

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 378**

51 Int. Cl.:

A61K 51/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2004** **E 04788800 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013** **EP 1675625**

54 Título: **Estudios de imagen de células beta pancreáticas dirigidos basados en un mecanismo**

30 Prioridad:

17.09.2003 US 503683 P

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

17.05.2013

73 Titular/es:

**BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF
TEXAS SYSTEM (100.0%)
201 WEST SEVENTH STREET, 820
AUSTIN, TX 78701, US**

72 Inventor/es:

**YANG, DAVID, J.;
OH, CHANG-SOK;
KOHANIM, SAADY;
YU, DONG-FANG;
AZHDARINIA, ALI y
BRYANT, JERRY**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 403 378 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

Estudios de imagen de células beta pancreáticas dirigidos basados en un mecanismo

5 Antecedentes de la invención

[0001] En Estados Unidos, aproximadamente 16 millones de personas (6% de la población) padecen diabetes mellitus. Cada año se diagnostican aproximadamente 800.000 casos nuevos y otros 6 millones de personas no saben que tienen la enfermedad. La diabetes mellitus causa la muerte de aproximadamente 193.000 ciudadanos estadounidenses al año, y es la séptima causa de mortalidad en general y la sexta causa de mortalidad por enfermedad. Existe un aumento constante en el número de niños que desarrollan diabetes tipo 2. En Canadá, más de 2,2 millones de personas (7% de la población) tienen diabetes mellitus, y la enfermedad contribuye a más de 25.000 muertes al año.

[0002] El adenocarcinoma pancreático es la quinta causa más común de muerte por cáncer en los Estados Unidos. En los EE.UU., casi 45.000 personas resultan afectadas por cáncer de páncreas cada año. El cáncer aparece con la mayor frecuencia en la cabeza del páncreas y a menudo conduce a obstrucción biliar con una presentación clínica de ictericia indolora. La tasa de supervivencia a 5 años para pacientes resecables es del 10% aproximadamente con una supervivencia media de 12 a 18 meses. Los pacientes no resecables viven aproximadamente 6 meses. Las dos enfermedades están asociadas con la función pancreática. Además, el riesgo de cáncer de páncreas se incrementa en personas con diabetes de tipo 2.

[0003] En el páncreas, los islotes de Langerhans están compuestos por cuatro tipos de células, cada uno de los cuales sintetiza y secreta una hormona polipeptídica distinta: insulina en la célula beta (60%), glucagón en la célula alfa (25%), somatostatina en la célula D (10%) y polipéptido pancreático en la célula F (5%). Las células beta constituyen el tipo principal de células del páncreas. Determinados nutrientes y factores de crecimiento pueden estimular el crecimiento de células beta pancreáticas. Sin embargo, las vías de señalización mitógenas apropiadas en las células beta están relativamente sin definir. Esta incapacidad de definir estas importantes vías de señalización se debe al menos en parte a la falta de tecnologías eficaces de estudios de imagen.

[0004] El estado actual de los estudios de imagen en enfermedades del páncreas ha sido revisado recientemente por Kalra y col. Journal of Computer Assisted Topography 26:661-675. Entre las tecnologías revisadas se incluyen las exploraciones por TC, RM, ecografía endoscópica y PET. Heindel y col. (1975) describen quelatos de ^{99m}Tc como potenciales agentes radiofarmacéuticos de estudios de imagen.

Resumen

[0005] La presente descripción aborda al menos en parte algunas deficiencias de la técnica anterior al proporcionar nuevos conjugados antidiabéticos de DTPA útiles para estudios de imagen de la función de las células beta. A través de la unión de conjugados radiomarcados, como conjugados antidiabéticos de ^{99m}Tc-DTPA, por ejemplo, a receptores beta pancreáticos, detectables por gammagrafía, se supervisa la función pancreática. Se han sintetizado y evaluado cuatro conjugados antidiabéticos de DTPA. Los estudios en animales han demostrado que la DTPA-nateglinida y la DTPA-glipizida son aptas para realizar estudios de imagen selectivamente de células beta pancreáticas sin toxicidad aguda en las dosis dadas. Estos agentes son marcados con isótopos con el fin de valorar la función de las células beta en pacientes diabéticos o con insulinoma tanto antes como después del tratamiento. Estas composiciones son útiles para proporcionar un diagnóstico precoz así como para supervisar la respuesta de la enfermedad pancreática durante el tratamiento.

[0006] La presente invención puede describirse, por tanto, en algunas formas de realización como una composición que comprende ácido dietilentriaminpentaacético-nateglinida, ácido dietilentriaminpentaacético-glipizida, ácido dietilentriaminpentaacético-gliburida o ácido dietilentriaminpentaacético-glimepirida y un quelato de ion metálico, en el que el ion metálico se selecciona entre un emisor beta, un emisor gamma y Tc-99m, Cu-60-64, Ga-67, 68, Gd, Ho-166 o Re-187, 188. El uso de composiciones que comprenden metales o iones metálicos en los estudios de imagen *in vivo* de tejidos u órganos de mamíferos incluyendo órganos humanos es bien conocido en la técnica, y todos los usos de un metal apropiado según las reivindicaciones para un tipo particular de detección se contemplan en la presente descripción.

[0007] Las composiciones de la presente descripción pueden incluir, por tanto, metales apropiados para estudios de imagen con realce de contraste o para estudios de imagen de gammagrafía, PET, RM o incluso estudios de imagen de TC. El metal puede ser un emisor beta o gamma, o puede seleccionarse entre tecnecio (Tc-99m), galio (Ga-67, 68), cobre (Cu-60-64), gadolinio (Gd), holmio (Ho-166) u holmio (Re-187, 188).

[0008] El agente de quelación de las composiciones desveladas es ácido dietilentriaminpentaacético (DTPA).

[0009] Los agentes antidiabéticos de la invención desvelada se seleccionan entre nateglinida, glipizida, gliburida o glimepirida.

[0010] En ciertas formas de realización las composiciones de la presente invención pueden incluir cualquiera de los compuestos o elementos mencionados en cualquier combinación, e incluyen preferentemente ^{99m}Tc -DTPA-nateglinida, ^{99m}Tc -DTPA-glipizida, ^{99m}Tc -DTPA-gliburida o ^{99m}Tc -DTPA-glimepirida para estudios de imagen de gammagrafía.

[0011] Las composiciones según se describe en la presente memoria descriptiva son útiles en diversas aplicaciones, tanto diagnósticas como pronósticas y terapéuticas. De este modo, algunas formas de realización de la invención pueden describirse como procedimientos de estudios de imagen de un páncreas de mamífero que comprenden la administración al mamífero de una composición que comprende un agente antidiabético, un agente de quelación y un quelato de ion metálico según se describe anteriormente y la detección de una imagen del páncreas. Según se describe, la imagen puede ser una imagen de gammagrafía, una imagen de PET, una imagen de RM u otros tipos de imágenes conocidas en la técnica.

[0012] Entre los procedimientos de ejemplo se incluyen procedimientos de supervisión de la masa de las células beta pancreáticas o de la morfología en un mamífero, útiles para la supervisión del estado del páncreas en un sujeto sensible antes del inicio de una enfermedad pancreática, o la supervisión de la evolución de una enfermedad, o incluso procedimientos de supervisión del resultado de ciertas terapias durante el tratamiento o la atención de una enfermedad pancreática. Los procedimientos de la invención pueden usarse por tanto para llevar un seguimiento de la masa de las células beta, el número de células, la función o la infiltración de linfocitos en la masa de las células beta.

[0013] A lo largo de la presente descripción, salvo que el contexto indique lo contrario, se entiende que la palabra "comprender" o variaciones como "comprende" o "que comprende", significa "incluye, pero no se limita a" de manera que otros elementos que no se mencionan explícitamente pueden estar también incluidos. Además, salvo que el contexto indique lo contrario, el uso del término "un", "una" o "el" o "la" puede significar un objeto o elemento en singular, o puede referirse a una pluralidad, o a uno o más de dichos objetos o elementos.

Breve descripción de los dibujos

[0014] Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para ilustrar adicionalmente algunos aspectos de la presente invención. La invención puede comprenderse mejor con referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de formas de realización específicas presentadas en la presente memoria descriptiva.

[0015] La fig. 1 es un esquema de la síntesis de metal- $(^{99m}\text{Tc}, \text{Gd})$ DTPA-NGN2.

[0016] La fig. 2 es el espectro de ^1H -RMN de la Nateglinida.

[0017] La fig. 3 es el espectro de ^1H -RMN de la NGN-Et.

[0018] La fig. 4 es el espectro de ^1H -RMN de la NGN-EA.

[0019] La fig. 5 es el espectro de masas de la NGN-EA.

[0020] La fig. 6 es el espectro de ^1H -RMN de la NGN2.

[0021] La fig. 7 es el espectro de masas de la DTPA-NGN2.

[0022] La fig. 8 es un esquema de la síntesis de la DTPA-GLP.

[0023] La fig. 9 muestra los datos de ^1H -RMN de la Glipizida.

[0024] La fig. 10 es el espectro de ^1H -RMN de la Glizipida.

[0025] La fig. 11 muestra los datos de ^{13}C -RMN de la Glizipida.

[0026] La fig. 12 es el espectro de ^{13}C -RMN de la Glizipida.

[0027] La fig. 13 muestra los datos de ^1H -RMN de la DTPA-Glipizida.

[0028] La fig. 14 es el espectro de ^1H -RMN de la DTPA-Glipizida.

- [0029]** La fig. 15 muestra los datos de ^{13}C -RMN de la DTPA-Glipizida.
- [0030]** La fig. 16 es el espectro de ^{13}C -RMN de la DTPA-Glipizida.
- 5 **[0031]** La fig. 17 es el espectro de masas de la DTPA-Glipizida.
- [0032]** La fig. 18 es un esquema de la síntesis para la DTPA-Gliburida.
- 10 **[0033]** La fig. 19 muestra los datos de ^1H -RMN de la Gliburida.
- [0034]** La fig. 20 es el espectro de ^1H -RMN de la Gliburida.
- [0035]** La fig. 21 muestra los datos de ^{13}C -RMN de la Gliburida.
- 15 **[0036]** La fig. 22 es el espectro de ^{13}C -RMN de la Gliburida.
- [0037]** La fig. 23 muestra los datos de ^1H -RMN de la DTPA-Gliburida.
- 20 **[0038]** La fig. 24 es el espectro de ^1H -RMN de la DTPA-Gliburida.
- [0039]** La fig. 25 es el espectro de ^{13}C -RMN de la DTPA-Gliburida.
- [0040]** La fig. 26 es un esquema de la síntesis para la DTPA-GLMP.
- 25 **[0041]** La fig. 27 muestra los datos de ^1H -RMN de la GLMP.
- [0042]** La fig. 28 es un espectro de ^1H -RMN de la GLMP.
- 30 **[0043]** La fig. 29 muestra los datos de ^{13}C -RMN de la GLMP.
- [0044]** La fig. 30 es un espectro de ^{13}C -RMN de la GLMP.
- [0045]** La fig. 31 muestra los datos de ^1H -RMN de la DTPA-GLMP.
- 35 **[0046]** La fig. 32 es un espectro de ^1H -RMN de la DTPA-GLMP.
- [0047]** La fig. 33 muestra los datos de ^{13}C -RMN de la DTPA-GLMP.
- 40 **[0048]** La fig. 34 es un espectro de ^{13}C -RMN de la DTPA-GLMP.
- [0049]** La fig. 35 muestra los datos de ITLC para la Tc-DTPA-NGN2.
- [0050]** La fig. 36 muestra estudios de imagen nuclear de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-Nateglinida. Se sometieron a estudio de imagen ratas portadoras de tumor mamario con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (panel izquierdo) y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-NGN2 (panel derecho) (300 μCi , i.v.). Se presentan imágenes planas seleccionadas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-NGN2 5 y 50 minutos después de la inyección. La flecha indica el páncreas.
- 45 **[0051]** La fig. 37 es una imagen de una rara portadora de un tumor mamario sometida a estudio de imagen con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-NGN2 (300 μCi , i.v.) Se presentan imágenes planas seleccionadas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-NGN2 50 minutos después de la inyección. La flecha indica el páncreas.
- [0052]** La fig. 38 muestra imágenes de gammagrafía planas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA en ratas portadoras de tumor 13762 (300 μCi /rata, inyección i.v.).
- 55 **[0053]** La fig. 39 muestra imágenes de gammagrafía planas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-NGN (2) en ratas portadoras de tumor 13762 (300 μCi /rata, inyección i.v.).
- [0054]** La fig. 40 muestra imágenes de gammagrafía planas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-NGN (1) en ratas portadoras de tumor 13762 (300 μCi /rata, inyección i.v.).
- 60 **[0055]** La fig. 41 muestra imágenes de ratas portadoras de tumor mamario sometidas a estudio de imagen con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (panel izquierdo), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-NGN2 (panel central) y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-NGN2 con una dosis de bloqueo de 4 mg/kg de NGN2 (panel derecho) (300 μCi , i.v.). Se muestran imágenes planas seleccionadas 150

minutos después de la inyección.

[0056] La fig. 42 muestra imágenes de ratas portadoras de tumor mamario sometidas a estudio de imagen con ^{99m}Tc -DTPA (panel izquierdo), ^{99m}Tc -DTPA-NGN2 (panel central) y ^{99m}Tc -DTPA-NGN2 con una dosis de bloqueo de 4 mg/kg de NGN2 (panel derecho) (300 μCi , i.v.). Se muestran imágenes planas seleccionadas 150 minutos después de la inyección. La flecha indica el páncreas.

[0057] La fig. 43 muestra imágenes de gammagrafía planas de ^{99m}Tc -DTPA y ^{99m}Tc -DTPA-Glipizida (GLUCOTROL) en ratas (300 μCi /rata, inyección i.v.) 5 minutos después de la inyección.

[0058] La fig. 44 muestra imágenes de gammagrafía planas de ^{99m}Tc -DTPA y ^{99m}Tc -DTPA-Glipizida (GLUCOTROL) en ratas (300 μCi /rata, inyección i.v.) 15 minutos después de la inyección.

[0059] La fig. 45 muestra imágenes de gammagrafía planas de ^{99m}Tc -DTPA en conejos portadores de tumor VX2 (1 mCi/conejo, inyección i.v.).

[0060] La fig. 46 muestra imágenes de gammagrafía planas de ^{99m}Tc -DTPA-NGN en conejos portadores de tumor VX2 (1 mCi/conejo, inyección i.v.). P indica el páncreas.

[0061] La fig. 47 es una representación gráfica que compara la captación en el páncreas de ^{99m}Tc -DTPA y ^{99m}Tc -DTPA-NGN en ratas portadoras de tumor mamario ($n = 3$ /intervalo de tiempo, 20 μCi , IV, $p = 0,11$, 0,05 y 0,01).

[0062] La fig. 48 es una representación gráfica de la relación de densidad páncreas-músculo de ^{99m}Tc -DTPA y ^{99m}Tc -NGN en ratas portadoras de tumor mamario ($n = 3$ /intervalo de tiempo, 20 μCi /rata, IV, $p = 0,19$, 0,19 y 0,029).

Descripción detallada

[0063] La presente descripción proporciona composiciones para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades asociadas al páncreas que incluyen, pero no se limitan a, diabetes, pancreatitis, insulinoma, adenocarcinoma, tumor de los islotes, hipertrofia de los islotes en diabéticos e hiperinsulinemia basándose en el descubrimiento de composiciones y procedimientos para los estudios de imagen de células beta *in vivo* así como la administración de agentes de valor terapéutico específicamente para células beta pancreáticas.

[0064] La presente descripción se basa en el desarrollo de composiciones para direccionamiento basado en un mecanismo de células beta para estudios de imagen y fines terapéuticos. Entre las composiciones desveladas se incluye un agente antidiabético, un agente de quelación y un quelato de ion metálico según se describe anteriormente. Los autores de la presente invención han mostrado con éxito la visualización gammagráfica del páncreas en modelos animales de ratas y conejos usando dichas composiciones, que incluyen ^{99m}Tc -DTPA-nateglinida (NGN) y ^{99m}Tc -DTPA-glipizida.

[0065] Los agentes antidiabéticos de la presente descripción son preferentemente agentes que interactúan preferentemente con o se unen a receptores específicos en las células beta pancreáticas. Dichos agentes pueden unirse a los receptores de la sulfonilurea, lo que incluye SUR1, SUR2A y SUR2B, receptor de GLP-1, receptor de somatostatina, receptor de angiotensina II y/o receptor de bradicinina. Los agentes de la presente invención se seleccionan entre nateglinida, glipizida, gliburida y glimepirida.

[0066] Las composiciones acuosas de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de las composiciones descritas disueltas y/o dispersadas en un soporte farmacéuticamente aceptable y/o medio acuoso. Las frases "farmacéuticamente y/o farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y/o composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica y/u otra desfavorable cuando se administra a un animal y/o un ser humano, según resulte apropiado.

[0067] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "soporte farmacéuticamente aceptable" incluye todos y/o cualesquiera de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y/o antifúngicos, agentes isotónicos y/o de retardo de la absorción y/o similares. El uso de dichos medios y/o agentes para sustancias farmacéuticas activas es bien conocido en la técnica. A excepción de cuando cualquier medio y/o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, su uso se contempla en las composiciones. También pueden incorporarse en las composiciones ingredientes activos suplementarios.

[0068] Entre los soportes acuosos pueden incluirse agua, soluciones alcohólicas/acuosas, soluciones salinas, vehículos parenterales como cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, etc. Entre los vehículos intravenosos pueden incluirse líquidos y reabastecedores de nutrientes. Entre los conservantes pueden incluirse agentes antimicrobianos,

antioxidantes, agentes de quelación y gases inertes. El pH y la concentración exacta de los diversos componentes en el compuesto farmacéutico se ajustan según parámetros bien conocidos.

[0069] Para los fines de la presente descripción, los iones metálicos preferidos son generalmente los que, según se conoce en la técnica, son útiles para técnicas de estudios de imagen como gammagrafía, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada. Entre los iones metálicos útiles para quelación en composiciones y usos de agente de contraste de RM de tipo T1 paramagnético pueden incluirse cationes divalentes y trivalentes de metales seleccionados entre hierro, manganeso, cromo, cobre, níquel, gadolinio, erbio, europio, disprosio y holmio. Entre los quelatos de iones metálicos útiles generalmente para estudios de imagen con radionúclidos y en composiciones y usos radioterapéuticos pueden incluirse metales seleccionados entre galio, germanio, cobalto, calcio, rubidio, itrio, tecnecio, rutenio, renio, indio, iridio, platino, talio y samario. Entre los iones metálicos útiles en radioterapia con captura neutrónica pueden incluirse boro y otros con secciones transversales nucleares grandes. Entre los iones metálicos útiles en composiciones y usos de contraste para ecografía y contraste radiológico puede incluirse, siempre que alcancen concentraciones adecuadas en el sitio, cualquiera de los iones metálicos enumerados anteriormente, y en particular, pueden incluirse iones metálicos de número atómico al menos igual al del hierro.

[0070] Las composiciones se proporcionan con una marca. Pueden usarse varias marcas radiactivas, según resulte adecuado para una aplicación en particular. Por ejemplo, puede preferirse una marca de ^{99m}Tc para estudios de imagen de gammagrafía, ^{61}Cu - para estudios de imagen de PET, gadolinio para RM y ^{188}Re (^{166}Ho -) para aplicaciones radioterapéuticas internas. Los iones metálicos de la presente invención son tal como se expone en las reivindicaciones.

[0071] Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar formas de realización preferidas de la invención. Debe observarse entre los expertos en la materia que las técnicas desveladas en los ejemplos que se ofrecen a continuación representan técnicas que, según ha descubierto el autor de la invención, funcionan bien en la práctica de la invención, y así pueden considerarse a la hora de constituir modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia, a la vista de la presente descripción, deben observar que pueden realizarse muchos cambios en las formas de realización específicas que se desvelan y obtener aún un resultado igual o similar sin apartarse de las reivindicaciones.

Ejemplo 1

Síntesis de DTPA-Nateglinida (DTPA-NGN)

[0072] Se sintetizó DTPA-nateglinida en un procedimiento en dos etapas. En la fig. 1 se muestra el esquema de la síntesis.

Etapas 1. Síntesis de análogo de aminoetilamida de nateglinida

[0073] Se disolvió nateglinida (3,1742 g, 10 mmol) en 20 ml de alcohol etílico. Se añadió cloruro de tionilo (5,1 ml, 70 mmol) gota a gota a la solución. Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche y se evaporó el disolvente a presión reducida. Las fig. 2 y 3 muestran el ^1H -RMN de la nateglinida y su forma estérica.

[0074] Se añadieron alcohol etílico (20 ml) y etilendiamina (3,4 ml, 50 mmol). Se agitó la mezcla durante toda la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el sólido en cloroformo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). Se secó la capa de cloroformo sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró el disolvente y se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un análogo de aminoetilamida de nateglinida como un sólido blanco (3,559 g, rendimiento del 99%). Las fig. 4 y 5 muestran el ^1H -RMN y la espectrometría de masas del análogo de aminoetilamida de nateglinida.

Etapas 2. Síntesis de DTPA-Nateglinida

[0075] Se disolvió un análogo de aminoetilamida de nateglinida (359,5 mg, 1,0 mmol) en DMSO (anhidro, 10 ml). Se añadieron DTPA-dianhídrido (178,7 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (279 μL , 2,0 mmol) a la solución y se calentó la mezcla a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar, se añadió agua (8 ml) y solución de bicarbonato de sodio 1 N (8 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se dializó la fase acuosa con membrana (Pm CO < 500) durante 2 días. Se recogió DTPA-NGN (413,9 mg, rendimiento del 87,7%) como un sólido blanco después de liofilización. Las fig. 6 y 7 muestran el ^1H -RMN y la espectrometría de masas de la DTPA-Nateglinida.

