

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 636 632

②1 N° d'enregistrement national :

88 12099

⑤1 Int Cl⁵ : C 07 F 9/38; A 61 K 43/00.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 16 septembre 1988.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : *Compagnie ORIS Industrie S.A.* — FR.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 12 du 23 mars 1990.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

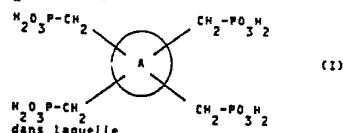
⑦2 Inventeur(s) : Roberto Pasqualini ; Michel Vidal ; Mau-
rice Vincens ; Véronique Comazzi ; Henri Mollier ; Michèle
Lecayon.

⑦3 Titulaire(s) :

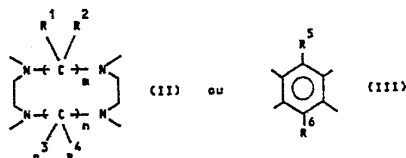
⑦4 Mandataire(s) : Brevatome.

⑤4 Produits radiopharmaceutiques constitués par des complexes de Tc, Re ou Y comportant des ligands tétraphospho-
nates et leur préparation.

⑤7 L'invention concerne des produits radiopharmaceutiques
constitués par des complexes de Tc, Y ou Re comportant un
ligand tétraphosphonate répondant à la formule :



est un radical cyclique répondant aux formules :



A titre d'exemple, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ et R⁶ sont des atomes
d'hydrogène.

Ces produits peuvent être utilisés pour la scintigraphie
osseuse.

FR 2 636 632 - A1

D

PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES CONSTITUES PAR DES
COMPLEXES DE Tc, Re ou Y COMPORTANT DES LIGANDS
TETRAPHOSPHONATES ET LEUR PREPARATION

5

DESCRIPTION

La présente invention concerne des produits radiopharmaceutiques présentant en particulier un tropisme osseux, qui sont constitués par des complexes de Tc, Y ou Re utilisables pour le diagnostic ou la
10 thérapie, par exemple des complexes ostéotropes de technétium (99 mTc) pour la scintigraphie osseuse.

L'examen des os par scintigraphie osseuse suppose l'emploi de complexes de technétium ayant une
15 affinité pour le squelette, et en particulier pour les sites actifs du squelette qui présentent certains troubles tels que des métastases.

Les ligands utilisés jusqu'à présent pour former les complexes de technétium appartiennent à la
20 classe des polyphosphates et des diphosphonates.

Ainsi en avril 1971, G. SUBRAMANIAN et J. G. McAfee ont décrit dans Radiologie, 99, p.192-196, 1971, un agent pour la préparation de complexes de technétium pour la scintigraphie osseuse constitué d'un
25 mélange de tripolyphosphate et de chlorure d'étain (II). Ce produit a une bonne affinité pour l'os mais il a le désavantage de se localiser assez lentement dans le squelette et de ne permettre un bon examen que plusieurs heures après l'injection du produit.

30 Aussi, depuis lors, des recherches ont été entreprises pour développer et tester d'autres ligands ostéotropes parmi la classe des phosphates inorganiques et des phosphonates. Ces recherches ont abouti à l'utilisation de différents vecteurs ostéotropes
35 appartenant surtout à la classe des diphosphonates. Ces

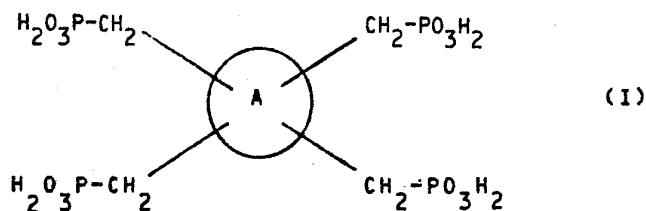
vecteurs sont par exemple le méthylène diphosphonate (MDP) décrit dans le brevet américain US-A-4032625, l'hydroxyméthylène diphosphonate (HMDP) décrit dans le deuxième "International Symposium on
5 Radiopharmaceuticals", March 19-22, 1979, Seattle, Washington, p.645-654, et le propane diphosphonate-1,1 dicarboxylate-2,3 (DPD) décrit dans le brevet allemand DE-A-2755874. Ces trois diphosphonates ont en commun une structure dans laquelle les deux groupements
10 diphosphonate sont liés au même atome de carbone.

En scintigraphie osseuse il est important que le produit utilisé permette d'obtenir une captation rapide de la radioactivité par le squelette, et une clairance rapide du sang et des tissus mous, sans
15 donner de captation hépatique.

Bien que les diphosphonates tels que le MDP, HMDP et le DPD donnent des résultats satisfaisants, il serait intéressant d'améliorer encore les performances des ligands utilisés pour pouvoir réaliser l'examen
20 encore plus rapidement, tout en obtenant un bon contraste entre l'os et les tissus mous, sans avoir de captation hépatique.

La présente invention a précisément pour objet de nouveaux produits radiopharmaceutiques constitués
25 par des complexes de Tc, Re ou Y qui permettent d'obtenir des résultats améliorés, notamment pour la préparation d'agents à base de technétium pour la scintigraphie osseuse.

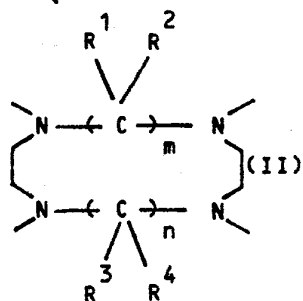
Selon l'invention, ce nouveau produit
30 radiopharmaceutique est constitué par un complexe de technétium, de rhénium ou d'yttrium comportant un ligand tétraphosphonate choisi parmi les acides tétraphosphoniques répondant à la formule :



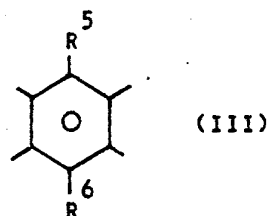
dans laquelle



est un radical cyclique répondant aux formules :



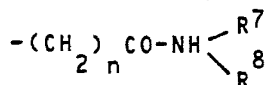
ou



dans lesquelles m et n, qui peuvent être identiques ou différents, sont des nombres entiers allant de 2 à 4, et $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ et R^6 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi les radicaux alkyle, les radicaux de formule



dans laquelle R^7 et R^8 qui sont identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aryle, les radicaux de formule $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^9$ dans laquelle n est un nombre entier de 1 à 5 et R^9 représente un atome d'hydrogène, NH_4 , un métal physiologiquement acceptable $\text{M}^{1/v}$ avec v représentant la valence du métal M ou un radical alkyle, les radicaux de formule :



5 dans laquelle n , R^7 et R^8 ont la signification donnée ci-dessus et les radicaux de formule SO_3R^9 dans laquelle R^9 a la signification donnée ci-dessus, et les sels et esters pharmaceutiquement acceptables de ces acides tétraphosphoniques.

