

REIVINDICACIONES

1. Un método para la formación de un complejo de torio dirigido a tejido, en donde dicho método comprende:

a) formar un quelante octadentado que comprende cuatro porciones hidroxipiridinona (HOPO) sustituidas en la posición N con un grupo C_1-C_3 alquilo, y una posición de acoplamiento que termina en un grupo ácido carboxílico;

b) acoplar dicho quelante octadentado a por lo menos un péptido o proteína de direccionamiento a tejido que comprende por lo menos una porción amina por medio de por lo menos un reactivo de acoplamiento de amida para generar así un quelante de direccionamiento a tejido; y

c) poner en contacto dicho quelante de direccionamiento a tejido con una solución acuosa que comprende un ion de por lo menos un isótopo de torio emisor alfa.

2. El método de la reivindicación 1 en donde el paso b) se lleva a cabo en solución acuosa.

3. El método de la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde dicho reactivo de acoplamiento de amida es funcional en solución acuosa.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde dicho reactivo de

acoplamiento de amida es un reactivo de acoplamiento de carbodiimida tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC).

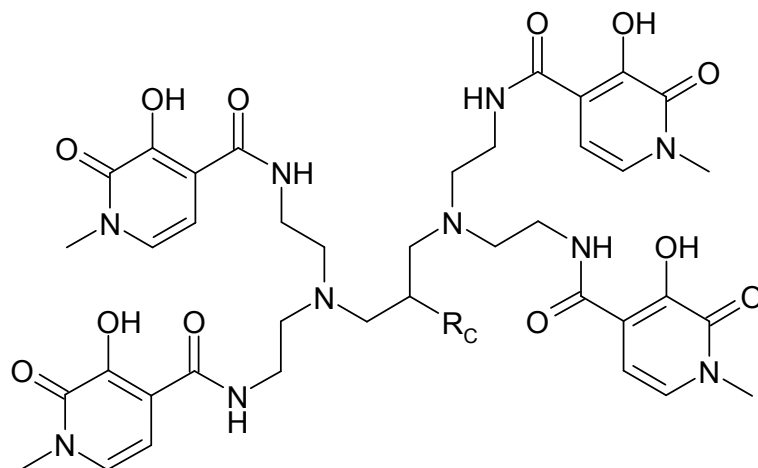
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el paso b) se lleva a cabo en solución acuosa a pH entre 4 y 9.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el paso b) se lleva a cabo entre 15 y 50°C entre 5 y 120 minutos.

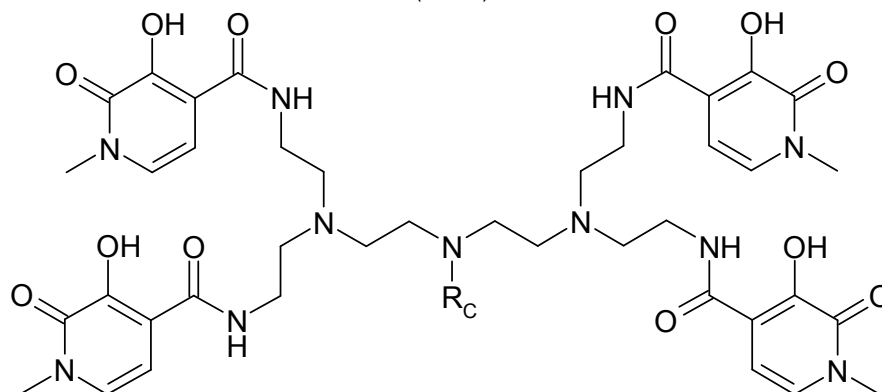
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el paso c) se lleva a cabo entre 15 y 50°C entre 1 y 60 minutos.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde dicho quelante octadentado comprende cuatro porciones 3,2-HOPO.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde dicho quelante octadentado se elige entre las fórmulas (VIb) y (VII):

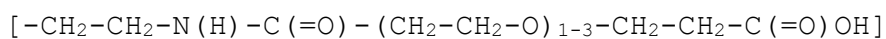
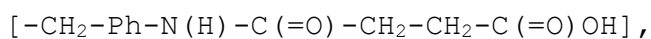


