

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 464**

51 Int. Cl.:

**A61K 49/18** (2006.01)

**A61K 47/54** (2007.01)

**A61K 47/69** (2007.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 25/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2009 PCT/US2009/002060**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2009 WO09123734**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2009 E 09726781 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 2265174**

54 Título: **Nanopartículas magnéticas funcionalizadas y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

**04.04.2008 US 42656 P**

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

**09.10.2018**

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)  
1111 Franklin Street, 12th Floor  
Oakland, CA 94607, US**

72 Inventor/es:

**AKHTARI, MASSOUD y  
ENGEL, JEROME**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones :

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

**ES 2 685 464 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

Nanopartículas magnéticas funcionalizadas y métodos de uso de las mismas

5 **Antecedentes**

Actualmente se usan diversas técnicas de imagen para diagnosticar, clasificar y controlar diversas enfermedades, tales como trastornos neurológicos y tumores. Cada técnica actualmente en uso tiene ciertos inconvenientes. Por ejemplo, las regiones epilépticas de actividad en el cerebro se localizan actualmente usando técnicas eléctricas (electroencefalograma (EEG), electrocorticogramas (ECoG), e implantes de electrodos en profundidad), magnéticas (magnetoencefalograma (MEG)) y radioactivas (tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)). EEG y MEG son menos sensibles a las fuentes que están a más de unos pocos centímetros debajo de la superficie del cuero cabelludo y tienen menos sensibilidad para detectar fuentes epilépticas de actividad que están más profundas en el parénquima cerebral. La presencia de múltiples fuentes simultáneas confunde aún más la localización cuantitativa debido a la degeneración de la solución matemática. Además, estos métodos se basan en la presencia de actividad ictal o interictal, que puede no estar presente en el momento de la prueba. El ECoG y los electrodos implantados en profundidad son técnicas quirúrgicas invasivas y de considerable coste y riesgo para la salud, y causan incomodidad en los pacientes.

Como otro ejemplo, muchas neoplasias primarias y metastásicas no se pueden diferenciar de los tejidos normales. La PET, tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-CT), y la SPECT se usan de forma rutinaria para detectar la actividad tumoral a fin de clasificar los tumores. La PET y la SPECT implican la administración de sustancias radiactivas. Los rastros de PET tienen tiempos de semivida cortos, no están ampliamente disponibles, y su utilidad es limitada como técnicas de diagnóstico.

Existe la necesidad en la técnica de trazadores y métodos de diagnóstico que eviten uno o más de los inconvenientes mencionados anteriormente.

Bibliografía

Patentes de Estados Unidos N.º 6.548.264, 6.767.635; Berry y Curtis (2003) *J. Phys. D: Applied Physics* 36:R198-R206; Pankhurst et al. (2003) *J. Phys. D: Applied Physics* 36:R167-R181; Dousset et al. (1999) *Am. J. Neuroradiol.* 20:223-227; Dunning et al. (2004) *J. Neurosci.* 24:9799-9810; Dousset et al. (1999) *Magnetic Resonance in Medicine* 41:329-333; Moghimi et al. (2001) *Pharmacol. Rev.* 53:283-318; US 5.262,176; US 6.797.380; US 2005/0260137; US 2007/0217998; US 2005/0214221; US 2004/0146855; WO 03/055379; US 5.622.686; US 5.612.019; WO 2006/102377; US 2008/0206146.

**Sumario de la invención**

La presente divulgación proporciona composiciones que comprenden nanopartículas magnéticas funcionalizadas con 2-desoxiglucosa como se define por las reivindicaciones. Las composiciones son útiles en diversas aplicaciones, que también se proporcionan.

**Breve descripción de los dibujos**

Las figuras 1A-D representan los resultados de los estudios de tumores con 2DG-MNP.  
 Las figuras 2A-D muestran mejora de contraste 2DG-MNP en un cerebro de ratón en reposo.  
 Las figuras 3A-E representan los resultados de estudios de epilepsia aguda inducida por pentilentetrazol, usando 2DG-MNP, y la comparación con autorradiografía de <sup>14</sup>C-2DG (PET).  
 Las figuras 4A-F muestran una mejora de contraste 2DG-MNP en un modelo agudo de epilepsia inducida por pilocarpina.  
 Las figuras 5A-C muestran la mejora del contraste 2DG-MNP producida en un animal tratado con ácido kaínico crónico en el periodo interictal.  
 Las figuras 6A y B representan resultados que muestran que la MNP no conjugada no produce una mejora de contraste en el mismo animal tratado con ácido kaínico que en la figura 5 en el periodo interictal.  
 La figura 7 representa la conjugación de 2DG-MNP en el sitio de 6 carbonos (reemplazo del grupo hidroxilo 6).  
 La figura 8 representa la conjugación de 2DG-MNP en el sitio del carbono 2.  
 Las figuras 9A y 9B representan: 9A) una imagen inicial del cerebro de ratón con un meduloblastoma grande; y 9B) una reconstrucción en T2 de la imagen en 9A.  
 Las figuras 10A y 10B representan: 10A) una exploración por imágenes de resonancia magnética (MRI) del cerebro de ratón con un meduloblastoma grande, después de la inyección de 100 µl de quelato de gadolinio; y 10B) una reconstrucción en T2 de la imagen en 10A.  
 Las figuras 11A y 11B representan: 11A) una exploración por MRI del cerebro de ratón con un meduloblastoma grande, después de la inyección con 100 µl de 2DG-MNP; y 11B) una reconstrucción en T2 de la imagen en 11A.  
 Las figuras 12A-D representan imágenes de un cerebro de ratón normal y en reposo antes (figura 12A) y 2 horas (figura 12B), 6 horas (figura 12C) y 24 horas (figura 12D) después de la inyección con 2DG-MNP. La figura 12E

muestra una superposición de las imágenes en 12A y 12B. La figura 12F representa una autorradiografía de <sup>14</sup>C-2DG de un cerebro de ratón sin tratar.

Las figuras 13A-F representan imágenes de un cerebro de rata sin tratar, y un cerebro de rata después de la estimulación eléctrica del área del bigote izquierdo.

5 Las figuras 14A-D representan imágenes de un cerebro de rata sin tratar, y un cerebro de rata después de la estimulación eléctrica de la pata izquierda.

Las figuras 15A-E representan imágenes de la actividad cerebral de la rata antes y después de las convulsiones inducidas.

## 10 Definiciones

Como se usa en el presente documento, el término "nanopartícula" se refiere a una partícula que tiene un diámetro de entre aproximadamente 1 y 1000 nm. De manera similar, el término "nanopartículas" se refiere a una pluralidad de partículas que tienen un diámetro promedio de entre aproximadamente 1 y 1000 nm.

15 La referencia al "tamaño" de una nanopartícula es una referencia a la longitud de la dimensión recta más grande de la nanopartícula. Por ejemplo, el tamaño de una nanopartícula perfectamente esférica es su diámetro.

20 Como se usa en el presente documento, el término "grupo funcional", usado indistintamente con "resto funcional" y "ligando funcional", se refiere a un grupo químico que imparte una función particular a una nanopartícula magnética que porta el grupo químico. Por ejemplo, los grupos funcionales pueden incluir sustancias macromoleculares tales como anticuerpos, oligonucleótidos, hidratos de carbono, biotina o estreptavidina, polipéptidos (incluyendo polipéptidos que comprenden restos no aminoacídicos tales como grupos fosfato, azúcares, hidratos de carbono, lípidos, etc.) y hormonas. Los grupos funcionales pueden incluir sustancias macromoleculares que se sabe que se unen a moléculas particulares, donde tales sustancias macromoleculares son miembros de pares de unión específicos. Los grupos funcionales pueden incluir grupos químicos pequeños que comprenden restos tales como aminas, amidas, piridinio, quinazolininas, grupos heterocíclicos, grupos arilo, carboxilatos y similares. Los grupos funcionales pueden comprender un resto radiactivo. Por ejemplo, un grupo funcional incluye cualquiera de los grupos anteriores, donde el grupo es radiactivo.

30 Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto", "individuo", "huésped" y "paciente" se refieren indistintamente a cualquier sujeto para quien se desee el diagnóstico, pronóstico o terapia, y generalmente se refiere al receptor de un método de diagnóstico, un método de pronóstico, o un método terapéutico, a ponerse en práctica de acuerdo con la invención. Los sujetos adecuados incluyen vertebrados, por ejemplo, mamíferos. Los sujetos mamíferos adecuados incluyen, seres humanos, primates no humanos, roedores (por ejemplo, ratas, ratones), ungulados (por ejemplo, bovinos, ovinos, porcinos, equinos, etc.), felinos y caninos.

40 Los términos "cáncer", "neoplasia" y "tumor" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a células que presentan un crecimiento relativamente autónomo, de manera que presentan un fenotipo de crecimiento aberrante caracterizado por una pérdida significativa de control de la proliferación celular. Las células cancerosas pueden ser benignas o malignas.

45 Como se usa en el presente documento, los términos "unión diferencial" o "unión selectiva", en el contexto de la unión diferencial o unión selectiva de una MNP funcionalizada a un tejido particular, se refieren a la unión de una MNP funcionalizada a un primer tejido de tal forma que la unión al primer tejido se puede distinguir de la unión (si existe) de la MNP funcionalizada a un segundo tejido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una MNP funcionalizada en cuestión se une a un tejido enfermo de tal manera que la unión de la MNP funcionalizada al tejido enfermo se distingue de la unión (si existe) de la MNP funcionalizada a un tejido no enfermo.

50 Como se usa en el presente documento, el término "afinidad diferencial" de una MNP funcionalizada para un tejido particular se refiere a la unión de una MNP funcionalizada al tejido particular con una afinidad que es al menos aproximadamente el 10 %, al menos el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 100 % (o 2 veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente  $10^2$  veces, al menos aproximadamente  $5 \times 10^2$  veces, al menos aproximadamente  $10^3$  veces, al menos aproximadamente  $5 \times 10^3$  veces, al menos aproximadamente  $10^4$  veces, al menos aproximadamente  $5 \times 10^4$  veces, al menos aproximadamente  $10^5$  veces, o más, más alta que la unión de la MNP funcionalizada a un segundo tejido. La afinidad diferencial de una MNP funcionalizada puede proporcionar una unión diferencial o unión selectiva de la MNP funcionalizada a un tejido particular.

60 Como se usa en el presente documento, el término "captación metabólica diferencial" de una MNP funcionalizada en un tejido o célula particular se refiere a la captación metabólica de una MNP funcionalizada en un primer tejido o una primera célula de una manera que se distingue de la captación metabólica de la MNP funcionalizada en un segundo tejido o una segunda célula. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una MNP funcionalizada presenta captación metabólica diferencial en un tejido enfermo de una manera que es distinguible de la captación metabólica (si la hay) de la MNP funcionalizada en un tejido normal (no enfermo). Como otro ejemplo, en algunas realizaciones, una MNP

funcionalizada presenta captación metabólica diferencial en una célula cancerosa de una manera que es distinguible de la captación metabólica (si la hay) de la MNP funcionalizada en una célula normal (no cancerosa) del mismo tipo de célula.

5 Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y similares, se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en lo referente a prevenir completa o parcialmente una enfermedad o un síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en lo referente a una cura parcial o completa para una enfermedad y/o un efecto adverso atribuible a la enfermedad. "Tratamiento", como se usa en el presente documento, abarca cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, por ejemplo, en un ser humano e incluye: (a) prevenir la aparición de la enfermedad o un síntoma de una enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad, pero al que aún no se le haya diagnosticado como tal (por ejemplo, incluyendo enfermedades que pueden estar asociadas o causadas por una enfermedad primaria; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad.

15 Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la técnica a la cual pertenece la presente invención. Aunque también pueden usarse en la puesta en práctica o el ensayo de la presente invención cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, a continuación, se describen los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento divulgan y describen los métodos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones.

25 Cabe destacar que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el" o "la", incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una nanopartícula magnética funcionalizada" incluye una pluralidad de dichas nanopartículas y la referencia a "el resto funcional" incluye la referencia a uno o más restos funcionales y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente. Se observa además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta afirmación pretende servir como fundamento para el uso de terminología excluyente, tal como "únicamente", "solo" y similares en relación con la cita de los elementos de las reivindicaciones o para el uso de una limitación "negativa".

35 Las publicaciones analizadas en el presente documento se proporcionan únicamente por su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. No debe interpretarse que nada en el presente documento constituya una admisión de que la presente invención no tenga derecho a anteponer dicha publicación por virtud de una invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes a las fechas de publicación reales, lo que podría necesitar ser confirmado de manera independiente.

### Descripción detallada

40 La presente divulgación proporciona composiciones que comprenden nanopartículas magnéticas funcionalizadas con 2-desoxiglucosa (MNP funcionalizadas con 2-DG, o 2DG-MNP) como se define por las reivindicaciones. Una composición en cuestión es útil en métodos de diagnóstico (por ejemplo, formación de imágenes), cuyos métodos se proporcionan. Una composición en cuestión también se puede usar en métodos de tratamiento, como se describe más adelante.

### 45 COMPOSICIONES

50 La presente divulgación proporciona nanopartículas magnéticas funcionalizadas (MNP) que comprenden al menos un resto funcional, que comprende 2-desoxiglucosa (2DG). En algunas realizaciones, una MNP funcionalizada en cuestión comprende solo 2-DG como un resto funcional. En otras realizaciones, una MNP funcionalizada en cuestión comprende, además de 2DG, al menos un segundo resto funcional. El término "MNP funcionalizada con 2DG" incluye una MNP funcionalizada que comprende solo 2DG como un resto funcional y una MNP funcionalizada que comprende, además de 2DG, al menos un segundo resto funcional, por ejemplo, uno o más restos funcionales adicionales.

55 Una MNP funcionalizada en cuestión comprende un MNP y uno o más grupos funcionales, donde el uno o más grupos funcionales incluyen al menos 2DG. La MNP comprende una partícula de núcleo magnético y un sustrato biocompatible y la 2DG se une al sustrato biocompatible, directamente o a través de un enlazador, a través del oxígeno 6-OH, 1-OH, 3-OH o 4-OH de la 2DG. La combinación del sustrato biocompatible y el uno o más grupos funcionales se denomina en el presente documento como el "revestimiento".

65 Los sustratos biocompatibles adecuados incluyen, pero sin limitación, polisacáridos y oligosacáridos, y derivados de los mismos, incluyendo, por ejemplo, dextrano, un complejo hierro-dextrano, carboximetil dextrano, almidón, almidón dialdehído, quitina, alginato, celulosa y carboximetilcelulosa, un polímero, incluyendo, por ejemplo, un polietilenglicol, un óxido de polietileno, un poloxámero, una poloxamina, poliestireno, polietileno, cloruro de polivinilo, polivinilpirrolidona, polietilenimina, un polimetilacrilato, un alcohol polivinílico, y un polímero acrílico; un fosfolípido; un

compuesto tal como sílice, sílice de aluminio, una silicona, etc.; y proteínas y derivados de las mismas, incluyendo, por ejemplo, albúmina, proteínas sintéticas, etc.

5 Una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión (una "2DG-MNP") presenta afinidad diferencial por y/o captación metabólica en un tejido epiléptico de mamífero. En algunas realizaciones, el tejido de mamífero es tejido humano. En otras realizaciones, el tejido de mamífero es un tejido de primate no humano. En otras realizaciones, el tejido de mamífero es un tejido de roedor (por ejemplo, ratón, rata, etc.). En otras realizaciones, el tejido de mamífero es un tejido de un canino, un felino, un ungulado (por ejemplo, un equino, un bovino, un ovino, y similares), u otro mamífero no humano. Una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión permite la obtención de imágenes de un tejido epiléptico en un individuo vivo, por ejemplo, un mamífero vivo (por ejemplo, un roedor vivo, un ser humano vivo, un primate no humano vivo, un ungulado vivo, un canino vivo, un ser vivo felino, etc.). Una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión permite obtener imágenes de un tejido epiléptico en un individuo vivo sin la necesidad de radioactividad. Por lo tanto, en algunas realizaciones, una 2DG-MNP en cuestión no comprende ningún resto radiactivo. Una 2DG-MNP en cuestión puede incluir un resto radiactivo, pero en muchas realizaciones no incluirá ningún resto radiactivo.

En algunos casos, una MNP funcionalizada con 2DG presenta afinidad diferencial por un tejido de mamífero particular. En algunos casos, una MNP funcionalizada con 2DG presenta afinidad diferencial por un tejido de mamífero enfermo, por ejemplo, una MNP funcionalizada con 2DG presenta una afinidad por un tejido enfermo que es al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 100 % (o 2 veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces o al menos aproximadamente 100 veces o más, más alta que la afinidad de la MNP funcionalizada con 2DG por un tejido no enfermo, por ejemplo, por un tejido no enfermo del mismo tipo de tejido. En la invención, una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión presenta afinidad diferencial por un tejido cerebral epiléptico, por ejemplo, una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión presenta una afinidad por un tejido cerebral epiléptico que es al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 100 % (o 2 veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces o al menos aproximadamente 100 veces o más, más alta que la afinidad de la MNP funcionalizada con 2DG por un tejido cerebral no epiléptico, por ejemplo, por un tejido cerebral no epiléptico de la misma región cerebral que el tejido cerebral epiléptico.

En algunos casos, una MNP funcionalizada con 2DG presenta una captación metabólica diferencial en una célula y/o tejido de mamífero particular. En algunos casos, una MNP funcionalizada con 2DG presenta captación metabólica diferencial en un tejido de mamífero enfermo, por ejemplo, una MNP funcionalizada con 2DG presenta al menos aproximadamente el 1 %, al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 100 % (o 2 veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces o al menos aproximadamente 100 veces o más, mayor captación metabólica en el tejido enfermo, en comparación con la captación metabólica de la MNP funcionalizada con 2DG en un tejido no enfermo, por ejemplo, un tejido no enfermo del mismo tipo de tejido. Por ejemplo, en algunos casos, una MNP funcionalizada con 2DG presenta captación metabólica diferencial en un tejido de mamífero canceroso tal como un tumor, por ejemplo, una MNP funcionalizada con 2DG presenta al menos aproximadamente el 1 %, al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 100 % (o 2 veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces o al menos aproximadamente 100 veces o más, mayor captación metabólica en el tejido canceroso (por ejemplo, el tumor), en comparación con la captación metabólica de la MNP funcionalizada con 2DG en un tejido no canceroso, por ejemplo, un tejido no canceroso del mismo tipo de tejido, o en comparación con la captación metabólica de la 2DG-MNP en tejido normal no canceroso adyacente o que rodea un tumor. Puede determinarse si una MNP funcionalizada con 2DG presenta captación metabólica diferencial en una célula y/o tejido de mamífero particular, por ejemplo, usando imágenes de resonancia magnética (MRI) o tomografía computarizada (CT). Se observa un cambio en la intensidad de señal en el tiempo con adquisiciones de datos repetidas cuando una MNP funcionalizada presenta una captación metabólica diferencial en una célula y/o tejido.

Los tejidos enfermos que pueden detectarse usando una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión incluyen, pero sin limitación, una neoplasia; tejidos epileptogénicos, o un tejido afectado por actividades epilépticas; una placa asociada con la enfermedad de Alzheimer; un tejido afectado por la enfermedad de Huntington; un tejido afectado por la enfermedad de Parkinson; un tejido cardíaco enfermo; un tejido que presenta o está afectado por esclerosis lateral amiotrófica; un tejido que presenta o está afectado por una enfermedad inflamatoria aguda; un tejido que presenta o está afectado por una enfermedad inflamatoria crónica; un tejido que presenta o está afectado por una enfermedad infecciosa (por ejemplo, un tejido infectado); un tejido vascular enfermo; un tejido gastrointestinal enfermo; hueso o tejido de médula ósea enfermo; un tejido renal enfermo; un tejido muscular enfermo; un tejido graso enfermo; un tejido cerebral afectado por un trastorno psicológico, cognitivo o psiquiátrico, por ejemplo, un

tejido cerebral afectado por autismo, depresión, adicción o esquizofrenia; un tejido pancreático enfermo; un tejido del sistema nervioso central enfermo; y similares. En algunos casos, el tejido de la enfermedad es un tumor. En la invención, el tejido enfermo es un tejido epileptogénico (por ejemplo, un tejido cerebral epileptogénico) o un tejido afectado por actividades epilépticas.

5

#### Nanopartículas magnéticas

Las nanopartículas en cuestión tienen generalmente un tamaño medio en un intervalo de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 1500 nm, por ejemplo, de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 10 nm, de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 50 nm, de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 100 nm, de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 250 nm, de aproximadamente 250 nm a aproximadamente 500 nm, de aproximadamente 500 nm a aproximadamente 750 nm, o de aproximadamente 750 nm a aproximadamente 1500 nm. Los diámetros promedio variarán en algunas realizaciones de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 1500 nm, por ejemplo, de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 20 nm, de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 40 nm, de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 60 nm, de aproximadamente 60 nm a aproximadamente 80 nm, de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 100 nm, de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 200 nm, de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 400 nm, de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 600 nm, de aproximadamente 600 nm a aproximadamente 800 nm, de aproximadamente 800 nm a aproximadamente 1000 nm, o de aproximadamente 1000 nm a aproximadamente 1500 nm. Este tamaño se refiere a la partícula de núcleo magnético más el revestimiento (por ejemplo, sustrato biocompatible más uno o más restos funcionales).

La partícula de núcleo magnético puede tener un diámetro de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 1000 nm, por ejemplo, de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 20 nm, de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 40 nm, de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 60 nm, de aproximadamente 60 nm a aproximadamente 80 nm, de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 100 nm, de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 200 nm, de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 400 nm, de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 600 nm, de aproximadamente 600 nm a aproximadamente 800 nm, o de aproximadamente 800 nm a aproximadamente 1000 nm.

