

51

Int. Cl. 2:

A 61 K 29/00

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**



DT 26 18 337 A 1

11

Offenlegungsschrift 26 18 337

21

Aktenzeichen: P 26 18 337.9

22

Anmeldetag: 27. 4. 76

43

Offenlegungstag: 11. 11. 76

30

Unionspriorität:

32 33 31

30. 4. 75 USA 573220

54

Bezeichnung: Radiographischer Indikator (scanning agent)

71

Anmelder: The Procter & Gamble Co., Cincinnati, Ohio (V.St.A.)

74

Vertreter: Beil, W., Dipl.-Chem. Dr.jur.; Wolff, H.J., Dipl.-Chem. Dr.jur.;
Beil, H.Chr., Dr.jur.; Rechtsanwälte, 6000 Frankfurt

72

Erfinder: Tofe, Andrew John, Cincinnati, Ohio (V.St.A.)

DT 26 18 337 A 1

RECHTSANWÄLTE
DR. JUR. DIPL.-CHEM. WALTER BEIL
ALFRED HOEPPENER
DR. JUR. DIPL.-CHEM. H.-J. WOLFF
DR. JUR. HANS CHR. BEIL

26. April 1976

623 FRANKFURT AM MAIN-HOCHST
ADELONSTRASSE 58

2618337

Unsere Nr. 20 453

The Procter & Gamble Company
Cincinnati, Ohio, V.St.A.

Radiographischer Indikator (scanning agent)

Die Erfindung betrifft Zubereitungen, die sich zur Herstellung stabiler radiographischer bzw. szintigraphischer Indikatoren mit Technetium-99m eignen.

Die Szintigraphie und ähnliche radiographische Verfahren werden zunehmend in der biologischen und medizinischen Forschung sowie für diagnostische Zwecke angewendet. Die Szintigraphie beruht im allgemeinen auf der Herstellung von radioaktiven Indikatoren, die nach Einführung in biologische Körper in bestimmten zu untersuchenden Organen, Geweben oder Knochenmaterial lokalisiert werden. Bei einer solchen Lokalisierung werden Spuren, Aufzeichnungen oder Szintigramme der Verteilung des radioaktiven Materials mit Hilfe von verschiedenen Strahlungsdetektoren angefertigt, beispielsweise dadurch, dass man

609846/0906

2618337

das zu untersuchende Objekt an sogenannten Scannern, d. h. Abtastvorrichtungen, bzw. an Szintigraphiekameras oder dergleichen vorbeiführt. Die sich ergebende Verteilung und die entsprechenden relativen Intensitäten können dann zur Feststellung der Lage des Gewebes verwendet werden, in welchem das Medium lokalisiert ist, sowie zur Anzeige von Abweichungen, pathogenen Zuständen und dergleichen.

Bei neueren Indikatoren für die Szintigraphie von Organen und Skeletteilen wird Technetium-99m (^{99m}Tc) als Radionuklidquelle verwendet. Technetium-99m wird als ^{99m}Tc -Lösung im Per-technetat- ($^{99m}\text{TcO}_4^-$)-Oxidationszustand aus technischen Generatoren durch Elution derselben mit isotonischer Salzlösung erhalten. Ein gegenwärtig zur Herstellung von Per-technetatlösung erhältlicher technischer Generator wird von der Firma E. R. Squibb Company unter der Handelsmarke "Technetop^R Hi-Con" verkauft. Von der Firma New England Nuclear of Boston, Massachusetts, ist ferner unter der Bezeichnung "Instant Technetium" ein mit Methyläthylketon extrahiertes Per-technetat in isotonischer Salzlösung erhältlich.

Im allgemeinen werden die mit ^{99m}Tc indizierten Zubereitungen bzw. Indikatoren durch Vereinigen von Per-technetat-99m in isotonischer Salzlösung mit einem Reduktionsmittel für Per-technetat, wie einem Zinn(II)-, Eisen(II)- oder Chrom(II)-salz von Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure, hergestellt. So sind beispielsweise von Yano et al in Journal of Nuclear Medicine, Band 14, Nr. 2, Seiten 73-78, sowie von Subramanian et al in Journal of Nuclear Medicine, Band 13, Nr. 12, Seiten 947-949, ^{99m}Tc -Knochenszintigraphie-Indikatoren beschrieben worden, die durch Vermischen einer Per-technetatlösung mit einer wässrigen Lösung von Zinn(II)-phosphonat als Reduktionsmittel und einem Distanno-äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonat erhältlich sind.

609846/0906

Obwohl nach diesen Methoden Indikatoren hergestellt werden können, die gegenüber den früher erhältlichen Zubereitungen verbessert sind, haben sie gewisse Nachteile. Insbesondere wurde gefunden, dass die üblichen, Technetium enthaltenden Szintigraphie-Indikatoren in Gegenwart von Sauerstoff und Radiolyseprodukten instabil sind. Dementsprechend wurden die bisher beschriebenen Szintigraphie-Indikatoren auf Basis von Technetium durch Sättigen der Zubereitung mit sauerstofffreiem Stickstoff oder durch Zubereitung des Mittels in einer sauerstofffreien Atmosphäre oder unter Vakuum sauerstofffrei gemacht. Aber auch diese mühsamen Vorsichtsmassnahmen liefern keine völlig zufriedenstellenden Ergebnisse, weil sich sauerstofffreie Bedingungen nur ausserordentlich schwierig einhalten lassen. Pertech-netatlösungen können z. B. gelösten Sauerstoff enthalten, der - wenn er nicht vor der Vereinigung mit dem Reduktionsmittel für Pertech-netat entdeckt wird - ein Produkt bildet, das instabil ist und zur Bildung von freiem Pertech-netat-99m führt.

Die vorliegende Erfindung bietet nun hochgradig stabile Zubereitungen, die sich zur Herstellung von Szintigraphie-Indikatoren auf Basis von Technetium-99m eignen. Die erfindungsgemässen Zubereitungen enthalten ein Reduktionsmittel für Pertech-netat oder eine oxidierte Pertech-netatlösung und eine wirksame Menge, d. h. ausreichend zum Stabilisieren der Zubereitung in Anwesenheit von Sauerstoff und Radiolyseprodukten, an Ascorbinsäure oder pharmakologisch zulässigen Salzen oder Estern hiervon.

