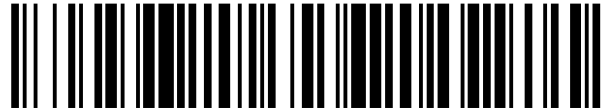


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 582**

51 Int. Cl.:

A61K 38/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2014 PCT/EP2014/072697**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15067473**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2014 E 14795569 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras limitación: **11.10.2023 EP 3065764**

54 Título: **Análogo de minigastrina, en particular para su uso en el diagnóstico y/o tratamiento de tumores positivos del receptor CCK2**

30 Prioridad:

06.11.2013 EP 13191807

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

31.05.2024

73 Titular/es:

**PAUL SCHERRER INSTITUT (100.0%)
5232 Villigen PSI, CH**

72 Inventor/es:

**BEHE, MARTIN y
SCHIBLI, ROGER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 670 582 T7

DESCRIPCIÓN

Análogo de minigastrina, en particular para su uso en el diagnóstico y/o tratamiento de tumores positivos del receptor CCK2

5

La presente invención se refiere a un análogo de minigastrina y a su uso en el diagnóstico y/o tratamiento de tumores positivos del receptor CCK2.

10

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR, por sus siglas en inglés) se usaron como proteínas diana para péptidos marcados radiactivamente desde principios de los 90. El receptor de la somatostatina fue el prototipo para las imágenes mediante radionúclidos y la terapia con péptidos (lit.) dio como resultado una terapia clínica de primera línea para tumores neuroendocrinos con derivados de octreotide marcados Y-90 y Lu-177 (Lit.). Se probaron varios péptidos marcados radiactivamente para la posibilidad de enfocar los GPCR sobreexpresados en tumores incluyendo análogos del péptido liberador de gastrina (GRP), análogos del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), análogos de la neurotensina (NT) o análogos del neuropéptido Y (NPY) (Macke, Reubi J Nucl Med 2008; 49: 1735-1738). Un enfoque adicional muy interesante es el del receptor de la colecistocinina-2 (CCK-2 R). Este receptor se expresa principalmente en carcinomas medulares de tiroides (MTC por sus siglas en inglés medullary thyroid carcinomas), cánceres de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés Small cell lung cancers) y tumores estromales de ovario (Reubi, Int J Cancer. 1996 y Reubi, Cancer Res. 1997). Los análogos de gastrina marcados radiactivamente son buenos candidatos para enfocar imágenes y terapia. Se mostró que los análogos de gastrina marcados con In-111 son superiores para detectar los MTC en comparación con el OctreoScan-111 y dan información adicional sobre tumores neuroendocrinos, en particular si son negativos en la gammagrafía de los receptores de la somatostatina (Endocr Relat Cancer. 2006 Dec; 13 (4): 1203-11. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006 Nov; 33 (II): 1273-9).

25

Pero debido a la alta absorción renal, los péptidos marcados radiactivamente no se pudieron usar para terapia. La alta absorción del riñón esta correlacionada con los seis ácidos glutámicos con carga negativa. 12 compuestos relacionados con la gastrina se diseñaron, sintetizaron y compararon como compuestos marcados con 111In. Los mejores compuestos con respecto a la alta proporción tumor - riñón son las minigastrinas con seis ácidos glutámicos D o seis glutaminas. Estos compuestos todavía poseen una metionina que se puede oxidar fácilmente. Esta es una desventaja para la aplicación clínica porque la afinidad del receptor disminuye drásticamente después de la oxidación de la metionina y la producción bajo GMP puede verse drásticamente obstaculizada.

30

35

Un alto potencial para una mejora significativa de la terapia y la generación de imágenes con pacientes que tienen metástasis de carcinomas medulares de tiroides (MTC), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y otros tumores positivos del receptor CCK-2 tiene un marcador específico de las células tumorales con análogo de gastrina marcado radiactivamente. La base para este hallazgo está en la prueba de una sobreexpresión del receptor diana CCK-2 respectivo en el 92% de los MTC investigados, dicha prueba se obtuvo por estudios in vitro [Reubi 1997]. Además, el mismo grupo de trabajo identificó la misma sobreexpresión del receptor diana CCK-2 en el 57% de los cánceres de pulmón de células pequeñas, el 65% de los astrocitomas y el 100% de los tumores estromales de ovario.