El revestimiento puede tener un espesor (por ejemplo, la distancia promedio desde la superficie exterior de la partícula de núcleo magnético a la superficie exterior del revestimiento) de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 500 nm, por ejemplo, de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 5 nm, de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 10 nm, de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 15 nm, de aproximadamente 15 nm a aproximadamente 20 nm, de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 25 nm, de aproximadamente 25 nm a aproximadamente 30 nm, de aproximadamente 30 nm a aproximadamente 40 nm, de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 50 nm, de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 60 nm, de aproximadamente 60 nm a aproximadamente 70 nm, de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 80 nm, de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 90 nm, de aproximadamente 90 nm a aproximadamente 100 nm, de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 125 nm, de aproximadamente 125 nm a aproximadamente 150 nm, de aproximadamente 150 nm a aproximadamente 175 nm, de aproximadamente 175 nm a aproximadamente 200 nm, de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 225 nm, de aproximadamente 225 nm a aproximadamente 250 nm, de aproximadamente 250 nm a aproximadamente 275 nm, de aproximadamente 275 nm a aproximadamente 300 nm.

La relación del espesor del revestimiento con respecto al diámetro de la partícula de núcleo magnético es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1000, por ejemplo, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,5, de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:2,5, de aproximadamente 1:2,5 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:25, de aproximadamente 1:25 a aproximadamente 1:50, de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 1:100, de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:250, de aproximadamente 1:250 a aproximadamente 1:500, de aproximadamente 1:500 a aproximadamente 1:750, o de aproximadamente 1:750 a aproximadamente 1:1000.

El diámetro del núcleo magnético de una MNP funcionalizada en cuestión puede ser de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 99 % del diámetro de la totalidad de la MNP funcionalizada, por ejemplo, el diámetro del núcleo magnético de una MNP funcionalizada puede ser de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 %, o de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 99 % del diámetro de la totalidad de la MNP funcionalizada.

El peso del núcleo magnético de una MNP funcionalizada en cuestión puede ser de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 99 % del peso de la totalidad de la MNP funcionalizada, por ejemplo, el peso del núcleo magnético de una MNP funcionalizada en cuestión puede ser de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 %, o de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 99 % del peso de la totalidad de la MNP funcionalizada.

Una o más propiedades de una MNP funcionalizada en cuestión pueden variar, dependiendo de la relación del diámetro del núcleo magnético con respecto al diámetro de la MNP funcionalizada completa. Dichas propiedades incluyen, por ejemplo, tiempo de circulación sanguínea, propiedades de calentamiento por resonancia, transporte a través de diversos tejidos, transporte a través de una capa de células endoteliales, transporte a través de la barrera hematoencefálica, tiempo de depuración de partículas, tiempo de metabolismo de partículas, exposición de la partícula de núcleo, propiedades de mejora de MRI tales como efecto sobre T1, T2, T2\*, efecto sobre los tiempos de relajación de la partícula en un campo magnético aplicado externamente, y similares.

Las nanopartículas pueden ser agregaciones simples de moléculas o pueden estructurarse en dos o más capas de diferentes sustancias. Por ejemplo, las nanopartículas simples que consisten en magnetita o maghemita son adecuadas para su uso. Véase, por ejemplo, *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Microspheres*, U. Hafeli, W. Schutt, J. Teller, y M. Zborowski (eds.) Plenum Press, Nueva York, 1997; y Tiefenauer et al., *Bioconjugate Chem.* 4:347, 1993. Las nanopartículas más complejas pueden consistir en un núcleo hecho de una sustancia y una o más cubiertas hechas de otra u otras sustancias. El término "nanopartícula magnética" incluye nanopartículas paramagnéticas, nanopartículas diamagnéticas, y nanopartículas ferromagnéticas.

Los materiales de núcleo a modo de ejemplo que son adecuados para la inclusión en una MNP funcionalizada en cuestión incluyen ferritas de composición general  $\text{MeO}_x\text{Fe}_2\text{O}_3$  en las que Me es un metal bivalente tal como Co, Mn o Fe. Otros materiales adecuados son  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ , los metales puros Co, Fe, Ni, y compuestos metálicos tales como carburos y nitruros. El material del núcleo es generalmente un agente visible de MRI. El material del núcleo está normalmente recubierto. Los revestimientos adecuados incluyen, pero sin limitación, dextrano, albúmina, almidón, silicio y similares.

Muchos tipos diferentes de partículas pequeñas (nanopartículas o partículas de tamaño micrométrico) están disponibles comercialmente en varios fabricantes diferentes, incluyendo: Bangs Laboratories (Fishers, Ind.); Promega (Madison, Wis.); Dynal Inc. (Lake Success, N.Y.); Advanced Magnetics Inc. (Surrey, R.U.); CPG Inc. (Lincoln Park, N.J.); Cortex Biochem (San Leandro, Calif.); European Institute of Science (Lund, Suecia); Ferrofluidics Corp. (Nashua, N.H.); FeRx Inc.; (San Diego, Calif.); Immunicon Corp.; (Huntingdon Valley, Pa.); Magnetically Delivered Therapeutics Inc. (San Diego, Calif.); Miltenyi Biotec GmbH (EE.UU.); Microcaps GmbH (Rostock, Alemania); PolyMicrospheres Inc. (Indianápolis, Ind.); Scigen Ltd. (Kent, R.U.); Seradyn Inc.; (Indianápolis, Ind.); y Spherotech Inc. (Libertyville, Ill.). Dichas partículas se pueden preparar usando técnicas convencionales, tales como trituración y molienda, polimerización en emulsión, copolimerización en bloque, y microemulsión.

Se han informado también métodos para fabricar nanopartículas de sílice. Los procesos implican la agregación de núcleo de cristalita (Philipse et al., *Langmuir*, 10:92, 1994); fortificación de nanopartículas de polímero superparamagnéticas con sílice intercalada (Gruttner, C y J Teller, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 194:8, 1999); y autoensamblaje mediado por microondas (Correa-Duarte et al., *Langmuir*, 14:6430, 1998).

El núcleo de una MNP funcionalizada en cuestión es magnético y puede incluir un metal seleccionado del grupo que consiste en magnetita, maghemita y greigita. Las nanopartículas magnéticas pueden fabricarse utilizando materiales magnéticos como magnetita, maghemita y greigita como parte del núcleo. Al variar el tamaño y la forma generales de dichos núcleos magnéticos, se pueden hacer de dominio único superparamagnético o estable (partículas que retienen un momento magnético estable después de haber sido eliminadas de un campo magnético). El tamaño del núcleo se refiere a si una nanopartícula magnética es superparamagnética o de un solo dominio. Por lo tanto, las partículas superparamagnéticas relativamente equidimensionales generalmente tienen un núcleo de tamaño inferior a 50 a 80 nm. En tamaños de partícula por encima de este intervalo superior, la magnetización de la partícula se divide en dominios de diferentes vectores de magnetización con el fin de minimizar las energías magnéticas internas.

En algunas realizaciones, el núcleo incluye un pigmento que puede ser una sal inorgánica tal como permanganato de potasio, dicromato de potasio, sulfato de níquel, cloruro de cobalto, cloruro de hierro (III), o nitrato de cobre. De manera similar, el núcleo puede incluir un colorante tal como Ru/Bpy, Eu/Bpy, o similares; o un metal tal como Au, Ag y Cd.

En algunas realizaciones, el núcleo incluye un componente seleccionado de grafito, un derivado de grafito, un compuesto de carbono, un carburo de metal, carburo de silicio y similares. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el núcleo incluye maghemita, y un componente seleccionado de grafito, un derivado de grafito, un compuesto de carbono, un carburo de metal, carburo de silicio y similares.

En algunas realizaciones, una nanopartícula funcionalizada en cuestión comprende un núcleo y una cubierta de sílice que envuelve al núcleo. Un grupo funcional está conjugado con la cubierta de sílice, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 6.548.264. Numerosos métodos conocidos para unir grupos funcionales a sílice se pueden adaptar para su uso en la presente divulgación. Véase, por ejemplo, Ralph K. Iler, *The Chemistry of Silica: Solubility, Polymerization, Colloid and Surface Properties, and Biochemistry*, Wiley-Interscience, NY, 1979; VanDerVoort, P. y Vansant, E. F., *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, 19:2723-2752, 1996; e *Immobilized Enzymes. Antigens, Antibodies, and Peptides: Preparation and Characterization*, Howard H. Weetall (ed.), M. Dekker, NY, 1975. Un proceso a modo de ejemplo para añadir grupos funcionales a las

nanopartículas revestidas de sílice implica tratar las nanopartículas con un agente silanzante que reacciona con y se acopla un grupo químico a la superficie de sílice de las nanopartículas. El grupo químico puede ser el grupo funcional, o puede servir como un sustrato al que se pueden acoplar grupos funcionales.

5 Por ejemplo, en un método a modo de ejemplo, se preparan nanopartículas revestidas de sílice como se ha descrito anteriormente, y las superficies de partículas se silanzan usando trimetilsililpropil dietilentriamina (DETA), un agente de silanización que une grupos amina primaria a superficies de sílice. Los anticuerpos u otras proteínas se pueden acoplar covalentemente a la superficie silanzada usando el método del bromuro de cianógeno (CNBr). Como ejemplo, el acoplamiento mediado por CNBr se puede lograr suspendiendo nanopartículas revestidas de sílice  
10 previamente silanzadas con DETA en un tampón de carbonato sódico 2 M y ultrasonificando la mezcla para crear una suspensión de partículas. Luego se añade una solución de CNBr (por ejemplo, 2 g de CNBr/l ml de acetonitrilo) a la suspensión de partículas para activar las nanopartículas. Después de lavar las nanopartículas con un tampón neutro (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato, pH 8), se añade una solución de anticuerpo a la suspensión de nanopartículas activadas, lo que hace que los anticuerpos se unan a las nanopartículas. También se puede añadir una solución de glicina a las nanopartículas revestidas de anticuerpo para bloquear cualquier sitio que  
15 no haya reaccionado.

En algunas realizaciones, la nanopartícula magnética está revestida con dextrano. Las nanopartículas magnéticas se fabrican usando cualquier proceso conocido. Por ejemplo, las partículas de hierro-dextrano magnéticas se pueden preparar mezclando 10 ml de Dextrano T-40 acuoso al 50 % (p/p) (Pharmacia) con un volumen igual de una solución acuosa que contiene 1,51 g de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y 0,64 g de  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . Mientras se agita, la mezcla se asciende a pH 10-11 mediante la adición gota a gota de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 7,5 % (v/v) calentado a 60-65 °C en un baño de agua durante 15 minutos. Después, los agregados se eliminan mediante 3 ciclos de centrifugación en una centrifuga clínica de baja velocidad a 600 x g durante 5 minutos. Las partículas de hierro-dextrano ferromagnéticas se separan del dextrano no  
20 unido mediante cromatografía de filtración en gel en Sephacryl-300. Luego se aplican cinco ml de la mezcla de reacción a una columna de 2,5 x 33 cm y se eluyen con acetato sódico 0,1 M y NaCl 0,15 M a pH 6,5. Las partículas de hierro-dextrano ferromagnéticas purificadas recogidas en el volumen vacío tendrán una concentración de 7-10 mg/ml según se determina por análisis de peso seco. Molday y Mackenzie (1982) Journal of Immunological Methods 52:353-367. Véase también (Xianqiao (2003) China Particology Vol.1, No.2, 76-79).

En algunas realizaciones, una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión tiene la fórmula: M-(L)-Z, los sitios de unión entre L y Z tienen grupos funcionales unidos covalentemente, en la que M representa la partícula de núcleo magnético, L representa un grupo enlazador opcional, y Z representa un grupo funcional. En otras realizaciones, una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión tiene la fórmula: M-S-(L)-Z, los sitios de unión  
35 entre S y L y L y Z tienen grupos funcionales unidos covalentemente, en la que M representa la partícula de núcleo magnético, en la que S representa un sustrato biocompatible fijado a M, en la que M representa la partícula de núcleo magnético, L representa un grupo enlazador opcional, y Z representa un grupo funcional. En algunas realizaciones, una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión tiene la fórmula: M-(L)-Z, donde M representa la partícula de núcleo magnético, donde L representa un grupo enlazador opcional, y donde Z representa un grupo funcional. En otras realizaciones, una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión tiene la fórmula: M-S-(L)-Z, donde M representa la partícula de núcleo magnético, donde S representa un sustrato biocompatible que rodea a M o está unido a M, donde L representa un grupo enlazador opcional, y donde Z representa un grupo funcional. Los grupos funcionales incluyen restos que proporcionan unión a un tipo de tejido o tipo de célula específicos; restos que permiten cruzar la barrera hematoencefálica (BHE); agentes terapéuticos; y similares.

En algunas realizaciones, una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión comprende dos o más grupos funcionales diferentes unidos a la misma partícula central o al mismo sustrato biocompatible que rodea o está unido a la partícula central. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión es de la fórmula M-(L)-Z<sub>1</sub>Z<sub>2</sub>, o M-S-(L)-Z<sub>1</sub>Z<sub>2</sub>, donde Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> son diferentes grupos funcionales, donde M es una partícula de núcleo magnético, y donde L, si está presente, es un enlazador. En algunas realizaciones, por ejemplo, Z<sub>1</sub> es un resto 2DG y Z<sub>2</sub> es un agente terapéutico. En otras realizaciones, por ejemplo, Z<sub>1</sub> es un resto 2DG, y Z<sub>2</sub> es un resto de unión específico del tipo de célula. En otras realizaciones, por ejemplo, Z<sub>1</sub> es un resto 2DG; y Z<sub>2</sub> es un resto que permite cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). En algunas realizaciones, una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión es de la fórmula M-S-(L)-Z<sub>1</sub>Z<sub>2</sub>, donde M es una partícula de núcleo magnético, donde los restos Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> están unidos cada uno al sustrato (S), directamente o a través de un enlazador (L) (por ejemplo, L, si está presente, es un enlazador). En algunas realizaciones, una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión comprende al menos un tercer resto funcional Z<sub>3</sub>. Por lo tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones, una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión es de la fórmula M-S-(L)-Z<sub>1</sub>Z<sub>2</sub>Z<sub>3</sub>, donde los restos Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, y Z<sub>3</sub> están unidos cada uno al sustrato, directamente o a través de un enlazador. En algunas realizaciones, Z<sub>1</sub> es un resto 2DG; Z<sub>2</sub> es un primer agente terapéutico; y Z<sub>3</sub> es un segundo agente terapéutico. En otras realizaciones, Z<sub>1</sub> es un resto 2DG; es un agente terapéutico; y Z<sub>3</sub> es un resto que permite cruzar la BHE.

En algunas realizaciones, las partículas de núcleo magnético consisten en magnetita, maghemita, ferritas de fórmula general  $\text{MeO}_x\text{Fe}_2\text{O}_3$  en la que Me es un metal bivalente tal como cobalto, oro, manganeso, hierro, o de cobalto, hierro, níquel, carburo de hierro, o nitruro de hierro como se ha descrito anteriormente. Si está presente, el sustrato S es un sustrato biocompatible que comprende uno o más compuestos tales como polisacáridos u oligosacáridos o

derivados de los mismos, tales como dextrano, carboximetildextrano, almidón, almidón dialdehído, quitina, alginato, celulosa, carboximetilcelulosa; proteínas o derivados de los mismos, tales como albúminas, péptidos, polipéptidos sintéticos y polipéptidos modificados con un grupo no aminoacídico tal como un azúcar, un lípido, un polisacárido, un grupo fosfato, etc.; polímeros sintéticos, tales como polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, polietilenimina, polimetacrilatos, ácidos carboxílicos bifuncionales y derivados de los mismos, tales como ácido mercaptosuccínico o ácidos hidroxicarboxílicos; y versiones radiactivas de cualquiera de los anteriores.

El grupo enlazador L puede formarse por reacción de un compuesto tal como ácidos poli y dicarboxílicos, ácidos polihidroxicarboxílicos, diaminas, aminoácidos, péptidos, proteínas, lípidos, lipoproteínas, glucoproteínas, lectinas, oligosacáridos, polisacáridos, oligonucleótidos y derivados alquilados de los mismos, y ácidos nucleicos (ADN, ARN, APN) y derivados alquilados de los mismos, presentes en forma monocatenaria o bicatenaria, cuyo compuesto incluye al menos dos grupos funcionales idénticos o diferentes; o versiones radiactivas de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones, una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión puede comprender, unido a la nanopartícula, o en una formulación con la nanopartícula, o revestimiento de la nanopartícula, uno o más polímeros. Los polímeros adecuados que facilitan el cruce de la barrera hematoencefálica incluyen, pero sin limitación, tensioactivos tales como polisorbato (por ejemplo, Tween® 20, 40, 60 y 80); poloxámeros tal como Pluronic® F 68; y similares. En algunas realizaciones, una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión está revestida con un polisorbato tal como, por ejemplo, Tween® 80 (que es monooleato de polioxietileno-80-sorbitán), Tween® 40 (que es monopalmitato de polioxietileno-sorbitán); Tween® 60 (que es monoestearato de polioxietileno sorbitán); Tween® 20 (que es monolaurato de polioxietileno-20-sorbitán); monopalmitato de polioxietileno 20 sorbitán; monoestearato de polioxietileno 20 sorbitán; monooleato de polioxietileno 20 sorbitán; etc. También son adecuados para su uso polímeros solubles en agua, incluyendo, por ejemplo: poliéter, por ejemplo, óxidos de polialquileno tales como polietilenglicol ("PEG"), óxido de polietileno ("PEO"), óxido de polietileno-óxido de copolipropileno ("PPO"), bloque de óxido de co-polietileno o copolímeros aleatorios, y alcohol polivinílico ("PVA"); poli(vinilpirrolidina) ("PVP"); poli(aminoácidos); dextrano, y proteínas tales como albúmina. Los copolímeros de bloque son adecuados para su uso, por ejemplo, un copolímero de tribloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno-óxido de polietileno (PEO-PPO-PEO) (por ejemplo, Pluronic® F68); y similares; véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 6.923.986. Se analizan otros métodos para cruzar la barrera hematoencefálica en diversas publicaciones, incluyendo, por ejemplo, Chen et al. (2004) *Curr. Drug Delivery* 1:361-376.

En algunas realizaciones, una MNP funcionalizada en cuestión comprende uno o más agentes que proporcionan la evasión del sistema reticuloendotelial (RES). Los agentes que proporcionan la evasión del RES incluyen, pero sin limitación, un tensioactivo no iónico de copolímero de bloque, tal como una poloxamina, tal como poloxamina 508, poloxamina 908, poloxamina 1508, etc. Para las poloxaminas, véase, por ejemplo, Moghimi y Hunter (2000) *Trends Biotechnol.* 18:412. En algunas realizaciones, una MNP funcionalizada en cuestión comprende aproximadamente el 1 % de poloxamina. Las poloxaminas son copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno de etilendiamina.

Las nanopartículas también se pueden transferir a través de la BHE utilizando los canales de administración específicos que están presentes en la BHE. Como un ejemplo no limitante, la unión de alfa-metil triptófano a las nanopartículas hace que los canales de triptófano sean receptivos a estas partículas y facilita la liberación a través de la BHE. Otros mecanismos son la transcitosis y la diapédesis, con o sin la mediación de los canales presentes en la BHE.

#### Generación de 2DG

Como se usa en el presente documento, "2DG" incluye derivados de 2DG y variantes de 2DG. La 2-desoxiglucosa (2-DG) también se denomina 2-desoxi-D-glucosa, 2-desoxi-D-arabino-hexosa o D-arabino-2-desoxihexosa. 2DG es un componente de los fármacos anticancerosos tales como daunomicina, adriamicina, carminomicinas y antibióticos con un anillo lactónico. Los derivados y variantes de 2DG incluyen, pero sin limitación, todas las moléculas terapéuticas o funcionales que contienen una o más moléculas 2DG, sus derivados o variantes como parte de su estructura química básica.

La producción de 2DG puede realizarse usando cualquier método conocido. Por ejemplo, 2-DG puede prepararse a partir de diversos materiales de partida tales como D-glucosa, D-manosa, D-gluconato de calcio, D-arabinosa, clorhidrato de D-glucosamina, N-acetil glucosamina, quitina, y quitosano y carboximetilquitosano. Los métodos de preparación varían con diversos materiales de partida. Por ejemplo, la D-glucosa puede metilarse y bromarse seguido de desbromación e hidrólisis ácida para producir  $\beta$ -2DG. Bergmann et. al. (1992) *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft Jahrg.* 55:158-72. La D-glucosa o la D-manosa se pueden tratar con bromo y acetilo seguido de un procedimiento de Fischer (Fischer et al. (1914) (*Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft Jahrg.* 47:196-210), para producir 3,4,6-tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-desoxi-D-arabino-hex-1-enitol, que se hace reaccionar con bromo, luego se reduce para eliminar el grupo acetilo, produciendo 2DG (Arita et al. (1972) *Bull. Chem. Soc. Japan* 45:567-69). El intermedio 3,4,6-tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-desoxi-D-arabino-hex-1-enitol puede

tratarse con N-bromosuccinimida, seguido de hidrogenación y desacetilación para producir 2DG. Monneret y Choay (1981) *Carbohydr. Res.* 96:299-305. La D-glucosa puede reaccionar con etanotiol y cloruro de benzoilo, seguido de deshidrogenación, reducción y desprotección para dar 2-DG. Wong y Gray (1980) *Carbohydr. Res.* 80:87-98). El glucal se puede desacetilar al reaccionar con ácido sulfúrico para producir 2-DG con un rendimiento global del 35 %.

5 Overend et al. (1949) *J. Chem. Soc.*, 1:2841-45. La D-arabinosa se puede tratar con nitrometano y un agente acetilante, seguido de tratamiento con hidróxido sódico diluido, para producir a-2-DG. Sowden y Fischer (1947) *J. Am. Chem. Soc.* 69:1048-50. La D-arabinosa puede condensarse, reducirse con acetona, luego se hace reaccionar con anhídrido trifluorometanosulfónico, para producir un producto que luego se hace reaccionar con cianuro sódico, seguido de hidrogenación, reducción e hidrólisis, produciendo 2-DG. Shiue et al. (1979) *Carbohydr. Res.* 74:323-26.

