



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 51/12, 47/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/14881 (43) Date de publication internationale: 23 mai 1996 (23.05.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01489 (22) Date de dépôt international: 13 novembre 1995 (13.11.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/13609 14 novembre 1994 (14.11.94) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CIS BIO INTERNATIONAL [FR/FR]; Route Nationale 306, F-91400 Saclay (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): PASQUALINI, Roberto [FR/FR]; 223, avenue Victor-Hugo, F-92140 Clamart (FR). PERLY, Bruno [FR/FR]; 7, rue Auguste-Bernard, La Verrière, F-78320 Le Mesnil-Saint-Denis (FR). MAUCLAIRE, Laurent [FR/FR]; 3, rue Amiral-Mouchez, F-75013 Paris (FR). DJEDAINI-PILARD, Florence [FR/FR]; 21, rue du Bas-des-Fiefs, F-91150 Etampes (FR). MICHEL, Yves [FR/FR]; 12, allée de Kanuméra, F-91400 Orsay (FR). (74) Mandataire: BREVATOME; 25, rue de Ponthieu, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
(54) Title: INCLUSION COMPLEX OF A RADIOHALOGENATED FATTY ACID IN A CYCLODEXTRIN (54) Titre: COMPLEXE D'INCLUSION D'UN ACIDE GRAS RADIOHALOGENE DANS UNE CYCLODEXTRINE (57) Abstract Radiopharmaceutical compositions including an inclusion complex of cyclodextrin and a radiohalogenated fatty acid. The complexes include a cyclodextrin such as β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin or derivatives thereof, and a radiohalogenated fatty acid, particularly a radioiodinated fatty acid such as 16-iodo-3-methyl-hexadecanoic acid, which is suitable for myocardial scintigraphy. The cyclodextrin enables the solubilisation of the fatty acid in an aqueous solution without adding human serum albumin, and also improves the biodistribution and heat stability of the fatty acid. (57) Abrégé L'invention concerne des compositions radiopharmaceutiques comprenant un complexe d'inclusion d'une cyclodextrine et d'un acide gras radiohalogéné. Ces complexes comprennent une cyclodextrine telle que la β -cyclodextrine, la γ -cyclodextrine et leurs dérivés, et un acide gras radiohalogéné, en particulier un acide gras marqué à l'iode radioactif tel que l'acide 16-iodo 3-méthyl hexadécanoïque, convenant pour l'examen du myocarde par scintigraphie. La cyclodextrine permet de solubiliser l'acide gras en solution aqueuse sans adjonction de sérum albumine humaine, en améliorant de plus la biodistribution de l'acide gras et sa stabilité à la chaleur.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

COMPLEXE D'INCLUSION D'UN ACIDE GRAS RADIOHALOGENE DANS UNE CYCLODEXTRINE

La présente invention a pour objet la
5 réalisation de compositions radiopharmaceutiques injectables contenant des acides gras radiohalogénés, destinées à l'étude des troubles du métabolisme cardiaque par scintigraphie.

L'étude fonctionnelle du coeur par voie
10 externe permet d'apprécier d'éventuelles modifications pathologiques. Ainsi, l'image obtenue par injection du thallium-201 permet de visualiser la répartition du débit sanguin dans le myocarde, mais elle ne donne pas accès à l'état métabolique de la cellule myocardique.

15 Les acides gras à longue chaîne constituent l'une des principales sources d'énergie du muscle cardiaque, puisqu'ils fournissent 65 % de l'énergie nécessaire au fonctionnement des cellules myocardiques. Comme la présence d'un halogène sur ces acides gras ne
20 modifie en rien leurs propriétés métaboliques, le radiomarquage des acides gras par un halogène radioactif conduit donc à une excellente méthode d'exploration des troubles métaboliques des cellules myocardiques chez l'homme.

