



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 917**

51 Int. Cl.:
A61K 49/06 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 33/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09153742 .3**
96 Fecha de presentación : **10.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **2060273**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.05.2009**

54 Título: **Composición de medio de contraste para RMN para administración por vía oral.**

30 Prioridad: **19.12.2003 SE 0303429**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.08.2011

73 Titular/es: **CMC Contrast AB.**
C/O Öresund Healthcare Management as Ideon
223 70 Lund, SE

72 Inventor/es: **Johansson, Nils-Olof**

74 Agente: **Martín Santos, Victoria Sofía**

ES 2 363 917 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

Composición de medio de contraste para RMN para administración por vía oral

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a resonancia magnética nuclear (RMN), más específicamente a la administración por vía oral de composiciones de medio de contraste de manganeso para obtener imágenes del hígado y un procedimiento para RMN de un hígado usando la composición de medio de contraste de manganeso.

10

Antecedentes de la invención

La resonancia magnética nuclear (RMN) está ahora muy establecida como herramienta de diagnóstico médico. La capacidad de la técnica para generar imágenes de alta calidad y para diferenciar entre tejidos blandos sin requerir que el paciente se exponga a radiación ionizante ha contribuido a su éxito.

15

El manganeso es un medio de contraste paramagnético muy conocido útil para RMN de tejidos blandos en el cuerpo. Sin embargo, cuando se administra intravenosamente como medio de contraste, el manganeso puede ser teratogénico a dosis clínicas. Se sabe que el manganeso administrado intravenosamente también interfiere con el funcionamiento normal del corazón mediante la sustitución de calcio en la célula muscular del corazón. Para evitar este problema se ha usado Mn unido en complejos de quelato; sin embargo, la quelación evita o reduce la intensificación de la unión de Mn a tejidos.

20

Por tanto, el documento EP 0 308 983 A2 propone un medio de contraste para aplicación parenteral para obtener imágenes del corazón y del hígado en forma de un compuesto de coordinación de no quelato para reducir la toxicidad. Aquí, el Mn está unido en un complejo, es decir, un complejo de coordinación, para evitar el efecto tóxico del Mn libre. El compuesto propuesto tiene la fórmula $Mn(II) (H_2O)_m A_1 n A_2 o A_3 p A_4 q)^+ a (Y, Z_r)^- a$ en la que A1, A2, A3 y A4 son grupos ácido carboxílico amino-sustituidos iguales o diferentes que tienen de 2 a 18 carbonos; Y y Z son cada uno el mismo anión o uno diferente de un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable o un ácido carboxílico orgánico que tiene de 2 a 18 carbonos; a es la valencia de los iones; m, n, o, p y q son cada uno 1 ó 0, $(m + n + o + p + q) = 4$; y r es 1, y si Y es un anión multivalente, r es 0 ó 1.

25

30

El documento EP 0 308 983 A2 desvela composiciones diseñadas específicamente para órganos para administración por inyección y seleccionadas para llevar el compuesto de coordinación a la porción del cuerpo de la que van a obtenerse imágenes por el dispositivo de RMN.

35

Con el fin de reducir adicionalmente el riesgo de efectos peligrosos o incluso mortales sobre el corazón, previamente se ha propuesto la administración por vía oral de manganeso. Un resultado de la vascularización del tracto gastrointestinal superior es que el material administrado por vía oral captado por la sangre del intestino es adsorbido en el hígado antes de pasar al corazón. En el caso del manganeso, la absorción por los hepatocitos en el hígado evita que niveles cardiotóxicos de manganeso lleguen al corazón. Esta captación de manganeso por los hepatocitos ha conducido al uso propuesto de manganeso administrado por vía oral como medio de contraste para obtener imágenes del hígado.

40

El documento WO 96/05867 desvela una composición de medio de contraste que comprende un compuesto de manganeso fisiológicamente tolerable, un promotor de la captación y un vehículo o excipiente fisiológicamente tolerable que tiene una concentración de manganeso de al menos 0,3 mM o que está en una forma unitaria de dosificación que contiene al menos 300 μ moles de manganeso, en la que el promotor de la captación comprende un compuesto reductor fisiológicamente tolerable que contiene un grupo α -hidroxicetona, un ácido fisiológicamente tolerable que contiene grupos α - y/o β -hidroxi o amino, o una sal del mismo, y/o vitamina D. La divulgación indica claramente que la captación mejorada del manganeso se obtendrá usando un promotor de la captación en exceso molar con respecto al manganeso.

