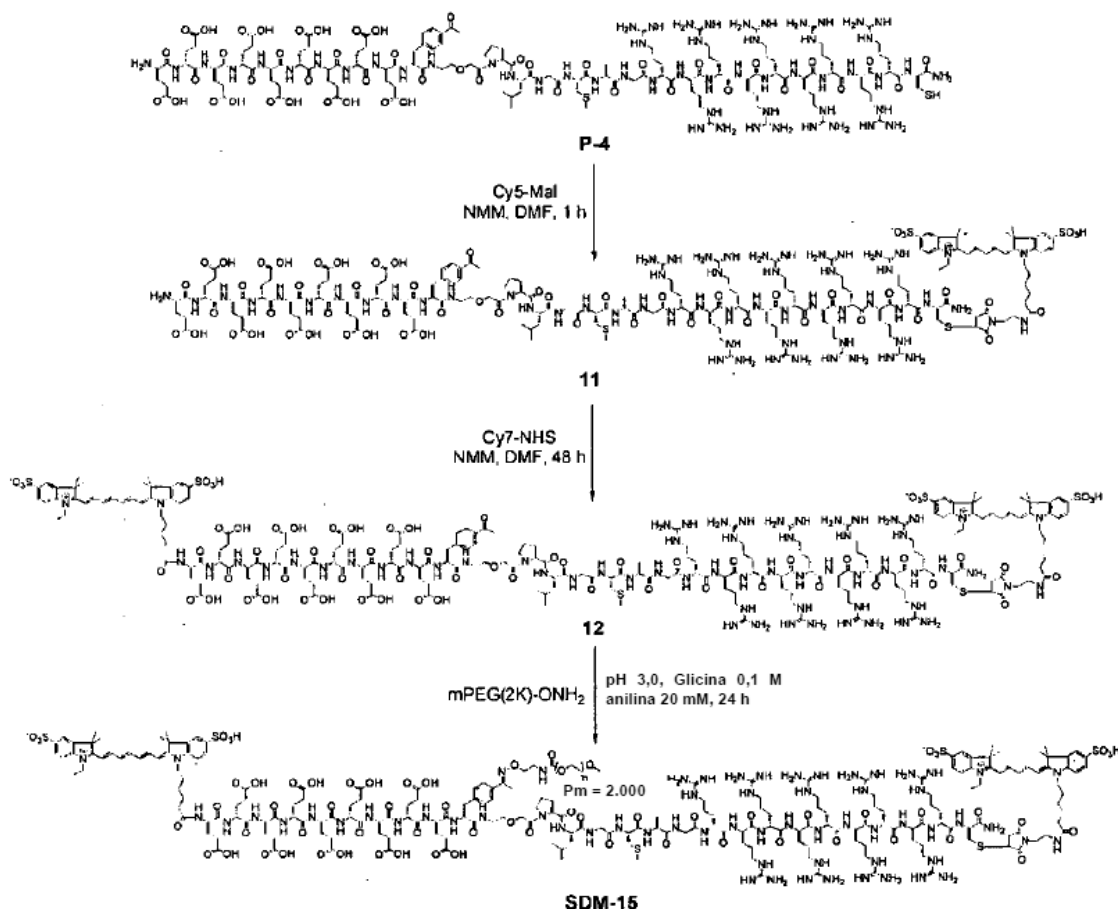
A una solución del intermediario 8 (101 mg, 21,8 μmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadieron ácido carboxílico Cy7, éster succinimidílico (40 mg, 41,1 μmol) y *N*-metilmorfolina (0,2 ml, 1,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 36 horas. A la mezcla se añadió éter (35 ml). El precipitado se colectó después de la centrifugación y se lavó con éter (40 ml x 2). La purificación de la mezcla por RP-HPLC proporcionó el intermediario 9 (28,1 mg, 25 %) y el intermediario 8 (63 mg). Calculada: $[M+3H]^{3+}$ ($\text{C}_{187}\text{H}_{282}\text{N}_{53}\text{O}_{50}\text{S}_6$) $m/z = 1.421$; ESI encontrada: $[M+3H]^{3+}$ ($\text{C}_{187}\text{H}_{282}\text{N}_{53}\text{O}_{50}\text{S}_6$) $m/z = 1.421$.

Síntesis de la molécula de suministro selectivo SDM-25

La mezcla del intermediario 9 (28,1 mg, 5,4 μmol) y mPEG(2K)-ONH₂ (17 mg, 7,6 μmol) en tampón de glicina (4 ml, 0,1 M, anilina 20 mM, pH 3,0) y acetonitrilo (0,8 ml) se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 24 horas. Después que la reacción se completó, se añadió acetofenona (10 μl , 86 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó la molécula de suministro selectivo SDM-25 (25 mg, 63 %).

Las moléculas de suministro selectivo SDM-9, SDM-10, SDM-22, SDM-23, SDM-24, SDM-26, SDM-27, SDM-29 y SDM-31 se prepararon análogamente a SDM-25 a partir del péptido P-3.

Ejemplo 4: Síntesis de SDM-15 a partir del péptido P-4



Síntesis del Intermediario 11

A una solución del péptido P-4 (30 mg, 6,2 μ mol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente en la oscuridad se añadieron maleimida de Cy5 (7,5 mg, 8,2 μ mol) y *N*-metilmorfolina (15 μ l, 0,14 mmol) con agitación. La reacción se siguió por LC-MS y se completó en 1 hora. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el intermediario 11 (19,7 mg, 59 %). Calculada: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{178}H_{282}N_{59}O_{56}S_4$) $m/z = 1.424$; ESI encontrada: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{178}H_{282}N_{59}O_{56}S_4$) $m/z = 1.424$.

Síntesis del Intermediario 12

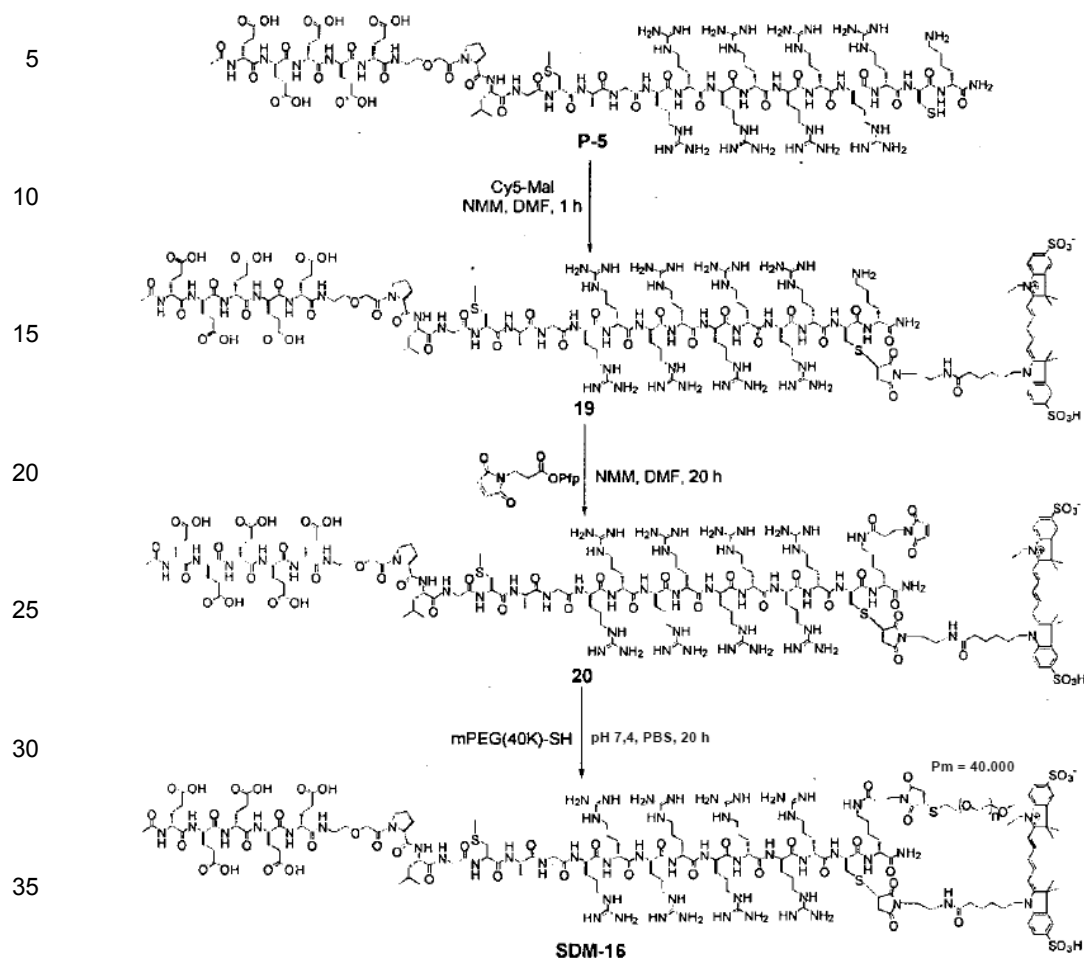
A una solución del intermediario 11 (15 mg, 2,8 μ mol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente se añadieron ácido carboxílico Cy7, succinimidil éster (4 mg, 4,3 μ mol) y *N*-metilmorfolina (10 μ l, 91 μ mol). La mezcla resultante anterior se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 48 horas. La purificación por RP-HPLC dio el intermediario 12 (5,0 mg, 30 %). Calculada: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{213}H_{322}N_{61}O_{63}S_6$) $m/z = 1.645$; ESI encontrada: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{213}H_{322}N_{61}O_{63}S_6$) $m/z = 1.645$.

Síntesis de la molécula de suministro selectivo SDM-15

La mezcla del intermediario 12 (1,1 mg, 0,18 μ mol) y mPEG(2K)-ONH₂ (1 mg, 0,5 μ mol) en tampón de glicina (1 ml, 0,1 M, anilina 20 mM, pH 3,0) y acetonitrilo (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 día. La purificación por RP-HPLC proporcionó la molécula de suministro selectivo SDM-15 (0,6 mg, 42 %).

Las moléculas de suministro selectivo SDM-11, SDM-12, SDM-13, SDM-14 y SDM-28 se prepararon análogamente a SDM-15 a partir del intermediario 11.

Ejemplo 5: Síntesis de SDM-16 a partir del péptido P-5



Síntesis del Intermediario 20

A una solución de péptido P-5 (20 mg, 5,2 μmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente en la oscuridad se añadieron maleimida de Cy5 (6 mg, 6,6 μmol) y *N*-metilmorfolina (12 μl , 109 μmol) con agitación. La reacción se siguió por LC-MS y se completó por lo general en 1 hora. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

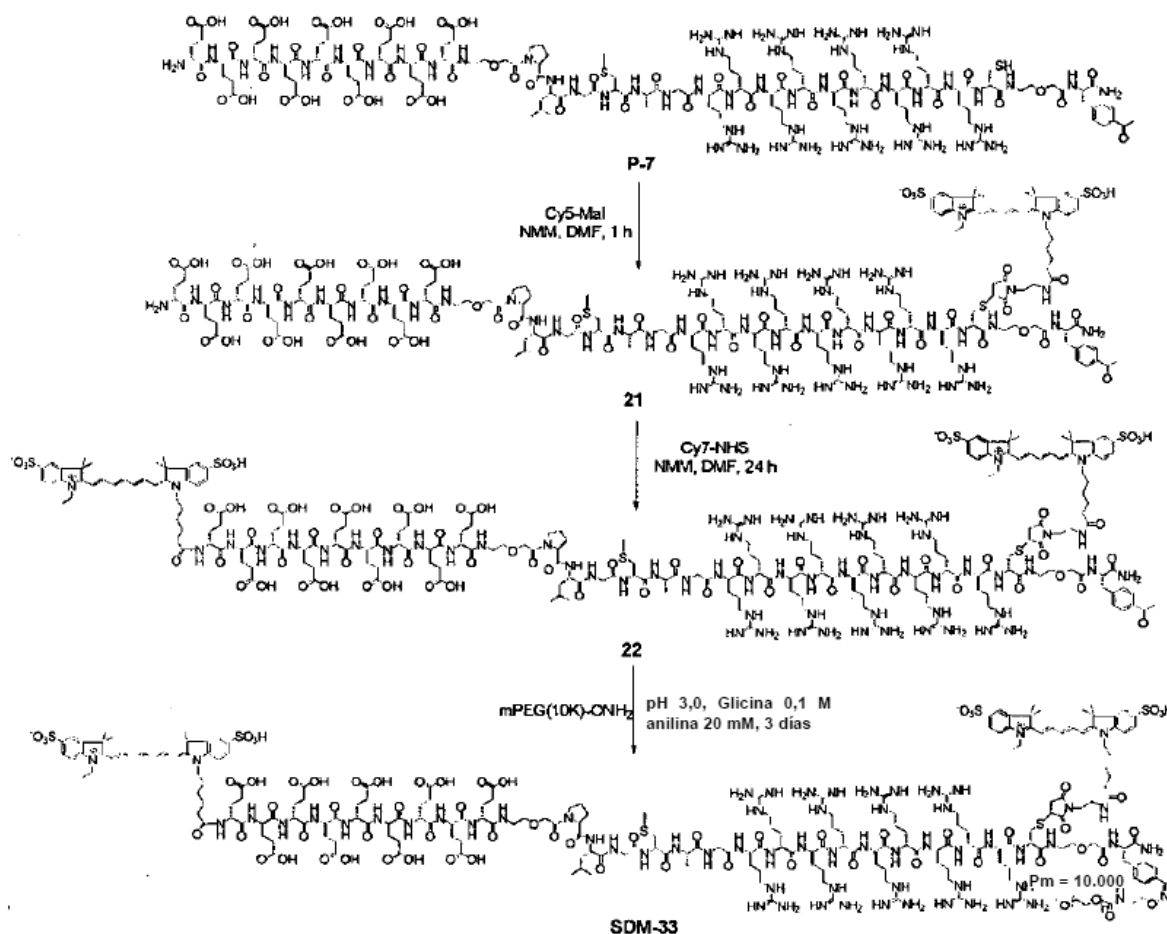
A una solución de la mezcla anterior en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió éster del ácido 3-maleimidopropiónico-Pip (2,5 mg, 7,5 μmol). La mezcla resultante anterior se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó el intermediario 20 (7,3 mg, 30 % para dos etapas). Calculada: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{156}H_{250}N_{53}O_{46}S_4$) $m/z = 1.244$; ESI encontrada: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{156}H_{250}N_{53}O_{46}S_4$) $m/z = 1.244$.