25 Actuellement, pour réaliser ces examens, on utilise des acides gras marqués à l'iode radioactif tels que l'acide 16-iodo(^{123}I) 3-méthyl hexadécanoïque ($^{123}\text{IAGM}$). Dans les services de médecine nucléaire, on prépare ce produit juste avant l'injection par marquage
30 de l'IAGM avec de l'iode-123. Ce traceur radiomarké, insoluble dans les solvants aqueux, est ensuite dissous dans un liquide constitué par une solution de sérum-albumine humaine. L'emploi de sérum-albumine humaine pose certains problèmes en raison du contrôle
35 très strict à exercer sur la qualité de la sérum

albumine humaine afin d'éviter toute contamination virale au patient. Il serait donc particulièrement intéressant d'utiliser pour la solubilisation un composé ne présentant pas ces risques de contamination.

5 De plus, la préparation de l'acide gras marqué à l'iode-123 est une méthode assez lourde, qui nécessite du personnel qualifié et entraîné et un environnement stérile pour assurer l'inocuité du produit final.

10 Il serait donc intéressant pour améliorer la qualité du produit de pouvoir réaliser celui-ci dans un établissement pharmaceutique qui pourrait distribuer le produit radiomarké prêt à l'emploi, stérilisé.

15 Cependant, lorsqu'on utilise de la sérum albumine humaine pour solubiliser le produit, une stérilisation par la chaleur est impossible car la sérum albumine est dégradée dans ces conditions.

20 La présente invention a précisément pour objet de remplacer la sérum albumine humaine par un produit ne présentant pas les inconvénients décrits ci-dessus, en vue d'obtenir une composition radiopharmaceutique d'acide gras radiohalogéné qui conduit de plus à une biodistribution améliorée de l'acide gras radiohalogéné.

25 Ce produit remplaçant la sérum albumine humaine est une cyclodextrine ou l'un de ses dérivés.

30 Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques composés de 6(α), 7(β) et 8(γ) unités de D-glucopyranose reliées en α -1,4. Dans ces cyclodextrines, la cavité interne hydrophobe est constituée des protons, alors que les groupements hydroxyle qui sont rejetés vers l'extérieur, engendrent une structure externe hydrophile. Cette cavité interne peut accueillir des molécules hydrophobes ou des

parties de molécules organiques. Il se forme alors un complexe d'inclusion.

Cette capacité à inclure des molécules organiques a déjà été utilisée pour solubiliser des médicaments peu ou pas solubles dans l'eau, comme il est décrit dans US-A-4 727 064 et EP-A-0 149 197. Ainsi, des complexes d'inclusion ont été formés avec des composés organiques tels que les hormones, les stéroïdes, les glycosides cardiaques, les dérivés des benzodiazépines, les benzimidazoles, les pipéridines, les pipérazines, les imidazoles, etc.

Cependant, comme il est indiqué dans EP-A-0149197, la β -cyclodextrine et ses dérivés méthylés ne peuvent convenir pour une utilisation thérapeutique en raison de leur toxicité élevée.

Dans le domaine de la scintigraphie, WO-A-93/15765 décrit toutefois l'utilisation de cyclodextrines comme additif pour stabiliser certains constituants d'une trousse de produit radiopharmaceutique, notamment des ligands phosphorés comme la tris(3-méthoxypropyl)phosphine, contre l'oxydation et la volatilisation. Dans ce cas, il ne s'agit donc pas d'acides gras ; le radioélément est le technétium ou le rhénium dont la chimie est très différente de celle des halogènes utilisés dans l'invention ; et le but n'est pas de solubiliser le produit radiopharmaceutique, mais de stabiliser les constituants tels que les ligands phosphorés, d'une trousse de préparation d'un produit radiopharmaceutique.

La présente invention a précisément pour objet une composition radiopharmaceutique comprenant un acide gras radiohalogéné, dans laquelle l'acide gras est sous la forme d'un complexe d'inclusion avec une cyclodextrine, ce qui permet de solubiliser celui-ci

dans une solution aqueuse sans ajouter de la sérum albumine humaine. Cette composition est utilisable pour l'examen scintigraphique du myocarde.