40

45

Los primeros estudios terapéuticos (estudio en fase 0) se llevó a cabo en ocho pacientes con carcinomas medulares de tiroides con metástasis avanzada. En dos pacientes se logró una remisión parcial, cuatro pacientes mostraron una estabilización del curso progresivo, que anteriormente era fuerte, de la enfermedad de cáncer MTC después de una terapia con un análogo de minigastrina marcado 90Y. Este estudio tuvo que ser detenido debido a la nefrotoxicidad de la terapia en el sentido de una fuerte acumulación en los riñones de las sustancias utilizadas en dicho ensayo.

50

55

Mientras tanto, con el apoyo de la iniciativa europea COST (Cooperación Europea en Ciencia y Tecnología), varios grupos de trabajo han sintetizado una pluralidad de análogos de gastrina marcados radiactivamente que están significativamente mejorados y han sido investigados por sus características. En comparación con el antiguo análogo de gastrina, estas sustancias más recientes poseen una proporción tumor - riñón significativamente más alta con respecto a la absorción en el tejido humano [Laverman 2011, Polenc-Peitel 2011, Ocak 2011, Fani 2012]. Actualmente, de estos análogos de gastrina más recientes, el ¹⁷⁷Lu-PP-F11 (el análogo de minigastrina lineal con seis residuos de D-Glu, en lo sucesivo denominado PP-F11) mostró las mejores propiedades para la futura terapia de radionucleidos debido a su alta acumulación favorable en el tumor acompañada de una baja acumulación en los riñones. Análogos de gastrina también se describen en Behr & Béhé 2002, Roosenburg et al. 2001 y Laverman et al 2008. Por tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar un análogo de gastrina que muestre una mejor acumulación en los tumores positivos del receptor CCK-2 por una simultáneamente muy baja acumulación en los riñones.

60

65

Este objetivo se alcanza según la presente invención. La presente invención se refiere a un análogo de mini-gastrina PP-F11N que tiene la fórmula DOTA-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH₂, en donde el análogo de mini-gastrina PP-F11N está marcado con ¹⁷⁷Lu. La presente invención también se refiere al uso terapéutico y/o diagnóstico de un análogo de minigastrina PP-F11 que tiene la fórmula: PP-F11-X-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Y- Asp-Phe-NH₂, donde Y simboliza un aminoácido que reemplaza a la metionina y X simboliza un grupo químico unido al péptido con el fin de una intervención diagnóstica y/o terapéutica en enfermedades asociadas con el receptor CCK-2, como se define en las reivindicaciones.

En particular, compuestos muy adecuados con respecto a una alta proporción tumor - riñón son análogos de mini- gastrina con seis ácidos D- glutámicos o seis glutaminas. Estos compuestos todavía poseen una metionina que se puede oxidar fácilmente, lo que es una desventaja para la aplicación clínica bajo GMP debido a las formas en que puede ocurrir. Por lo tanto, la sustitución de la metionina por un aminoácido isostérico no oxidable, pero que conserva la actividad biológica, conduce a un compuesto sin potencial de oxidación. Esto evita la oxidación durante el almacenamiento y la producción, lo que podría conducir a un compuesto de baja afinidad que daría como resultado una baja relación tumor - riñón.