(VIb)

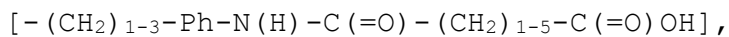


(VII)

en donde R_c es una porción conectora que termina en una porción ácido carboxílico, tal como



o



en donde Ph es un grupo fenileno, preferiblemente un grupo para-fenileno.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde dicha porción de

direccionamiento a tejido es un anticuerpo monoclonal o policlonal, un fragmento de anticuerpo (tal como Fab, F(ab')₂, Fab' o scFv), o una construcción de dichos anticuerpos y/o fragmentos.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde dicha porción de direccionamiento a tejido tiene afinidad de unión por el receptor CD22, FGFR2, Mesotelina, HER-2, PSMA o CD33.

12. Un complejo de torio dirigido a tejido formado o formable mediante el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

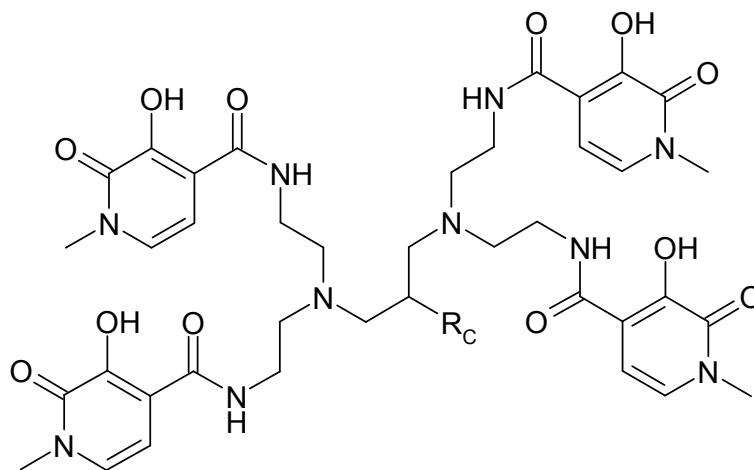
13. El complejo de torio dirigido a tejido de la reivindicación 12 que comprende cuatro porciones 3,2-HOPO.

14. El complejo de torio dirigido a tejido de la reivindicación 12 o reivindicación 13 que tiene afinidad de unión por el receptor CD22, FGFR2, Mesotelina, HER-2, PSMA o CD33.

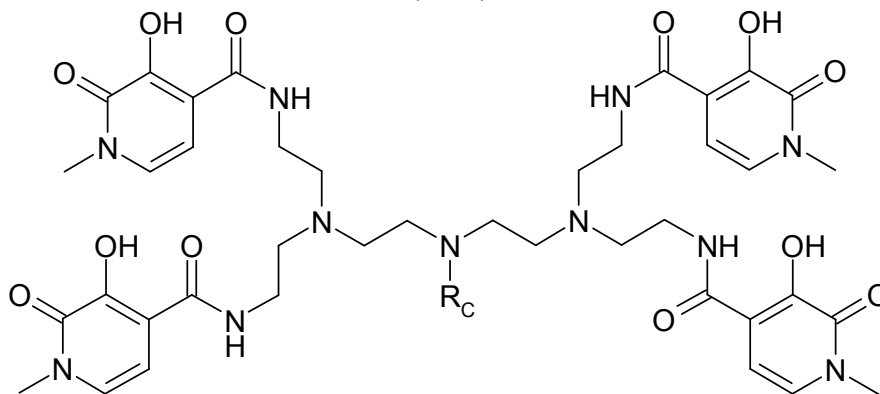
15 El complejo de torio dirigido a tejido de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 que comprende el ion 4+ de un radionucleido de torio emisor alfa tal como ²²⁷Th.

16. El complejo de torio dirigido a tejido de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15 que

comprende un quelante octadentado de fórmula (VIb) o (VII):



(VIb)



(VII)

en donde R_c es una porción de acoplamiento unida por un grupo amida a una porción de direccionamiento a tejido, preferiblemente AGC0019.