Les cyclodextrines utilisables dans cette composition peuvent être de différents types et comporter divers substituants. Elles sont choisies en fonction des propriétés que doit présenter ce complexe d'inclusion, en particulier comme produit radiopharmaceutique.

Aussi, on choisit une cyclodextrine résistant aux traitements de stérilisation utilisés et n'exerçant pas d'influence néfaste sur la biodistribution de l'acide gras.

De préférence, on utilise les β et γ -cyclodextrines ou des dérivés mono ou disubstitués de celles-ci, en particulier, les dérivés alkylés ou hydroxyalkylés. De tels dérivés sont décrits par exemple dans le livre de Dominique Duchêne : "New Trends in Cyclodextrins and derivatives ; Ed. de Santé, 1991, pages 269 à 278, et 315 à 319. A titre d'exemple de tels dérivés, on peut citer l'heptakis-2,6-di-O-méthyl-cyclomaltoheptaose, dénommé ci-après 2,6-diméthyl β -cyclodextrine et l'heptakis-O-hydroxypropyl cyclomaltoheptaose dénommé ci-après hydroxypropyl β -cyclodextrine.

Les acides gras radiohalogénés utilisés dans le complexe d'inclusion peuvent être également de différents types. On peut utiliser en particulier des acides gras aliphatiques saturés ou insaturés, à chaîne linéaire ou ramifiée, comprenant de 14 à 18 atomes de carbone et des acides gras aromatiques comme les acides (iodophényl)alcanoïques, utilisables pour l'examen du myocarde.

L'halogène est généralement en position ω . Par ailleurs, lorsque l'acide gras est un acide

aliphatique, il est avantageusement substitué en position β , par rapport au groupe carboxyle, par un ou plusieurs substituants alkyle, par exemple méthyle ou éthyle.

5 En effet, la métabolisation de l'acide gras par β -oxydation peut être ralentie par la présence en position β d'un ou deux méthyle. Le temps de rémanence de l'acide gras dans la cellule myocardique est ainsi augmenté, ce qui permet de réaliser l'examen
10 scintigraphique avec plus de confort.

L'halogène radioactif de l'acide gras peut être choisi parmi les isotopes radioactifs de F, Cl, Br et I.

A titre d'exemples de tels isotopes, on
15 peut citer ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{124}I , ^{18}F , ^{76}Br , ^{82}Br et $^{34\text{m}}\text{Cl}$.

A titre d'exemples d'acides gras utilisables, on peut citer l'acide 16-iodo 3-méthyl hexadécanoïque, l'acide 16-iodo 3,3-diméthyl
20 hexadécanoïque, l'acide 16-iodo 9-hexadécénoïque, l'acide (ortho iodophényle)pentadécanoïque, l'acide 15-(para-iodophényle)pentadécanoïque, et l'acide 15-(para-iodophényle)-3-méthyl pentadécanoïque.

L'emploi d'acides gras de ce type est
25 décrit dans Eur. J. Nucl. Med., 1988, 14, p. 624-627 ; Nucl. Med. Biol. Vol. 17, n° 8, 1990, p. 745-749 et vol. 20, n° 6, 1993 p. 747-754 ; et Nuclear Medicine Communications, 1993, 14 p. 181-188 et 310-317.

De préférence, l'acide gras radiohalogéné
30 est un acide 16-halogéno 3-méthyl hexadécanoïque, en particulier l'acide 16-iodo-3-méthyl hexadécanoïque (IAGM).

Le complexe d'inclusion utilisé dans les compositions radiopharmaceutiques de l'invention peut
35 être préparé par des méthodes classiques, par exemple

par mélange d'une solution de l'acide gras radiohalogéné dans un solvant organique miscible à l'eau avec une solution aqueuse de la cyclodextrine utilisée, suivie d'une évaporation du solvant organique. On peut ensuite évaporer la solution aqueuse, lorsque l'on veut obtenir le complexe à l'état sec.