Síntesis de la molécula de suministro selectivo SDM-16

La mezcla del intermediario 20 (1,4 mg, 0,3 μmol) y mPEG(40K)-SH (14 mg, 0,35 μmol) en tampón PBS-EDTA (2 ml, NaCl 137 mM, Na_2HPO_4 7 mM, KCl 3 mM, K_3PO_4 1,4 mM, EDTA 4 mM, pH 7,4) se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó la molécula de suministro selectivo SDM-16 (6,5 mg, 49 %).

Las moléculas de suministro selectivo SDM-17 y SDM-18 se prepararon análogamente a SDM-16 a partir del péptido P-5.

Ejemplo 6: Síntesis de SDM-33 a partir del péptido P-7



Síntesis del Intermediario 21

A una solución del péptido P-7 (20 mg, 4,1 μmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente en la oscuridad se añadieron maleimida de Cy5 (6 mg, 6,6 μmol) y *N*-metilmorfolina (10 μl , 91 μmol) con agitación. La reacción se siguió por LC-MS y se completó en 1 hora. La mezcla se purificó por RP-HPLC para proporcionar el intermediario 21 (9 mg, 40 %). Calculada: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{182}\text{H}_{289}\text{N}_{60}\text{O}_{58}\text{S}_4$) $m/z = 1.458$; ESI encontrada: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{182}\text{H}_{289}\text{N}_{60}\text{O}_{58}\text{S}_4$) $m/z = 1.458$.

Síntesis del Intermediario 22

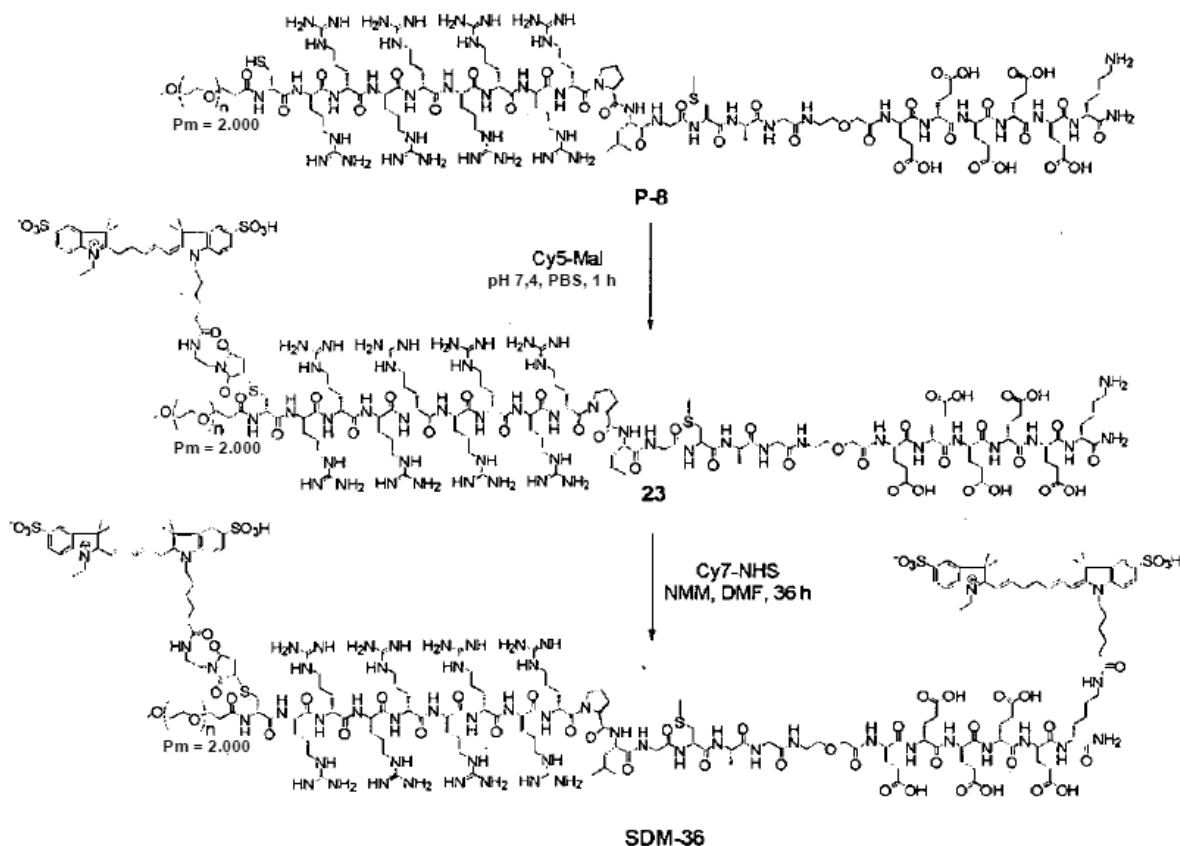
A una solución del intermediario 21 (9 mg, 1,6 μmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadieron ácido carboxílico Cy7, éster succinimidílico (3 mg, 3,1 μmol) y *N*-metilmorfolina (10 μl , 91 μmol). La mezcla resultante anterior se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 24 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó el intermediario 22 (4,9 mg, 50 %). Calculada: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{217}\text{H}_{329}\text{N}_{62}\text{O}_{65}\text{S}_6$) $m/z = 1.679$; ESI encontrada: $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ ($\text{C}_{217}\text{H}_{329}\text{N}_{62}\text{O}_{65}\text{S}_6$) $m/z = 1.679$.

Síntesis de la molécula de suministro selectivo SDM-33

La mezcla del intermediario 22 (0,9 mg, 0,15 μmol) y mPEG(10K)-ONH₂ (3 mg, 0,3 μmol) en tampón de glicina (1 ml, 0,1 M, anilina 20 mM, pH 3,0) y acetonitrilo (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 3 días. Después que la reacción se completó, se añadió acetofenona (10 μl , 86 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó la molécula de suministro selectivo SDM-33 (0,8 mg, 38 %).

La molécula de suministro selectivo SDM-34 se preparó análogamente a SDM-33 a partir del intermediario 22.

Ejemplo 7: Síntesis de SDM-36 a partir del péptido P-8



Síntesis del Intermediario 23

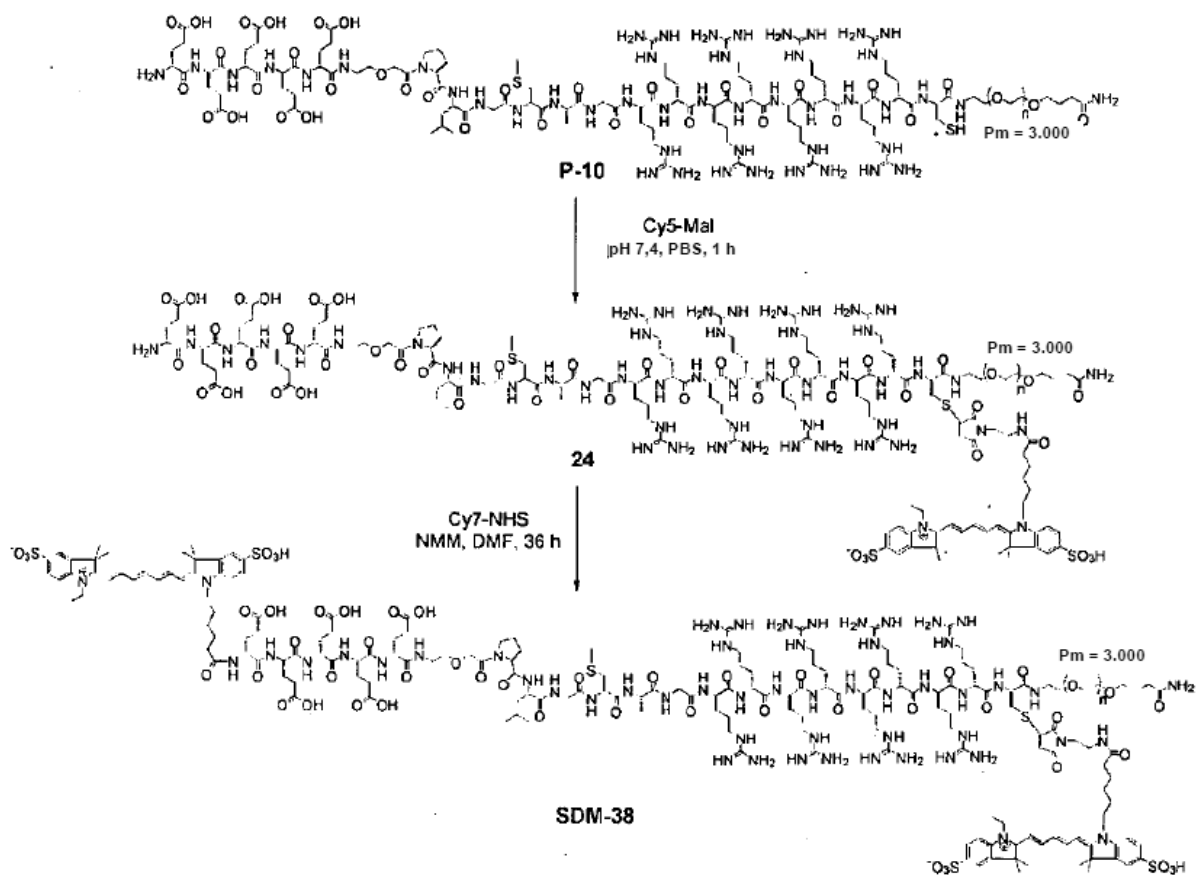
A una solución del péptido P-8 (10 mg, 1,7 μmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente en la oscuridad se añadieron maleimida de Cy5 (4 mg, 4,4 μmol) y *N*-metilmorfolina (10 μl , 91 μmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación por RP-HPLC proporcionó el intermediario 23 (5,4 mg, 48 %).

Síntesis de la molécula de suministro selectivo SDM-36

A una solución del producto intermedio 23 (5,4 mg, 0,82 μmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadieron ácido carboxílico Cy7, éster succinimidílico (3 mg, 3,1 μmol) y *N*-metilmorfolina (10 μl , 91 μmol). La mezcla resultante anterior se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 36 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó SDM-36 (0,7 mg, 13 %).

Las moléculas de suministro selectivo SDM-37 se prepararon análogamente a SDM-36 a partir del péptido P-8.

