(19) DANMARK

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **156411 B**

P. B.

(21) Patentansøgning nr.: **1339/79**

(51) Int.Cl.[4] **A 61 K 43/00**

(22) Indleveringsdag: **30 mar 1979**

(41) Alm. tilgængelig: **01 okt 1979**

(44) Fremlagt: **21 aug 1989**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **31 mar 1978 US 892245**

(71) Ansøger: ***MALLINCKRODT INC.; 675 McDonnell Boulevard; P.O. Box 5840; St. Louis; Missouri 63134, US**

(72) Opfinder: **Mahdi Bakir *Fawzi; US**

(74) Fuldmægtig: **Ingeniørfirmaet Lehmann & Ree**

(54) Stabilt præparat til anvendelse ved fremstilling af technetium-99m-baserede radiografiske scanningsmidler

(56) Fremdragne publikationer

DE freml.skrift nr. 2618337
US pat. nr. 4075314

(57) Sammendrag:

1339-79

Stabile sammensætninger, der er anvendelige ved fremstillingen af stabile technetium-99m-baserede scintigrafiske scanningsmidler, indeholder som stabiliseringsmiddel gentisinsyre (2,5-dihydroxybenzoesyre) eller opløselige pharmaceutisk acceptable salte eller estere heraf i kombination med et pertechnetatreducerende middel eller opløst i oxiderende pertechnetat-99m ($^{99m}TcO_4$) opløsning.

Selve det stabile technetium-99m-baserede scintigrafiske scanningsmiddel, hvor det radioaktive technetium foreligger i valenstrinet +3, +4 eller +5, kan fremstilles ved, at gentisinsyreforbindelsen sammen med et pertechnetatreducerende middel opløses i en oxiderende pertechnetatopløsning.

Sammensætningerne er især nyttige i kombination med et phosphat- eller phosphonatmateriale, der bærer radionucliden til knoglerne og således tilvejebringer et skeletafbildningsmiddel.

DK 156411 B

Den foreliggende opfindelse angår et præparat til anvendelse ved fremstilling af technetium-99m-baserede radiografiske scanningsmidler og indeholdende et pertechnetatreducerende middel, en effektiv mængde af en stabilisator og eventuelt en organ-specifik bærer.

Scintigrafi og lignende radiografiske metoder finder stadig stigende anvendelse inden for biologisk og medicinsk forskning og ved diagnostiske fremgangsmåder. I almindelighed involverer scintigrafiske fremgangsmåder fremstilling af radioaktive midler, der ved introduktion i et biologisk subjekt lokaliseres i specifikke organer, væv eller skeletmateriale, der skal undersøges. Når de er lokaliseret der, kan der laves spor, afbildninger eller scintifotografier af fordelingen af det radioaktive materiale ved hjælp af forskellige strålingsdetektorer, såsom traversscannere, scintilationskameraer og lignende. Den resulterende fordeling og de tilsvarende relative intensiteter kan bruges til indikation af den plads, der optages af det væv, hvori radionuklidet er lokaliseret, såvel som til indikation af forekomst af afvigelser, patologiske forhold og lignende.

I almindelighed og afhængigt af den anvendte radionuklid-type og hvilket organ, der er af interesse, omfatter et scintiscanningsmiddel, som det anvendes på hospitalet, et radionuklid, et bæremiddel, der tjener til at ramme det specifikke organ, forskellige hjælpemidler, som fæstner radionuklidet til bæreren, vand eller anden tilførselsvehikel, der er egnet til injektion i eller aspiration af patienten, fysiologiske puffere, salte og lignende.

Technetium-99m er et radionuklid, som er almindeligt kendt til anvendelse i vævsscanningsmidler. Dette radionuklid er let opnåeligt fra kommercielle pertechnetatkilder.

Pertechnetat foreligger i +7 oxidationstrinnet, hvilket er for højt til at kunne bruges til fremstillingen af scanningsmidler, såsom de, der bruges til den uorganiske del af benvævet og lunger. Dette problem overvindes let ved at reducere pertechnetatet til, hvad der formodes at være +3, +4 og/eller +5 oxidationstrinnet.

I almindelighed fremstilles ^{99m}Tc-mærkede scanningsmidler ved at blande en pertechnetat-99m isoton saltopløsning med et

pertechnetatreducerende middel, såsom stanno-, ferro- eller chromosalte af svovlsyre eller saltsyre, og det ønskede bæremiddel for at ramme det organ, der er af interesse. F.eks. omtales i beskrivelsen til US patent nr. 3.983.227 brugen af reducerende salte sammen med radioaktive pertechnetatopløsninger og organisk knoglevævssøgende phosphatbærere til fremstilling af knoglevævsscanningsmidler. I beskrivelsen til US patent nr. 4.002.730 beskrives ^{99m}Tc lungescanningsmidler fremstillet ved sammenblanding af en pertechnetatopløsning fra kommercielle generatorer med stanno/stivelsespartikler, hvilken sammenblanding tilvejebringer et kombineret reducerende middel/bærer.

Skønt disse fremgangsmåder tilvejebringer scanningsmidler, der er overlegne sammenlignet med de tidligere til rådighed værende, er de dog behæftet med visse mangler. Mest iøjnefaldende har det vist sig, at traditionelle technetiumholdige scintigrafiske scanningsmidler er ustabile i nærvær af oxygen og radiolyseprodukter. Derfor er tidligere beskrevne technetiumbaserede scanningsmidler blevet gjort oxygenfrie ved at mætte sammensætningen med oxygenfri nitrogengas eller ved at fremstille midlet i en oxygenfri atmosfære eller under vakuum. Imidlertid er selv sådanne omhyggelige forsigtighedsforanstaltninger ikke helt tilfredsstillende, eftersom det er yderst vanskeligt at opretholde oxygenfrie forhold. F.eks. kan pertechnetatopløsninger indeholde opløst oxygen, som, hvis det ikke bliver påvist før kombinering med det pertechnetatreducerende middel, danner et produkt, der er ustabilt og resulterer i en uønsket dannelse af frit pertechnetat-99m.