A titre d'exemple de solvant organique utilisable, on peut citer l'acétone.

Les quantités de cyclodextrine et d'acide gras radiohalogéné mises en présence doivent correspondre à un excès de cyclodextrine par rapport à l'acide gras. On peut utiliser, par exemple, des quantités d'acide gras radiohalogéné et de cyclodextrine telles que le rapport molaire cyclodextrine/acide gras radiohalogéné soit de 2 à 10. Généralement, de bons résultats sont obtenus avec un rapport molaire d'environ 5.

Selon une forme préférée de réalisation de l'invention, la composition radiopharmaceutique utilisable pour l'examen du myocarde, est constituée par une solution aqueuse du complexe d'inclusion de la cyclodextrine et de l'acide gras radiohalogéné.

L'acide gras radiohalogéné utilisé dans la composition radiopharmaceutique de l'invention, peut être préparé par un procédé classique, par exemple par le procédé décrit dans EP-A-0 069 648 lorsque l'halogène radioactif est ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I ou ^{124}I .

Pour obtenir la composition radiopharmaceutique, on reprend l'acide gras radiohalogéné, préalablement mis à sec, avec une solution aqueuse de cyclodextrine.

Après distribution en volumes de 2ml, chaque flacon peut être soumis à la stérilisation ;

celle-ci peut être effectuée par des procédés classiques, par exemple par chauffage.

Dans la composition radiopharmaceutique, la solution aqueuse contient de préférence, d'autres additifs, en particulier pour amener l'osmolarité à une valeur adaptée à l'injection.

Les additifs utilisés dans ce but peuvent être des tampons, du sérum physiologique, et en particulier des polyols. A titre d'exemples de polyols utilisables, on peut citer le mannitol, l'inositol, le sorbitol et le dixylitol.

Ces additifs sont choisis en fonction des traitements éventuels que devra subir la solution, en particulier du mode de stérilisation envisagé.

Lorsque la stérilisation est effectuée par la chaleur, on utilise de préférence un polyol tel que le mannitol ou l'inositol.

L'invention a encore pour objet une trousse pour la préparation d'une composition radiopharmaceutique à l'iode radioactif, à partir d'un acide gras non radioactif et de cyclodextrine.

Cette trousse comprend au moins deux flacons qui contiennent respectivement un seul ou plusieurs des constituants suivants :

- un acide gras bromé ou iodé, non radioactif,
- un solvant organique tel que l'acétone,
- un iodure métallique, tel que l'iodure de sodium,
- une cyclodextrine, et
- un excipient convenant à la préparation d'une solution injectable.

Avec cette trousse, on peut préparer tout d'abord l'acide gras marqué à l'iode radioactif en mettant en oeuvre le procédé décrit dans

EP-A-0 069 648, à partir du ou des flacons contenant l'acide gras non radioactif, l'iodure métallique et le solvant organique, dont on combine le(s) contenu(s) avec de l'iodure radioactif.

5 Après cette opération, on mélange l'acide gras marqué à l'iode radioactif avec une solution aqueuse de cyclodextrine provenant d'un des flacons de la trousse

10 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples suivants donnés bien entendu à titre illustratif et non limitatif, en référence aux figures 1 et 2 annexées.

15 La figure 1 représente le spectre obtenu par RMN du proton à 500 MHz du complexe d'inclusion acide 16-iodo-3-méthyl hexadécanoïque et 2,6-diméthyl β -cyclodextrine, et

20 La figure 2 représente le spectre RMN du proton à 500 MHz obtenu dans les mêmes conditions, de la 2,6-diméthyl β -cyclodextrine.

Exemples 1 à 4 : Solubilisation de l'acide 16-iodo 3-méthyl hexadécanoïque dans différentes cyclodextrines.