En una realización preferente de la presente invención, la metionina se reemplaza por norleucina. Esta llamada mini- gastrina PP-F11N exhibe actualmente la mejor proporción tumor - riñón y, por lo tanto, es la candidata más prometedora para aplicaciones clínicas. Con respecto a los tratamientos de cáncer con radio, X puede simbolizar un radionucleido que incluye el grupo de unión como un quelante para radiometales tales como ¹⁷⁷Lu o ⁹⁰Y o ¹¹¹In, o un grupo prostético para no metales tales como F-18 o yodo radiactivo. Para mejorar la imagen médica, el X, para un compuesto químico ópticamente activo, como Alexa Fluor^{MR} 647, IRDye 680RD o DY-700 y para la aplicación terapéutica óptica puede ser un fotosensibilizador como Photofrin, Forcam o Photoclor. Para ambas aplicaciones, el compuesto químico activo puede ser una nanopartícula óptica activa con el fin de apoyar la intervención quimioterapéutica, X puede simbolizar un compuesto quimioterapéutico activo, tal como gemcitabina, doxorubicina o ciclofosfamida. El suministro de los agentes descritos se puede realizar por una nanopartícula o liposoma como X mientras que están cargados con agentes quimioterapéuticos.

Con respecto al uso de la minigastrina de la invención, está prevista una intervención de diagnóstico en enfermedades relacionadas con el receptor CCK-2 y/o una intervención terapéutica en enfermedades relacionadas con el receptor CCK-2.

Realizaciones preferentes de la presente invención se describen a continuación con mayor detalle con respecto a los dibujos adjuntos en los que se representa:

La figura 1 es el diseño estructural de PP-F11N a partir de un análogo de minigastrina PP-F11 que surge de la iniciativa COST;

La figura 2 es la biodistribución de PP-F11, PP-F11N y PP-F11 ox (oxidados PP-F11) después de cuatro horas en el modelo de ratones nu/nu CD1;

La figura 3 es la biodivisión de PP-F10, PP-F10N y PP-F10 ox (oxidados PP-F10) después de cuatro horas en el modelo de ratones nu/nu CD1; y

La figura 4 es la estabilidad de los diversos análogos de minigastrina con el paso del tiempo.

La figura 1 ilustra el análogo de minigastrina PP-F11 que se ha derivado de la iniciativa COST mencionada anteriormente. El análogo de mini- gastrina modificado PP-F11N se ha logrado mediante el intercambio del aminoácido oxidable metionina por la norleucina. DOTA significa ácido 1,4,7,10- tetraazaciclododecano-1,4,7,10- tetraacético, que es un compuesto orgánico con la fórmula (CH₂CH₂NCH₂CO₂H)₄. La molécula consta de un anillo central de tetraaza de 12 miembros (es decir, que contiene cuatro átomos de nitrógeno). DOTA se usa como un agente complejante, especialmente para iones lantánidos. Sus complejos tienen aplicaciones médicas como agentes de contraste y tratamientos contra el cáncer.

El PP-F11N ha sido investigado de acuerdo con el modelo de ratones nu/nu CD1. En comparación con el PP-F11, el análogo de la mini- gastrina PP-F11N demostró una significativa mayor absorción tumoral, lo que también lleva a una relación tumor-riñón muy favorable con muy poca acumulación en los riñones. La figura 2 ilustra la biodistribución de PP-F11, PP-F11N y ox PP-F11 oxidado (PP-F11 oxidado) después de 4 horas en el modelo de ratones atímico CD1 nu/nu. Tumor positivo: con células A431 transfectadas con el receptor CCK-2 humano en un lado del ratón; tumor negativo: células A431 de receptor negativo CCK-2 en el otro lado del ratón. El efecto de la más elevada absorción tumoral por el intercambio de metionina con norleucina es específicamente aparente con compuestos que tienen la secuencia DGLu6, diferente de los compuestos que tienen una secuencia con DGLn6 que se conocen como PP-F10.

La Figura 3 muestra los resultados para los PP-F10 y PP-F10N y PP-F10 ox (PP-F10 oxidado) en comparación con los resultados que se muestran en la Figura 2. La fórmula estructural de los PP-F10' s se da a continuación:

PP-F10: DOTA-DGln-DGln-DGln-DGln-DGln-DGln-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂

PP-F10N: DOTA-DGln-DGln-DGln-DGln-DGln-DGln-Ala-Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH₂;

PP-F10 ox: DOTA-DGln-DGln-DGln-DGln-DGln-DGln-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met(ox)-Asp-Phe-NH₂.