Ejemplo 2

Síntesis de la DTPA-Glipizida (DTPA-GLP)

[0076] Se disolvió glipizida (445,5 mg, 1,0 mmol) en DMSO (anhidro, 10 ml). A continuación se añadió amida de sodio (76,03 mg, 2,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min. Se disolvió DTPA-dianhídrido (357,32 mg, 1,0 mmol) en DMSO (anhidro, 10 ml). A continuación se añadió amida de sodio (76,03 mg, 2,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió DTPA-dianhídrido (357,32 mg, 1,0 mmol) disuelto en 5 ml de DMSO (anhidro) y se agitó la mezcla durante 4 horas. A la mezcla se le añadió agua (10 ml), seguido por solución de hidróxido de sodio 1 N (3 ml) y se agitó durante 2 horas. Se filtró el sólido y se lavó con agua. Este material de partida recuperado fue de 142,6 mg (32%) después de secado al vacío. Se dializó la fase acuosa con membrana (Pm CO < 500) durante 2 días. Se recogió DTPA-GLP (506,6 mg, rendimiento del 61,7%) como un sólido blanco después de liofilización. En la fig. 8 se muestra el esquema de la síntesis. Las fig. 9 a 17 muestran el espectro de ^1H -, ^{13}C -RMN y la asignación y la espectrometría de masas de DTPA-glipizida.

Ejemplo 3

15 Síntesis de la DTPA-Gliburida (DTPA-GLB)

[0077] Se disolvió gliburida (494,0 mg, 1,0 mmol) en DMSO (anhidro, 5 ml). A continuación se añadió amida de sodio (195,0 mg, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió DTPA-dianhídrido (357,32 mg, 1,0 mmol) disuelto en 5 ml de DMSO (anhidro) y se agitó la mezcla durante 22 horas. A la mezcla de color verde oscuro se le añadió agua (10 ml), seguido por solución de hidróxido de sodio 1 N (5 ml) y se agitó durante 2 horas. Se filtró el sólido y se lavó con agua. Este material de partida recuperado fue de 88,9 mg (18%) después de secado al vacío. Se dializó la fase acuosa con membrana (Pm CO < 500) durante 2 días. Se recogió DTPA-LB (695,5 mg, rendimiento del 80%) como un sólido blanco después de liofilización. El esquema de la síntesis se muestra en la fig. 18. Las fig. 19 a 25 muestran el espectro de ^1H -, ^{13}C -RMN y la asignación de gliburida y DTPA-gliburida.

Ejemplo 4

Síntesis de DTPA-Glimepirida (DTPA-GLMP)

[0078] Se disolvió glimepirida (490,6 mg, 1,0 mmol) en DMSO (anhidro, 10 ml). A continuación se añadió amida de sodio (195,0 mg, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió DTPA-dianhídrido (357,32 mg, 1,0 mmol) disuelto en 5 ml de DMSO (anhidro) y se agitó la mezcla durante 18 horas. A la mezcla de color marrón oscuro se le añadió agua (10 ml), seguido por solución de hidróxido de sodio 1 N (5 ml) y se agitó durante 2 horas. Se filtró el sólido y se lavó con agua. Se dializó la fase acuosa con membrana (Pm CO < 500) durante 2 días. Se recogió DTPA-GLMP (782,3 mg, rendimiento del 90,3%) como un sólido blanco después de liofilización. El esquema de la síntesis se muestra en la fig. 27. Las fig. 28 a 34 muestran el espectro de ^1H -, ^{13}C -RMN y la asignación de glimepirida y DTPA-glimepirida.

40 Ejemplo 5

Conjugados antidiabéticos de DTPA con radiomarca

[0079] Se llevó a cabo la radiosíntesis de agentes antidiabéticos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA añadiendo la cantidad requerida de agentes antidiabéticos de DTPA (5 a 10 mg) y cloruro de estaño (II) (SnCl_2 , 100 μg) y pertecnetato ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$, 5 mCi). Se valoró la pureza radioquímica mediante radio-TLC (Bioscan, Washington, D.C.) usando acetato de amonio:metanol 1 M (4:1) como eluyente. Se realizó cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), equipada con un detector de Nal y un detector UV (254 nm), en una columna de permeación de gel (Biosep SEC-S3000, 7,8 x 300 mm, Phenomenex, Torrance CA) usando una velocidad de flujo de 1,0 ml/min. El eluyente era LiBr al 0,1% en solución salina con tampón de fosfato (PBS 10 mM, pH = 7,4). La pureza radioquímica fue < 96% para los cuatro agentes. En la fig. 35 se muestran los datos de radio-TLC de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-nateglinida.

Ejemplo 6

55 Estudios de imagen de gammagrafía:

[0080] Los estudios de imagen de gammagrafía en roedores se realizaron del modo siguiente:

[0081] En ratas Fischer 344 hembra (150-175 g) (Harlan Sprague-Dawley, Inc., Indianápolis, IN) se inocularon subcutáneamente en la pata derecha células de cáncer de mama (10^6 células/rata) a partir de la línea celular 13762 NF (conocida como línea de células de cáncer de mama inducido por DMBA). Se realizaron estudios de imagen de gammagrafía en serie el día 14 después de la inoculación. Se obtuvieron imágenes planas a las 0,5 y las 2 horas después de la inyección de 300 μCi de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-NGN o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-GLP a través de la vena caudal. A los grupos de control se les suministró $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA. Los estudios de imagen se realizaron con una gammacámara

de Digirad (2020tc Imager, San Diego, CA) equipada con un colimador de orificios en paralelo de baja energía. El campo visual es de 20 cm x 20 cm con un borde de 1,3 cm. La resolución espacial intrínseca es de 3 mm y la matriz es de 64 x 64. El sistema se diseña para una imagen plana con una sensibilidad de 56 recuentos/segundo (rps)/MBq y una resolución espacial de 7,6 mm. Las fig. 36 a 44 muestran que el páncreas podía visualizarse con ^{99m}Tc-DTPA-nateglinida (NGN) o con ^{99m}Tc-DTPA-glipizida en ratas normales y ratas portadoras de tumor.

[0082] *Los estudios de imagen de gammagrafía en conejos se realizaron del modo siguiente:*

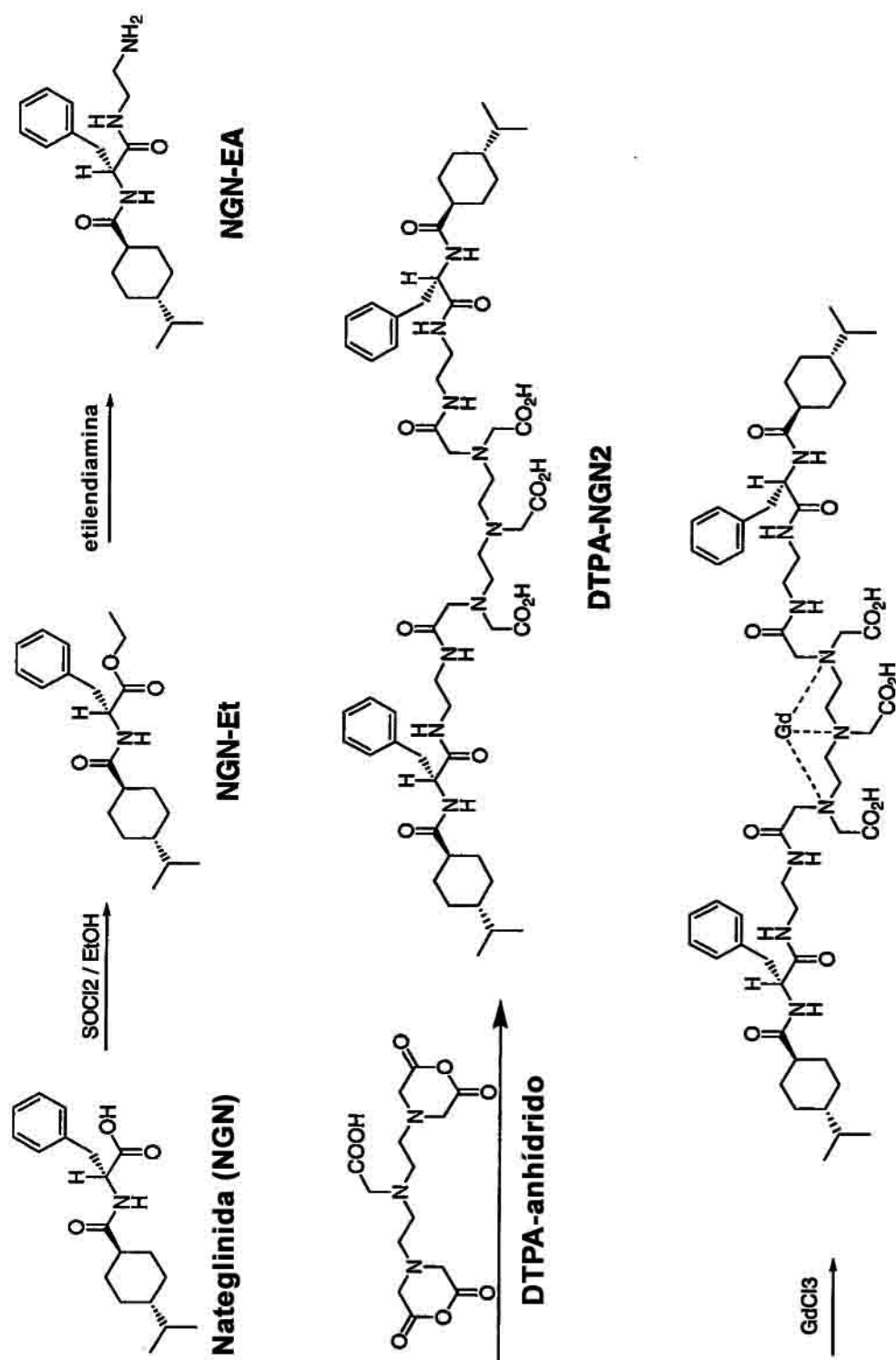
[0083] En conejos blancos de Nueva Zelanda machos (n = 4) (Raynichols Rabbitry, Lumberton, TX) se inocularon células VX-2 (carcinoma epidermoide de mama en conejos). En el día 14 después de la inoculación, se realizaron estudios de imagen de gammagrafía con ^{99m}Tc-DTPA-NGN (1 mCi, i.v.). Se usó la región de interés perfilada por ordenador para analizar las relaciones entre diana y no diana. Las fig. 45 y 46 muestran que el páncreas podía visualizarse con ^{99m}Tc-DTPA-nateglinida (NGN). Las fig. 47 y 48 muestran que la captación en el páncreas era mayor que en los grupos de control.

[0084] En resumen, los datos de los estudios de imagen demostraron que el páncreas puede ser sometido a estudio de imagen con nateglinida y glipizida radiomarcadas. Así, pueden valorarse los cambios en la captación en el páncreas usando este marcador molecular específico.

[0085] Todas las composiciones y procedimientos desvelados y reivindicados en la presente memoria descriptiva pueden realizarse y ejecutarse sin experimentación indebida a la vista de la presente descripción. Aunque las composiciones y procedimientos de la presente invención se han descrito en términos de formas de realización preferidas, será evidente para los expertos en la materia que pueden aplicarse variaciones en las composiciones y/o procedimientos y en las etapas o en la secuencia de etapas de los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva sin apartarse de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para estudios de imagen de un páncreas que comprende ácido dietilentriaminpentaacético-nateglinida, ácido dietilentriaminpentaacético-glipizida, ácido dietilentriaminpentaacético-gliburida o ácido dietilentriaminpentaacético-glimepirida y un quelato de ion metálico, en el que el ion metálico se selecciona entre:
5 un emisor beta;
un emisor gamma; y
Tc-99m, Cu-60-64, Ga-67,68, Gd, Ho-166 o Re-187,188.
- 10 2. La composición según la reivindicación 1, en la que el ion metálico es eficaz para estudios de imagen con realce de contraste cuando la composición es administrada a un mamífero durante su uso.
3. La composición según la reivindicación 1, definida además como ^{99m}Tc-DTPA-nateglinida, ^{99m}Tc-DTPA glipizida,
15 ^{99m}Tc-DTPA-gliburida o ^{99m}Tc-DTPA-glimepirida.
4. Un procedimiento de estudios de imagen de un páncreas de mamífero que comprende la administración al mamífero de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y la detección de una imagen del páncreas.
- 20 5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que la imagen es una imagen de gammagrafía, una imagen de PET o una imagen de RM.
6. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que la composición comprende ^{99m}Tc-DTPA- nateglinida.
- 25 7. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que el procedimiento de estudios de imagen es un procedimiento de supervisión de la masa de las células beta pancreáticas o de la morfología en un mamífero.