45

50

El documento WO 97/02842 desvela el uso de un medio de contraste de Mn que contiene un promotor para administración por vía oral para obtener imágenes del estómago, el hígado, la vía biliar y la vesícula biliar. El promotor está en forma de al menos un aminoácido y/o una vitamina D. Sin embargo, este documento tampoco enseña ninguna ventaja para evitar la formación sustancial de compuestos de coordinación entre el manganeso y el promotor de la captación.

55

El documento WO 98111922 desvela el uso de un compuesto de manganeso fisiológicamente tolerable o una sal del mismo en combinación con un segundo agente de contraste, preferentemente uno que es retenido dentro del intestino y presenta un efecto de contraste negativo, en la preparación de una composición de medio de contraste para RMN administrable enteralmente, por ejemplo, por vía oral o rectalmente, para uso en un procedimiento de obtención de imágenes funcionales del tracto gastrointestinal de un cuerpo de animal humano o no humano.

60

Resumen de la invención

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que aumentando las relaciones molares previamente enseñadas de Mn con respecto al aminoácido es posible mejorar la captación de manganeso por el hígado, y tal mejora es independiente de si la vitamina D₃ está presente o no.

A este respecto es importante observar que incluso un aumento relativamente pequeño en la cantidad de manganeso presente en el tejido del hígado producirá una intensificación significativa de la imagen.

En un aspecto la presente invención proporciona el uso de un compuesto de manganeso (II) fisiológicamente aceptable y un promotor de la captación en forma de uno o más aminoácidos para la preparación de una composición de contraste para RMN para administración por vía oral y examen por RMN del hígado en una relación de Mn/promotor superior a la que los compuestos de coordinación entre el Mn y el promotor se forman a un grado sustancial, estando la relación molar de Mn con respecto al promotor en el intervalo de 2:1 a 3:1.

En un segundo aspecto la invención proporciona una composición de medio de contraste para RMN para administración por vía oral para el examen del hígado que comprende como principio activo un compuesto de manganeso (II) fisiológicamente aceptable y un promotor de la captación que comprende uno o más aminoácidos, usándose el Mn y el promotor en una relación molar superior a la que los compuestos de coordinación entre el Mn y el promotor se forman a un grado sustancial, estando la relación molar de Mn con respecto al promotor en el intervalo de 2:1 a 3:1. En un tercer aspecto la invención proporciona un kit de medio de contraste para RMN que comprende un primer recipiente que contiene un compuesto de manganeso (II) fisiológicamente aceptable, un segundo recipiente que contiene un promotor de la captación que comprende uno o más aminoácidos y, opcionalmente, instrucciones para uso del kit, estando entonces la relación molar de Mn/promotor dentro del intervalo de 2:1 a 3:1.

En un cuarto aspecto la invención proporciona un procedimiento para RMN de un hígado de mamífero usando una composición de medio de contraste como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la administración por vía oral de una cantidad eficaz de una composición de contraste como se ha descrito anteriormente a un mamífero, incluyendo el ser humano, en necesidad de una RMN tal.

Descripción detallada de la invención

La técnica anterior describe, por una parte, la necesidad de proporcionar manganeso en forma de complejos de coordinación para evitar efectos tóxicos mediante inyección y, por otra parte, la ventaja de usar el promotor de la captación en un exceso molar con respecto al manganeso cuando se usa administración por vía oral.

El objeto principal de la presente invención es proporcionar composiciones de medio de contraste para administración por vía oral de manganeso para la obtención de imágenes mejoradas del hígado debido a un aumento de la absorción del tracto gastrointestinal.

La presente invención aprovecha el novedoso hallazgo de que las relaciones de manganeso/promotor de la captación que forman complejos de coordinación no son muy eficaces con respecto a la adsorción en el hígado. Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones en las que el manganeso y el promotor de la captación estén presentes en porciones tales que no formen complejos de coordinación a ningún grado significativo. Expresado de otra forma, la relación entre el manganeso y el promotor debe ser superior a la que los compuestos de coordinación entre el manganeso y el promotor se forman a un grado sustancial. En este contexto, "sustancial" debe interpretarse preferentemente como principal, es decir, dejando más del 50% de los iones manganeso sin coordinar y disponibles para la absorción.