25 Dans ces exemples, on dissout 1 mg (2,5 μ mol) d'acide 16-iodo 3-méthyl hexadécanoïque (IAGM) dans 500 μ l d'acétone. Après évaporation partielle de l'acétone, on ajoute un équivalent de la cyclodextrine utilisée (2,5 μ mol) dissous dans 500 μ l de solution tampon phosphate 0,1M, pH de 7,4. On agite
30 vigoureusement en chauffant. Après refroidissement, on regarde l'évolution de la solution. Lorsqu'elle reste inchangée dans le temps, la limite de solubilité est atteinte. Dans le cas contraire, on ajoute 1, puis 2, puis 3 équivalents, etc. pour obtenir la solution
35 désirée.

Les résultats obtenus avec différents cyclodextrines sont rassemblés dans le tableau 1 qui suit.

Dans ce tableau, on a indiqué les équivalents de cyclodextrine nécessaires pour obtenir une solution limpide.

Les résultats du tableau 1 montrent que la 2,6-diméthyl β -cyclodextrine et la 2-hydroxypropyl β -cyclodextrine fournissent les meilleurs résultats. De bons résultats sont obtenus également avec la γ -cyclodextrine. En revanche, on n'obtient pas de complexe avec la 2,3,6-triméthyl β -cyclodextrine.

On étudie par résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton à 500 MHz le complexe obtenu avec la 2,6-diméthyl β -cyclodextrine. Le spectre obtenu avec le complexe d'inclusion dissous à une concentration de 4 mmol/l dans la solution tampon phosphate à 298 K est représenté sur la figure 1.

Sur la figure 2, on a représenté à titre comparatif le spectre RMN du proton à 500 MHz de la 2,6-diméthyl β -cyclodextrine seule à une concentration de 10 mmol/l dans le même tampon phosphate.

La comparaison de ces deux spectres montre que l'on a bien produit un complexe d'inclusion, car on constate un déplacement des protons H^3 et H^5 vers les champs forts ; ainsi les protons situés dans la cavité interne sont perturbés par le composé inclus. L'inclusion de l'acide gras se fait par l'halogène suivi de quelques CH_2 .

Une étude en milieu diméthylsulfoxyde (DMSO-d₆) a permis de mettre en évidence une stoechiométrie 1/1 pour le complexe et une constante d'association de 500.

Exemples 5 à 14 : Stabilité de différents complexes à la stérilisation par chauffage.

Dans ces exemples, on prépare différents complexes de cyclodextrine avec l'acide 16-iodo 3-méthyl hexadécanoïque (IAGM) en opérant de la façon suivante. Dans un flacon, contenant 2,02 μmol de IAGM
5 on ajoute 10,1 μmol de la cyclodextrine utilisée, mentionnée dans le Tableau 2 qui suit, dissoute dans 2 ml du solvant utilisé qui est donné également dans le Tableau 2. On soumet la solution à une stérilisation par la chaleur dans les conditions données dans le
10 Tableau 2.

On détermine la pureté radiochimique du complexe avant stérilisation et après stérilisation. Cette pureté radiochimique (en %) correspond au pourcentage de radioactivité présent dans le complexe
15 par rapport à la radioactivité totale.

Les résultats sont donnés dans le Tableau 2.

Au vu des ces résultats, on remarque que le solvant de dissolution de la cyclodextrine a une grande
20 importance. En effet, en présence d'ions chlorure ou carbonates, on a une pureté radiochimique beaucoup plus faible après stérilisation, ce qui n'est pas le cas avec l'eau. Les meilleurs solvants sont l'eau et les solutions de mannitol ou d'inositol à 4 % dans l'eau.
25 La pression osmotique de ces dernières étant comprise entre 280 et 300 mOsm/kg, ces solutions peuvent être utilisées pour la fabrication de produits radiopharmaceutiques injectables.

Exemple 15 : Etude de la fixation cardiaque du
30 complexe d'inclusion d'acide 16-iodo 3-méthyl hexadécanoïque (IAGM) avec la 2,6-diméthyl- β -cyclodextrine.