Ejemplo 8: Síntesis de SDM-38 a partir del péptido P-10



Síntesis del Intermediario 24

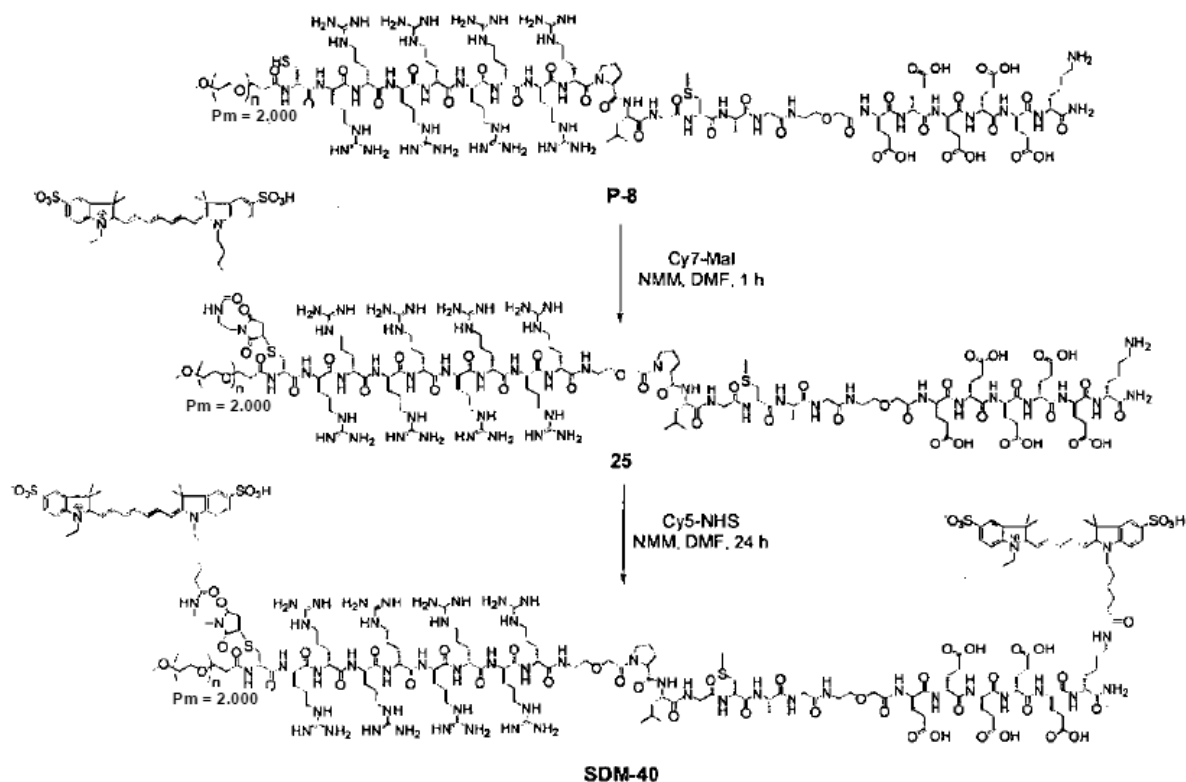
A una solución del péptido P-10 (10 mg, 1,4 μmol) en tampón PBS (1 ml, pH 7,4) a temperatura ambiente en la oscuridad se añadió maleimida de Cy5 (4 mg, 4,4 μmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación por RP-HPLC proporcionó el intermediario 24 (7,9 mg, 79 %).

Síntesis de la molécula de suministro selectivo SDM-38

A una solución del intermediario 24 (7,9 mg, 1,1 μmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadieron ácido carboxílico Cy7, éster succinimidílico (2 mg, 2,0 μmol) y *N*-metilmorfolina (10 μl , 91 μmol). La mezcla resultante anterior se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 36 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó moléculas de suministro selectivo SDM-38 (1,7 mg, 19 %).

Las moléculas de suministro selectivo SDM-39 se prepararon análogamente a SDM-38 a partir del péptido P-10.

Ejemplo 9: Síntesis de SDM-40 a partir del péptido P-8



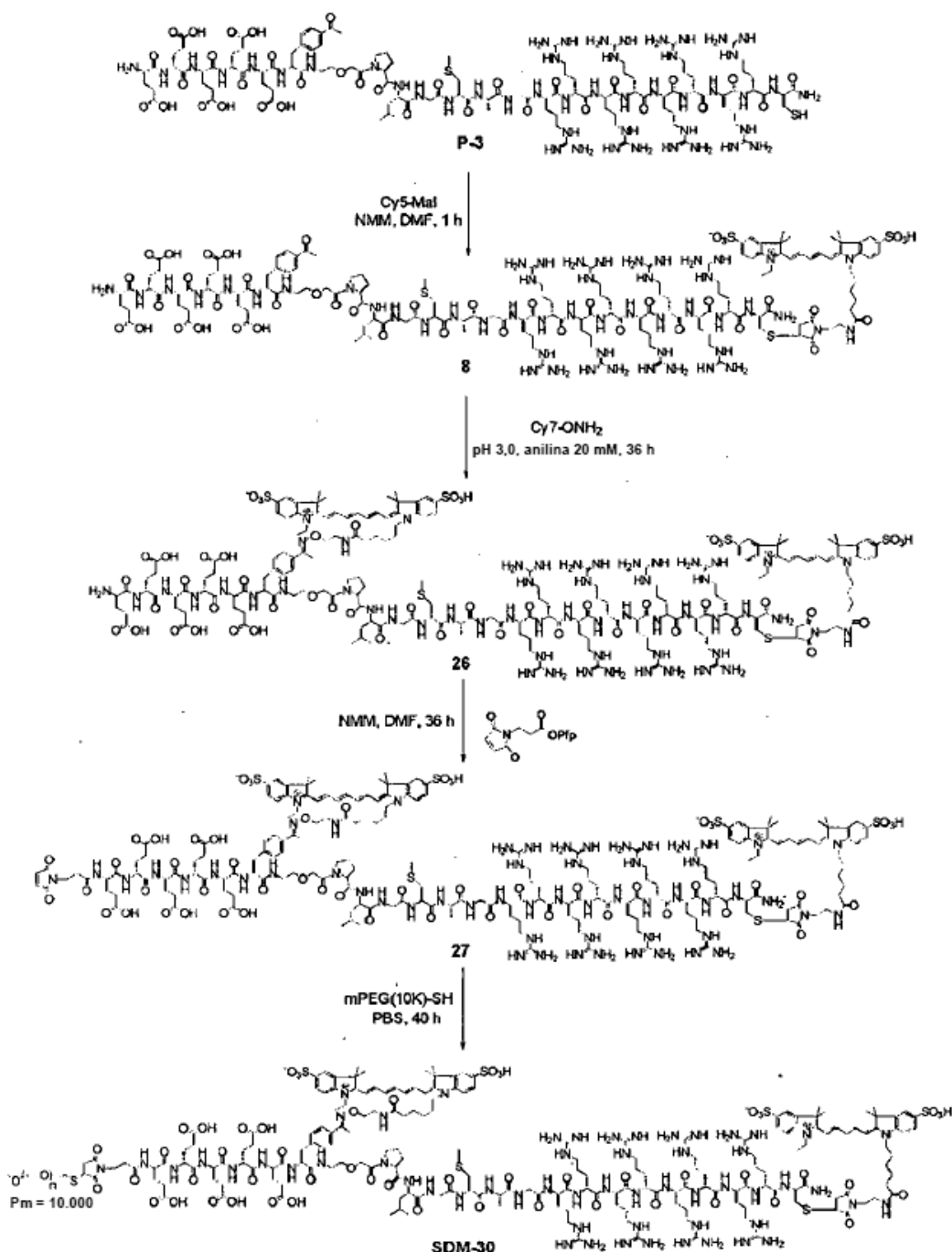
Síntesis del Intermediario 25

A una solución del péptido P-8 (10 mg, 1,7 μmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente en la oscuridad se añadieron maleimida de Cy7 (4 mg, 4,2 μmol) y *N*-metilmorfolina (10 μl , 91 μmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación por RP-HPLC proporcionó el intermediario 23 (3,1 mg, 28 %).

Síntesis de la molécula de suministro selectivo SDM-40

A una solución del intermediario 23 (3,1 mg, 0,47 μmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadieron ácido carboxílico Cy5, éster succinimidílico (2 mg, 2,1 μmol) y *N*-metilmorfolina (5 μl , 46 μmol). La mezcla resultante anterior se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 24 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó SDM-40 (1,4 mg, 41 %).

Ejemplo 10: Síntesis de SDM-30 a partir del péptido P-3



Síntesis del Intermediario 26

La mezcla del intermediario 8 (3 mg, 0,64 μmol) y Cy7-ONH₂ (3 mg, 2,9 μmol) en tampón de glicina (4 ml, 0,1 M, anilina 20 mM, pH 3,0) y acetonitrilo (0,1 ml) se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 36 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó el intermediario 26 (1,1 mg, 31 %). Calculada: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{189}H_{288}N_{55}O_{50}S_6$) $m/z = 1.441$; ESI encontrada: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{189}H_{288}N_{55}O_{50}S_6$) $m/z = 1.441$. Se preparó Cy7-ONH₂ a partir de Cy7-COOH y 2-[N-ftalimido-(aminooxi)]etanamina en condiciones estándar de acoplamiento de amida seguido por la eliminación del grupo protector ftalimida con hidrazina. Se preparó 2-[N-ftalimido-(aminooxi)]etanamina a partir de N-Boc-etanolamina y N-hidroxiftalimida, disponibles comercialmente, mediante una reacción de Mitsunobu seguida por la escisión del grupo Boc con TFA.

Síntesis del Intermediario 27

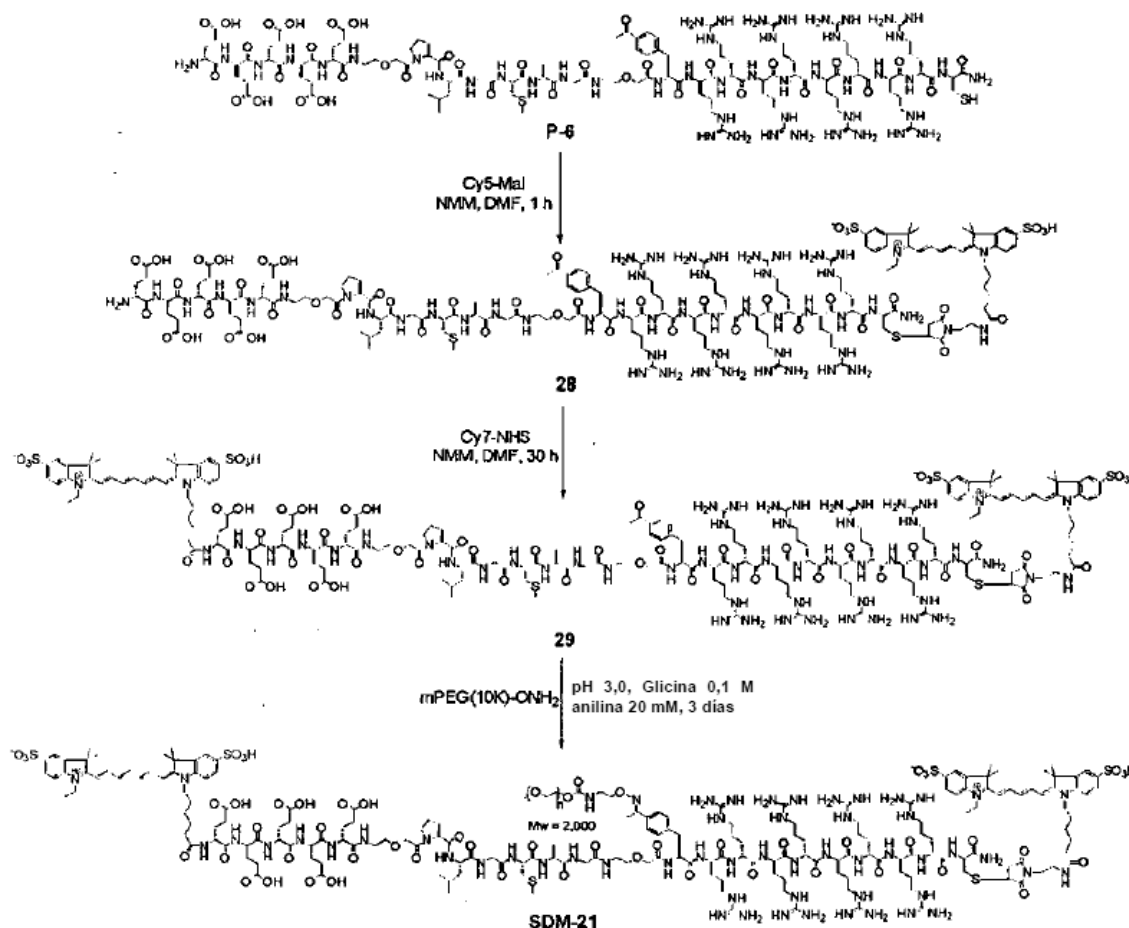
A una solución del intermediario 26 (1,1 mg, 0,2 μ mol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadieron éster del ácido 3-maleimidopropiónico-Pfp (0,5 mg, 1,5 μ mol) y *N*-metilmorfolina (5 μ l, 45 μ mol). La mezcla resultante anterior se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 36 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó el intermediario 27 (0,8 mg, 75 %). Calculada: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{196}H_{291}N_{56}O_{53}S_6$) $m/z = 1.491$; ESI encontrada: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{196}H_{291}N_{56}O_{53}S_6$) $m/z = 1.491$.

Síntesis de la molécula de suministro selectivo SDM-30

La mezcla del intermediario 27 (0,7 mg, 0,15 μ mol) y mPEG(10K)-SH (3 mg, 0,3 μ mol) en tampón PBS-EDTA (0,5 ml, NaCl 137 mM, Na_2HPO_4 7 mM, KCl 3 mM, K_3PO_4 1,4 mM, EDTA 4 mM, pH 7,4) se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 40 horas. La purificación por RP-HPLC proporcionó la molécula de suministro selectivo SDM-30 (1,2 mg, 23 %).