Die vorliegende Erfindung bietet ferner ein verbessertes Verfahren zur Herstellung eines Radiographie-Indikators auf Basis von Technetium durch gemeinsames Lösen von Ascorbinsäure oder pharmakologisch zulässigen Salzen oder Estern dieser Säure und einem Pertech-netat-Reduktionsmittel in einer oxidierten Pertech-netatlösung.

Die Erfindung beruht auf dem Befund, dass sich Ascorbinsäure und ihre pharmakologisch zulässigen Salze und Ester zur Herstellung von ganz besonders stabilen Szintigraphie-Indikatoren auf Basis von Technetium-99m eignen. Wie oben erwähnt, werden die mit ^{99m}Tc indizierten Indikatoren durch Vermischen einer Pertechneatlösung mit einem Reduktionsmittel für Pertechneat hergestellt. Es wurde gefunden, dass geringe Mengen Ascorbinsäure oder deren Salze oder Ester entweder mit der Pertechneatlösung oder mit dem Reduktionsmittel für Pertechneat vor dem Vermischen dieser Komponenten vereinigt werden können und dass dadurch Zubereitungen erhältlich sind, die sich in hervorragender Weise zur Herstellung von verbesserten ^{99m}Tc -Szintigraphie-Indikatoren eignen. Dementsprechend umfasst die Erfindung zwei Ausführungsformen der Zubereitung. In der einen Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Zubereitung ein Reduktionsmittel für Pertechneat, das ein Pertechneat-reduzierendes Ion und nicht mehr als 25 Gew.%, vorzugsweise nicht mehr als 10 Gew.%, Ascorbinsäure oder ein pharmakologisch zulässiges Salz bzw. einen pharmakologisch zulässigen Ester dieser Säure enthält. In der zweiten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Zubereitung eine Pertechneatlösung, die nicht mehr als etwa 0,10 Gew.%, vorzugsweise nicht mehr als etwa 0,05 Gew.%, Ascorbinsäure oder pharmakologisch zulässiges Salz bzw. Ester dieser Säure enthält.

Wie oben erläutert, kann die erfindungsgemäße Zubereitung in einer von zwei Ausführungsformen vorliegen, wobei es für die Zwecke der Erfindung nicht kritisch ist, welche Ausführungsform der Zubereitung zur Herstellung des fertigen Indikators auf Basis von Technetium verwendet wird. Für die technische Herstellung von Pertechneatlösung kann es vorteilhaft sein, geringe Anteile Ascorbinsäureverbindung (im folgenden soll die Bezeichnung "Ascorbinsäureverbindung" sowohl die Ascorbinsäure selbst als auch deren pharmakologisch zulässigen Salze und Ester umfassen) direkt zur Pertechneatlösung zu ge-

ben, während diese aus dem Generator eluiert wird, oder dass Ascorbinsäureverbindung direkt in die Generatorkolonnen eingeführt wird. In anderen Fällen kann es vorteilhafter sein, die Ascorbinsäureverbindung mit einem Reduktionsmittel für Pertechtetat zu vereinigen. In jedem Fall wird durch die Vereinigung der Pertechtetatlösung mit dem Reduktionsmittel ein verbesserter, hochgradig stabiler Indikator gebildet.

Ascorbinsäure, die erfindungsgemäss am meisten bevorzugte Verbindung, tritt in der Natur in vielen Pflanzen- oder Tierarten auf. Besonders gute Ausgangsstoffe sind unter anderen Citrusfrüchte, Baumnadeln (Acerola) und frische Teeblätter. Ascorbinsäure kann durch die sauer katalysierte Oxidation von L-Sorbose synthetisch hergestellt werden.

Die pharmakologisch zulässigen Salze und Ester von Ascorbinsäure können nach bekannten Neutralisations- und Veresterungsverfahren hergestellt werden. Eine ausführliche Erläuterung geeigneter Verfahren zur Herstellung von Ascorbinsäuresalzen und -estern findet sich in der Veröffentlichung "The Chemistry of Organic Compounds", 3. Auflage, Noller (Herausgeber), 1966. Allgemein können die pharmakologisch zulässigen Salze von Ascorbinsäure durch Säure-Base-Neutralisation unter Verwendung eines Äquivalents der gewählten Base hergestellt werden. In ähnlicher Weise können die pharmakologisch zulässigen Ascorbinsäureester durch Umsetzung äquimolarer Anteile der Säure mit den gewählten Alkoholen hergestellt werden.

In der Praxis können die für die Erfindung geeigneten Salze und Ester von Ascorbinsäure verwendungsgemäss nach ihrer Löslichkeit in einer Pertechtetatlösung ausgewählt werden. Vorzugsweise sollten die Salze und Ester von Ascorbinsäure in Pertechtetatlösung leicht löslich sein. Dementsprechend gehören zu den geeigneten Ascorbinsäuresalzen die Alkalimetall-,

Erdalkalimetall-, Schwermetall- und Ammoniumsalze. Alkali-
metallsalze, wie die Natrium-, Kalium- und Lithiumsalze,
von Ascorbinsäure sind leicht löslich und werden daher hier
für die Verwendung bevorzugt. Auch verschiedene Ammoniumsalze
von Ascorbinsäure mit einem Kation der Formel $N(R')_4$ sind zur
Verwendung geeignet. Hierzu gehören beispielsweise Alkylammo-
nium-, Alkanolammonium- und Arylammoniumsalze von Ascorbin-
säure. Es versteht sich, dass die Löslichkeit von Ammonium-
salzen wesentlich von der Zahl und Art der Substituenten am
Stickstoffatom abhängt. Im allgemeinen werden hier leicht lös-
liche Ammoniumsalze bevorzugt, bei welchen jedes R' entweder
das Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis
etwa 5 C-Atomen ist. Beispiele für pharmakologisch zulässige
Ammoniumsalze von Ascorbinsäure, die sich für die vorliegen-
den Zwecke eignen, sind unter anderen die Ammonium-, Methyl-
ammonium-, Dimethylammonium-, Tetramethylammonium-, Bis(tetra-
methylammonium)-, 2-Hydroxypropylammonium-, Bis(2-hydroxypro-
pylammonium)-, Aethanolammonium-, Diäthanolammonium-, Tri-
äthanolammonium-, Bis(triäthanolammonium)-, Phenylammonium-,
Naphthylammonium- und Chinolylammoniumsalze.

Die Erdalkalimetallsalze, z. B. die Calcium- und Magnesium-
salze, sind zwar weniger löslich, aber ebenfalls zur Verwen-
dung für die Erfindung geeignet.