Por lo tanto, en la Figura 3 no se puede ver una absorción prometedora del tumor ya que otros órganos, como el páncreas, el riñón y los huesos toman dosis parcialmente más altas que el tumor al que va dirigido.

La figura 4 ilustra la estabilidad farmacológica de PP-F11N en comparación con PP-F11, PP- F10N y PP-F10 (todos

ES 2 670 582 T7

marcados radiactivamente ¹⁷⁷Lu). La estabilidad se ha comprobado en suero humano; las mediciones de los metabolitos se han realizado por medio de HPLC. El análogo de mini-gastrina PP-F11N según la presente invención muestra la estabilidad farmacológica más alta de todos los probados.

5 Materiales: Los péptidos (PP-F10, PP-F10N, PP-F11 y PP-11N) fueron sintetizados por PLS (Heidelberg, Alemania) mediante el método de Merrifield. Todos los productos químicos fueron adquiridos a Sigma-Aldrich (Buchs, Suiza). Las células A431 (carcinoma de células escamosas de línea celular) se transfirieron de forma estable con la codificación de cDNA para CCK2R o con un vector vacío ('mock-transfected')¹ y fueron un generoso regalo de L. Aloj (Nápoles). Lu-177 fue adquirida a ITG (Alemania, Múnich). Los péptidos conjugados formaron complejo con ^{nat}Lu natural.

10 El marcador de la minigastrina se ha realizado en las siguientes circunstancias:

Sistema para análisis HPLC:

15 Sistema: Pump Varian Prostar 2030.01, red de diodos 330.71, Automuestreador 410, Packard Radiomatic FlowOne

Columna: Estabilidad 120 BS-C23 3 pm 150*4.6 mm, gradiente de Dr. Maisch:

Min	% H2O + 0.1% TFA	% ACN + 0.1% TFA
0	90	10
3	90	10
15	5	95

20 Sistema para la purificación:

Bomba 1: aguas 515, bomba 2: Hitachi L-7000, detector UV Knauer K2510, monitor de radio Eberline, interfaz SS420X,

25 EZstart

Inyector manual Rheodyne

Columna 1: Estabilidad 120 BS-C23 3 pm 10*4.6 mm, Dr. Maisch

30 Columna 2: Estabilidad 120 BS-C23 3 pm 150*4.6 mm, Dr. Maisch

Min	% H2O + 0.1% TFA	% ACN + 0.1% TFA	Válvula 1	Válvula 2
0	72	28	Impulso	Carga
3	72	28	Impulso	Impulso
20	60	40		
25	5	95		
35	5	95		

Productos:

35 Lu-177: Lot Lu-12-052-01/121042, actividad 2GBq/200pl 0.04M HCL, itg (ITM AG)

PP-F11N: solución H2O 0.25mM

40 Solución de amonio: Sigma-Aldrich libre de metales

Ascorbato de sodio: Sigma-Aldrich

HCl 30%: sigma-Aldrich libre de metal

45 H2O: del sistema Millipore Biotek

Marcador del péptido PPF11N con Lu-177:

50 El marcador de Lu-177 con el PPF-11N se hizo con una proporción isótopo: péptido de 1:47. Mezcla de Lu-177 con péptido en un Eppendorf 1,5 ml 1w uniendo:

20 pl de Lu-177 (190MBq)

55 5 pl de Ascorbato de amonio 0,7M

50 pl de PPF-11N 0,25mM

5 pl de HCl 0,04M

La mezcla se calentó durante 20 minutos a 95°C.

Después, el compuesto se purificó y controló con métodos de HPLC.

Se lograron dos síntesis en paralelo

Purificación del péptido marcado con HPLC

La reacción de los dos marcadores se inyectó en un HPLC 2 D.

