



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 532**

51 Int. Cl.:
A61N 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06787437 .0**

96 Fecha de presentación : **13.07.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1909901**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

54 Título: **Composiciones para tratar enfermedades luminales inflamatorias.**

30 Prioridad: **20.07.2005 US 701371 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.03.2011

73 Titular/es: **CLEAR VASCULAR, Inc.**
717 5th Avenue, Floor 14, Suite B
New York, New York 10022, US

72 Inventor/es: **Gonzales, Gilbert, R. y**
Chronos, Nicolas

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 353 532 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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] 1. Campo de la invención. La presente invención se refiere, de forma general, a composiciones médicas. Más concretamente, la presente invención se refiere a composiciones para tratar y formar imágenes de regiones de inflamación en luces corporales, tales como placa vulnerable en la vasculatura.

[0002] La arteriopatía coronaria producida como resultado de la acumulación de placa aterosclerótica en las arterias coronarias es una causa principal de muerte en los Estados Unidos y en todo el mundo. La acumulación de placa provoca un estrechamiento de la arteria, habitualmente denominado lesión, lo que disminuye el flujo sanguíneo hacia el miocardio (tejido muscular cardíaco). Se puede producir un infarto de miocardio (más conocido como ataque al corazón) cuando una lesión arterial cierra repentinamente el vaso, produciendo el cese completo de flujo sanguíneo a porciones del miocardio. Aunque no se produzca un cierre repentino, el flujo sanguíneo puede disminuir produciendo un flujo sanguíneo insuficiente de forma crónica, lo que puede provocar un daño tisular significativo con el tiempo.

[0003] Se han propuesto diversas intervenciones para tratar la enfermedad arteriopatía coronaria. Para la enfermedad extendida, el tratamiento más eficaz es habitualmente una revascularización coronaria, en la que las lesiones problemáticas de las arterias coronarias se revascularizan usando injertos externos. En casos de enfermedad menos grave, a menudo es suficiente un tratamiento con fármacos. Finalmente, la enfermedad focalizada a menudo se puede tratar de forma intravascular usando diferentes enfoques basados en catéteres, tales como angioplastia de balón, aterectomía, tratamiento con radiación, uso de prótesis endovasculares y, a menudo, combinaciones de estos enfoques.

[0004] Con la variedad de técnicas de tratamiento que hay disponibles, el cardiólogo se enfrenta al reto de seleccionar el tratamiento concreto que es más adecuado para un paciente individual. Aunque se han desarrollado numerosas ayudas para el diagnóstico, ninguna técnica proporciona toda la información que es necesaria para seleccionar un tratamiento. La angiografía es muy eficaz para localizar lesiones en la vasculatura coronaria, pero proporciona poca información relativa a la naturaleza de la lesión. Para proporcionar una mejor caracterización de la(s) lesión(es), se han desarrollado diversas técnicas de formación de imágenes para proporcionar una vista más detallada de la lesión, incluyendo ultrasonido intravascular (IVUS), angioscopia, espectroscopía láser, tomografía computarizada (CT), formación de imágenes por

resonancia magnética (MRI) y similares. Ninguna de estas técnicas, sin embargo, logra determinar completamente la naturaleza exacta de la lesión. En concreto, tales técnicas proporcionan poca información respecto a si la placa es estable o inestable.

[0005] Las placas que se forman en los vasos coronarios y otros comprenden 5 células inflamatorias, células de músculo liso, colesterol y sustancias grasas, y estos materiales habitualmente están atrapados entre el endotelio del vaso y las células de músculo liso subyacentes. Dependiendo de diversos factores, incluyendo el espesor, la composición y el tamaño de los materiales depositados, las placas se pueden caracterizar como estables o inestables. La placa normalmente está cubierta por una 10 capa endotelial. Cuando la capa endotelial se deteriora, la placa rota libera materiales constituyentes muy trombogénicos que son capaces de activar la cascada de coagulación e inducir una trombosis coronaria rápida e importante. Tal rotura de una placa inestable y la formación del trombo resultante pueden provocar dolor torácico por angina inestable, infarto agudo de miocardio (ataque al corazón), muerte súbita 15 coronaria e ictus. Recientemente se ha propuesto que sería la inestabilidad de la placa, en vez del grado de acumulación de placa, el factor determinante primario para la selección del tratamiento.