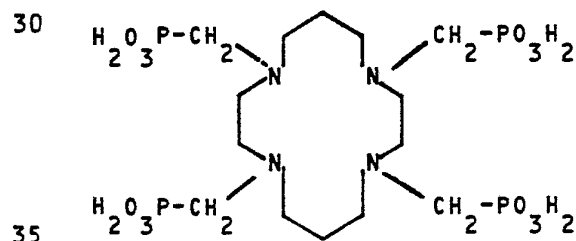
10 Dans les formules données ci-dessus, les radicaux alkyle utilisés comme substituants ont généralement de 1 à 10, de préférence 1 à 5 atomes de carbone et peuvent être linéaires ou ramifiés. Les radicaux aryle utilisés peuvent être reliés au cycle hétéroatomique ou homoatomique par 1 à 5 atomes de carbone. Ils peuvent être constitués par le radical
15 phényle simple ou substitué.

Lorsque les substituants utilisés sont dérivés d'une amine, d'un acide carboxylique ou d'un ester, ils peuvent être reliés au cycle hétéro-atomique ou homo-atomique par un ou plusieurs groupements CH_2 ,
20 généralement par 1 groupement CH_2 .

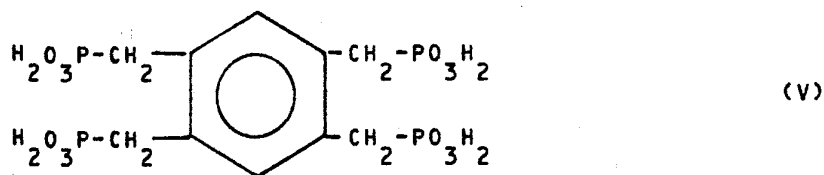
Lorsque les substituants du cycle sont des atomes d'halogène, il peut s'agir d'atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

25 De préférence m et n sont égaux à 2 ou à 3.

A titre d'exemples de ligands tétraphosphonates conformes à l'invention, on peut citer ceux répondant aux formules ci-dessous et leurs sels et esters pharmaceutiquement acceptables :

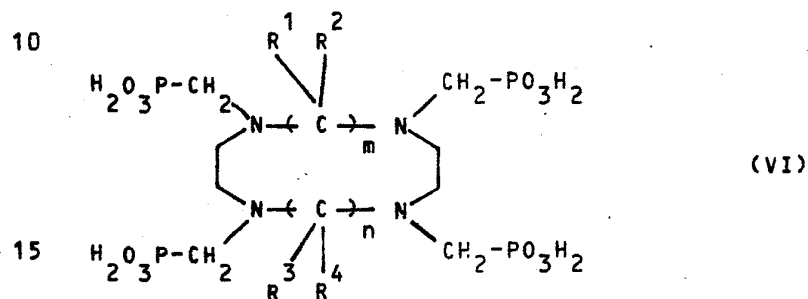


(IV)

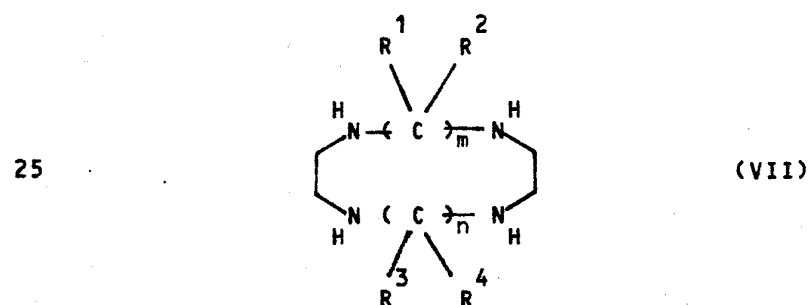


5 Ces ligands tétraphosphonates peuvent être préparés par différents procédés.

Dans le cas des ligands tétraphosphonates répondant à la formule :



20 dans laquelle m, n, R¹, R², R³ et R⁴ ont la signification donnée ci-dessus, on peut faire réagir un composé tétraaza de formule :

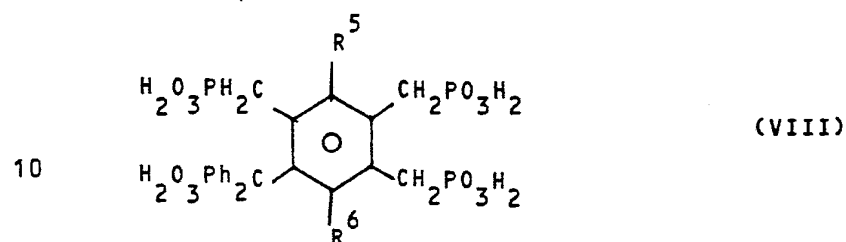


30 dans laquelle m, n, R¹, R², R³ et R⁴ ont la signification donnée ci-dessus avec de l'acide phosphoreux et du formaldéhyde.

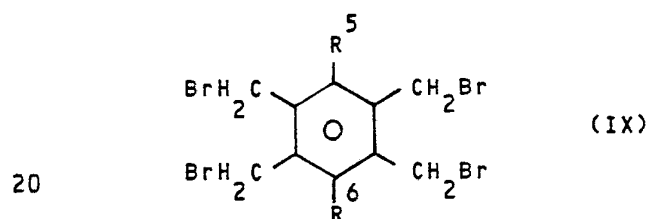
35 Le composé tétraaza de formule (VII) qui sert de produit de départ pour cette synthèse peut être obtenu par des procédés classiques, par exemple par

réaction de condensation assistée par un métal de transition (template synthesis). Le produit est disponible aussi commercialement.

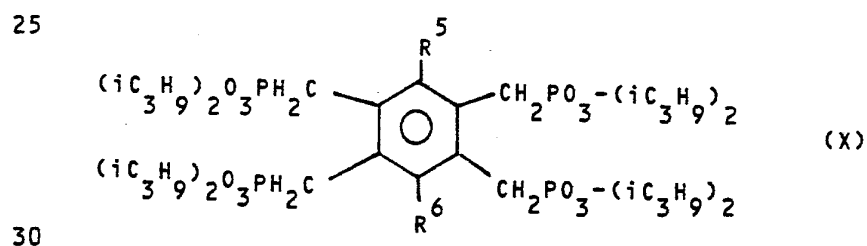
Lorsque le ligand tétraphosphonate répond à la
5 formule :



dans laquelle R^5 et R^6 ont la signification donnée ci-
15 dessus, on peut faire réagir un composé de formule :



avec du phosphite de triisopropyle pour former le
composé de formule :



puis faire réagir le composé de formule (X) ainsi
obtenu avec de l'acide chlorhydrique.

Cette synthèse correspond à la réaction
35 d'Arbusov suivie d'une hydrolyse acide du
tétraphosphonate obtenu.

Le composé de formule (IX) utilisé comme produit de départ pour cette synthèse peut être obtenu par des procédés classiques, par exemple par action du brome sur le 1,2,4,5, tétra méthylbenzène. Ce produit est disponible dans le commerce.