**Figura 1**

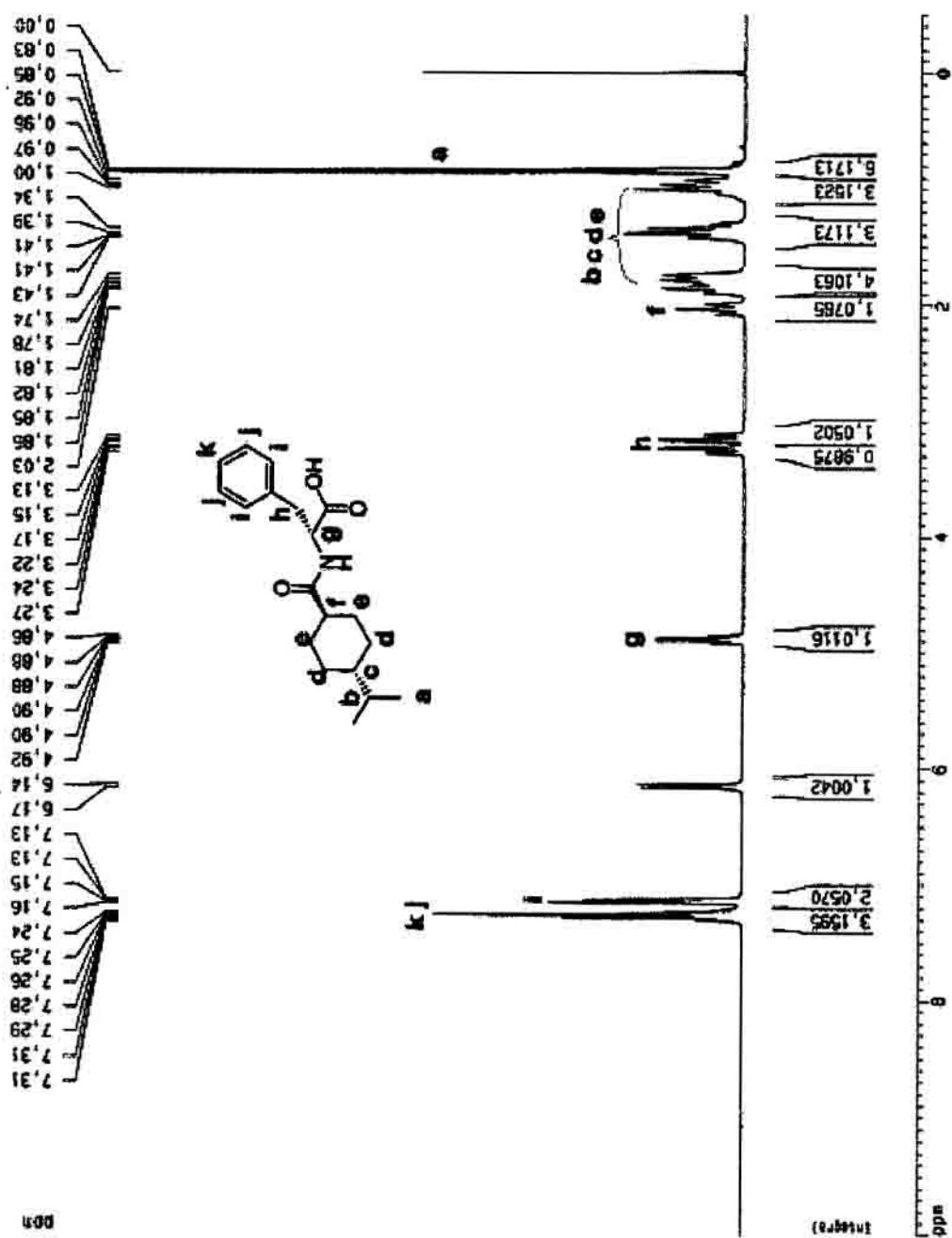


Figura 2

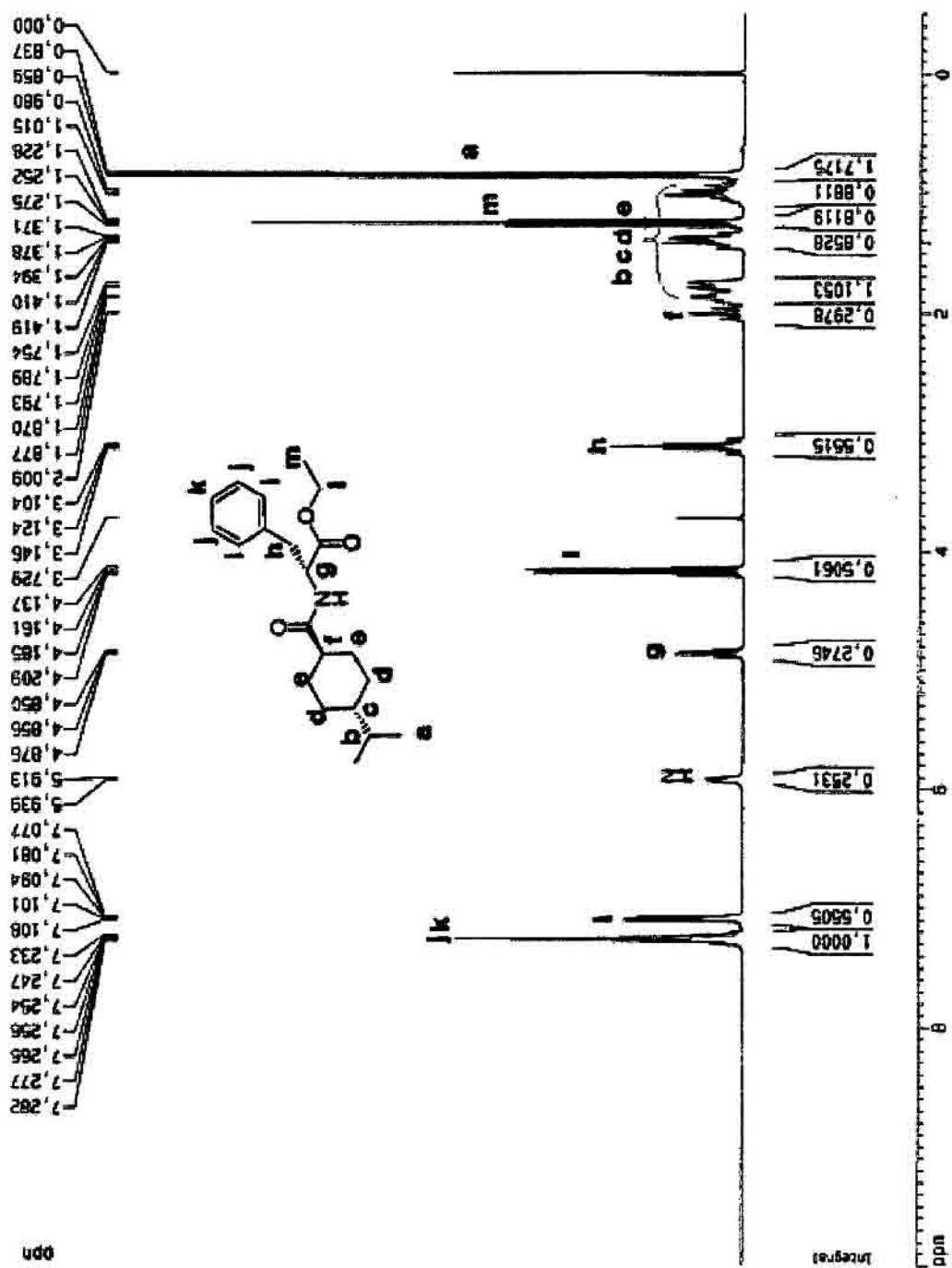


Figura 3

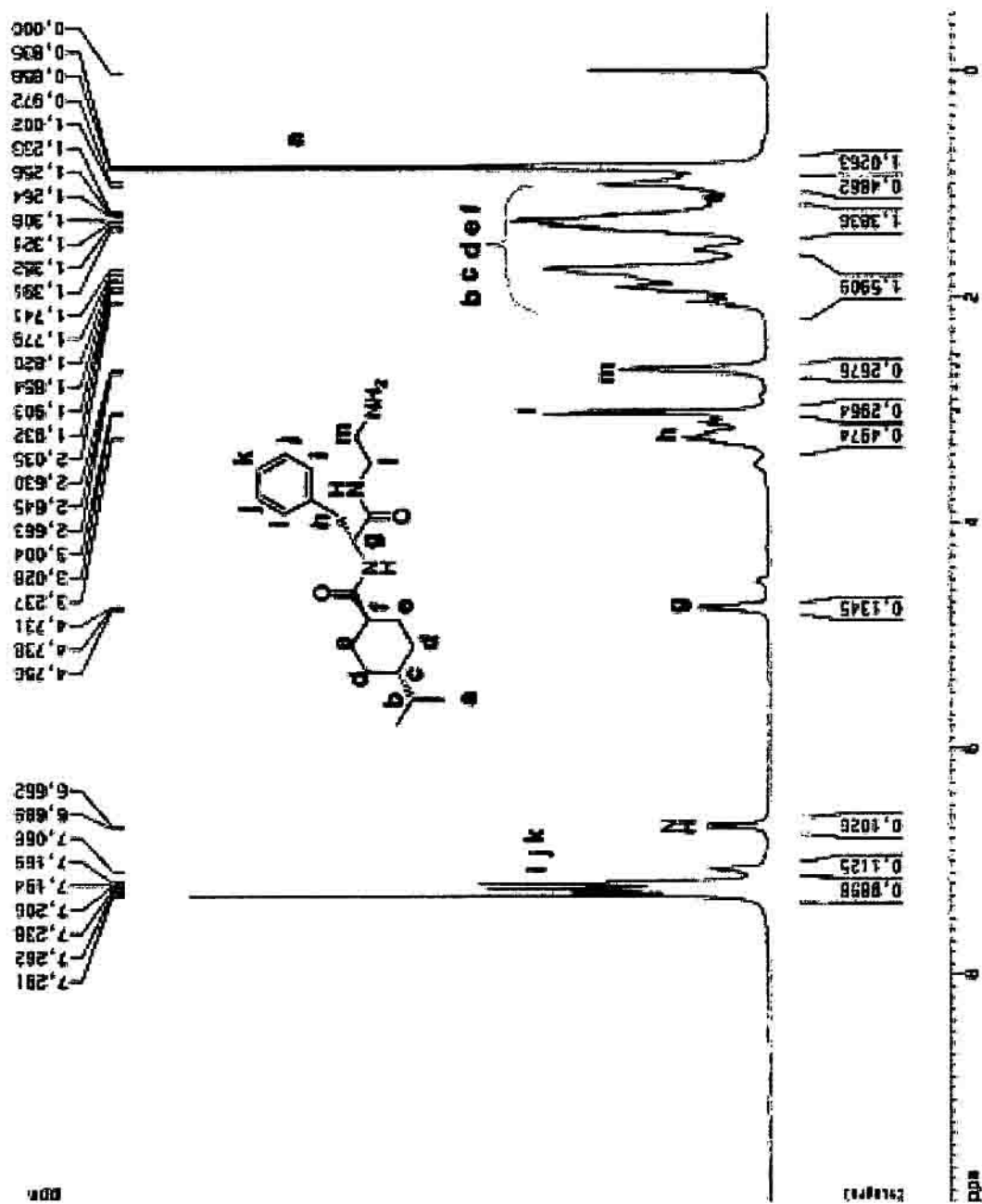


Figura 4

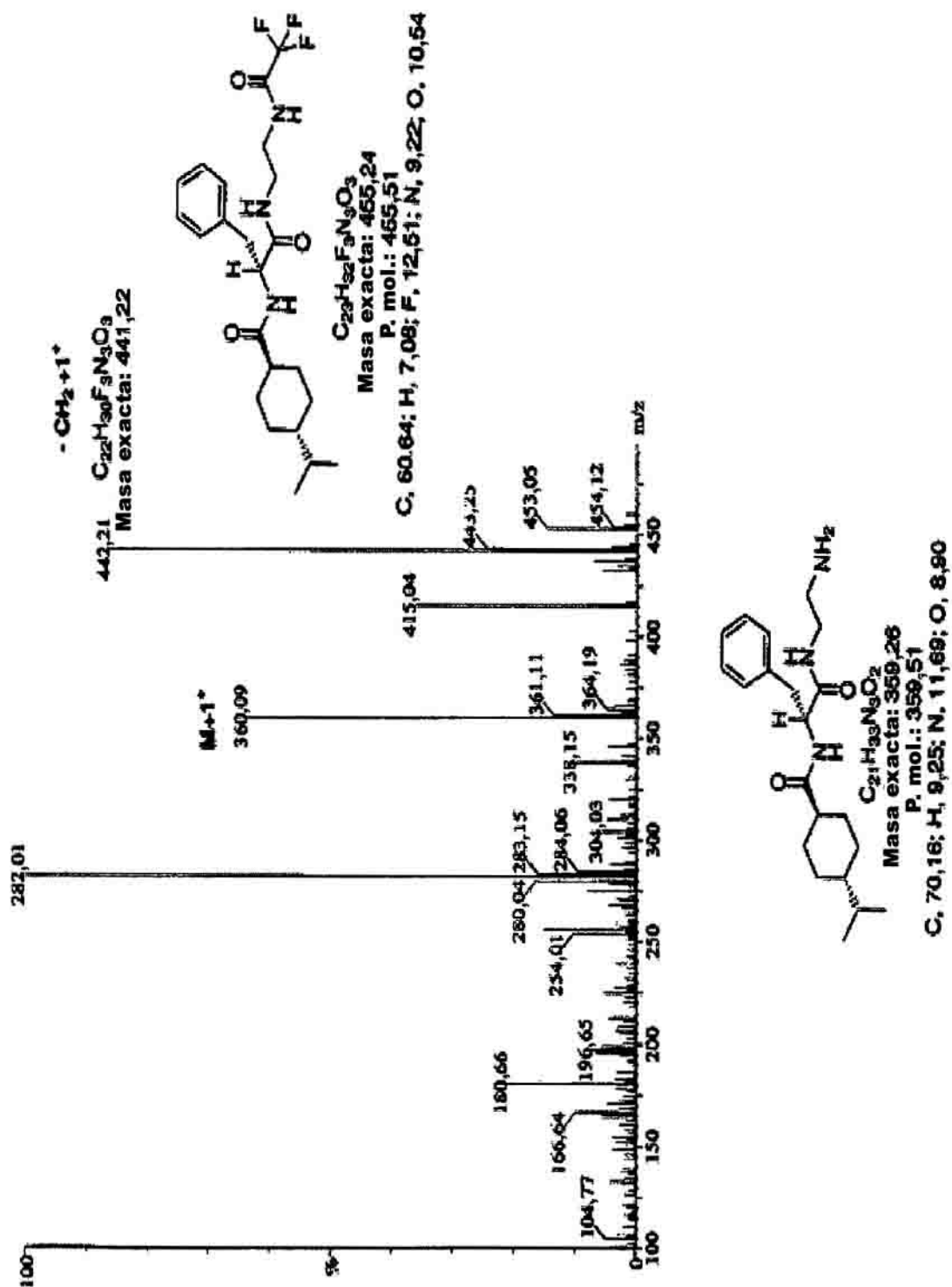


Figura 5

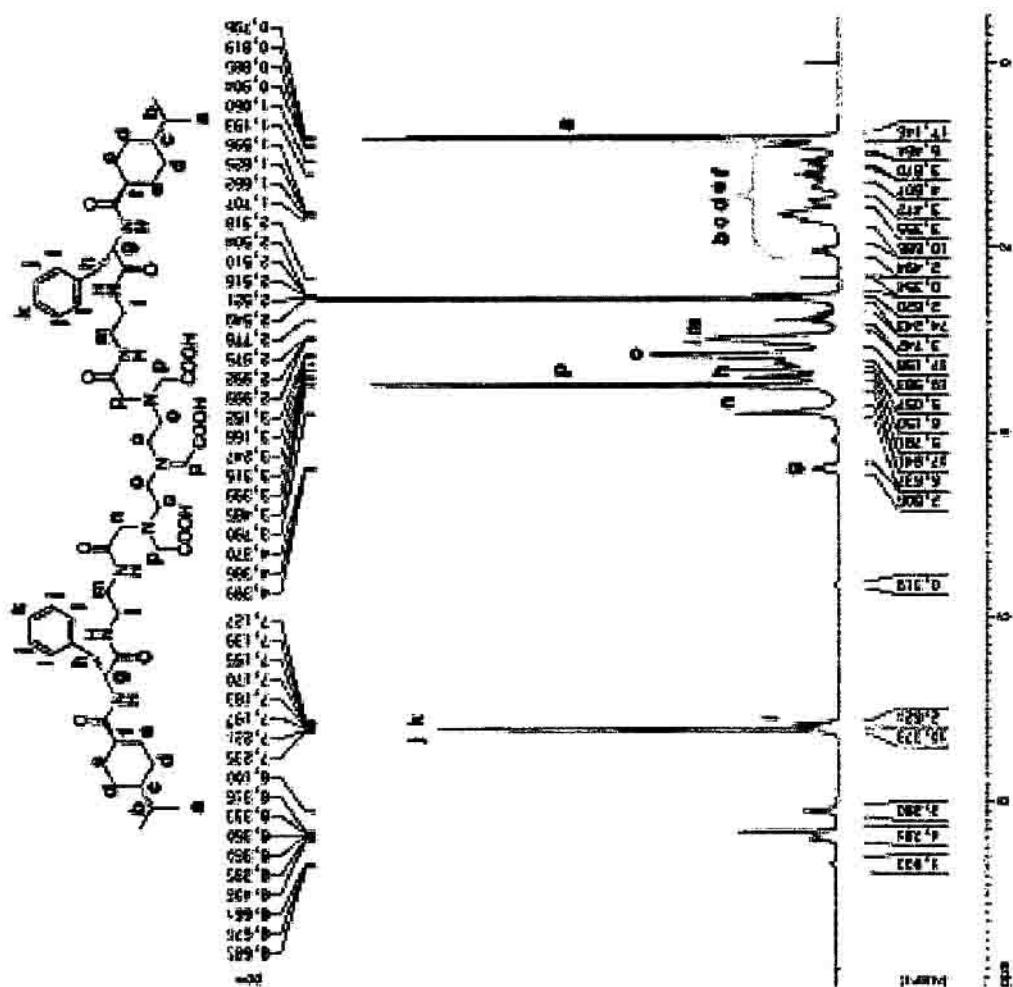
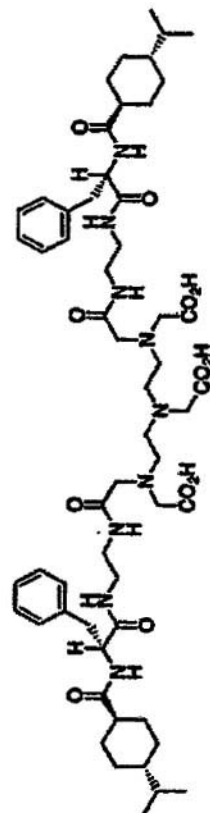
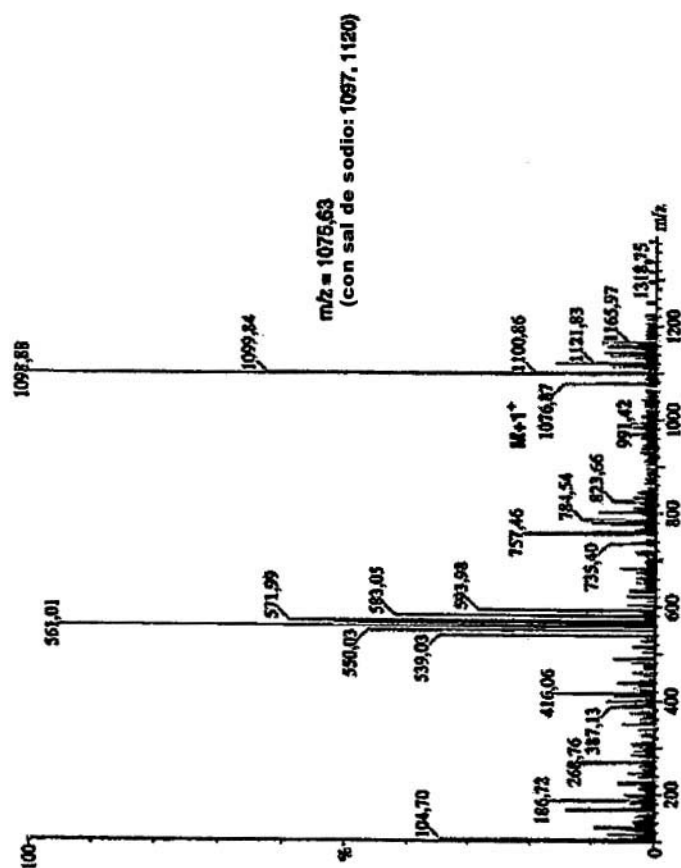


Figura 6



$C_{68}H_{103}N_9O_{12}$
 Masa exacta: 1076.63
 P. mol.: 1076.33
 C. 62.49; H. 7.98; N. 11.71; O. 17.84

Figura 7

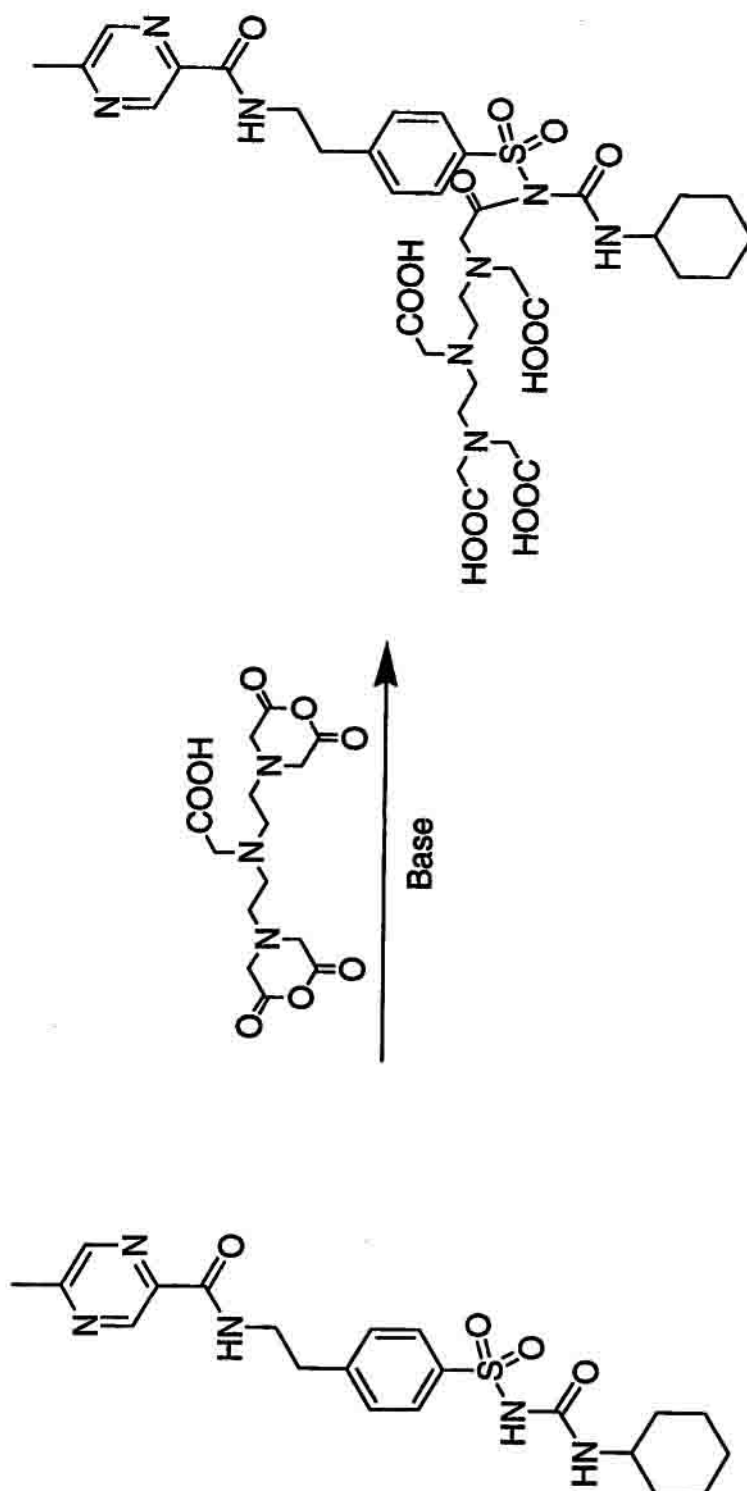
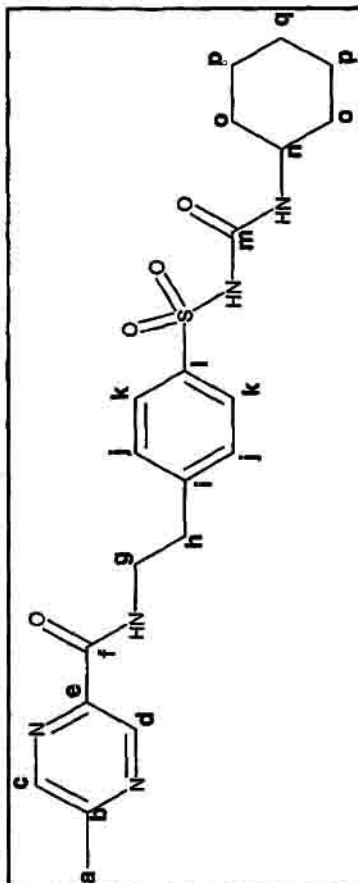


Figura 8



Observado		Calcd.	
ppm(DMSO-d6)		ppm	
8,85 (d, 1H, J=1,1Hz)	d	9,07 (1H)	d
8,42 (d, 1H, J=1,1Hz)	c	8,70 (1H)	c
7,64 (d, 2H, J=8,4Hz)	k	7,88 (2H)	k
7,29 (d, 2H, J=8,4Hz)	j	7,40 (2H)	j
3,42 (t, 2H, J=7,2Hz)	g	3,29 (2H)	g
3,11(m, 1H)	n	3,58 (1H)	n
2,80 (t, 2H, J=7,2Hz)	h	2,81 (2H)	h
2,41 (s, 3H)	a	2,35 (3H)	a
1,38-1,49 (m, 4H)	o	1,51 (4H)	o
0,87-1,10 (m, 6H)	p,q	1,29 (6H)	p,q

Figura 9

Figura 10

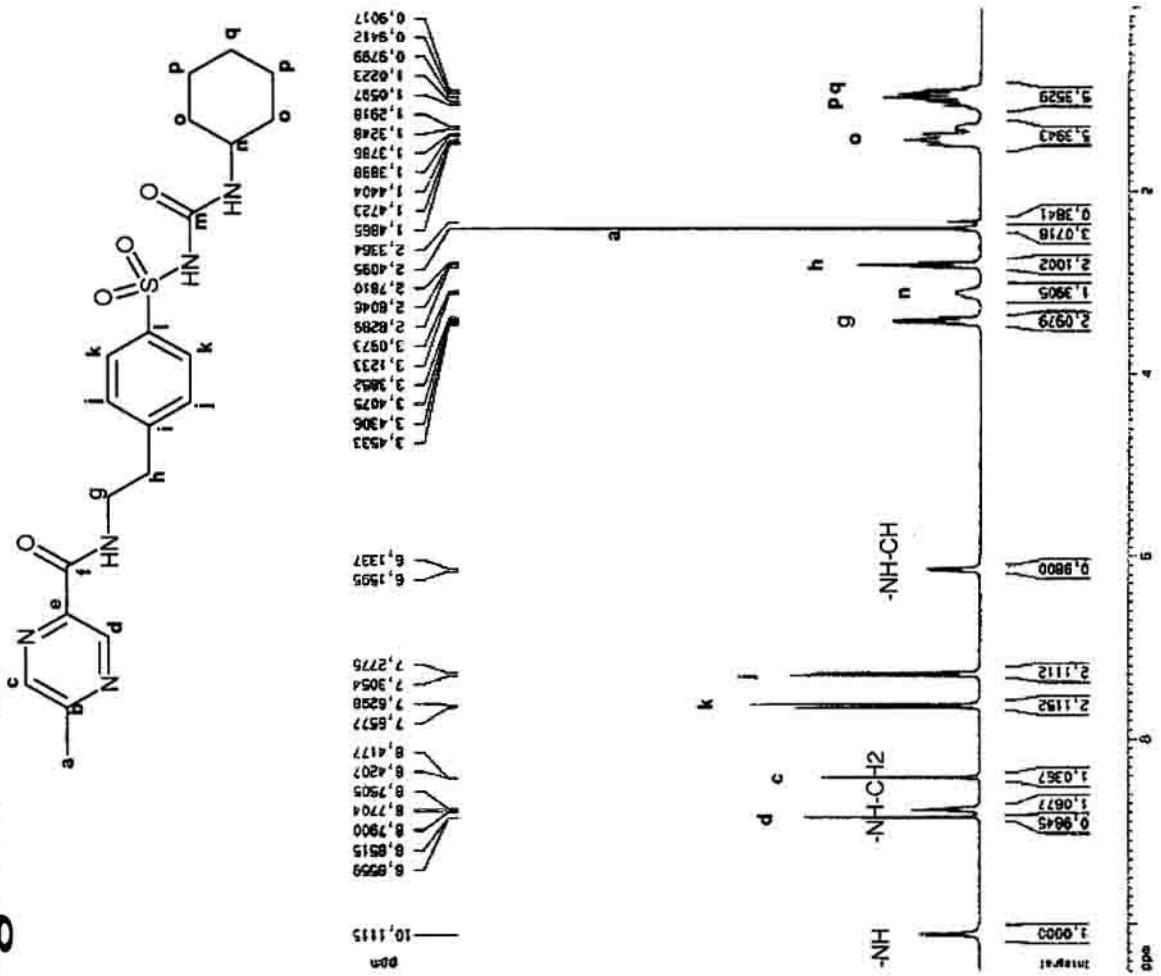
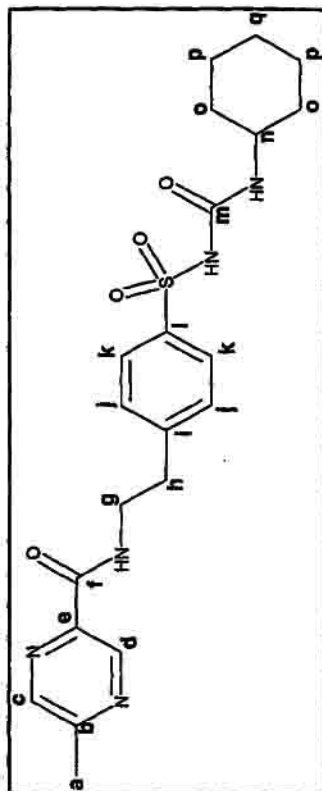