[0006] Se han propuesto diversos enfoques para distinguir entre placa estable e inestable en pacientes. Algunas de las propuestas implican detectar una temperatura 20 ligeramente elevada dentro de una placa inestable resultante de la inflamación. Otras técnicas implican la exposición de la placa a luz infrarroja. También se ha propuesto introducir materiales radiomarcados que, mediante auto-radiografía, han mostrado que se unen a placa estable e inestable de formas diferentes. La detección externa de los radiomarcadores, no obstante, ha limitado la sensibilidad de estas técnicas y hace 25 difícil determinar las ubicaciones precisas de las regiones afectadas. Por tanto, sería muy beneficioso proporcionar radiomarcadores, composiciones y protocolos mejorados para detectar placa vulnerable y otros estados lumbales inflamatorios.

[0007] Cuando se ha detectado placa vulnerable, sería muy beneficioso proporcionar procedimientos para tratar esa placa para reducir el riesgo de rotura y 30 cierre repentino. Los tratamientos intravasculares convencionales para lesiones estenóticas, tales como angioplastia, aterectomía y uso de prótesis endovasculares, pueden tener sólo un valor limitado en el tratamiento de placas vulnerables y, en algunos casos, podrían en realidad inducir una trombosis aguda en el lugar de la placa vulnerable. Por tanto, sería deseable proporcionar procedimientos y composiciones 35 para tratar placa vulnerable para disminuir el riesgo de rotura y cierre repentino.

[0008] 2. Descripción de los antecedentes de la técnica. Las patentes estadounidenses nº 6.197.278, 6.171.577 y 5.968.477 describen la preparación de anexinas radiomarcadas y su uso para formar imágenes de trombos en la vasculatura. El documento US2003/0152513A1 sugiere la administración de electrones de conversión para formar imágenes de placa vulnerable. El documento de Stratton y col., (1995) *Circulation* 92:3113-3121, considera el uso de anexina V radiomarcada para la detección intra-arterial de trombos. El uso de agentes radiomarcados para detectar lesiones ateroscleróticas se describe en la bibliografía médica. Véanse, por ejemplo, Elmaleh y col. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:691-695; Vallabhajosula y Fuster (1997) *J. Nucl. Med.* 38:1788-1796; Demos y col. (1997) *J. Pharm. Sci.* 86:167-171; Narula y col. (1995) *Circulation* 92: 474-484; y Lees y col. (1998) *Arteriosclerosis* 8:461-470. La patente estadounidense nº 4.660.563 describe la inyección de lipoproteínas radiomarcadas en un paciente en el que las lipoproteínas son absorbidas hasta las regiones de lesiones arterioscleróticas para permitir una detección temprana de dichas lesiones usando un contador externo por centelleo. La patente estadounidense nº 5.811.814 describe un catéter intravascular de detección de radiación. El catéter se usa para localizar los eritrocitos marcados que se pueden acumular, por ejemplo, en un aneurisma. La patente estadounidense nº 5.429.133 describe una sonda laparoscópica para detectar la radiación concentrada en tumores tisulares sólidos. La empresa Intra-Medical LLC, Santa Monica, California (www.intra-medical.com) produce detectores de radiación flexibles en miniatura previstos para uso médico. Véanse también las patentes estadounidenses nº 4.647.445; 4.877.599; 4.937.067; 5.510.466; 5.711.931; 5.726.153 y WO89/10760.

[0009] Las siguientes publicaciones, algunas de las cuales se han citado como referencia anteriormente, también son pertinentes:

1. Carnemolla B, Neri D, Castellani P, Leprini A, Neri G, Pini A, Winter G, Zardi L. Phage antibodies with pan-species recognition of the oncofoetal angiogenesis marker fibronectin ED-B domain. *Int J Cancer.* 1996;68:397-405.
2. Neri D, Carnemolla B, Nissim A, Leprini A, Querze G, Balza E, Pini A, Tarli L, Halin C, Neri P, Zardi L, Winter G. Targeting by affinity-matured recombinant antibody fragments of an angiogenesis associated fibronectin isoform. *Nat Biotechnol.* 1997;15:1271-1275.
3. Pini A, Viti F, Santucci A, Carnemolla B, Zardi L, Neri P, Neri D. Design and use of a phage display library. Human antibodies with subnanomolar affinity against a marker of angiogenesis eluted from a two-dimensional gel. *J Biol Chem.*