17. El complejo de torio dirigido a tejido de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16 que comprende una porción de direccionamiento a tejido que se elige de un anticuerpo monoclonal o policlonal, un fragmento de anticuerpo (tal como Fab, $F(ab')_2$, Fab' o

scFv), o una construcción de dichos anticuerpos y/o fragmentos.

18 El complejo de torio dirigido a tejido de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17 que comprende una porción de direccionamiento a tejido que comprende por lo menos una cadena peptídica que tiene por lo menos 90% de similitud de secuencia con por lo menos una de las siguientes secuencias:

Cadena Liviana:

DIQLTQSPSSLAVSAGENVTMSC**KSSQSVLYSANHKNYLA**WYQQKPGQSP
LLLIY**WASTRES**GVPDRFTGSGSGTDFTLTISRVQVEDLAIYYCHQYLSSWTFGG
GTKLEIKR (SeqID1)

DIQLTQSPSSLASAAVEDRTMSC**KSSQSVLYSANHKNYLA**WYQQKPGQKA
LLLIY**WASTRES**GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCHQYLSSWTFGG
GTKLEIKR (SeqID2)

Cadena Pesada:

QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYTFT**SYWLHWIK**QRPQGQGLEWIGY
INPRNDYTEYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRDITTFY
WGQGTTTLTVSS (SeqID3)

QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT**SYWLHWVRQAPQGQGLEWIGY**
INPRNDYTEYNQNFKDKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAFYFCARRDITTFY
WGQGTTTVTVSS (SeqID4)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT**SYWLHWVRQAPQGQGLEWIGY**
INPRNDYTEYNQNFKDKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAFYFCARRDITTFY
WGQGTTTVTVSS (SeqID5)

19. Una formulación farmacéutica que comprende por lo menos un complejo de torio dirigido a tejido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18.

20. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19 que además comprende solución amortiguada con citrato.

21. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19 o reivindicación 20 que además comprende ácido p-aminobutírico (PABA), y opcionalmente EDTA y/o por lo menos un polisorbato,

22. Uso de un complejo de torio dirigido a tejido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18 o una formulación farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad hiperplásica o neoplásica.

23. Uso como se reivindica en la reivindicación 22, en donde dicha enfermedad es un carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma o un tipo de cáncer mixto incluyendo linfoma de no Hodking o neoplasias de células B, cáncer de mama, endometrial, gástrico, leucemia mieloide aguda, de próstata o de cerebro, mesotelioma, de ovario, pulmón o de páncreas

24. Un método de tratamiento de un humano o un animal no humano (particularmente uno que lo necesite) que comprende la administración de por lo menos un complejo de torio dirigido a tejido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, o por lo menos una formulación farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21.

25. El método de la reivindicación 24 para el tratamiento de enfermedad hiperplásica o neoplásica, tal como un carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma o cáncer de tipo mixto, que incluye linfoma de no Hodgkin o neoplasias de células B, cáncer de mama, endometrial, gástrico, leucemia mieloide aguda, de próstata o cerebro, mesotelioma, de ovario, pulmón o pancreático.

26. Un complejo de torio dirigido a tejido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18 o una formulación farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21 para usar en el tratamiento de una enfermedad hiperplásica y/o neoplásica tal como un carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma o cáncer de tipo mixto incluyendo linfoma de no Hodgkin o neoplasias de células B, cáncer de mama, endometrial, gástrico, leucemia mieloide aguda, de próstata o cerebro, mesotelioma, de ovario, de pulmón o pancreático.

27. Un conjunto de componentes para usar en un método de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicho conjunto de componentes comprende:

i) un quelante octadentado que comprende cuatro porciones hidroxipiridinona (HOPO) sustituidas en la posición N con un grupo C₁-C₃alquilo, y una porción de acoplamiento que termina en un grupo ácido carboxílico;

ii) por lo menos un péptido o proteína de direccionamiento a tejido que comprende por lo menos una porción de amina;

iii) por lo menos un reactivo de acoplamiento a amida; y

iv) opcionalmente y preferiblemente un radionucleido de torio emisor alfa, tal como ²²⁷Th.