Dans les produits radiopharmaceutiques de l'invention, le choix des isotopes de Tc, Y ou Re utilisés dépend en particulier de l'utilisation du produit.

Ainsi, lorsque le produit est destiné au diagnostic, par exemple par scintigraphie osseuse, on utilise le technétium 99m.

Lorsque le produit est destiné à la thérapie, on utilise l'yttrium 90 ou le rhénium 186 ou 188 qui ont des périodes plus longues et émettent des rayonnements plus efficaces pour des traitements thérapeutiques.

L'invention a également pour objet une composition pour la préparation d'un produit radiopharmaceutique comportant un isotope radioactif tel que le technétium, qui comprend :

- au moins un ligand choisi parmi les acides tétraphosphoniques répondant aux formules (I), (IV) et (V) données ci-dessus et leurs sels et esters pharmaceutiquement acceptables.

Dans certains cas, par exemple lorsque le produit radiopharmaceutique à préparer comporte du technétium ou du rhénium, la composition comprend en outre au moins un agent réducteur qui est destiné à réduire le technétium ou le rhénium lors de la préparation du complexe.

A titre d'exemples d'agents réducteurs susceptibles d'être utilisés, on peut citer les sels d'étain (II), de fer (II) et de chrome (II).

Les sels pharmaceutiquement acceptables des

acides tétraphosphoniques utilisables dans l'invention peuvent être par exemple des sels de métaux alcalins, de métaux alcalinoterreux, de métaux lourds ou d'ammonium. Les sels alcalins tels que les sels de sodium, de potassium ou de lithium ainsi que les sels d'ammonium sont généralement préférés.

Les esters pharmaceutiquement acceptables des acides tétraphosphoniques de l'invention peuvent être des esters alkyliques inférieurs, comme par exemple les esters méthyliques, éthyliques, propyliques, isopropyliques, butyliques, isobutyliques et pentyliques.

Dans la composition de l'invention on peut utiliser des sels ou des esters qui correspondent au remplacement de tous les atomes d'hydrogène des groupements PO_3H_2 ou d'une partie seulement de ces atomes d'hydrogène.

On peut aussi utiliser des mélanges de sels, par exemple un mélange de sels de sodium et potassium.

Les sels d'étain, de fer ou de chrome utilisables comme agent réducteur peuvent être en particulier les chlorures et les sulfates. De préférence, on utilise le chlorure d'étain (II).

Ils peuvent être présents sous la forme de sels hydratés, comme le dihydrate de chlorure d'étain.

On peut encore ajouter à la composition de l'invention un agent stabilisant la composition contre l'oxydation et/ou l'hydrolyse. Cet agent a pour but d'empêcher l'oxydation de l'agent réducteur pendant le stockage de la composition et de prévenir par exemple la réoxydation du technétium ou du rhénium réduit après formation du complexe.

L'agent stabilisant peut être choisi en particulier parmi l'acide ascorbique, l'acide gentisique, l'acide érythorbique, leurs sels et esters

pharmaceutiquement acceptables, et des mélanges de ceux-ci.

Dans la composition de l'invention, les teneurs en ligand tétraphosphonate, en agent réducteur et en agent stabilisant peuvent varier dans une large gamme. Ainsi, le rapport molaire de l'agent réducteur au ligand peut varier de 1/1 à 1/150. Généralement ce rapport molaire se situe dans la gamme de 1/1 à 1/10, de préférence de 1/1,5 à 1/4,5.

La quantité d'agent stabilisant utilisée est généralement faible et de préférence ne dépasse pas 25% en poids.

A titre d'exemple, les compositions de l'invention peuvent comprendre :

- de 60 à 90% en poids d'acide tétraphosphonique et/ou de sel ou ester pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,
- de 5 à 15% en poids d'agent réducteur, et
- de 0 à 25% en poids d'agent stabilisant.

Les compositions de l'invention sont destinées à une injection intraveineuse à des êtres vivants et on doit donc utiliser des conditions appropriées de fabrication et de mise en oeuvre pour obtenir des compositions convenablement stériles et apyrogènes.

On peut préparer ces compositions par un simple mélange à sec de l'agent réducteur, du ligand tétraphosphonate et du stabilisant.

On peut aussi préparer les compositions de l'invention sous forme de solution aqueuse dans de l'eau stérile et apyrogène. Dans ce cas, on dissout le ligand tétraphosphonique, et éventuellement l'agent réducteur et le ou les stabilisants dans une solution aqueuse en utilisant de l'eau désoxygénée. Cette composition peut être introduite dans un flacon et stockée sous azote lorsqu'elle contient un agent

réducteur pour réduire au minimum une oxydation inopportune de l'agent de réduction pendant le stockage.

De préférence, les compositions de l'invention
5 sont préparées sous forme lyophilisée. Dans ce cas après avoir dissous le ligand tétraphosphonate, et éventuellement l'agent réducteur et le stabilisant dans une solution aqueuse, on lyophilise la composition à l'aide d'un équipement classique. De même que
10 précédemment on utilise de l'eau stérile désoxygénée pour la fabrication et l'on conserve le produit sous azote.

Avant de lyophiliser la solution, on ajuste son pH à une valeur appropriée, généralement située dans la
15 gamme de 5 à 7, de préférence à environ 6, par exemple par addition de soude ou d'acide chlorhydrique.

Au moment de l'utilisation, on dissout la composition à l'aide d'une solution isotonique de l'isotope utilisé, par exemple de pertechnétate-99 m de
20 métal alcalin ou d'ammonium provenant d'une source commerciale de technétium pour obtenir un produit radiopharmaceutique pour la scintigraphie osseuse convenant pour une injection intraveineuse. L'injection peut être effectuée à partir de 15 minutes après
25 l'addition de la solution d'isotope.

Lorsque l'isotope est le rhénium, on peut utiliser une solution de perrhénate de métal alcalin ou d'ammonium qui sera opportunément réduit à un état d'oxydation inférieur à +7. Lorsque l'isotope est
30 l'yttrium, on peut utiliser une solution de nitrate, chlorure ou autre sel d'yttrium III.

Pour l'injection du produit radiopharmaceutique les quantités de ligands tétraphosphonates peuvent aller de 0,1 à 10 milligrammes par examen en fonction
35 du ligand tétraphosphonate utilisé et de sa toxicité. La quantité d'agent réducteur associée peut être de 0,01 à 5 milligrammes et celle de l'agent stabilisant

de 0,01 à 2,5 milligrammes.

Généralement, on obtient des résultats satisfaisants en utilisant des quantités de ligands tétraphosphonates allant de 0,1 à 5 milligrammes pour un adulte pesant 50 à 100 kilogrammes.

La dose totale de technétium pour un examen précis du squelette se situe généralement entre 370 et 740 Mbq (10 à 20 millicuries).