10 La D-arabinosa también es un azúcar único natural raro, pero se puede fabricar oxidando y eliminando carboxilo del calcio ácido de D-glucosa. Además, 2DG puede derivarse eliminando el grupo amino del glucosaminol, aminoglucósido o aminosacárido, usando ácido hidroxilamino-O-sulfónico (HOS).

15 La quitina y el quitosano también se pueden usar para producir fibra poli 2DG. Después de eliminar el grupo amino de la quitina o el quitosano con HOS, el carboximetilquitosano produce poli(carboximetil) 2DG. Matsushima (1951) *Bull. Chem. Soc. Japan* 24:144-47; y Bando y Matsushima (1973) *Bull. Chem. Soc. Japan* 46:593-96.

20 Aspinall et al. ((1980) *Carbohydr. Res.* 78:275-83) describen el tratamiento de N-acetil-D-glucosamina con hidrogenación, luego con sulfato de hidracina, seguido de la eliminación del grupo amino usando ácido nitroso, para obtener 2DG, en el que el rendimiento de 2-desoxi-D-glucosa es del 44,4 %.

25 Amarp et al. ((1980) *Carbohydr. Res.* 78:394-97) hicieron reaccionar alfa y beta D-metil-glucosaminasida HCl con HOS, y produjeron el alfa y  $\beta$ -2DG y  $\beta$ -2 desoxi-metil-glucósido correspondientes, donde los rendimientos fueron del 55 % y del 31 %, respectivamente.

#### Acoplamiento de 2DG a una MNP

30 Tal como se ha señalado anteriormente, una MNP funcionalizada en cuestión comprende una MNP y uno o más restos funcionales, donde una MNP funcionalizada en cuestión comprende 2DG y, en algunas realizaciones, al menos un segundo resto funcional. En algunas realizaciones, una MNP funcionalizada en cuestión incluye una partícula de núcleo magnético, un sustrato biocompatible, y al menos un resto funcional acoplado directamente o mediante un enlazador al sustrato biocompatible. Por ejemplo, 2DG está vinculado al sustrato biocompatible, directamente o a través de un enlazador.

35 La 2DG está unida al sustrato biocompatible de la MNP a través del átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo en la 2DG. Por lo tanto, la 2DG se une al sustrato biocompatible, directamente o a través de un enlazador, a través del oxígeno 1-OH, 3-OH, 4-OH o 6-OH de la 2DG. En algunas realizaciones, la 2DG se une al sustrato biocompatible, directamente o a través de un enlazador, a través del oxígeno 1-OH de la 2DG. En algunas realizaciones, la 2DG se une al sustrato biocompatible, directamente o a través de un enlazador, a través del oxígeno 3-OH de la 2DG. En algunas realizaciones, la 2DG se une al sustrato biocompatible, directamente o a través de un enlazador, a través del oxígeno 4-OH de la 2DG. En algunas realizaciones, la 2DG se une al sustrato biocompatible, directamente o a través de un enlazador, a través del oxígeno 6-OH de la 2DG.

45 En algunas realizaciones, dependiendo del sitio del enlace en la 2DG al sustrato biocompatible, la MNP funcionalizada con 2DG presentará afinidad diferencial y/o captación metabólica en diferentes tipos de tejidos y/o células.

50 Como alternativa, la 2DG está unida al sustrato biocompatible de la MNP a través de un átomo de carbono de la 2DG. Por lo tanto, la 2DG se puede unir, directamente o a través de un enlazador, al sustrato biocompatible, a través de uno de C<sub>1-6</sub> de la 2DG.

#### Restos funcionales adicionales

55 Tal como se ha señalado anteriormente, en algunas realizaciones, una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión incluirá además al menos un segundo resto funcional.

60 Al menos segundos restos funcionales incluyen, pero sin limitación, agentes terapéuticos; restos diana (por ejemplo, restos que proporcionan el direccionamiento a un tipo de célula o tipo de tejido particulares; agentes que proporcionan detección, por ejemplo, tintes; agentes que permiten el cruce de la barrera hematoencefálica; y similares.

#### Agentes terapéuticos

65 En algunas realizaciones, el al menos un segundo resto funcional es un agente terapéutico, por ejemplo, para la administración a un tejido enfermo. La naturaleza del agente terapéutico dependerá, en parte, de la afección o

patología que se trate. Por ejemplo, cuando el trastorno es epilepsia, los agentes terapéuticos adecuados incluyen, pero sin limitación, agentes anticonvulsivos. Cuando el trastorno es un tumor cerebral, los agentes terapéuticos adecuados incluyen, pero sin limitación, agentes antineoplásicos. Cuando el trastorno es una afección inflamatoria del tejido vascular o del tejido óseo, los agentes terapéuticos adecuados incluyen, pero sin limitación, agentes antiinflamatorios.

Los agentes terapéuticos adecuados son fármacos que actúan en sitios de unión sináptica y neuroefectora; analgésicos y anestésicos generales y locales tales como analgésicos y antagonistas opioides; hipnóticos y sedantes; fármacos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos tales como depresión, esquizofrenia; antiepilépticos y anticonvulsivos; enfermedad de Huntington, envejecimiento y enfermedad de Alzheimer; agentes neuroprotectores (tales como antagonistas de aminoácidos excitadores y factores neurotróficos) y agentes neurorregenerativos; factores tróficos tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro, el factor neurotrófico ciliar, o el factor de crecimiento nervioso; fármacos destinados al tratamiento de trauma del SNC o ictus; y fármacos para el tratamiento de la adicción y el abuso de drogas; autocoides y fármacos antiinflamatorios; agentes quimioterapéuticos para infecciones parasitarias y enfermedades microbianas; agentes inmunosupresores y fármacos contra el cáncer; hormonas y antagonistas de hormonas; metales pesados y antagonistas de metales pesados; antagonistas para agentes tóxicos no metálicos; agentes citostáticos para el tratamiento del cáncer; agentes inmunoactivos e inmunorreactivos a la terapia de radiación; y varios agentes diferentes tales como transmisores y sus respectivos agonistas y antagonistas de receptor, sus respectivos precursores o metabolitos; antibióticos, antiespasmódicos, antihistaminas, anti-nauseantes, relajantes, estimulantes, oligonucleótidos "sentido" y "antisentido", dilatadores cerebrales, psicotrópicos, anti-maniacos, dilatadores y constrictores vasculares, antihipertensivos, tratamientos para la migraña, hipnóticos, agentes hiperglucémicos o hipoglucémicos, agentes minerales o nutricionales, medicamentos contra la obesidad, anabólicos y antiasmáticos.

Se describen varios agentes terapéuticos adecuados en Gilman et al. (1990), "Goodman and Gilman's--The Pharmacological Basis of Therapeutics", Pergamon Press, Nueva York, e incluyen los siguientes agentes: acetilcolina y ésteres de colina sintéticos, alcaloides colinomiméticos de origen natural y sus congéneres sintéticos, agentes anticolinesterásicos, estimulantes ganglionares, atropina, escopolamina y fármacos antimuscarínicos relacionados, catecolaminas y fármacos simpaticomiméticos, tales como epinefrina, norepinefrina y dopamina, agonistas adrenérgicos, antagonistas de los receptores adrenérgicos, transmisores como ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), glicina, glutamato, acetilcolina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, e histamina, péptidos neuroactivos; analgésicos y anestésicos tales como analgésicos opioides y antagonistas; medicamentos preanestésicos y anestésicos tales como benzodiazepinas, barbitúricos, antihistaminas, fenotiazinas y butilfenonas; opioides; antieméticos; fármacos anticolinérgicos tales como atropina, escopolamina o glicopirrolato; cocaína; derivados de cloral; etilclorinol; glutetimida; metiprilon; meprobamato; paraldehído; disulfiram; morfina, fentanilo y naloxona; agentes antitumorales centralmente activos; fármacos psiquiátricos tales como fenotiazinas, tioxantenos y otros compuestos heterocíclicos (por ejemplo, halperidol); antidepresivos tricíclicos tales como desimipramina e imipramina; antidepresivos atípicos (por ejemplo, fluoxetina y trazodona), inhibidores de la monoaminoxidasa tales como isocarboxazida; sales de litio; ansiolíticos tales como clordiazepoxid y diazepam; antiepilépticos que incluyen hidantoínas, barbitúricos anticonvulsivos, iminostilbinas (tales como carbamazepina), succinimidas, ácido valproico, oxazolindionas y benzodiazepinas; fármacos antiparkinsonianos tales como agonistas y antagonistas de L-DOPA/CARBIDOPA, D2 y D3, apomorfina, amantadina, ergolinas, selegelina, ropinorol, mesilato de bromocriptina y agentes anticolinérgicos; agentes antiespasticidad tales como baclofeno, diazepam y dantroleno; agentes neuroprotectores, tales como antagonistas de aminoácidos excitadores, factores neurotróficos y factor neurotrófico derivado del cerebro, factor neurotrófico ciliar, o factor de crecimiento nervioso; neurotrofina (NT) 3 (NT3); NT4 y NT5; gangliósidos; agentes neurorregenerativos; los fármacos para el tratamiento de la adicción y el abuso de drogas incluyen antagonistas opioides y antidepresivos; autocoides y fármacos antiinflamatorios, tales como histamina, bradiquinina, calidina y sus respectivos agonistas y antagonistas; agentes quimioterapéuticos para infecciones parasitarias y enfermedades microbianas; fármacos anticancerosos incluyendo agentes alquilantes (por ejemplo, nitrosoureas) y antimetabolitos; mostazas nitrogenadas, etilenaminas y metilmelaminas; alquilsulfonatos; análogos de ácido fólico; análogos de pirimidina, análogos de purina, alcaloides de la vinca; antibióticos; y fármacos adecuados para tratar la enfermedad de Alzheimer, donde dichos fármacos incluyen memantina (1-amino-3,5-dimetil-adamantano), donepezil HCl (2-[(1-bencil-4-piperidil)metil]-5,6-dimetoxi-2,3-dihidroinden-1-ona), rivastigmina carbamato de (S)-N-Etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]-fenilo), galantamina ((4aS,6R,8aS)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef] [2] benzazepin-6-ol), y tacrina (1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina).

#### *Agentes quimioterapéuticos contra el cáncer*

En algunas realizaciones, el al menos un segundo resto funcional es un agente quimioterapéutico contra el cáncer. Los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer son compuestos no peptídicos (es decir, no proteináceos) que reducen la proliferación de células cancerosas, e incluyen agentes citotóxicos y agentes citostáticos. Los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer incluyen agentes antimetabolitos, agentes que afectan a los microtúbulos, moduladores hormonales, complejos metálicos, taxanos, modificadores de la respuesta biológica, etc., como se describe más adelante.

Se conocen y emplean ampliamente en la técnica agentes que actúan reduciendo la proliferación celular. Dichos

agentes incluyen agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo y triazenos, incluyendo, mecloretamina, ciclofosfamida (Cytoxan™), melfalano (L-sarcolisina), carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), semustina (metil-CCNU), estreptozocina, clorozotocina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, clorambucilo, pipobromano, trietilenmelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, dacarbazina y temozolomida.

Los agentes antimetabolitos incluyen análogos del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa, incluyendo, citarabina (CYTOSAR-U), arabinósido de citosina, fluorouracilo (5-FU), floxuridina (FudR), 6-tioguanina, 6-mercaptapurina (6-MP), pentostatina, 5-fluorouracilo (5-FU), metotrexato, 10-propargil-5,8-didesazafolato (PDDF, CB3717), ácido 5,8-didesazatetrahidrofólico (DDATHF), leucovorina, fosfato de fludarabina, pentostatina, y gemcitabina.

Los productos naturales adecuados y sus derivados, (por ejemplo, alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, lincocinas y epipodofilotoxinas), incluyen, Ara-C, paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®), desoxicofornicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, azatioprina; brequinar; alcaloides, por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, etc.; podofilotoxinas, por ejemplo, etopósido, tenipósido, etc.; antibióticos, por ejemplo, antraciclina, clorhidrato de daunorrubicina (daunomicina, rubidomicina, cerubidina), idarrubicina, doxorubicina, epirubicina y derivados de morfolino, etc.; bisciclopéptidos de fenoxizona, por ejemplo, dactinomicina; glucopéptidos básicos, por ejemplo, bleomicina; glucósidos de antraquinona, por ejemplo, plicamicina (mitramicina); antracenodionas, por ejemplo, mitoxantrona; azirinopirrol indolionas, por ejemplo, mitomicina; inmunosupresores macrocíclicos, por ejemplo, ciclosporina, FK-506 (tacrolimus, prograf), rapamicina, etc.; y similares.

Otros agentes citotóxicos antiproliferativos son navelbena, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida, y droloxafina.

También es adecuado el uso de agentes que afectan a los microtúbulos que tienen actividad antiproliferativa e incluyen, alocolchicina (NSC 406042), Halicondrina B (NSC 609395), colchicina (NSC 757), derivados de colchicina (por ejemplo, NSC 33410), dolstatina 10 (NSC 376128), maitansina (NSC 153858), rizoxina (NSC 332598), paclitaxel (Taxol®), derivados de Taxol®, docetaxel (Taxotere®), tiocolchicina (NSC 361792), tritil cisteína, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, epotilonas naturales y sintéticas, incluyendo, pero sin limitación, epotilona A, epotilona B, discodermolida; estramustina, nocodazol y similares.

Los moduladores de hormonas y los esteroides (incluyendo análogos sintéticos) que son adecuados para su uso incluyen, adrenocorticoesteroides, por ejemplo, prednisona, dexametasona, etc.; estrógenos y progestinas, por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, estradiol, clomifeno, tamoxifeno; etc.; y supresores adrenocorticales, por ejemplo, aminoglutetimida; 17 $\alpha$ -etinilestradiol; dietilestilbestrol, testosterona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida (Drogenil), toremifeno (Fareston) y Zoladex®. Los estrógenos estimulan la proliferación y la diferenciación, por lo tanto, los compuestos que se unen al receptor de estrógenos se usan para bloquear esta actividad. Los corticosteroides pueden inhibir la proliferación de los linfocitos T.

Otros agentes quimioterapéuticos incluyen complejos metálicos, por ejemplo, cisplatino (cis-DDP), carboplatino, etc.; ureas, por ejemplo, hidroxurea; e hidrazinas, por ejemplo, N-metilhidrazina; epidofilotoxina; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazina; mitoxantrona; leucovorina; tegafur; etc. Otros agentes antiproliferativos de interés incluyen inmunosupresores, por ejemplo, ácido micofenólico, talidomida, desoxiespergualina, azasporina, leflunomida, mizoribina, azaspirano (SKF 105685); Iressa® (ZD 1839, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-(3-(4-morfolinil)propxi)quinazolina); etc.

Los "taxanos" incluyen paclitaxel, así como cualquier derivado o profármaco activo de los taxanos. El "paclitaxel" (que debe entenderse que en el presente documento incluye análogos, formulaciones y derivados tales como, por ejemplo, docetaxel, TAXOL™, TAXOTERE™ (una formulación de docetaxel), análogos de 10-desacetilo de paclitaxel y análogos de 3'-N-desbenzoil-3'-N-t-butoxicarbonilo de paclitaxel) pueden prepararse fácilmente utilizando técnicas conocidas por los expertos en la técnica (véanse también los documentos WO 94/07882, WO 94/07881, WO 94/07880, WO 94/07876, WO 93/23555, WO 93/10076; las Pat. de Estados Unidos N.º 5.294.637; 5.283.253; 5.279.949; 5.274.137; 5.202.448; 5.200.534; 5.229.529; y el documento EP 590.267), o se obtienen de una serie de fuentes comerciales, incluyendo, por ejemplo, Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo. (T7402 de *Taxus brevifolia*; o T-1912 de *Taxus yannanensis*).

Debe entenderse que el paclitaxel se refiere no solo a la forma común químicamente disponible del paclitaxel, sino a análogos y derivados (por ejemplo, Taxotere™ docetaxel, como se ha indicado anteriormente) y conjugados de paclitaxel (por ejemplo, paclitaxel-PEG, paclitaxel-dextrano, o paclitaxel-xilosa), donde PEG es poli(etilenglicol).

También se incluye dentro del término "taxano" una serie de derivados conocidos, incluyendo tanto derivados hidrófilos como derivados hidrófobos. Los derivados del taxano incluyen, pero sin limitación, los derivados de galactosa y manosa descritos en la Solicitud Internacional de Patente n.º WO 99/18113; los derivados de piperazino

y otros descritos en el documento WO 99/14209; los derivados de taxano descritos en los documentos WO 99/09021, WO 98/22451, y la Patente de Estados Unidos N.º 5.869.680; los derivados de 6-tio descritos en el documento WO 98/28288; los derivados de sulfenamida descritos en la Patente de Estados Unidos n.º 5.821.263; y los derivados del taxol descritos en la Patente de Estados Unidos n.º 5.415.869. Además, incluye profármacos del paclitaxel incluyendo, los descritos en los documentos WO 98/58927; WO 98/13059; y la Patente de Estados Unidos N.º 5.824.701.

Los modificadores de respuesta biológica adecuados incluyen, (1) inhibidores de la actividad de tirosina cinasa (RTK); (2) inhibidores de la actividad de serina/treonina cinasa; (3) antagonistas de antígenos asociados a tumores, tales como anticuerpos que se unen específicamente a un antígeno tumoral; (4) agonistas de receptores de apoptosis; (5) interleucina-2; (6) interferón-alfa (IFN- $\alpha$ ); (7) interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ); (8) factores estimulantes de colonias; e (9) inhibidores de la angiogénesis.

#### *Modificaciones adicionales*

En algunas realizaciones, la MNP funcionalizada comprende además una apolipoproteína (por ejemplo, apoA, apoB, o apoE) unida a la MNP funcionalizada. La apolipoproteína proporciona la unión a las células endoteliales de la BHE y, por lo tanto, proporciona el tránsito de la MNP funcionalizada a través de la BHE.

En algunas realizaciones, la MNP funcionalizada se procesa adicionalmente uniendo albúmina sérica humana y/o apolipoproteína a la MNP funcionalizada. La albúmina sérica humana (HSA) se une, covalente o no covalentemente (por ejemplo, a través de interacciones iónicas) a la MNP funcionalizada a través de un grupo acetilo, a través de un grupo amino, a través de un enlazador de poli(etilenglicol) (PEG), o a través de un enlace tiol. La apolipoproteína, o un fragmento funcional de la misma, se une a la HSA, covalente o no covalentemente. Véase, por ejemplo, Muller y Keck ((2004) *J. Nanosci. Nanotechnol.* 4:471); y Kreuter et al. ((2002) *J. Drug Target.* 10:317). Las secuencias de aminoácidos de las apolipoproteínas se conocen en la técnica; por ejemplo, las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos apoE se encuentran, por ejemplo, en N.º de acceso al GenBank AAD02505; y AAB59397.

En otras realizaciones, la MNP funcionalizada comprende además apolipoproteína unida a la MNP funcionalizada a través de polisorbato-80. En algunas realizaciones, la MNP funcionalizada se procesa adicionalmente uniendo polisorbato-80 de manera covalente o no covalente a la MNP funcionalizada. En algunas realizaciones, el polisorbato-80 se une a través de un grupo acetilo, a través de un grupo amino, mediante un enlazador de PEG, o mediante un enlace tiol directamente a la capa de revestimiento. La apolipoproteína está unida al polisorbato 80, covalente o no covalentemente.

#### Composiciones

La presente divulgación proporciona además composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión. Las composiciones que comprenden una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión pueden incluir uno o más de los siguientes: una sal; un tampón; un agente de ajuste de pH; un detergente no iónico; un inhibidor de proteasa; un inhibidor de nucleasa; y similares.

Una composición farmacéutica que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión comprenderá uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier material que, cuando se combina con un principio activo de una composición, permite que el ingrediente retenga actividad biológica y sin provocar reacciones disruptivas con el sistema inmune del sujeto u otra función fisiológica. Los ejemplos incluyen, cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar tales como una solución salina tamponada con fosfato, agua, glicerol, dextrosa, emulsiones tales como emulsión de aceite/agua y diversos tipos de agentes humectantes. Los diluyentes ilustrativos para administración en aerosol o parenteral son solución salina tamponada con fosfato o solución salina normal (0,9 %). Las composiciones que comprenden dichos vehículos se formulan mediante métodos convencionales bien conocidos (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Capítulo 43, 14ª Ed., Mack Publishing Col, Easton PA 18042, EE.UU.). Los excipientes farmacéuticamente aceptables se han descrito ampliamente en diversas publicaciones, incluyendo, incluyendo, por ejemplo, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20ª edición, Lippincott, Williams, & Wilkins; Remington's Pharmaceutical Sciences, 14ª Ed. o la última edición, Mack Publishing Col, Easton PA 18042, Estados Unidos; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7ª ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; and Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3ª ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

En algunas realizaciones, una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión está presente en una composición líquida a una concentración de aproximadamente 1 mg de peso de partícula por ml a aproximadamente 25 mg de peso de partícula por ml, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg de peso de partícula por ml a aproximadamente 2 mg de peso de partícula por ml, de aproximadamente 2 mg de peso de partícula por ml a aproximadamente 5 mg de peso de partícula por ml, de aproximadamente 5 mg de peso de partícula por ml a aproximadamente 7 mg de peso de partícula por ml, de aproximadamente 7 mg de peso de partícula por ml a aproximadamente 10 mg de peso de partícula por ml, de aproximadamente 10 mg de peso de partícula por ml a aproximadamente 12 mg de peso de

partícula por ml, de aproximadamente 12 mg de peso de partícula por ml a aproximadamente 15 mg de peso de partícula por ml, de aproximadamente 15 mg de peso de partícula por ml a aproximadamente 20 mg de peso de partícula por ml, o de aproximadamente 20 mg de peso de partícula por ml a aproximadamente 25 mg de peso de partícula por ml.

