



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11): 249 852 A1

4(51) A 61 K 49/02

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

---

(21)	WP A 61 K / 291 366 7	(22)	17.06.86	(44)	23.09.87
------	-----------------------	------	----------	------	----------

---

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1080 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22/23, DD

(72) Seifert, Sepp, Dr. Dipl.-Chem.; Syhre, Rosemarie, Dr. Dipl.-Chem.; Münze, Rudolf, Prof. Dr. habil. Dipl.-Chem., DD

---

(54) Verfahren zur Herstellung von <sup>99m</sup>Tc-markierten Radiopharmaka zur Myocardszintigraphie

---

(57) Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von Radiopharmaka, die sich bevorzugt im Herzmuskelgewebe anreichern. Im besonderen betrifft die Erfindung Verbindungen des Technetiums mit dem reduzierenden Ligandmolekül DMPE. Es wird ein Verfahren vorgestellt, bei dem Technetat (VII) mit einer salzartigen, oxydationsträgen und lyophilisierten Form des reduzierenden Liganden DMPE, vorzugsweise DMPE × 2 HCl in einem Schritt zum gewünschten Komplex umgesetzt wird, indem erfindungsgemäß für die Herstellung der inaktiven Vorstufe (Instant-Kit) gemeinsam mit dem DMPE × 2 HCl aus wäßrig-alkoholischer Lösung Zusätze von Mannitol und entweder einer Dicarbonsäure, einer Aminopolycarbonsäure oder einer Polyaminopolycarbonsäure lyophilisiert werden und diesem lyophilisierten Gemisch, das unter Inertgasatmosphäre in einer Injektionsflasche bereitgestellt wird, ein  $\frac{1}{4}$ -Gemisch von Pertechetat-Generatoreluat und Propylenglykol zugegeben und der Ansatz bis zur vollständigen Umsetzung zum  $\text{Tc}(\text{DMPE})_2\text{Cl}(\text{OH}) / ^+$  erhitzt wird. Nach Neutralisation mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung liegt die Lösung injektionsbereit vor. Eine auf diese Art hergestellte radiopharmazeutische Zubereitung zeigt in vitro und in vivo überraschenderweise ein völlig anderes Verhalten als eine mit wesentlich mehr DMPE nach dem Stand der Technik präparierte Zubereitung. Der Verteilungskoeffizient (lgvk<sub>Octanol/Wasser</sub>) wird niedriger (0,47 → 0,37) und die Proteinbindung wird höher (55% → 80%).



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11): 249 852 A1

4(51) A 61 K 49/02

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP A 61 K / 291 366 7	(22)	17.06.86	(44)	23.09.87
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1080 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22/23, DD

(72) Seifert, Sepp, Dr. Dipl.-Chem.; Syhre, Rosemarie, Dr. Dipl.-Chem.; Münze, Rudolf, Prof. Dr. habil. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von <sup>99m</sup>Tc-markierten Radiopharmaka zur Myocardszintigraphie

(57) Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von Radiopharmaka, die sich bevorzugt im Herzmuskelgewebe anreichern. Im besonderen betrifft die Erfindung Verbindungen des Technetiums mit dem reduzierenden Ligandmolekül DMPE. Es wird ein Verfahren vorgestellt, bei dem Technetat (VII) mit einer salzartigen, oxydationsträgen und lyophilisierten Form des reduzierenden Liganden DMPE, vorzugsweise  $DMPE \times 2 HCl$  in einem Schritt zum gewünschten Komplex umgesetzt wird, indem erfindungsgemäß für die Herstellung der inaktiven Vorstufe (Instant-Kit) gemeinsam mit dem  $DMPE \times 2 HCl$  aus wäßrig-alkoholischer Lösung Zusätze von Mannitol und entweder einer Dicarbonsäure, einer Aminopolycarbonsäure oder einer Polyaminopolycarbonsäure lyophilisiert werden und diesem lyophilisierten Gemisch, das unter Inertgasatmosphäre in einer Injektionsflasche bereitgestellt wird, ein  $\frac{1}{4}$ -Gemisch von Pertechneat-Generatoreluat und Propylenglykol zugegeben und der Ansatz bis zur vollständigen Umsetzung zum  $Tc(DMPE)_2Cl(OH) / +$  erhitzt wird. Nach Neutralisation mit  $NaHCO_3$ -Lösung liegt die Lösung injektionsbereit vor. Eine auf diese Art hergestellte radiopharmazeutische Zubereitung zeigt in vitro und in vivo überraschenderweise ein völlig anderes Verhalten als eine mit wesentlich mehr DMPE nach dem Stand der Technik präparierte Zubereitung. Der Verteilungskoeffizient (lgvk Octanol/Wasser) wird niedriger (0,47  $\rightarrow$  0,37) und die Proteinbindung wird höher (55%  $\rightarrow$  80%).

ISSN 0433-6461

3 Seiten

Zur PS Nr. 249 852 .....

ist eine Zeitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs. 1 d. Änd.Ges.z.Pat.Ges.)

## Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Radiopharmaka zur Myocardszintigraphie, beim Technetat (VII) in einem Schritt mit einer salzartigen, oxydationsträgen und lyophilisierten Form eines Liganden, auf DMPE-Basis, zu Komplexverbindungen umgesetzt wird, indem der Ligand gemeinsam mit einer Polyhydroxyverbindung und einer Polycarbonsäure lyophilisiert wird, **dadurch gekennzeichnet**, daß danach die Reduktion in einem 1:1-Gemisch von Generatoreluat und einem Alkohol durchgeführt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Polycarbonsäure eine Dicarbonsäure, Aminopolycarbonsäure oder Polyaminopolycarbonsäure verwendet werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Alkohol Propylenglycol verwendet wird.