- 1998;273:21769-21776.
4. Burrone J, Lagnado L. Electrical resonance and Ca²⁺ influx in the synaptic terminal of depolarizing bipolar cells from the goldfish retina. *J Physiol.* 1997;505:571-584.
 - 5 5. Viti F, Tarli L, Giovannoni L, Zardi L, Neri D. Increased binding affinity and valence of recombinant antibody fragments lead to improved targeting of tumoral angiogenesis. *Cancer Res.* 1999;59:347-352.
 6. Matter CM, Schuler PK, Alessi P, Meier P, Ricci R, Zhang D, Halin C, Castellani P, Zardi L, Hofer CK, Montani M, Neri D, Luscher TF. Molecular
10 imaging of atherosclerotic plaques using a human antibody against the extradomain B of fibronectin. *Circ Res.* 2004;95:1225-1233.
 7. Dinkelborg LM, Duda SH, Hanke H, Tepe G, Hilger CS, Semmler W. Molecular imaging of atherosclerosis using a technetium-99m-labeled endothelin derivative. *J Nucl Med.* 1998;39:1819-1822.
 - 15 8. Kolodgie FD, Petrov A, Virmani R, Narula N, Verjans JW, Weber DK, Hartung D, Steinmetz N, Vanderheyden JL, Vannan MA, Gold HK, Reutelingsperger CP, Hofstra L, Narula J. Targeting of apoptotic macrophages and experimental atheroma with radio labeled annexin V: a technique with potential for noninvasive imaging of vulnerable plaque. *Circulation.* 2003;108:3134-3139.
 - 20 9. Winter PM, Morawski AM, Caruthers SD, Fuhrhop RW, Zhang H, Williams TA, Allen JS, Lacy EK, Robertson JD, Lanza GM, Wickline SA. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha(v)beta3-integrin-targeted nanoparticles. *Circulation.* 2003;108:2270-2274.
 10. Halin C, Rondini S, Nilsson F, Berndt A, Kosmehl H, Zardi L, Neri D.
25 Enhancement of the antitumor activity of interleukin-12 by targeted delivery to neovasculature. *Nat Biotechnol.* 2002;20:264-269.
 11. Halin C, Niesner U, Villani ME, Zardi L, Neri D. Tumor-targeting properties of antibody-vascular endothelial growth factor fusion proteins. *Int J Cancer.* 2002;102:109-116.
 - 30 12. Nilsson F, Kosmehl H, Zardi L, Neri D. Targeting delivery of tissue factor to the ED-B domain of fibronectin, a marker of angiogenesis, mediates the infarction of solid tumors in mice. *Cancer Res.* 2001;61:711-716.
 13. Birchler M, Viti F, Zardi L, Spiess B, Neri D. Selective targeting and photocoagulation of ocular angiogenesis mediated by a phage-derived human
35 antibody fragment. *Nat Biotechnol.* 1999;17:984-988.

14. D'Arceuil H, y col. ^{99m}Tc annexin V imaging of neonatal hypoxic brain injury. *Stroke* 2000; 31:71-75.
15. Narula J, y col. Transient sarcolemmal phosphatidylserine expression as a marker of brief ischemia: An evaluation by ^{99m}Tc -annexin V imaging. *Journal of Nuclear Medicine* 2000; 41:Supl. pág. 173-174P.
16. Gidon-Jeangirard C, y col. Annexin V delays apoptosis while exerting an external constraint preventing the release of CD4⁺ and PrPc⁺ membrane particles in a human T lymphocyte model. *Journal of Immunology* 1999; 162:5712-5718.
17. Gidon-Jeangirard C, y col. Annexin V counteracts apoptosis while inducing Ca(2⁺) influx in human lymphocytic cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 265:709-715.
18. Russo-Marie F. Annexin V and phospholipid metabolism. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:287-291.
19. Zwaal RFA, Schroit AJ. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood* 1997; 89:1121-1132.
20. Fadok VA, y col. A receptor for phosphatidylserine specific clearance of apoptotic cells. *Nature* 2000; 405:85-90.
21. Hammill AK, y col. Annexin V staining due to loss of membrane symmetry can be reversible and precede commitment to apoptotic death. *Exp Cell Res.* 1999; 251:16-21.
22. Strauss HW, y col. Radioimaging to identify myocardial death and probably injury. *Lancet* 2000; 356:180.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0010] La presente invención proporciona composiciones para tratar y/o formar imágenes de regiones de placa vulnerable y otros estados inflamatorios dentro de un vaso sanguíneo u otra luz corporal de un paciente. Aunque la invención está prevista concretamente para tratar placa vulnerable dentro del sistema vascular de un paciente, concretamente el sistema arterial, incluyendo los sistemas coronario, periférico y arterial cerebral, se apreciará que, al menos determinados aspectos de la invención, serán útiles para tratar otros estados inflamatorios además de placa vulnerable y para tratar lúmenes corporales y otros lugares objetivo además de la vasculatura.