Figura 11

Observado			Calcd.
ppm			ppm
163,9	f		167,1
157,7	m		162
151,3	b		156,5
146	i		143,4
143,6	d		143,3
143,2	c		142,9
142,9	e		142
139	l		136,5
130 (2C)	j		128,2 (2C)
128,1 (2C)	k		125,4 (2C)
48,9	n		46,9
40,6	g		44,2
35,6	h		37,2
33 (2C)	o		32,7 (2C)
25,8	q		27,1
25 (2C)	p		21,6 (2C)
22,1	a		20,9
			a

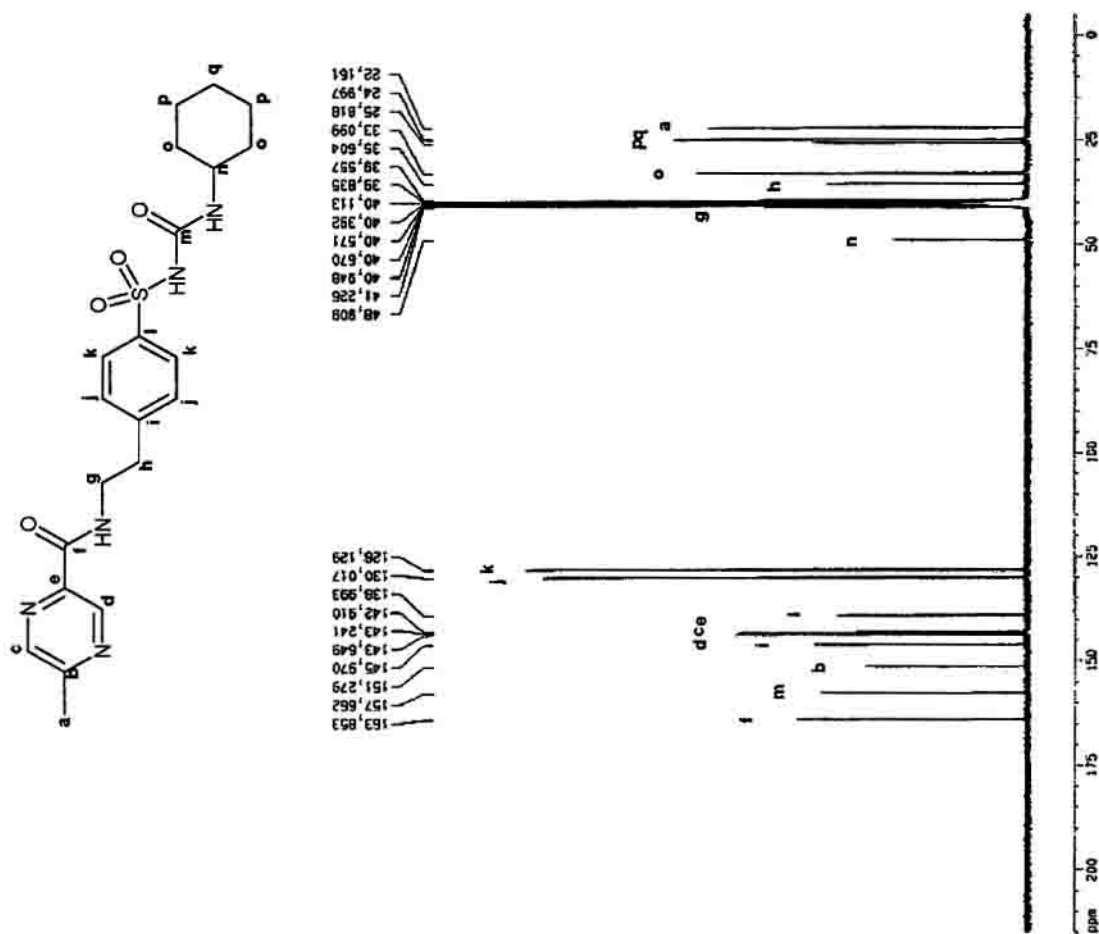
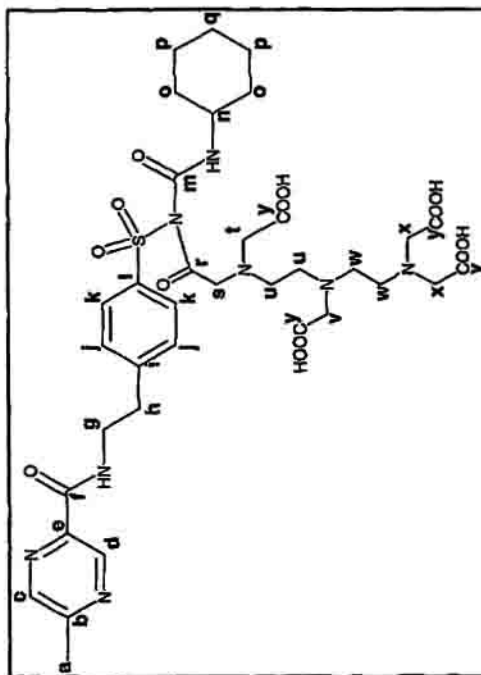
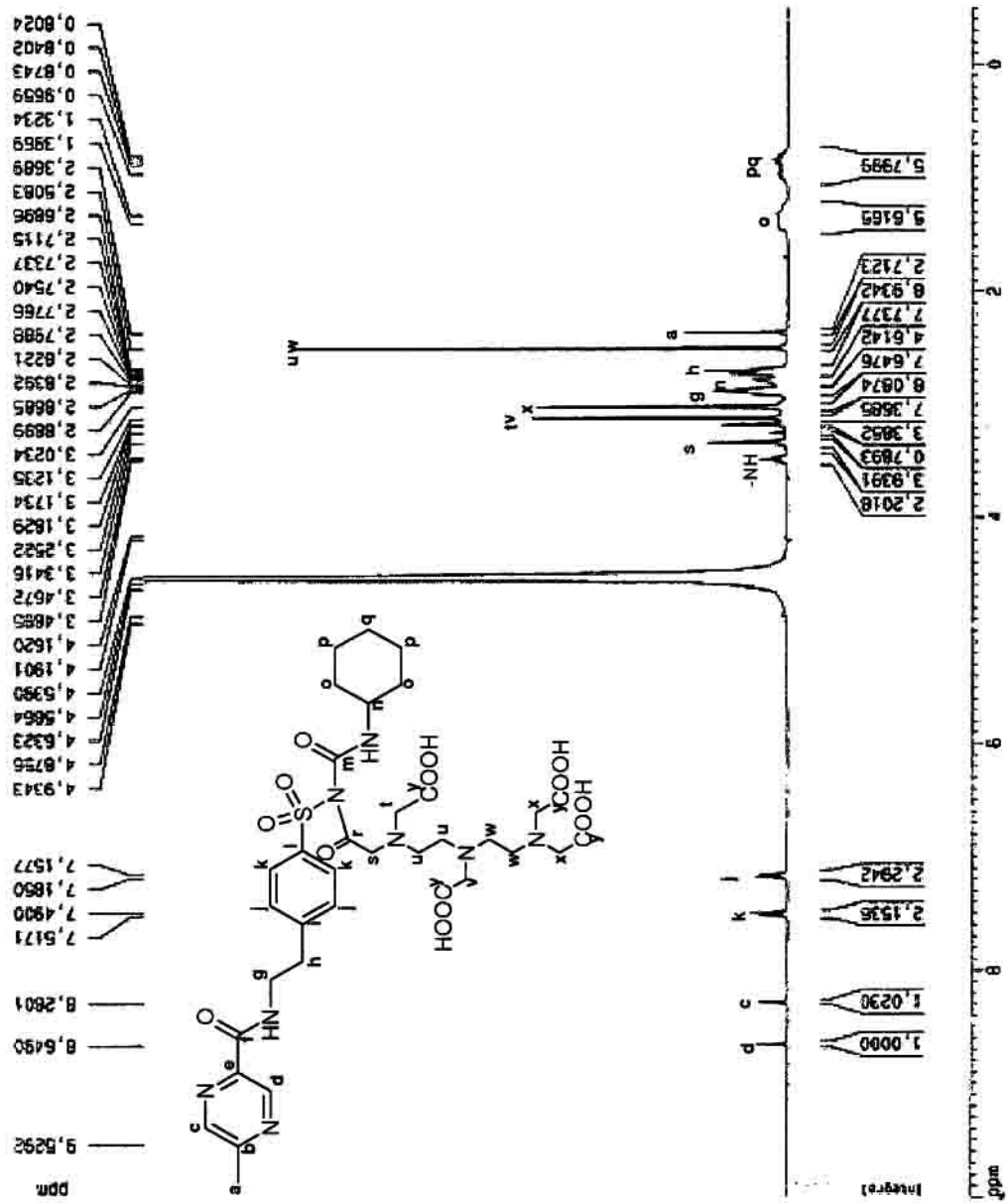
Figura 12

Figura 13



Observado		Calcd.	
ppm		ppm	
8,65 (s, 1H)	d	9,07	d
8,28 (s, 1H)	c	8,7	c
7,50 (d, 2H, J=8,2Hz)	2k	7,88 (2H)	2k
7,17 (d, 2H, J=8,2Hz)	2j	7,40 (2H)	2j
3,34 (s, 2H)	2s	3,58	n
3,12 (s, 4H)	2t, 2v	3,30 (8H)	2t, 2v, 4x
3,02 (s, 4H)	4x	3,29 (2H)	2g
2,89 (t, 2H, J=6,5Hz)	2g	3,25 (2H)	2s
2,75-2,83 (m, 1H)	n	2,81 (2H)	2h
2,71 (t, 2H, J=6,5Hz)	2h		
2,51 (s, 8H)	4u, 4w	2,46 (8H)	4u, 4w
2,36 (s, 3H)	3a	2,35 (3H)	3a
1,30-1,40 (m, 4H)	4o	1,51 (4H)	4o
0,77-1,01 (m, 6H)	4p, 2q	1,29 (6H)	4p, 2q

Figura 14



Observado			Calcd. (monómero)
ppm			ppm
179,5 (4C)	4y		176 (4C)
177,9	r		170,7
165,8	f		167,9
161,7	m		160
157,9	b		156,5
144,6	i		143,4
143,5	d		143,3
142,2	c		142,9
142	e		142
141,5	l		136,5
129,6 (2C)	2j		128,2 (2C)
126,7 (2C)	2k		125,4 (2C)
59,1 (2C)	2x		59,1
58,6 (2C)??	2u, 2w		58,8 (2C)
56,4	v		58,4
52,9	t		52,7
51,4	s		52,4 (2C)
49,4	n		52,0 (2C)
40,7	g		46,9
39,2 (4C)??	2o		44,9
34,9	h		37,2
33,1	q		32,7 (2C)
25,5	p		27,1
24,8	p		21,6 (2C)
21	a		20,9

Figura 15

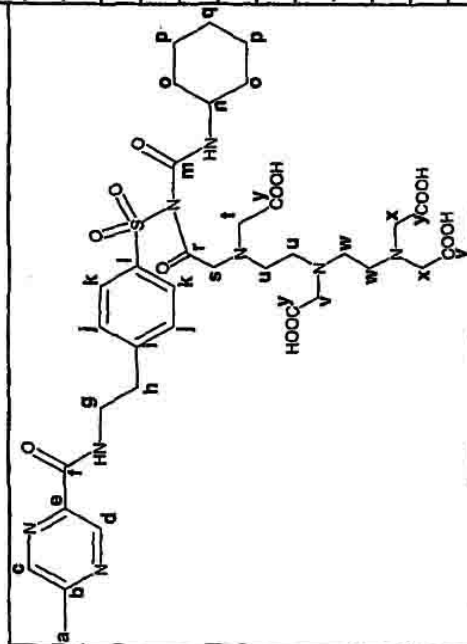
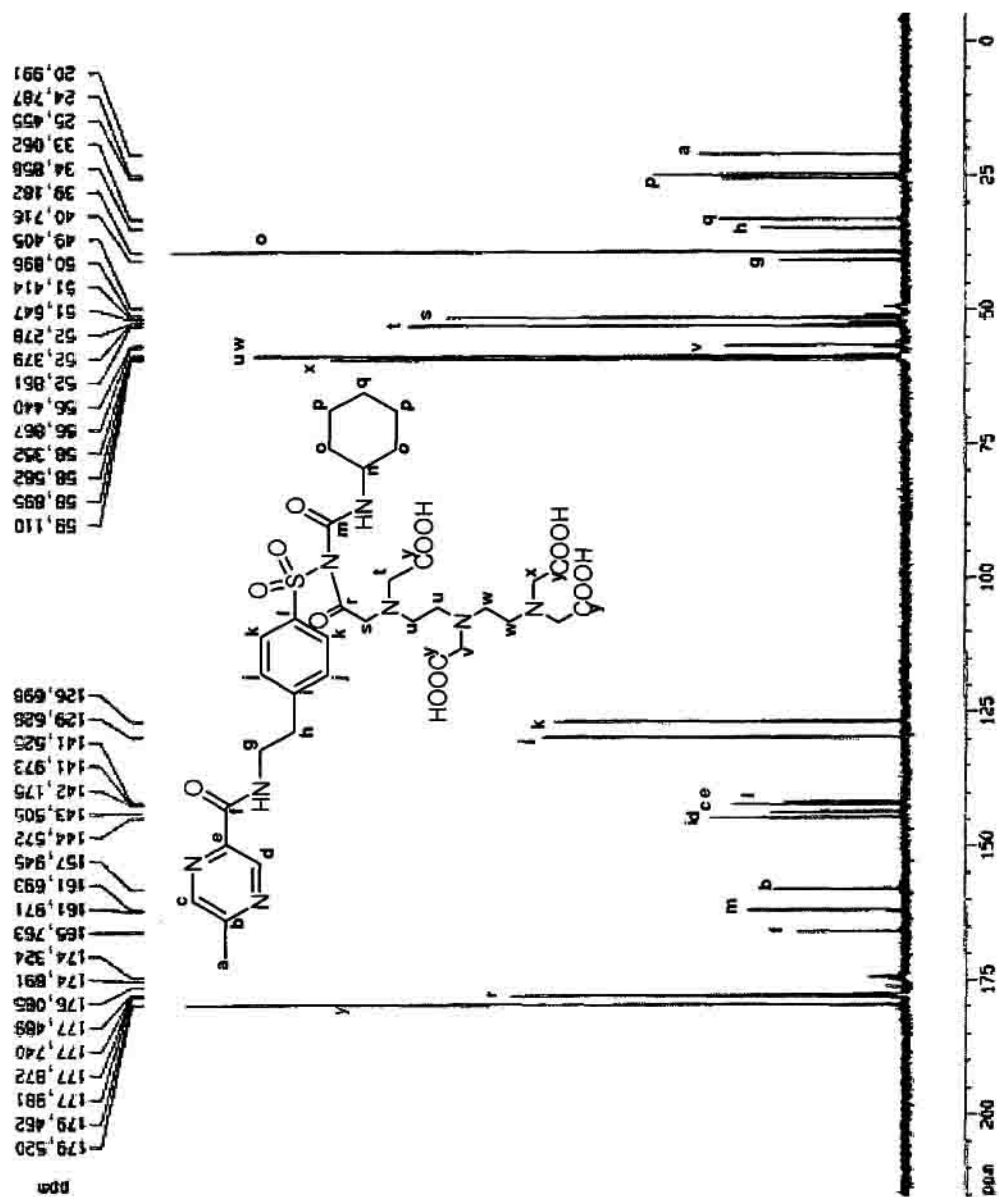


Figura 16



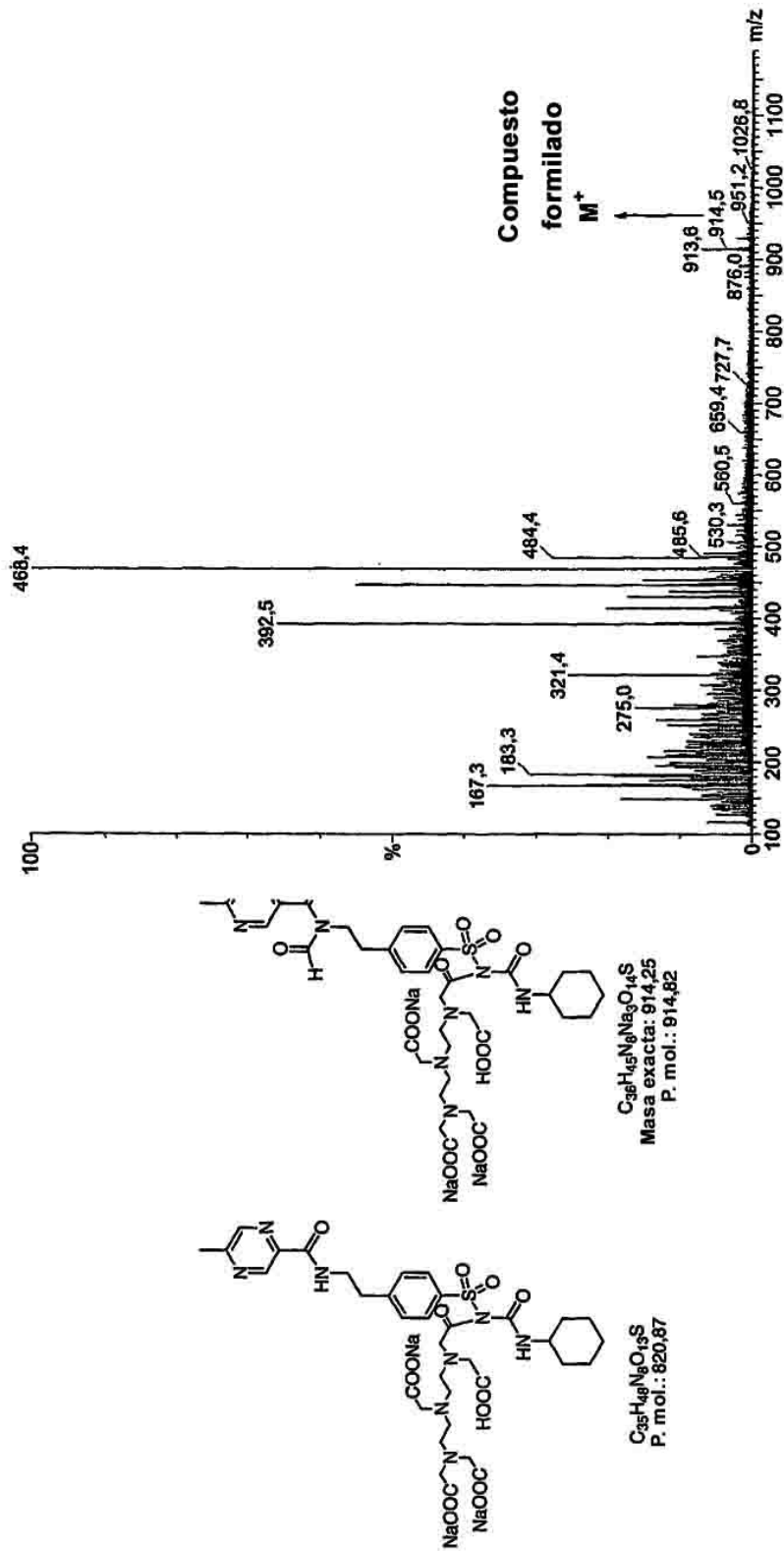
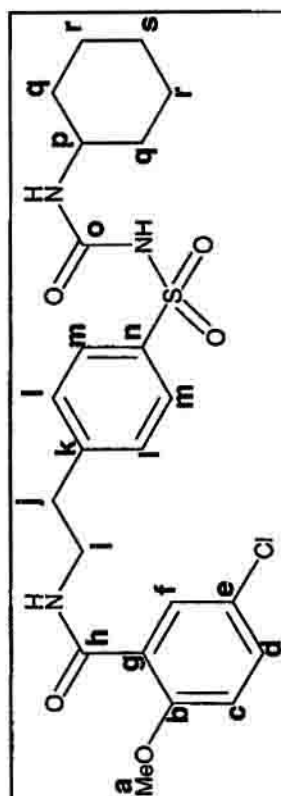


Figura 17





Observado		Calcd.
ppm(DMSO-d6)		ppm
10,29 (s, 1H)	NH	
8,25 (t, 1H, J=5,6Hz)	NH	
7,84 (d, 2H, J=8,4Hz)	m	7,88 (2H) m
7,64 (d, 1H, J=2,8Hz)	f	7,85 (1H) f
7,50 (dxd, 1H, J=8,8, 2,8Hz)	c	7,41 (1H) d
7,49 (d, 2H, J=8,4Hz)	i	7,40 (2H) i
7,15 (d, 1H, J=8,8Hz)	d	6,89 (1H) c
6,32 (d, 1H, J=7,8Hz)	NH	
3,80 (s, 3H)	a	3,73 (3H) a
3,55 (q, 2H, J=6,8Hz)	i	3,58 (1H) p
3,20-3,30 (m, 1H)	p	3,53 (2H) i
2,94 (t, 2H J=6,9Hz)	j	2,85 (2H) j
1,53-1,66 (m, 4H)	q	1,51 (4H) q
1,46-1,50 (m, 1H)	r,s	1,29 (6H) r,s
1,04-1,27 (m, 5H)	r,s	