Andre har redegjort for måder, hvorpå det ovennævnte ustabilitetsproblem kan overvindes ved tilsætning af kemiske stabilisatorer. I tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.618.337 er der således omtalt en anvendelse af ascorbatstabilisatorer sammen med technetiumscanningsmidler. I beskrivelsen til US patent nr. 4.075.314 er der endvidere omtalt en anvendelse af ascorbat til inhibering af oxidationen af Sn^{+2} og til inhibering af reoxidationen af reduceret technetium i et pyrophosphatbaseret knoglescanningsmiddel.

Stoffer, der er anvendelige som stabilisatorer for radiodiagnostiske midler, må have følgende egenskaber:

1.) Være toksikologisk acceptabel under de anvendte forhold;
2.) Virke stabiliserende på produktet i en rimelig opbevaringsperiode og under anvendelsesforholdene, og
3.) Ingen væsentlig interferens med afgivelsen af radionuklidet til det tilsigtede organ.

Det er nu blevet opdaget, at gentisatforbindelser er sikre, effektive og ikke-interfererende stabilisatorer for scanningsmidler, der bruges ved den radiografiske diagnose af væv (herunder den uorganiske del af knogler) fra mennesker og laverestående dyr, og således opfylder ovennævnte kriterier for stabilisatorer.

I overensstemmelse hermed angår opfindelsen et stabilt præparat til anvendelse ved fremstilling af technetium-99m-baserede radiografiske scanningsmidler og indeholdende et pertechnetatreducerende middel, en effektiv mængde af en stabilisator og eventuelt en organ-specifik bærer, hvilket præparat er ejendommeligt ved, at stabilisatoren er udvalgt blandt gentisinsyre og vandopløselige, farmaceutisk acceptable salte og estere heraf, idet vægtforholdet mellem stabilisator og reducerende middel ligger i området fra 20:1 til 1:20.

Præparatet ifølge opfindelsen er en meget stabil sammensætning, der er anvendelig ved fremstillingen af technetium-99m-baserede scintigrafiske scanningsmidler.

Den stabiliserende mængde gentisatstabilisator, der bruges i præparatet ifølge opfindelsen, er en mængde, der inhiberer eller reducerer oxidationen af det pertechnetatreducerende middel (f.eks. oxidationen af Sn^{+2} til Sn^{+4}) under opbevaring og/eller hæmmer eller reducerer reoxidationen af reduceret technetium og/eller dannelse af technetiummærkede urenheder under brug.

Alle heri angivne procenter og forhold er efter vægt, med mindre andet er specificeret.

Opfindelsen er baseret på erkendelsen af, at gentisinsyre og dets salte og estere (i det følgende betegnet "gentisater") kan bruges til fremstilling af meget stabile technetium-99m-baserede scintigrafiske scanningsmidler. Som det er kendt inden for området,

fremstilles ^{99m}Tc-mærkede scanningsmidler ved at blande en pertechnetatopløsning med et pertechnetatreducerende middel. Det har vist sig, at små mængder gentisinsyre, dets salte eller estere kan kombineres med det pertechnetatreducerende middel, og derved tilvejebringe sammensætninger, der er enestående egnede til fremstilling af forbedrede, stabile ^{99m}Tc-scanningsmidler.

Der er adskillige kompositionelle udførelsesformer for den foreliggende opfindelse. Disse udførelsesformer fremgår bl.a. af underkravene 2-6.

Under anvendelsen af præparatet ifølge den foreliggende opfindelse er den kompositionelle form, der bruges til fremstilling af det endelige technetiumbaserede scanningsmiddel, ikke kritisk. Kommercielle producenter af pertechnetatgeneratorer kan finde det ønskeligt at opløse lave niveauer af gentisatstabilisatorpræparatet ifølge opfindelsen direkte i pertechnetatopløsningen, medens den elueres fra generatoren eller at inkorporere gentisatstabilisatorpræparatet ifølge opfindelsen direkte på generatorkolonnen. I begge tilfælde tilvejebringes et forbedret, meget stabilt scanningsmiddel ved at blande pertechnetatopløsningen med gentisatstabilisatorpræparatet ifølge opfindelsen.

Gentisinsyre (kemisk: 2,5-dihydroxybenzoesyre) er en handelsvare, der kan fremstilles ved adskillige kendte metoder, herunder oxidation af salicylsyre med kaliumpersulfat (tysk patentskrift 81.297), ved opvarmning af hydroquinon og kaliumbicarbonat i glycerol under en strøm af CO_2 (Ann. 351, 321, 1907) eller ved kogning af hydroquinon med carbontetrachlorid og natriumhydroxid i nærvær af kobber (tysk patentskrift nr. 258.837).

De farmaceutisk acceptable salte og estere af gentisinsyre kan fremstilles ved velkendte standardneutralisations- og esterificeringsprocedurer. En grundig diskussion af egnede fremgangsmåder til fremstilling af salte og estere af carboxylsyre kan findes i The Chemistry of Organic Compounds, Third; Noller (Ed.) 1966. I almindelighed kan de farmaceutisk acceptable salte af gentisinsyre fremstilles ved syre-baseneutralisering, idet der bruges en base, som er udvalgt således, at der tilvejebringes et vandopløseligt

reaktionsprodukt, som har en farmaceutisk acceptabel mod-ion. På samme måde kan de farmaceutisk acceptable estere af gentisinsyre (esterificeret ved carboxyldelen) fremstilles ved at lade ækvimolære mængder af syren reagere med udvalgte alkoholer. Gentisinsyre kan også esterificeres ved en eller begge af dets hydroxylgrupper ved omsætning med et syrehalogenid. Forskellige salte, estere og derivater af gentisinsyre kendes fra litteraturen.

I praksis kan de gentisinsyresalte og -estere, der er egnede til brug ved den foreliggende opfindelse, udvælges på basis af deres opløselighed i en pertechnetatopløsning. Det foretrækkes selvfølgelig, at gentisinsyresaltene og -esterne er letopløselige i en pertechnetatopløsning. Følgelig omfatter egnede gentisinsyresalte opløselige alkalimetal-, jordalkalimetal-, tungmetal- og ammoniumsalte. Alkalimetalsaltene, såsom natrium- (foretrukket), kalium- og lithiumsalte af gentisinsyre er letopløselige og derfor ganske nyttige her. Natriumgentisat er tilgængelig som 5,5 hydratet; det binder stærkt 0,5 krystalvandmolekyler; det er tilgængeligt under varemærker som "Gentinatre", "Gentisod" og "Legential" og bruges som smertestillende middel og diaphoretisk middel, meget lig den måde salicylaterne anvendes på.