[0011] La placa vulnerable y otros estados inflamatorios se tratan administrando una fuente emisora de electrones de conversión (CEES) a un paciente. La CEES es estaño-117m para fines terapéuticos; la CEES se administrará en una dosis suficiente para inhibir la rotura de placa vulnerable y/o tratar placa vulnerable que se ha roto,

típicamente en un intervalo de dosis total de 0,05 microcurios a 2 millicurios, más preferiblemente en el intervalo de 0,05 microcurios a 1 microcurio. Para la formación de imágenes, la CEES se administrará en condiciones que permiten que se localice en una región de placa vulnerable u otra respuesta inflamatoria y la formación de
5 imágenes se basará en detección externa o de otro tipo de radiación gamma emitida.

[0012] Según un aspecto de tratamiento terapéutico, la CEES se unirá a una sustancia que, preferentemente, se une a o dentro de la placa, típicamente a marcadores de inflamación. Sustancias de unión preferibles pueden comprender cualquiera de las enumeradas en la Tabla 1 que se muestra a continuación. Alternativamente, los
10 procedimientos terapéuticos pueden estar basados en administrar la CEES mediante diversos dispositivos e implantes, tales como catéteres intravasculares y otras sondas intraluminales, matrices tisulares implantables, tales como prótesis endovasculares, injertos y similares

[0013] Composiciones según la presente invención comprenderán una sustancia
15 de unión preferente, uniéndose típicamente a un marcador de inflamación u otro componente molecular asociado a placa vulnerable u otras respuestas inflamatorias, y una fuente emisora de electrones de conversión, preferiblemente estaño-117m. La sustancia de unión es anexina V. Las composiciones se prepararán a partir de un estaño-177 metálico irradiado que produce estaño-177m que tiene una actividad
20 específica para su administración a un paciente que proporciona una emisión terapéuticamente eficaz en el intervalo de 1 mCi/mg a 800 mCi/mg, siendo preferiblemente de aproximadamente 21 mCi/mg.

[0014] Estas composiciones son adecuadas tanto para tratamiento terapéutico como para formación de imágenes de placa vulnerable según los procedimientos
25 descritos anteriormente.

[0015] La presente invención puede comprender adicionalmente artículos, dispositivos y otros sustratos que están recubiertos por, acoplados a o asociados de cualquier otro modo con una CEES que son útiles para tratar placa vulnerable y otros estados inflamatorios.

30 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

[0016] La presente invención proporciona la administración de fuentes emisoras de electrones de conversión (CEES) a pacientes, con fines terapéuticos y de diagnóstico. Las CEES se modificarán o configurarán para mejorar la localización en regiones de placa vulnerable u otras regiones inflamatorias. Las composiciones
35 farmacéuticas terapéuticas según la presente invención se pueden administrar a

cualquier paciente, incluyendo humanos y animales, mediante inyecciones parentales, sistémicas o locales en la vasculatura u otras ubicaciones, incluyendo la epidural, el compartimento sub-aracnoideo, tejido sólido, el sistema pulmonar, el sistema retículo-endotelial, cavidades potenciales y similares. Las composiciones serán adecuadas para formación de imágenes de ateroma aterosclerótico, habitualmente denominado placa dura, así como placa blanda o vulnerable, aunque el tratamiento será especialmente eficaz para la placa blanda o vulnerable.

[0017] La formación de imágenes se basará en la detección de la emisión de fotones gamma de las CEES. La formación de imágenes será típicamente externa, p. ej., usando un detector situado sobre o por encima de la piel del paciente o sobre un órgano corporal objetivo, pero podría, en algunos lugares, ser local, p. ej., usando un catéter u otra sonda intravascular, intraluminal o de penetración tisular.

[0018] La CEES de la invención es estaño-117m, que emite principalmente electrones de conversión. Otras CEES son holmio-166, talio-201 o tecnecio-99m, que presentan menores emisiones de electrones de conversión. El estaño-117m estará, preferiblemente, en forma metálica y se puede preparar en un acelerador, tal como un acelerador lineal o un ciclotrón, mediante, por ejemplo, transmutación de antimonio en estaño-117m sin portadores añadidos mediante reacciones inducidas por protones de alta energía. Alternativamente, se puede llevar a cabo un bombardeo con neutrones térmicos o rápidos de estaño-117m u otros diversos elementos, usando uranio-235, uranio-233 o plutonio-239, en un reactor para producir estaño-117m. La producción de estaño-117m es muy conocida en la técnica y no forma parte de la presente invención.

[0019] En las composiciones de la presente invención, el estaño-117m está acoplado, fijado o unido de otro modo a la anexina V, que preferente o específicamente se une a un componente en una placa vulnerable u otro lugar inflamatorio con fines de diagnóstico o terapéuticos. Otras sustancias de unión se exponen en la Tabla 1 que se muestra a continuación.