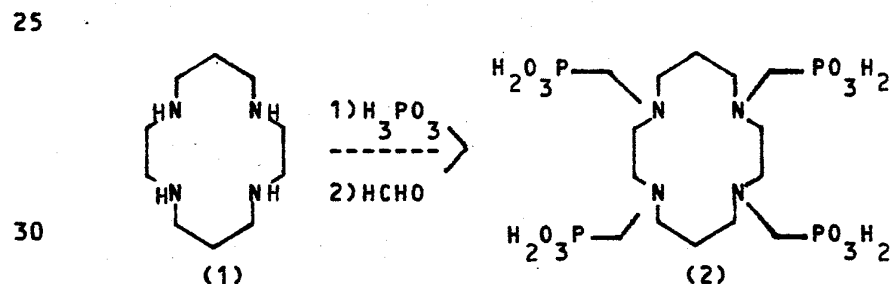
Après l'administration du complexe de technétium, on peut effectuer un examen satisfaisant du squelette dans un délai de 1h à 4h en obtenant un bon contraste, des images nettes et une excellente détection des lésions.

L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples suivants donnés bien entendu à titre illustratif et non limitatif.

EXEMPLE 1 : Préparation de l'acide tétraaza-1,4,8,11 cyclotétradécane tétra(méthylénephosphonique)-1,4,8,11. (TTMP)

Ce composé correspond à la formule (IV) donnée ci-dessus.

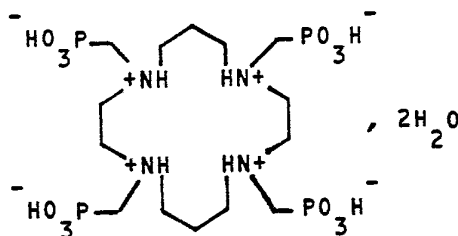
On prépare cet acide tétraphosphonique par la réaction de MANNICH qui correspond au schéma réactionnel suivant :



A 10 ml d'eau, placés dans un ballon à trois cols, équipé d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule à pression compensée, on additionne

5 Au mélange réactionnel obtenu précédemment, on
ajoute $1,85 \cdot 10^{-2}$ mole (3,72g) de cyclam (1), 7ml d'une
solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 37% et 7 ml
d'eau ; au mélange réactionnel porté au reflux (104°C),
on ajoute lentement et sous forte agitation $9 \cdot 10^{-2}$ mole
10 de formaldéhyde (7ml d'une solution aqueuse à 37%). On
observe après une heure de réaction la formation d'un
précipité blanc ; la réaction est poursuivie à 100°C
pendant 12 heures.

On obtient ainsi un solide cristallisé blanc, ayant un point de fusion supérieur à 250°C et la structure suivante :



30 Sa masse molaire qui correspond à l'acide $C_{14}H_{36}O_{12}N_4 \cdot 2H_2O$ est de 612,45.

35

	C	H	O	N	P
Calculée :	27,45	6,59	36,57	9,15	20,23
Trouvée :	27,33	6,95	35,84	9,29	19,48

Résonance magnétique nucléaire :

- RMN ³¹P non découplé

5 solvant D₂O/NaOD

$$\delta = 13,59 \quad J = 11,5 \text{ Hz}$$

- RMN ¹H

10 $\delta_{\text{N-CH}_2\text{-C-N}} = 3,52 \text{ ppm}$

$$\delta_{\text{N-CH}_2\text{-C-CN}} = 3,42 \text{ ppm}$$

$$\delta_{\text{N-CH}_2\text{-P}} = 3,18 \text{ ppm} \quad J = 11,7 \text{ Hz}$$

15 $\delta_{\text{C-CH}_2\text{-C}} = 2,35 \text{ ppm}$

- RMN ¹³C

$$\delta_{\text{C-C-C}} = 29,5 \text{ ppm}$$

20 $\delta_{\text{N-C-C-C-N}} \text{ et } \delta_{\text{N-C-C-N}} = 57,8 \text{ et } 61,4 \text{ ppm}$

avec $J_{\text{P-C}} = 6,5 \text{ et } 5,7 \text{ Hz}$

25 $\delta_{\text{P-C}} = 63,15 \text{ ppm} \quad J = 140 \text{ Hz}$

Infrarouge :

entre 2200 et 3450 cm⁻¹ : $\nu_{\text{PO}_3\text{H}_2}$ et ν_{NH}

30 $\nu_{\text{P=O}} = 1170 \text{ cm}^{-1}$

EXEMPLE 2 : Préparation de l'acide benzène tétraméthylène phosphonique de formule (V) (BTMP).

On réalise la synthèse de cet acide par la réaction d'ARBUSOV du phosphite de triisopropyle sur le
35 tétrakisbromométhyl-1,2,4,5 benzène suivie d'une

hydrolyse acide du tétraphosphonate ainsi obtenu.

a) Préparation du benzène-tétraméthylène-phosphonate d'octaisopropyle.

On porte au reflux pendant 6 heures à 120°C dans un ballon à trois cols équipé d'un réfrigérant et d'un thermomètre un mélange de 0,022 mole (10g) de tétrakisbromométhyl-1,2,4,5 benzène et de 0,096 mole (20 g) de phosphite de triisopropyle.

En fin de réaction on élimine l'excès de phosphite au rotavapor.

b) Préparation de l'acide benzène tétraméthylène-phosphonique-1,2,4,5.

Au produit brut obtenu précédemment, placé dans un tricol équipé d'un thermomètre, d'un réfrigérant surmonté d'un piège à HCl, on ajoute 100 ml d'acide chlorhydrique à 37%. On porte au reflux le mélange réactionnel pendant 16 heures et on purifie l'acide obtenu par recristallisation dans l'eau comme dans l'exemple 1.

On obtient ainsi un solide cristallisé blanc, ayant un point de fusion supérieur à 250°C répondant à la formule (V). Ce composé contient une quantité de sodium variable entre 2 et 5%.

La masse moléculaire qui correspond à l'acide libre $C_{10}H_{18}O_{12}P_4$ est de 454,12.

Les caractéristiques de cet acide sont les suivantes.

Analyse élémentaire :

	C	H	O	P	Na
Calculée :	26,45	3,99	42,28	27,28	-
Trouvée :	25,06	4,49	42,07	25,03	3,70

Résonance magnétique nucléaire :

- RMN ^{31}P { 1H } sur appareil fonctionnant à 80 MHz pour le proton

solvant : $D_2O/NaOD$

$$\delta = 20 \text{ ppm}$$

- RMN ^{31}P non découplé

solvant : DMSO

$$\delta_{23,93 \text{ ppm}} \quad J_{\text{P-CH}} = 18 \text{ Hz}$$

- RMN ^1H

$$\delta_{\text{CH}_2} = 3,7 \text{ ppm} \quad J = 18,3 \text{ Hz}$$

$$\delta_{\text{OH}} = 7,8 \text{ ppm}$$

- RMN ^{13}C

$$\delta_{\text{CH}_2} = 34,12 \text{ ppm} \quad J_{\text{P-C}} = 128,2 \text{ Hz}$$

$$\delta_{\text{C}} = 134,24 \text{ et } 132,85 \text{ ppm}$$

Infrarouge

$$\text{massif entre } 2200 \text{ et } 3100 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_{\text{PO}_3\text{H}_2}$$

$$\nu_{\text{P=O}} = 1160 \text{ cm}^{-1}$$

EXEMPLE 3 : Préparation d'une composition contenant du TTMP pour la scintigraphie osseuse.