Las moléculas de suministro selectivo SDM-32 y SDM-35 se prepararon análogamente a SDM-30 a partir de los péptidos P-3 y P-4.

Ejemplo 11: Síntesis de SDM-21 a partir del péptido P-6



Síntesis del Intermediario 28

A una solución del péptido P-6 (30 mg, 7,6 μ mol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente en la oscuridad se añadieron maleimida de Cy5 (9 mg, 9,4 μ mol) y *N*-metilmorfolina (15 μ l, 137 μ mol) con agitación. La reacción se siguió por LC-MS y se completó en 1 hora. La purificación por RP-HPLC proporcionó el compuesto intermediario 28 (24,9 mg, 68 %). Calculada: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{156}H_{249}N_{52}O_{45}S_4$) $m/z = 1.233$; ESI encontrada: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{156}H_{249}N_{52}O_{45}S_4$) $m/z = 1.233$.

Síntesis del Intermediario 29

5 A una solución del intermediario 28 (17,7 mg, 3,7 μ mol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente se añadieron ácido carboxílico Cy7, éster succinimidílico (5 mg, 5,5 μ mol) y *N*-metilmorfolina (20 μ l, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 30 horas. La purificación de la mezcla por RP-HPLC proporcionó el intermediario 29 (7,1 mg, 35 %). Calculada: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{191}H_{289}N_{54}O_{52}S_6$) $m/z = 1.455$; ESI encontrada: $[M+3H]^{3+}$ ($C_{191}H_{289}N_{54}O_{52}S_6$) $m/z = 1.455$.

Síntesis de la molécula de suministro selectivo SDM-21

10 La mezcla del intermediario 29 (1,8 mg, 0,33 μ mol) y mPEG(10K)-ONH₂ (4 mg, 0,4 μ mol) en tampón de glicina (1 ml, 0,1 M, anilina 20 mM, pH 3,0) y acetonitrilo (0,1 ml) se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 3 días. La purificación por RP-HPLC proporcionó la molécula de suministro selectivo SDM-21 (1,0 mg, 20 %).

15 Las moléculas de suministro selectivo SDM-19 y SDM-20 se prepararon análogamente a SDM-21 a partir del intermediario 29.

Ejemplo 12: Aumento de la fluorescencia y cambios en el color dependientes de enzima

20 La molécula de suministro selectivo 9 se disolvió en tampón TCNB (Tris 50 mM, pH 7,5, con cloruro de calcio 10 mM, cloruro de sodio 150 mM, y BRIJ 35 al 0,05 %) a temperatura ambiente a 1 μ M. Los espectros de fluorescencia se registraron en el espectrómetro de fluorescencia F-2500. El donador de fluorescencia Cy5 se excitó mediante el uso de luz de 625 nm y la emisión se escaneó de 660 a 800 nm. La emisión del donador Cy5 alcanzó su máximo a -670 nm y el pico de emisión del aceptor FRET Cy7 fue -780 nm como se muestra en la Figura 2. La escisión del péptido se inició con la adición de metaloproteinas-2 de la matriz (MMP-2) a una concentración final de 1 nM. La reacción de escisión se completó dentro de 2 horas y los espectros de fluorescencia indicaron interrupción de FRET y un gran aumento de 8 veces en la emisión del donador Cy5 y una disminución de 2 veces en la emisión de Cy7. La disminución real de la fluorescencia intrínseca de Cy7 es más grande, sin embargo, se enmascara por el pico de longitud de onda largo de Cy5. Este resultado demuestra que SDM-9 tiene una transferencia de energía eficiente de Cy5 a Cy7 en el péptido intacto.

30 Ejemplo 13: Aumento de la fluorescencia y cambios en el color dependientes de enzima

35 La molécula de suministro selectivo 10 se disolvió en tampón TCNB (pH 7,5) a temperatura ambiente a 1 μ M. Los espectros de fluorescencia se registraron en el espectrómetro de fluorescencia F-2500. La excitación del donador de fluorescencia Cy5 se excitó a 625 nm y la emisión se midió a 669 nm. La escisión del péptido se inició con la adición de MMP-9 a una concentración final de 1 nM. La reacción de escisión se completó dentro de 2 horas y la fluorescencia se mejoró >100 veces tras la escisión de la proteasa, Figura 3. La gran respuesta de fluorescencia demuestra que el extintor de colorante extingue eficientemente el fluoróforo Cy5 en la SDM-10 sin escindir.

Ejemplo 14: Respuesta fluorogénica de homogenatos tumorales

45 Las células HT1080 (Cat. # CCL-121, American Type Culture Collection, VA, EE.UU.) se cultivaron en condiciones de crecimiento exponencial en atmósfera humidificada de CO₂ al 5 % en aire a 37 °C hasta alcanzar 80-100 % de confluencia antes de la cosecha para la implantación en el ratón. Cada ratón desnudo se inmovilizó con la mano y se inyectó con 2 $\times$ 10⁶ células HT-1080 en la almohadilla de grasa mamaria mediante el uso de una aguja 25 G. Los tumores HT-1080 se cosecharon cuando alcanzaron un tamaño de 100-200 mm³ (típicamente de 1-2 semanas después de la implantación de las células tumorales).

50 Los tumores HT-1080 se homogenizaron mediante el uso de disrupción ultrasónica. Se mezclaron MMP-9 1 nM o 10 μ l de homogenatos de tejido tumoral (TH2 y TH3) con SDM-10 1 μ M en 100 μ l de tampón durante 24 horas a 37 °C. La molécula de suministro selectivo 6 se usó como un control de fluorescencia de tamaño similar a la SDM-10 intacta. Las muestras se cargaron en un gel de poliacrilamida y se separaron mediante el uso de electroforesis. Los datos se muestran en la Figura 4 y demuestran que SDM-10 es esencialmente no fluorescente antes de la escisión. Después de la incubación con homogenatos tumorales HT-1080, SDM-10 se escinde y se vuelve altamente fluorescente. El GM6001 es un inhibidor general de amplio espectro de MMP. El hecho de que GM6001 inhibe la escisión demuestra que la escisión del homogenato se debe a las MMP asociadas al tumor.

Ejemplo 15: Ensayo de obtención de imágenes *in vivo* para el contraste del tumor

60 El modelo de xenoinjerto HT-1080 se generó como se describió en el Ejemplo 14 y se usó para evaluar la capacidad de las moléculas para proporcionar contraste de fluorescencia tumoral *in vivo* en comparación con el tejido circundante. Los conjugados fluorescentes se probaron en ratones portadores de tumores HT-1080 una vez que los tumores habían alcanzado un tamaño de 100-200 mm³ (típicamente de 1-2 semanas después de la implantación de las células tumorales). Los ratones con tumor HT-1080 conscientes se restringieron mediante el uso de un inyector de cola giratorio (Cat. # RTI; Braintree Scientific, MA, EE.UU.) y se dosificaron por vía intravenosa (vena de la cola) con el compuesto de prueba a entre 0,1 y 5 nanomoles por ratón en 100 μ l de solución salina. En la preparación para la obtención de imágenes, los

ratones se anestesiaron ligeramente con una mezcla de ketamina/xilazina (Cat. # K-113; Sigma, Aldrich, MO, EE.UU.) administrada por vía intraperitoneal (1 µl/gramo de peso corporal) para minimizar el movimiento.

Se realizaron imágenes seriadas del cuerpo completo (incluido el tumor) mediante el uso de un sistema de visualización de imágenes fluorescentes de animales completos o un estereomicroscopio fluorescente Olympus. Los ratones se colocaron sobre sus espaldas y las imágenes se realizaron desde la parte superior para obtener una imagen del lado ventral del animal. Las longitudes de onda de excitación y emisión se seleccionaron en base al colorante fluorescente usado. El contraste se calculó mediante el uso de la siguiente ecuación:

$$\text{Contraste} = (\text{Intensidad de la fluorescencia del tumor} - \text{Intensidad de la fluorescencia del tejido colateral del tórax}) / (\text{Intensidad del tejido colateral del tórax}).$$

El contraste mayor que 0,4 en el animal completo se detecta fácilmente a simple vista en la imagen del animal completo y es un buen contraste. El contraste > 0,7 es un contraste alto.

Los ratones se fotografiaron varias veces entre 1-24 horas después de la inyección.

Los datos representativos de imágenes dos horas después de la dosificación para la molécula de suministro selectivo 6 en 3 ratones diferentes se muestran en la Figura 1. En esta imagen particular, el contraste promedio es 1,1. Se probaron otros compuestos de manera similar y los resultados de contraste se dan en la tabla 1.

Tabla 1: Resumen de los datos de contraste in vivo de conjugado peptídico del modelo de xenoinjerto HT-1080.

Molécula de suministro selectivo	Contraste máximo ($\geq 0,4$ = bueno; $\geq 0,9$ = alto)	Tiempo hasta el contraste máximo (horas) (muy rápido < 4; 4 < rápido < 12; > 12 lento)
1	Bueno	Rápido
2	Alto	Rápido
3	Alto	Lento
4		
5		
6	Alto	Muy rápido
7	Alto	Lento
8	Bueno	Muy rápido
9	Alto	Rápido

Ejemplo 16: Distribución *in vivo* y compuestos con acumulación tisular mejorada

Para determinar la acumulación total de colorante en diversos órganos, se sacrificaron ratones con xenoinjerto HT-1080 y se colectaron muestras de tejido de sangre, hígado, riñón y tumor 6 horas después de que los compuestos se administraron por vía iv a través de la vena de la cola. Se usaron 3-4 ratones para cada punto de datos. Las muestras de sangre se almacenaron a 4 °C durante toda la noche y después se centrifugaron a 15.000 rpm para separar el suero. Los órganos se mezclaron en un tampón ProK (Prok 0,25 mg/ml, ADNasa 0,1 mg/ml, NaCl 150 mM, Tris 10 mM pH 8,0, SDS al 0,2 %) a 10 µl/mg de tejido y se cortaron en piezas pequeñas mediante el uso de tijeras. El tejido/solución de digestión se sonicó después durante 1 minuto a un ciclo de trabajo del 67 % y se digirió durante toda la noche a 37 °C. Después de la digestión, la muestra se centrifugó a 15.000 rpm y el homogenato de tejido se retiró por aspiración y se almacenó a 4 °C.

La concentración en tejido de compuestos fluorescentes se determinó a partir de curvas patrón de fluorescencia generadas por la adición en concentraciones conocidas de compuestos administrados en homogenatos de suero y tejido (a varias diluciones) de animales controles que no se inyectaron con el compuesto. El rango lineal para cada compuesto se determinó para cada tejido. Las mediciones de fluorescencia se realizaron en un lector de placas fluorescentes o en un espectrómetro de fluorescencia. Los resultados de la biodistribución tisular de las moléculas de suministro selectivo 1, 2 y 6 se muestran en la Figura 5. Un resultado sorprendente fue que la molécula de suministro selectivo 6 tiene una distribución tisular 5 veces mayor en el tumor en comparación con las moléculas de suministro selectivo 1 y 2. Este resultado inesperado se debe al núcleo asimétrico compuesto de números desiguales de péptidos cargados positiva y negativamente de la cadena principal. Las moléculas de suministro selectivo 1 y 2 tienen números iguales que dan un núcleo neutral neto, mientras que la molécula de suministro selectivo 6 tiene una carga neta 3+ debido a más argininas cargadas positivamente. Esto demuestra que los compuestos con número diferente de aminoácidos ácidos y básicos tienen propiedades de biodistribución *in vivo* útiles y mejoradas sobre las moléculas simétricas.

Ejemplo 17: Detección *in vivo* de metástasis de cáncer a ganglios linfáticos con SDM FRET.

Marcaje de fluorescencia de ganglios linfáticos cervicales metastásicos después de la administración intravenosa y peritumoral de SDM fluorescentes en ratones portadores de tumores.

5

El modelo y los ensayos siguientes se usaron para determinar la capacidad de las SDM fluorescentes para detectar metástasis de cáncer a ganglios linfáticos en ratones BALB/c inmunocompetentes (Charles River, Wilmington, MA 01887) portadores de tumores de oreja singénicos.