TABLA 1

a. Anticuerpos monoclonales

- anticuerpos monoclonales humanos dirigidos contra ED-B
- fragmento de anticuerpo scFv (Fv monocatenario) monomérico
- fragmento de scFv homodimérico no covalente minianticuerpo (proteína inmune pequeña [SIP])

- en la que el resto scFv está fusionado con un dominio CH4 de una IgE humana que sirve como dominio de dimerización
IgG-anticuerpo de receptor fagocito (receptor VLDL)
-
- b. Metaloproteinasa-1 de matriz, MMP-1
- c. estromelisina (MMP-3)
- d. MMP-8
- e. gelatinasas (MMP-2 y -9)
- f. MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-13 e inhibidores tisulares de MMPs (TIMPs) TIMP-1 y TIMP-2
- g. factor de reclutamiento de monocitos de placa fibro-grasa, factor de migración y proliferación de células de músculo liso y linfocitos T CD4⁺
- h. receptor CCR2 de quimiocina TM7
- i. quimiocinas CC tales como MCP-3
- J. combinación ligando-receptor MCP-1-CCR2
- k. proteína 10 CXC-inducible (IP-10), ligandos monocina quimiocina incluyendo alfa-quimioattractores de linfocitos T IFN-(Mig) e IFN-inducible (I-TAC) inducida por IFN-
- l. extra-dominio B (ED-B) de fibronectina (dominio de 91-aa)
- m. anticuerpo humano L19 (específico frente a ED-B)
- n. endotelina
- o. anexina V
- P. nanopartículas recubiertas con integrina peptidomimética anti-alfa v beta3
- q. proteínas de fusión con citocinas
- r. factor de crecimiento endotelial vascular
- s. factores pro-coagulantes
- t. conjugados con fotosensibilizadores
- u. Monocito y macrófago
-
- Primera etapa:
CFU-M: CD13, CD15, CD33, CD111, CD112, CD115, CD116, CDw123 y CDw131
- Segunda etapa:

Pro-monocito: CD 13, CD 14, CD33, CD111, CD 112, CD 115, CD116, CDw123 y CD131

Tercera etapa: Monocito: CD9, CD11b, CD11c, CDw12, CD13, CD14, CD15, CDw17, CD32, CD33, CD35, CD36, CD38, CD43, CD49b, Cd49e, CD49f, CD63, CD64, CD65s, CD68, CD84, CD85, CD86, CD87, CD89, CD91, CDw92, CD93, CD98, CD101, CD102, CD111, CD112, CD115, CD116, CD119, CDw121b, CDw123, CD127, CD128b, CDw131, CD147, CD155, CD156a, CD157, CD162, CD163, CD164, CD168, CD171, CD172a, CD172b, CD180, CD184, CD191, CD192, CD195, CDw198, CD206, CDw210, CD213a1, CD213a2, CD226, CD277, CD281, CD282, CD300a, CD300c, CD300e, CD302, CD305, CD312, CD317, CD322, CDw328 y CDw329.

Cuarta etapa:

Macrófago: CD11c, CD14, CD16, CD26, CD31, CD32, CD36, CD45RO, CD45RB, CD63, CD68, CD71, CD74, CD87, CD101, CD119, CD121b, CD155, CD156a, CD204, Cd206, CDw210 y CD312.

Etapa final:

Macrófago activado: CD23, CD25, CD69 y CD105. (más todos los marcadores expresados en macrófagos).

v. Otros:

CD31, ICAM1, VCAM, CD90, endogлина, VE-caderina, subunidad a5 y b2 de la integrina , CD44 y vimentina, factor de inhibición de migración de macrófagos (MIF), partícula de conjugación directa de estaño-117m y beta-VLDL o su lipoproteína asociada o partículas LDL oxidadas.