Auch die Schwermetallsalze, z. B. die Eisen- und Zinnsalze,
sind hier verwendbar.

Pharmakologisch zulässige Ester von Ascorbinsäure, die sich
in Pertechnetatlösungen leicht lösen, sind z. B. die Nieder-
alkylester mit 1-5 C-Atomen in der Alkylgruppe, wie z. B. die
Methyl-, Aethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl- und
Pentylester von Ascorbinsäure.

Bei den Ausführungsformen der Erfindung, bei welchen die Ascorbinsäureverbindung mit dem Reduktionsmittel für Pertechnetat vereinigt ist, ist die Auswahl des Reduktionsmittels nicht kritisch. Der hier verwendete Ausdruck "Reduktionsmittel für Pertechnetat" bzw. "Pertechnetat-Reduktionsmittel" soll Verbindungen, Komplexe oder dergleichen umfassen, die ein reduzierendes Ion enthalten, das in der Lage ist, siebenwertiges Technetium zu vierwertigem und/oder fünfwertigem Technetium zu reduzieren. Geeignete Reduktionsmittel für Pertechnetat können mit zahlreichen Hilfsstoffen, wie Füllern und organ- bzw. skelett-spezifischen Trägern vereinigt werden. Beispielsweise sind schon Skelett-Radiographie-Indikatoren mit Metallsalzen von Schwefelsäure und Chlorwasserstoffsäure, wie Zinn(II)-chlorid, Chrom(II)-chlorid und Eisen(II)-sulfat als Reduktionsmittel für Pertechnetat in Kombination mit verschiedenen organischen Phosphonaten und/oder Phosphaten als skelett-spezifische Träger hergestellt worden. Radiographie-Indikatoren für die Lunge und andere Organe sind bereits mit gepufferten Lösungen von denaturiertem Mikroprotein, das zweiwertiges Zinn gebunden enthält, als Reduktionsmittel für Pertechnetat hergestellt worden. Andere zur Reduktion von Pertechnetat-99m geeignete Systeme sind beispielsweise unter anderen Säurethiosulfate, Säurehydrogensulfate, Eisenkolloide und Säureborhydride. In den US-PS 3'735'001, 3'863'004, 3'466'361, 3'720'761, 3'723'612, 3'725'295, 3'803'299 und 3'749'556 sind verschiedene Reduktionsmittel für Pertechnetat beschrieben, die reduzierende Ionen enthalten, welche zur Reduktion von siebenwertigem Pertechnetat zu vierwertigem und/oder fünfwertigem Technetium-99m befähigt sind.

Die Konzentration an Ascorbinsäureverbindungen für solche Ausführungsformen der Erfindung, bei welchen die Ascorbinsäureverbindung mit einem Reduktionsmittel kombiniert wird, hängt von der Endverwendung der Zubereitung und der Konzentration

an gegebenenfalls vorhandenen inerten oder füllend wirkenden Stoffen ab. Es wurde jedoch gefunden, dass Konzentrationen an Ascorbinsäureverbindung von über etwa 25 % die Bildung eines brauchbaren Indikators stören und daher vermieden werden sollten. Für die meisten Zwecke sind Konzentrationen im Bereich von etwa 0,1 bis 5 % geeignet.

Wenn die Ascorbinsäureverbindung direkt in die Pertechnetatlösung eingeführt werden soll, kann die Ascorbinsäureverbindung einfach entweder während oder nach dem Eluieren des Pertechnetat-Generators gelöst werden. Eluierverfahren sind ausführlich in der US-PS 3'369'121 beschrieben.

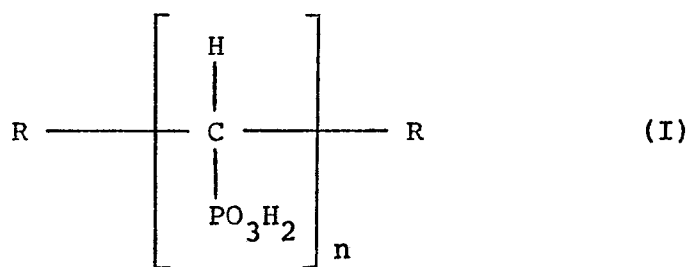
Bei den Ausführungsformen der Erfindung, bei welchen die Ascorbinsäureverbindung in einer Pertechnetatlösung gelöst ist, hängt die Konzentration der Ascorbinsäureverbindung vom Grad der Verdünnung mit Salzlösung ab. Es wurde gefunden, dass eine Ascorbinsäureverbindungskonzentration von über etwa 0,1 % die Bildung brauchbarer Indikatoren nachteilig beeinflusst. Dementsprechend ist für die meisten Zwecke eine Konzentration von nicht über 0,1 %, vorzugsweise nicht über 0,05 Gew.%, geeignet. Konzentrationen im Bereich von etwa 0,01 bis etwa 0,001 % sind für viele Verwendungszwecke brauchbar.

Geeignete Konzentrationen an Ascorbinsäureverbindung hängen etwas von den pH-Bedingungen ab. Für die Zwecke der Erfindung werden normale physiologische pH-Werte von etwa 5 bis etwa 7 zugrundegelegt.

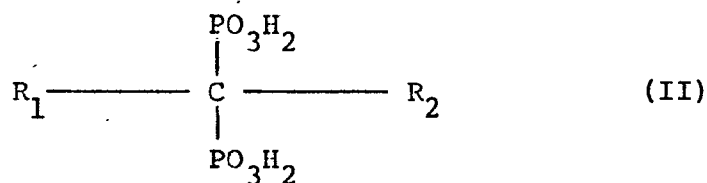
Die Erfindung betrifft ferner ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Radiographie- bzw. Szintigraphie-Indikatoren auf Basis von Technetium durch gemeinsames Lösen einer Ascorbinsäureverbindung und einem Reduktionsmittel für Pertechnetat in einer Pertechnetatlösung. Wie oben beschrieben, können hierfür die Ascorbinsäureverbindung und das Reduktionsmittel für

Pertechnetat entweder gleichzeitig oder nacheinander in der Pertechnetatlösung gelöst werden. Beide genannten Lösungsverfahren führen zu verbesserten Indikatoren auf Basis von Technetium.