On dissout 5 mg de TTMP exprimé en masse d'acide phosphonique libre après dosage de l'eau et du sodium éventuellement présents, obtenu dans l'exemple 1 dans 2 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9% et on amène le pH de la solution à environ 7 par une solution d'hydroxyde de sodium 0,1 N.

On ajoute 0,75 mg de chlorure d'étain (II) dihydraté dissous dans une solution d'acide chlorhydrique 0,01 N (solution à 7,5 mg/ml), et 1,25 mg d'acide ascorbique à partir d'une solution aqueuse à 12,5 mg/ml. Le pH est amené à des valeurs comprises entre pH5 et 7 par addition de base ou d'acide. Le flacon est bouché et purgé 15 minutes par balayage d'azote.

On ajoute ensuite 0,5 à 5 ml de solution de

pertechnétate de sodium (99 mTc) et on laisse agir à température ambiante pendant 15 minutes.

L'analyse chromatographique sur silicagel ITL-SG développée en butanone-2 révèle une quantité de pertechnétate libre inférieure à 5%. Cette valeur reste stable pendant au moins 6 heures.

EXEMPLE_4 : Préparation d'une composition pour scintigraphie osseuse contenant du TTMP.

Dans un réacteur maintenu sous atmosphère inerte, on introduit 70 ml d'eau désaérée, 10 ml de solution de NaOH 0,1 N et 200 mg de TTMP (exprimé en masse d'acide phosphonique libre après dosage de l'eau et du sodium éventuellement présents). Après dissolution le pH est amené à environ 7-7,5.

On ajoute 30 mg de chlorure d'étain (II) dihydraté et 50 mg d'acide ascorbique.

Après dissolution complète, on traite séparément différentes solutions obtenues de la même façon pour ajuster leur pH à des valeurs de 5,0-6,0 ou 7,0 par addition de soude ou d'acide chlorhydrique et le volume de chaque solution est amené à 100 ml par de l'eau.

On distribue alors les solutions dans des flacons sous azote en introduisant dans chaque flacon 1 ml de solution pour chaque pH et on procède à l'opération de lyophilisation du produit dans les flacons.

EXEMPLE_5 : Préparation d'une composition pour scintigraphie osseuse à base d'acide benzène tétra(méthylène phosphonique)-1,2,4,5 (BTMP).

On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 3 pour préparer cette composition en utilisant 5 mg de BTMP (exprimé en masse d'acide phosphonique libre après dosage de l'eau et du sodium éventuellement présents) au lieu de 5 mg de TTMP.

L'analyse chromatographique réalisée dans les mêmes conditions que celles de l'exemple 3 montre que la quantité de pertechnétate libre est inférieure à 5% et que cette valeur reste stable pendant au moins 6 heures.

EXEMPLE_6 : Préparation d'une composition pour scintigraphie osseuse contenant du BTMP.

On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 4 pour préparer des solutions contenant du BTMP, du chlorure d'étain II (dihydraté) et de l'acide ascorbique en utilisant 200 mg de BTMP exprimé en masse d'acide phosphonique libre après dosage de l'eau et du sodium éventuellement présents. On ajuste également le pH des solutions à des valeurs de 5,6 ou 7 puis on distribue les solutions dans des flacons (1 ml de solution par flacon) sous azote, et on lyophilise.

EXEMPLE_7 : Préparation d'une solution pour la scintigraphie osseuse contenant du TTMP.

On ajoute 0,5 ml à 5 ml d'une solution de pertechnétate de sodium (99 mTc) contenant 2 μ Curie à 100 mCurie (74 kBq à 3,7 GBq) à un flacon contenant sous forme lyophilisée le mélange de TTMP, de chlorure d'étain et d'acide ascorbique obtenu dans l'exemple 4 à partir de la solution à pH 6. On agite le flacon pour dissoudre le lyophilisat et la réaction de réduction du pertechnétate a lieu en 15 minutes. La solution obtenue reste stable pendant au moins 6 heures.

EXEMPLE_8 : Préparation d'une solution pour la scintigraphie osseuse contenant du BTMP.

On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 7 mais en utilisant les flacons contenant le mélange lyophilisé de BTMP, de chlorure d'étain et d'acide ascorbique obtenu dans l'exemple 6. Comme précédemment on constate que le produit formé reste stable pendant 6 heures.

EXEMPLE 9

Dans cet exemple on teste les propriétés de la composition obtenue dans l'exemple 7 à partir des flacons lyophilisés ayant avant lyophilisation un pH de 6 pour la scintigraphie.

5 Pour cet essai, on utilise des rats pesant en moyenne 200 ± 20 g et on leur injecte par voie intraveineuse les produits préparés dans l'exemple 7 à raison de 0,3 mg d'acide tétraphosphonique par kg de masse corporelle, ce qui correspond à 0,15 ml des
10 produits obtenus dans l'exemple 7 par addition de 5 ml de solution de pertechnétate de sodium au flacon lyophilisé.

Les rats sont ensuite sacrifiés par groupe de trois, 30 minutes, 60 minutes, 120 minutes ou 180
15 minutes après l'injection. Les différents organes sont prélevés et l'on détermine leur radioactivité.

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 1 qui suit et exprimés en % de la radioactivité retrouvée dans l'organe après prélèvement, la
20 radioactivité injectée étant de 500 μ Curie (18,5 MBq).

On détermine également la radioactivité des urines en fonction du temps par une expérience d'acquisition à la gamma caméra.

Les résultats donnés dans le tableau 1 montrent
25 que la radioactivité se trouve de façon prépondérante dans le squelette et que la clairance sanguine est rapide.

EXEMPLE 10

30 Dans cet exemple on teste les propriétés du produit obtenu dans l'exemple 7 en réalisant des expériences chez le rat.

On utilise également des rats mâles ayant un poids de 200 ± 20 g et on leur injecte le produit préparé dans l'exemple 7 à partir des flacons
35 lyophilisés à pH 6 à raison de 0,3 mg par kg. On contrôle la répartition de la radioactivité dans le

corps du rat en fonction du temps par acquisition dynamique à la gamma caméra en effectuant les mesures sur l'animal anesthésié par le penthobarbital, la radioactivité injectée étant de 500 μ Curie (18,5 MBq).