10

Modelo de ratón. Los ratones se alojaron en grupos de 4 en jaulas desechables de IVC ventiladas individualmente (Innovive, Inc., San Diego, CA 92121) y tuvieron libre acceso al alimento de laboratorio estándar (Cat. # 2018, Harlan Laboratories, Inc. Indianapolis, IN 46250) y agua potable. Los animales se mantuvieron en condiciones ambientales controladas (ciclo de luz/oscuridad de 12 horas/12 horas) durante al menos 5 días antes de la implantación de la célula tumoral. Todos los procedimientos experimentales se llevaron a cabo por el protocolo IACUC aprobado # EB11-002-009A. El tumor murino 4T1 (Número ATCC®: CRL-2539™) y el carcinoma mamario (Polyoma Middle T 8119 subclone "PyMT 8119") de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA 20108) y la Universidad de San Diego, California (UCSD, La Jolla, CA 92093), respectivamente, se cultivaron por separado mediante el uso de técnicas de cultivo celular estándar. Las células tumorales (4×10^5 células tumorales/50 μ l/ratón) se suspendieron en DPBS/Matrigel™ (vol 1:1) y se inyectaron por vía subcutánea en el pabellón de la oreja de ratón por encima del cartílago auricular para la inducción del tumor primario. La obtención de las imágenes *in vivo* de los ganglios linfáticos cervicales metastásicos en los ratones portadores de tumor en la oreja usados como modelo murino sustituto de cáncer de mama metastásico tuvieron lugar de diecisiete a veinte días después de la implantación de la célula tumoral.

15

20

25

Administración del compuesto SDM de prueba. Para la administración intravenosa (inyección en la vena de la cola) de las SDM, los ratones se restringieron en un inyector de cola giratorio (Cat. # RTI, Braintree Scientific, Inc., Braintree, MA 02185) y el compuesto de prueba (5-120 μ M; 100 μ l/ratón) se inyectó en el ratón mediante el uso de una jeringa de insulina 28 G^{1/2} (Cat. # 14-826-79, Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ 07417). Para realizar la inyección peritumoral de SDM, se sedaron los ratones implicados mediante el uso de una mezcla de ketamina/xilazina (Ketaject® y Xyla-ject®, Phoenix Pharmaceuticals, St. Joseph, MO 64506) administrada por vía intraperitoneal y el compuesto de prueba (5-120 μ M; 30-60 μ l/oreja) se inyectó por vía subcutánea alrededor del tumor primario y el pabellón de la oreja contralateral mediante el uso de una aguja PrecisionGlide™ 30 G (Cat. # 305106, Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ 07417). Después de la dosificación, cada ratón se devolvió a la jaula asignada y se mantuvo en condiciones ambientales controladas antes de la obtención de imágenes. Imagen de fluorescencia de los ganglios linfáticos cervicales 1-24 horas después de la administración del compuesto como se describe más abajo.

35

40

45

Imágenes de fluorescencia. Para obtener imágenes de los ganglios linfáticos cervicales, cada ratón se anestesió profundamente con una mezcla de ketamina/xilazina administrada intraperitonealmente. El ratón anestesiado profundamente se transfirió a una pieza de corcho negro (4 x 4 pulgadas, Quartet®, ACCO Brands, Lincolnshire, IL 60069, EE.UU.) para la disección directa y toma de las imágenes de los ganglios linfáticos cervicales mediante el uso de un estereomicroscopio fluorescente computarizado (SZX10, Olympus Optical, CO, LTD, Japón) equipado con filtros de fluorescencia apropiados tanto para la detección de la fluorescencia de intensidad única como para la detección de la razón de fluorescencia de dos fluoróforos. Por ejemplo, los filtros para Cy5 y Cy7 se usaron para SDM basadas en FRET con el par FRET Cy5 y Cy7. Después de la obtención de imágenes de fluorescencia *in vivo* (ver más abajo el método para la obtención de imágenes por razón), los ganglios linfáticos cervicales se extirparon quirúrgicamente, se fijaron en formalina tamponada al 10 % y se procesaron para histología (tinción con hematoxilina y eosina) para evaluar la correlación fluorescencia/cáncer y determinar el rendimiento diagnóstico de las SDM.

50

55

Método de obtención de imágenes por razón de emisiones. Las imágenes de fluorescencia se adquirieron mediante el uso de un estereomicroscopio de investigación Olympus SZX10 (Olympus America, Center Valley, PA). Para las SDM basadas en FRET Cy5 y Cy7 se usaron un filtro de excitación centrado a 620 nm (Chroma ET620/60x, Chroma Technology Corp. Bellows Falls, VT) y filtros de emisión centrados a 700 nm y 810 nm (filtros Chroma ET700/75m y ET810/90m) para producir dos imágenes a diferentes longitudes de onda de emisión. Las imágenes se adquirieron con una cámara Orca-R2 (Hamamatsu, Bridgewater, NJ) conectada a una computadora con Windows. Se usaron dos métodos para determinar las razones de emisiones para los ganglios linfáticos. Para un método, la intensidad se promedió sobre una región de interés (ROI, por sus siglas en inglés) trazada para incluir parte o la totalidad del ganglio linfático de interés. La razón de emisiones se calculó después a partir de los datos de intensidad para cada región de interés.

$$\text{Razón de emisiones de Roi} = (\text{roiInt1}/\text{Exp1})/(\text{Int2}/\text{Exp2}) \text{ (ecuación 1)}$$

60

donde:

roiInt1 = intensidad promedio para ROI a la longitud de onda de emisión 1 con filtro ET700/75 m
Exp1 = tiempo de exposición usado para Int1
roiInt 2 = intensidad promedio para ROI a la longitud de onda de emisión 2 con filtro ET810/90 m
Exp 2 = tiempo de exposición usado para Int2

65

Un segundo método usado para determinar las razones de emisiones se basó en el promedio de la razón de emisiones de una región de interés (ROI) trazada para incluir parte o la totalidad del ganglio linfático de interés tomado de una imagen de razón de emisiones. Las imágenes de razón de emisiones se produjeron mediante el uso de una forma modificada de la ecuación 1 que incluye un factor de escala de modo que los valores de los píxeles cayeran entre 0 y 255 para una imagen de 8 bits.

$$\text{Razón de emisiones } P_x = k * (\text{pxInt1}/\text{Exp1})/(\text{pxInt2}/\text{Exp2}) \text{ (ecuación 2)}$$

donde:

k = factor de escala
 pxInt1 = intensidad de píxel en la longitud de onda de emisiones 1 con filtro ET700/75 m
 Exp1 = tiempo de exposición usado para Int1
 pxInt 2 = intensidad de píxel en la longitud de onda de emisiones 2 con filtro ET810/90 m
 Exp 2 = tiempo de exposición usado para Int2

Las razones de emisiones para los ganglios linfáticos dieron resultados similares cuantitativamente mediante el uso de cualquiera de los métodos.

Los ganglios linfáticos se identificaron como metastásicos o no metastásicos por un patólogo basado en la tinción de H y E. El contraste de razón de emisiones para cada SDM (molécula de suministro selectivo) se cuantificó después mediante la división de la razón de emisiones promedio de los ganglios metastásicos por las emisiones promedio de los ganglios no metastásicos y la resta de uno como se muestra en la ecuación 3:

$$\text{ERC} = \text{MetAV}/\text{ConAV} - 1 \quad \text{(ecuación 3)}$$

donde:

ERC = contraste de razón de emisiones
 MetAV = razón de emisiones promedio de ganglio linfático metastásico
 ConAV = razón de emisiones promedio de ganglio linfático contralateral no metastásico

Se muestra en la Figura 6 un ejemplo de una imagen de razón de emisiones. El panel de la mano derecha muestra la imagen de la razón que muestra un contraste alto entre el ganglio linfático metastásico (ganglio muy grande indicado con la flecha oscura inferior izquierda) y los ganglios no metastásicos (otras flechas). La razón más alta se muestra como píxeles más claros (metastásicos) en comparación con los píxeles más oscuros de la razón más baja para los ganglios no metastásicos.

Útil para detectar ganglios linfáticos cancerosos, un contraste de 20 a 50 % se consideró bueno, un aumento de 50 a 100 % se consideró alto, mientras que un aumento mayor que 100 % se consideró un contraste muy alto.

Tabla 2: Resumen de los datos de contraste de razón in vivo de SDM del modelo tumoral murino 4T1.

Molécula de suministro selectivo	de	IV contraste máximo (Bajo < 20 %, Bueno 20 % a 50 %, Alto > 50 % a 100 %, Muy alto > 100 %)	Contraste máximo peritumoral (Bajo < 20 %, Bueno 20 % a 50 %, Alto > 50 % a 100 %, Muy alto > 100 %)
SDM-9		nd	Bajo
SDM-11		nd	Bajo
SDM-12		nd	Bueno
SDM-13		Bueno	Bueno
SDM-14		Bueno	Muy alto
SDM-19			Bueno
SDM-20			Bajo
SDM-21		nd	Bueno
SDM-22			Bajo
SDM-23		Alto	Muy alto
SDM-24		Muy alto	Muy alto
SDM-25		Muy alto	Muy alto
SDM-27		Muy alto	nd

	Molécula de suministro selectivo	IV contraste máximo (Bajo < 20 %, Bueno 20 % a 50 %, Alto > 50 % a 100 % Muy alto > 100 %)	Contraste máximo peritumoral (Bajo < 20 %, Bueno 20 % a 50 %, Alto > 50 % a 100 %, Muy alto > 100 %)
5	SDM-28	Bueno	Alto
	SDM-29	nd	Alto
	SDM-30	nd	Muy alto
10	SDM-31	Bajo	nd
	SDM-32	Muy alto	Muy alto
	SDM-33	Bajo	Alto
15	SDM-35	Muy alto	Bueno
	SDM-36	Alto	Bueno
	SDM-37	Bajo	nd
20	SDM-38	Bueno	nd
	SDM-39	Bueno	Alto
	SDM-40	nd	Alto

25 Ejemplo 18: Ensayo de actividad tumoral PvMT 8119 de ratón ex vivo: Escisión de SDM y respuesta de la razón de emisiones FRET en tejido de cáncer de ratón en comparación con tejido no canceroso

30 Se colectaron muestras de tejido tumoral y muscular de ratones portadores del tumor PyMT8119 y se congelaron a -80 °C. Los tejidos se descongelaron y se homogenizaron en tampón TCNB frío (pH 7,5, Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 10 mM, NaCl 150 mM y Brij35 al 0,05 %) a 100 mg/200 µl mediante el uso de disrupción ultrasónica (VCX500, Sonics & Materials Inc, Newtown, CT). Después que los homogenatos se centrifugaron a 15.000 g a 4 °C durante 20 min, se colectaron los sobrenadantes. Se añadió a los sobrenadantes (90 µl) APMA (*p*-aminofenilmercúrico acetato, 90 µl, 2 mM en tampón TCNB). Las mezclas resultantes se incubaron a 37 °C durante 1 hora antes del uso. Se usaron 500 nM de SDM-23 para la escisión de 45 µl de sobrenadantes de tejido activado (volumen final: 50 µl). El ensayo se llevó a cabo mediante el uso de un espectrómetro SpectraMax M2 con software SoftMax Pro v4.5. Las señales de fluorescencia de (λ_{exc} , 620 nm, λ_{em} , 670 nm), (λ_{exc} , 620 nm, λ_{em} , 773 nm) y (λ_{exc} , 720 nm; λ_{em} , 773 nm), donde λ_{exc} y λ_{em} representan las longitudes de onda de excitación y emisión, respectivamente, se midieron como una función del tiempo a temperatura ambiente. Las muestras se midieron por triplicado y la escisión de la SDM FRET resultó en un aumento de la razón de emisiones de fluorescencia de Cy5/Cy7 donde se usó la señal Cy5 (λ_{exc} , 620 nm, λ_{em} , 670 nm) y Cy7 (λ_{exc} , 620 nm, λ_{em} , 773 nm) en condiciones experimentales.

45 La actividad enzimática de los tejidos resultó en la escisión de SDM-23 y generó un gran aumento de la razón de emisiones de FRET (tumor primario marcado), como se muestra en la Figura 7. El aumento de la razón es el resultado de la escisión de la SDM. Estos datos muestran que la SDM-23 es muy activa en los tejidos de cáncer de mama de ratón y la escisión es significativamente mayor en el tejido canceroso en comparación con el músculo normal, que no muestra actividad en este ensayo.

50 Ejemplo 19: Ensayo de tejido humano ex vivo: Escisión de SDM y respuesta de la razón de emisiones FRET en tejido de cáncer humano en comparación con tejido no canceroso

55 Muestras de tejido de cáncer de mama humano y tejido de mama humano normal (proporcionado por Cancer Human Tissue Network) se homogenizaron en tampón TCNB frío (pH 7,5, Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 10 mM, NaCl 150 mM y Brij35 al 0,05 %) a 100 mg/200 µl mediante el uso de disrupción ultrasónica (VCX500, Sonics & Materials Inc, Newtown, CT). Después que los homogenatos se centrifugaron a 15.000 g a 4 °C durante 20 min, se colectaron los sobrenadantes. Se usaron 500 nM de SDM para la escisión de 45 µl de sobrenadante tisular (volumen final: 50 µl) en el ensayo a menos que se indique de cualquier otra manera. El ensayo se llevó a cabo mediante el uso de un espectrómetro SpectraMax M2 con software SoftMax Pro v4.5. Las señales de fluorescencia de (λ_{exc} , 620 nm, λ_{em} , 670 nm), (λ_{exc} , 620 nm, λ_{em} , 773 nm) y (λ_{exc} , 720 nm; λ_{em} , 773 nm), donde λ_{exc} y λ_{em} representan las longitudes de onda de excitación y emisión, respectivamente, se midieron como una función del tiempo a temperatura ambiente. Las muestras se midieron por triplicado y la escisión de la SDM FRET resultó en un aumento de la razón de emisiones de fluorescencia de Cy5/Cy7 donde se usó la señal Cy5 (λ_{exc} , 620 nm, λ_{em} , 670 nm) y Cy7 (λ_{exc} , 620 nm, λ_{em} , 773 nm) en condiciones experimentales. Un ejemplo mediante el uso de SDM-25 se muestra en la Figura 8. Otras SDM se evaluaron mediante el uso del mismo procedimiento. La respuesta de fluorescencia dependiente de la escisión, además, puede cuantificarse como la velocidad de escisión (delta razón por tiempo), como se muestra en la Figura 9 para SDM-25 y SDM-32. Las velocidades se calcularon a partir de la pendiente de los datos de tiempo 0 a 300 minutos.