- [0020]** Los procedimientos para inhibir la inflamación en una hiperplasia en luces corporales y otros lugares objetivo del cuerpo comprenden suministrar o implantar una CEES, preferiblemente fijada a una de las sustancias de unión preferentes enumeradas anteriormente, a o dentro de la luz corporal u otro lugar corporal. Los procedimientos
5 son especialmente útiles para tratar placa vulnerable en la vasculatura, como se analizó anteriormente. La hiperplasia e inflamación, no obstante, pueden afectar también a otras luces corporales, incluyendo el uréter, la uretra, derivaciones de diálisis arterio-venosas, el conducto vaginal, el orificio cervical y el tracto gastrointestinal, ostomías, conductos biliares y pancreáticos y similares.
- 10 **[0021]** En la solicitud de patente estadounidense en tramitación n° 60/652.129 se describe una matriz tisular u otras prótesis lumbales adecuadas de estaño-117m en los filamentos de una prótesis endovascular que se podrían usar en la presente invención. La CEES se puede adaptar para dispositivos de tratamiento específicos para placa
15 vulnerable que se pueden usar para formación de imágenes y/o terapia de placa vulnerable. La molécula que emite la CEES en una vaina luminal sin andamiaje con una configuración de tubo, lámina o cable de metal que se puede adaptar para proporcionar una emisión de radiación terapéuticamente eficaz y la vaina luminal sin andamiaje no se apoyaría abierta o ejercería presión significativa hacia fuera contra la
20 pared interna del vaso. La radiación estaría típicamente en el intervalo de 0,0125 mCi/mm a 150 mCi/mm, habitualmente en el intervalo de 0,125 mCi/mm a 0,75 mCi/mm, especialmente para la combinación de efecto anti-inflamatorio y supresión de proliferación tisular. Debido a que el uso terapéutico del dispositivo sin andamiaje puede incluir la supresión de daño no tisular de la reacción inflamatoria en un vaso o luz corporal, la dosimetría para suministro de radiación también puede estar en el
25 intervalo siguiente: 20 microCi [baja], 60 microCi [media], 120 microCi [elevada] por cada 20 mm de longitud de vaina sin andamiaje (es decir, 1 microCi/mm, 3 microCi/mm, 6 microCi/mm). Como ejemplo se usa una vaina sin andamiaje de 20 mm de longitud y, por supuesto, la dosis de radiación por mm de longitud de vaina sin andamiaje sería aplicable a vainas sin andamiaje más cortas. Otros intervalos que se

pueden usar incluyen: 2,0 microCi [baja], 6,0 microCi [media], 12,0 microCi [elevada] por cada 20 mm de longitud de vainas sin andamiaje (es decir, 0,1 microCi/mm, 0,3 microCi/mm, 0,6 microCi/mm). Niveles de radiación terapéutica mayores que los desvelados anteriormente incluyen: 120 microCi [baja], 240 microCi [media], 480
5 microCi [elevada], 2500 microCi [muy elevada] por cada 20 mm de longitud de stent (es decir, 6 microCi/mm, 12 microCi/mm, 24 microCi/mm, 125 microCi/mm). La implantación puede comprender expandir la CEES tubular sin andamiaje o con otra configuración dentro del vaso u otra luz corporal y materiales específicos para la CEES pueden ser cualquiera de los descritos anteriormente. La semivida ($t_{1/2}$) del estaño-
10 117m es de 14 días y el periodo terapéutico eficaz es de 28 días o igual a dos semividas.

[0022] El periodo de almacenamiento para la CEES en o sobre el dispositivo intravascular e intraluminal sin andamiaje (NIID) se puede aumentar bien aumentando la pureza del estaño-117m o bien aumentando el electrometalizado, electrodeposición
15 u otro procedimiento de adhesión del estaño 117m al NIID o plataforma para permitir el decaimiento radiactivo. Es posible una preparación y distribución mensual de lotes de NIID para centros cardiovasculares, tales como hospitales o centros de distribución local. Cada lote de NIID tendría un diferencial (cuantitativamente) de uso de 3 a 5 días de NIID metalizados y esto logrará una disponibilidad adecuada para el uso del NIID,
20 de forma que el suministro de NIID se puede llevar a cabo mensualmente o cada 2 semanas. Por ejemplo, si un primer lote de NIID tiene un periodo de uso de 5 días desde el momento del suministro al centro cardiovascular hasta el momento en que el NIID se tiene que introducir en una arteria coronaria humana, este NIID tendría un nivel de radioactividad fijado de mCi/mm y mCi/mg situado sobre el mismo para los
25 días naturales 1 a 5; por ejemplo, días de uso del 1 al 5 de marzo. Para un segundo lote de NIID suministrado el primer día de marzo pero para uso los días 6 a 10 del mes, el nivel de radioactividad del metalizado o deposición sería el del primer lote de NIID más el decaimiento medio para cinco días, de forma que el día 6 de marzo el NIID tendría la misma radioactividad que el primer lote de NIID el 1 de marzo. El 1 de
30 marzo se suministraría también un conjunto de NIID para uso del 10 de marzo al 15 de marzo, pero tendría un metalizado con niveles de radioactividad de estaño-117m como el del primer lote de NIID más suficiente estaño-117m para compensar 10 días de decaimiento, de forma que el tercer lote de NIID tendría la misma radioactividad el día
35 NIID cuatro a seis tendrían proporcionalmente mayores cantidades de estaño-117m

depositadas en los mismos para igualar la radioactividad del primer lote de NIID para uso el primer día previsto y aprobado. En este ejemplo se podrían suministrar un total de seis lotes de NIID a primeros de cada mes siendo cada lote implantable durante intervalos sucesivos de cinco días durante el mes.