5 Les résultats obtenus, exprimés en pourcentage de radioactivité dans les zones examinées par rapport à la radioactivité de l'animal entier, sont donnés dans le tableau 2 qui suit. Dans ce tableau on a indiqué également les pourcentages de radioactivité mesurés
10 dans les cartilages après avoir exclu la radioactivité présente dans la vessie par interposition d'un cache en plomb ou par prélèvement de la vessie.

Les résultats du tableau 2 montrent également que la clairance sanguine est rapide.

15 EXEMPLE 11.

Dans cet exemple, on teste les propriétés du produit obtenu dans l'exemple 8 chez le rat. Dans ce cas, on suit le même mode opératoire que dans l'exemple 9 mais en injectant 0,3 mg de BTMP (Sn) ^{99m}Tc par kg de
20 poids du corps, c'est-à-dire le produit obtenu dans l'exemple 8 à partir des flacons lyophilisés à pH=6.

Les résultats obtenus, donnés dans le tableau 3, montrent que le produit se concentre plus spécialement dans le squelette et que la clairance
25 sanguine est rapide. Par ailleurs, on remarque que la radioactivité dans le squelette au bout de 60 minutes est équivalente à celle obtenue après 120 minutes ; ainsi le produit se fixe rapidement sur les tissus osseux.

30 EXEMPLE 12.

Dans cet exemple, on suit le même mode opératoire que dans l'exemple 10 pour tester les propriétés du BTMP (Sn) ^{99m}Tc obtenu dans l'exemple 8 à partir des flacons à pH=6. Les résultats obtenus sont
35 donnés dans le tableau 4, la dose injectée étant également de 0,3 mg par kilogramme de poids corporel.

EXEMPLE_COMPARATIF_1.

Dans cet exemple, on suit le même mode opératoire que dans l'exemple 9 pour tester les propriétés pour la scintigraphie osseuse du produit de l'art antérieur HMDP (Sn) ^{99m}Tc en injectant au rat 0,1 mg de HMDP par kilogramme de masse corporelle.

Le HMDP a été obtenu à partir de flacons contenant 2 mg de HMDP, 0,3 mg de chlorure d'étain SnCl_2 , $2\text{H}_2\text{O}$ et 0,5 mg d'acide ascorbique, en ajoutant aux flacons 5 ml d'une solution de pertechnétate de sodium. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 5.

EXEMPLE_COMPARATIF_2

Dans cet exemple on suit le même mode opératoire que dans l'exemple 10 pour tester les propriétés du HMDP (Sn) ^{99m}Tc provenant de flacons identiques à ceux utilisés dans l'exemple comparatif 1, en injectant le produit à une dose de 0,1 mg par kilogramme de masse corporelle.

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 6.

Dans le tableau 7, on a reporté les rapports os/sang et les rapports os/foie obtenus à partir des résultats des exemples 9 et 11 et de l'exemple comparatif 1, en fonction du temps pour les différents composés testés.

Au vu de ce tableau, on constate que 60 minutes après l'injection, les rapports os/sang et os/foie sont bien meilleurs avec les composés de l'invention qu'avec le composé de l'art antérieur.

TABLEAU_1 : TTMP (Sn) ^{99m}Tc

Temps entre l'injection et le sacrifice	30 min	60 min	120 min	180 min
-----	-----	-----	-----	-----
Organes entiers				
-----	-----	-----	-----	-----
Foie	0,4 - 0,4	0,2 - 0,1	0,1 - 0,1	0,1 - 0,1
-----	-----	-----	-----	-----
Rate	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
-----	-----	-----	-----	-----
Poumons	0,1 - 0,2	0,1	< 0,1	< 0,1
-----	-----	-----	-----	-----
Reins	1,7 - 2,7	0,6 - 1,3	0,5 - 0,8	0,5 - 0,6
-----	-----	-----	-----	-----
Masse musculaire	4,0 - 5,8	0,9 - 2,8	0,5 - 3,5	0,4 - 4,9
-----	-----	-----	-----	-----
Squelette	19,6 - 20,9	16,4 - 24,8	18,2 - 21,8	16,2 - 16,4
-----	-----	-----	-----	-----
Sang total	2,4 - 2,7	0,5 - 1,0	0,2 - 0,2	0,1 - 0,2
-----	-----	-----	-----	-----
Urines	51 - 65	59 - 69	59 - 63	-
-----	-----	-----	-----	-----

TABLEAU 2 : TTMP (Sn) ^{99m}Tc

Temps entre				
l'injection				
et l'acqui-	2-5 min	30 min	60 min	120 min
sition				

Zone				
d'intérêt				

Vessie	12	51 - 65	56 - 69	59 - 63

Cartilages	1,9 - 2,1	2,6 - 2,8	3,1 - 3,3	3,1 - 3,2

Cartilages				
sans				
vessie	2,2 - 2,4	-	10,1 - 10,3	10,3 - 10,4

TABLEAU 3: BTMP (Sn) ^{99m}Tc

Temps entre l'injection et le sacrifice	30 min	60 min	120 min	180 min
-----	-----	-----	-----	-----
Organes entiers				
-----	-----	-----	-----	-----
Foie	0,8 - 0,9	0,4 - 0,4	0,4 - 0,6	
-----	-----	-----	-----	-----
Rate	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
-----	-----	-----	-----	-----
Poumons	0,2 - 0,3	0,1 - 0,1	0,1 - 0,1	
-----	-----	-----	-----	-----
Reins	5,7 - 7,9	3,1 - 4,0	3,1 - 4,7	
-----	-----	-----	-----	-----
Masse musculaire	8,8 - 15,8	3,1 - 4,2	2,2 - 3,2	
-----	-----	-----	-----	-----
Squelette	30,6 - 36,2	34,0 - 36,6	34,0 - 35,0	
-----	-----	-----	-----	-----
Sang total	3,0 - 6,2	0,9 - 1,1	1,1 - 1,2	
-----	-----	-----	-----	-----
Urines	33 - 35	40 - 42	40 - 43	-
-----	-----	-----	-----	-----

TABLEAU 4 : BTMP (Sn) ^{99m}Tc

Temps entre				
l'injection				
et l'acquisition	2-5 min	30 min	60 min	120 min

Zone				
d'intérêt				
Vessie	5 - 7	33 - 35	40 - 42	40 - 43

Cartilages	1,5 - 1,7	4,2 - 4,4	4,4 - 4,5	4,2 - 4,3

Cartilages				
sans				
vessie	-	-	8,8 - 9,3	8,9 - 9,1

TABLEAU 5 : HMDP (Sn) ^{99m}Tc

Temps entre l'injection et le sacrifice ----- Organes entiers	30 min	60 min	120 min	180 min
Foie	2,0 - 3,0	1,4 - 2,5	1,3 - 2,8	
Rate	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
Poumons	0,1 - 0,2	0,1 - 0,1	< 0,1	
Reins	1,6 - 2,3	1,1 - 1,6	0,8 - 1,0	
Masse musculaire	3,4 - 5,0	0,8 - 2,4	0,6 - 1,7	
Squelette	33,1 - 49,0	44,9 - 46,4	27,2 - 36,5	
Sang total	2,4 - 2,4	1,5 - 2,2	0,3 - 0,4	
Urines	29 - 43	37 - 47	37 - 57	-