Forskellige gentisinsyreammoniumsalte, hvor kationen er $N(R')_4$ er også egnede til brug her. Disse indbefatter f.eks. alkylammonium-, alkanolammonium- og arylammoniumsalte af gentisinsyre. Det siger sig selv, at opløseligheden af ammoniumsalte i stor udstrækning er afhængig af antallet og naturen af substituentgrupperne på nitrogenatomet. I almindelighed, og som brugt her, inkluderer foretrukne letopløselige gentisatammoniumsalte de, hvori hvert R' enten er hydrogen eller en C_1- til ca. C_5-carbonhydridgruppe. Ikke-begrænsende eksempler på farmaceutisk acceptable ammoniumsalte af gentisinsyre, der er nyttige her, er ammonium-, methylammonium-, dimethylammonium-, tetramethylammonium-, dis-(tetramethylammonium)-, 2-hydroxypropylammonium-, bis-(2-hydroxypropylammonium)-, ethanolammonium-, diethanolammonium-, triethanolammonium-, bis-(triethanolammonium)- og phenylammonium, naphtylammonium- og quinolylammoniumsalte.

Jordalkalimetalgentisatsaltene, f.eks. calcium- og magnesiumsaltene,

er også egnede til brug her, skønt de er mindre opløselige.

Tungmetalsalte, f.eks. jern- (ferro og ferri) og tin(stanno)saltene er også egnede til brug her. Stannosaltene og ferrosaltene er særligt nyttige, eftersom disse forbindelser hver tilvejebringer både det reducerende middel for technetium (Sn^{+2} eller Fe^{+2}) og gentisationstabilisatoren.

De farmaceutisk acceptable estere af gentisinsyre (esterificeret ved carboxylgruppen i gentisinsyre), som er tilstrækkeligt opløselig i pertechnetatopløsninger, inkluderer f.eks. de lavere C_1- til C_5-alkylestere, såsom methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl- og pentylesterne af gentisinsyre.

Opløselige gentisater, der er esterificeret ved hydroxylgruppen, inkluderer også 2-, 5- og 2,5-alkyl (C_1-C_5) esterne. Disse er noget mindre effektive stabilisatorer end de andre gentisater.

Ved de forskellige udførelsesformer for den foreliggende opfindelse er valg af reducerende middel ikke kritisk. Udtrykket "pertechnetat-reducerende middel" omfatter heri forbindelser, komplekser eller lignende, der omfatter en reducerende ion, som er i stand til at reducere heptavalent technetium (TcO_4^-) til trivalent, tetravalent og/eller pentavalent technetium. Frie metaller, såsom tin, kendes også til brug som pertechnetatreducerende midler, skønt uopløst metal skal fjernes fra scanningsopløsningen før injektion i patienten. Det er således mere bekvemt at bruge metalforbindelser, som tilvejebringer den reducerende metalkation i opløselig form.

Egnede pertechnetatreducerende midler kan kombineres med talrige adjuvanser, såsom fyldmaterialer og skelet- eller andre organ-specifikke bærere. Som omtalt i beskrivelserne til US patenterne nr. 3.983.227 og nr. 4.002.730 er skeletscanningsmidler blevet fremstillet ved at bruge metalsalte af svovlsyre eller saltsyre, såsom stannochlorid, chromochlorid og ferrosulfat, som det pertechnetat-reducerende middel i kombination med forskellige organiske phosphonater og/eller phosphater som den knoglesøgende bærer. Andre systemer, der er i stand til at reducere pertechnetat-99m, er f.eks. sure thiosulfater, sure hydrogensulfater, jernkolloider og sure

borhydrider. I beskrivelserne til US patenterne nr. 3.735.001, 3.863.004, 3.466.361, 3.720.761, 3.723.612, 3.725.295, 3.803.299 og 3.749.556 omtales forskellige pertechnetatreducerende midler omfattende reducerende ioner, der er i stand til at reducere heptavalent pertechnetat til hensigtsmæssigt lavere valenstrin.

Gentisatstabilisatormængden, der bruges i udførelsesformerne for den foreliggende opfindelse, ifølge hvilken gentisatet kombineres med et reducerede middel, vil variere afhængigt af den endelige anvendelse af sammensætningen og mængden af anvendt inert eller fyldmateriale. For meget gentisat kan medføre overskudsoptagelse i blødt væv og kan interferere med organ- (især knogle-) afbildning. I almindelighed ligger vægtforholdet gentisatstabilisator:reducerende middel i en sammensætning indeholdende gentisat og reducerende middel i området fra 20:1 til 1:20, fortrinsvis fra 10:1 til 1:1, mere fortrinsvis fra 5:1 til 1:1, mest fortrinsvis på 3:1.

Hvor det er ønskeligt at inkorporere gentisatstabilisatorpræparatet direkte i pertechnetatopløsningen, kan præparatet ganske simpelt opløses enten under eller efter eluering af pertechnetatkilden. Elueringsprocessen er beskrevet grundigt i beskrivelsen til US patentskrift nr. 3.369.121.

Ved udførelsesformer for den foreliggende opfindelse, ved hvilke gentisatstabilisatorpræparatet opløses i en pertechnetatopløsning, vil koncentrationen af gentisat variere afhængigt af den vandige fortyndingsgrad. Ved gængse kommercielle pertechnetatkilder tilvejebringes en gentisatkoncentration, der ikke er større end ca. 0,1%, fortrinsvis ikke større end 0,05%, efter vægt, har tilstrækkelig stabilitet og som ikke interfererer med organfordelingen af scanningsmidlet. En koncentration inden for området fra ca. 0,0005% til ca. 0,05% er ganske acceptabel for mange anvendelser.