Descripción del HPLC 2D:

Primer paso: inyectar el producto en el loop con un inyector manual Rheodyne y empujar el producto con una primera bomba a través de la columna 1. El producto se transfiere desde el loop a la columna 1 y se lava con H₂O + 0.1TFA. Segundo paso: comenzar el gradiente con una segunda bomba y cambiar la posición de la válvula para conectar en serie la columna 1 y la columna 2.

El producto se impulsa desde la columna 1 en la columna 2. El exceso de péptido se separa del Lu-177-PPF11N marcado en la columna 2 y se recoge con un tamaño de fracción de 500ul. El tubo recogido contiene todavía 5 mg de ascorbato de sodio.

Resultado de la purificación con HPLC

	Actividades [MBq]	%	Hora de recogida [min]	Volumen [pl]
Actividad inyectada	378	100		80
Tubo Eppendorf restante	30	8		
Fracción 3	120	31	12.5 - 13.0	500
Fracción 4	180	48	13.0 - 13.5	500

Preparación del péptido marcado para inyección intravenosa para ratones

Las dos fracciones se fusionaron y el disolvente se evaporó durante 35 minutos.

Después se añadieron 600ul PBS 1x con la solución 10ul 5mM DTPA.

Solución final: 295 MBq/610ul.

Estabilidad

Se incubaron 12 MBq del compuesto marcado radiactivamente en 2 mL de plasma humano fresco. Se tomó una sonda de 40 pL después de 0, 1, 2, 18, 24, 48 y 72 h y se añadieron 200 pL (50% de metanol y 50% de acetonitril) en un filtro Mini-UniPrep. La solución se filtra después del vortex. 40 pl de la solución filtrada se analiza por el HPLC.

Estudios de biodistribución

Los ratones CD1 nu/nu fueron inyectados con 5x10⁶ células A431. Las células A431 positivas para el receptor CCK- 2 se inyectaron en un flanco y las células control (mock cells) en el otro como control inespecífico. Los tumores alcanzaron un peso de aproximadamente 80 a 120 mg después de unos 10 días. Se inyectaron 150-200 kBq (5 pmol) de los péptidos marcados radiactivamente en la vena de la cola. Los ratones fueron asfixiados con CO₂ después de los intervalos de tiempo definidos tras la inyección. Los órganos se diseccionaron, se pesaron y se midió la actividad. Se calculó el % de actividad inyectada por gramo (% i.A./g). Los experimentos con animales fueron aprobados por el comité local de bienestar animal y se realizaron de acuerdo con las regulaciones nacionales.

Análisis

1. Aloj L, Caraco C, Panico M, Zannetti A, Del Vecchio S, Tesauro D, De Luca S, Arra C, Pedone C, Morelli G, Salvatore M. In vitro and in vivo evaluation of ¹¹¹In-DTPAGlu-G-CCK8 for cholecystokinin-B receptor imaging. J Nucl Med. 2004;45(3):485-494.

2. Lehenberger S, Barkhausen C, Cohrs S, Fischer E, Grunberg J, Hohn A, Koster U, Schibli R, Turler A, Zhernosekov K. The low-energy beta (-) and electron emitter (¹⁶¹Tb) as an alternative to (¹⁷⁷Lu) for targeted radionuclide therapy. Nucl Med Biol. 38 (6): 917-924.