5 Se puede formular una nanopartícula magnética funcionalizada con 2DG en cuestión en preparaciones para inyección, para inhalación (por ejemplo, para administración nasal, para administración a través del tracto respiratorio), para administración oral (por ejemplo, administración oral al tracto gastrointestinal), para administración a través del tracto gastrointestinal, para administración a través del tracto genitourinario, para administración ocular,  
10 o para administración a través de la piel (por ejemplo, administración tópica a través de la piel).

En algunas realizaciones, una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión se suspende en solución salina normal. En algunas realizaciones, una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión se suspende en agua desionizada. En algunas realizaciones, una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión se suspende en una solución líquida que comprende  
15 dextrosa.

#### *Formulaciones adecuadas para inyección*

20 Se puede formular una nanopartícula magnética funcionalizada con 2DG en cuestión en preparaciones para inyección disolviendo, suspendiendo o emulsionando en un disolvente acuoso, o un disolvente no acuoso, tal como aceites vegetales u otros similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol. En algunas realizaciones, la formulación incluirá uno o más aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes.  
25 Las formulaciones inyectables incluyen, formulaciones adecuadas para inyección intravenosa, formulaciones adecuadas para inyección intramuscular, formulaciones adecuadas para inyección intraocular, formulaciones adecuadas para inyección peritumoral o intratumoral, y formulaciones para inyección subcutánea.

#### *Formulaciones adecuadas para administración a través del tracto gastrointestinal o genitourinario*

30 En algunas realizaciones, una 2DG-MNP en cuestión se formula como un gel, como una solución, un sólido, un semisólido, o de alguna otra forma adecuada para administración intravaginal. En una realización a modo de ejemplo adicional, una 2DG-MNP en cuestión se formula como un gel, como una solución, un sólido, un semisólido, o de alguna otra forma adecuada para administración rectal (por ejemplo, intrarrectal).

35 Una 2DG-MNP en cuestión puede formularse para administración a través del tracto genitourinario al formular la 2DG-MNP en un supositorio. Una 2DG-MNP en cuestión puede hacerse supositorios por mezcla con diversas bases tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Una 2DG-MNP en cuestión puede administrarse por vía rectal por medio de un supositorio. El supositorio puede incluir vehículos tales como manteca de cacao, carboceras y polietilenglicoles, que se funden a la temperatura corporal, pero se solidifican a temperatura ambiente. Para los  
40 supositorios, la composición puede incluir aglutinantes y vehículos tradicionales tales como, polialquilenglicoles, o triglicéridos. Dichos supositorios se pueden formar a partir de mezclas que contienen el principio activo en el intervalo de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 % (p/p), por ejemplo, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 2 %.

45 Una 2DG-MNP en cuestión se formulará en algunas realizaciones para administración vaginal. Una formulación en cuestión para administración intravaginal se puede formular como un comprimido bioadhesivo intravaginal, micropartícula bioadhesiva intravaginal, crema intravaginal, loción intravaginal, espuma intravaginal, ungüento intravaginal, pasta intravaginal, solución intravaginal, o gel intravaginal.

50 Una 2DG-MNP en cuestión se formulará en algunas realizaciones para administración rectal. Una formulación en cuestión para administración intrarrectal se formula como un comprimido bioadhesivo intrarrectal, micropartícula bioadhesiva intrarrectal, crema intrarrectal, loción intrarrectal, espuma intrarrectal, ungüento intrarrectal, pasta intrarrectal, solución intrarrectal, o gel intrarrectal.

#### *Formulaciones orales*

En algunas realizaciones, una 2DG-MNP en cuestión se formula para administración oral. Para preparaciones orales, una 2DG-MNP en cuestión puede usarse sola o en combinación con aditivos apropiados para fabricar comprimidos, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales, tales como lactosa, manitol,  
60 almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes, tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábica, almidón de maíz o gelatinas; con disgregantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa sódica; con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; y, si se desea, con diluyentes, agentes tamponadores, agentes humectantes, conservantes y agentes saporíferos.

65 Para administración oral, una formulación en cuestión que comprende una 2DG-MNP en cuestión incluirá en algunas realizaciones un material de revestimiento soluble en entéricos. El material de revestimiento soluble en el intestino

adecuado incluye acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP), acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato de polivinil ftálico (PVPA), Eudragit™ y goma laca.

5 Como un ejemplo de una formulación oral adecuada, una 2DG-MNP en cuestión se formula con uno o más excipientes farmacéuticos y se reviste con un recubrimiento entérico, como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 6.346.269. Los excipientes adecuados incluyen componentes farmacéuticamente inactivos tales como lactosa, un almidón, manitol, carboximetilcelulosa sódica, glicolato sódico de almidón, cloruro sódico, cloruro de potasio, pigmentos, sales de ácido algínico, talco, dióxido de titanio, ácido esteárico, estearato, celulosa microcristalina, glicerina, polietilenglicol, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetato de propanilo, fosfato de calcio dibásico, fosfato de sodio tribásico, sulfato de calcio, ciclodextrina, y aceite de ricino. La formulación puede incluir un estabilizador, donde los estabilizadores adecuados incluyen metales alcalinos y metales alcalinotérreos, bases de fosfatos y sales de ácidos orgánicos y aminas orgánicas. La formulación también puede incluir uno o más de talco, ácido esteárico, estearato, estearil fumarato sódico, behenato de glicerilo, caolín y aerosil. La formulación también puede incluir uno o más de polivinilpirrolidona (PVP), gelatina, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), acetato de vinilo (VA), alcohol polivinílico (PVA), metil celulosa (MC), etil celulosa (EC), ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP), acetato ftalatos de celulosa (CAP), goma de xantano, ácido algínico, sales de ácido algínico, Eudragit™, copolímero de ácido metil acrílico/metacrilato de metilo con acetato ftalato de polivinilo (PVAP). La formulación también puede incluir uno o más de glicerina, polietilenglicol, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetato de propanilo y aceite de ricino. El material de revestimiento soluble en el intestino adecuado incluye acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), hidroxipropil metil celulosa ftalato (HPMCP), acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato de polivinil ftálico (PVPA), Eudragit™ y goma laca.

Las formulaciones orales adecuadas también incluyen una 2DG-MNP en cuestión formulada con cualquiera de los siguientes: microgránulos (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N.º 6.458.398); macrómeros biodegradables (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N.º 6.703.037); hidrogeles biodegradables (véase, por ejemplo, Graham y McNeill (1989) *Biomaterials* 5:27-36); vectores de partículas biodegradables (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N.º 5.736.371); polímeros de lactona bioabsorbibles (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N.º 5.631.015); polímeros de proteína de liberación lenta (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N.º 6.699.504; Pelias Technologies, Inc.); un copolímero de bloques de poli(lactida-co-glicólido/polietilenglicol) (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N.º 6.630.155; Atrix Laboratories, Inc.); una composición que comprende un polímero biocompatible y partículas de un agente estabilizado con cationes metálicos dispersado dentro del polímero (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N.º 6.379.701; Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.); y microesferas (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N.º 6.303.148; Octoplus, B.V.).

Las formulaciones orales adecuadas también incluyen una 2DG-MNP en cuestión formulada con cualquiera de los siguientes: un vehículo, tal como Emisphere® (Emisphere Technologies, Inc.); TIMERx, una matriz hidrófila que combina gomas de xantano y algarrobas que, en presencia de dextrosa, forman un gel aglutinante fuerte en agua (Penwest); Geminex™ (Penwest); Procise™ (GlaxoSmithKline); SAVIT™ (Mistral Pharma Inc.); RingCap™ (Alza Corp.); Smatrix® (Smatrix Technologies, Inc.); SQZgel™ (MacroMed, Inc.); Geomatrix™ (Skye Pharma, Inc.); Oros® Tri-layer (Alza Corporation); y similares.

Una formulación que comprende una 2DG-MNP en cuestión también puede incluir un agente potenciador de la absorción intestinal. Los potenciadores de la absorción intestinal adecuados incluyen quelantes de calcio (por ejemplo, citrato, ácido etilendiaminotetraacético); tensioactivos (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, sales biliares, palmitoilcarnitina, y sales sódicas de ácidos grasos); toxinas (por ejemplo, toxina de zonula occludens); y similares.

#### *Formulaciones de inhalación*

50 Una 2DG-MNP en cuestión se administrará en algunas realizaciones a un paciente por medio de un sistema de administración farmacéutica para la ruta de inhalación. Una 2DG-MNP en cuestión puede formularse en una forma adecuada para administración por inhalación. La vía de administración por inhalación proporciona la ventaja de que el fármaco inhalado puede eludir la barrera hematoencefálica. El sistema de administración farmacéutica es adecuado para la terapia respiratoria mediante la administración de una 2DG-MNP en cuestión a los revestimientos mucosos de los bronquios. Esta invención puede utilizar un sistema que depende de la potencia de un gas comprimido para expulsar la 2DG-MNP de un recipiente. Se puede emplear un envase a presión o en aerosol para este fin.

60 Como se usa en el presente documento, el término "aerosol" se usa en su sentido convencional ya que se refiere a partículas líquidas o sólidas muy finas que llevan un gas propulsor a presión a un sitio de aplicación terapéutica. Cuando se emplea un aerosol farmacéutico, el aerosol contiene una 2DG-MNP en cuestión, que puede suspenderse o emulsionarse en una mezcla de un vehículo fluido y un propulsor. El aerosol puede estar en forma de solución, suspensión, emulsión, polvo o preparación semisólida. Los aerosoles están destinados a la administración como finas partículas sólidas o como neblinas líquidas a través del tracto respiratorio de un paciente. Se pueden utilizar diversos tipos de propulsores conocidos por los expertos en la técnica. Los propulsores adecuados incluyen hidrocarburos tales como diclorodifluorometano, propano, etc.; nitrógeno; y similares. En el caso del aerosol

presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada.

Una 2DG-MNP en cuestión también se puede formular para administración con un nebulizador, que es un instrumento que genera partículas líquidas muy finas de tamaño sustancialmente uniforme en un gas. Por ejemplo, un líquido que contiene una 2DG-MNP en cuestión se dispersa en forma de gotitas. Las pequeñas gotas pueden ser transportadas por una corriente de aire a través de un tubo de salida del nebulizador. La bruma resultante penetra en el tracto respiratorio del paciente. Una 2DG-MNP en cuestión se formula en algunas realizaciones como un aerosol nasal.

Una 2DG-MNP en cuestión puede formularse en una composición en polvo, con o sin un lubricante, vehículo o propulsor. Esta realización se puede usar con un dispositivo convencional para administrar una composición farmacéutica en polvo por inhalación. Por ejemplo, una mezcla de polvo de 2DG-MNP y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón puede estar presente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, capsular o en cartuchos, por ejemplo, gelatina, o envases blíster, a partir de los cuales se puede administrar el polvo con la ayuda de un inhalador, con o sin un lubricante, vehículo o propulsor. Esta realización se puede realizar con un dispositivo convencional para administrar una composición farmacéutica en polvo por inhalación. Por ejemplo, una mezcla de polvo de 2DG-MNP y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón puede estar presente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, capsular o en cartuchos, por ejemplo, gelatina, o envases blíster, a partir de los cuales se puede administrar el polvo con la ayuda de un inhalador.

Una 2DG-MNP en cuestión puede formularse con un propulsor de bajo punto de ebullición. Dichas formulaciones generalmente se administran mediante inhaladores de dosis medida convencionales (MDI). Una 2DG-MNP en cuestión puede formularse en una solución acuosa o etanólica y administrarse mediante un nebulizador convencional. Una 2DG-MNP en cuestión puede formularse en una formulación de polvo seco. Dicha formulación se puede administrar simplemente inhalando la formulación de polvo seco después de crear una bruma de aerosol del polvo.

#### *Formulaciones adecuadas para administración ocular*

Una 2DG-MNP en cuestión se formulará en algunas realizaciones para administración ocular, por ejemplo, cuando una 2DG-MNP en cuestión se formula para su administración en el ojo en forma líquida (por ejemplo, gotas oculares), para inyección en o alrededor del ojo, etc.

Una 2DG-MNP en cuestión puede formularse en una composición farmacéutica oftálmica. Las composiciones farmacéuticas oftálmicas se pueden adaptar para administración tópica al ojo en forma de soluciones, suspensiones, ungüentos, cremas, o como un inserto sólido.

Para formulaciones oculares, una 2DG-MNP en cuestión puede mezclarse convenientemente con un vehículo orgánico farmacéutico no tóxico, o con un vehículo inorgánico farmacéutico no tóxico. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son, por ejemplo, agua, mezclas de agua y disolventes miscibles en agua tales como alcanoles inferiores o aralcanoles, aceites vegetales, polialquilenglicoles, gelatina a base de petróleo, etilcelulosa, oleato de etilo, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, miristato de isopropilo, y otros vehículos aceptables empleados convencionalmente. La preparación farmacéutica también puede contener sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes emulsionantes, conservantes, humectantes, agentes corporales y similares, como, por ejemplo, polietilenglicoles 200, 300, 400 y 600, carboceras 1.000, 1.500, 4.000, 6.000 y 10.000, componentes antibacterianos tales como compuestos de amonio cuaternario, sales fenilmercúricas que se sabe que tienen propiedades de esterilización en frío y que son de uso no perjudicial, timerosal, metil y propil parabeno, alcohol bencílico, fenil etanol, ingredientes tamponantes tales como borato sódico, acetatos sódicos, tampones de gluconato, y otros ingredientes convencionales tales como monolaurato de sorbitán, trietanolamina, oleato, monopalmitato de polioxietilensorbitán, dioctilsulfosuccinato de sodio, monotioglicerol, tiosorbitol, ácido etilendiaminotetracético, y similares.

Adicionalmente, se pueden usar vehículos oftálmicos adecuados como medio de transporte para el presente propósito que incluyen sistemas de vehículo de tampón de fosfato convencionales, vehículos de ácido bórico isotónico, vehículos de cloruro sódico isotónico, vehículos de borato sódico isotónico, y similares. La formulación ocular también puede estar en forma de una formulación de micropartículas. La formulación ocular también puede tener la forma de un inserto sólido. Por ejemplo, se puede usar un polímero sólido soluble en agua como el vehículo para el medicamento. El polímero usado para formar el inserto puede ser cualquier polímero no tóxico soluble en agua, por ejemplo, derivados de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, (hidroxil-alquil celulosa inferior), hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa; acrilatos tales como sales de ácido poliacrílico, acrilatos de etilo, poli(acrilamidas); productos naturales tales como gelatina, alginatos, pectinas, tragacanto, karaya, condro, agar, acacia; los derivados de almidón tales como acetato de almidón, éteres de hidroximetil almidón, hidroxipropil almidón, así como otros derivados sintéticos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polivinilmetiléter, óxido de polietileno, carbopol neutralizado y goma xantana, goma gellan, y mezclas de dicho polímero.

Una formulación que comprende una 2DG-MNP en cuestión puede incluir además una o más sustancias auxiliares no tóxicas tales como componentes antibacterianos que no son dañinos durante su uso, por ejemplo, timerosal, cloruro de benzalconio, metil y propil parabeno, bromuro de bencildodecinio, alcohol bencílico, clorhexidina, o feniletanol; ingredientes tamponantes tales como borato sódico, acetato sódico, citrato sódico, o gluconato; y otros ingredientes convencionales tales como cloruro de sodio, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, monopalmitato de polioxietilensorbitán, ácido etilendiaminotetraacético, y similares.

#### Formulaciones tópicas

Una 2DG-MNP en cuestión puede formularse para administración tópica en la piel. Por ejemplo, una 2DG-MNP en cuestión puede formularse con uno o más excipientes dermatológicamente aceptables.

El término "dermatológicamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa que las composiciones o componentes de las mismas así descritos son adecuados para su uso en contacto con piel de mamífero (por ejemplo, piel humana) sin demasiada toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica, y similares.

En algunas realizaciones, una 2DG-MNP en cuestión se formula con un ácido dermatológicamente activo. Los ácidos dermatológicamente activos adecuados incluyen un hidroxiaácido, ácido ascórbico, ácido glicólico, ascorbilfosfato de magnesio, ascorbilfosfato sódico, ascorbato sódico, ascorbil glucósidos, ácido salicílico, ácido lipoico, ácido dihidrolipoico, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido dermatológicamente activo es ácido alfa-hidroxiácido. Los ácidos alfa-hidroxiácidos incluyen, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido cítrico, y combinación de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, una 2DG-MNP en cuestión se formula con un ácido dermatológicamente activo y uno o más de: hidróxido amónico, hidróxido alcalino, alcanolamina, aminoácido, hidróxido sódico, hidróxido potásico, dietanolamina, trietanolamina, 2-dimetilaminoetanol (dimetil-MEA), aminobutanol, arginina, y lisina.

Los excipientes adecuados incluyen emolientes; humectantes; guanidina; ácido glicólico y sales de glicolato (por ejemplo, amonio y alquilamonio cuaternario); ácido láctico y sales de lactato (por ejemplo, amonio y alquilamonio cuaternario); aloe vera en cualquiera de su variedad de formas (por ejemplo, gel de aloe vera); azúcar y derivados de almidón (por ejemplo, glucosa alcoxilada); ácido hialurónico; lactamida monoetanolamina; acetamida monoetanolamina; y similares.

Se puede usar varios emolientes. Estos emolientes pueden seleccionarse de una o más de las siguientes clases: ésteres de triglicéridos que incluyen grasas y aceites vegetales y animales tales como aceite de ricino, manteca de cacao, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de hígado de bacalao, aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de sésamo, escualeno, aceite de kikai y aceite de soja; ésteres de acetoglicéridos, tales como monoglicéridos acetilados; ésteres alquílicos de ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono que incluyen, pero sin limitación, ésteres metílicos, isopropílicos y butílicos de ácidos grasos tales como laurato de hexilo, laurato de isohexilo, palmitato de isohexilo, palmitato de isopropilo, oleato de decilo, oleato de isodecilo, estearato de hexadecilo, estearato de decilo, isosterato de isopropilo, adipato de diisopropilo, adipato de diisohexilo, adipato de dihexildecilo, sebacato de diisopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, y lactato de cetilo; ésteres alquénílicos de ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono tales como miristato de oleilo, estearato de oleilo, y oleato de oleilo; ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono tales como ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isosteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquídico, behénico, y erúxico; alcoholes grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono tales como alcoholes de laurilo, miristilo, cetilo, hexadecilo, estearilo, isosteárico, hidroxiestearilo, oleilo, ricinoleilo, behenilo, erucilo, y 2-octilo dodecanilo; éteres de alcoholes grasos tales como alcoholes grasos propoxilados de 10 a 20 átomos de carbono que incluyen, pero sin limitación, alcoholes de laurilo, cetilo, estearilo, isoestearilo, oleilo, y colesterol, que tienen unidos a los mismos de 1 a 50 grupos de óxido de propileno; lanolina y derivados de lanolina tales como lanolina, aceite de lanolina, cera de lanolina, alcoholes de lanolina, ácidos grasos de lanolina, lanolato de isopropilo, lanolina etoxilada, alcoholes de lanolina etoxilados, colesterol etoxilado, alcoholes de lanolina propoxilados, alcoholes de lanolina acetilados, linoleato de alcoholes de lanolina, ricinoleato de alcoholes de lanolina, acetato de ricinoleato de alcoholes de lanolina, acetato de ésteres de alcoholes etoxilados, hidrogenólisis de lanolina, lanolina de sorbitol etoxilada, y bases de absorción de lanolina líquidas y semisólidas; ésteres de alcohol polihidroxílico tales como ésteres de ácido mono y di-graso de etilenglicol, ésteres de ácido mono y di-graso de dietilenglicol, ésteres de ácido mono y di-graso de polietilenglicol (200-6000), ésteres de ácido mono y di-graso de propilenglicol, monooleato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de polipropilenglicol 2000, ésteres de ácidos mono y di-grasos de glicerilo, ésteres poligrasos de poliglicerol, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,2-butilenglicol, diestearato de 1,2-butilenglicol, éster de ácido graso de polioli de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitán, y ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano; ésteres de cera tales como cera de abejas, espermaceti, miristato de miristilo, estearato de estearilo; formando una mezcla de ésteres de éter; y ceras vegetales que incluyen, pero sin limitación, ceras de carnauba y candelilla; y ésteres de ácidos grasos de colesterol.

Los humectantes del tipo de alcohol polihídrico son adecuados para su uso. Los alcoholes polihídricos típicos incluyen polialquilenglicoles y más preferiblemente alquilenpolioles y sus derivados, incluyendo propilenglicol,

dipropilenglicol, tripropilenglicol, polietilenglicol y derivados de los mismos, sorbitol, hidroxipropil sorbitol, eritritol, treitol, pentaeritritol, xilitol, glucitol, manitol, hexilenglicol, 1,3-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado, 2-pirrolidon-5-carboxilato sódico, colágeno soluble, gelatina y mezclas de los mismos.

5 También son adecuados para su inclusión en una formulación para aplicación tópica (por ejemplo, en la piel) guanidina; ácido glicólico y sales de glicolato (por ejemplo, amonio y alquilamonio cuaternario); ácido láctico y sales de lactato (por ejemplo, amonio y alquilamonio cuaternario); aloe vera en cualquiera de su variedad de formas (por ejemplo, gel de aloe vera); azúcar y derivados de almidón (por ejemplo, glucosa alcoxilada); ácido hialurónico; lactamida monoetanolamina; acetamida monoetanolamina; y mezclas de los mismos.