TABLEAU 6 : HMDP (Sn) ^{99m}Tc

Temps entre				
l'injection				
et l'acquisition	2-5 min	30 min	60 min	120 min

Zone				
d'intérêt				

Vessie	11 - 14	29 - 43	37 - 47	37 - 57

Cartilages	2,3 - 3,0	3,8 - 5,3	4,0 - 5,8	4,2 - 5,1

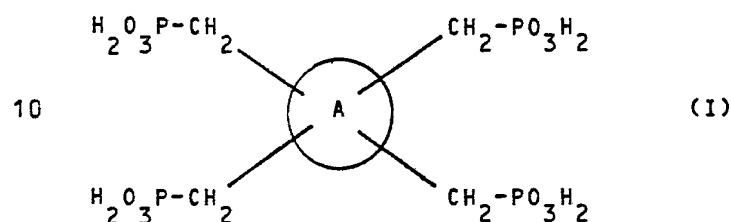
Cartilages				
sans				
vessie	-	7,8 - 8,4	8,8 - 9,9	9,1 - 10,3

TABLEAU 7

Rapports	^{99m} Tc		^{99m} Tc		^{99m} Tc	
	TTMP (Sn)	os/sang	BTMP (Sn)	os/sang	HMDP (Sn)	os/sang
		os/foie		os/foie		os/foie
Temps entre						
l'injection						
et le						
sacrifice						
30 min	7,7-8,2	49-52	5,8-10,2	38-40	14-20	15-16
60 min	25-33	120-160	33-37	85-92	21-30	19-26
120 min	91-109	182-218	22-31	57-58	91-91	13-21

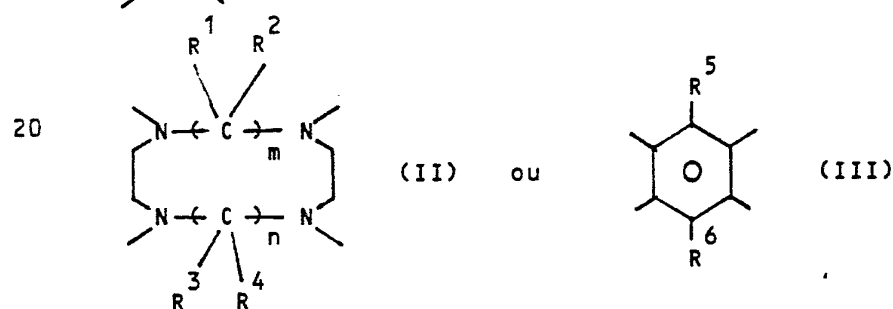
REVENDECATIONS

1. Produit radiopharmaceutique, caractérisé en ce qu'il est constitué par un complexe de technétium, de rhénium ou d'yttrium comportant un ligand tétraphosphonate choisi parmi les acides
5 tétraphosphoniques répondant à la formule :



dans laquelle

15 est un radical cyclique répondant aux formules :



25 dans lesquelles m et n, qui peuvent être identiques ou différents, sont des nombres entiers allant de 2 à 4, et R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome
30 d'hydrogène ou un radical choisi parmi les radicaux alkyle, les radicaux de formule

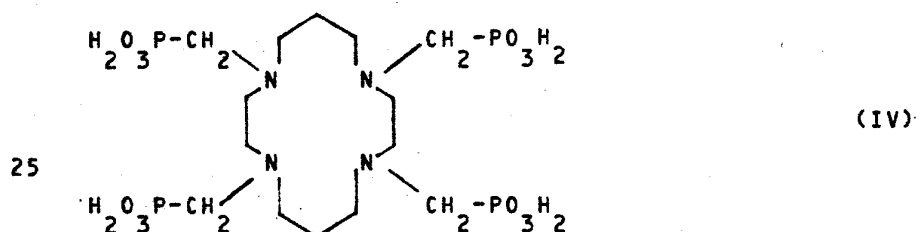
35 dans laquelle R^7 et R^8 qui sont identiques ou

différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aryle, les radicaux de formule $(CH_2)_n^9$ COOR dans laquelle n est un nombre entier de 1 à 5 et R^9 représente un atome d'hydrogène, NH_4 , un métal physiologiquement acceptable $M^{1/v}$ avec v représentant la valence du métal M ou un radical alkyle, les radicaux de formule :



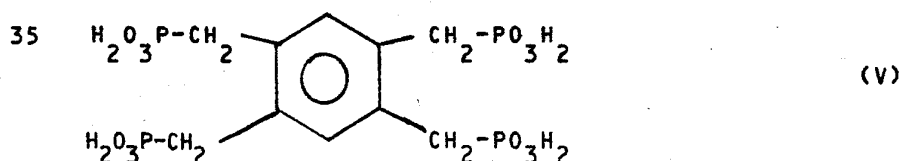
dans laquelle n, R^7 et R^8 ont la signification donnée ci-dessus et les radicaux de formule SO_3R^9 dans laquelle R^9 a la signification donnée ci-dessus, et les sels et esters pharmaceutiquement acceptables de ces acides tétraphosphoniques.

2. Produit radiopharmaceutique selon la revendication 1, caractérisé en ce que le ligand tétraphosphonate est l'acide tétraphosphonique répondant à la formule :



ou l'un de ses sels et esters pharmaceutiquement acceptables.

30 3. Produit radiopharmaceutique selon la revendication 1, caractérisé en ce que le ligand tétraphosphonate est l'acide tétraphosphonique répondant à la formule :

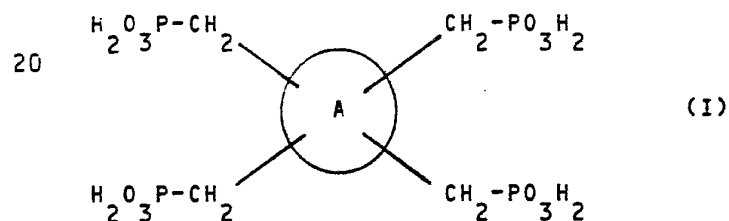


ou l'un de ses sels et esters pharmaceutiquement acceptables.

5 4. Produit radiopharmaceutique pour le diagnostic selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il est constitué par un complexe de technétium Tc-99m.

10 5. Produit radiopharmaceutique pour la thérapie selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il est constitué par un complexe d'yttrium 90 ou de rhénium 186 ou 188.

