

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
—  
PARIS  
—

①1 N° de publication : **2 596 992**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **86 05235**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : A 61 K 49/04, 31/195, 31/395; C 07 C 101/24;  
C 07 D 257/02.

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 11 avril 1986.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 42 du 16 octobre 1987.

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

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : GUERBET S.A. — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Bruno Bonnemain, Jean Lautrou et Domi-  
nique Meyer.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Lavoix.

⑤4 Sel de lysine du complexe gadolinium-DOTA et ses applications au diagnostic.

⑤7 L'invention a pour objet le sel de lysine du complexe de  
gadolinium III de l'acide 1, 4, 7, 10-tétraazacyclododécane-N,  
N', N'', N'''-tétraacétique.

Ce sel présente une faible toxicité et peut être utilisé  
comme agent de diagnostic en imagerie par résonance magné-  
tique.

FR 2 596 992 - A1

## 1.

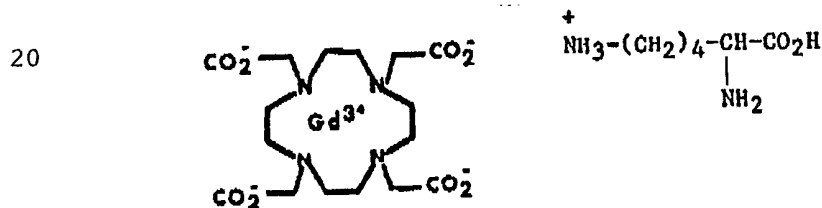
La présente invention concerne un nouveau sel du complexe gadolinium(III)-DOTA et ses applications au diagnostic comme agent de contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) et en radiologie par rayons X.

5 Le DOTA est l'acide 1,4,7,10 tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique. Le complexe H[Gd-DOTA] a été mentionné par J.F. Desreux dans Inorg. Chem. 19, 1319, 1980. Par ailleurs, dans FR-A-2 539 996, on a mentionné la possibilité d'utiliser comme agents de diagnostic le  
10 sel de sodium et le sel de N-méthylglucamine de ce complexe.

On a maintenant trouvé un nouveau sel de ce complexe qui présente de façon inattendue une toxicité particulièrement faible et en particulier nettement plus faible  
15 que celle du sel de N-méthylglucamine.

La présente invention a aussi pour objet le sel de lysine du complexe gadolinium(III)-DOTA.

Ce sel peut être représenté par la formule :



Le sel selon l'invention peut être utilisé comme  
25 agent de contraste en imagerie par résonance magnétique et en radiologie par rayons X.

La présente invention a donc également pour objet des compositions de diagnostic, administrables à l'homme, qui comprennent une quantité efficace du sel de lysine  
30 du complexe gadolinium(III)-DOTA.

Les compositions selon l'invention peuvent être administrées à l'homme par voie parentérale (notamment vasculaire ou lymphatique), sous arachnoïdienne, orale ou intra-bronchique.

## 2.

Pour l'administration par voie parentérale ou orale les compositions selon l'invention peuvent être notamment des solutions du sel dans un solvant aqueux physiologiquement acceptable, ces solutions contenant  
 5 notamment de  $10^{-5}$  mole/l à 1 mole/l du sel. La dose administrable peut être généralement de  $10^{-5}$  à  $10^{-3}$  mole/kg.

Pour l'administration par voie intra-bronchique les compositions peuvent être des aérosols ou des suspensions.

10 Les exemples suivants illustrent la préparation du sel selon l'invention et compositions contenant ce sel.

1. Préparation du complexe  $H[GdDOTA], H_2O$

40,45 g de DOTA (0,1 mole) sont ajoutés sur une suspension composée de 18,13 g d'oxyde de gadolinium  
 15  $Gd_2O_3$  (0,05 mole) dans  $400\text{ cm}^3$  d'eau distillée.

Cette suspension est portée à  $70^\circ\text{ C}$  sous agitation pendant 20 heures, filtrée sur filtre  $0,45\mu\text{m}$  puis évaporée à sec. La poudre résultante est reprise dans l'éther éthylique, filtrée puis séchée sous vide.