Dans cet exemple, on injecte à des chiens Beagle pesant 15 à 18 kg, 2 ml d'une solution aqueuse
35 de complexe d'inclusion obtenue par dissolution de

0,8 mg d'acide 16-iodo 3-méthyl hexadécanoïque marqué à l'iode 123 (74 MBq) dans une solution d'inositol à 4 % dans l'eau (ppi) contenant 14 mg de 2,6-diméthyl- β -cyclodextrine.

5 La solution aqueuse est préparée en suivant le mode opératoire de l'exemple 5 puis stérilisée par chauffage à 120°C pendant 20 min.

L'acide gras marqué à l'iode 123 a été préparé de la façon suivante :

10 8mg d'acide gras sont dissous dans une solution acétonique contenant 10 μ g d'iode-127. La solution est ajoutée à la solution d'iode-123 (1850 MBq à calibration). L'ensemble est porté pendant 7 minutes à 100°C. Après refroidissement, la solution est
15 purifiée sur la résine anionique AG 1 x 8 100-200 mesh. la solution acétonique récupérée est mise à sec. Le résidu solide est repris par 20 ml d'une solution de mannitol ou d'inositol à 4% contenant 144 mg de 2,6-diméthyl- β -cyclodextrine. Après dissolution totale,
20 la solution est répartie en flacons (2 ml par flacon). Chaque flacon est serti et soumis à la stérilisation par chauffage.

Après l'injection, on examine les chiens au moyen d'une caméra en prenant une image par minute pour
25 déterminer la captation et la rétention de l'acide gras marqué à l'iode 123.

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 3 annexé.

Ils sont estimés à partir de valeurs
30 chiffrées, déterminées à partir des images, en utilisant le mode de calcul décrit dans Eur. J. Nucl. Med., 1988, 14 : p.624-627.

Dans ce tableau, l'indice de captation est le rapport entre la radioactivité présente dans le

coeur à 2 min. (en cpm/pixel) sur l'activité circulante (en cpm/pixel).

Les pourcentages de rétention à 30 minutes et à 60 minutes correspondent au rapport entre la
5 radioactivité cardiaque (après soustraction de l'activité circulante) à 30 minutes ou à 60 minutes et la radioactivité cardiaque à 10 minutes.

Exemple 16 :

On suit le même mode opératoire que dans
10 l'exemple 15 pour étudier la fixation cardiaque du même complexe d'inclusion en remplaçant la solution aqueuse d'inositol par une solution de mannitol à 4 % dans l'eau ppi.

Les résultats obtenus sont également donnés
15 dans le tableau 3.

Dans ce tableau, on a donné de plus à titre comparatif les résultats obtenus lorsqu'on injecte aux chiens 5 ml d'une solution d'acide 16-iodo 3-méthyl
hexadécanoïque (8 mg) marqué à l'iode 123 (74MBq)
20 dissous dans un tampon carbonate/hydrogénocarbonate pH=9 avec de la sérum albumine humaine.

Les résultats du tableau 3 montrent que l'on obtient une bonne fixation cardiaque.

Par ailleurs, on a remarqué sur les images
25 que la fixation hépatique, 15 à 20 minutes après l'injection, est plus faible avec les solutions de l'invention que celle obtenue avec la solution de sérum albumine humaine.

Ainsi, l'emploi de la cyclodextrine permet
30 non seulement d'éviter les risques de contamination virale, mais aussi d'améliorer la biodistribution de l'acide gras.

TABLEAU 1

Ex.	Cyclodextrine	Equivalents de cyclodextrine/masse d'acide gras	Observations
1	2,6-diméthyl β cyclodextrine	5 éq./16,6mg	solution limpide incolore
2	2,3,6-triméthyl β cyclodextrine	-	solution continuellement opalescente
3	2-hydroxypropyl β cyclodextrine	5 éq./21,3mg	solution limpide incolore
4	γ -cyclodextrine	7 éq./24,9mg	solution limpide