10 Una composición que comprende una 2DG-MNP en cuestión puede incluir un diluyente hidrófilo dermatológicamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de diluyentes hidrófilos son agua, diluyentes orgánicos hidrófilos tales como alcoholes monovalentes inferiores (por ejemplo, alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y glicoles y polioles de bajo peso molecular, incluyendo propilenglicol, polietilenglicol (por ejemplo, peso molecular 200-600 g/mol), polipropilenglicol (por ejemplo, peso molecular 425-2025 g/mol), glicerol, butilenglicol, 1,2,4-butanotriol, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, etanol, isopropanol, ésteres de sorbitol, butanodiol, éter propanol, éteres etoxilados, éteres propoxilados, y combinaciones de los mismos. Una composición que comprende una 2DG-MNP en cuestión puede contener de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 99,99 % de un diluyente hidrófilo.

20 Una composición que comprende una 2DG-MNP en cuestión puede incluir un vehículo dermatológicamente aceptable. Un ejemplo de un vehículo adecuado es una emulsión que comprende una fase hidrófila que comprende un componente hidrófilo, por ejemplo, agua u otro diluyente hidrófilo; y una fase hidrófoba que comprende un componente hidrófobo, por ejemplo, un lípido, aceite o material oleoso. La fase hidrófila se dispersará en la fase hidrófoba, o viceversa, para formar respectivamente fases dispersas y continuas hidrófilas o hidrófobas, dependiendo de los ingredientes de la composición. En la tecnología de emulsión, el término "fase dispersa" es un término bien conocido por un experto en la técnica que significa que la fase existe como partículas pequeñas o gotitas que están suspendidas y rodeadas por una fase continua. La fase dispersa también se conoce como la fase interna o discontinua. La emulsión puede ser o comprender (por ejemplo, en una emulsión triple u otra de múltiples fases) una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite tal como una emulsión de agua en silicona.

25 Las emulsiones de aceite en agua pueden comprender de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 % de la fase hidrófoba dispersa y de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 98 % de la fase hidrófila continua; las emulsiones de agua en aceite pueden comprender de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 98 % de la fase hidrófila dispersa y de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 % de la fase hidrófila continua.

35 Una 2DG-MNP en cuestión puede formularse con excipientes, diluyentes o vehículos comunes y formarse en lociones, cremas, soluciones, suspensiones, polvos, aerosoles, emulsiones, salvas, ungüentos, y similares. Los ejemplos de excipientes, diluyentes y vehículos que son adecuados para tales formulaciones incluyen tampones, así como cargas y extensores tales como almidón, celulosa, azúcares, manitol, y derivados silícicos. También se pueden incluir agentes de unión tales como carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona. Se pueden incluir agentes humectantes tales como glicerol, agentes disgregantes tales como carbonato de calcio y bicarbonato sódico. También se pueden incluir agentes para retrasar la disolución, tal como la parafina. También se pueden incluir aceleradores de resorción tales como compuestos de amonio cuaternario. Se pueden incluir agentes tensioactivos tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol. Se pueden añadir vehículos adsorbentes como caolín y bentonita. También se pueden incluir lubricantes tales como talco, calcio y estearato de magnesio, y polietil glicoles sólidos. También pueden añadirse conservantes. La formulación tópica puede incluir agentes espesantes tales como celulosa y/o derivados de celulosa.

50 La formulación tópica puede incluir contener gomas tales como xantano, goma guar o carbo o goma arábica, o como alternativa, poli(etilenglicol) o poli(etilenglicoles), bentonas y montmorillonitas, y similares.

#### UTILIDAD

55 La presente divulgación proporciona además diversas aplicaciones en las que las nanopartículas magnéticas funcionalizadas en cuestión encuentran utilidad, incluyendo aplicaciones de investigación, aplicaciones de diagnóstico, y aplicaciones de tratamiento.

#### Aplicaciones de investigación

60 La presente divulgación proporciona aplicaciones de investigación que usan una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión. Se inyecta una nanopartícula magnética funcionalizada en cuestión en un sujeto (por ejemplo, un animal no humano tal como un primate no humano, un roedor, etc.), y la MNP funcionalizada con 2DG se detecta mediante imágenes. Las aplicaciones de investigación incluyen analizar el efecto de un agente de prueba dado en una enfermedad particular. Las aplicaciones de investigación incluyen además probar el efecto de diversos estímulos externos e internos en el tejido cerebral normal y enfermo. Las aplicaciones de investigación incluyen además probar el efecto de un agente de ensayo en un tejido canceroso, y todas las demás aplicaciones que requieren la

administración de 2DG o compuestos que contienen 2DG.

#### Métodos de diagnóstico

5 La presente divulgación proporciona métodos de diagnóstico para identificar o detectar un tejido específico. Los métodos generalmente implican administrar a un individuo una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión; e imagen de un tejido al que está unida la MNP funcionalizada con 2DG. Por ejemplo, una composición farmacéutica líquida que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión se administra al individuo (por ejemplo, mediante inyección intravenosa); y la MNP funcionalizada con 2DG se detecta mediante una técnica de formación de imágenes. Un método en cuestión permite la formación de imágenes de un tejido particular en un sujeto vivo. Un método en cuestión permite la detección de tejido enfermo, y también proporciona una manera para que los médicos controlen el progreso de los pacientes sometidos a tratamiento para la enfermedad. En algunas realizaciones, la formación de imágenes es mediante imagen por resonancia magnética (MRI). En algunas realizaciones, la formación de imágenes es por tomografía por emisión de positrones (PET). En algunas realizaciones, la formación de imágenes se realiza mediante tomografía computarizada (TC).

Los tejidos que pueden detectarse usando una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión incluyen, pero sin limitación, tejidos afectados por una o más de las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones: una neoplasia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedades cardíacas; enfermedades inflamatorias agudas y crónicas tales como lupus y sarcoidosis; enfermedades infecciosas; enfermedades vasculares; enfermedades gastrointestinales; enfermedades del hueso y la médula ósea; enfermedades congénitas; diabetes; obesidad; enfermedades renales; enfermedades musculares; enfermedades de tejidos grasos; trastornos psicológicos, cognitivos y psiquiátricos tales como el autismo, depresión, adicción y esquizofrenia; enfermedades del páncreas; enfermedades del tracto urinario; enfermedades de los órganos reproductores; enfermedades genéticas; enfermedades de, o asociadas con, actividad metabólica alterada; enfermedades y trastornos del sistema nervioso central; enfermedades del sistema linfático; y cambios sistémicos y centrales patológicos, patológicos o no patológicos asociados con el uso agudo o crónico de medicamentos, sustancias medicinales, o sustancias ilícitas. Una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión también se puede usar para rastrear y/o detectar la viabilidad de tejidos de trasplante, células madre y similares.

Una composición que comprende un sujeto con MNP funcionalizada con 2DG puede administrarse a un individuo mediante una vía de administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratumoral, intracraneal, peritumoral, inhalatoria (por ejemplo, nasal; a través del tracto respiratorio), ocular, por vía tópica a la piel, a través del tracto genitourinario, etc. Una composición que comprende una 2DG-MNP en cuestión puede administrarse a un individuo mediante una vía enteral de administración, por ejemplo, a través de una vía oral de administración, a través de una vía de administración gastrointestinal, o a través de administración rectal.

Se administran varias MNP funcionalizadas con 2DG adecuadas a un individuo, donde un número adecuado varía de aproximadamente  $10^2$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{18}$  MNP funcionalizadas con 2DG, por ejemplo, de aproximadamente  $10^2$  a aproximadamente  $10^3$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^3$  a aproximadamente  $10^4$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^4$  a aproximadamente  $10^5$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^5$  a aproximadamente  $10^6$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^6$  a aproximadamente  $10^7$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^7$  a aproximadamente  $10^8$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^8$  a aproximadamente  $10^9$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^9$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{10}$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^{10}$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{12}$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^{12}$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{14}$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^{14}$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{16}$  MNP funcionalizadas con 2DG, o de aproximadamente  $10^{16}$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{18}$  MNP funcionalizadas con 2DG.

En algunas realizaciones, el resultado de un método de diagnóstico en cuestión se proporciona en un informe. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un método en cuestión incluye además una etapa de preparación o generación de un informe que incluye información con respecto a los resultados del método de formación de imágenes (por ejemplo, etapa de detección). Por ejemplo, un método en cuestión puede incluir además una etapa de generar o emitir un informe que proporcione los resultados del método de formación de imágenes (por ejemplo, si un individuo tiene un tumor, tamaño del tumor, ubicación del tumor) etc.; si un individuo tiene una lesión epiléptica, el tamaño de la lesión, la ubicación de la lesión, etc.), etc.), cuyo informe se puede proporcionar en forma de un medio electrónico (por ejemplo, una pantalla electrónica en un monitor de ordenador), o en forma de un medio tangible (por ejemplo, un informe impreso en papel u otro medio tangible).

#### *Detección de la actividad y/o la función cerebrales*

En algunas realizaciones, un método de diagnóstico en cuestión proporciona la detección de la actividad y la función cerebral. La administración de una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión a un individuo (por ejemplo, un individuo vivo) permite la detección de actividad y/o función cerebral. Después de la administración de una MNP

funcionalizada con 2DG en cuestión a un individuo, se puede detectar la actividad cerebral en un área particular o áreas del cerebro. Las áreas del cerebro en las que puede usarse un método en cuestión para detectar actividad y/o función incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, neocorteza, corteza entorrinal, corteza somatosensorial, tálamo, hipotálamo, hipocampo, amígdala, bulbo olfatorio, corteza motora, lóbulo frontal, lóbulo parietal, lóbulo occipital, lóbulo temporal, cerebelo, tronco encefálico, médula, protuberancia anular, ganglios basales, globo pálido, cuerpo estriado, etc. La actividad cerebral puede detectarse en respuesta a un estímulo interno o externo, o en relación con una patología o evento de enfermedad.

Los estímulos externos a modo de ejemplo incluyen estímulos visuales, olores, estímulos auditivos (por ejemplo, sonidos), estimulación eléctrica (por ejemplo, aplicada a la piel), estímulos táctiles, estímulos gustativos, etc. Por ejemplo, se aplica un estímulo externo durante un periodo de tiempo (por ejemplo, menos de un segundo, de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 1 minuto, de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 hora, o más de 1 hora); una 2DG-MNP en cuestión se administra antes, durante, o después de que se haya aplicado el estímulo externo; y el efecto, si lo hay, del estímulo externo sobre la actividad cerebral se detecta al detectar la 2DG-MNP en el cerebro.

Los estímulos internos a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, sustancias ingeridas, sustancias aplicadas por vía tópica, sustancias administradas (por ejemplo, administradas a un sujeto a través de cualquier vía de administración, incluyendo, pero sin limitación, oral, por vía tópica a la piel, intravenosa, intramuscular, mediante inhalación, etc.), y sustancias inhaladas, donde tales sustancias incluyen, pero sin limitación, compuestos psicoactivos, antidepresivos, estimulantes, agentes anticonvulsivos, agentes anti-alucinógenos, etc. Por ejemplo, una sustancia se administra a un sujeto; una 2DG-MNP en cuestión se administra antes, durante o después de que se haya administrado la sustancia; y el efecto, si lo hay, de la sustancia se detecta al detectar la 2DG-MNP en el cerebro.

Los ejemplos de patologías incluyen, epilepsia, una enfermedad neurodegenerativa, etc. Los ejemplos de eventos de enfermedad incluyen, pero sin limitación, un ataque epiléptico, una alucinación, y similares. Por ejemplo, antes de una patología o evento de enfermedad, durante una patología o evento de enfermedad, o después de una patología o evento de enfermedad, una 2DG-MNP en cuestión se administra antes, durante o después de que se haya administrado la sustancia; y el efecto, si lo hay, de la patología o evento de enfermedad sobre la función y/o actividad cerebral se detecta al detectar la 2DG-MNP en el cerebro.

#### *Detección de tumores*

También se describe un método para la detección de un tumor, en el que una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión presenta afinidad diferencial por el tumor, en comparación con la afinidad de la MNP funcionalizada con 2DG por un tejido normal (no canceroso). En algunos casos, un método en cuestión proporciona la detección de un tumor, en el que una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión presente captación metabólica diferencial por el tumor, en comparación con la captación metabólica de la MNP funcionalizada con 2DG para tejido normal (no canceroso).

En algunos casos, una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión proporciona la detección de un tumor que tiene un tamaño (por ejemplo, diámetro medio) de menos de aproximadamente 5 cm, menos de aproximadamente 2 cm, menos de aproximadamente 1,5 cm, menos de aproximadamente 1 cm, menos de aproximadamente 0,5 cm, menos de aproximadamente 250 mm, menos de aproximadamente 100 mm, menos de aproximadamente 50 mm, menos de aproximadamente 10 mm, menos de aproximadamente 1 mm, o menos de aproximadamente 0,5 mm. Por ejemplo, una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión proporciona la detección de un tumor que tiene un tamaño (por ejemplo, diámetro promedio) de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1 mm a aproximadamente 5 mm, de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 10 mm, de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 25 mm, de aproximadamente 25 mm a aproximadamente 50 mm, de aproximadamente 50 mm a aproximadamente 100 mm, de aproximadamente 100 mm a aproximadamente 250 mm, de aproximadamente 250 mm a aproximadamente 500 mm, de aproximadamente 500 mm a aproximadamente 750 mm, de aproximadamente 750 mm a aproximadamente 1,0 cm, de aproximadamente 1,0 cm a aproximadamente 1,5 cm, de aproximadamente 1,5 cm a aproximadamente 2 cm, de aproximadamente 2 cm a aproximadamente 2,5 cm, de aproximadamente 2,5 cm a aproximadamente 3 cm, de aproximadamente 3 cm a aproximadamente 4 cm, o de aproximadamente 4 cm a aproximadamente 5 cm, o mayor de 5 cm.

Para la detección del tumor, una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión puede administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, mediante inhalación, a través de administración ocular, a través de administración tópica en la piel, o por medio de otra vía de administración parenteral. Para la detección del tumor, se puede administrar una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión mediante una vía de administración enteral, por ejemplo, a través de una vía oral de administración, a través de una vía de administración gastrointestinal, o a través de administración rectal.

Esto es útil para detectar una amplia variedad de neoplasias, incluidos carcinomas, sarcomas, leucemias y linfomas. En algunos casos, el tumor es un tumor sólido.

Los carcinomas que pueden detectarse usando este método incluyen, carcinoma esofágico, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales (una forma de cáncer de piel), carcinoma de células escamosas (diversos tejidos), carcinoma de vejiga, carcinoma de células transicionales (una neoplasia maligna de la vejiga), carcinoma broncogénico, carcinoma de colon, carcinoma colorrectal, carcinoma gástrico, carcinoma de pulmón, incluyendo carcinoma microcítico de pulmón y carcinoma no microcítico de pulmón, carcinoma adrenocortical, carcinoma de tiroides, carcinoma pancreático, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de próstata, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma de células renales, carcinoma ductal *in situ* o carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, carcinoma de cuello de útero, carcinoma uterino, carcinoma testicular, carcinoma osteogénico, carcinoma epitelial y carcinoma nasofaríngeo, etc.

Los sarcomas que se pueden detectar con este método incluyen: fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, cordoma, sarcoma osteogénico, osteosarcoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, sarcoma de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma y otros sarcomas de tejidos blandos.

Otros tumores sólidos que se pueden detectar usando este método incluyen, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

Las leucemias que pueden detectarse usando este método incluyen, a) síndromes mieloproliferativos crónicos (trastornos neoplásicos de células madre hematopoyéticas multipotenciales); b) leucemias mielógenas agudas (transformación neoplásica de una célula hematopoyética multipotente o de una célula hematopoyética de potencial de linaje restringido; c) leucemias linfocíticas crónicas (CLL; proliferación clonal de linfocitos pequeños inmunológicamente inmaduros y funcionalmente incompetentes), incluyendo CLL de linfocitos B, leucemia prolinfocítica CLL de linfocitos T y tricoleucemia; y d) leucemias linfoblásticas agudas (caracterizadas por la acumulación de linfoblastos). Los linfomas que se pueden detectar con este método incluyen, pero sin limitación, linfomas de linfocitos B (por ejemplo, linfoma de Burkitt); linfoma de Hodgkin; y similares.

En algunas realizaciones, el resultado de este método de diagnóstico (detección) se proporciona en un informe. Por lo tanto, en algunos casos, un método incluye además una etapa de preparación o generación de un informe que incluye información con respecto a los resultados del método de formación de imágenes (por ejemplo, etapa de detección). Por ejemplo, un método puede incluir además una etapa de generar o emitir un informe que proporcione los resultados del método de formación de imágenes (por ejemplo, si un individuo tiene un tumor, tamaño y/o forma del tumor, ubicación del tumor, u otras características del tumor), cuyo informe se puede proporcionar en forma de un medio electrónico (por ejemplo, una pantalla electrónica en un monitor de ordenador), o en forma de un medio tangible (por ejemplo, un informe impreso en papel u otro medio tangible).

#### 40 *Detección de tejido epiléptico*

En algunas realizaciones, un método en cuestión proporciona detección de tejido epiléptico, por ejemplo, un tejido afectado por un ataque epiléptico. Los métodos generalmente implican administrar una composición que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión a un individuo; y detectar la unión de la MNP funcionalizada con 2DG a un tejido cerebral en el individuo. La administración de la MNP funcionalizada con 2DG al individuo se puede realizar antes, durante, o después de un ataque epiléptico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una composición que comprende una MNP funcionalizada con 2DG se administra a un individuo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas, o más de 8 horas, después de un ataque epiléptico. En algunas realizaciones, una composición que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión se administra de forma interictal.

En algunas realizaciones, el resultado de un método de diagnóstico en cuestión se proporciona en un informe. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un método en cuestión incluye además una etapa de preparación o generación de un informe que incluye información con respecto a los resultados del método de formación de imágenes (por ejemplo, etapa de detección). Por ejemplo, un método en cuestión puede incluir además una etapa de generar o emitir un informe que proporcione los resultados del método de formación de imágenes (por ejemplo, si un individuo tiene una lesión epiléptica, el tamaño de la lesión, la ubicación de la lesión, etc.), etc.), cuyo informe se puede proporcionar en forma de un medio electrónico (por ejemplo, una pantalla electrónica en un monitor de ordenador), o en forma de un medio tangible (por ejemplo, un informe impreso en papel u otro medio tangible).

#### 65 *Métodos predictivos*

Una MNP funcionalizada con 2DG (2DG-MNP) en cuestión también se puede usar como marcadores sustitutos en

métodos de predicción (determinación de la probabilidad) de que un individuo desarrolle una enfermedad particular en la que la enfermedad es epilepsia. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona métodos para determinar la probabilidad de que un individuo desarrolle una enfermedad, implicando los métodos generalmente: a) administrar al individuo una 2DG-MNP; y b) detectar la unión de 2DG-MNP a un tejido en el individuo; donde los resultados de la etapa de detección pueden proporcionar una predicción de que el individuo tiene una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad particular que un control de referencia, o puede proporcionar una predicción de que el individuo probablemente no desarrolle la enfermedad. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además generar un informe que incluye la predicción. En algunas realizaciones, el informe incluye además una recomendación de tratamiento para el individuo. En algunas realizaciones, un método predictivo en cuestión (método de evaluación de probabilidad de enfermedad) comprende adicionalmente tratar al individuo.

Por ejemplo, cuando el nivel de unión de una 2DG-MNP en cuestión a un tejido particular es de al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces o al menos aproximadamente 100 veces, mayor que un nivel de control normal (por ejemplo, el nivel de unión de una 2DG-MNP en cuestión a un tejido que se sabe que no está enfermo), se puede hacer una predicción de que el individuo tiene una probabilidad de desarrollar una enfermedad asociada con ese tejido particular, donde la probabilidad es de al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, o más de 10 veces, mayor que la probabilidad de que un individuo de control normal desarrolle la enfermedad.

Por ejemplo, cuando el nivel de unión de una 2DG-MNP en cuestión a (o captación metabólica en) un tejido mamario en un individuo femenino (por ejemplo, un ser humano mujer) es de al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces o al menos aproximadamente 100 veces, mayor que un nivel de control normal (por ejemplo, el nivel de unión de una 2DG-MNP en cuestión a un tejido mamario que se sabe que no está enfermo; el nivel de captación metabólica de una 2DG-MNP en cuestión en un tejido mamario que se sabe que no está enfermo), se puede predecir que el individuo tiene una probabilidad de desarrollar cáncer de mama, donde la probabilidad es de al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, o más de 10 veces, mayor que la probabilidad de que un individuo de control normal desarrolle cáncer de mama.

Por ejemplo, cuando el nivel de unión de una 2DG-MNP en cuestión a un tejido de próstata en un individuo masculino (por ejemplo, un ser humano varón) es de al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces o al menos aproximadamente 100 veces, mayor que un nivel de control normal (por ejemplo, el nivel de unión de una 2DG-MNP en cuestión a un tejido de próstata que se sabe que no está enfermo), se puede predecir que el individuo tiene una probabilidad de desarrollar cáncer de próstata, donde la probabilidad es de al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, o más de 10 veces, mayor que la probabilidad de que un individuo de control normal desarrolle cáncer de próstata.

Como otro ejemplo, cuando el nivel de unión de una 2DG-MNP en cuestión a un tejido cerebral en un individuo que ha sufrido una lesión traumática en la cabeza es de al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces o al menos aproximadamente 100 veces, mayor que un nivel de control normal (por ejemplo, el nivel de unión de una 2DG-MNP en cuestión a un tejido cerebral que se sabe que no está enfermo), se puede hacer una predicción de que el individuo tiene una probabilidad de tener al menos un evento epiléptico (por ejemplo, una crisis epiléptica), donde la probabilidad es de al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 100 % (o dos veces), al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, o más de 10 veces, mayor que la probabilidad de que un individuo de control normal tenga dicho evento epiléptico.