Ejemplo 20: Alta sensibilidad y especificidad diagnósticas para una SDM en un modelo de ganglio linfático metastásico

Las principales medidas de rendimiento de un agente de diagnóstico son la sensibilidad y la especificidad. La sensibilidad se relaciona con la capacidad de diagnosticar correctamente las pruebas positivas. Mientras que la especificidad se relaciona con la capacidad de diagnosticar correctamente las pruebas negativas.

Como un ejemplo de rendimiento alto de diagnóstico de una SDM FRET, usamos los datos generados a partir de SDM-24 en el modelo de ganglio linfático metastásico de ratón 4T1. La SDM-24 se administró mediante inyección IV a través de la vena de la cola. Después de 3 a 6 horas, se tomaron imágenes de los ganglios linfáticos de los ratones mediante el uso de obtención de imágenes por la razón de fluorescencia como se describió anteriormente para determinar si el ganglio linfático tenía o no una razón alta (cáncer diagnosticado positivo) o una razón baja (cáncer diagnosticado negativo). La sensibilidad y la especificidad se determinaron mediante el uso de la característica operativa del receptor (ROC, por sus siglas en inglés) o curvas ROC (http://en.wikipedia.org/wiki/Receiver_operating_characteristic). Para el análisis de la curva ROC, los datos se dividen en una clasificación binaria de positivos y negativos basada en un valor umbral para la razón de emisiones. La curva ROC grafica la fracción verdadera positiva de positivos (tasa de verdaderos positivos) frente a la fracción falsa positiva de negativos (tasa de falsos positivos).

Los verdaderos positivos, falsos positivos, negativos verdaderos y falsos negativos se determinaron mediante la comparación de la predicción basada en los datos de la razón de emisiones de fluorescencia y el valor umbral con la asignación positiva o negativa realizada por un patólogo mediante el uso de tinción con H y E. Los valores de la razón de emisiones para el cáncer positivo y negativo (según lo determinado por histopatología de H y E) se muestran en la Figura 10. El valor umbral se ajustó gradualmente de menor a mayor para obtener una curva ROC completa desde (1, 1) o todos los positivos hasta (0, 0) o todos los negativos. Una curva ROC se muestra en la Figura 11. Se usaron datos de 48 ganglios linfáticos para generar esta curva. Tenga en cuenta que la sensibilidad y la especificidad pueden determinarse para cada punto en la curva ROC. La sensibilidad es la tasa de verdaderos positivos, mientras que la especificidad es uno menos la tasa de falsos positivos. Las ecuaciones usadas para generar la curva ROC se muestran más abajo.

$$TPR = TP/(TP+FN)$$

$$FPR = FP/(FP+TN)$$

Donde:

TPR = tasa de verdaderos positivos
FPR = tasa de falsos positivos
TP = # de verdaderos positivos
TN = # de verdaderos negativos
FP = # de falsos positivos
FN = # de falsos negativos

En este ejemplo, tanto la sensibilidad como la especificidad son del 100 % para todos los valores umbral entre 5,65 y 7,15. Esto significa que todos los ganglios linfáticos se identificaron correctamente con el método de razón de emisiones FRET en comparación con el estándar de oro, la histopatología. En general, los valores de sensibilidad y especificidad > 90 % se consideran muy altos.

Ejemplo 21: Uso de una SDM para visualizar el cáncer en pacientes con cáncer de mama

La SDM-25 se administra por vía intravenosa a una paciente con cáncer de mama. Los restos fluorescentes en SDM-25 se captan por células y/o tejidos cancerosos después de la escisión del enlazador. Se irradia una fuente de luz sobre el tejido objetivo. Los restos fluorescentes emiten luz la cual se detecta por una cámara o un detector. Los datos obtenidos por la cámara o el detector se procesan para generar una imagen que permite al cirujano visualizar células o tejidos cancerosos. El cirujano extirpa dicho tejido para la biopsia.

Ejemplo 22: Uso de una SDM para visualizar el cáncer en pacientes con cáncer de próstata

La SDM-26 se suministra por vía intravenosa a un paciente con cáncer de próstata. Los restos fluorescentes en SDM-26 se captan por células y/o tejidos cancerosos después de la escisión del enlazador. Se irradia una fuente de luz sobre el tejido objetivo. Los restos fluorescentes emiten luz la cual se detecta por una cámara o un detector. Los datos obtenidos por la cámara o el detector se procesan para generar una imagen que permite al cirujano visualizar células o tejidos cancerosos. El cirujano extirpa dicho tejido para la biopsia.

Ejemplo 23: Uso de una SDM para visualizar el cáncer en pacientes con cáncer (escamoso) de cabeza y cuello

La SDM-27 se suministra por vía intravenosa a un paciente con cáncer de cabeza y cuello. Los restos fluorescentes en SDM-27 se captan por células y/o tejidos cancerosos después de la escisión del enlazador. Se irradia una fuente de luz sobre el tejido objetivo. Los restos fluorescentes emiten luz la cual se detecta por una cámara o un detector. Los datos

obtenidos por la cámara o el detector se procesan para generar una imagen que permite al cirujano visualizar células o tejidos cancerosos. El cirujano extirpa dicho tejido para la biopsia.

Ejemplo 24: Uso de una SDM para visualizar el cáncer en pacientes con melanoma

5

La SDM-24 se suministra por vía intravenosa a un paciente con melanoma. Los restos fluorescentes en SDM-24 se captan por células y/o tejidos cancerosos después de la escisión del enlazador. Se irradia una fuente de luz sobre el tejido objetivo. Los restos fluorescentes emiten luz la cual se detecta por una cámara o un detector. Los datos obtenidos por la cámara o el detector se procesan para generar una imagen que permite al cirujano visualizar células o tejidos cancerosos. El cirujano extirpa dicho tejido para la biopsia.

10

Ejemplo 25: Uso de una SDM para visualizar el cáncer en pacientes con cáncer de tiroides

La SDM-32 se administra por vía intravenosa a un paciente con cáncer de tiroides. Los restos fluorescentes en SDM-32 se captan por células y/o tejidos cancerosos después de la escisión del enlazador. Se irradia una fuente de luz sobre el tejido objetivo. Los restos fluorescentes emiten luz la cual se detecta por una cámara o un detector. Los datos obtenidos por la cámara o el detector se procesan para generar una imagen que permite al cirujano visualizar células o tejidos cancerosos. El cirujano extirpa dicho tejido para la biopsia.

15

Reivindicaciones

1. Una molécula de suministro selectivo de Fórmula I, que tiene la estructura:

5 $[D_A-C_A]-A-[C_M-M]-X-B-[C_B-D_B]$ Fórmula I

en donde,

X es un enlazador peptídico escindible por una metaloproteinasa de la matriz;

A es un péptido con una secuencia que consiste de 5 glutamatos consecutivos;

10 B es un péptido con una secuencia que consiste de 8 argininas consecutivas;

C_A , C_B y C_M son cada uno independientemente de 0-1 aminoácido;

M es un polímero de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio de 500 Da, 2 kDa, 5 kDa o 10 kDa;

15 cualquier M se une directamente ($C_M = 0$) o indirectamente ($C_M = 1$) a A, B o X, o a enlazadores entre X y A;

D_A y D_B son un par de restos fluorescentes aceptor y donador que son capaces de experimentar transferencia de energía de resonancia fluorescente/Försters con el otro;

$[D_A-C_A]$ se une al N-terminal de A;

$[C_B-D_B]$ se une al C-terminal de B; y

20 el C-terminal de X se une al N-terminal de B.

2. Una molécula como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde C_A , C_B y C_M se seleccionan cada uno independientemente de D-cisteína, D-glutamato, lisina y para-4-acetil L-fenilalanina.

- 25 3. Una molécula como se reivindicó en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde X comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: PLGLAG (sec. con núm. de ident.: 2), PLG-C(me)-AG (sec. con núm. de ident.: 1), y RPLALWRS (sec. con núm. de ident.: 7).

4. Una molécula como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde D_A y D_B se seleccionan de Cy5 y Cy7, Cy5 e IRDye750, Cy5 e IRDye800, o Cy5 e ICG.

- 30 5. Una molécula como se reivindicó en la reivindicación 4, en donde D_A y D_B son Cy5 y Cy7.

6. Una molécula como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde M es un polímero de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2 kDa.

- 35 7. Una molécula como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la molécula de Fórmula I tiene la estructura:

40

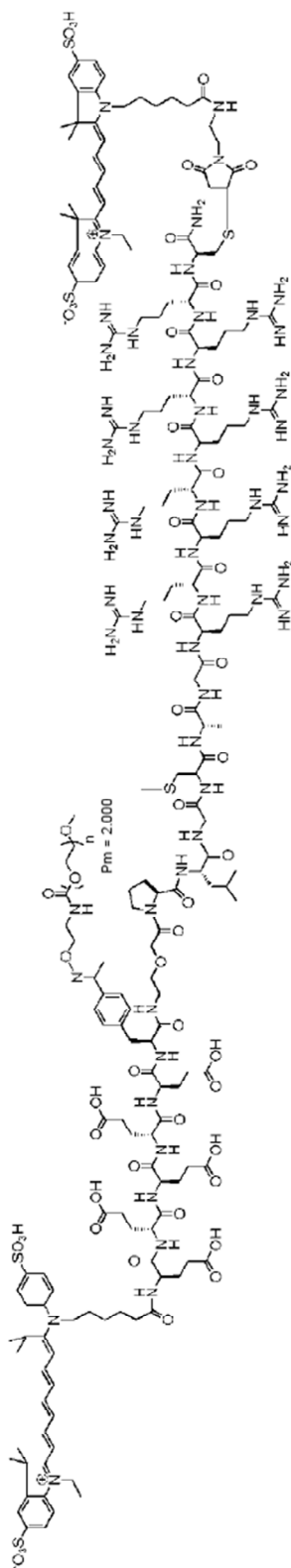
45

50

55

60

65



SDM-25.

8. Una molécula de suministro selectivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método *in vivo* para visualizar un tejido de interés en un individuo.
9. Una molécula de suministro selectivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método *in vivo* en la eliminación quirúrgica de un tejido de interés de un individuo.

10. Una molécula de suministro selectivo para su uso en el método *in vivo* como se reivindicó en la reivindicación 9, en donde el margen quirúrgico que rodea el tejido de interés disminuye.
- 5 11. Una molécula de suministro selectivo para usar en el método *in vivo* como se reivindicó en la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde el tejido es tejido canceroso.
- 10 12. Una molécula de suministro selectivo para usar en el método *in vivo* como se reivindicó en la reivindicación 11, en donde el tejido canceroso es: tejido de cáncer de mama, tejido de cáncer colorrectal, tejido de carcinoma de células escamosas, tejido de cáncer de próstata, tejido de melanoma o tejido de cáncer de tiroides.