Figura 19

Figura 20

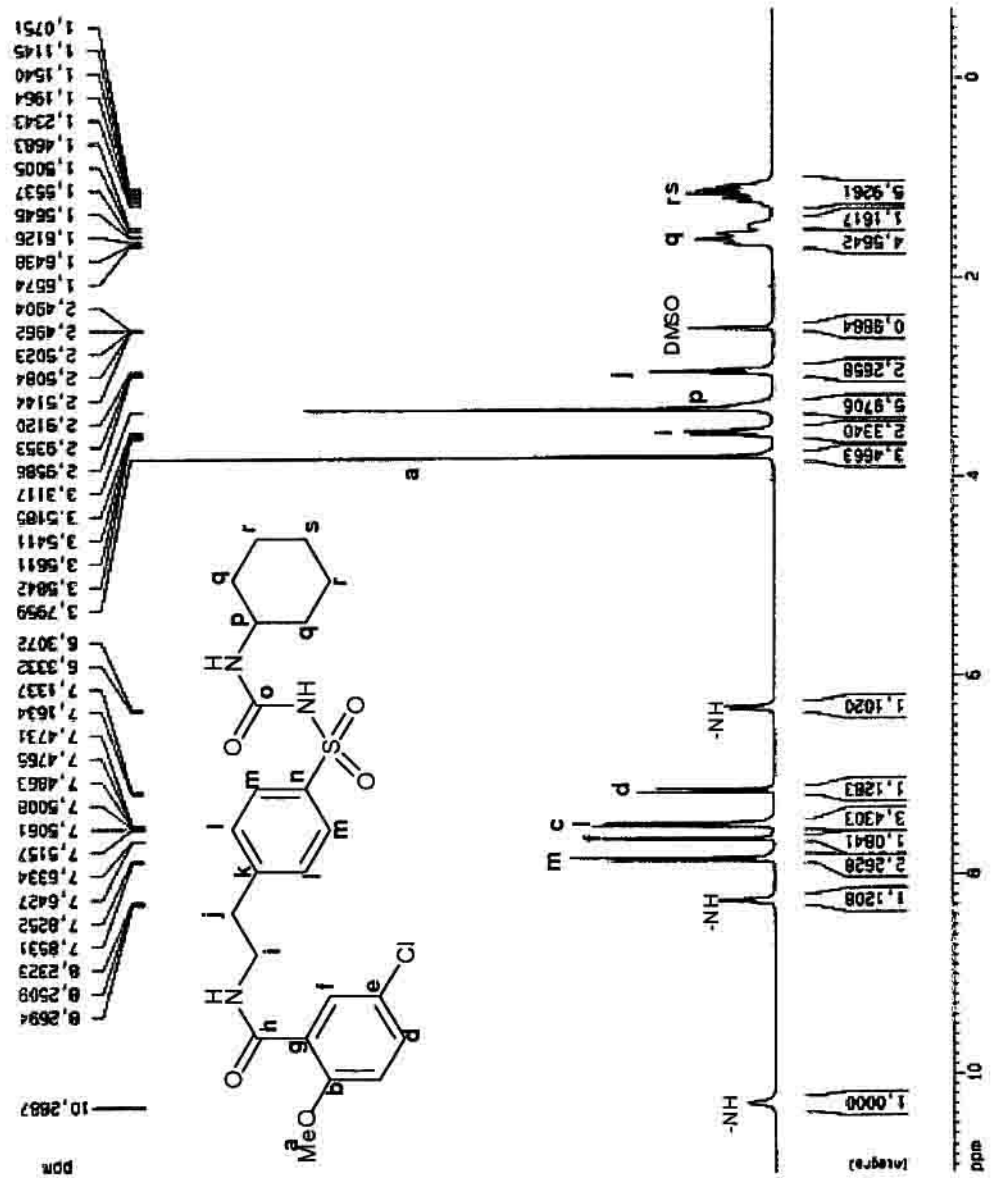
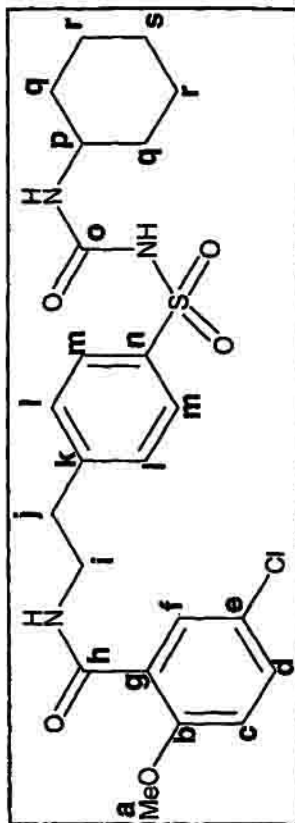
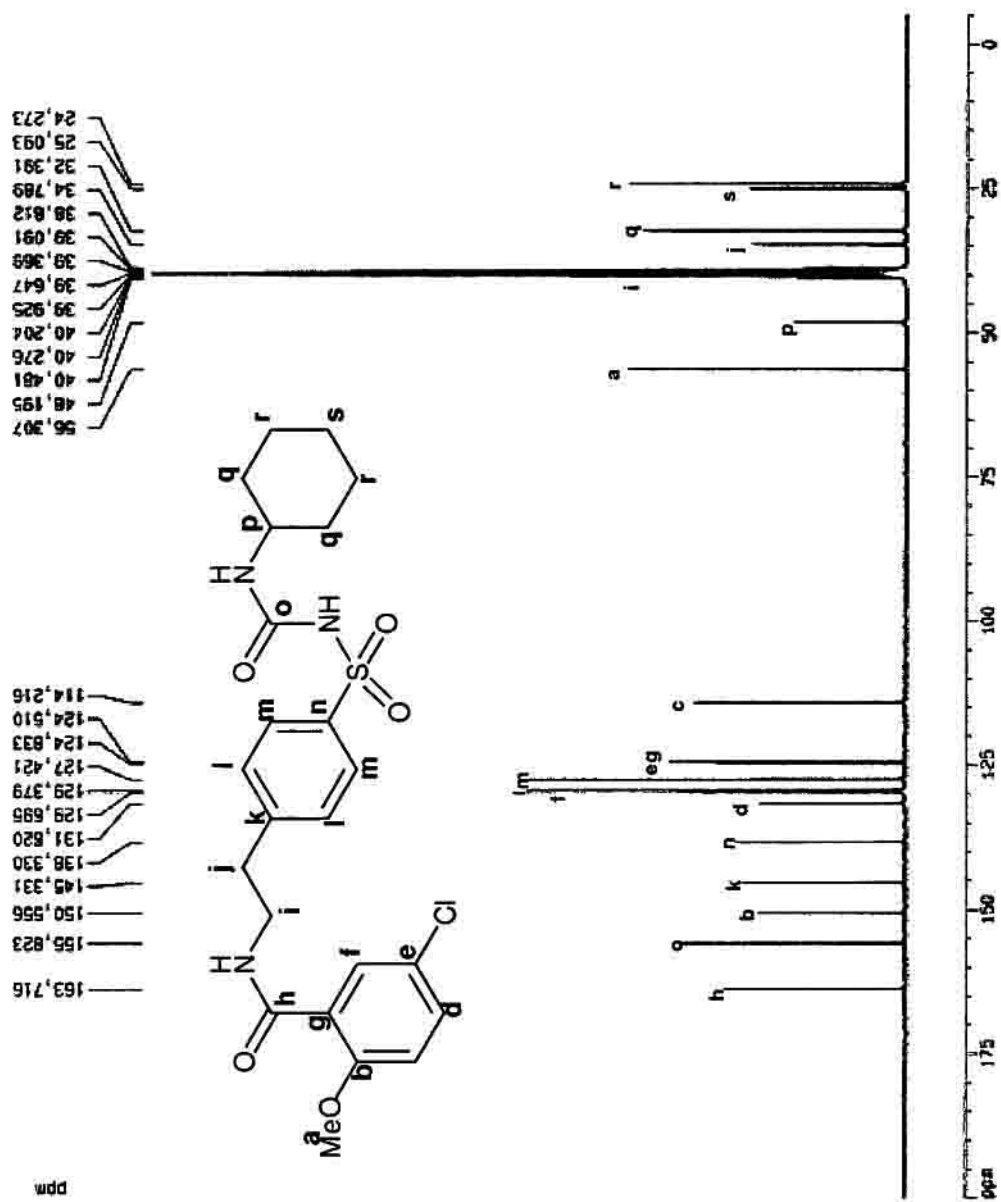


Figura 21

Observado			Calcd.	
ppm			ppm	
163,7		h	167	h
155,8		o	162	o
150,6		b	158,9	b
145,3		k	143,4	k
138,3		n	136,5	n
131,6		d	133,3	d
129,7		f	128,7	f
129,4 (2C)		l	128,2 (2C)	l
127,4 (2C)		m	126,2	e
124,8		e	125,4 (2C)	m
124,5		g	120,5	g
114,2		c	115,6	c
56,3		a	55	a
48,2		p	46,9	p
40,3		i	45,7	i
34,8		j	37,2	j
32,4 (2C)		q	32,7 (2C)	q
25,1		s	27,1	s
24,3 (2C)		r	21,6 (2C)	r

Figura 22



ppm			ppm
7,62 (d, 2H, J=8,4Hz)	m		7,88 (2H)
7,45 (d, 1H, J=2,7Hz)	f		7,85 (1H)
7,33 (dxd, 1H, J=9,0Hz, J'=2,7Hz)	d		7,41 (1H)
7,28 (d, 2H, J=8,4Hz)	l		7,40 (2H)
6,91 (d, 1H, J=9,0Hz)	c		6,89 (1H)
3,94 (q, 1H, J=6,9Hz)	i		3,73 (3H)
3,60 (s, 3H)	a		3,58 (1H)
3,55 (m, 1H)	p		3,53 (2H)
3,37 (s, 2H)	z		
3,26 (s, 4H)	b'		
3,17 (s, 2H)	x		3,30 (8H)
3,08 (s, 2H)	u		3,25 (2H)
2,95-3,01 (m, 4H)	v		2,46 (8H)
2,80-2,90 (m, 4h)	w		
2,74-2,84 (m, 2H)	j		2,95 (2H)
1,30-1,60 (m, 4H)	q		1,51 (4H)
0,85-1,10 (m, 6H)	r, s		1,29 (6H)

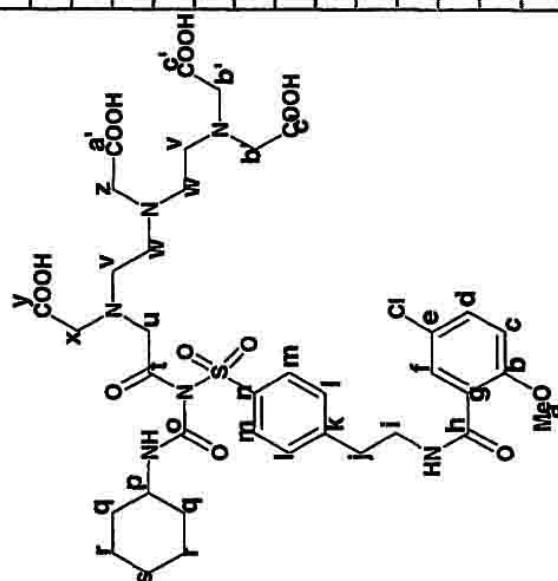
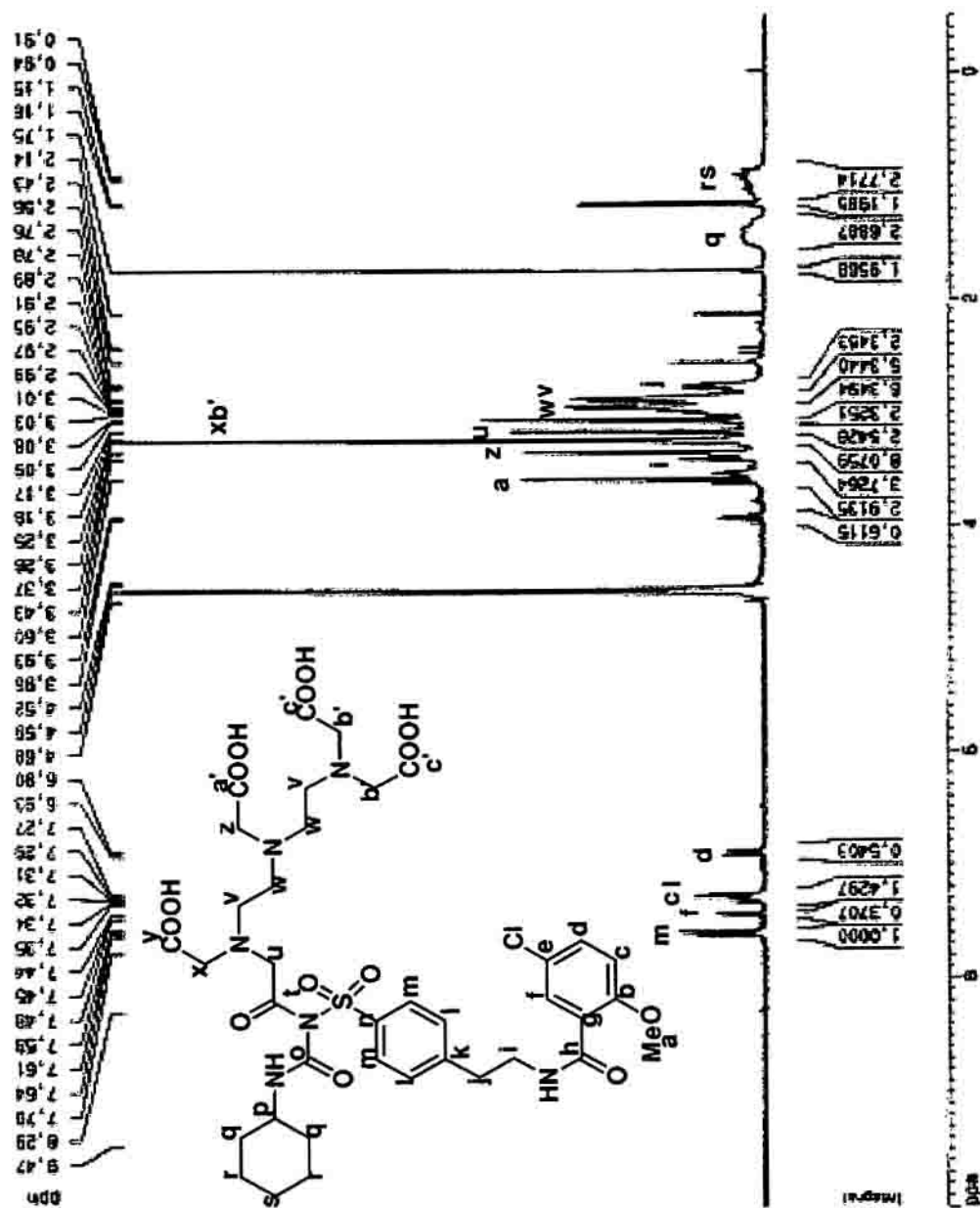
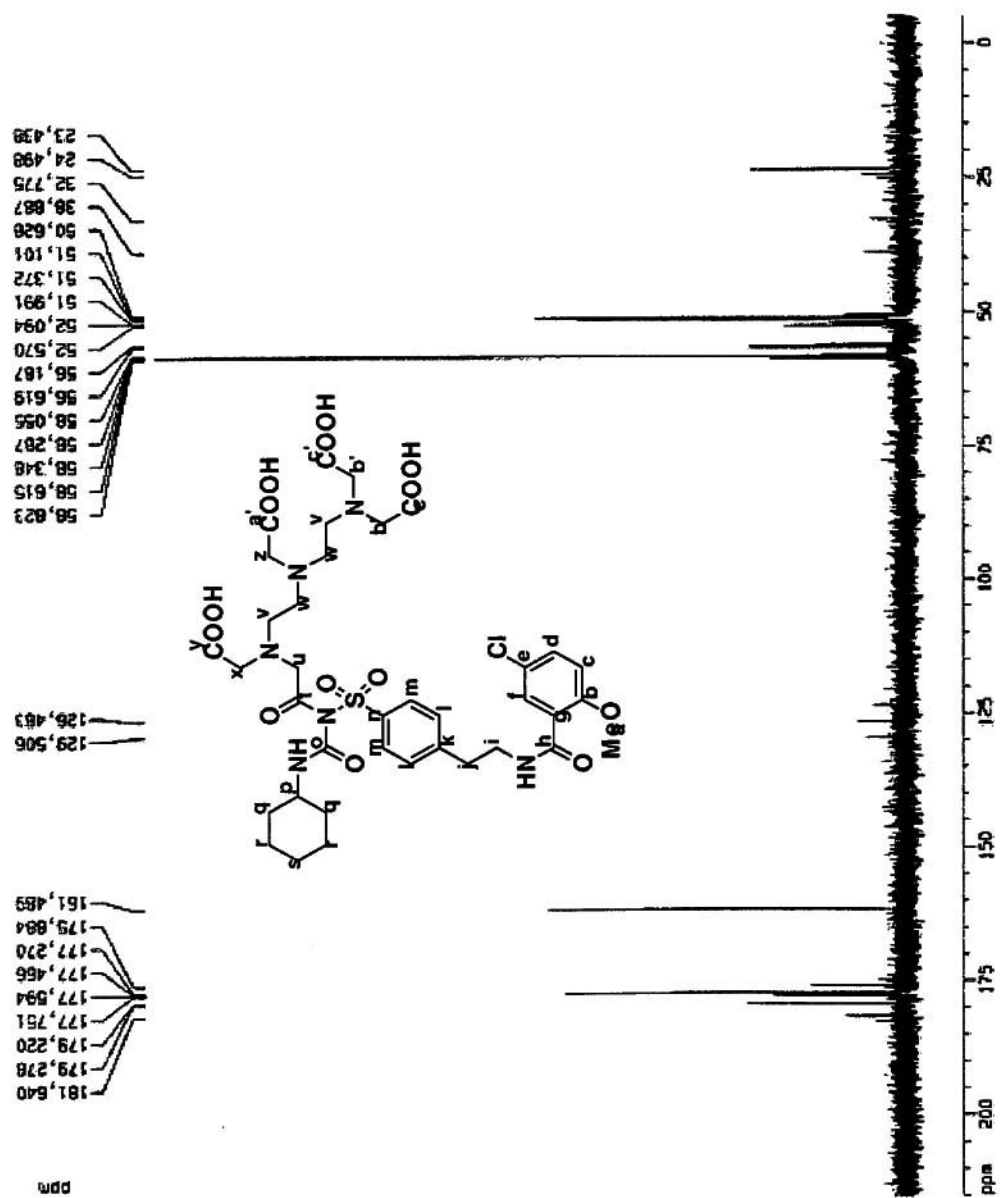


Figura 23

Figura 24





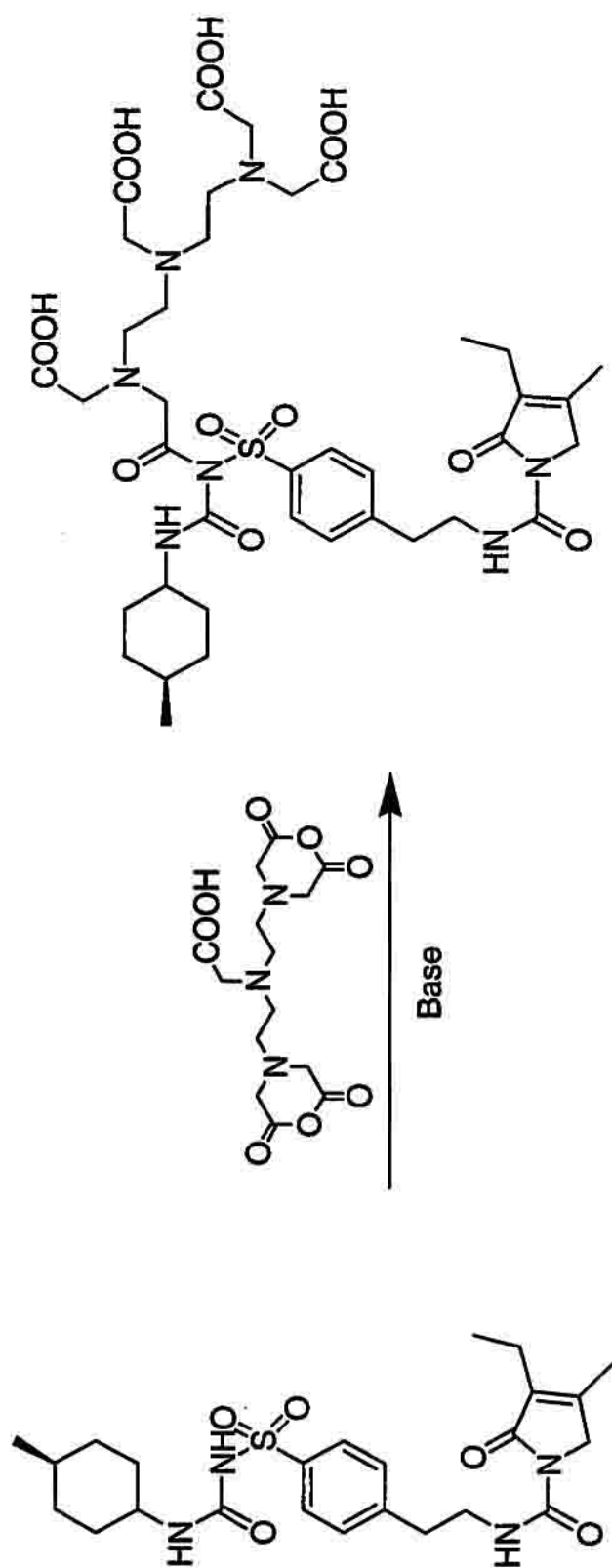
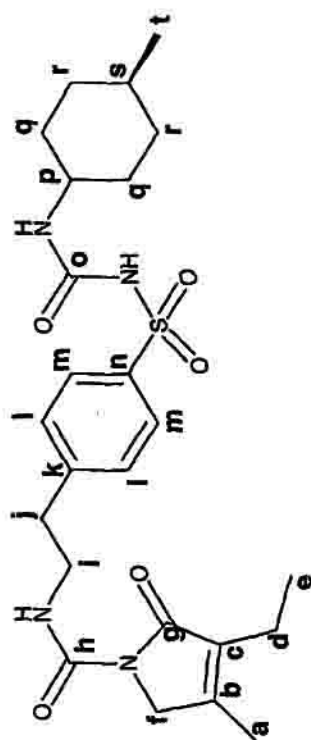