Tal como se ha señalado anteriormente, en algunas realizaciones, un método predictivo en cuestión comprenderá además generar un informe. Por ejemplo, un método en cuestión puede incluir además una etapa de generar o emitir un informe que proporcione los resultados de una evaluación de probabilidad en cuestión, cuyo informe se

puede proporcionar en forma de un medio electrónico (por ejemplo, una pantalla electrónica en un monitor de ordenador), o en forma de un medio tangible (por ejemplo, un informe impreso en papel u otro medio tangible). El informe incluirá al menos la predicción (evaluación de probabilidad), y puede incluir información adicional tal como:

5 a) los resultados de la etapa de detección; b) información personal sobre el individuo, tal como edad, peso, género, etc.; c) información médica sobre el individuo, por ejemplo, antecedentes familiares de la enfermedad, tratamiento previo de una enfermedad, información genética (por ejemplo, resultados de genotipado relacionados con la enfermedad), y similares.

10 El informe puede incluir además una o más recomendaciones de tratamiento. Cuando los resultados indican una probabilidad de desarrollo de la enfermedad, la recomendación puede incluir una recomendación de que se indique un régimen de tratamiento. Cuando los resultados indican que el desarrollo de la enfermedad no es probable, la recomendación puede incluir una recomendación para ningún tratamiento, o puede incluir una recomendación para una evaluación adicional del paciente. Por ejemplo, cuando un individuo que ha sufrido una lesión traumática en la cabeza se evalúa utilizando un método en cuestión, y los resultados indican que es probable que el individuo

15 experimente al menos un ataque epiléptico, se puede recomendar la administración profiláctica de un agente anticonvulsivo. Como otro ejemplo, cuando el individuo al que se somete a pruebas es una mujer humana, y los resultados de un método predictivo en cuestión indican que el individuo probablemente desarrollará cáncer de mama, la recomendación puede incluir: a) una recomendación de que el individuo sea evaluado adicionalmente para cáncer de mama; y/o b) una recomendación de que el individuo sea tratado con un agente anticanceroso adecuado

20 para tratar el cáncer de mama en etapa inicial.

#### *Medio de almacenamiento legible por ordenador*

25 La presente divulgación también contempla un medio de almacenamiento legible por ordenador (por ejemplo, memoria de lectura de disco compacto (CD-ROM), clave de memoria, tarjeta de memoria flash, disquete, etc.) que tiene almacenado un programa que, cuando se ejecuta en un entorno informático, proporciona la implementación de una evaluación de probabilidad de enfermedad como se ha descrito anteriormente. Cuando el medio legible por ordenador contiene un programa completo para realizar los métodos descritos en el presente documento, el programa incluye instrucciones de programa para recopilar, analizar y generar resultados, y generalmente incluye

30 dispositivos de código legible por ordenador para interactuar con un usuario como se describe en el presente documento, procesar esa información junto con información analítica, y la generación de medios impresos o electrónicos únicos para ese usuario.

35 La presente divulgación proporciona además un sistema informático que incluye un medio legible por procesador que comprende un código que representa instrucciones para generar una predicción de la probabilidad de que un individuo desarrolle una enfermedad, basándose en los datos generados por la etapa de detección de un método predictivo en cuestión. Un sistema informático en cuestión involucra una plataforma informática que tiene hardware tal como una o más unidades de procesamiento central (CPU), una memoria de acceso aleatorio (RAM), y una o más interfaces de entrada/salida (I/O). La plataforma informática también incluye un sistema operativo y un código

40 de microinstrucción. Los diversos procesos y funciones descritos en el presente documento pueden ser parte del código de microinstrucción o parte del programa de aplicación (o una combinación de los mismos) que se ejecuta a través del sistema operativo. Además, se pueden conectar diversos dispositivos periféricos diferentes a la plataforma informática, tal como un dispositivo de almacenamiento de datos adicional y un dispositivo de impresión.

45 Como sistema informático, el sistema generalmente incluye una unidad de procesador. La unidad de procesador opera para recibir información, que puede incluir datos de pruebas (por ejemplo, resultados de un método de formación de imágenes utilizado para detectar la unión de 2DG-MNP a, y/o la captación metabólica en, un tejido en un individuo vivo, como se ha descrito anteriormente); y también puede incluir otros datos, tales como los datos del paciente. Esta información recibida se puede almacenar, al menos temporalmente, en una base de datos, y los datos

50 se pueden analizar para generar un informe como se ha descrito anteriormente.

Parte o la totalidad de los datos de entrada y salida también se pueden enviar electrónicamente; ciertos datos de salida (por ejemplo, informes), se pueden enviar de forma electrónica o telefónica (por ejemplo, por fax, por ejemplo, usando dispositivos tales como fax). Los dispositivos de recepción de salida a modo de ejemplo pueden incluir un

55 elemento de visualización, una impresora, un dispositivo de fax, y similares. Las formas electrónicas de transmisión y/o visualización pueden incluir correo electrónico, televisión interactiva, y similares. En una realización de particular interés, todos o una parte de los datos de entrada y/o todos o una parte de los datos de salida (por ejemplo, normalmente al menos el informe final) se mantienen en un servidor web para su acceso, por ejemplo, acceso confidencial, con navegadores típicos. Se puede acceder a los datos o enviarlos a los profesionales de la salud, según se desee. Los datos de entrada y salida, incluida la totalidad o una parte del informe final, se pueden utilizar

60 para rellenar un registro médico del paciente que puede existir en una base de datos confidencial en el centro de salud.

#### Aplicaciones de tratamiento

65 La presente divulgación proporciona una 2DG-MNP en cuestión para su uso en métodos para tratar la epilepsia,

implicando los métodos generalmente administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión. En algunas realizaciones, un método de tratamiento en cuestión implica administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión, donde la MNP funcionalizada con 2DG comprende además al menos un segundo resto funcional, donde el al menos  
 5 un segundo resto funcional es un agente terapéutico que es eficaz para tratar la enfermedad, trastorno o afección. En algunas realizaciones, un método de tratamiento en cuestión implica: a) administrar a un individuo que lo necesita una composición que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión, donde la MNP funcionalizada con 2DG proporciona la detección de un tejido enfermo; y b) someter al individuo a un régimen de tratamiento para la enfermedad detectada por la MNP funcionalizada con 2DG.

10 Una composición que comprende un sujeto con MNP funcionalizada con 2DG puede administrarse a un individuo mediante una vía de administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratumoral, intracraneal, peritumoral, por inhalación, ocular, tópica (por ejemplo, en la piel), a través del tracto genitourinario, etc. Una composición que comprende una 2DG-MNP en cuestión puede administrarse a un individuo mediante una vía  
 15 enteral de administración, por ejemplo, a través de una vía oral de administración, a través de una vía de administración gastrointestinal, o a través de administración rectal.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión se administra a un individuo que lo necesita, donde la MNP funcionalizada con 2DG en cuestión comprende un agente terapéutico. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica en cuestión que comprende una  
 20 MNP funcionalizada con 2DG en cuestión se administra a un individuo que lo necesita, donde la MNP funcionalizada con 2DG en cuestión comprende un agente terapéutico, donde la vía de administración es parenteral, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratumoral, intracraneal, peritumoral, mediante inhalación, ocular, tópica (por ejemplo, en la piel), etc., o enteral, por ejemplo, oral, rectal, a través del tracto gastrointestinal, etc.

25 Una cantidad eficaz de una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión es una cantidad que es suficiente para al menos mejorar los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión es una cantidad que es eficaz para reducir la gravedad y/o incidencia de al menos un síntoma de una enfermedad o trastorno en al menos aproximadamente el 10 %, al menos  
 30 aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 % o más, en comparación con la gravedad y/o incidencia del síntoma en un individuo no tratado con la MNP funcionalizada con 2DG.

35 Por ejemplo, una cantidad eficaz de una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión que comprende un agente terapéutico es una cantidad que es suficiente para al menos mejorar los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión que comprende un agente terapéutico es una cantidad que es eficaz para reducir la gravedad y/o incidencia de al menos  
 40 un síntoma de una enfermedad o trastorno en al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 % o más, en comparación con la gravedad y/o incidencia del síntoma en un individuo no tratado con la MNP funcionalizada con 2DG.

45 Una cantidad eficaz de una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión variará, dependiendo de diversos factores que incluyen, por ejemplo, la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección; la gravedad o extensión de la enfermedad, trastorno o afección; la edad u otras características físicas del individuo; y similares. Las cantidades eficaces incluyen, por ejemplo, de aproximadamente  $10^2$  a aproximadamente  $10^{18}$  MNP funcionalizadas con 2DG,  
 50 por ejemplo, de aproximadamente  $10^2$  a aproximadamente  $10^3$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^3$  a aproximadamente  $10^4$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^4$  a aproximadamente  $10^5$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^5$  a aproximadamente  $10^6$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^6$  a aproximadamente  $10^7$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^7$  a aproximadamente  $10^8$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^8$  a aproximadamente  $10^9$  MNP  
 55 funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^9$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{10}$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^{10}$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{12}$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^{12}$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{14}$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^{14}$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{16}$  MNP funcionalizadas con 2DG, o de aproximadamente  $10^{16}$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{18}$  MNP  
 60 funcionalizadas con 2DG. Tal como se ha señalado anteriormente, en algunas realizaciones, la MNP funcionalizada con 2DG comprende un agente terapéutico.

Las dosis unitarias de MNP funcionalizada con 2DG pueden comprender de aproximadamente  $10^2$  a aproximadamente  $10^{18}$  MNP funcionalizadas con 2DG-2DG, por ejemplo, de aproximadamente  $10^2$  a  
 65 aproximadamente  $10^3$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^3$  a aproximadamente  $10^4$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^4$  a aproximadamente  $10^5$  MNP funcionalizadas con 2DG, de

aproximadamente  $10^5$  a aproximadamente  $10^6$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^6$  a aproximadamente  $10^7$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^7$  a aproximadamente  $10^8$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^8$  a aproximadamente  $10^9$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^9$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{10}$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^{10}$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{12}$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^{12}$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{14}$  MNP funcionalizadas con 2DG, de aproximadamente  $10^{14}$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{16}$  MNP funcionalizadas con 2DG, o de aproximadamente  $10^{16}$  MNP funcionalizadas con 2DG a aproximadamente  $10^{18}$  MNP funcionalizadas con 2DG.

10 En algunas realizaciones, una dosis unitaria de una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión se expresa sobre la base del peso del paciente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión es de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 2,5 mg/kg, de aproximadamente 2,5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, de aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de aproximadamente 25 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 30 mg/kg a aproximadamente 35 mg/kg, de aproximadamente 35 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 45 mg/kg, o de aproximadamente 45 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

20 En algunas realizaciones, se administrarán dosis múltiples de una MNP funcionalizada con 2DG. Por ejemplo, una dosis unitaria de una MNP funcionalizada con 2DG se administrará una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, cada dos semanas (qow), una vez por semana (qw), dos veces por semana (biw), tres veces por semana (tiw), cuatro veces por semana, cinco veces por semana, seis veces por semana, cada dos días (qod), diariamente (qd), dos veces al día (qid) o tres veces al día (tid).

30 En algunas realizaciones, se administra una MNP funcionalizada con 2DG (por ejemplo, una MNP funcionalizada con 2DG que comprende un agente terapéutico) a cualquier frecuencia adecuada, y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente un día a aproximadamente una semana, de aproximadamente dos semanas a aproximadamente cuatro semanas, de aproximadamente un mes a aproximadamente dos meses, de aproximadamente dos meses a aproximadamente cuatro meses, de aproximadamente cuatro meses a aproximadamente seis meses, de aproximadamente seis meses a aproximadamente ocho meses, de aproximadamente ocho meses a aproximadamente 1 año, de aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años, o de aproximadamente 2 años a aproximadamente 4 años, o más.

35 Los individuos que necesitan tratamiento incluyen individuos que tienen cualquiera de diversos trastornos, incluyendo, una neoplasia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades cardíacas; enfermedades inflamatorias agudas y crónicas tales como lupus y sarcoidosis; enfermedades infecciosas; enfermedades vasculares; enfermedades gastrointestinales; enfermedades del hueso y la médula ósea; enfermedades congénitas; diabetes; obesidad; enfermedades renales; enfermedades musculares; enfermedades de tejidos grasos; trastornos psicológicos, cognitivos y psiquiátricos tales como el autismo, depresión, adicción y esquizofrenia; enfermedades del páncreas; enfermedades del tracto urinario; enfermedades de los órganos reproductores; enfermedades genéticas; enfermedades de, o asociadas con, actividad metabólica alterada; enfermedades y trastornos del sistema nervioso central; enfermedades del sistema linfático; y cambios sistémicos y centrales patológicos, patológicos o no patológicos asociados con el uso agudo o crónico de medicamentos, sustancias medicinales, o sustancias ilícitas.

50 En algunos casos, un método proporciona el tratamiento de una neoplasia. En algunos casos, un método implica administrar a un individuo que tiene una neoplasia una cantidad eficaz de una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión, donde la MNP funcionalizada con 2DG comprende además al menos un segundo resto funcional, donde el al menos un segundo resto funcional es un agente quimioterapéutico contra el cáncer. Los agentes quimioterapéuticos adecuados para el cáncer se enumeran más arriba. En algunos casos, un agente quimioterapéutico contra el cáncer se une al resto 2DG. En otros casos, un agente quimioterapéutico contra el cáncer está vinculado al sustrato biocompatible.

55 En algunos casos, una cantidad eficaz de una MNP funcionalizada con 2DG que comprende un agente quimioterapéutico para el cáncer es una cantidad que, cuando se administra en una o más dosis, es eficaz para reducir la masa tumoral en al menos aproximadamente un 5 %, en al menos aproximadamente un 10 %, en al menos aproximadamente un 15 %, en al menos aproximadamente un 20 %, en al menos aproximadamente un 25 %, en al menos aproximadamente un 50 %, en al menos aproximadamente un 75 %, en al menos aproximadamente un 80 %, en al menos aproximadamente un 90 %, en comparación con la masa tumoral en ausencia de tratamiento con la MNP funcionalizada con 2DG que comprende un agente quimioterapéutico para el cáncer. En algunos casos, una cantidad eficaz de una MNP funcionalizada con 2DG que comprende un agente quimioterapéutico para el cáncer es una cantidad que, cuando se administra en una o más dosis, es eficaz para erradicar completamente el tumor.

65 En algunos casos, un método de tratamiento en cuestión implica: a) administrar a un individuo que lo necesita una

composición que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión, donde la MNP funcionalizada con 2DG proporciona la detección de un tejido enfermo; y b) someter al individuo a un régimen de tratamiento para la enfermedad detectada por la MNP funcionalizada con 2DG.

- 5 En algunos casos, un método de tratamiento implica: a) administrar a un individuo que tiene un tumor una composición que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión, donde la MNP funcionalizada con 2DG proporciona la detección del tumor; y b) someter al individuo a un régimen de tratamiento para el tumor detectado por la MNP funcionalizada con 2DG. Las terapias estándar contra el cáncer incluyen cirugía (por ejemplo, extracción quirúrgica de tejido canceroso), radioterapia, ablación con láser, terapia de hipertermia, trasplante de médula ósea, tratamiento quimioterapéutico, tratamiento con modificadores de la respuesta biológica y determinadas combinaciones de los anteriores. La radioterapia incluye, aunque sin limitación, rayos X o rayos gama que se suministran a través de una fuente externa, tal como un haz o mediante implante de pequeñas semillas radiactivas. Por ejemplo, en algunos casos, un método de tratamiento implica: a) administrar a un individuo que tiene un tumor una composición que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión, donde la MNP funcionalizada con 2DG se capta selectivamente por el tumor y proporciona la detección del tumor; b) detectar el tumor usando un método de formación de imágenes adecuado (por ejemplo, MRI, CT, etc.); y c) someter al individuo a terapia de hipertermia para reducir el tamaño y/o el área y/o la viabilidad del tumor. Como otro ejemplo, en algunos casos, un método de tratamiento implica: a) administrar a un individuo que tiene un tumor una composición que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión, donde la MNP funcionalizada con 2DG se capta selectivamente por el tumor y proporciona la detección del tumor; b) detectar el tumor usando un método de formación de imágenes adecuado (por ejemplo, MRI, CT, etc.); y c) administrar uno o más agentes quimioterapéuticos contra el cáncer al individuo. Como otro ejemplo, en algunos casos, un método de tratamiento implica: a) administrar a un individuo que tiene un tumor una composición que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión, donde la MNP funcionalizada con 2DG se capta selectivamente por el tumor y proporciona la detección del tumor; b) detectar el tumor usando un método de formación de imágenes adecuado (por ejemplo, MRI, CT, etc.); y c) someter al individuo a un tratamiento de radiación para el cáncer.

#### Métodos de clasificación de enfermedades

- 30 La presente divulgación proporciona métodos de clasificación de una enfermedad, trastorno o afección, implicando los métodos generalmente administrar a un individuo que tiene, está en riesgo de tener, o se sospecha que tiene, una enfermedad, trastorno o afección, una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión. Se detecta la unión de la MNP funcionalizada con 2DG a un tejido o tejidos en el cuerpo, donde la detección proporciona la clasificación de la enfermedad. Por ejemplo, la intensidad de la señal obtenida de la detección de MNP funcionalizada con 2DG unida a tejido se correlaciona con la patología. En algunas realizaciones, un método en cuestión proporciona la estadificación y/o clasificación de un tumor.

- En algunas realizaciones, el estadio de la enfermedad se proporciona en un informe. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un método en cuestión incluye además una etapa de preparación o generación de un informe que incluye información con respecto a la etapa de la enfermedad. Por ejemplo, un método en cuestión puede incluir una etapa de generar o emitir un informe que proporcione los resultados de un método de clasificación de enfermedad en cuestión, cuyo informe se puede proporcionar en forma de un medio electrónico (por ejemplo, una pantalla electrónica en un monitor de ordenador), o en forma de un medio tangible (por ejemplo, un informe impreso en papel u otro medio tangible).

#### Aplicaciones de control de enfermedades

- La presente divulgación proporciona métodos para controlar el progreso de una enfermedad, trastorno o afección, implicando los métodos generalmente administrar a un individuo que tiene una enfermedad una composición que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión y detectar la unión de la MNP funcionalizada con 2DG a un tejido o tejidos en el individuo. Una composición que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión se administra en diversos momentos a lo largo del transcurso de la enfermedad, para controlar el estado de la enfermedad en el individuo.

- 55 Por ejemplo, en algunas realizaciones, un método en cuestión comprende: a) administrar MNPs funcionalizadas con 2DG en un primer momento a un individuo que tiene una enfermedad, donde se produce una primera imagen; b) administrar al individuo una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión en una segunda vez al individuo, donde la segunda vez es de aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 año después de la primera vez (por ejemplo, cuando la segunda vez es de aproximadamente 1 día a aproximadamente 2 días, de aproximadamente 2 días a aproximadamente 1 semana, de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 2 semanas, de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 1 mes, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 2 meses, de aproximadamente 2 meses a aproximadamente 4 meses, de aproximadamente 4 meses a aproximadamente 6 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 8 meses, o de aproximadamente 8 meses a aproximadamente 1 año, después de la primera vez); y c) comparar la primera y la segunda imágenes producidas después de la primera y la segunda administraciones. También se contemplan administraciones adicionales en puntos de tiempo adicionales. En algunas realizaciones, la segunda imagen, en comparación con la primera imagen,

indicará que la enfermedad está avanzando. En algunas realizaciones, la segunda imagen, en comparación con la primera imagen, indicará que la enfermedad está en regresión.