REIVINDICACIONES

1. Un análogo de mini-gastrina PP-F11 que tiene la fórmula:
- 5 DOTA-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH₂, en donde el análogo de mini-gastrina PP-F11N está marcado con ¹⁷⁷Lu.
2. Un análogo de mini-gastrina que tiene la siguiente fórmula PP-F11 para uso como un medicamento:
- 10 X-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Y-Asp-Phe-NH₂,
- en donde Y simboliza un aminoácido que reemplaza a la metionina y X simboliza un grupo químico unido al péptido con el fin de una intervención terapéutica en enfermedades asociadas con el receptor CCK-2.
- 15 3. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 2, en el que la metionina se reemplaza por la norleucina para suministrar el análogo de mini gastrina PP-F11N.
4. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 2 o 3, en el que X representa un radionucleido que incluye un quelante para metales radioactivos.
- 20 5. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 4, en el que el quelante para metales radioactivos es DOTA.
6. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 4, en el que el radionucleido se selecciona de un grupo compuesto de ¹⁷⁷Lu, ^{90Y} E ¹¹¹In.
- 25 7. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 3, en el que PP-F11N además se define como:
- DOTA-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH₂.
- 30 8. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 7, en el que DOTA-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-Ala-Tyr- Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH₂ es marcado con ¹⁷⁷Lu.
9. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 2 o 3, en el que X simboliza un compuesto químico ópticamente activo.
- 35 10. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 2 o 3, en el que X simboliza un compuesto activo quimioterapéutico.
11. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 2 o 3, en el que X simboliza una nanopartícula o un liposoma que tiene una función terapéutica por sí misma o está cargado con un compuesto activo.
- 40 12. Un análogo de mini-gastrina que tiene la siguiente fórmula PP-F11 para uso en el tratamiento de un tumor positivo para el receptor CCK2:
- 45 X-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Y-Asp-Phe-NH₂,
- en donde Y simboliza un aminoácido que reemplaza a la metionina y X simboliza un grupo químico unido al péptido con el fin de una intervención terapéutica en un tumor positivo para el receptor CCK-2.
- 50 13. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 12, en el que la metionina se reemplaza por la norleucina para suministrar el análogo de mini gastrina PP-F11N.
14. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 12 o 13, en el que X representa un radionucleido que incluye un quelante para metales radioactivos.
- 55 15. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 14, en el que el quelante para metales radioactivos es DOTA.
16. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 14, en el que el radionucleido se selecciona de un grupo compuesto de ¹⁷⁷Lu, ^{90Y} E ¹¹¹In.
- 60 17. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 13, en el que PP-F11N además se define como:
- DOTA-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH₂.
- 65 18. El análogo de mini gastrina PP-F11 de acuerdo con la reivindicación 17, en donde DOTA-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-

DGlu-DGlu-Ala-

Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH₂ está marcado con ¹⁷⁷Lu.

- 5 19. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 12 o 13, en el que X simboliza un compuesto químico ópticamente activo.
- 10 20. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 12 o 13, en el que X simboliza un compuesto activo quimioterapéutico.
- 15 21. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 12 o 13, en el que X simboliza una nanopartícula o un liposoma que tiene una función terapéutica por sí misma o está cargado con un compuesto activo.
22. Un análogo de mini-gastrina PP-F11 que tiene la siguiente fórmula PP-F11 para uso en el diagnóstico *in vivo* de un tumor positivo para el receptor CCK2:
- X-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Y-Asp-Phe-NH₂,
- 20 en donde Y simboliza un aminoácido que reemplaza a la metionina y X simboliza un grupo químico unido al péptido con el fin de una intervención diagnóstica en un tumor positivo para el receptor CCK-2.
23. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 22, en el que la metionina se reemplaza por la norleucina para suministrar el análogo de mini gastrina PP-F11N.
- 25 24. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 22 o 23, en el que X representa un radionucleido que incluye un quelante para metales radioactivos.
25. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 24, en el que el quelante para metales radioactivos es DOTA.
- 30 26. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 24, en el que el radionucleido se selecciona de un grupo compuesto de ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y E ¹¹¹In.
- 35 27. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 23, en el que PP-F11N además se define como: DOTA-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH₂.
28. El análogo de mini gastrina PP-F11 según la reivindicación 27, en el que DOTA-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-Ala-Tyr- Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH₂ es marcado con ¹⁷⁷Lu.
- 40 29. El análogo de mini gastrina PP-F11 de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, en donde X representa una nanopartícula o un liposoma que tiene una función de diagnóstico (por ejemplo, activo óptico o agente de contraste de MRI).