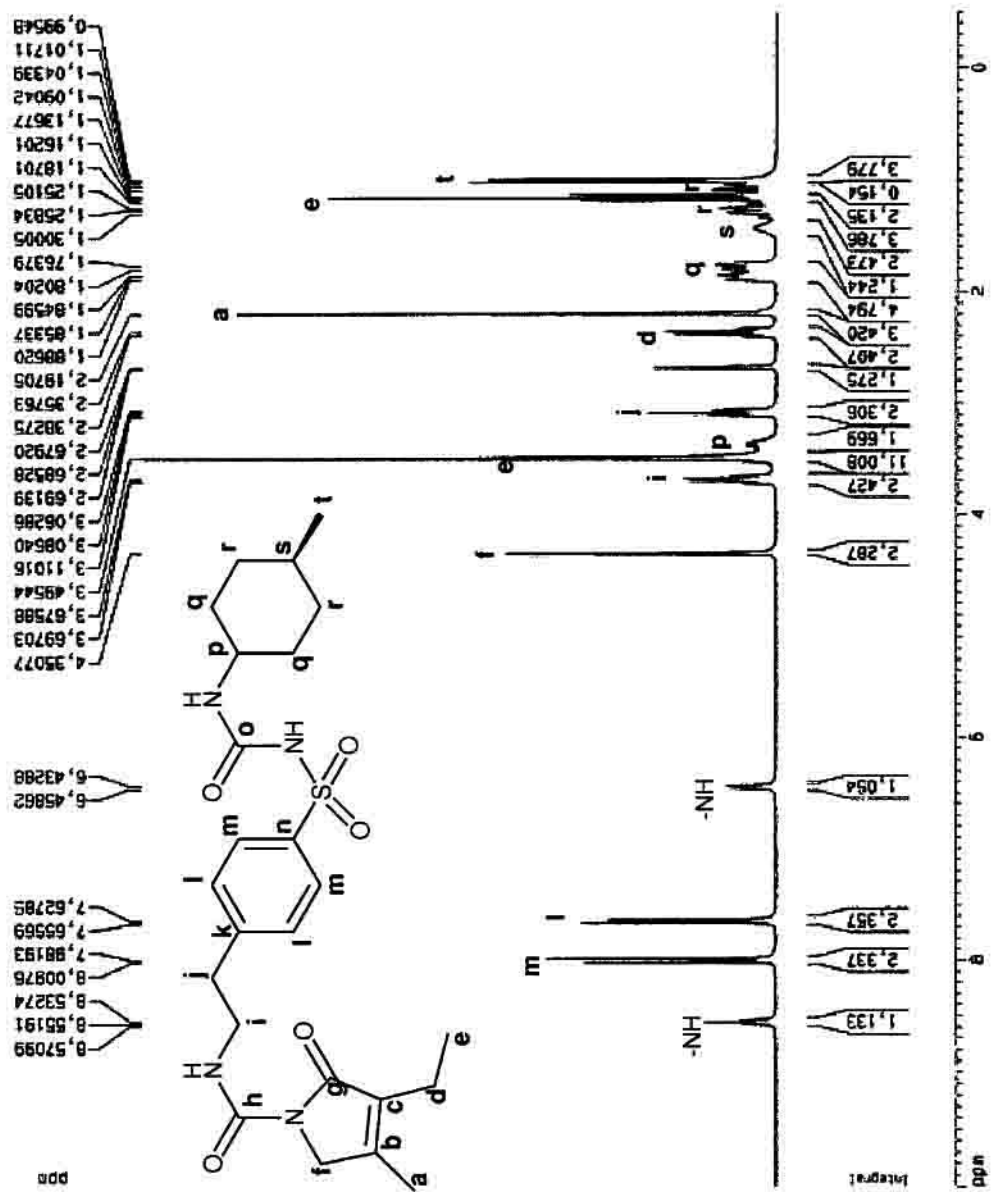
Figura 26

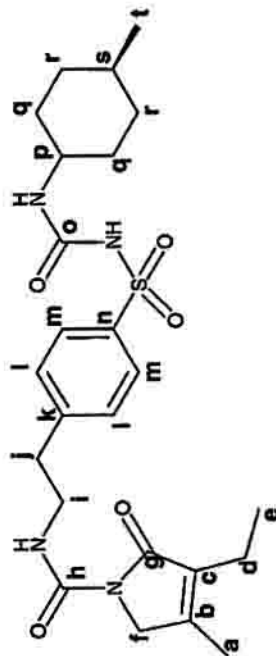


Observado			Calcd.
ppm(DMSO-d6)			ppm
10,49 (s, 1H)			
8,55 (t, 1H, J=5,8Hz)	NH		
8,00 (d, 2H, J=8,4Hz)	NH		
7,64 (d, 2H, J=8,4Hz)	m	7,88 (2H)	m
6,45 (d, 1H, J=7,7Hz)	l	7,40 (2H)	l
4,35 (s, 3H)	NH		
3,69 (q, 2H, J=6,8Hz)	f	3,83 (2H)	f
3,31-3,45 (m, 1H)	i	3,58 (1H)	p
3,09 (t, 2H, J=6,8Hz)	p	3,49 (2H)	i
2,37 (q, 2H, J=7,5Hz)	j	2,81 (2H)	j
2,20 (s, 3H)	d	2,00 (2H)	d
1,76-1,89 (m, 4H)	a	1,71 (3H)	a
1,39-1,47 (m, 1H)	q	1,65 (1H)	s
1,21-1,34 (m, 2H)	s	1,51 (4H)	q
1,16 (t, 3H, J=7,5Hz)	r	1,25 (4H)	r
1,04-1,12 (m, 2H)	e	1,06 (3H)	e
1,01 (d, 3H, J=6,5Hz)	r	1,06 (3H)	t
	t		

Figura 27

Figura 28





Observado			Calcd.	
ppm			ppm	
172,7	g		163,4	g
152,8	o		162	h, o
152,5	h			
151,4	k		143,4	k
145,8	b		141,3	b
139,1	n		136,5	n
132,8	c		129	c
130 (2C)	l		128,2 (2C)	l
128,2 (2C)	m		125,4 (2C)	m
52,7	f		48	f
49,4	i		47,3	i
40,9	p		47,2	p
36	j		36,7	j
34,2 (2C)	q		30,2 (2C)	q
33,1 (2C)	r		28,8	s
32,1	s		28,5 (2C)	r
22,9	t		19,8	t
16,9	d		19	d
13,7	a		17,7	a
13,5	e		11,1	e

Figura 29

Figura 30

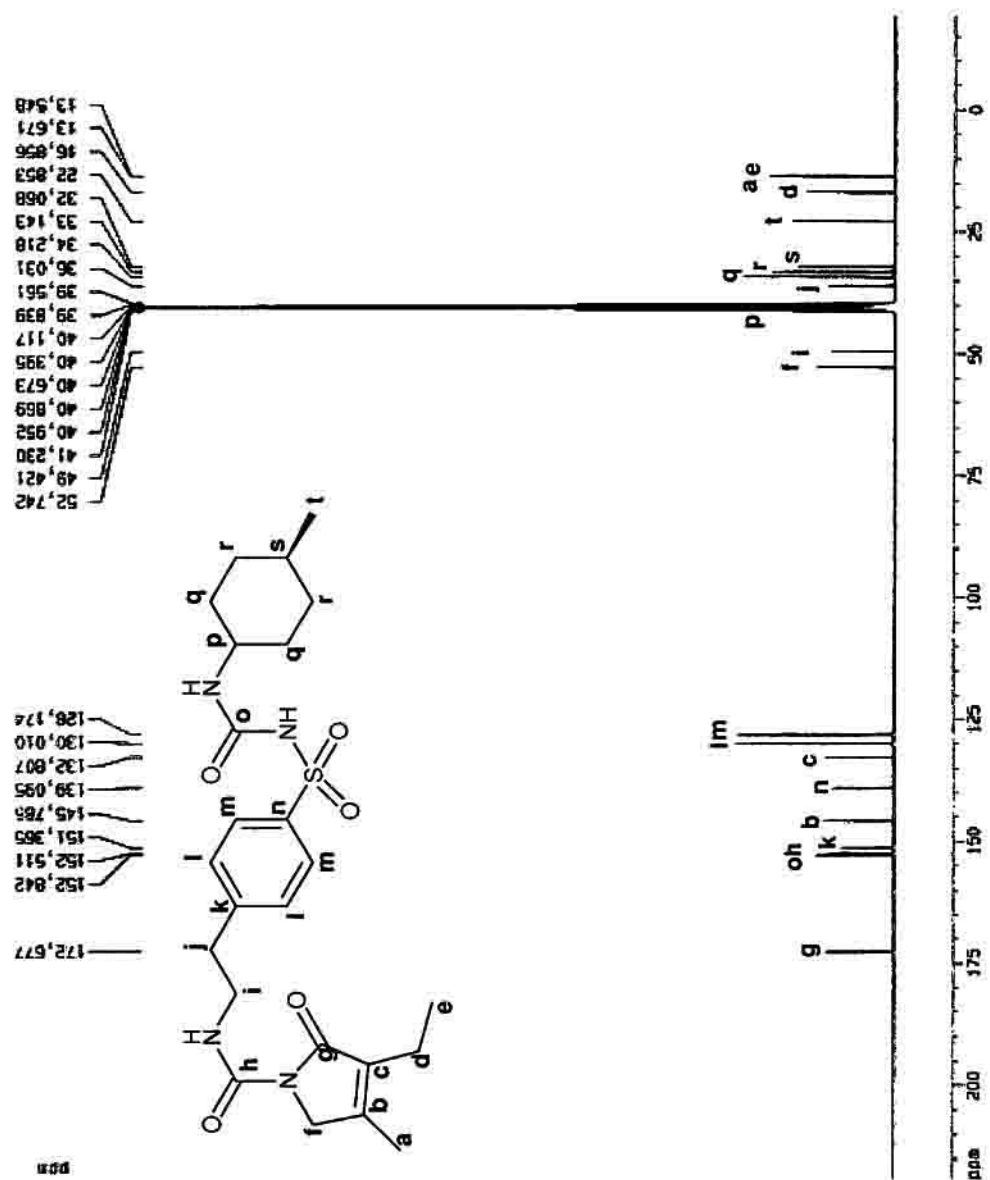
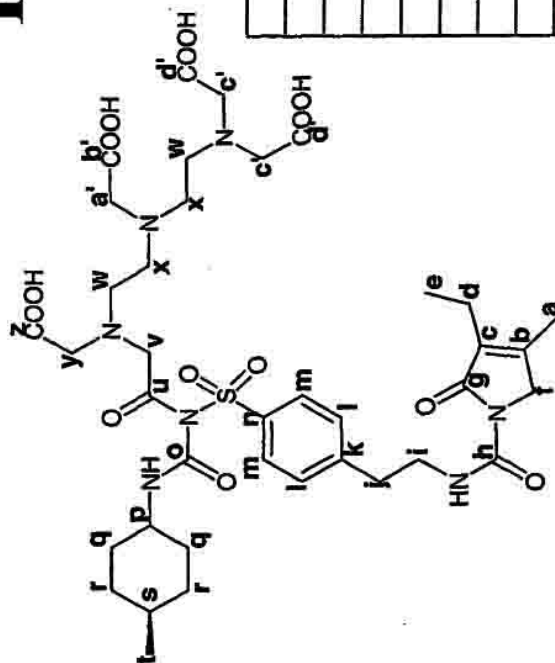
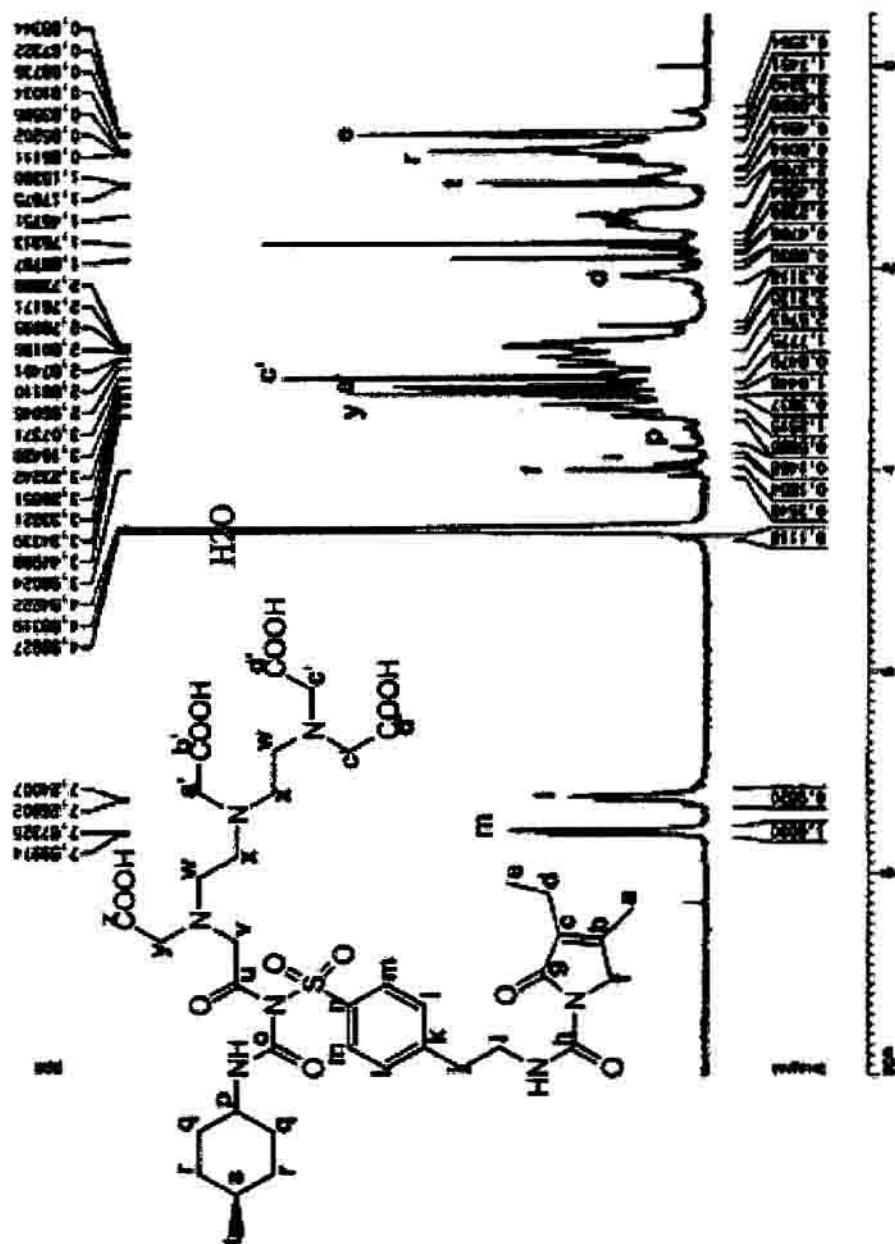


Figura 31

Observado	ppm(D2O)		Calcd.	
			ppm	
7,89 (d, 2H, J=8,0Hz)		m	7,88 (2H)	m
7,55 (d, 2H, J=8,4Hz)		l	7,40 (2H)	l
4,29 (s, 2H)		f	3,83 (2H)	f
4,23 (q, 2H, J=6,8Hz)		i	3,58 (1H)	p
3,85-3,95 (m, 1H)		p	3,49 (2H)	i
3,67 (s, 4H)		c'	3,30 (8H)	y, a, c'
3,58 (s, 2H)		y		
3,48 (s, 2H)		a'		
3,36 (m, 4H)		w	3,25 (2H)	v
3,29 (m, 4H)		x	2,81 (2H)	j
3,09 (t, 2H < J=6,8Hz)		j	2,46 (8H)	w, x
2,97 (s, 2H)		v		
2,37 (q, 2H, J=7,5Hz)		d	2,00 (2H)	d
2,00 (s, 3H)		a	1,71 (3H)	a
1,76-1,89 (m, 4H)		q	1,65 (1H)	s
1,39-1,47 (m, 1H)		s	1,51 (4H)	q
1,21-1,34 (m, 2H)		r		
1,16 (t, 3H, J=7,5Hz)		e	1,25 (4H)	r
1,04-1,12 (m, 2H)		r	1,06 (3H)	e
1,01 (d, 3H, J=6,5Hz)		t	1,06 (3H)	t

Figura 32



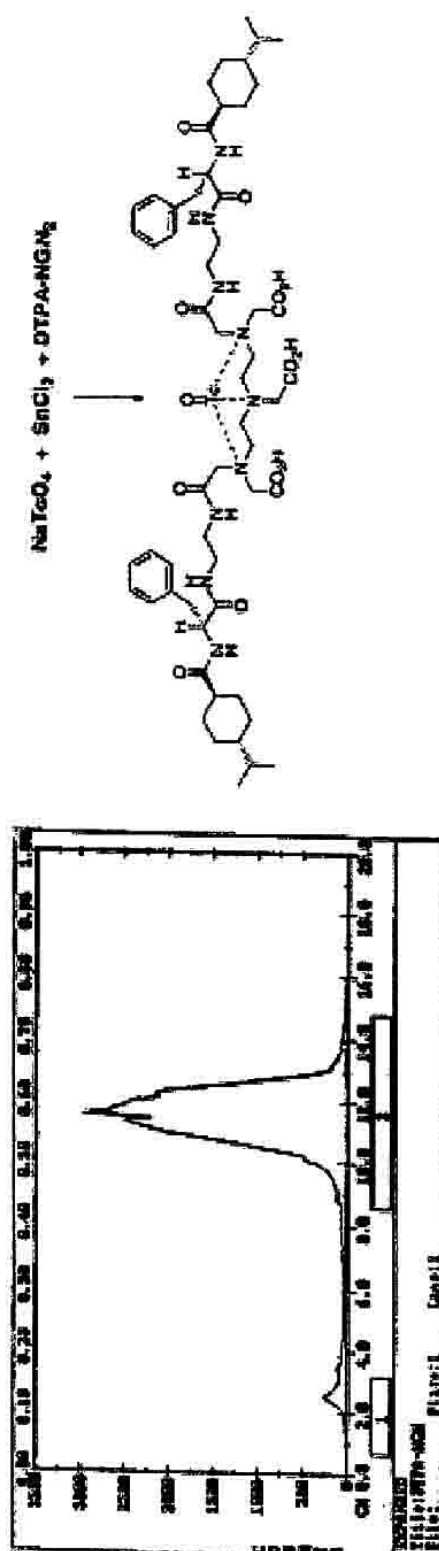


Figura 35

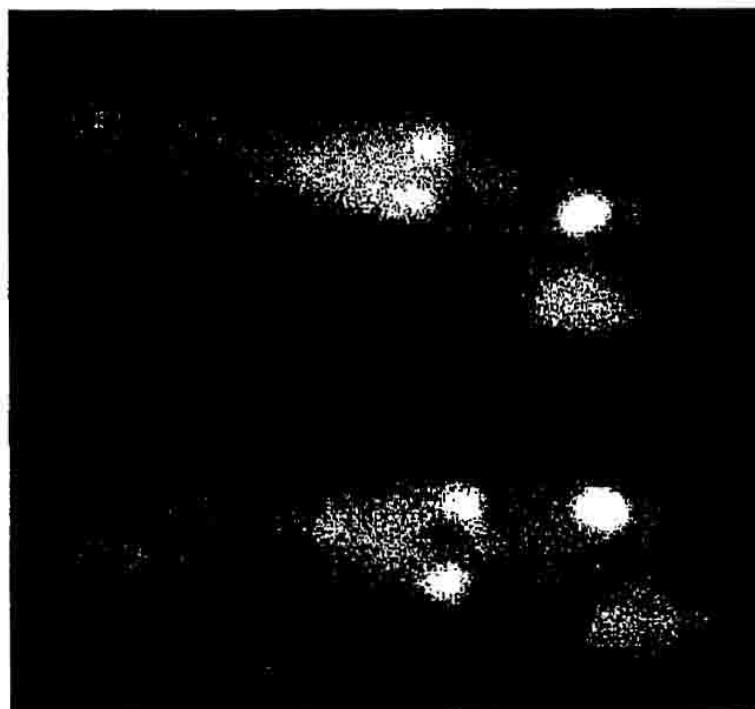
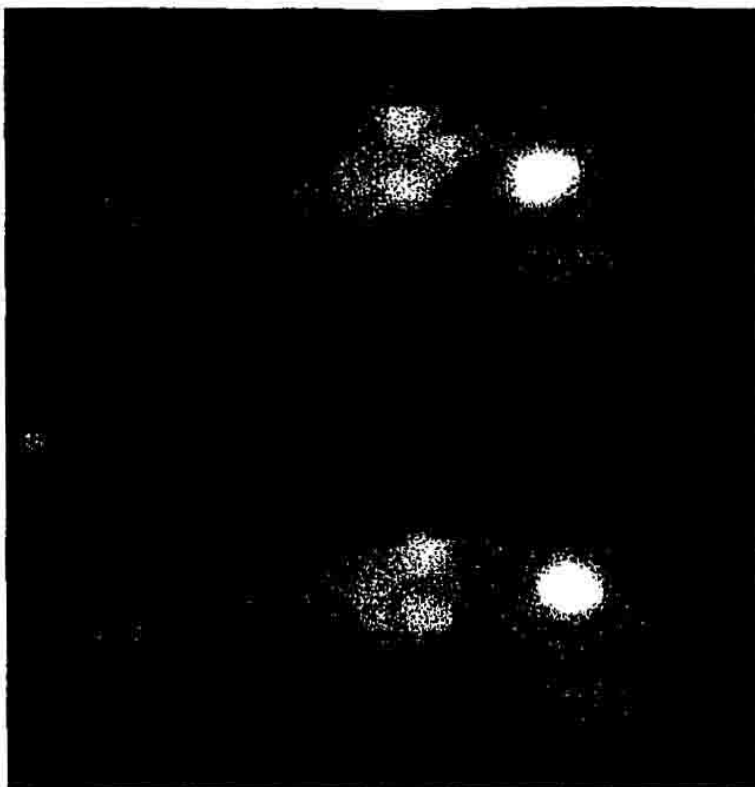