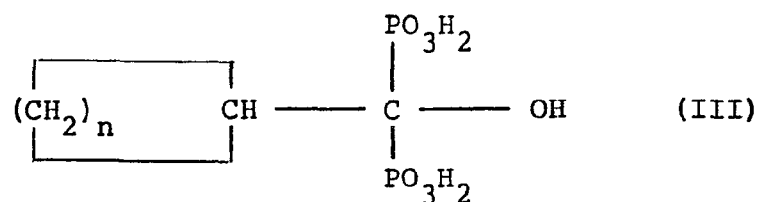
Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann ein stabiler Indikator für die Skelett-Szintigraphie auf Basis von Technetium durch direkte Zugabe einer Pertechnetatlösung zu einer Zubereitung erhalten werden, die folgende Komponenten enthält: ein Reduktionsmittel für Pertechnetat, das ein reduzierendes Metall-Ion in Salzform enthält, wie Zinn(II)-chlorid, etwa 0,3 bis etwa 1,5 Gew.% Ascorbinsäureverbindung und einen skelett-spezifischen Träger, der ein Mono-, Di- oder Polyphosphonat ist. Es sind viele Mono-, Di- und Polyphosphonate bekannt, die sich bei Verabreichung von Injektionslösungen an Patienten im Skelett konzentrieren. Brauchbare Stoffe für diesen Zweck sind unter anderen die Mono-, Di- und Polyphosphonate aus den Verbindungsgruppen entsprechend den Formeln



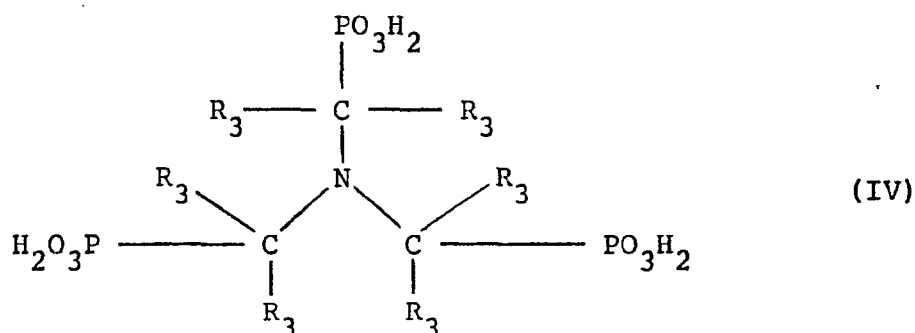
in welcher jedes R das Wasserstoffatom oder die Gruppe $-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt und n eine Zahl von 3-10 ist; Verbindungen der Formel



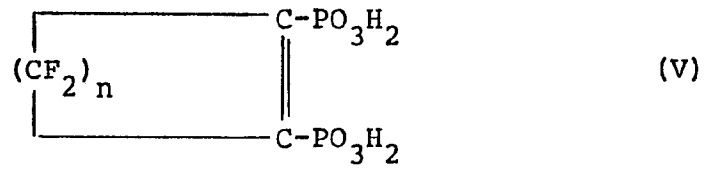
in welcher R_1 das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis etwa 20 C-Atomen, eine Alkenylgruppe mit 2 bis etwa 20 C-Atomen, eine Arylgruppe (z. B. die Phenyl- oder Naphthylgruppe), die Phenyläthenyl- oder Benzylgruppe, ein Halogenatom (z. B. das Chlor-, Brom- oder Fluoratom), die Hydroxyl- oder Aminogruppe, eine substituierte Aminogruppe (z. B. die Dimethylamino-, Diäthylamino-, N-Hydroxy-N-äthylamino- oder die Acetylaminogruppe), eine Gruppe der Formeln $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$, $\text{CH}(\text{PO}_3\text{H}_2)(\text{OH})$ oder $-\left[\text{CH}_2\text{C}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2\right]_n-\text{H}$, worin n eine Zahl von 1-15, R_2 das Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe (z. B. die Methyl-, Aethyl-, Propyl- oder Butylgruppe), die Amino- oder Benzylgruppe, ein Halogenatom (z. B. das Chlor-, Brom- oder Fluoratom), die Hydroxylgruppe oder eine Gruppe der Formeln $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ ist;
Verbindungen der Formel



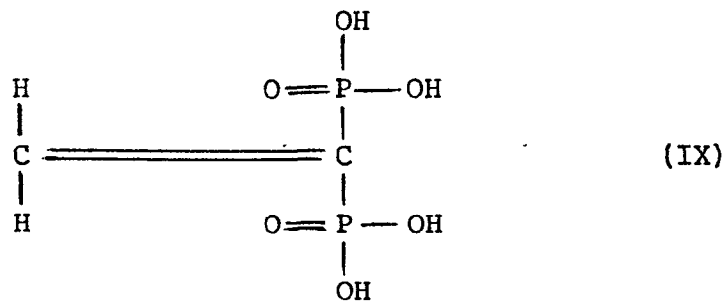
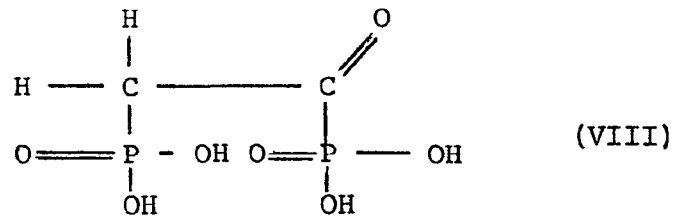
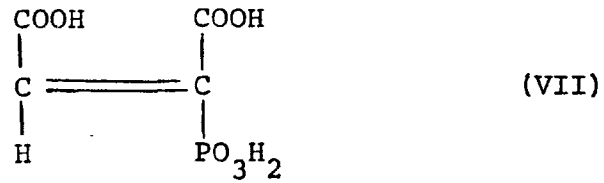
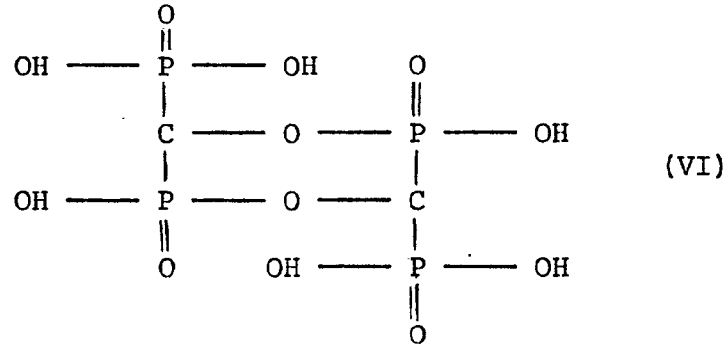
in welcher n eine Zahl von 3-9 ist; Verbindungen der Formel