FIG 1

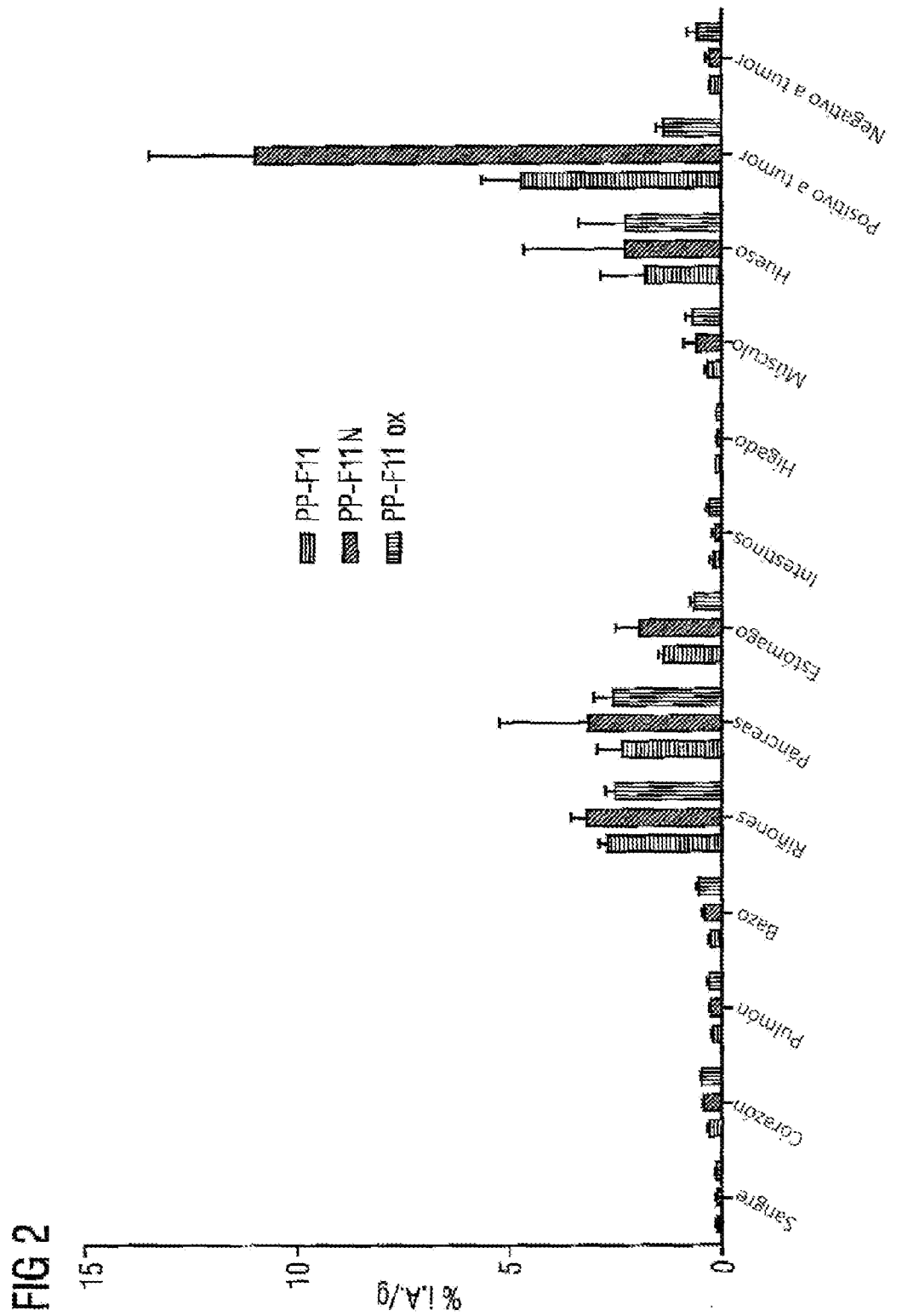
PP-F11:

DOTA-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-Ala-Tyr-Gly-Trp-**Met**-Asp-Phe-NH₂



PP-F11N:

DOTA-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-DGlu-Ala-Tyr-Gly-Trp-**Nle**-Asp-Phe-NH₂