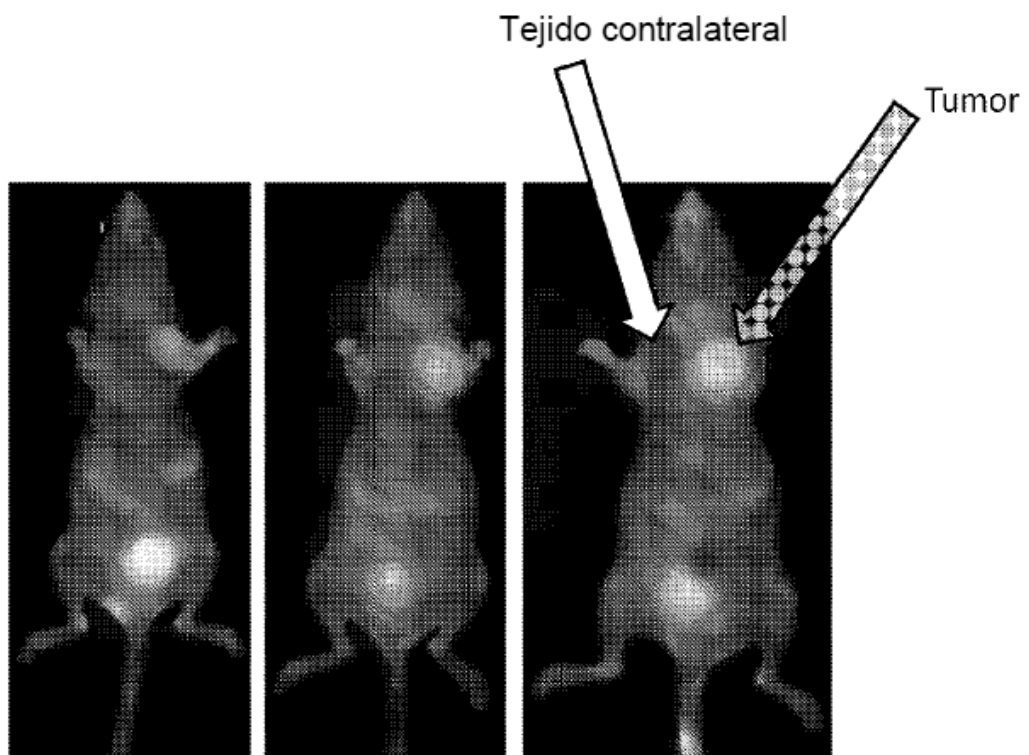


FIG. 1

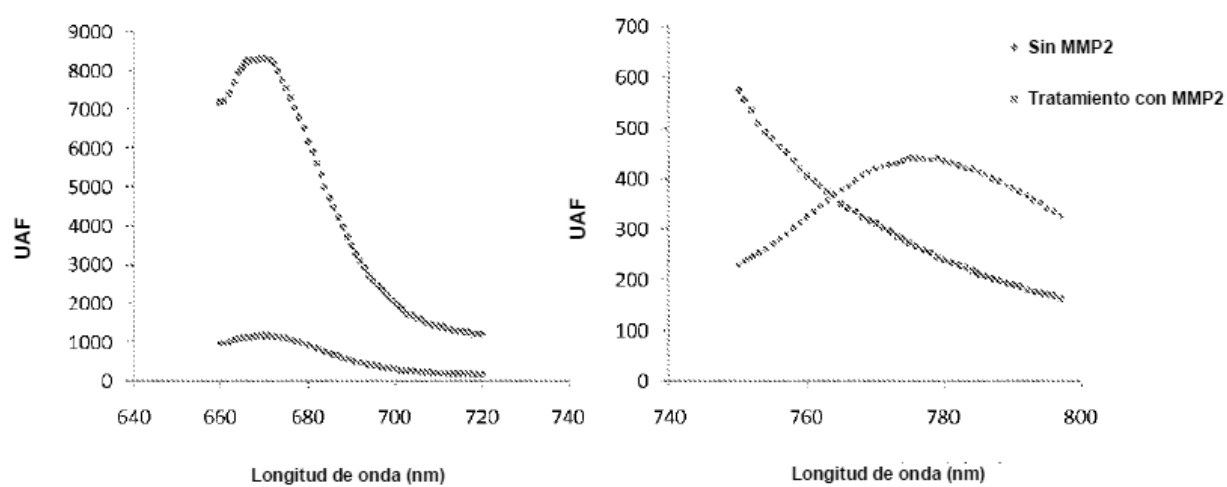


FIG. 2

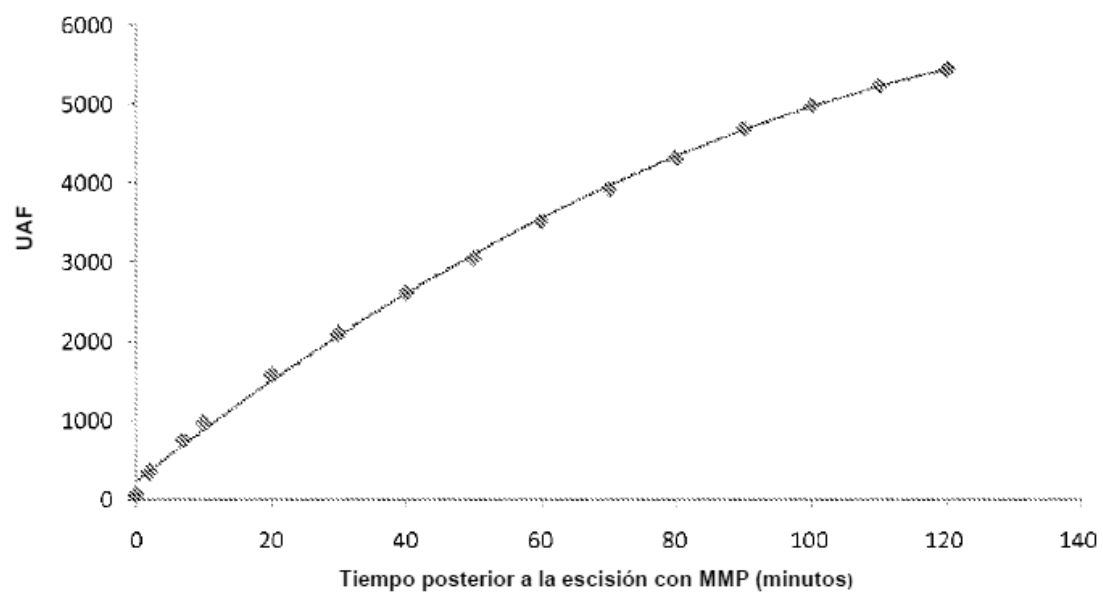


FIG. 3

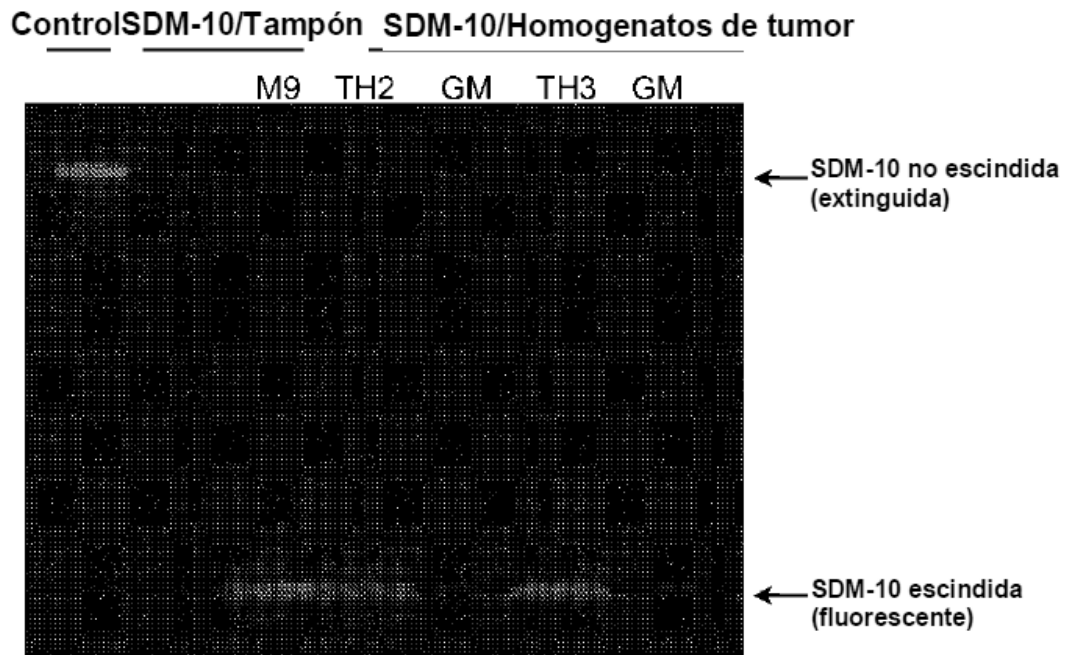


FIG. 4

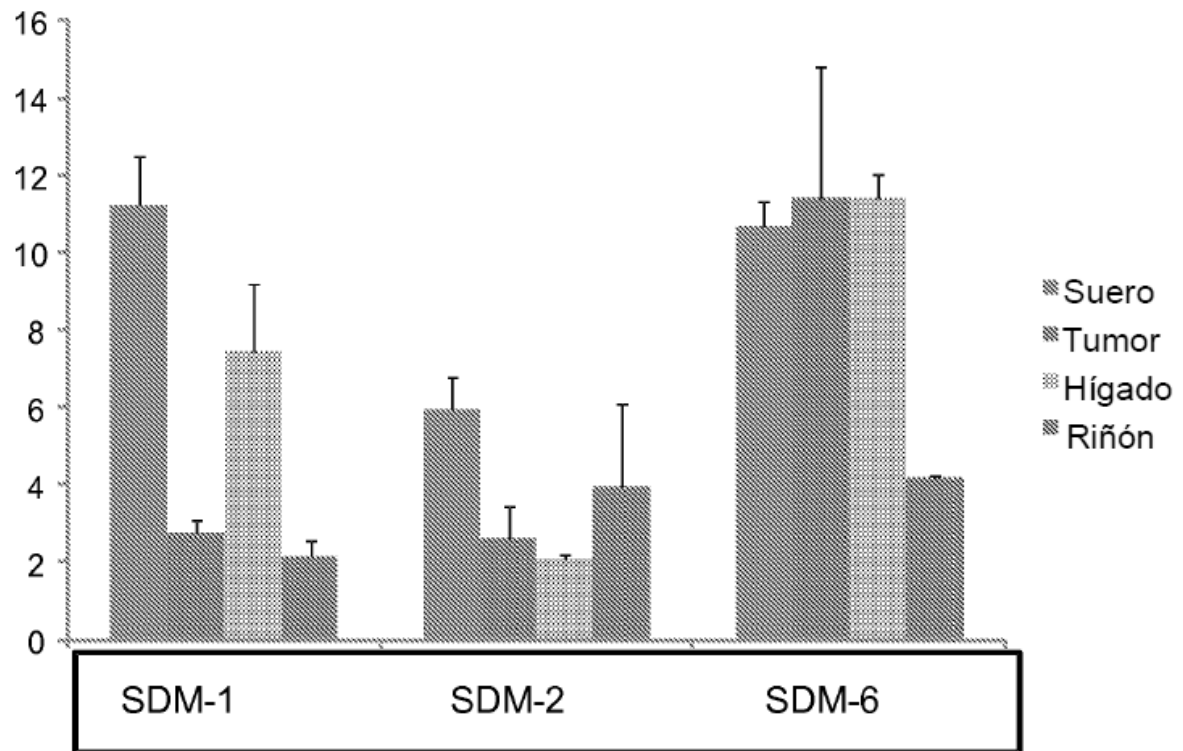


FIG. 5

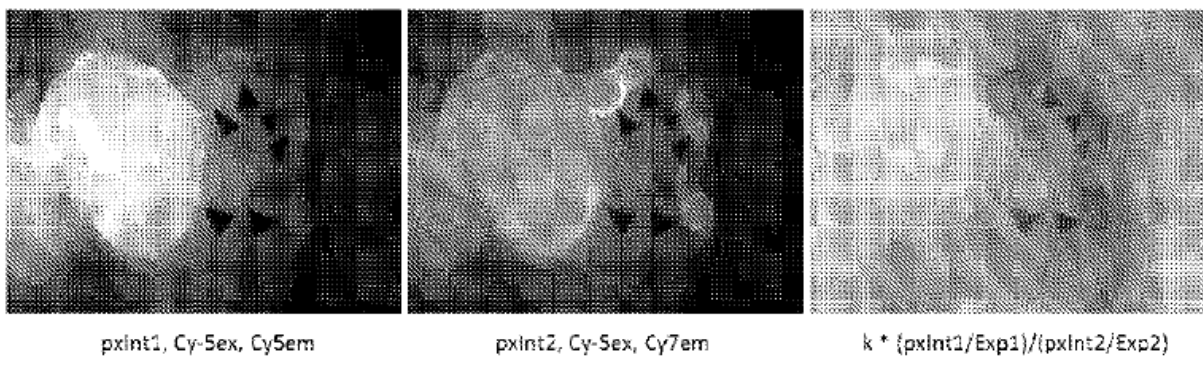