5 En algunas realizaciones, el progreso de la enfermedad se proporciona en un informe. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un método en cuestión incluye además una etapa de preparación o generación de un informe que incluye información con respecto a la progresión de la enfermedad (por ejemplo, tamaño del tumor, metástasis, etc.). Por ejemplo, un método en cuestión puede incluir una etapa de generar o emitir un informe que proporcione los resultados de un método de control de enfermedad en cuestión, cuyo informe se puede proporcionar en forma de un medio electrónico (por ejemplo, una pantalla electrónica en un monitor de ordenador), o en forma de un medio tangible (por ejemplo, un informe impreso en papel u otro medio tangible).  
10

#### Determinación de la eficacia del tratamiento

15 La presente divulgación proporciona métodos para determinar la eficacia del tratamiento con un agente terapéutico, un procedimiento quirúrgico, un tratamiento de radiación, u otro régimen de tratamiento dados, implicando los métodos generalmente administrar a un individuo que se ha sometido a un régimen de tratamiento una composición que comprende una MNP funcionalizada con 2DG, y detectar la unión de la MNP funcionalizada con 2DG a un tejido o tejidos en el individuo. Una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión se une a un tejido enfermo, y proporciona la detección del tejido enfermo, donde los métodos de detección son como se han descrito anteriormente. La detección de un tejido enfermo proporciona una indicación de si un tratamiento con un régimen de tratamiento particular es eficaz.  
20

En algunas realizaciones, un método en cuestión implica: a) administrar a un individuo que se ha sometido a un primer régimen de tratamiento para una enfermedad, trastorno o condición una composición que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión; b) formación de imágenes de un tejido o tejidos en el individuo al que se une la MNP funcionalizada con 2DG; y c) recomendar un tratamiento. La etapa de formación de imágenes (b) proporciona una indicación de si el primer régimen de tratamiento es eficaz para tratar la enfermedad, trastorno o afección. Los datos de imágenes se analizan para determinar si el primer régimen de tratamiento fue eficaz. Por ejemplo, dependiendo de si se determina que el primer régimen de tratamiento es eficaz, se recomienda un régimen de tratamiento, que es el mismo o diferente del primer régimen de tratamiento. Si el primer régimen de tratamiento se considera eficaz, se puede recomendar continuar con el primer régimen de tratamiento (por ejemplo, repetir el primer régimen de tratamiento), realizar un segundo régimen de tratamiento en el que un agente que se administra como parte del primer régimen de tratamiento se administra a una dosis más baja que en el primer régimen de tratamiento, o suspender el tratamiento por completo. Si se determina que el primer régimen de tratamiento no es eficaz, se puede recomendar realizar un segundo régimen de tratamiento que sea diferente del primer régimen de tratamiento, por ejemplo, se puede recomendar administrar un agente terapéutico diferente del agente terapéutico administrado como parte del primer régimen de tratamiento.  
25  
30  
35

40 Por ejemplo, en algunas realizaciones, un individuo se ha sometido a un régimen de tratamiento para cáncer, por ejemplo, tratamiento de radiación, extracción quirúrgica de tejido canceroso, tratamiento quimioterapéutico, o una combinación de dos o más de tales tratamientos. La eficacia del tratamiento se determina detectando tejido canceroso, si lo hay, en el individuo, en los días, semanas, meses o años posteriores al tratamiento contra el cáncer. Se detecta tejido canceroso, como se ha descrito anteriormente, administrando al individuo una composición que comprende una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión; y detectar la unión de la MNP funcionalizada con 2DG a los tejidos en el individuo. Dependiendo del análisis de la eficacia del régimen de tratamiento, se recomienda: a) la interrupción del tratamiento; b) una alteración del régimen de tratamiento, por ejemplo, aumentar la dosis y/o la frecuencia del tratamiento; o c) un régimen de tratamiento que es diferente del régimen de tratamiento previo al análisis.  
45

50 Como otro ejemplo, en algunas realizaciones, un individuo se ha sometido a un tratamiento para la epilepsia. La eficacia del tratamiento se determina mediante la detección de tejido epiléptico (tejido afectado por un ataque epiléptico) en el individuo, en los días, semanas, meses o años posteriores al tratamiento para la epilepsia. Dependiendo del análisis de la eficacia del régimen de tratamiento, se recomienda: a) la interrupción del tratamiento; b) una alteración del régimen de tratamiento, por ejemplo, aumentar la dosis y/o la frecuencia del tratamiento; o c) un régimen de tratamiento que es diferente del régimen de tratamiento previo al análisis.  
55

Por ejemplo, en algunas realizaciones, un método en cuestión comprende: a) administrar MNPs funcionalizadas con 2DG en un primer momento a un individuo que tiene una enfermedad, donde el individuo está siendo tratado con un régimen de tratamiento, donde se produce una primera imagen; b) administrar al individuo una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión en una segunda vez al individuo, donde la segunda vez es de aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 año después de la primera vez (por ejemplo, cuando la segunda vez es de aproximadamente 1 día a aproximadamente 2 días, de aproximadamente 2 días a aproximadamente 1 semana, de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 2 semanas, de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 1 mes, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 2 meses, de aproximadamente 2 meses a aproximadamente 4 meses, de aproximadamente 4 meses a aproximadamente 6 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 8 meses, o de aproximadamente 8 meses a aproximadamente 1 año, después de la primera vez); y c) comparar la  
60  
65

primera y la segunda imágenes producidas después de la primera y la segunda administraciones. También se contemplan administraciones adicionales en puntos de tiempo adicionales. Cuando la segunda imagen, en comparación con la primera imagen, indica que la enfermedad está avanzando, el personal médico puede recomendar un régimen de tratamiento diferente. Cuando la segunda imagen, en comparación con la primera imagen, indica que la enfermedad está remitiendo, el personal médico puede recomendar que se mantenga el régimen de tratamiento.

En algunas realizaciones, el progreso de la enfermedad se proporciona en un informe. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un método en cuestión incluye además una etapa de preparación o generación de un informe que incluye información con respecto a la progresión de la enfermedad y la eficacia del tratamiento. Por ejemplo, un método en cuestión puede incluir una etapa de generar o emitir un informe que proporcione los resultados de un método en cuestión, cuyo informe se puede proporcionar en forma de un medio electrónico (por ejemplo, una pantalla electrónica en un monitor de ordenador), o en forma de un medio tangible (por ejemplo, un informe impreso en papel u otro medio tangible).

#### **Sujetos adecuados para el diagnóstico**

Los sujetos adecuados para el diagnóstico (por ejemplo, detección) con una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión incluyen individuos que se sospecha que tienen epilepsia.

Los sujetos adecuados para el diagnóstico (por ejemplo, detección) con una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión incluyen individuos que han sido sometidos a un ensayo de diagnóstico distinto de un ensayo de diagnóstico en cuestión, donde los resultados del ensayo de diagnóstico en comparación con un ensayo de diagnóstico en cuestión son poco claros, o necesitan ser confirmados.

Los sujetos adecuados para el control de la enfermedad usando un método en cuestión incluyen individuos que están recibiendo tratamiento para la epilepsia.

#### **Sujetos adecuados para el tratamiento**

Los sujetos adecuados para el tratamiento con una MNP funcionalizada con 2DG en cuestión incluyen individuos que han sido diagnosticados con epilepsia como se ha analizado anteriormente.

Los individuos que necesitan tratamiento incluyen individuos que tienen cualquiera de diversos trastornos, incluyendo, una neoplasia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedades cardíacas; enfermedades inflamatorias agudas y crónicas tales como lupus y sarcoidosis; enfermedades infecciosas; enfermedades vasculares; enfermedades gastrointestinales; enfermedades del hueso y la médula ósea; enfermedades congénitas; diabetes; obesidad; enfermedades renales; enfermedades musculares; enfermedades de tejidos grasos; trastornos psicológicos, cognitivos y psiquiátricos tales como el autismo, depresión, adicción y esquizofrenia; enfermedades del páncreas; enfermedades del tracto urinario; enfermedades de los órganos reproductores; enfermedades genéticas; enfermedades de, o asociadas con, actividad metabólica alterada; enfermedades y trastornos del sistema nervioso central; enfermedades del sistema linfático; y cambios sistémicos y centrales patológicos, patológicos o no patológicos asociados con el uso agudo o crónico de medicamentos, sustancias medicinales, o sustancias ilícitas.

En algunos casos, el individuo es aquel que tiene o se sospecha que tiene un tumor. En algunas realizaciones, el individuo es uno que ha tenido, o que se sospecha que tuvo, un ataque epiléptico.

En algunas realizaciones, el individuo es uno en el que la administración (por ejemplo, administración repetida) de una sustancia radiactiva está contraindicada, por ejemplo, un sujeto pediátrico, una mujer embarazada, etc.

#### **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo hacer y usar la presente invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura está en grados Celsius y la presión es la atmosférica o próxima a esta. Pueden emplearse abreviaturas convencionales, por ejemplo, pb, par(es) de bases; kb, kilobase(s); pl, picolitro(s); s, segundo(s); min, minuto(s); h, hora(s); aa, aminoácido(s); kb, kilobase(s); pb, par(es) de bases; nt, nucleótido(s); i.v., por vía intravenosa; i.m., por vía intramuscular; i.p., por vía intraperitoneal; s.c., por vía subcutánea; y similares.

#### **Ejemplo 1:** Formación de imágenes de 2DG MNP en un modelo animal de tumores intracraneales

Se aplicaron MNP funcionalizadas con 2DG a un modelo animal de tumores intracraneales. Se obtuvieron

exploraciones por MRI. Se mostró la captación de MNP funcionalizados con 2DG por tumores intracraneales; las MNP funcionalizadas con 2DG pudieron delinear claramente los tejidos tumorales de los tejidos cerebrales normales (no cancerosos) circundantes.

## 5 Métodos

**Estudios de tumores** - A ratones desnudos se les inyectó por vía intracraneal la línea celular de glioblastoma U87Rluc (línea celular de glioblastoma U87 (ATCC HTB14) genéticamente modificada para expresar luciferasa). Las nanopartículas magnéticas revestidas de dextrano se funcionalizaron con 2DG. El resto 2DG se unió al dextrano a través del carbono 6 de 2DG. Las exploraciones por RM iniciales se obtuvieron antes de la inyección con 2DG-MNP. Inmediatamente después de las exploraciones iniciales, se inyectó a los ratones 2DG-MNP (7 mg partículas/kg de peso corporal; 1,7 mg de Fe/kg de peso corporal) a través de la vena de la cola. Las exploraciones se obtuvieron 2 horas, 6 horas y 24 horas después de la inyección de MNP.

## 15 Resultados

Los resultados se muestran en las figuras 1A-D y las figuras 2A-D.

La figura 1a muestra la MRI de un ratón con un glioblastoma antes de la inyección i.v. de 2DG-MNP. Las figuras 1b-d muestran un realce negativo del contraste en el glioblastoma 2 horas, 6 horas y 24 horas después de la inyección i.v. de 2DG-MNP. La depuración se ve a las 24 horas. El realce negativo debido a la captación de partículas, así como a la delineación tumoral es claramente visible.

La figura 2a muestra imágenes de MRI en el cerebro de ratón en reposo antes de la inyección i.v. de 2DG-MNP, y las figuras 2b-d muestran imágenes obtenidas dos horas, seis horas, y 24 horas después de la inyección i.v. de 2DG-MNP. La captación uniforme, que se muestra como realce negativo, se observa especialmente en el tálamo y la neocorteza. El contraste se depuró lentamente durante 24 horas.

### 30 Ejemplo 2: Formación de imágenes de 2DG MNP en un modelo animal de epilepsia

Las nanopartículas magnéticas revestidas de dextrano se funcionalizaron con 2DG. El resto 2DG se unió al dextrano a través del carbono 6 de 2DG. Se aplicaron MNP funcionalizadas con 2DG a modelos animales de epilepsia generalizada. Se obtuvieron exploraciones por MRI. Se demostró que la distribución cerebral de 2DG-MNP en la epilepsia aguda generalizada se asemeja a la obtenida por autorradiografía de 2DG.

## 35 Métodos

Estudios de epilepsia - Las exploraciones de MRI iniciales se obtuvieron de una rata Lewis sana (sin tratar). Después de las exploraciones iniciales, a la rata se le inyectó pentanil tetrazol (PTZ, 60 mg/kg, subcutánea) para inducir convulsiones agudas generalizadas (estadio 2 de Racine). A continuación, a la rata se le inyectó 2DG-MNP (10 mg de partículas/kg de peso corporal, intravenosa, vena de la cola). La segunda exploración se obtuvo 2 horas después de la inyección de MNP. Después de esta exploración, a la rata se le inyectó una dosis adicional de PTZ (60 mg/kg, subcutánea) para inducir las convulsiones de Racine en estadio 4-5.

## 45 Resultados

Los resultados se muestran en las figuras 3A-E. La figura 3A muestra la imagen por RM de una rata Lewis sin tratar antes de la inyección de 2DG-MNP y antes de la inducción de epilepsia generalizada con PTZ. La figura 3B muestra la distribución de partículas en el neocórtex, el tálamo y los núcleos talámicos (flechas de color azul) después de la inducción de ataques de bajo grado. La figura 3C muestra más contraste en el tálamo y la corteza, además de la captación por el hipocampo (flechas de color amarillo). Las figuras 3D y 3E muestran los resultados de los experimentos correspondientes con autorradiografía de 2F-DG. Las imágenes también muestran la falta de captación apreciable por la corteza entorrinal de acuerdo con los estudios PET. Existe un acuerdo sorprendente entre las dos técnicas.

### 55 Ejemplo 3: Estudios con convulsiones inducidas por pilocarpina

Se inyectó a una rata Lewis sin tratar pilocarpina por vía intraperitoneal (IP) (PILO; 30 mg/kg). A la rata se le inyectó 2DG-MNP (15 mg/kg, i.v. cola) después de que se desarrollaran las convulsiones de estadio 4, y se anestesió con pentobarbital 10 minutos después. Las imágenes por MRI se adquirieron. Los datos se muestran en las figuras 4A-F.

Figuras 4A-F. El panel a) muestra las imágenes de RM de una rata Lewis sin tratar. Los paneles b), c), d) y e) muestran un patrón de captación de 2DG-MNP, 1, 2, 2,5 y 3 horas, respectivamente, después de la inyección de partículas. La intensidad de la señal en el subículo, el giro dentado y la corteza retrosplenial, la elipse blanca, se midió y mostró una mejora de la señal (negativa) de aproximadamente el 22 % en este periodo. La mejora de la señal negativa en los ventrículos peri-talámicos también indica que las partículas han cruzado la BHE. El panel f)

muestra la ubicación aproximada de la porción en el atlas de Paxinos. Las líneas discontinuas delimitan algunas de las áreas del cerebro. Las abreviaturas son: nc - neocorteza; rsc - corteza retrosplenial; sub - subículo; dg - giro dentado; sc - colículo superior; paa - áreas periacueductales; th - tálamo; ent - corteza entorrinal.

#### 5 **Ejemplo 4:** Estudios con convulsiones inducidas por ácido kaínico

Una rata Lewis recibió tratamiento con ácido kaínico (KA) crónico. A la rata se le inyectó 2DG-MNP (15 mg/kg, i.v. cola) después de que se desarrollaran las convulsiones de estadio 4, y se anestesió con pentobarbital 10 minutos después.

10 La figura 5a) muestra la imagen por RM de una rata tratada con KA crónica. Esta rata mostró presencia de convulsiones en la monitorización de vídeo. Las figuras 5b) y 5c) muestran la distribución interictal uniforme del realce del contraste en cortes de MRI consecutivos 1 hora después de la inyección (15 mg/kg, i.v. cola) con partículas 2DG-MNP. No se observa captación cerebral ni aumento de realce de contraste, lo que demuestra que el ligando está activo para producir un realce del contraste.

15 Las figuras 6a) y b) muestran las imágenes por RM de la rata KA usada en la figura 5, antes y después, respectivamente, de la inyección con MNP (simples) no conjugadas (15 mg/kg, i.v. cola). La única diferencia entre las partículas simples y 2DG-MNP es la presencia de 2DG. No se observa captación cerebral o aumento de realce del contraste; esto muestra que el ligando es activo en la producción de realce del contraste.

#### 20 **Ejemplo 5:** Comparación de imágenes 2DG-MNP e imágenes de gadolinio

25 Se obtuvieron imágenes de cerebros de ratones con meduloblastoma. Las imágenes de resonancia magnética (RM) se obtuvieron con exploración en T2 de múltiples cortes y múltiple eco (MSME) (TR = 6000 ms, TE 10-60 ms en etapas de 10 ms, FOV = 35 mm, espesor de corte = 1 mm, espaciado cero) en un imán 7T (Bruker Biospin, Alemania). A los ratones se les administró: 1) sin agente de contraste; 2) gadolinio; o 3) 2DG-MNP.

30 Las figuras 9A y 9B muestran imágenes cerebrales de ratones a los que no se les administró agente de contraste. La figura 9A muestra la imagen inicial del cerebro del ratón con un meduloblastoma grande. La figura 9B muestra la reconstrucción en T2 de la imagen en la figura 9A. El valor de T2 del tumor se midió a  $57,7 \pm 2,3$  ms.

35 Las figuras 10A y 10B muestran imágenes cerebrales de ratones a los que se administró gadolinio. La figura 10A muestra la exploración de MRI del mismo ratón después de la inyección con 100  $\mu$ l de quelato de gadolinio (Gado). La figura 10B muestra la reconstrucción en T2 de la imagen en la figura 10A. El valor de T2 del tumor se midió a  $51,3 \pm 2,1$  ms.

40 Las figuras 11A y 11B de imágenes cerebrales de ratones administrados con 2DG-MNP. La figura 11A muestra la exploración de MRI del mismo ratón después de la inyección con 100  $\mu$ l de 2DG-MNP. La figura 11B muestra la reconstrucción en T2 de la imagen en la figura 11A. El valor de T2 del tumor se midió a  $48,2 \pm 2,5$  ms.

45 Estos datos muestran que 2DG-MNP disminuye los valores en T2 de tejido más que Gado, y que 2DG-MNP revela más tejido tumoral que Gado. Además, puede usarse 2DG-MNP para estadificar y clasificar tumores antes y después del tratamiento, mientras que Gado tiene una utilidad limitada para dichas aplicaciones.

#### 50 **Ejemplo 6:** Formación de imágenes de la actividad cerebral funcional

Se obtuvieron imágenes de la actividad cerebral funcional en una rata sin tratar en reposo, en una rata después de la estimulación eléctrica del labio superior izquierdo en el área del bigote, y en una rata después de la estimulación eléctrica de la pata delantera izquierda.

55 Las figuras 12A-F muestran imágenes en la rata sin tratar en reposo. La figura 12A muestra una imagen de RM en el ratón sin tratar antes de la inyección i.v. de 2DG-MNP. Las figuras 12B, 12C y 12D muestran imágenes obtenidas dos horas, seis horas y 24 horas, respectivamente, después de la inyección i.v. de 2DG-MNP (15 mg/kg, i.v. a través de la vena de la cola). La captación uniforme, que se muestra como realce negativo, se observa especialmente en el tálamo y la neocorteza. El contraste se depuró después de aproximadamente 24 horas. Se ha de tener en cuenta que la estructura columnar de la neocorteza es visible en imágenes de resonancia magnética de 2DG-MNP. La figura 12E muestra la superposición de densitometría cuantitativa umbralizada en la figura 12B en comparación con la figura 12A; esta comparación mostró un aumento de cuatro veces en el contraste cortical. La figura 12F muestra la autorradiografía de  $^{14}\text{C}$ -2DG de un cerebro de ratón sin tratar; las distribuciones de contrastes son muy similares.

60 Las figuras 13A-F muestran que la MRI detecta la concentración de 2DG-MNP localizada en el área del barril de la corteza somatosensorial derecha durante la estimulación eléctrica del labio superior izquierdo en el área del bigote. Se inyectó i.v. 2DG-MNP (bolo, 10 segundos) durante 45 minutos de estimulación. La imagen de pre-estimulación, preinyección (valor inicial) se muestra en la figura 13A; el correspondiente mapa cuantitativo de T2 en la figura 13B muestra valores de T2 corticales uniformes. La imagen de RM mostrada en la Figura 13C se obtuvo 90 minutos

después de la inyección con 2DG-MNP (3 mg de Fe/kg, i.v.) y 45 minutos después de detener la estimulación. El aumento de la corteza del barril derecho muestra las columnas corticales correspondientes. La figura 13D es un mapa cuantitativo de T2 de la imagen de RM presentada en la figura 13C. La figura 13E es una superposición del mapa de T2 posterior a la estimulación y la MRI post-estimulación. Los valores de T2 de la corteza derecha e izquierda (elipses blancas) se midieron a  $56,5 \pm 4,2$  ms y  $70 \pm 5,4$  ms, respectivamente. La asimetría del mapa de T2 en estas imágenes muestra un realce del contraste de la corteza del barril derecho en el nivel del hipocampo medio; estos resultados son consistentes con las imágenes autorradiográficas de  $^{14}\text{C}$  de la estimulación de vibrisas como se muestra en la figura 13F.

Las figuras 14A-D ilustran imágenes de RM de un experimento similar en el mismo animal que en la figura 13A-F, que muestran la concentración de 2DG-MNP en el área de la pata delantera de la corteza somatosensorial derecha con 70 minutos de estimulación de la pata delantera izquierda. La figura 14A es una imagen de preinyección de preestimulación (inicial). La figura 14B muestra un mapa de T2 cuantitativo de la exploración inicial presentada en la figura 14A. La figura 14C muestra una exploración de RM de la misma rata después de la inyección con 2DG-MNP (3 mg de Fe/kg) y estimulación eléctrica de la pata delantera izquierda, durante 70 minutos; el aumento del área de proyección de la pata de la neocorteza somatosensorial muestra columnas corticales visibles. , mientras que la imagen 5d se obtuvo 120 minutos después de la inyección IV de 2DG-MNP.

#### **Ejemplo 7: Formación de imágenes de ataques**

Las figuras 15A y 15B muestran dos cortes de imagen de RM interictales iniciales consecutivos, a nivel del hipocampo medio, de una rata con convulsiones espontáneas después del estado epiléptico inducido por PILO. Las figuras 15C y 15D muestran el realce de contraste correspondiente con 2DG-MNP después de ataques focales inducidos por PTZ (estadio 2 de Racine); el realce del contraste es predominantemente en la corteza entorrinal (EC), bilateralmente. A la rata se le implantaron posteriormente electrodos EEG intracraneales; la figura 15E muestra las mediciones de EEG intracraneal de la misma rata durante un ataque inducido por PTZ idéntico en semiología a los producidos antes de las exploraciones de RM. El EEG mostró el inicio del ataque en la (R)EC derecha poco antes de la (L)EC izquierda seguido de actividad de ataque retardada en el hipocampo izquierdo (LHip).