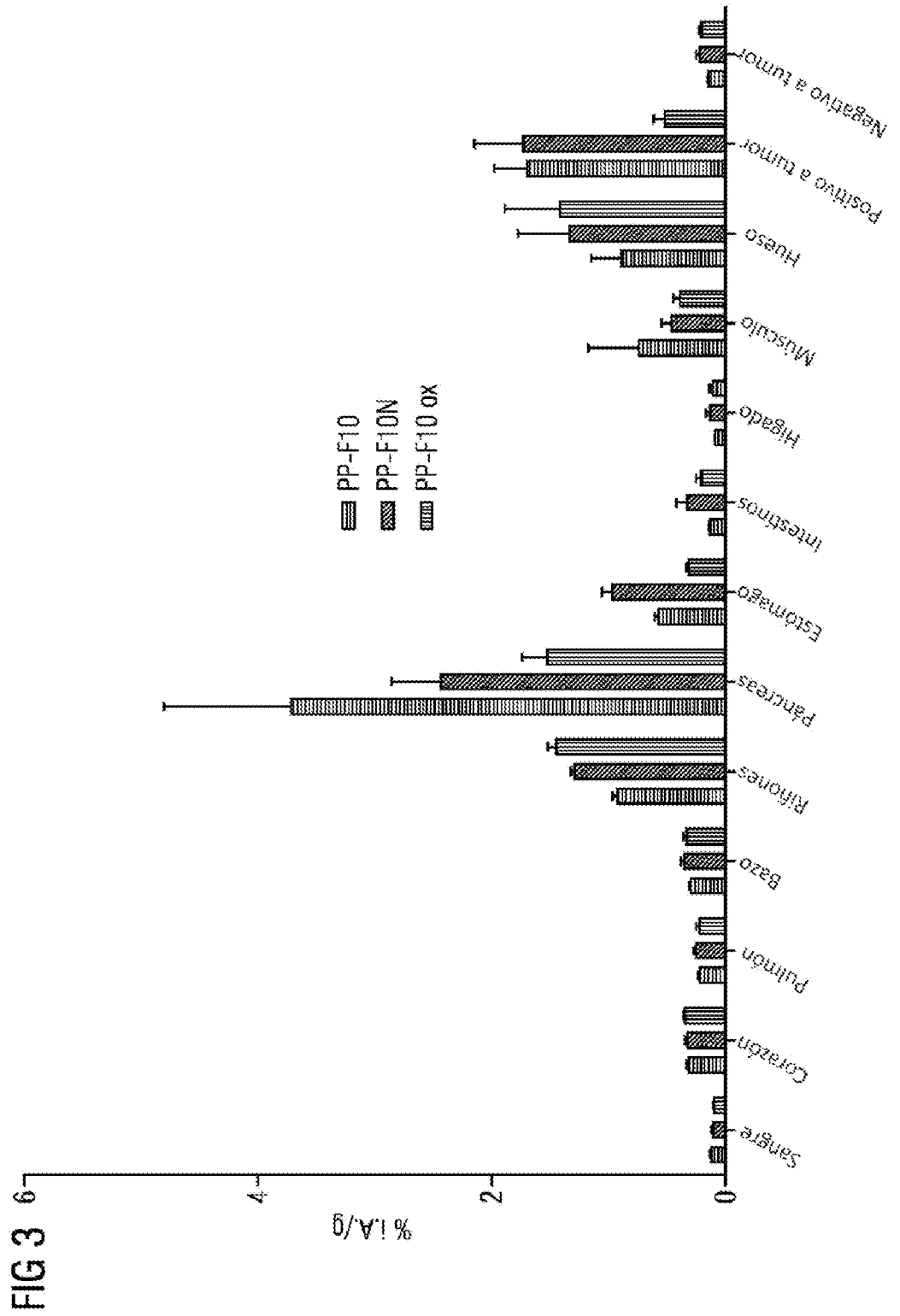


FIG 4