Por tanto, la presente invención se basa en el sorprendente hallazgo de que van a evitarse compuestos de coordinación que implican manganeso y promotor de la captación con el fin de que se obtenga una adsorción mejorada de manganeso en el hígado.

En la composición según la invención, la relación molar de manganeso con respecto a promotor de la captación es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3:1.

La dosificación preferida de la composición según la presente invención variará según varios factores tales como la edad, el peso y la especie del sujeto, y el promotor de la captación particular usado. Convenientemente, la dosificación de manganeso estará normalmente en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal. Preferentemente, la dosificación de manganeso estará en un intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 125 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal, y más preferentemente la dosificación de manganeso estará en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal.

La composición de medio de contraste según la invención puede comprender un compuesto de manganeso junto con una mezcla de dos o más promotores de la captación, por ejemplo, una mezcla de varios aminoácidos. Compuestos que se ha encontrado que son adecuados para uso como promotores de la captación incluyen todos los

- aminoácidos fisiológicamente aceptables. Los aminoácidos que son eficaces como promotores de la captación en las composiciones de la invención incluyen todos los aminoácidos nativos, es decir, alanina, valina, leucina, triptófano, metionina, isoleucina, prolina, fenilalanina, serina, glicina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina, tirosina, ácido aspártico, ácido glutámico, arginina, lisina e histidina.
- 5 Un grupo preferido de aminoácidos para uso como promotores de la captación en las composiciones de la presente invención se selecciona de aminoácidos neutros que incluyen asparagina y ácido aspártico. Aminoácidos particularmente preferidos son asparagina, ácido aspártico y alanina, especialmente L-alanina.
- 10 La invención se pone preferentemente en práctica cuando se usa el (los) aminoácido(s) como el (los) único(s) promotor(es), pero esto no excluye el uso de dicho(s) aminoácido(s) junto con cualquier otro promotor común, por ejemplo, vitamina D₃.
- 15 La alanina se ha usado como un ejemplo en la presente invención. El documento WO 96/05867 muestra un efecto general de otros aminoácidos tales como glicina, valina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, cisteína y metionina. Para la elección del aminoácido o los aminoácidos son decisivos el precio y la estabilidad, además del sabor, el aspecto y el olor del aminoácido para tener un producto aceptable para los pacientes.
- 20 Los materiales paramagnéticos, tales como iones manganeso, pueden servir de agentes de contraste para RMN tanto positivos como negativos dependiendo de varios factores que incluyen la concentración de los iones en el sitio de obtención de imágenes y la intensidad del campo magnético usado en el procedimiento de obtención de imágenes. A las concentraciones de manganeso contempladas para uso en las composiciones de la invención, el medio de contraste que contiene manganeso funcionará en general como un medio de contraste positivo.
- 25 Las composiciones de la invención son particularmente adecuadas para uso como una dispersión en un medio acuoso. Para un fin tal, la composición puede administrarse en el tracto gastrointestinal por vía oral o mediante una sonda gástrica.
- 30 Es posible formular el medio de contraste inmediatamente o poco antes de la administración mezclando el promotor de la captación con el compuesto de manganeso.
- 35 Como el medio de contraste va a administrarse por vía oral, un paciente puede administrárselo a sí mismo. Por tanto, el paciente no está obligado a permanecer en el hospital durante varias horas antes de ser escaneado. Puede tomar el medio oral por sí mismo sin necesidad de asistencia médica.
- 40 La composición de medio de contraste de la invención puede incluir componentes distintos del promotor de la captación y el compuesto de manganeso, por ejemplo, adyuvantes de formulación farmacéutica convencionales tales como agentes humectantes, tampones, disgregantes, aglutinantes, cargas, aromatizantes y medios de vehículo líquido tales como agua estéril, agua/etanol.
- 45 El pH de la composición está preferentemente en el intervalo ácido, por ejemplo 2 a 7, y aunque el promotor de la captación puede servir por sí mismo para dar una composición con este pH, pueden usarse tampones o agentes de ajuste del pH.
- 50 Los medios de contraste pueden formularse en cualquier medio comestible/bebible y en formas farmacéuticamente administrables convencionales tales como comprimidos, cápsulas, polvos, disoluciones, dispersiones o jarabes. Como el medio de contraste va a administrarse por vía oral, un paciente puede administrarse el medio de contraste a sí mismo antes del escaneo.
- 55 El compuesto de manganeso, que para la administración por vía oral está preferentemente disuelto o suspendido en agua, puede estar en forma, por ejemplo, de una sal, o puede ser una mezcla de diferentes sales. Particularmente se prefieren sales en las que el manganeso está presente como Mn (II) en vez de Mn (III) ya que el primero tiene un mejor perfil de adsorción y, por tanto, es más eficaz como medio de contraste para RMN para el hígado.
- 60 Ejemplos de compuestos de manganeso preferidos para uso según la invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, cloruro de manganeso, ascorbato de manganeso, kojato de manganeso, salicilato de manganeso y gluconato de manganeso, especialmente el cloruro.
- La invención se describirá ahora adicionalmente mediante ejemplos que ilustran la eficacia de la captación de manganeso para diversas concentraciones de promotor de la captación.
- Las composiciones que no se encuentran bajo el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención y son de naturaleza comparativa.