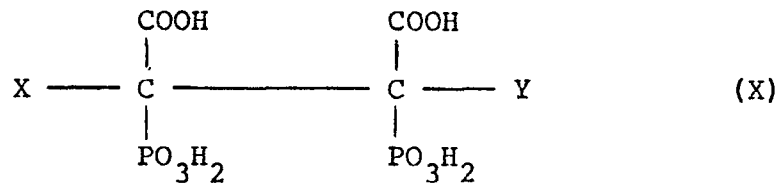


in welcher jedes R_3 das Wasserstoffatom oder eine Niederalkylgruppe (z. B. die Methyl-, Aethyl-, Propyl- oder Butylgruppe) ist; Verbindungen der Formel



in welcher n eine Zahl von 2-4 ist; Verbindungen der Formeln





worin X und Y jeweils Wasserstoffatome oder Hydroxylgruppen bedeuten, sowie die nicht-toxischen Salze aller oben angegebenen Phosphonate, die in einer im wesentlichen neutralen wässrigen Lösung mit den im folgenden angegebenen Reduktions-/Komplexbildungsmitteln, z. B. Zinn(II)-, Eisen(II)- oder Chrom(II)-salzen, unter Bildung der entsprechenden Zinn(II)-, Eisen(II)- oder Chrom(II)-phosphonatsalze reagieren. Geeignete reaktionsfähige Phosphonatsalze (im folgenden als pharmakologisch zulässige Salze bezeichnet) zur Verwendung für die Erfindung sind unter anderen Natrium-, Kalium-, Ammonium- und niedermolekularsubstituierte Ammoniumsalze (z. B. Mono-, Di- und Triäthanolamin- sowie quaternäre Ammoniumsalze) der oben angegebenen Phosphonate und Mischungen hiervon.

Geeignete Polyphosphonate der Formel (I) sind unter anderen die folgenden: Propan-1,2,3-triphosphonsäure, Butan-1,2,3,4-tetraphosphonsäure, Hexan-1,2,3,4,5,6-hexaphosphonsäure, Hexan-1-hydroxy-2,3,4,5,6-pentaphosphonsäure, Hexan-1,6-dihydroxy-2,3,4,5-tetraphosphonsäure, Pentan-1,2,3,4,5-pentaphosphonsäure, Heptan-1,2,3,4,5,6,7-heptaphosphonsäure, Octan-1,2,3,4,5,6,7,8-octaphosphonsäure, Nonan-1,2,3,4,5,7,8,9-nonaphosphonsäure und Decan-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decaphosphonsäure sowie die pharmakologisch zulässigen Salze dieser Säuren, z. B. die Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Triäthanolammonium-, Diäthanolammonium- und Monoäthanolammoniumsalze.

Propan-1,2,3-triphosphonsäure und deren Salze können nach dem in der US-PS 3'743'688 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Butan-1,2,3,4-tetraphosphonsäure und deren Salze können nach dem in der US-PS 3'755'504 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die höheren aliphatischen vicinalen Polyphosphonate und deren Salze können nach dem in der US-PS 3'584'035 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Zu den der obigen Formel (II) entsprechenden geeigneten Polyphosphonaten gehören die folgenden Verbindungen:

Aethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, Methandiphosphonsäure, Methanhydroxydiphosphonsäure, Aethan-1,1,2-triphosphonsäure, Propan-1,1,3,3-tetraphosphonsäure, Aethan-2-phenyl-1,1-diphosphonsäure, Aethan-2-naphthyl-1,1-diphosphonsäure, Methanphenyldiphosphonsäure, Aethan-1-amino-1,1-diphosphonsäure, Methandichlordiphosphonsäure, Nonan-5,5-diphosphonsäure, n-Pentan-1,1-diphosphonsäure, Methandifluordiphosphonsäure, Methandibromdiphosphonsäure, Propan-2,2-diphosphonsäure, Aethan-2-carboxy-1,1-diphosphonsäure, Propan-1-hydroxy-1,1,3-triphosphonsäure, Aethan-2-hydroxy-1,1,2-triphosphonsäure, Aethan-1-hydroxy-1,1,2-triphosphonsäure, Propan-1,3-diphenyl-2,2-diphosphonsäure, Nonan-1,1-diphosphonsäure, Hexadecan-1,1-diphosphonsäure, Pent-4-en-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, Octadec-9-en-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, 3-Phenyl-1,1-diphosphon-prop-2-en, Octan-1,1-diphosphonsäure, Dodecan-1,1-diphosphonsäure, Phenylaminomethandiphosphonsäure, Naphthylaminomethandiphosphonsäure, N,N-Dimethylaminomethandiphosphonsäure, N(2-Dihydroxyäthyl)-aminomethandiphosphonsäure, N-Acetylaminomethandiphosphonsäure, Aminomethandiphosphonsäure und Dihydroxymethandiphosphonsäure sowie die pharmakologisch zulässigen Salze dieser Säuren, z. B. die Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Triäthanolammonium-, Diäthanolammonium- und Monoäthanolammoniumsalze.

Aethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, ein besonders bevorzugtes Polyphosphonat, hat die Summenformel $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$. Entsprechend der Nomenklatur nach Resten kann diese Säure auch als 1-Hydroxy-äthylidendiphosphonsäure bezeichnet werden.

Obwohl alle pharmakologisch zulässigen Salze von Aethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure für die Erfindung verwendbar sind, werden Mischungen der Dinatrium- und Trinatriumsalze besonders bevorzugt. Die anderen Natrium-, Kalium-, Ammonium- und Mono-, Di- und Triäthanolammoniumsalze sowie Mischungen hiervon sind ebenfalls geeignet, wenn die Gesamtaufnahme der in der Salzzubereitung vorhandenen Kationenarten entsprechend berücksichtigt wird. Diese Verbindungen können nach allen geeigneten Methoden hergestellt werden, wobei die in US-PS 3'400'149 beschriebene Methode besonders bevorzugt wird.

Methanhydroxydiphosphonsäure und verwandte, hier verwendbare Verbindungen können beispielsweise durch Umsetzung von Phosgen mit einem Alkalimetalldialkylphosphit hergestellt werden. Diese Verbindungen und ihre Herstellung sind in der US-PS 3'422'137 eingehend beschrieben.