Scanningsmidler indeholder også typiske bæremidler, der dirigerer eller "styrer" radionuklidet til det ønskede organ. Stort set findes der to klasser af sådanne bæremidler: De, der rammer organer af blødt væv, såsom hjerte, marv, lever, milt, nyrer og lunger, og de, der rammer forkalket væv, såsom knogler og andet væv, som måske er ved at undergå patologisk forkalkning. Eksempler på sådanne bære-

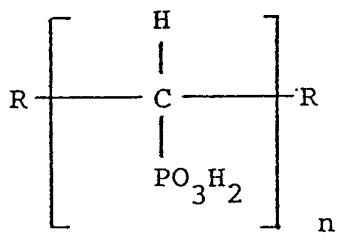
eller "målrettede" midler for blødt væv er: kolloidt svovl, albumin og lignende. Målrettede midler for den uorganiske del af knoglerne inkluderer de vandopløselige phosphater og (fortrinsvis) phosphonater.

Til opnåelse af formålene med den foreliggende opfindelse bruges normalt en fysiologisk acceptabel pH-værdi på fra 3 til 8, fortrinsvis 4 til 6 ved fremstilling af scanningsmidler.

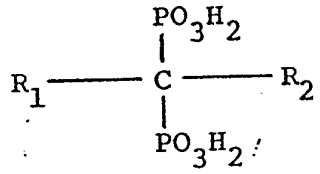
I en foretrukket og egnet udførelsesform kan et stabilt technetium-baseret skeletscanningsmiddel dannes ved den direkte tilsætning af en vandig, radioaktiv pertechnetatopløsning til en sammensætning omfattende: en mængde af et pertechnetatreducerende middel indeholdende en metallisk reducerende ion i vandig opløselig form, såsom stannochlorid, der er tilstrækkelig til at reducere pertechnetatet; en mængde af en vandopløselig gentisatforbindelse, der er tilstrækkelig til at stabilisere skeletscanningsmidlet, og en mængde af en skeletspecifik bæreforbindelse, udvalgt blandt mono-, di- eller polyphosphonater, der er tilstrækkelig til at overføre det radioaktive technetium til knogler. Forholdet reducerende middel:phosphonat:gentisat kan indstilles således, at der opnås en skeletoptagelse og en tilstrækkeligt lav optagelse i blødt væv til at scanningskvaliteten ikke påvirkes uønsket.

En bred klasse af mono-, di- og polyphosphonater vides at koncentreres på skelettet ved injektion af opløsninger heraf i en patient. Disse phosphonater tjener til at "styre" det radioaktive technetium til den uorganiske del af knoglen. Anvendelige arter til dette formål inkluderer mono-, di- og polyphosphonater udvalgt fra gruppen bestående af:

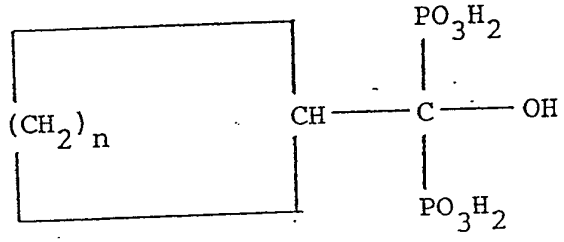
I



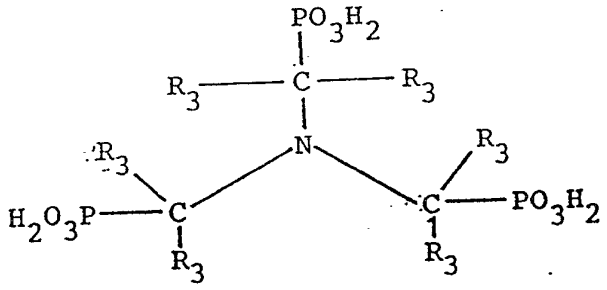
hvor hvert R betegner hydrogen eller CH_2OH, og n er et helt tal fra 3 til 10;

II 

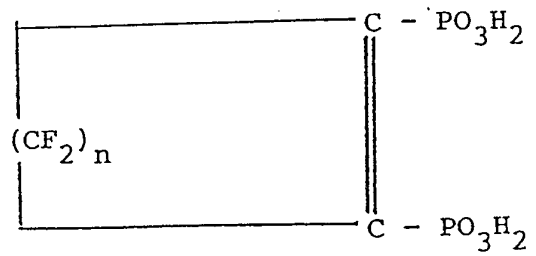
hvor R_1 betegner hydrogen, alkyl indeholdende fra 1 til ca. 20 carbonatomer, alkenyl indeholdende fra 2 til ca. 20 carbonatomer, aryl (f.eks. phenyl, maphtyl), phenyl-ethenyl, benzyl, halogen (f.eks. chlor, brom og fluor), hydroxyl, amino, substitueret amino (f.eks. dimethylamino, diethylamino, N-hydroxy-N-ethylamino, acetylamino), $-CH_2COOH$, $-CH_2PO_3H_2$, $CH(PO_3H_2)(OH)$ eller $-(CH_2C(PO_3H_2)_2)_n-H$, hvor n = 1 til 15, R_2 betegner hydrogen, lavere alkyl (f.eks. methyl, ethyl, propyl eller butyl), amino, benzyl, halogen (f.eks. chlor, brom og fluor) hydroxyl, $-CH_2COOH$, $-CH_2PO_3H_2$ eller $-CH_2CH_2PO_3H_2$;

III 

hvor n er et helt tal på fra 3 til 9;

IV 

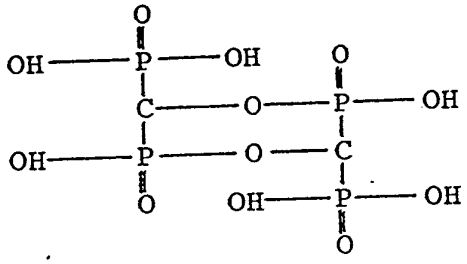
hvor hvert R_3 betegner hydrogen eller lavere alkyl (f.eks. methyl, ethyl, propyl og butyl);

V 

hvor n er et helt tal fra 2 til 4;