Ejemplo 1

El estudio se realizó en Scantox, Hestehavevej 6A, DK-4623 Lille Skensved, Dinamarca.

- 5 El objetivo de los estudios era evaluar la captación de cloruro de manganeso en ratas midiendo el contenido de manganeso en el hígado como ejemplo de comparación.

10 El experimento se realizó en 55 ratas Sprague Dawley no consanguíneas de Taconic M&B A/S, Dinamarca. Los animales en el estudio se asignaron a 11 grupos. La composición de prueba se administró una vez por vía oral mediante sonda nasogástrica. Los animales en el grupo 1 (control) sólo se trataron con agua estéril. El grupo 2 sólo recibió 100 μmol de MnCl_2/kg . Los otros nueve grupos tratados recibieron dosis orales simultáneas de 100 μmol de MnCl_2/kg (grupo 3 a 11) y/o 450, 300 y 150 μmol de alanina/kg y/o 20, 40 y 60 UI de vitamina D_3/kg en diferentes permutaciones (Tabla 1).

- 15 Tres horas después de la administración de la dosis, los animales se sacrificaron y los hígados se pesaron y se mantuvieron congelados. Las muestras se homogeneizaron y se analizaron posteriormente para concentraciones de manganeso.

20 La mayor cantidad media de manganeso por grupo se observó en el grupo 5 que recibió respectivamente 150 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de alanina y 60 UI de vitamina D_3/kg , que indica que una baja cantidad de alanina, es decir, 150 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ está aumentando la captación de manganeso en el hígado, en comparación con los grupos 3 y 4 que recibieron 450 y 300 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de alanina, respectivamente, y la misma cantidad de vitamina D_3 (véase la Tabla 1). Los resultados en la Tabla 1 muestran claramente que hay un aumento significativo en la captación de manganeso por el intestino con cantidades decrecientes de alanina. Para los tres subgrupos de 60, 40 y 20 UI de vitamina D_3/kg de peso corporal, la mejor captación de manganeso se observa con la menor cantidad de alanina, es decir, 150 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal (grupo 5 en comparación con el 3 y 4, grupo 8 en comparación con el grupo 6 y 7, grupo 11 en comparación con el grupo 9 y 10). Sin embargo, un contenido de vitamina D_3 de 40 UI/kg de peso corporal no muestra diferencia entre el grupo 7 y 8, que sugiere que en este nivel de vitamina D_3 hay ahora una diferencia significativa entre 300 y 150 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de alanina

30 Tabla 1 (agrupada según el contenido de vitamina D_3)

Grupo	Tratamiento			Relación molar Mn:Ala	Mn medio en el hígado nmol/g
	MnCl_2 ($\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal)	Alanina ($\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal)	Vitamina D_3 (UI/kg de peso corporal)		
1	0	0	0	-	41,4
2	100	0	0	-	44,4
3	100	450	60	1:4,5	61,1
4	100	300	60	1:3	61,8
5	100	150	60	1:1,5	76,1
6	100	450	40	1:4,5	66,4
7	100	300	40	1:3	73,8
8	100	150	40	1:1,5	73,7
9	100	450	20	1:4,5	68,4
10	100	300	20	1:3	69,8
11	100	150	20	1:1,5	72,6

35 En conjunto, la Tabla 1 muestra que cuando la relación de Mn:Ala es 1:4,5, la captación de Mn por el hígado se intensifica mediante la adición de vitamina D_3 (grupo 3, 6 y 9). Sin embargo, cuando la relación de Mn:Ala es 1:1,5, la adición de vitamina D_3 en una alta cantidad (es decir, 60 ó 40 UI/kg de peso corporal) no es necesaria con el fin de obtener imágenes bastante buenas (grupo 5, 8 y 11).