Methanhydroxydiphosphonsäure und die hier geeigneten Salze sind zusammen mit einem Herstellungsverfahren in der US-PS 3'497'313 beschrieben.

Methandiphosphonsäure und verwandte, hier geeignete Verbindungen sind eingehend in der US-PS 3'213'030 beschrieben. Ein bevorzugtes Herstellungsverfahren für diese Verbindungen ist in der US-PS 3'251'907 beschrieben.

Aethan-1,1,2-triphosphonsäure und verwandte, für erfindungsgemässe Zubereitungen verwendbare Verbindungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind eingehend in der US-PS 3'551'339 beschrieben.

Propan-1,1,3,3-tetraphosphonsäure und verwandte, hier geeignete Verbindungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind eingehend in der US-PS 3'400'176 beschrieben. Die höheren, durch Methylengruppen unterbrochenen Methylendiphosphonatpolymeren können durch Polymerisation von Aethylen-1,1-diphosphonat hergestellt werden.

Pentan-2,2-diphosphonsäure und verwandte Verbindungen können nach dem von G. M. Kosolopoff, J. Am. Chem. Soc., 75, 1500 (1953), beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Geeignete Phosphonate der obigen Formel (III) sind unter anderen die folgenden: Methancyclobutylhydroxydiphosphonsäure, Methancyclopentylhydroxydiphosphonsäure, Methancyclohexylhydroxydiphosphonsäure, Methancycloheptylhydroxydiphosphonsäure, Methancyclooctylhydroxydiphosphonsäure, Methancyclononylhydroxydiphosphonsäure, Methancyclodecylhydroxydiphosphonsäure.

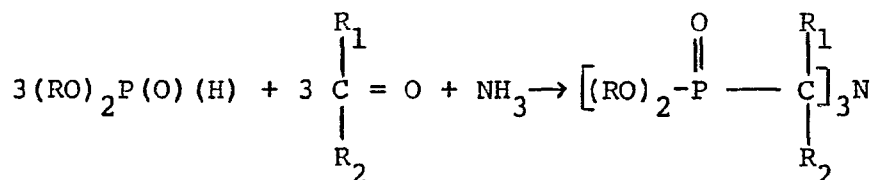
Alle Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Monoäthanolammonium-, Diäthanolammonium- und Triäthanolammoniumsalze der oben angegebenen Methancycloalkylhydroxydiphosphonsäure sowie alle anderen pharmakologisch zulässigen Salze dieser Säuren lagern sich ebenfalls selektiv im Skelett an.

Die Phosphonate der Formel (III) können nach dem in der US-PS 3'584'125 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die für die Zwecke der Erfindung bevorzugten Phosphonate der Formel (IV) sind Tris(phosphonomethyl)-amin, Tris(1-phosphonoäthyl)-amin, Tris(2-phosphono-2-propyl)-amin sowie die pharmakologisch zulässigen Salze hiervon. Tris(phosphonomethyl)-amin wird besonders bevorzugt. Die folgenden Verbindungen sind als Beispiele von ebenfalls geeigneten Verbindungen zu nennen:

- (a) Bis(phosphonomethyl)-1-phosphonoäthylamin
- (b) Bis(phosphonomethyl)-2-phosphono-2-propylamin
- (c) Bis(1-phosphonoäthyl)-phosphonomethylamin
- (d) Bis(2-phosphono-2-propyl)-phosphonomethylamin
- (e) Tris(1-phosphono-1-pentyl)-amin
- (f) Bis(phosphonomethyl)-2-phosphono-2-hexylamin, und
- (g) die pharmakologisch zulässigen Salze der Säuren
 - (a) bis (f), z. B. die Natrium-, Kalium-, Ammonium-Triäthanolammonium-, Diäthanolammonium- und Monoäthanolammoniumsalze.

Die Tris(phosphonoalkyl)-amine können beispielsweise dadurch erhalten werden, dass man zunächst den entsprechenden Ester gemäss dem Reaktionsschema



herstellt, wobei R einen Alkylrest und R₁ und R₂ Wasserstoffatome oder Niederalkylgruppen darstellen.

Die freien Säuren können durch Hydrolyse der Ester mit starker Mineralsäure, wie Salzsäure, hergestellt werden. Die Salze können in üblicher Weise durch Neutralisieren der Säure mit der Base des entsprechenden Kations hergestellt werden. Die Herstellung von Tris(phosphonoalkyl)-aminen ist eingehender von Irani et al in CA-PS 753'207 beschrieben.

Zu den Phosphonaten der Formel (V) gehören die folgenden:

- (1) 3,3,4,4,5,5-Hexafluor-1,2-diphosphonocyclopent-1-en,
- (2) 3,3,4,4-Tetrafluor-1,2-diphosphonocyclobut-1-en und
- (3) 3,3,4,4,5,5,6,6-Octafluor-1,2-diphosphonocyclohex-1-en.

Die Perfluordiphosphonocycloalkane können beispielsweise durch Umsetzung von Trialkylphosphiten mit 1,2-Dichlorperfluorocycloalk-1-enen nach den von Frank in J. Org. Chem., 31, Nr. 5, Seite 1521, eingehend beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Das Phosphonat der Formel (VI) wird hier als cyclische Tetraphosphonsäure aufgefasst. Diese Verbindung und ihre pharmakologisch zulässigen Salze können nach allen geeigneten Verfahren hergestellt werden. Ein besonders bevorzugtes Verfahren ist in der US-PS 3'387'024 beschrieben.

Brauchbare Phosphonate entsprechend der Formel (VII) sind die Aethen-1,2-dicarboxy-1-phosphonsäure sowie die pharmakologisch zulässigen Salze dieser Säure, z. B. die Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Triäthanolammonium-, Äthanolammonium- und Monoäthanolammoniumsalze. Die Formel (VII) zeigt zwar die cis-Isomeren, doch sind hier auch die entsprechenden trans-Isomeren geeignet. Wenn im folgenden auf die Aethen-1,2-dicarboxy-1-phosphonsäure oder deren Salze Bezug genommen wird, sind damit - wenn nicht anders vermerkt - sowohl die cis- als auch die trans-Isomeren sowie Mischungen dieser Isomeren gemeint.

Aethen-1,2-dicarboxy-1-phosphonsäure und verwandte, hier geeignete Verbindungen können durch Umsetzung eines Esters von Acetylendicarbonsäure mit einem Dialkylphosphit und folgender Hydrolyse und Verseifung hergestellt werden. Dieses Verfahren ist in der US-PS 3'584'124 eingehender beschrieben.