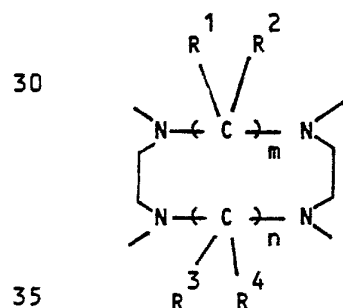
15 6. Composition pour la préparation d'un produit radiopharmaceutique comportant un isotope radioactif, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un ligand choisi parmi les acides tétraphosphoniques répondant à la formule :



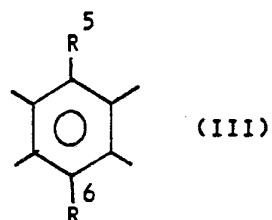
25 dans laquelle



est un radical cyclique répondant aux formules :



ou



10

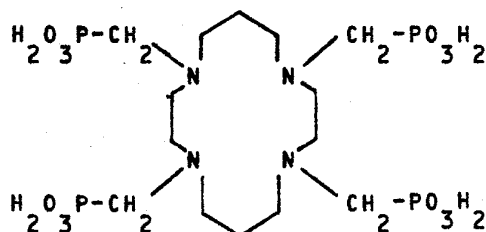


15



25

30

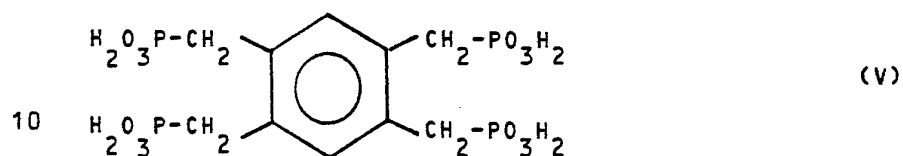


(IV)

35

et ses sels et esters pharmaceutiquement acceptables.

8. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le ligand tétraphosphonate est choisi parmi l'acide tétraphosphonique répondant à la formule :



et ses sels et esters pharmaceutiquement acceptables.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un agent réducteur.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend de plus un agent stabilisant.

11. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'agent réducteur est choisi parmi les sels d'étain (II), de fer (II) et de chrome (II).

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'agent réducteur est le chlorure d'étain (II).

13. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'agent stabilisant est choisi parmi l'acide ascorbique, l'acide gentisique, l'acide érythorbique, leurs sels et esters pharmaceutiquement acceptables et des mélanges de ceux-ci.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 9 et 10, caractérisée en ce qu'elle comprend :

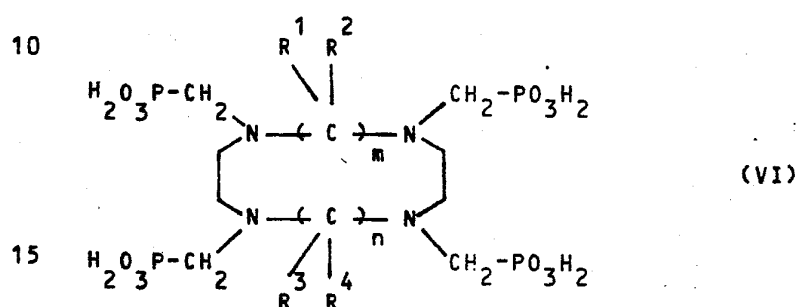
- 60 à 90% en poids d'acide tétraphosphonique et/ou de sel ou ester pharmaceutiquement acceptable de

celui-ci,

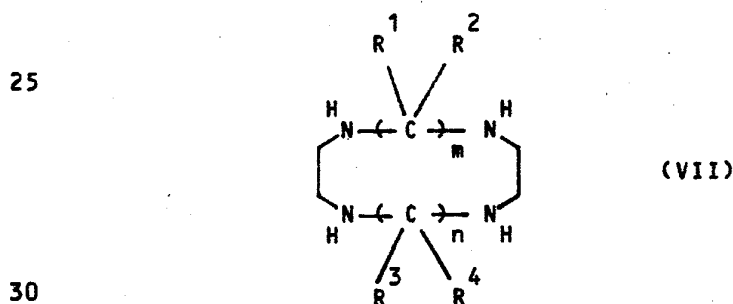
- 5 à 15% en poids d'agent réducteur, et
- 0 à 25% en poids d'agent stabilisant.

15. Composition, selon l'une quelconque des revendications 6 à 14, caractérisée en ce que l'isotope radioactif est le technétium -99m.

16. Procédé de préparation d'un ligand tétraphosphonate de formule :



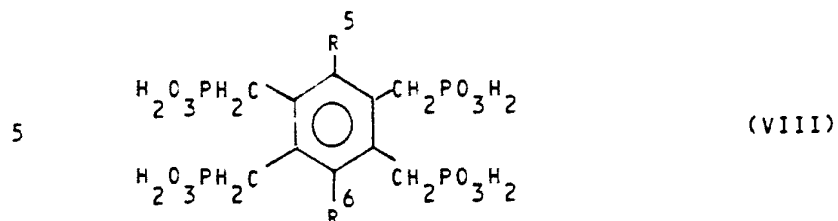
20 dans laquelle m, n sont des nombres entiers allant de 2 à 4, et R^1, R^2, R^3 et R^4 ont la signification donnée dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé tétraaza de formule :



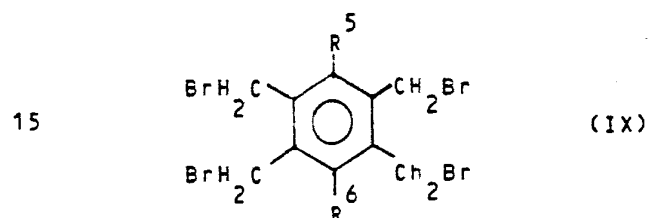
dans laquelle m, n, R^1, R^2, R^3 et R^4 ont la signification donnée ci-dessus avec de l'acide phosphoreux et du formaldéhyde.

35 17. Procédé de préparation d'un ligand

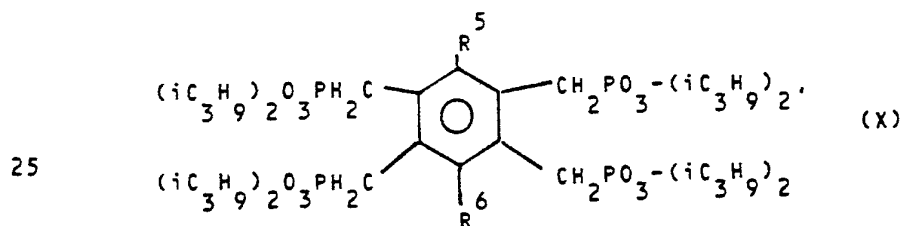
tétraphosphonate de formule :



10 dans laquelle R^5 et R^6 ont la signification donnée dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule :



20 avec du phosphite de triisopropyle pour former le composé de formule :



30 - à faire réagir le composé de formule (X) ainsi obtenu avec de l'acide chlorhydrique.

18. Produit radiopharmaceutique obtenu en ajoutant du pertechnétate de métal alcalin ou d'ammonium à la composition selon l'une quelconque des revendications 6 à 14.