FIG. 6

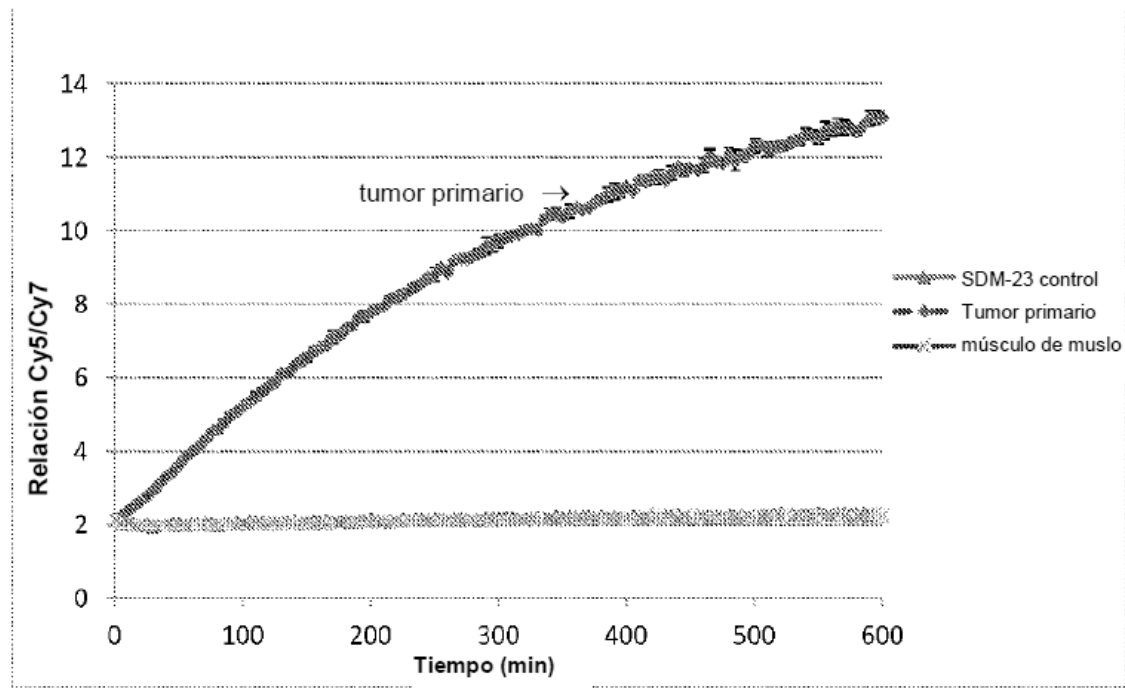


FIG. 7

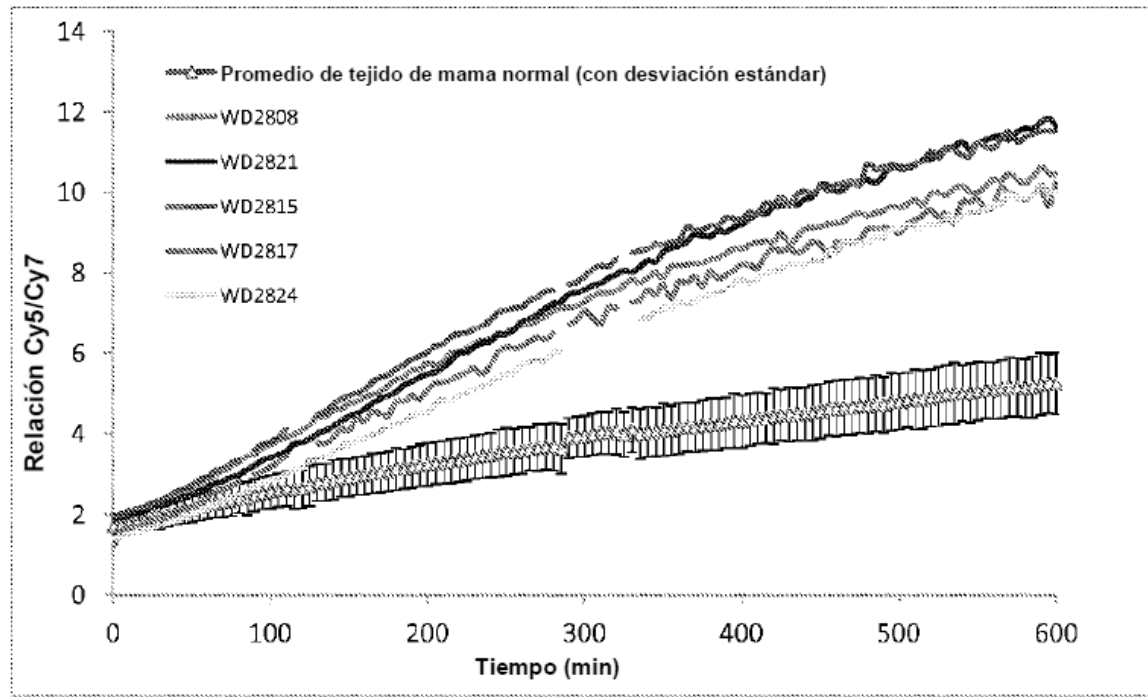


FIG. 8

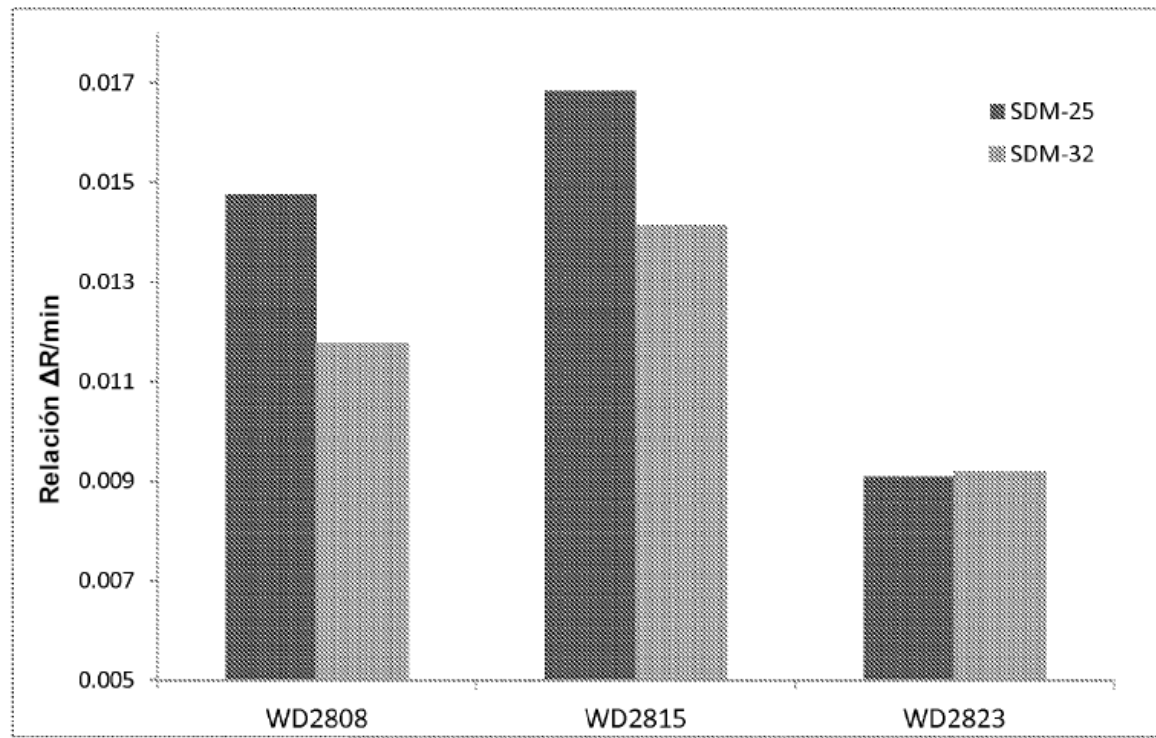


FIG. 9

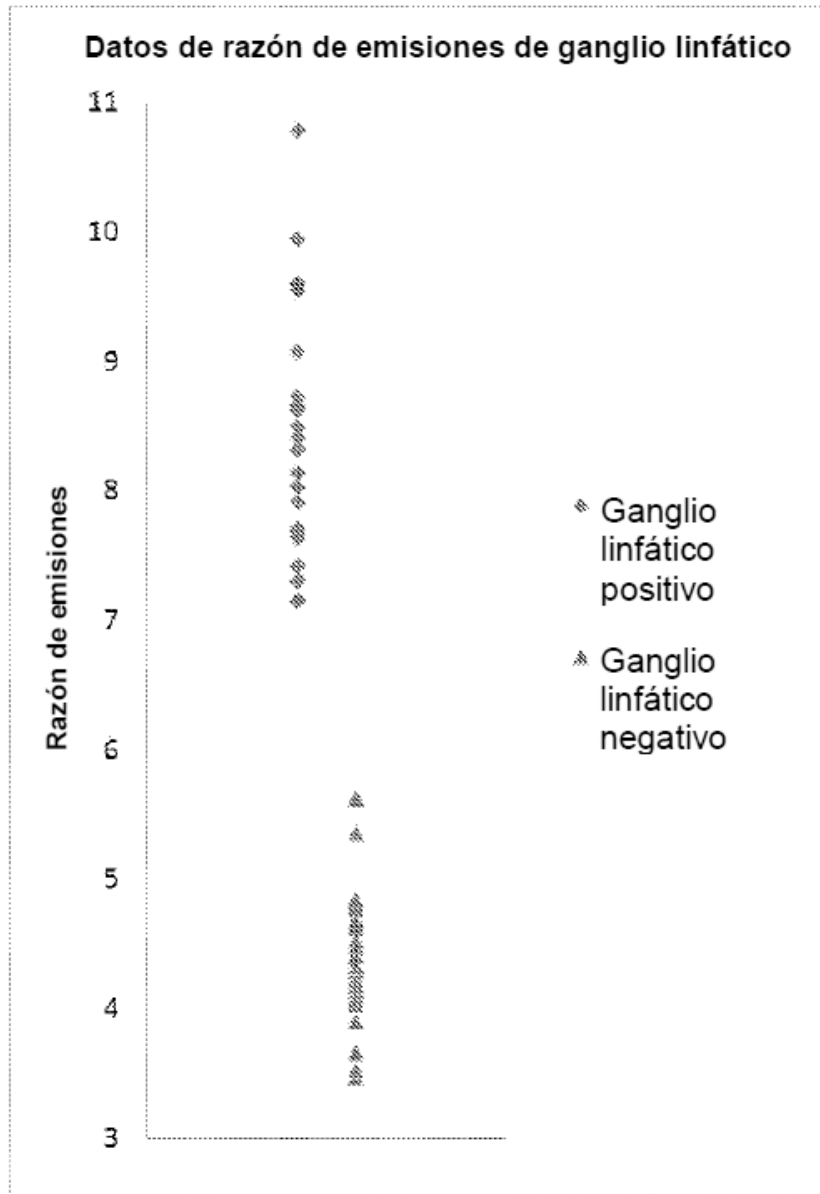


FIG. 10

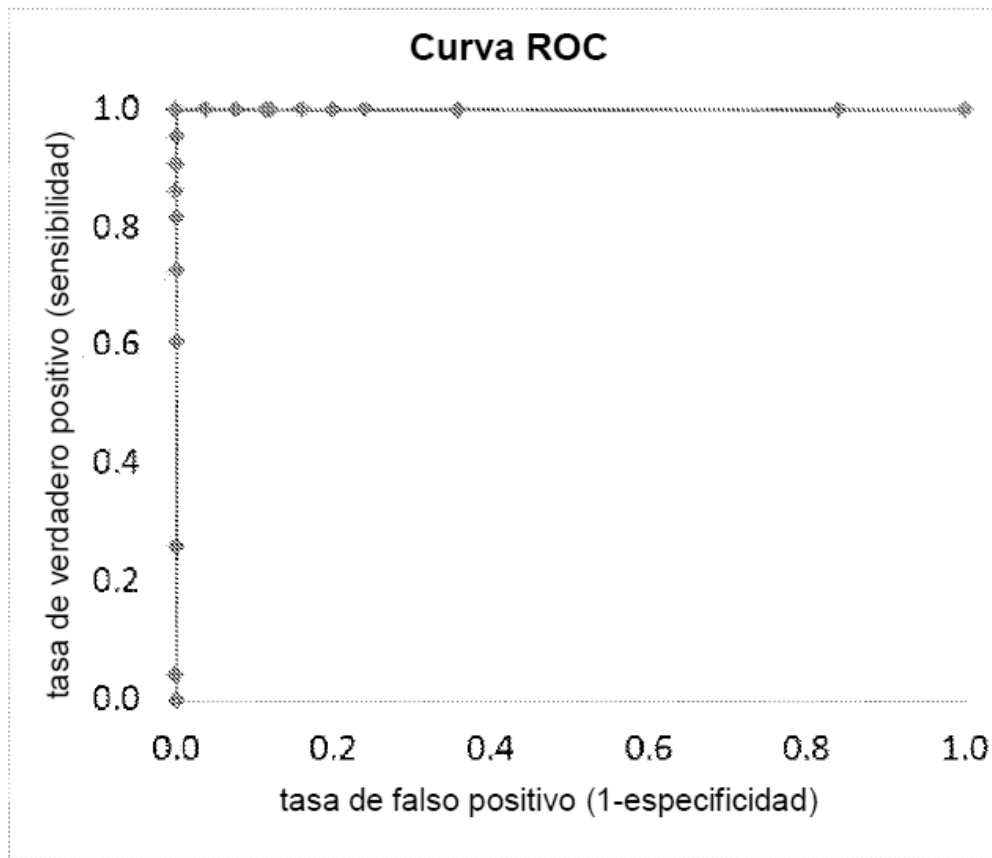


FIG. 11