20 Analyse ( $C_{16}H_{25}N_4O_8Gd, H_2O$ )

	C %	H %	N %
Calculé	33,37	4,71	9,72
Résultats	33,31	4,86	9,82

2. Préparation d'une solution de sel de lysine du  
 25 complexe  $H[GdDOTA], H_2O$

27,93 g du complexe  $H[GdDOTA]$  sont dispersés dans une solution aqueuse de lysine (7,91 g) à 20 % en poids, au moyen d'une agitation magnétique.

Le volume est ajusté à  $100\text{ cm}^3$  par ajout d'eau  
 30 distillée afin d'obtenir une solution à 0,5 mole/l.

La solution est filtrée sur filtre  $0,45\mu\text{m}$  puis stérilisée à  $120^\circ\text{ C}$  pendant 20 minutes.

## 3.

Caractéristiques physicochimiques de la solution

- Dosage de gadolinium total (déterminé par spectrométrie d'absorption atomique)

$$[\text{Gd}] = 0,501 \text{ mole/l}$$

- 5 - Dosage des traces de gadolinium non complexé

Dosage complexométrique au xylenol orange

$$[\text{Gd}^{3+}] < 0,01 \%$$

- Détermination du pH

Avant stérilisation pH = 7,6

- 10      Après stérilisation pH = 7,7

Aucune variation après 3 mois à température ambiante.

- Densité à 20° C

$$D = 1,1664$$

- Osmolalité obtenue par cryoscopie à 20° C

- 15      1400 mosm/kg.

On donnera ci-après des résultats mettant en évidence la toxicité particulièrement faible du sel selon l'invention.

- 20 - Toxicité aiguë par voie intraveineuse

La toxicité aiguë a été déterminée sur des souris femelles (poids 20 à 23 g) de souche Swiss OF1 par injection intraveineuse rapide (2 ml mn<sup>-1</sup>) selon la méthode de calcul définie par Reed et Muench dans la méthode  
 25 quantale cumulative AMJ.HYG, 27, 493, 1938. 5 animaux sont utilisés par dose avec un minimum de 3 doses par essai, ces doses suivent une progression géométrique. La toxicité (DL<sub>50</sub>) est notée 7 jours après l'injection.

4.

Complexe	Sel	Concentration de la solution	Volumes injectés	Doses injectées	DL <sub>50</sub> mmoles/kg
H[GdDOTA]H <sub>2</sub> O	N.méthylglucamine	0,48 mole/l	20 à 31,6 ml, kg <sup>-1</sup>	8, 12,9 mmoles kg <sup>-1</sup>	10,9
H[GdDOTA]H <sub>2</sub> O	Lysine	0,501 mole/l	31,05 à 34,15 ml, kg <sup>-1</sup>	15,5 à 17,1 mmoles kg <sup>-1</sup>	16,6
2H[GdTPA]	N.méthylglucamine	0,5 mole/l	8,16 à 10 ml, kg <sup>-1</sup>	4,8 à 5 mmoles kg <sup>-1</sup>	4,45
2H[GdTPA]	Lysine	0,5 mole/l	10 à 13,55 ml, kg <sup>-1</sup>	5 à 6,7 mmoles kg <sup>-1</sup>	5,94

5.

Ces résultats mettent en évidence une amélioration beaucoup plus nette dans le cas du complexe GdDOTA quand on passe du sel de N-méthylglucamine au sel de lysine que dans le cas du complexe GdDTPA (voir 5 EP-A-0 071 564), ce qui montre bien le caractère inattendu de la toxicité particulièrement faible du sel selon l'invention.

6.

REVENDEICATIONS

1. Le sel de lysine du complexe de gadolinium (III) de l'acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N, N', N'', N'''-tétraacétique.

2. Composition de diagnostic administrable à l'homme, comprenant une quantité efficace du sel selon la revendication 1.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle est constituée par une solution du sel dans un solvant aqueux physiologiquement acceptable.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle contient de  $10^{-5}$  mole /l à 1 mole/l du sel.