Figura 36

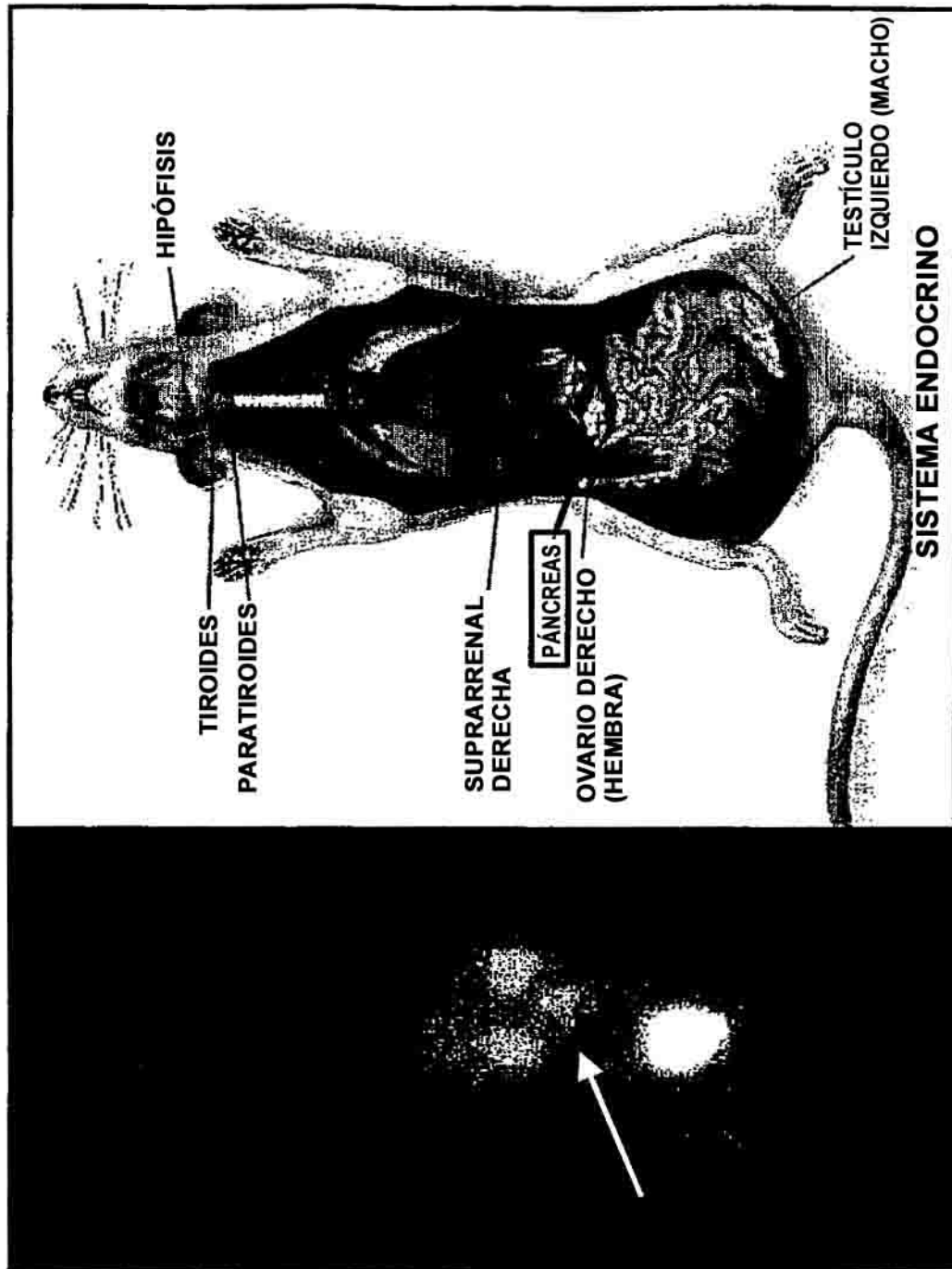
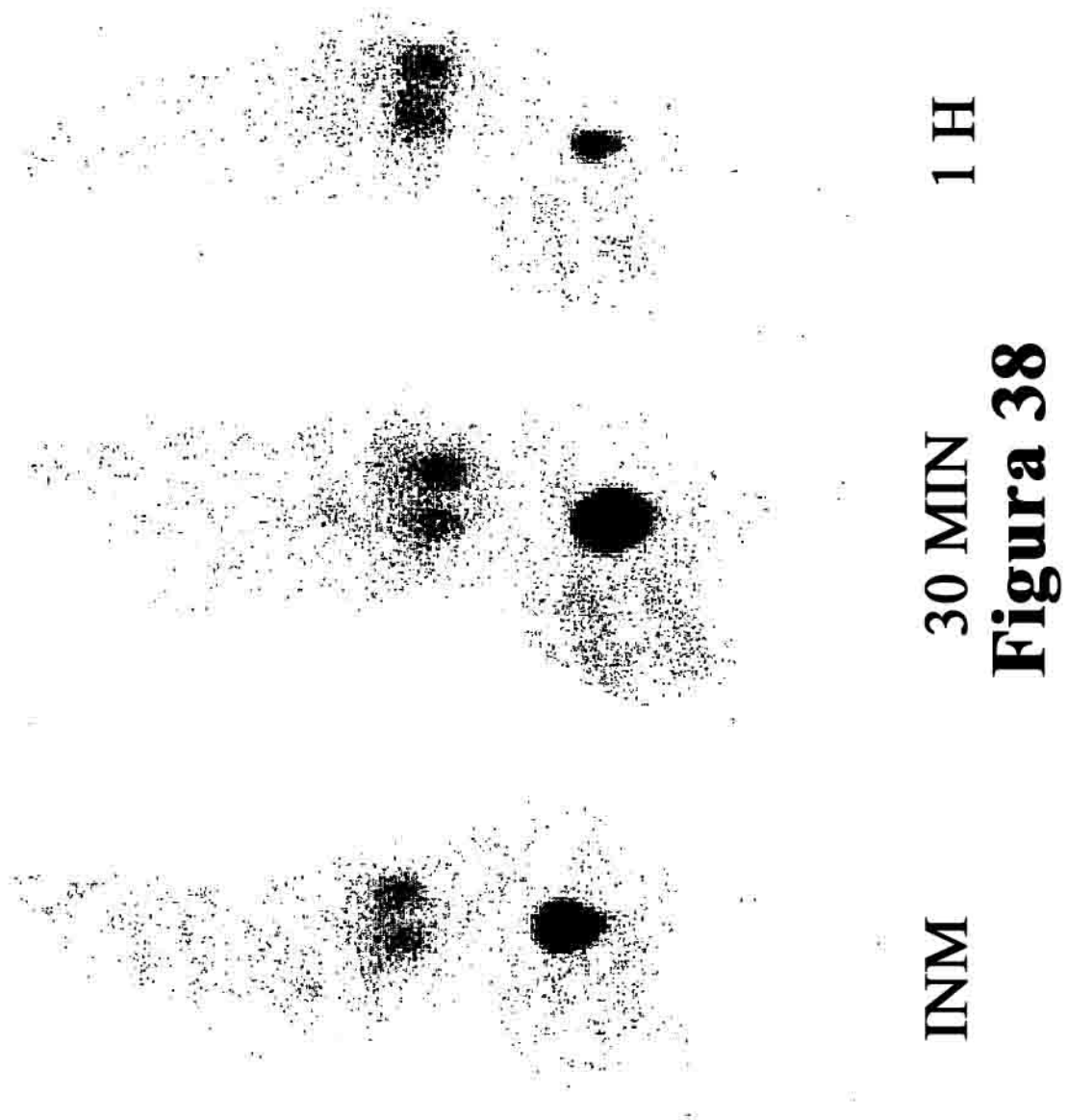


Figura 37



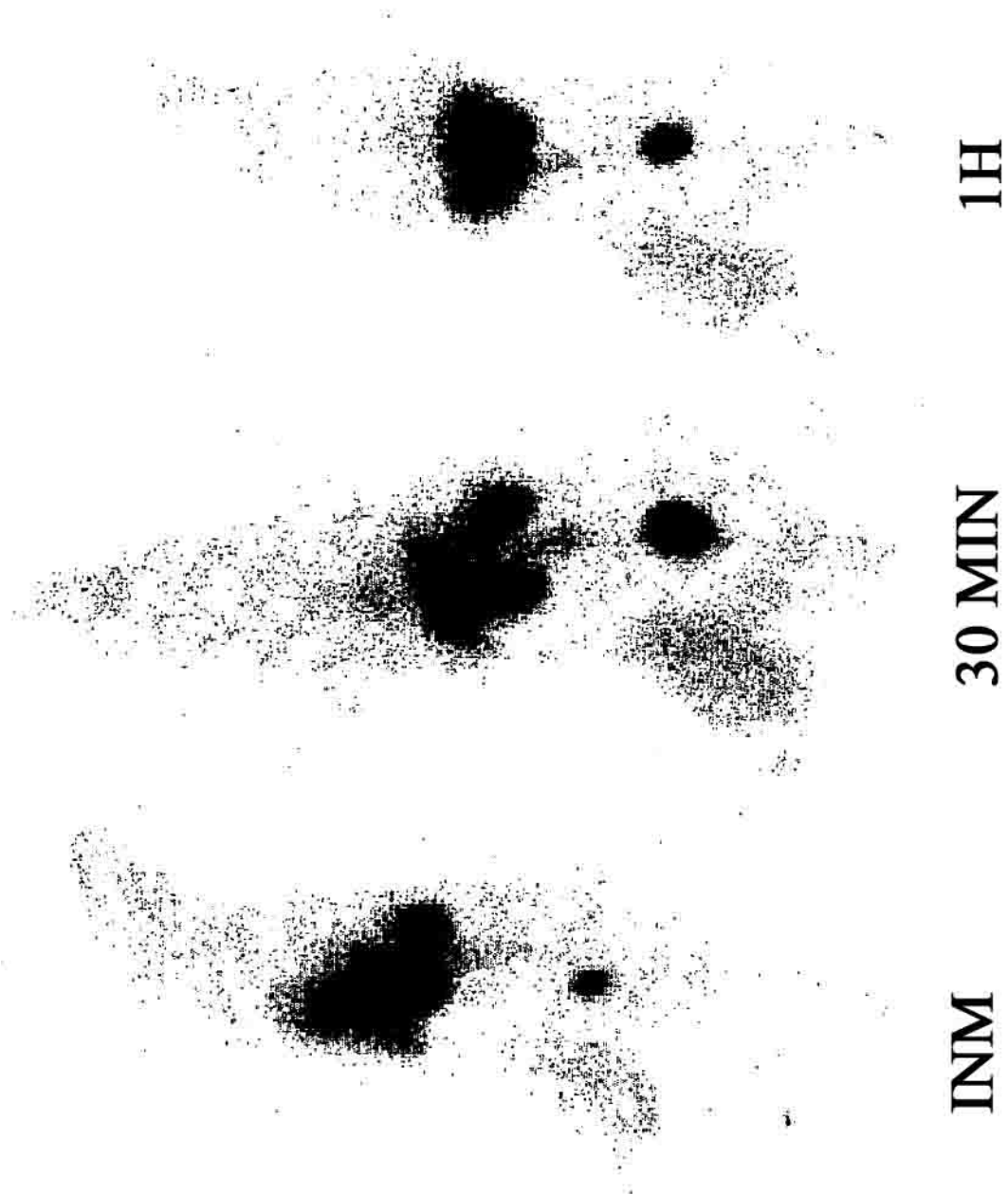


Figura 39

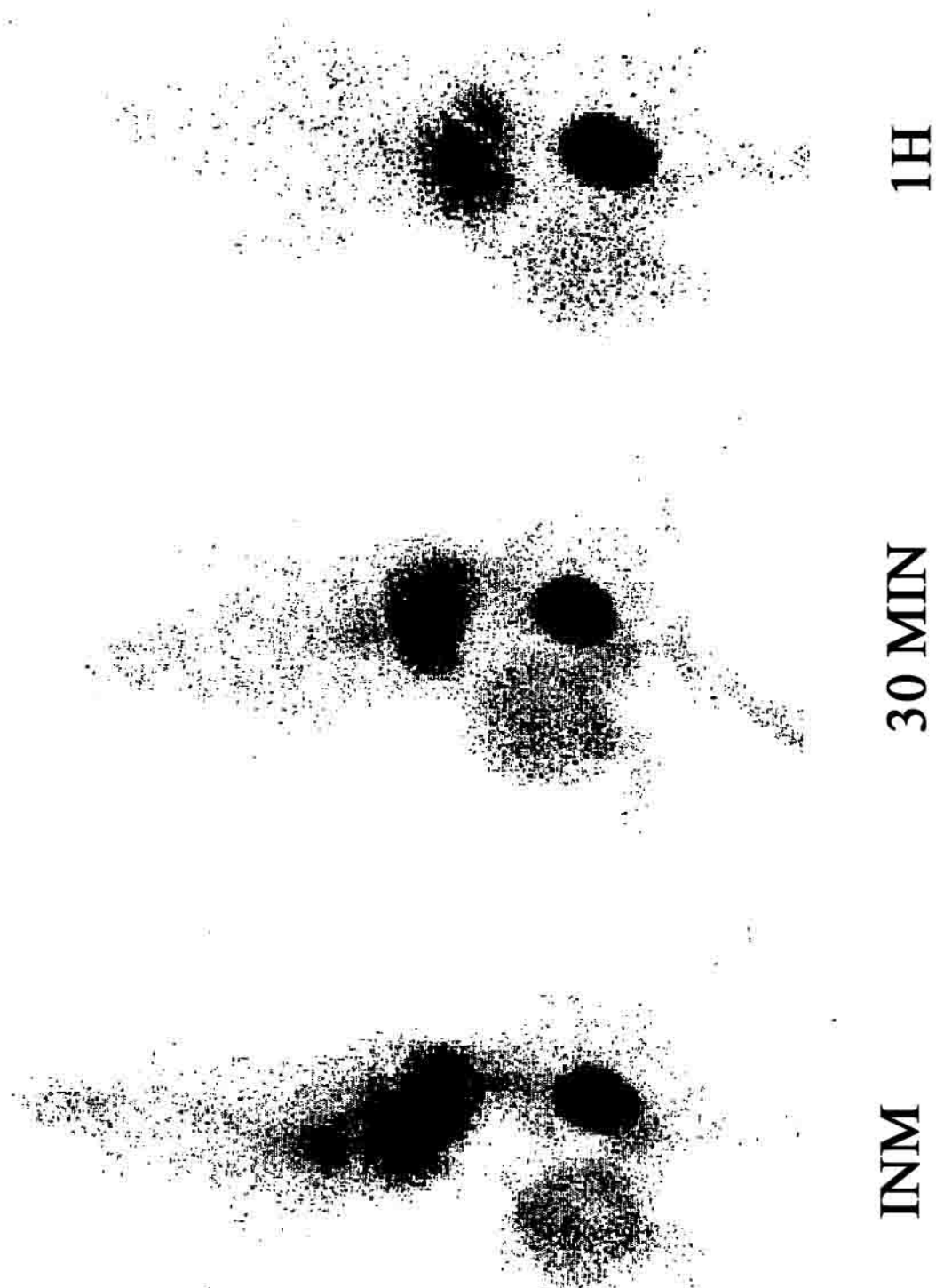


Figura 40

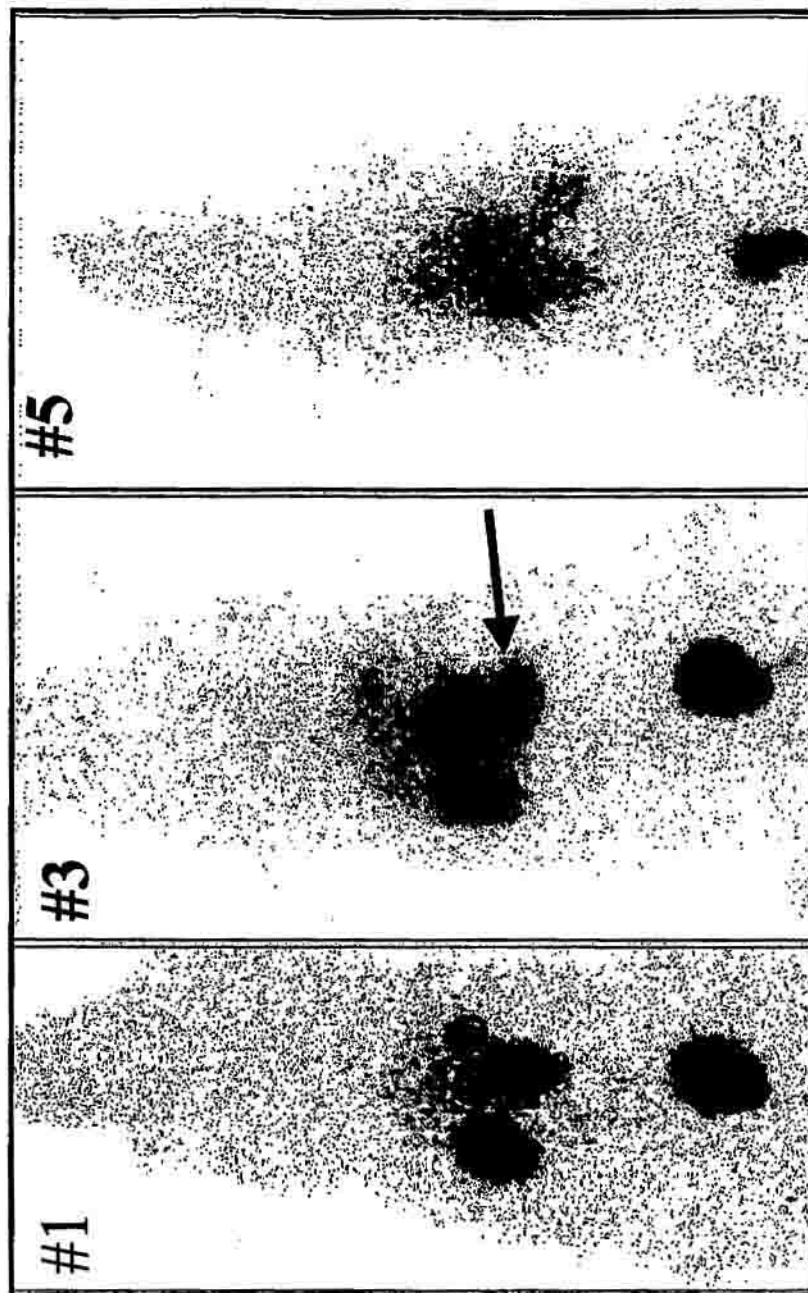


Figura 41

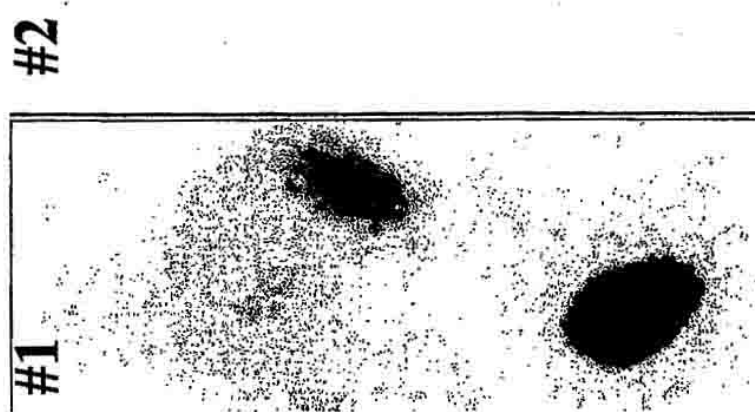
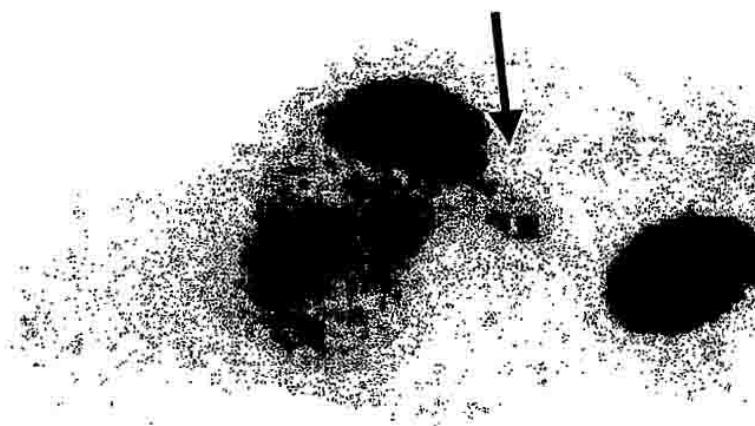
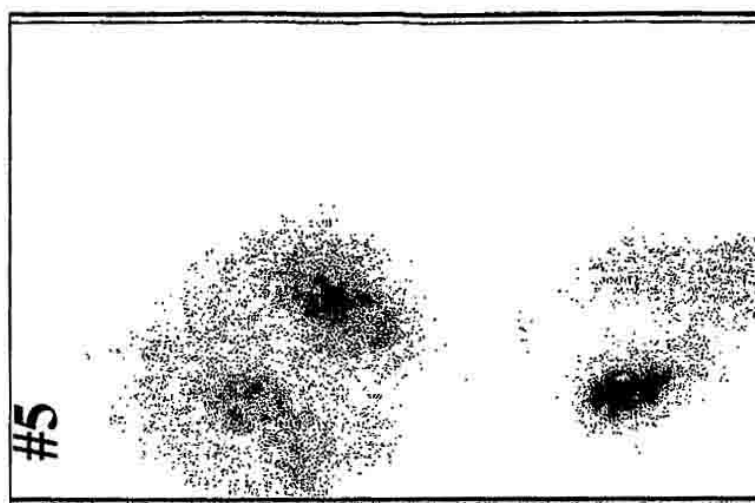