Ejemplo 2

40 El estudio se realizó como se describe en el Ejemplo 1. Sin embargo, el experimento se realizó en 55 ratas Sprague Dawley no consanguíneas de Taconic M&B A/S, Dinamarca. Los animales en el estudio se asignaron a 11 grupos. La composición de prueba se administró por vía oral por sonda nasogástrica. Los animales en el grupo 1 (control) sólo se trataron con agua estéril. El grupo 2 sólo recibió 100 μmol de MnCl_2/kg . Los otros nueve grupos tratados recibieron dosis orales simultáneas de 100 μmol de MnCl_2/kg (grupo 3 a 11), 150, 75 y 37,5 μmol de alanina/kg y 20, 10 y 5 UI de vitamina D_3/kg en diferentes permutaciones (Tabla 2A).

Tres horas después de la administración de la dosis, los animales se sacrificaron y los hígados se pesaron y se mantuvieron congelados. Las muestras se homogeneizaron y se analizaron posteriormente para concentraciones de manganeso.

- 5 Las concentraciones de manganeso en el hígado fueron superiores en los grupos 3 a 11 en comparación con los grupos 1 y 2. Esto establece una buena correlación con el hecho de que los grupos 1 y 2 recibieran tanto 0 como 100 μmol de MnCl_2/kg sin adición de promotores de la captación. La mayor cantidad media de manganeso por grupo se observó en el grupo 6 a 11 que recibieron respectivamente 75 y 37,5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de alanina, que indica que una alta cantidad de alanina, es decir, 150 $\mu\text{mol}/\text{kg}$, no está aumentando la captación de manganeso en el hígado (grupo 3 a 5) en comparación con las cantidades de alanina proporcionadas al grupo 6 a 11 (véase la Tabla 2A (o 2B, NB: agrupamiento diferente)). Los resultados muestran claramente que hay un aumento significativo en la captación de manganeso por el intestino usando promotores en los que la relación molecular entre Mn y aminoácido, por ejemplo, alanina es superior a 1:1.

15 Tabla 2A (agrupada según el contenido de alanina)

Grupo	Tratamiento			Relación molar Mn:Ala	Mn medio en el hígado nmol/g
	MnCl ₂ ($\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal)	Alanina ($\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal)	Vitamina D ₃ (UI/kg de peso corporal)		
1	0	0	0	-	34,6
2	100	0	0	-	63,4
3	100	150	20	1:1,5	69,9
4	100	150	10	1:1,5	72,7
5	100	150	5	1:1,5	68,4
6	100	75	20	1:0,75	69,2
7	100	75	10	1:0,75	73,8
8	100	75	5	1:0,75	72,0
9	100	37,5	20	1:0,375	72,6
10	100	37,5	10	1:0,375	79,8
11	100	37,5	5	1:0,375	73,1

Tabla 2B (agrupada según el contenido de vitamina D₃)

Grupo	Tratamiento			Relación molar Mn:Ala	Mn medio en el hígado nmol/g
	MnCl ₂ ($\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal)	Alanina ($\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal)	Vitamina D ₃ (UI/kg de peso corporal)		
1	0	0	0	-	34,6
2	100	0	0	-	63,4
3	100	150	20	1:1,5	69,9
6	100	75	20	1:0,75	69,2
9	100	37,5	20	1:0,375	72,6
4	100	150	10	1:1,5	72,7
7	100	75	10	1:0,75	73,8
10	100	37,5	10	1:0,375	79,8
5	100	150	5	1:1,5	68,4
8	100	75	5	1:0,75	72,0
11	100	37,5	5	1:0,375	73,1

Ejemplo 3

20

El estudio se realizó como se describe en los Ejemplos 1 y 2. Sin embargo, el experimento se realizó en 40 ratas macho Sprague Dawley no consanguíneas de Taconic M&B A/S, Dinamarca. Los animales en el estudio se asignaron a 8

grupos. El artículo de prueba se administró una vez por vía oral por sonda nasogástrica. Los animales en el grupo 1 (control) sólo se trataron con agua estéril. El grupo 2 sólo recibió 100 μmol de MnCl_2/kg de peso corporal. Los otros seis grupos tratados recibieron dosis orales simultáneas de 50 μmol (grupo 3) o 100 μmol de MnCl_2/kg (grupo 4 a 8), 25, 50, 200 y 200 μmol de alanina/kg y 0 ó 10 UI de vitamina D_3/kg en diferentes permutaciones (véase también la Tabla 3).