- 5 **[0023]** Aunque lo anterior es una descripción completa de las realizaciones preferidas de la invención, se pueden usar diversas alternativas, modificaciones y equivalentes. Por tanto, la descripción anterior no se debería interpretar como limitativa del alcance de la invención que es definida por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición terapéutica para tratar placa vulnerable que comprende: una fuente de energía emisora de electrones de conversión (CEES) y una sustancia
5 capaz de unirse a un marcador de inflamación presente en una placa vulnerable; en la que la fuente de energía emisora de electrones de conversión (CEES) comprende estaño-117m y el marcador de inflamación comprende anexina V.
2. Una composición según se define en la Reivindicación 1 para uso en el
10 tratamiento de placa vulnerable en un paciente.
3. Una composición según la Reivindicación 2, en la que la composición se usa en una forma de dosificación total de forma que proporciona una emisión de radiación total en el intervalo de 0,05 μCi a 2 mCi en el lugar objetivo del cuerpo.
15
4. Una composición según la Reivindicación 3, en la que la emisión de radiación total en el lugar objetivo del cuerpo está en el intervalo de 0,5 μCi a 1 mCi.
5. Una composición según una cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 4, en la
20 que el tratamiento de placa vulnerable comprende inhibir la rotura de placa vulnerable.
6. Una composición según una cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 5, en la que el tratamiento de placa vulnerable comprende tratar placa vulnerable rota.
- 25 7. Uso de una composición según se define en la Reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de placa vulnerable en un paciente.
8. Uso según la Reivindicación 7, en el que el tratamiento es en una dosis de una fuente de energía emisora de electrones de conversión (CEES) y una sustancia
30 capaz de unirse a un marcador de inflamación presente en una placa vulnerable.
9. Uso según la Reivindicación 8, en el que la emisión de radiación total en el lugar objetivo del cuerpo está en el intervalo de 0,5 μCi a 1 mCi.
- 35 10. Uso según una cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 9, en el que el

tratamiento de placa vulnerable comprende inhibir la rotura de placa vulnerable.

11. Uso según una cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 10, en el que el tratamiento de placa vulnerable comprende el tratamiento de placa vulnerable rota.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el
 5 máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad al respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- 10 • US 6197278 B [0008]
 • US 6171577 B [0008]
 • US 5968477 B [0008]
 • US 20030152513 A1 [0008]
 • US 4660563 A [0008]
 15 • US 5811814 A [0008]
 • US 5429133 A [0008]
 • US 4647445 A [0008]
 • US 4877599 A [0008]
 • US 4937067 A [0008]
 20 • US 5510466 A [0008]
 • US 5711931 A [0008]
 • US 5726153 A [0008]
 • WO 8910760 A [0008]
 • US 60652129 B [0021]

25

Documentos no procedentes de patentes citados en la descripción

- Stratton et al. Circulation, 1995, vol. 92, 3113-3121 [0008]
 • Elmaleh et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, vol. 95, 691-695 [0008]
 30 • Vallabhajosula ; Fuster. J. Nucl. Med., 1997, vol. 38, 1788-1796 [0008]
 • Demos et al. J. Pharm. Sci., 1997, vol. 86, 167-171 [0008]
 • Narula et al. Circulation, 1995, vol. 92, 474-484 [0008]
 • Lee et al. Arteriosclerosis, 1998, vol. 8, 461-470 [0008]
 • Carnemolla B ; Neri D ; Castellani P ; Leprini A ; Neri G ; Pini A ; Winter G ; Zardi
 35 L. Phage antibodies with pan-species recognition of the oncofoetal angiogenesis
 marker fibronectin ED-B domain. Int J Cancer, 1996, vol. 68, 397-405 [0009]
 • Neri D; Carnemolla B ; Nissim A ; Leprini A ; Querze G ; Balza E ; Pini A ; Tarli L ;
 Halin C ; Neri P. Targeting by affinity-matured recombinant antibody fragments of an
 angiogenesis associated fibronectin isoform. Nat Biotechnol., 1997, vol. 15, 1271-
 40 1275 [0009]
 • Pini A ; Viti F ; Santucci A ; Carnemolla B ; Zardi L ; Neri P ; Neri D. Design and
 use of a phage display library. Human antibodies with subnanomolar affinity against a
 marker of angiogenesis eluted from a two-dimensional gel. J Biol Chem., 1998, vol.
 273, 21769-21776 [0009]