Los resultados de los estudios descritos anteriormente demuestran que 2DG-MNP puede usarse para delinear cambios en la función neuronal local en MRI: 1) Los patrones de MRI observados antes y después de la inyección de 2DG-MNP indican que estas partículas paramagnéticas cruzan la barrera hematoencefálica en el ratón normal, con estimulación focal en la rata, en el ratón con glioblastoma, y durante los ataques inducidos por PTZ y PILO en la rata, y que la depuración del realce negativo es consistente con la del metabolismo cerebral medido por tomografía por emisión de positrones de 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG-PET) y autorradiografía de 2DG. 2) El patrón de captación de 2DG-MNP en el ratón sin tratar es consistente con el de la actividad neuronal cerebral normal conocida; el patrón de captación con estimulación focal conforme a los patrones conocidos de captación de 2DG-MNP en la rata durante los ataques focales y generalizados inducidos por PTZ y PILO se concentra en el hipocampo, la corteza y el tálamo, de manera similar al obtenido con ataques suscitados generalizados y focales en la rata con autorradiografía de 2DG, y también se observó con ataques generalizados y focales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial (MTLE) usando FDG-PET.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a las realizaciones específicas de la misma, debe entenderse por los expertos en la técnica que pueden realizarse diversos cambios y los equivalentes pueden sustituirse. Además, se pueden realizar muchas modificaciones para adaptar una situación particular, material, composición de materia, proceso, etapa o etapas de proceso, a la presente invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende:
  - 5 a) una nanopartícula magnética funcionalizada (MNP) que comprende al menos un resto funcional, en la que al menos un resto funcional comprende 2-desoxiglucosa (2DG), y en donde la MNP funcionalizada presenta afinidad diferencial y/o captación metabólica en un tejido epiléptico, en donde la nanopartícula magnética comprende una partícula de núcleo magnético y un sustrato biocompatible, y en la que la 2DG está unida al sustrato biocompatible,
  - 10 en la que la 2DG está unida al sustrato biocompatible a través de un oxígeno del grupo hidroxilo de la 2DG y en la que la 2DG está unida al sustrato biocompatible a través de los oxígenos de 6-OH, 1-OH, 3-OH o 4-OH de la 2DG; y
  - b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el sustrato biocompatible es dextrano, un complejo hierro-dextrano, un polisacárido, polietilenglicol, un óxido de polietileno, almidón, un fosfolípido, un poloxámero, una poloxamina, una silicona, un alcohol polivinílico o albúmina.
- 20 3. La composición de la reivindicación 1, en la que la 2DG está unida al sustrato biocompatible a través del oxígeno de 6-OH de la 2DG.
4. La composición de la reivindicación 1, en la que la 2DG está unida al sustrato biocompatible a través de los oxígenos de 3-OH o 4-OH de la 2DG.
- 25 5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la MNP funcionalizada tiene un diámetro de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 300 nm.
- 30 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha nanopartícula magnética funcionalizada es capaz, cuando se inyecta en el flujo sanguíneo de un sujeto mamífero, de cruzar la barrera hematoencefálica de dicho sujeto.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la MNP funcionalizada comprende al menos un segundo resto funcional.
- 35 8. La composición de la reivindicación 7, en la que el segundo resto funcional es un agente terapéutico.
9. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en un método para detectar un tejido epiléptico en un sujeto mamífero vivo, comprendiendo el método:
  - 40 a) administrar dicha composición a un sujeto mamífero en donde la MNP funcionalizada presenta afinidad diferencial por, y/o captación metabólica en, un tejido epiléptico en el sujeto mamífero; y
  - b) detectar la presencia de la MNP funcionalizada en asociación con el tejido epiléptico.
- 45 10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha detección comprende imágenes por resonancia magnética o tomografía computarizada.
- 50 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, para su uso en un método para tratar la epilepsia en un individuo, en la que la MNP funcionalizada presenta afinidad diferencial por, y/o captación metabólica diferencial en, un tejido epiléptico en el individuo, y en la que el agente terapéutico trata la epilepsia.
- 55 12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el agente terapéutico es un agente anticonvulsivo.
13. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en un método para predecir la probabilidad de que un individuo desarrolle epilepsia, comprendiendo el método:
  - 60 a) administrar dicha composición al individuo, en donde la MNP funcionalizada presenta afinidad diferencial por, y/o captación metabólica en, un tejido epiléptico en el individuo; y
  - b) usar un método de obtención de imágenes para detectar la presencia de la MNP funcionalizada en asociación con el tejido; y
  - c) usar los resultados de (b) para determinar la probabilidad de que el individuo desarrolle epilepsia, generando así una evaluación de probabilidad de epilepsia.



FIG. 1D

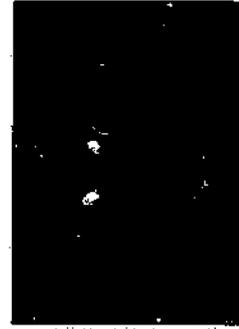


FIG. 1C

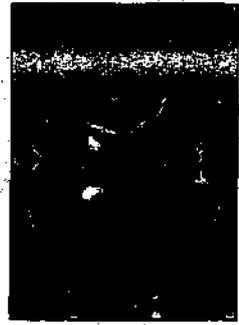


FIG. 1B



FIG. 1A

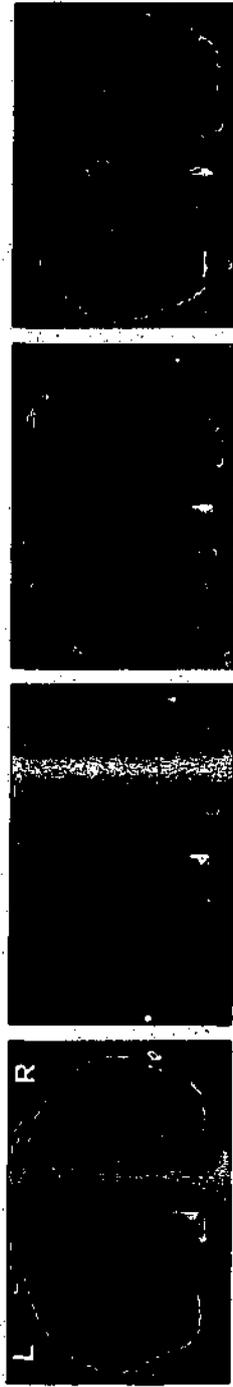


FIG. 2A      FIG. 2B      FIG. 2C      FIG. 2D

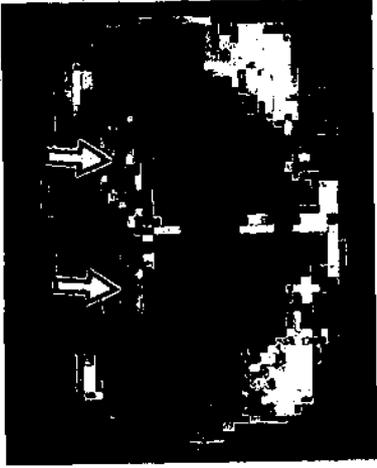


FIG. 3A



FIG. 3B



FIG. 3C



FIG. 3D



FIG. 3E

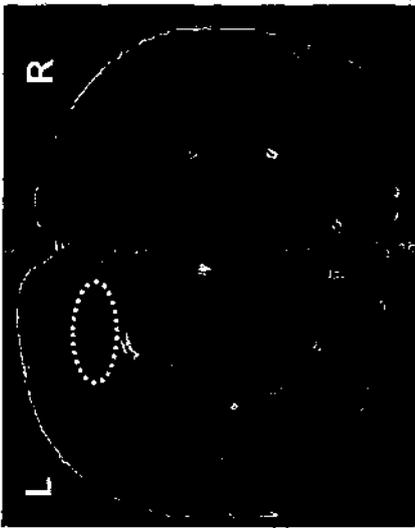


FIG. 4A

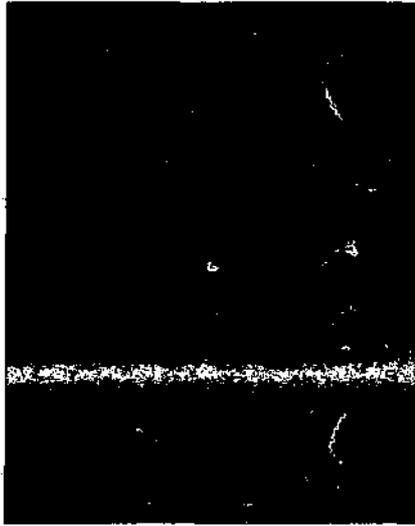


FIG. 4B

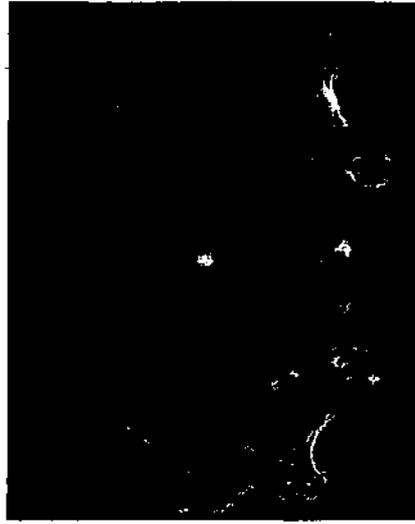


FIG. 4C



FIG. 4D



FIG. 4E

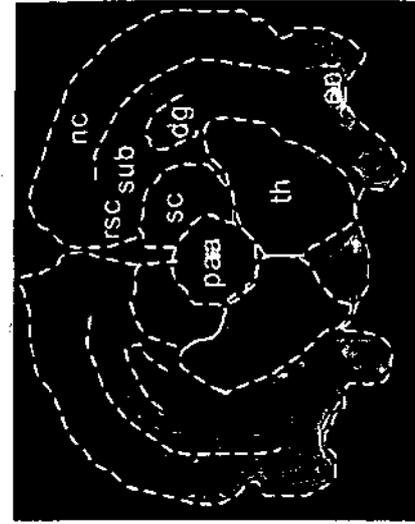


FIG. 4F

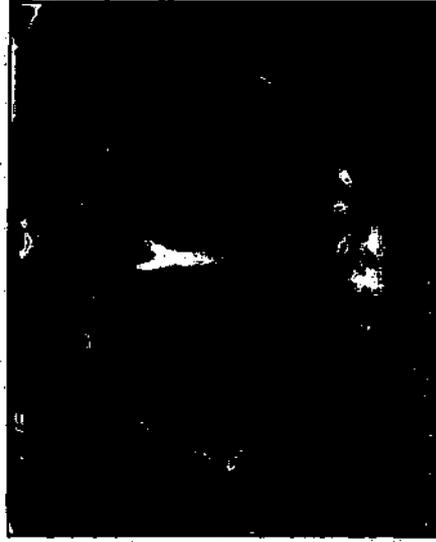


FIG. 5C



FIG. 5B

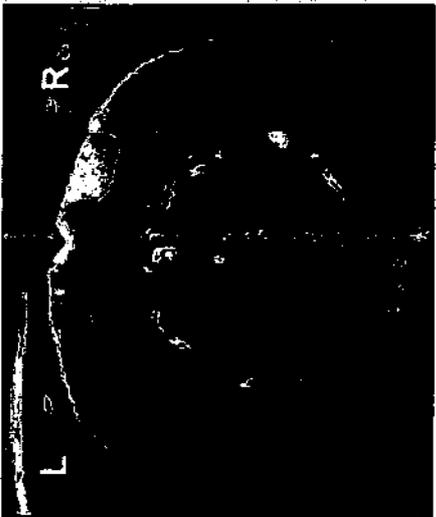


FIG. 5A

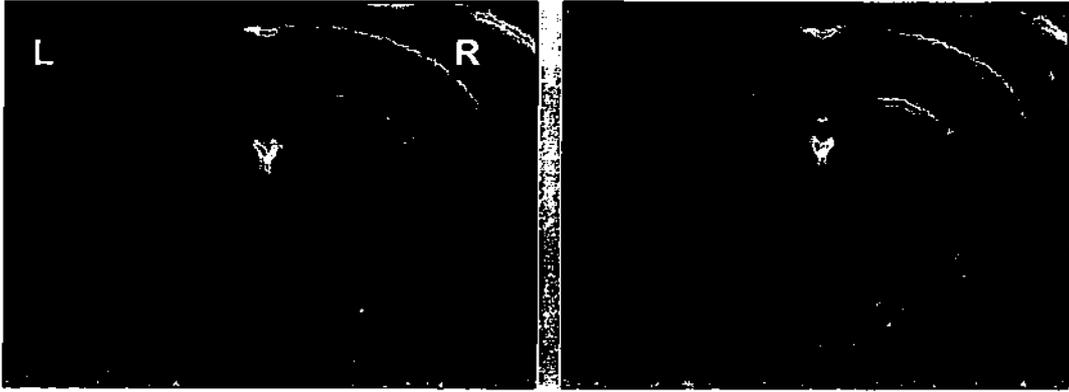
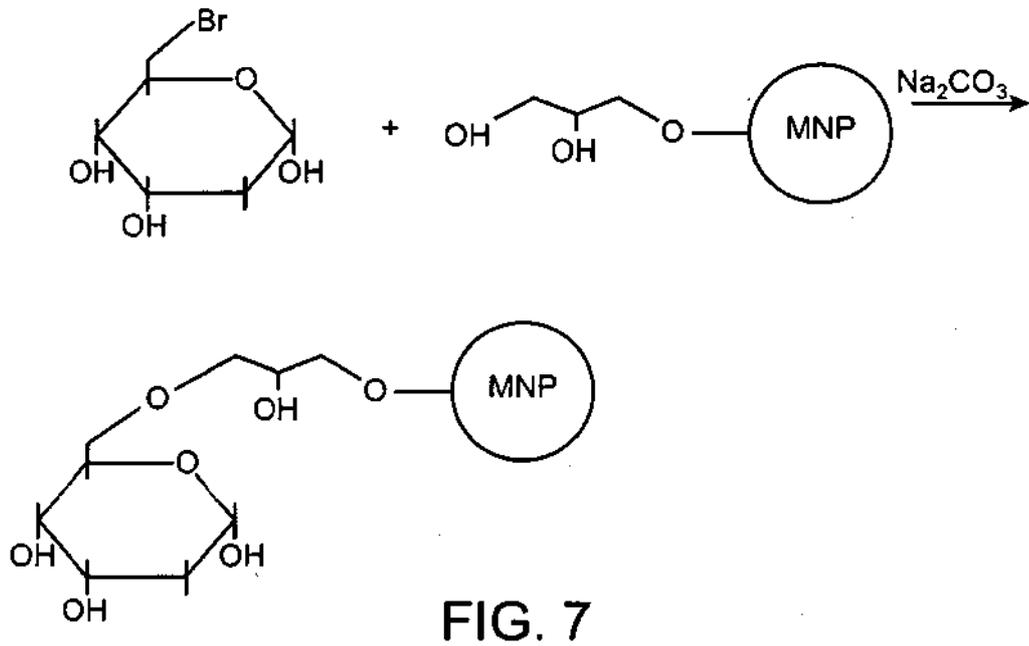


FIG. 6A

FIG. 6B



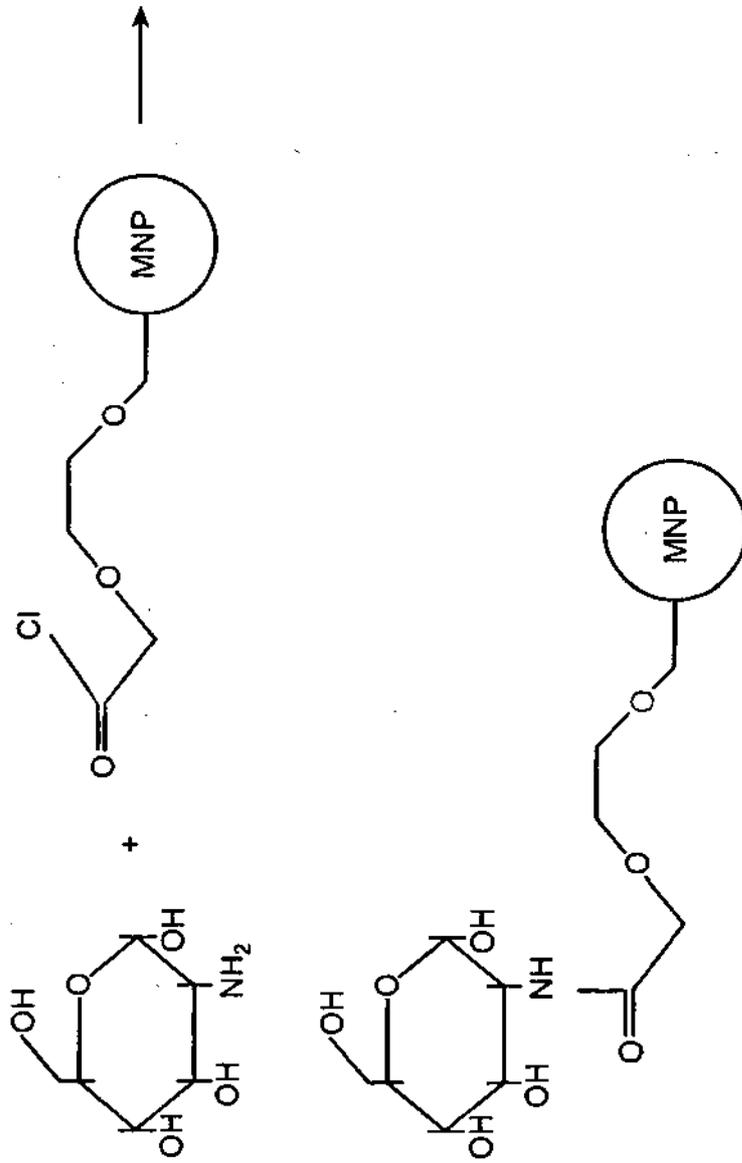


FIG. 8

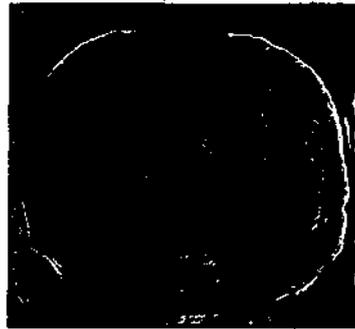


FIG. 9A

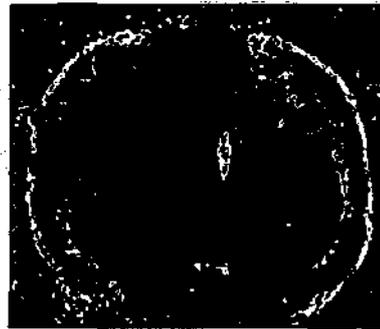


FIG. 9B



FIG. 10A

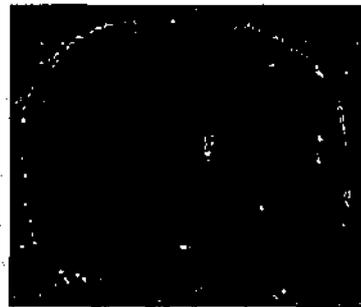


FIG. 10B

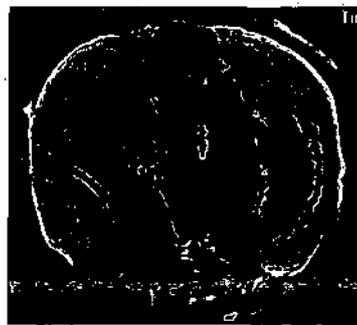


FIG. 11A



FIG. 11B



FIG. 12A



FIG. 12B



FIG. 12C



FIG. 12D

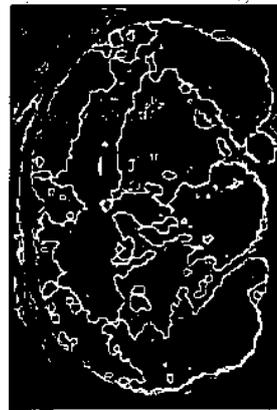


FIG. 12E



FIG. 12F



FIG. 13A



FIG. 13B



FIG. 13E

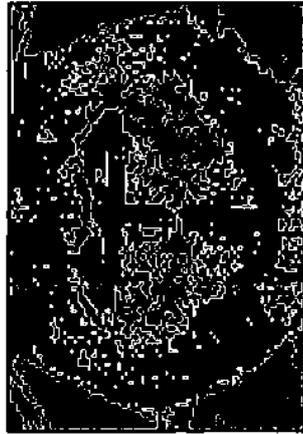


FIG. 13D



FIG. 13F



FIG. 13C



FIG. 14A



FIG. 14B



FIG. 14C



FIG. 14D

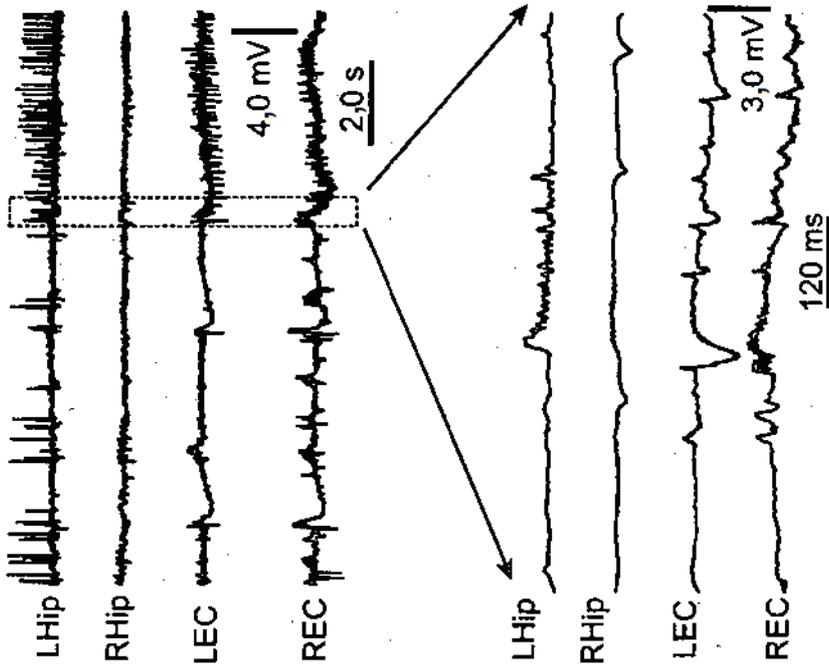


FIG. 15E

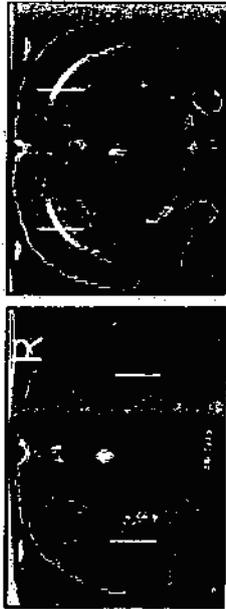


FIG. 15A

FIG. 15B

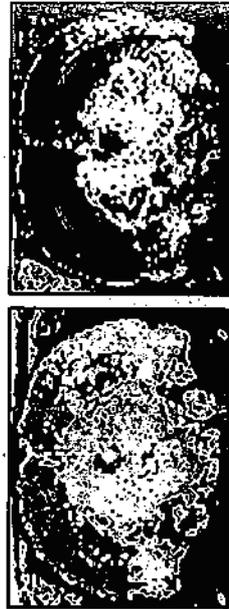


FIG. 15C

FIG. 15D