Natriumsalze von Verbindungen der Formel (VIII) können durch Umlagerungsreaktion einer 2-Halogenäthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure mit etwa 3 Äquivalent Natriumhydroxid gemäss der US-PS 3'641'126 hergestellt werden.

Das Phosphonat der Formel (IX) kann nach dem Verfahren gemäss der DT-OS 2'026'078 hergestellt werden.

Geeignete Carboxyphosphonate der Formel (X) sind unter anderen die Aethan-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonsäure, die Aethan-1,2-dicarboxy-1,2-dihydroxy-1,2-diphosphonsäure, die Aethan-1,2-dicarboxy-1-hydroxy-1,2-diphosphonsäure und die pharmakologisch zulässigen Salze dieser Säuren, z. B. die Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Triäthanolammonium-, Diäthanolammonium- und Monoäthanolammoniumsalze.

Aethan-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonsäure, ein hier bevorzugtes Carboxyphosphonat, hat die Summenformel $\text{CH}(\text{COOH})(\text{PO}_3\text{H}_2)\text{CH}(\text{COOH})(\text{PO}_3\text{H}_2)$. Die am einfachsten kristallisierbaren Salze dieser Säure werden erhalten, wenn drei, vier oder fünf der Säurewasserstoffatome durch Natrium ersetzt werden.

Obwohl für die Durchführung der Erfindung alle pharmakologisch zulässigen Salze von Aethan-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonsäure verwendbar sind, werden das Tetranatriumdihydrogensalz, das Trinatriumtrihydrogensalz, das Dinatriumtetrahydrogensalz, das Mononatriumpentahydrogensalz und Mischungen dieser Salze besonders bevorzugt. Die anderen Natrium-, Ammonium-, Mono-, Di- und Triäthanolammoniumsalze und ähnlichen Salze sowie Mischungen hiervon sind ebenfalls geeignet vorausgesetzt, dass man die Gesamtaufnahme der Kationarten der Salzzubereitung entsprechend berücksichtigt.

Aethan-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonsäure und geeignete Salze hiervon können nach allen bekannten Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise kann die von Pudovik in "Soviet Research on Organo-Phosphorus Compounds", 1949/1956, Teil III, 547-85c, beschriebene Methode zur Herstellung der Ester von Aethan-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonsäure verwendet werden, die dann in üblicher Weise durch Hydrolyse in die freie Säureform umgewandelt werden können. Zur Herstellung gewünschter Salze dieser Säure kann mit Alkaliverbindungen, wie Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxid, Carbonaten und dergleichen, neutralisiert werden. Eine eingehendere Beschreibung der Herstellung dieser Verbindungen ist in der US-PS 3'562'166 zu finden.

Aethan-1,2-dicarboxy-1,2-dihydroxy-1,2-diphosphonsäure und verwandte, hier geeignete Verbindungen können durch Umsetzung eines Esters von Aethan-1,2-dicarboxy-1,2-diphosphonsäure mit Alkalimetallhypohalogenit und folgender Hydrolyse und Verseifung hergestellt werden. Dieses Verfahren ist eingehender in der US-PS 3'579'570 beschrieben.

Für die Erfindung können Mischungen von allen oben genannten Phosphonsäuren und/oder ihren Salzen verwendet werden.

Für eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung werden Mischungen von Dinatrium- und Trinatriumäthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonatsalzen, bei welchen das Molverhältnis von Dinatriumsalz zu Trinatriumsalz etwa 4:1 bis 1:1, insbesondere 3:1 bis 1:1, beträgt, zusammen mit Ascorbinsäureverbindung und einem reduzierenden Metallion in dem Reduktionsmittel für Pertechetat verwendet. Diese bevorzugten Mischungen aus Phosphonat, reduzierendem Ion und Ascorbinsäureverbindung ermöglichen besonders gute szintigraphische Auswertungen (hervorragende Stabilität und Aufnahme durch das Skelett mit geringer Aufnahme durch Weichgewebe).

Vorzugsweise wird jedoch die Menge an Zinn(II)-, Chrom(II)- oder Eisen(II)-salzen der Polyphosphonate auf nicht mehr als etwa 10 % der Gesamtmenge begrenzt.

Die folgenden Beispiele erläutern erfindungsgemäss hergestellte Mehrkomponentensätze. Die Mengen der Komponenten sind in mg angegeben.

9060/978609

Komponente	Beispiele									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dinatriumäthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonat	5,9		5,9	5,9	5,9				4	3
Trinatriumäthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonat		5,9							1,9	
Dinatriummethan-diphosphonat								5,9		
Trinatriummethan-diphosphonat							5,9			2,9
Dichlormethandiphosphonsäure						5,9				
Zinn(II)-chlorid	0,16	0,16			0,16		0,16			0,16
Eisen(II)-sulfat			0,16			0,16		0,16		
Chrom(II)-chlorid				0,16					0,16	
Natriumchlorid	27		27		27		27		27	27
Glucose		27		27		27				
Natriumsalz der Ascorbinsäure	0,1					0,1			0,1	0,1
Ascorbinsäure		0,1					0,1			
Ascorbinsäuremethylester			0,1					0,1		
Calciumsalz der Ascorbinsäure				0,1						
Diäthanolammoniumsalz der Ascorbinsäure					0,1					

2618337

21

Jeder der obigen Sätze ergibt bei Zugabe von etwa 5 ml Per-
techne-99m-Lösung und gründlichem Schütteln einen radio-
graphischen bzw. szintigraphischen Skelett-Indikator, der
sich zur intravenösen Verabreichung an Patienten für die Hu-
manmedizin eignet und länger als 3 Std. stabil ist. Vorzugs-
weise wird für einen Erwachsenen mit einem Körpergewicht von
50-100 kg etwa 1 ml Lösung verwendet und langsam in einem
Zeitraum von etwa 30 sec injiziert. Die Verabreichung er-
folgt vorzugsweise innerhalb von etwa 3 Std. nach der Her-
stellung. Die Mehrkomponentensätze können natürlich auch ein
Mehrfaches oder Bruchteile der obigen Mengen enthalten, z. B.
für die Herstellung von ausreichenden Mengen an Zubereitung
aus einem einzigen Satz für die Durchführung einer gewünschten
Anzahl von radiographischen bzw. szintigraphischen Untersu-
chungen mit Hilfe eines Scanners zu ermöglichen.