TABLEAU 2

EX	Cyclodextrine	Stérilisation	Solvant de la cyclodextrine	Pureté radiochimique (%)	
				avant stérilisation	après stérilisation
5	2-hydroxypropyl β-cyclodextrine	110°C 30 min	Tampon CO ₃ ⁻ /HCO ₃ ⁻ aqueux pH=9	92,5	75,8
6	2-hydroxypropyl β-cyclodextrine	110°C 30 min	Tampon phosphate aqueux pH=7,4	97,2	91,3
7	2-hydroxypropyl β-cyclodextrine	110°C 30 min	0,5ml tampon phosphate aqueux + 0,5 ml tampon phosphate en sérum physiologique pH=7,4	91,4	69,2
8	2,6-diméthyl β-cyclodextrine	110°C 30 min	H ₂ O	92,6	86,7
9	2,6-diméthyl β-cyclodextrine	120°C 20 min	H ₂ O	99,1	98
10	2,6-diméthyl β-cyclodextrine	120°C 20 min	1ml H ₂ O + 1ml sérum physiologique	99,4	91,7
11	2,6-diméthyl β-cyclodextrine	120°C 20 min	H ₂ O	99,3	97,2
12	2,6-diméthyl β-cyclodextrine	120°C 20 min	Solution à 4 g en inositol	92,8	88,7
13	2,6-diméthyl β-cyclodextrine	120°C 20 min	Solution à 4 g en mannitol	99,8	96,1
14	2-hydroxypropyl γ-cyclodextrine	110°C 30 min	H ₂ O	97,6	91,2

TABLEAU 3

EXEMPLES	EXEMPLE COMPARATIF	15	16
Produit injecté	IAGM avec HSA	IAGM avec inositol	IAGM avec mannitol
Indice de captation	0,54	0,55	0,75
Rétention à 30 min (%)	70	71	74
Rétention à 60 min (%)	69	55	64

REVENDICATIONS

1. Composition radiopharmaceutique comprenant un acide gras radiohalogéné, caractérisé en ce que l'acide gras radiohalogéné est sous la forme d'un complexe d'inclusion avec une cyclodextrine.
2. Composition radiopharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la cyclodextrine est une β -cyclodextrine, une γ -cyclodextrine ou un dérivé de celles-ci.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que la cyclodextrine est l'heptakis-2,6-di-O-méthyl-cyclo-maltoheptaose.
4. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que la cyclodextrine est l'heptakis-O-hydroxypropyl cyclomaltoheptaose.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'acide gras est un acide gras ω -radiohalogéné aliphatique comprenant de 14 à 18 atomes de carbone, qui est éventuellement mono ou disubstitué en position β par un ou deux groupes alkyle, ou un acide gras aromatique.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'halogène radioactif de l'acide gras est choisi parmi les isotopes radioactifs de F, Cl, Br et I.
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'halogène est ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I ou ^{124}I .
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'acide gras est l'acide 16-iodo 3-méthyl hexadécanoïque.
9. Composition radiopharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle est constituée par une solution aqueuse

du complexe d'inclusion de la cyclodextrine et de l'acide gras radiohalogéné.

10. Composition radiopharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle comprend
5 au moins un autre additif pour amener l'osmolarité de la solution aqueuse à une valeur adaptée à l'injection.

11. Composition radiopharmaceutique selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'additif est l'inositol ou le mannitol.

10 12. Procédé de préparation d'une composition radiopharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il consiste à mélanger l'acide gras radiohalogéné amené à sec avec une solution aqueuse de cyclodextrine.

15 13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on soumet la solution obtenue à une stérilisation par chauffage.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 et 13, caractérisé en ce qu'on
20 utilise des quantités d'acide gras radiohalogéné et de cyclodextrine telles que le rapport molaire de la cyclodextrine à l'acide gras radiohalogéné soit de 2 à 10.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 et 14, caractérisé en ce que la solution aqueuse de cyclodextrine comprend un additif choisi parmi les tampons et les polyols pour régler l'osmolarité de la solution.

16. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'additif est un polyol.
30

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'additif est l'inositol ou le mannitol.