Figura 42

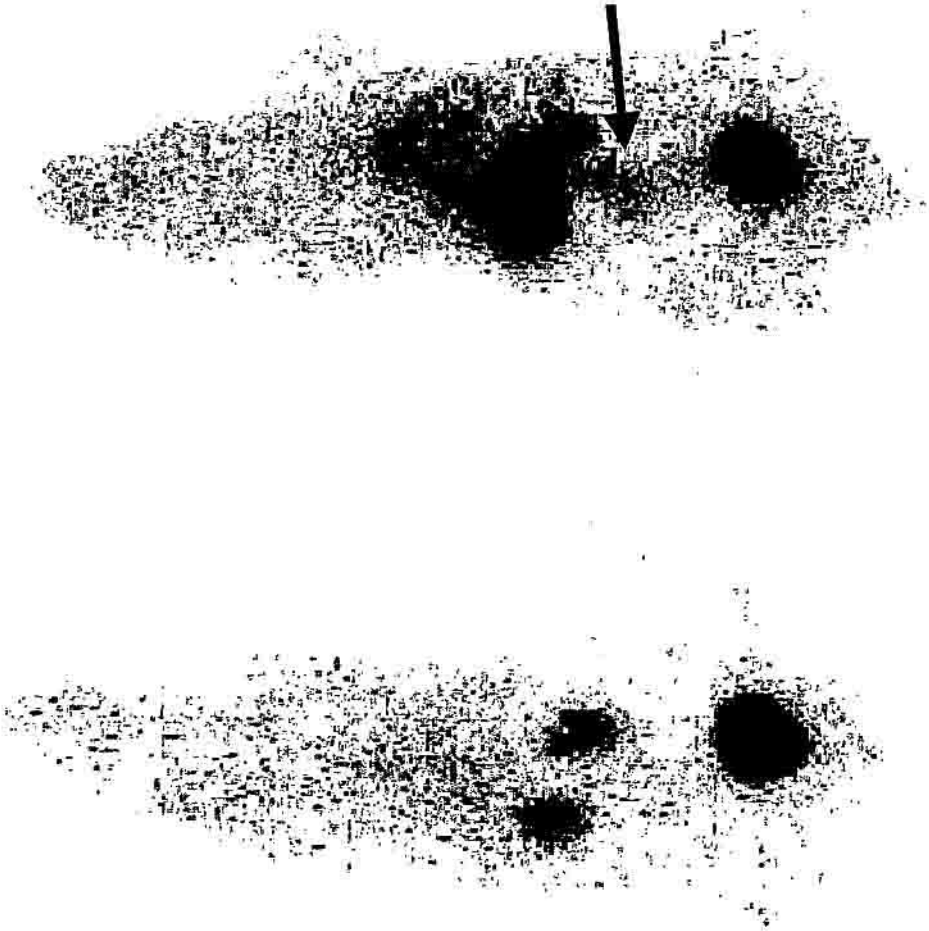


Figura 43

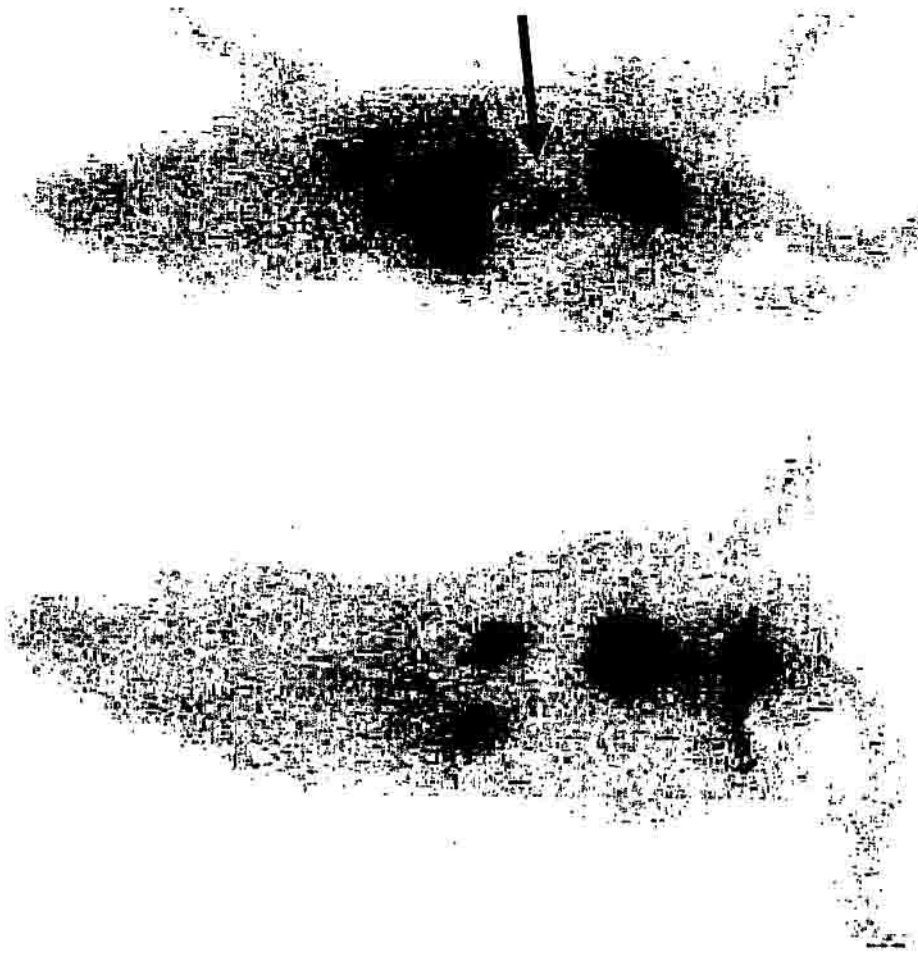


Figura 44

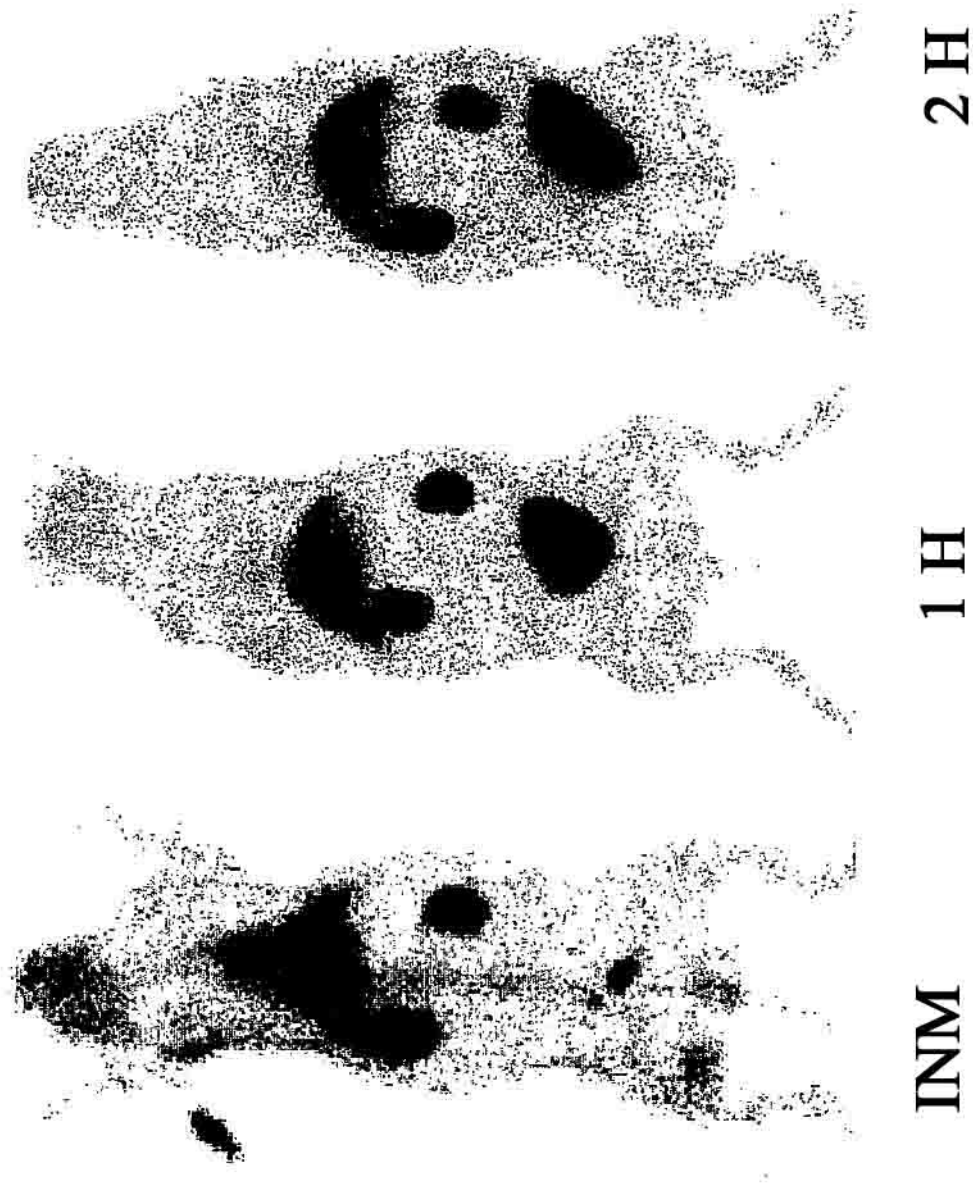


Figura 45

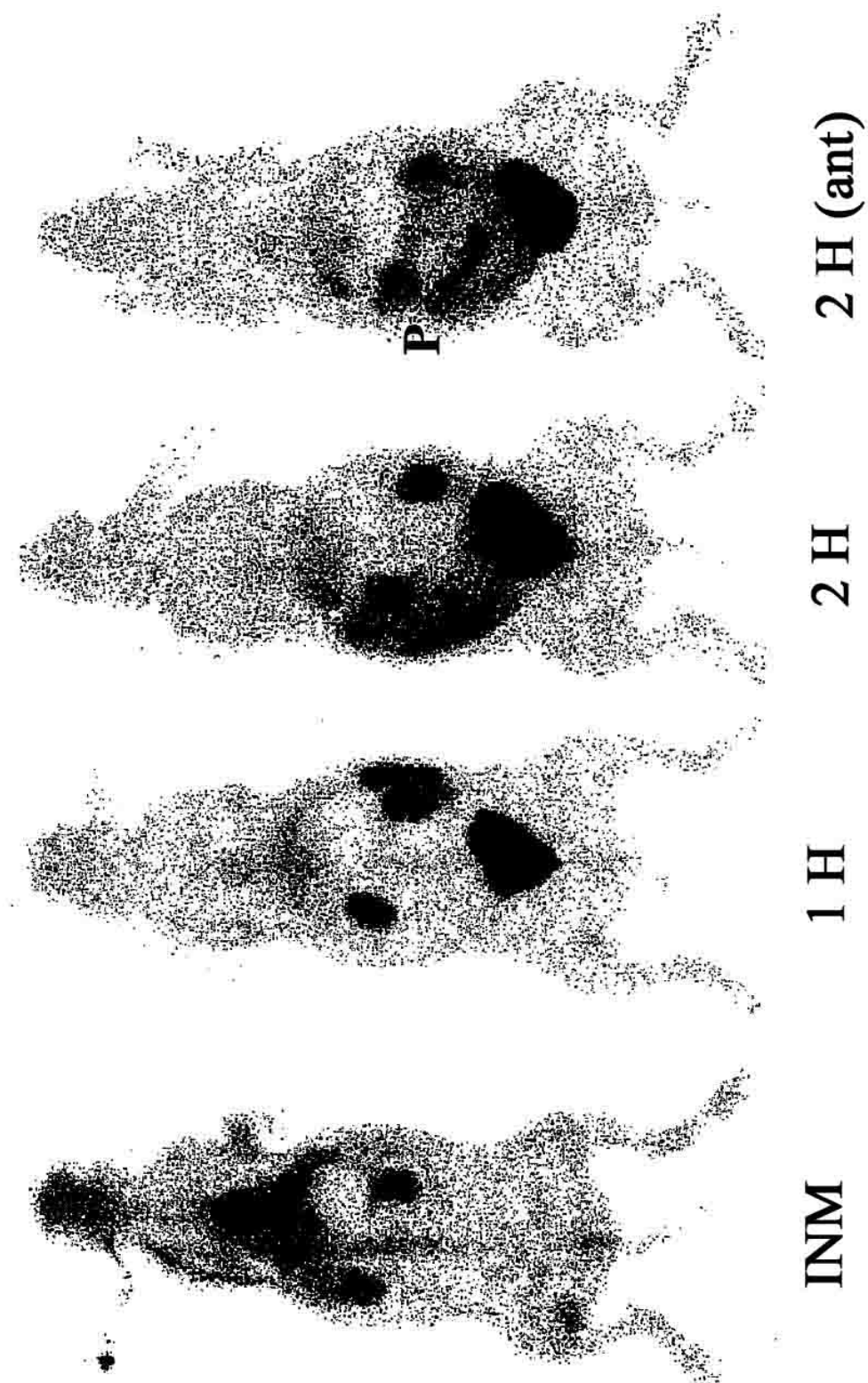


Figura 46

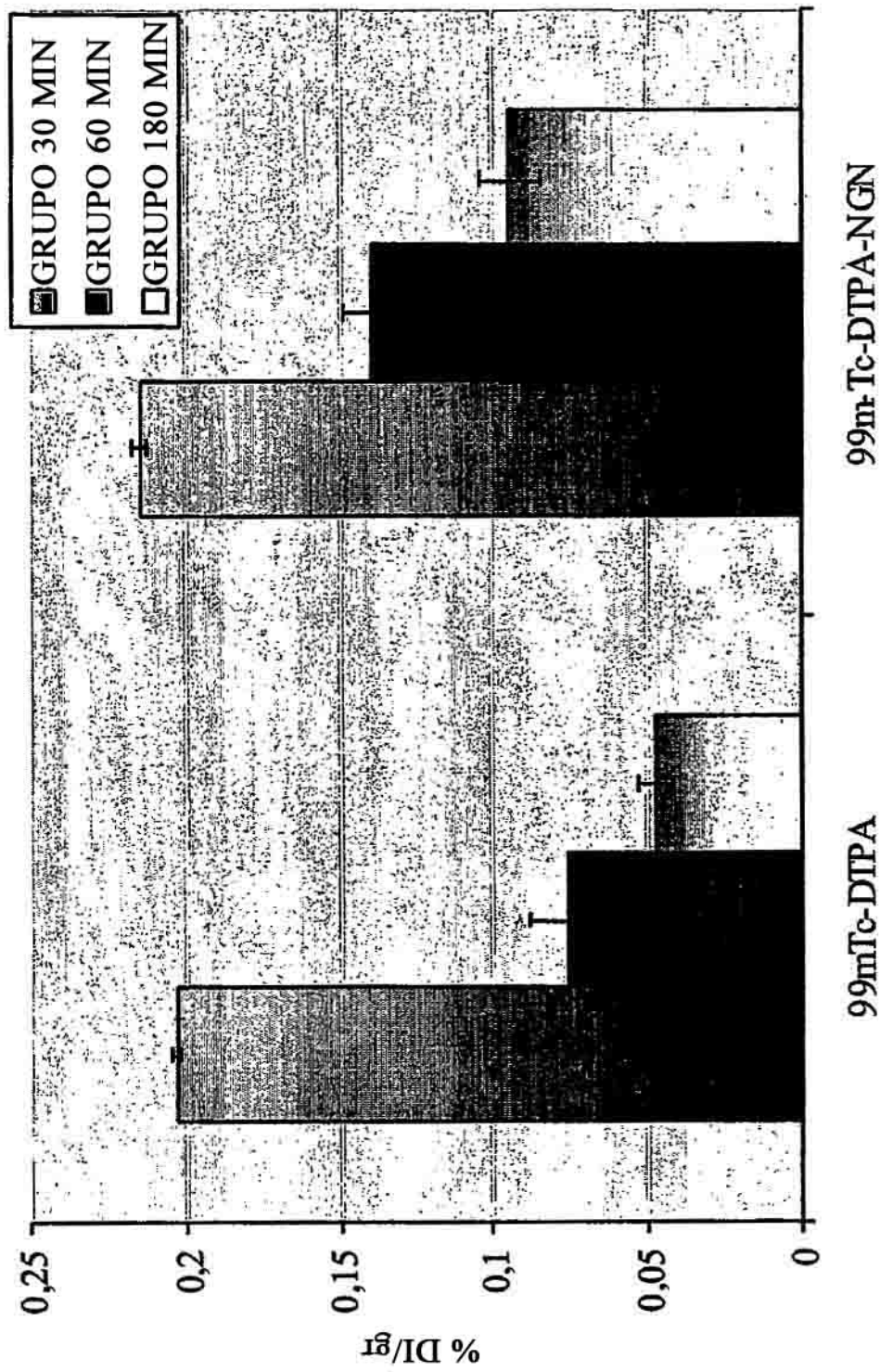


Figura 47

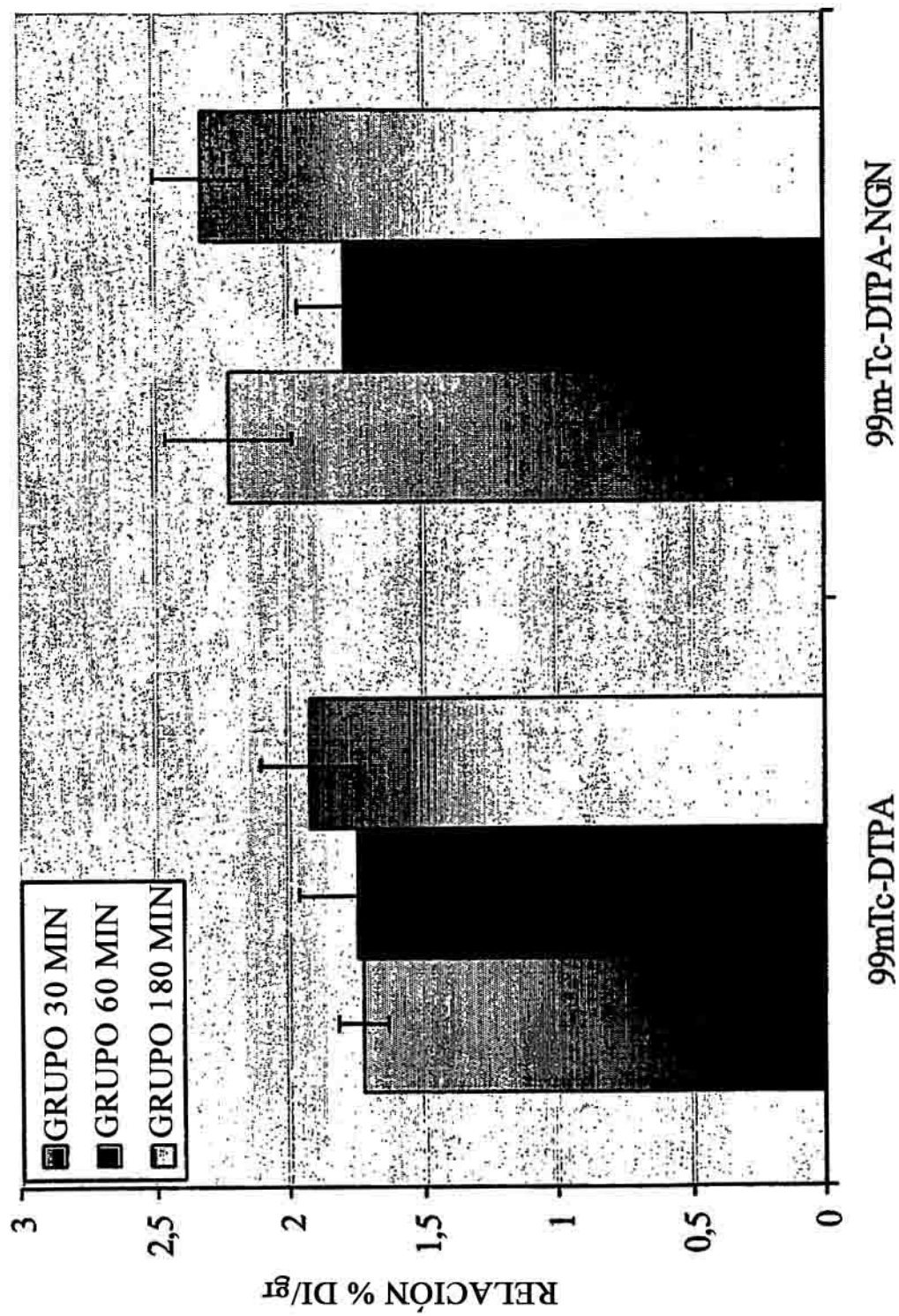


Figura 48