- Burrone J ; Lagnado L. Electrical resonance and Ca²⁺ influx in the synaptic terminal of depolarizing bipolar cells from the goldfish retina. *J Physiol.*, 1997, vol. 505, 571-584 [0009]
- Viti F ; Tarli L ; Giovannoni L ; Zardi L ; Neri D. Increased binding affinity and valence of recombinant antibody fragments lead to improved targeting of tumoral angiogenesis. *Cancer Res.*, 1999, vol. 59, 347-352 [0009]
- Matter CM ; Schuler PK ; Alessi P ; Meier P ; Ricci R ; Zhang D ; Halin C ; Castellani P ; Zardi L ; Hofer CK. Molecular imaging of atherosclerotic plaques using a human antibody against the extra-domain B of fibronectin. *Circ Res.*, 2004, vol. 95, 1225-1233 [0009]
- Dinkelborg LM ; Duda SH ; Hanke H ; Tepe G ; Hilger CS ; Semmler W. Molecular imaging of atherosclerosis using a technetium-99m-labeled endothelin derivative. *J Nucl Med.*, 1998, vol. 39, 1819-1822 [0009]
- Kolodgie FD ; Petrov A ; Virmani R ; Narula N ; Verjans JW ; Weber DK ; Hartung D ; Steinmetz N ; Vanderheyden JL ; Vannan MA. Targeting of apoptotic macrophages and experimental atheroma with radio labeled annexin V: a technique with potential for noninvasive imaging of vulnerable plaque. *Circulation*, 2003, vol. 108, 3134-3139 [0009]
- Winter PM ; Morawski AM ; Caruthers SD ; Fuhrhop RW ; Zhang H ; Williams TA ; Allen JS ; Lacy EK ; Robertson JD ; Lanza GM. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha(v)beta3-integrin-targeted nanoparticles. *Circulation*, 2003, vol. 108, 2270-2274 [0009]
- Halin C ; Rondini S ; Nilsson F ; Berndt A ; Kosmehl H ; Zardi L ; Neri D. Enhancement of the antitumor activity of interleukin-12 by targeted delivery to neovasculature. *Nat Biotechnol.*, 2002, vol. 20, 264-269 [0009]
- Halin C ; Niesner U ; Villani ME ; Zardi L ; Neri D. Tumor-targeting properties of antibody-vascular endothelial growth factor fusion proteins. *Int J Cancer*, 2002, vol. 102, 109-116 [0009]
- Nilsson F ; Kosmehl H ; Zardi L ; Neri D. Targeting delivery of tissue factor to the ED-B domain of fibronectin, a marker of angiogenesis, mediates the infarction of solid tumors in mice. *Cancer Res.*, 2001, vol. 61, 711-716 [0009]
- Birchler M ; Viti F ; Zardi L ; Spiess B ; Neri D. Selective targeting and photocoagulation of ocular angiogenesis mediated by a phage-derived human antibody fragment. *Nat Biotechnol.*, 1999, vol. 17, 984-988 [0009]
- D'Arceuil H et al. 99m Tc annexin V imaging of neonatal hypoxic brain injury. *Stroke*, 2000, vol. 31, 71-75 [0009]
- Narula J et al. Transient sarcolemmal phosphatidylserine expression as a marker of brief ischemia: An evaluation by 99m Tc-annexin V imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 2000, vol. 41, 173-174 [0009]
- Gidon-Jeangirard C et al. Annexin V delays apoptosis while exerting an external constraint preventing the release of CD4⁺ and PrPc⁺ membrane particles in a human T lymphocyte model. *Journal of Immunology*, 1999, vol. 162, 5712-5718 [0009]
- Gidon-Jeangirard C et al. Annexin V counteracts apoptosis while inducing Ca⁽²⁺⁾ influx in human lymphocytic cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, vol. 265, 709-715 [0009]

- Russo-Marie F. Annexin V and phospholipid metabolism. *Clin Chem Lab Med*, 1999, vol. 37, 287-291 [0009]
- Zwaal RFA ; Schroit AJ. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood*, 1997, vol. 89, 1121-1132 [0009]
- 5 • Fadok VA et al. A receptor for phosphatidylserine specific clearance of apoptotic cells. *Nature*, 2000, vol. 405, 85-90 [0009]
- Hammill AK et al. Annexin V staining due to loss of membrane symmetry can be reversible and precede commitment to apoptotic death. *Exp Cell Res.*, 1999, vol. 251, 16-21 [0009]
- 10 • Strauss HW et al. Radioimaging to identify myocardial death and probably injury. *Lancet*, 2000, vol. 356, 180 [0009]