Las concentraciones de manganeso en el hígado fueron superiores en los grupos 2, 4, 5, 6, 7 y 8 en comparación con los grupos 1 y 3. Esto establece una buena correlación con el hecho de que los grupos 1 y 3 recibieran la menor cantidad de manganeso, es decir, 0 ó 50 μmol de MnCl_2/kg , respectivamente. La mayor cantidad media de manganeso por grupo se observó en el grupo 5 y 7 (Tabla 3).

Vale la pena mencionar que los grupos 3 y 4 mostraron una sorprendente diferencia en la captación de manganeso, 95,3 y 110,3 respectivamente, aún cuando la relación molecular entre alanina y manganeso fue la misma en los 2 grupos, es decir, 2:1. Esto muestra que la cantidad de manganeso en la disolución es importante para una captación de manganeso mejorada (Tabla 3). 100 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal es mucho mejor que 50 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal.

Además, la captación de manganeso indica que la alanina también tiene que proporcionarse en una cierta cantidad, es decir, > 25 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal ya que la captación de manganeso en el grupo 5 que dio 50 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de alanina es mejor que en el grupo 6 que sólo proporcionó 25 $\mu\text{mol}/\text{kg}$, es decir, 128,8 nmol/g y 115,9 nmol/g, respectivamente (Tabla 3).

En conclusión, los grupos 5 y 7 (tratados con una combinación de 100 μmol de MnCl_2/kg y 50 μmol de alanina/kg y, respectivamente, 10 UI de vitamina D_3) fueron los grupos que tuvieron la mayor cantidad de captación de manganeso en el hígado. Sin embargo, las composiciones sin vitamina D_3 también muestran buenos resultados.

Tabla 3

Grupo	Tratamiento			Relación molar Mn:Ala	Mn medio en el hígado nmol/g
	MnCl ₂ ($\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal)	Alanina ($\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal)	Vitamina D ₃ (UI/kg de peso corporal)		
1	0	0	0	-	45,0
2	100	0	0	-	114,0
3	50	100	0	1:2	95,3
4	100	200	0	1:2	110,3
5	100	50	0	1:0,5	128,8
6	100	25	0	1:0,25	115,9
*7	100	50	10	1:0,5	133,8
8	100	25	10	1:0,25	117,8

Grupo 7: 1 animal excluido ya que no captó Mn

Discusión:

Los ejemplos específicos anteriores indican claramente la ventaja de evitar la formación sustancial de compuestos de coordinación entre el manganeso y el promotor de la captación con el fin de obtener la captación gastrointestinal mejorada de manganeso para administración al hígado tras la administración por vía oral de la composición de medio de contraste. Este hallazgo es contrario a lo que cabría esperar en una consideración del estado de la materia.

Los aspectos principales de la presente invención se desvelan en la siguiente lista desglosada.

Punto 1. El uso de un compuesto de manganeso (II) fisiológicamente aceptable y un promotor de la captación en forma de uno o más aminoácidos para la preparación de una composición de contraste para RMN para administración por vía oral y examen por RMN del hígado, en una relación de Mn con respecto al promotor superior a la que los compuestos de coordinación entre el Mn y el promotor se forman a un grado sustancial, en el que la relación molar de Mn con respecto al promotor está en el intervalo de 2:1 a 3:1.

Punto 2. El uso según uno cualquiera de los puntos precedentes, en el que la dosificación de manganeso está en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal.

Punto 3. El uso según el punto 2, en el que la dosificación de manganeso está en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 125 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal.

Punto 4. El uso según el punto 3, en el que la dosificación de manganeso está en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal

5 Punto 5. El uso según uno cualquiera de los puntos precedentes, en el que el promotor de la captación se selecciona del grupo que consiste en alanina, valina, leucina, triptófano, metionina, isoleucina, prolina, fenilalanina, serina, glicina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina, tirosina, ácido aspártico, ácido glutámico, arginina, lisina e histidina.

10 Punto 6. El uso según el punto 5, en el que dicho promotor se selecciona de aminoácidos neutros que incluyen asparagina y ácido aspártico.