10

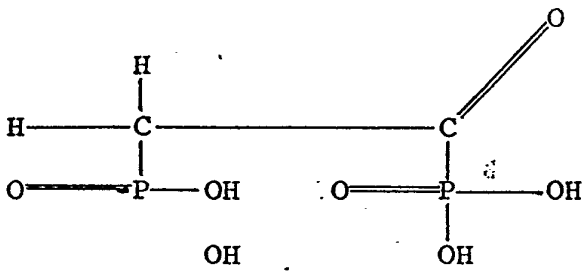
VI



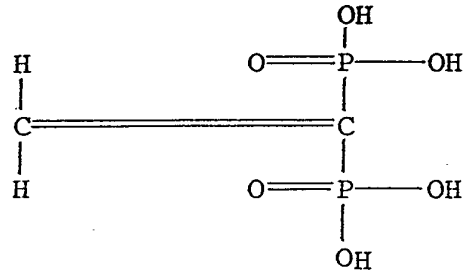
VII



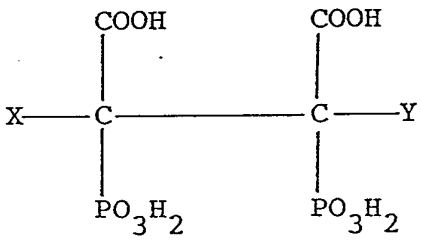
VIII



IX



X



hvor X og Y hver betegner hydrogen eller hydroxy, og de ikke-toksiske salte af hvert af de foregående phosphonater, som i en i alt væsentligt neutral vandig opløsning vil reagere med de efterfølgende opregnede reducerende/kompleksdannende materialer; d.v.s. stanno-, ferro- eller chromsalte under dannelse af de tilsvarende stanno-, ferro- eller chromphosphonatsalte. Egnede reaktive phosphonatsalte (i det følgende anført som farmaceutisk acceptable salte) til brug ved den foreliggende opfindelse inkluderer natrium-, kalium-, ammonium- og lavmolekylære substituerede ammonium- (f.eks. mono-, di- og triethanolamin og quaternært ammonium) salte af de ovenfor nævnte phosphonater og blandinger heraf.

Anvendelige polyphosphonater med den ovenfor nævnte formel (I) inkluderer propan-1,2,3-triphosphonsyre; butan-1,2,3,4-tetraphosphonsyre; hexan-1,2,3,4,5,6-hexaphosphonsyre; hexan-1-hydroxy-2,3,4,5,6-pentaphosphonsyre; hexan-1,6-dihydroxy-2,3,4,5-tetraphosphonsyre; pentan-1,2,3,4,5-pentaphosphonsyre; heptan-1,2,3,4,5,6,7-heptaphosphonsyre; octan-1,2,3,4,5,6,7,8-octaphosphonsyre; nonan-1,2,3,4,5,6,7,8,9-nonaphosphonsyre; decan-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decaphosphonsyre og de farmaceutisk acceptable salte af disse syrer, f.eks. natrium-, kalium-, ammonium-, triethanolammonium-, diethanolammonium- og monoethanolammoniumsalte.

Propan-1,2,3-triphosphonsyre og salte heraf kan fremstilles ifølge en fremgangsmåde, der er beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 3.743.688.

Butan-1,2,3,4-tetraphosphonsyre og salte heraf kan fremstilles ifølge en fremgangsmåde, der er beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 3.755.504.

De højere aliphatiske vicinale polyphosphonater og salte heraf kan fremstilles ifølge fremgangsmåden, der er beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 3.584.035.

Blandt de anvendelige polyphosphonater, der omfattes af den ovenfor angivne formel (II) er ethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsyre; methandiphosphonsyre; methanhydroxydiphosphonsyre; ethan-1,1,2-triphosphonsyre; propan-1,1,3,3-tetraphosphonsyre;

ethan-2-phenyl-1,1-diphosphonsyre; ethan-2-naphtyl-1,1-diphosphonsyre; methanphenyldiphosphonsyre; ethan-1-amino-1,1-diphosphonsyre; methandichlordiphosphonsyre; nonan-5,5-diphosphonsyre; n-pentan-1,1-diphosphonsyre; methandifluordiphosphonsyre; methandibromdiphosphonsyre; propan-2,2-diphosphonsyre; ethan-2-carboxy-1,1-diphosphonsyre; propan-1-hydroxy-1,1,3-triphosphonsyre; ethan-2-hydroxy-1,1,2-triphosphonsyre; ethan-1-hydroxy-1,1,2-triphosphonsyre; propan-1,3-diphenyl-2,2-diphosphonsyre; nonan-1,1-diphosphonsyre; hexadecan-1,1-diphosphonsyre; pent-4-en-1-hydroxy-1,1-diphosphonsyre; octadec-9-en-1-hydroxy-1,1-diphosphonsyre; 3-phenyl-1,1-diphosphon-prop-2-en; octan-1,1-diphosphonsyre; dodecan-1,1-diphosphonsyre; phenylaminomethandiphosphonsyre; naphtylaminomethandiphosphonsyre; N,N-dimethylaminomethandiphosphonsyre; N-(2-dihydroxyethyl)-aminomethandiphosphonsyre; N-acetylaminomethandiphosphonsyre; aminomethandiphosphonsyre; dihydroxymethanphosphonsyre og de farmaceutisk acceptable salte af disse syrer, f.eks. natrium-, kalium-, ammonium-, triethanolammonium-diethanolammonium- og monoethanolammoniumsalte.

Ethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsyre, et specielt foretrukket polyphosphonat, har molekylformlen $CH_3C(OH)(PO_3H_2)_2$. (Ifølge nomenclatur for radikaler kan syren også kaldes 1-hydroxyethylidendiphosphonsyre).

Selv om et hvilket som helst farmaceutisk acceptabelt salt af ethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsyre kan bruges ved udøvelsen af opfindelsen, er blandinger af dinatrium- og trinatriumsaltene mest foretrukket. De andre natrium-, kalium-, ammonium- og mono-, di- og triethanolammoniumsalte og blandinger heraf er også egnede, forudsat man udviser forsigtighed ved regulering af totalindføringen af kationarter i saltsammensætningen. Disse forbindelser kan fremstilles ved passende kendte fremgangsmåder; en specielt foretrukket fremgangsmåde er beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 3.400.149.