18. Trousse pour la préparation d'une
35 composition radiopharmaceutique à l'iode radioactif,

selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins deux flacons qui contiennent respectivement un seul ou plusieurs des constituants suivants:

- 5 - un acide gras iodé ou bromé non radioactif,
- un solvant organique,
- un iodure métallique,
- une cyclodextrine, et
- 10 - un excipient convenant à la préparation d'une solution injectable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/FR 95/01489

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K51/12 A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,85 00753 (MALLINCKRODT INC) 28 February 1985 ---	5-7
P,X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9506 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 95-041210 & JP,A,06 321 812 (DAIICHI RADIOISOTOPE KENKYUSHO) ; 22 November 1994 see abstract ---	1-18
A	WO,A,93 15765 (MALLINCKRODT MEDICAL INC) 19 August 1993 cited in the application --- -/--	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 March 1996

Date of mailing of the international search report

02.04.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Berte, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 95/01489

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 8721 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 87-143566 & CA,A,1 221 105 (TRIUMF) , 28 April 1987 see abstract	5-9
A	--- INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION APPLICATIONS AND INSTRUMENTATION PART A: APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, vol. 37, no. 8, EXETER GB, pages 777-788, H. J. MACHULLA ET AL. 'RADIOIODINATED FATTY ACIDS FOR CARDIOLOGICAL DIAGNOSIS.' see table I -----	5-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/01489

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8500753	28-02-85	AU-B- 570507	17-03-88
		AU-B- 3394984	12-03-85
		CA-A- 1240698	16-08-88
		EP-A- 0153403	04-09-85
		JP-T- 60502006	21-11-85

WO-A-9315765	19-08-93	US-A- 5300280	05-04-94
		AU-B- 3662493	03-09-93
		BG-A- 98971	30-06-95
		CA-A- 2129755	15-08-93
		EP-A- 0625054	23-11-94
		FI-A- 943724	12-08-94
		JP-T- 7503960	27-04-95
		NO-A- 942899	04-08-94
		SK-A- 96694	08-03-95
		ZA-A- 9300949	07-12-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem...nde Internationale No
PCT/FR 95/01489

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K51/12 A61K47/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO,A,85 00753 (MALLINCKRODT INC) 28 Février 1985 ---	5-7
P,X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9506 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 95-041210 & JP,A,06 321 812 (DAIICHI RADIOISOTOPE KENKYUSHO) , 22 Novembre 1994 voir abrégé ---	1-18
A	WO,A,93 15765 (MALLINCKRODT MEDICAL INC) 19 Août 1993 cité dans la demande --- -/--	1-18

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 Mars 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02.04.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Berte, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der 'e Internationale No
PCT/FR 95/01489

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 8721 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 87-143566 & CA,A,1 221 105 (TRIUMF) , 28 Avril 1987 voir abrégé	5-9
A	--- INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION APPLICATIONS AND INSTRUMENTATION PART A: APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, vol. 37, no. 8, EXETER GB, pages 777-788, H. J. MACHULLA ET AL. 'RADIOIODINATED FATTY ACIDS FOR CARDIOLOGICAL DIAGNOSIS.' voir tableau I -----	5-9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der. e Internationale No

PCT/FR 95/01489

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-8500753	28-02-85	AU-B- 570507	17-03-88
		AU-B- 3394984	12-03-85
		CA-A- 1240698	16-08-88
		EP-A- 0153403	04-09-85
		JP-T- 60502006	21-11-85

WO-A-9315765	19-08-93	US-A- 5300280	05-04-94
		AU-B- 3662493	03-09-93
		BG-A- 98971	30-06-95
		CA-A- 2129755	15-08-93
		EP-A- 0625054	23-11-94
		FI-A- 943724	12-08-94
		JP-T- 7503960	27-04-95
		NO-A- 942899	04-08-94
		SK-A- 96694	08-03-95
ZA-A- 9300949	07-12-93		