Punto 7. El uso según el punto 6, en el que dicho promotor es L-alanina

15 Punto 8. Una composición de medio de contraste para RMN para administración por vía oral para examen del hígado que comprende como principio activo un compuesto de manganeso (II) fisiológicamente aceptable y un promotor de la captación que comprende uno o más aminoácidos, en la que el Mn y el promotor se usan en una relación molar superior a la que los compuestos de coordinación entre el Mn y el promotor se forman a un grado sustancial, en la que la relación molar de Mn con respecto al promotor está en el intervalo de 2:1 a 3:1.

20 Punto 9. Una composición según el punto 8, en la que la dosificación de manganeso es como se ha definido en uno cualquiera de los puntos 2-4.

25 Punto 10. Una composición según uno cualquiera de los puntos 8 ó 9, en la que dicho promotor de la captación es como se ha definido en uno cualquiera de los puntos 5-7.

30 Punto 11. Un kit de medio de contraste para RMN que comprende un primer recipiente que contiene un compuesto de manganeso (II) fisiológicamente aceptable y un segundo recipiente que contiene un promotor de la captación que comprende uno o más aminoácidos, y opcionalmente instrucciones para el uso del kit, estando la relación molar de Mn con respecto al promotor dentro del intervalo de 2:1 a aproximadamente 3:1.

Punto 12. Un kit según el punto 11, en el que la dosificación de manganeso y/o dicho promotor de la captación es como se ha definido en uno cualquiera de los puntos 2-7.

35 Punto 13. Un procedimiento para RMN de un hígado de mamífero usando una composición de medio de contraste para RMN según uno cualquiera de los puntos 8-10, comprendiendo dicho procedimiento la administración por vía oral de una cantidad eficaz de dicha composición de medio de contraste.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de un compuesto de manganeso (II) fisiológicamente aceptable y un promotor de la captación en forma de uno o más aminoácidos para la preparación de una composición de contraste para RMN para administración por vía oral y examen por RMN del hígado en una relación de Mn con respecto al promotor superior a la que los compuestos de coordinación entre el Mn y el promotor se forman a un grado sustancial, en el que la relación molar de Mn con respecto al promotor está en el intervalo de 2:1 a 3:1.
- 10 2. El uso según la reivindicación 1, en el que la dosificación de manganeso está en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 125 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal, lo más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal.
- 15 3. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el promotor de la captación se selecciona del grupo que consiste en alanina, valina, leucina, triptófano, metionina, isoleucina, prolina, fenilalanina, serina, glicina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina, tirosina, ácido aspártico, ácido glutámico, arginina, lisina e histidina.
- 20 4. El uso según la reivindicación 3, en el que dicho promotor se selecciona de aminoácidos neutros que incluyen asparagina y ácido aspártico.
5. El uso según la reivindicación 4, en el que dicho promotor es L-alanina.
- 25 6. Una composición de medio de contraste para RMN para administración por vía oral para examen del hígado que comprende como principio activo un compuesto de manganeso (II) fisiológicamente aceptable y un promotor de la captación que comprende uno o más aminoácidos, en la que el Mn y el promotor se usan en una relación molar superior a la que los compuestos de coordinación entre el Mn y el promotor se forman a un grado sustancial, en la que la relación molar de Mn con respecto al promotor está en el intervalo de 2:1 a 3:1.
- 30 7. Una composición según la reivindicación 6, en la que la dosificación de manganeso está en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 125 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal, lo más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal.
- 35 8. Una composición según la reivindicación 6 ó 7, en la que dicho promotor de la captación es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5.
- 40 9. Un kit de medio de contraste para RMN que comprende un primer recipiente que contiene un compuesto de manganeso (II) fisiológicamente aceptable y un segundo recipiente que contiene un promotor de la captación que comprende uno o más aminoácidos, y opcionalmente instrucciones para el uso del kit, estando la relación molar de Mn con respecto al promotor dentro del intervalo de 2:1 a 3:1.
- 45 10. Un kit según la reivindicación 9, en el que la dosificación de manganeso está en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 125 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal, lo más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal.
- 50 11. Un kit según la reivindicación 9 ó 10, en el que dicho promotor de la captación es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5.
12. Un procedimiento para RMN de un hígado de mamífero usando una composición de medio de contraste para RMN según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, comprendiendo dicho procedimiento la administración por vía oral de una cantidad eficaz de dicha composición de medio de contraste.