Das folgende Beispiel erläutert eine Pertechneatlösung mit
darin gelöster Ascorbinsäureverbindung.

Beispiel 11

Eine Sammelampulle, die 0,1 mg Ascorbinsäurenatriumsalz ent-
hält, wird an den Eluatablauf eines Generators für Pertechne-
tat-99m gebracht. Das Salzlösungseluat wird mit der Ampulle
aufgenommen und löst das Ascorbinsäurenatriumsalz vollständig
auf. Annähernd 5 ml Pertechneatlösung mit darin gelöstem
Ascorbinsäurenatriumsalz werden zu einem Reduktionsmittel für
Pertechne-99m gegeben, das 5,9 mg Natriumsalz der Aethan-1-
hydroxy-1,1-diphosphonsäure und 0,16 mg Zinn(II)-chlorid ent-
hält. Nach gründlichem Schütteln wird ein stabiler Radiogra-
phie- bzw. Szintigraphie-Indikator erhalten, der sich für
Patienten in der Humanmedizin zur intravenösen Injektion eig-
net.

Wenn das Ascorbinsäurenatriumsalz in den obigen Beispielen durch äquivalente Mengen an Ascorbinsäure, Ascorbinsäuremethylester, Ascorbinsäureäthylester, Ascorbinsäureisopropylester, Ascorbinsäurebutylester, Ascorbinsäurediäthanolaminsalz, Ascorbinsäurecalciumsalz, Ascorbinsäuremagnesiumsalz, Ascorbinsäurekaliumsalz, Ascorbinsäurezinn(II)-salz und Ascorbinsäuretetramethylammoniumsalz ersetzt wird, erhält man ebenfalls stabile Radiographie- bzw. Szintigraphie-Indikatoren.

Die Erfindung bietet somit stabile Zubereitungen, die sich zur Herstellung von Szintigraphie-Indikatoren auf Basis von Technetium-99m eignen, und Ascorbinsäure bzw. ein pharmakologisch zulässiges Salz oder einen pharmakologisch zulässigen Ester hiervon in Kombination mit einem Reduktionsmittel für Pertechetat oder gelöst in einer oxidierten Pertechetat-99m ($^{99m}\text{TcO}_4^-$)-lösung enthalten.

P a t e n t a n s p r ü c h e

- ① Zur Herstellung radiographischer Indikatoren auf Basis von Technetium-99m geeignete stabile Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Reduktionsmittel für Pertechetat und einen wirksamen Anteil von nicht über etwa 25 Gew.% an Ascorbinsäure oder einem pharmakologisch zulässigen Salz oder Ester hiervon enthält.
2. Zubereitung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie nicht mehr als etwa 25 Gew.% Ascorbinsäure enthält.
3. Zubereitung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie nicht mehr als etwa 25 Gew.% Natriumsalz der Ascorbinsäure enthält.
4. Zubereitung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie nicht mehr als etwa 10 Gew.% an Ascorbinsäure oder einem pharmakologisch zulässigen Salz oder Ester hiervon enthält.
5. Zubereitung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Reduktionsmittel für Pertechetat ein Metallsalz von Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure ist.
6. Zubereitung nach Patentanspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Reduktionsmittel für Pertechetat Zinn(II)-chlorid, Chrom(II)-chlorid oder Eisen(II)-sulfat ist.
7. Zubereitung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem einen organspezifischen Träger enthält.

8. Zubereitung nach Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der organspezifische Träger das Natriumsalz von Aethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure ist.
9. Zubereitung nach Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Reduktionsmittel für Pertechtetat das Zinn(II)-chlorid und der organspezifische Träger das Natriumsalz von Aethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure ist.
10. Zur Herstellung radiographischer Indikatoren auf Basis von Technetium-99m geeignete Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine oxidierte Pertechtetatlösung und gelöst in dieser eine wirksame Menge von nicht mehr als etwa 0,1 Gew.% Ascorbinsäure oder pharmakologisch zulässigem Salz oder Ester hiervon enthält.
11. Zubereitung nach Patentanspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine oxidierte Pertechtetatlösung und gelöst in dieser nicht mehr als etwa 0,1 Gew.% Ascorbinsäure enthält.
12. Zubereitung nach Patentanspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine oxidierte Pertechtetatlösung und gelöst in dieser nicht mehr als etwa 0,1 Gew.% Natriumsalz von Ascorbinsäure enthält.
13. Verfahren zur Herstellung eines radiographischen Indikators auf Basis von Technetium-99m, gekennzeichnet durch gemeinsames Lösen von Ascorbinsäure oder einem pharmakologisch zulässigen Salz oder Ester hiervon und einem Reduktionsmittel für Pertechtetat in einer oxidierten Pertechtetatlösung.

14. Verfahren nach Patentanspruch 13, gekennzeichnet durch gemeinsames Lösen von Ascorbinsäure und einem Reduktionsmittel für Pertechnetat in einer oxidierten Pertechnetatlösung.
15. Verfahren nach Patentanspruch 13, gekennzeichnet durch gemeinsames Lösen von Natriumsalz von Ascorbinsäure und einem Reduktionsmittel für Pertechnetat in einer Lösung von oxidiertem Pertechnetat.
16. Verfahren nach Patentanspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Reduktionsmittel für Pertechnetat ein Metallsalz von Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure ist.
17. Verfahren nach Patentanspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Reduktionsmittel für Pertechnetat Zinn(II)-chlorid, Chrom(II)-chlorid oder Eisen(II)-sulfat ist.
18. Verfahren zur Herstellung eines radiographischen Indikators auf Basis von Technetium-99m, gekennzeichnet durch gemeinsames Lösen von Ascorbinsäure oder einem pharmakologisch zulässigen Salz oder Ester hiervon, einem Reduktionsmittel für Pertechnetat und einem organspezifischen Träger in einer oxidierten Pertechnetatlösung.
19. Verfahren nach Patentanspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass der organspezifische Träger das Natriumsalz von Aethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure und das Reduktionsmittel für Pertechnetat Zinn(II)-chlorid ist.
20. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass das Reduktionsmittel für Pertechnetat Zinn(II)-, Chrom(II)- oder Eisen(II)-salz ist:

Für: The Procter & Gamble Company
Cincinnati, Ohio - U.S.A.

Dr. H. J. Wolff
Rechtsanwalt

609846/0906