Methanhydroxydiphosphonsyre og beslægtede forbindelser, som kan bruges her, kan fremstilles ved f.eks. at lade phosgen reagere med et alkalimetaldialkylphosphit. En fuldstændig beskrivelse af disse forbindelser og en fremgangsmåde til fremstilling af samme findes i beskrivelsen til US patent nr. 3.422.137.

Methandihydroxydiphosphonsyre og salte, der er nyttige her, og en fremgangsmåde til fremstilling af samme, er beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 3.497.313.

Methandiphosphonsyre og beslægtede forbindelser, der er nyttige her, er beskrevet i detaljer i beskrivelsen til US patent nr. 3.213.030. En foretrukken fremgangsmåde til fremstilling af sådanne forbindelser er beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 3.251.907.

Ethan-1,1,2-triphosphonsyre og beslægtede forbindelser, som kan bruges i sammensætningerne ifølge denne opfindelse, såvel som en fremgangsmåde til deres fremstilling, er fuldt beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 3.551.339.

Propan-1,1,3,3-tetraphosphonsyre og beslægtede forbindelser, der er nyttige her, og en metode til fremstilling af samme, er fuldt beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 3.400.176. De højere af methylen afbrudte methylendiphosphonatpolymerer kan fremstilles ved polymerisation af ethylen-1,1-diphosphonat.

Pentan-2,2-diphosphonsyre og beslægtede forbindelser kan fremstilles i overensstemmelse med fremgangsmåden beskrevet af G.M. Kosolopoff i J. Amer. Chem. Soc., 75, 1500 (1953).

Anvendelige phosphonater med den ovenfor nævnte formel (III) inkluderer følgende:

Methancyclobutylhydroxydiphosphonsyre
Methancyclopentylhydroxydiphosphonsyre
Methancyclohexylhydroxydiphosphonsyre
Methancycloheptylhydroxydiphosphonsyre
Methancyclooctylhydroxydiphosphonsyre
Methancyclononylhydroxydiphosphonsyre
Methancyclodecylhydroxydiphosphonsyre.

Hvert af natrium-, kalium-, ammonium-, monoethanolammonium-, diethanolammonium- og triethanolammoniumsaltene af de ovenfor nævnte methancycloalkylhydroxydiphosphonsyrer såvel som ethvert andet farmaceutisk acceptabelt salt af disse syrer søger også selektivt

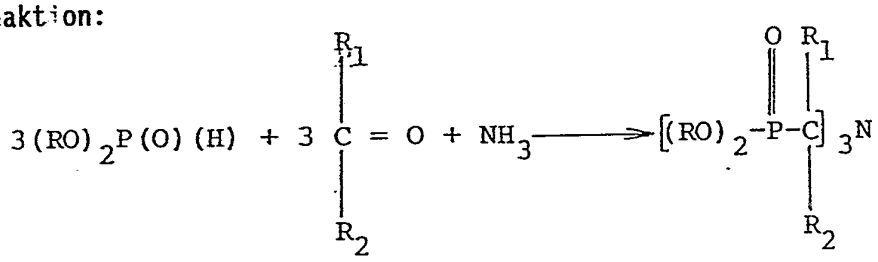
til skelettet.

Phosphonater med formlen (III) kan fremstilles ved fremgangsmåder, der er fuldt beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 3.584.125,

De for den foreliggende opfindelse foretrukne phosphonater med formlen (IV) er tris(1-phosphonmethyl)amin; tris(1-phosphonethyl)-amin; tris(2-phosphon-2-propyl)amin og deres farmaceutisk acceptable salte. Tris(phosphonmethyl)amin er specielt foretrukket. De følgende eksempler repræsenterer forbindelser, som også kan bruges.

(a) bis(phosphonmethyl)-1-phosphonethylamin;
(b) bis(phosphonmethyl)-2-phosphon-2-propylamin;
(c) bis(1-phosphonethyl)phosphonmethylamin;
(d) bis(2-phosphon-2-propyl)phosphonmethylamin;
(e) tris(1-phosphon-1-pentyl)amin;
(f) bis(phosphonmethyl)2-phosphon-2-hexylamin og
(g) de farmaceutisk acceptable salte af syrerne (a) til og med (f), f.eks. natrium-, kalium-, ammonium-, triethanol-ammonium-, diethanolammonium- og monoethanolammoniumsalte.

Tris(phosphonalkyl)aminerne kan fremstilles ved f.eks. først af fremstille den tilsvarende ester i overensstemmelse med den generelle reaktion:



hvor R betegner alkyl, og R_1 og R_2 betegner hydrogen eller lavere alkyl.

De frie syrer kan fremstilles ved hydrolyse af esteren, idet der bruges stærke mineralsyrer, såsom saltsyre. Saltene fremstilles selvfølgelig ved at neutralisere syren med basen af den ønskede kation. Fremstillingen af tris(phosphonalkyl)aminer er fuldt beskrevet i beskrivelsen til CA nr. 753.207.

Phosphonater med formlen (V) inkluderer følgende: (1) 3,3,4,4,5,5-

hexafluor-1,2-diphosphon-cyclopent-1-en; (2) 3,3,4,4-tetrafluor-1,2-diphosphoncyclobut-1-en og (3) 3,3,4,4,5,5,6,6-octafluoro-1,2-diphosphoncyclohex-1-en.

Perfluordiphosphoncycloalkenerne kan fremstilles ved f.eks. at omsætte trialkylphosphitter med 1,2-dichlorperfluorcycloalk-1-ener i overensstemmelse med de fremgangsmåder, der er beskrevet udførligt af Frank i J. Org. Chem., 31, 5, side 1521.

Phosphonatet med formlen (VI) kaldes her cyklisk tetraphosphonsyre. Denne forbindelse og dens farmaceutisk acceptable salte kan fremstiles ved kendte fremgangsmåder; imidlertid er en specielt foretrukken fremgangsmåde beskrevet af Oscar T. Quimby i beskrivelsen til US patent nr. 3.387.024.

Anvendelige phosphonater, der omfattes af den ovenfor nævnte formel (VII), er ethen-1,2-dicarboxy-1-phosphonsyre og de farmaceutisk acceptable salte af disse syrer, f.eks. natrium-, kalium-, ammonium-, triethanolammonium-, diethanolammonium- og monoethanolammoniumsalte. Medens den ovenfor nævnte formel (VII) er repræsentativ for cis-isomerer, er de tilsvarende trans-isomerer også nyttige her. Når der i det følgende omtales ethen-1,2-dicarboxy-1-phosphonsyre eller salte heraf, skal dette, med mindre andet er angivet, opfattes som cis- og trans-isomererne og blandinger heraf.

Ethen-1,2-dicarboxy-1-phosphonsyre og beslægtede forbindelser, der er nyttige her, kan fremstilles ved at omsætte en ester af acetylendicarboxylsyre med et dialkylphosphit efterfulgt af hydrolyse og forsæbning. Denne fremgangsmåde er mere fyldestgørende beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 3.584.124.

Natriumsaltene af forbindelse med formlen (VIII) kan fremstilles ved en omlejringsreaktion af en 2-haloethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsyre med ca. 3 ækvivalenter natriumhydroxid, som beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 3.641.126.

Phosphonatet med formlen (IX) kan fremstilles ved fremgangsmåden, der er beskrevet i beskrivelsen til tysk offentliggørelsesskrift 2.026.078.

Anvendelige carboxyphosphonater med den ovenfor nævnte formel (X) inkluderer ethan-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonsyre; ethan-1,2-dicarboxy-1,2-dihydroxy-1,2-diphosphonsyre; ethan-1,2-dicarboxy-1-hydroxy-1,2-diphosphonsyre og de farmaceutisk acceptable salte af disse syrer, f.eks. natrium-, kalium-, ammonium-, triethanolammonium-, diethanolammonium- og monoethanolammoniumsalte.

Ethan-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonsyre, der er et heri foretrukket carboxyphosphonat, har molekylformlen $CH(COOH)(PO_3H_2)CH(COOH)-(PO_3H_2)$. De mest velegnede krystalliserbare salte af disse syrer opnås, når 3, 4 eller 5 af de sure hydrogenatomer erstattes med natrium.

Medens ethvert farmaceutisk acceptabelt salt af ethan-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonsyre kan anvendes ved udøvelse af den foreliggende opfindelse, er tetranatriumdihydrogensaltet, trinatriumdihydrogensaltet, dinatriumtetrahydrogensaltet, mononatriumpentahydrogensaltet og blandinger heraf anvendelige. De andre kalium-, ammonium- og mono-, di- og triethanolammonium-, osv. salte og blandinger heraf er også egnede, forudsat man er forsigtig ved regulering af totalindføringen af kationarter i saltsammensætningen.

Ethan-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonsyre og egnede salte heraf kan fremstilles på kendt måde. F.eks. kan den af Pudovik i "Soviet Research on Organo-Phosphorus Compounds", 1949-1956, del III, 547-850 beskrevne reaktion benyttes til fremstilling af esteren af ethan-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonsyre, som atter kan omdannes til fri syreform ved kendte hydrolysereaktioner. Neutralisation med alkaliforbindelser, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, carbonater og lignende kan benyttes til fremstilling af et ønsket salt af syren. En mere detaljeret beskrivelse af fremstillingen af disse forbindelser er beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 3.562.166.

Ethan-1,2-dicarboxy-1,2-dihydroxy-1,2-diphosphonsyre og beslægtede forbindelser, der er anvendelige her, kan fremstilles ved at lade en ester af ethan-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonsyre reagere med et alkalimetalhypohalogenid efterfulgt af hydrolyse og forsæbning. Denne metode er nærmere beskrevet i beskrivelsen til US patent nr.

3.579.570,

Blandinger af enhver af de foregående phosphonsyrer og/salte kan bruges ved udøvelse af den foreliggende opfindelse.

En meget foretrukken udførelsesform for den foreliggende opfindelse er en blanding af dinatrium- og trinatrium-ethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonatsalte, hvori molforholdet mellem dinatriumsaltet og trinatriumsaltet er på fra 4:1 til 1:1, mere fortrinsvis fra 3:1 til 1:1, og som tilsættes det pertechnetatreducerende middel sammen med en gentisatstabilisator og en reducerende metalion. Disse foretrukne phosphonat/reducerende ion/gentisatblandinger tilvejebringer specielt gode scintiscannere med fortræffelig stabilitet og skeletoptagelse og lille optagelse i blødt væv.

De aminophosphonater, især aminopropandiphosphonaterne, der er beskrevet i beskrivelserne til US patenterne nr. 4.054.598 og 3.962.432, er også anvendelige ved fremstilling af knoglescanningsmidler stabiliseret med gentisater.

De efterfølgende eksempler illustrerer præparater fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse. Kvantiteten af hver opført komponent er i milligram.

KOMPONENT	EKSEMPEL I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Dinatrium-ethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonat	5,9		5,9	5,9			4	3
Trinatrium-ethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonat		5,9					1,9	
Dinatrium-methan-diphosphonat						5,9		
Trinatrium-methan-diphosphonat					5,9			2,9
Dichlormethandiphosphonsyre								
Stannochlorid	0,16	0,16		0,16		0,16		0,16
Ferrosulfat			0,16			0,16		
Chromochlorid							0,16	
Natriumchlorid	27		27		27	27	27	27

DK 156411B

KOMPONENT	EKSEMPEL I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Glucose		27						
Natriumgentisat	0,5				0,5		0,5	0,5
Gentisinsyre		0,5			0,5			
Methylgentisat			0,7			0,7		
Diethanolammoniumgentisat				0,5				

DK 156411B

Hver af sammensætningerne i eksemplerne I til og med VIII giver ved tilsætning af ca. 5 ml af en pertechnetat-99m opløsning fra en kommerciel technetiumkilde og grundig rystning et skeletscanningsmiddel, der er egnet til intravenøs injektion i en human-patient. Stabiliteten under brug af sådanne skeletscanningsmidler er mere end 3 timer, hvilket er rigeligt under ordinære hospitalsforhold. Fortrinsvis bruges ca. 1 ml af skeletscanningsopløsningen til en voksen person med en legemsvægt på 50-100 kg, og den injiceres langsomt over en periode på ca. 30 sekunder. Indføringen foretages fortrinsvis inden 3 timer efter præparatets fremstillelse. Analysesæt kan selvfølgelig indeholde flere eller fraktioner af ovennævnte mængder for at give mulighed for fremstilling af tilstrækkeligt middel fra en enkelt beholder til udførelse af ethvert ønsket antal scanninger.

De foregående eksempler har illustreret brugen af gentisater til fremstilling af scanningsmidler ved brug af forskellige phosphonatmaterialer til at "ramme" den uorganiske del af knoglen. Uorganiske phosphater er også anvendelige til frembringelse af knoglescanningsmidler, og radiodiagnostiske produkter indeholdende uorganiske phosphater kan også stabiliseres med de her nævnte gentisater.

US patentskrift nr. 4.016.249, indeholder en nøje omtale af brugen af uorganiske phosphater af forskellige typer ved fremstilling af knoglescanningsmidler. Især er visse opløselige pyrophosphatarter, der har en molekylvægt på mindre end 300, hvorhos pyrophosphatet ikke indeholder mere end ca. 25% forgrenet polyphosphat, ganske nyttige til knoglescanning. Som med de organiske phosphonater, bruges pyrophosphater passende ved blanding med et pertechnetatreducerende salt og en gentisatforbindelse, og derved tilvejebringes et stabilt præparat. Ved brug fyldes præparatet med en vandig opløsning af pertechnetat, hvorefter det heptavalente technetium reduceres til et lavere oxidationstrin, hvor det går i forbindelse med pyrophosphatet. Når det injiceres i patienten, styrer pyrophosphatet mod den uorganiske del af knoglen sammen med technetiumradionuklidet på samme måde som de organiske phosphonater. Et eksempel på et sådant produkt er som følger:

EKSEMPEL IX

Bestanddel	Mængde (mg)
Natriumgentisat	0,20
Stannochlorid	1,30
Natriumpyrophosphat*	40,0

* som beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 4.016.249.

Sammensætningen ifølge eksempel IX fremstilles ved enkel tilsætning af de anførte bestanddele og anvendes på den ovenfor beskrevne måde.

Ved en alternativ måde fremstilles sammensætningen ifølge eksempel IX ved at opløse bestanddelene i vand (20 ml), sterilfiltrere og frysetørre, idet der bruges standardudstyr. Meget foretrukne gentisatstabiliserende knoglescanningsmidler er følgende:

EKSEMPEL X

Bestanddel	Milligram/hætteflaske
EHDP*	5,9
$SnCL_2$	0,16
Gentisinsyre	0,50
NaCl	26,5

* Blanding af di- og trinatriumsalte af ethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsyre.

Bestanddelene blandes i tør tilstand. 5 ml Eluat fra en kommerciel pertechnetatkilde sættes til en hætteflaske indeholdende sammensætningen ifølge eksempel X og tilvejebringer tilstrækkelig opløsning til 5 knoglescanninger.

Sammensætningen ifølge eksempel X modificeres ved at erstatte EHDP med en lige så stor mængde 3-amino-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsyre, og et stabiliseret knogleafbildningsmiddel opnås.

EKSEMPEL XI

Ethan-1 hydroxy-1,1-diphosphonat, en blanding af di- og trinatriumsaltet (5,9 mg), stannochlorid (0,16 mg) og gentisinsyre (0,50 mg) blev opløst i 1 ml deoxygeneret vand ved stuetemperatur. Den vandige opløsning filtreredes gennem et milliporefilter og frysetørredes på et kommercielt apparat.

Det frysetørrede pulver, der er fremstillet på ovenstående måde, blandes med ca. 5 ml af en pertechnetat-99m opløsning fra en kommerciel kilde. Det frysetørrede pulver opløses let, og der opnås et stabilt skeletscanningsmiddel, der er egnet til intravenøs brug.

Ved en alternativ udførelsesform fremstilles stannogentisat, ferrogentisat og chromgentisat ved at blande støkiometriske mængder af gentisinsyre og de respektive metalhalogenider i oxygenfrit vand, og metalgentisatforbindelsen anvendes som kombinerede reducerende/stabiliserende midler i sammensætninger af den foregående type.

Som det fremgår af det foregående, frembringer gentisatstabilisatorer fortræffelig opbevaringsstabilitet og stabilitet under brug af ^{99m}Tc-baserede scanningsmidler.

Når der i sådanne sammensætninger benyttes en organspecifik bærer, såsom et organisk phosphonat eller uorganisk phosphat, på den beskrevne måde, foretrækkes det, at vægtforholdet gentisat:bærer ligger på fra 10:1 til 1:30, fortrinsvis 1:1 til 1:20, mere fortrinsvis fra 1:5 til 1:12.

Som det er kendt ligger vægtforholdet reducerende middel:bærer i sådanne sammensætninger generelt på fra 1:50 til 1:20, skønt dette forhold kan variere med den anvendte type af organspecifik bærer. Gentisatstabilisatoren ændrer ikke disse forhold mærkbart.

Patentkrav

1. Stabilt præparat til anvendelse ved fremstilling af technetium-99m-baserede radiografiske scanningsmidler og indeholdende et pertechnetatreducerende middel, en effektiv mængde af en stabilisator, og eventuelt en organ-specifik bærer, kendetegnet ved, at stabilisatoren er udvalgt blandt gentisinsyre og vandopløselige, farmaceutisk acceptable salte og estere heraf, idet vægtforholdet mellem stabilisator og reducerende middel ligger på fra 20:1 til 1:20.

2. Præparat ifølge krav 1, kendetegnet ved, at vægtforholdet mellem stabilisator og reducerende middel ligger på fra 10:1 til 1:1.

3. Præparat ifølge krav 1 eller 2, kendetegnet ved, at det pertechnetatreducerende middel er et opløseligt stanno-, chromo- eller ferrosalt.

4. Præparat ifølge krav 1-3, kendetegnet ved, at den organspecifikke bærer er et organisk phosphonat.

5. Præparat ifølge krav 1-3, kendetegnet ved, at den organspecifikke bærer er et vandopløseligt, uorganisk phosphat.

6. Præparat ifølge kravene 1-5, kendetegnet ved, at stabilisatoren/reduktionsmidlet er udvalgt blandt stanno-, ferro- og chromogentisater.