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft sich auf die Herstellung von Radiopharmaka, die sich bevorzugt im Herzmuskelgewebe anreichern. Im Besonderen betrifft die Erfindung Verbindungen des Technetiums mit dem reduzierenden Ligandmolekül DMPE, das sowohl als Reduktionsmittel für die Überführung des Technetats VII in die verbindungs-fähige Form als auch zur Stabilisierung der niederwertigen Technetiumformen durch Komplexbildung dient. Die entstandenen Technetiumkomplexverbindungen können als diagnostische Mittel für nuklearmedizinische Untersuchungen des Herzmuskels dienen.

## Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Voraussetzung für die wirtschaftliche Nutzung der genannten Produkte in der medizinischen Praxis sind Verfahren, die eine stabile Markierung des geeigneten Liganden mit dem radioaktiven Technetium gestatten.

Darüber hinaus ist anzustreben, daß die Markierungssynthese in einem Schritt und in maximal einer Stunde praktisch vollständig zum gewünschten Produkt führt, so daß sich anschließende Trenn- und Analysenoperationen erübrigen. Diese Bedingungen werden bei der Präparation von Tc-DMPE-Komplexen (DMPE = 1,2 Bis(dimethylphosphino)-ethan) erfüllt (US-PS 4497790, US-PS 4512967, WO-PS 83/02615, EP-PS 119733, EP-PS 98140).

In den angeführten Patentschriften werden Angaben zur Optimierung der Reaktionsparameter dargelegt.

Die Reduktion des Technetat (VII) erfolgt bei Temperatur  $> 100^\circ\text{C}$  im Ligandenüberschuß. Der Ligand DMPE wird als protonierte Verbindung, vorzugsweise als  $\text{DMPE} \times 2\text{H}_2\text{SO}_4$  eingesetzt. Dadurch wird er unempfindlich gegen Oxydation und lyophilisierbar.

Durch Zusätze von Dicarbonsäuren, z.B. Oxalsäure, kann die Reduktion des  $\text{TcO}_4^-$  zum gewünschten  $\text{Tc}(\text{DMPE})_2\text{Cl}_2^{+/-}$ -Komplexbildung beschleunigt werden. Zusätze einer Polyhydroxyverbindung, z.B. Mannitol, wirken sich positiv auf die Reaktionsführung aus. Durch den Einsatz beider Substanzen, Oxalsäure und Mannitol, kann die  $\text{DMPE} \times 2\text{H}_2\text{SO}_4$ -Menge bis auf 0,3mg pro Reaktionsansatz reduziert werden. Die Qualität der erhaltenen szintigraphischen Myocardbilder von unterschiedlichen Patienten ist allerdings nicht befriedigend. Bei Injektion der nach (Gerson, M. C., Deutsch, E. A. et al, Eur. J. Nucl. Med. 8 [1983] 371) hergestellten Tc(III)-DMPE-Verbindung ( $^{99m}\text{Tc}(\text{DMPE})_2\text{Cl}_2^{+/-}$ ) war nur ca. 30 Minuten lang eine mäßige Myocarddarstellung zu beobachten und eine Beurteilung des Herzspitzenbereiches aufgrund der Überlappung mit der stark Radioaktivität speichernden Leber nicht möglich.

Bei nach (Gerson, M. C., Deutsch, E. A. et al, Eur. J. Nucl. Med. 9 [1984] 403) hergestelltem Tc(I)-DMPE-Kation ( $^{99m}\text{Tc}(\text{DMPE})_3^{+}$ ) wird auch keine bessere Abgrenzung Herz/Leber erhalten. Außerdem ist eine sehr langsame Blutclearance der Grund dafür, daß erst nach 12-14 Stunden verwertbare Myocardbilder zu erhalten sind.

## Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Tc-Komplexverbindung enthaltendes Radiopharmakon bereitzustellen, das eine eindeutige und ausreichend lange Beurteilung des Myocards beim Menschen gestattet.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung eines myocardaffinen Radiopharmakons auf der Basis von Tc(III)-DMPE zu entwickeln, das eine höhere Myocardaffinität bei schneller Blutclearance aufweist.

Die Aufgabe wird mit einem Verfahren gelöst, bei dem Technetat (VII) mit einer salzartigen, oxydationsträgen und lyophilisierten Form des reduzierenden Liganden DMPE in einem Schritt zum gewünschten Komplex umgesetzt wird indem für die Herstellung der inaktiven Vorstufe (Instant-Kit) gemeinsam mit dem DMPE aus wäßrig-alkoholischer Lösung Zusätze einer Polyhydroxyverbindung wie Mannitol und einer Polycarbonsäure lyophilisiert werden und daß diesem lyophilisierten Gemisch, das unter Inertgasatmosphäre in einer Injektionsflasche bereitgestellt wird, erfindungsgemäß ein 1/1-Gemisch von Pertechnetat-Generatoreluat und Alkohol zugegeben und der Ansatz bis zur vollständigen Umsetzung erhitzt wird. Nach Neutralisation mit  $\text{NaCO}_3$ -Lösung liegt die Lösung injektionsbereit vor.

Vorteilhafterweise werden dabei als Polycarbonsäuren entweder Dicarbonsäure, Aminopolycarbonsäuren oder Polyaminopolycarbonsäuren eingesetzt. Aus Gründen der Verträglichkeit wird als Alkohol vorteilhaft Propylenglycol verwendet.

Eine nach der Erfindung hergestellte radiopharmazeutische Zubereitung zeigt *in vitro* und *in vivo* überraschenderweise ein völlig anderes Verhalten als eine mit wesentlich mehr DMPE  $\times$  2HCl nach dem Stand der Technik präparierte Zubereitung. Der Verteilungskoeffizient (Igvk Octanol/Wasser) wird niedriger (0,47  $\rightarrow$  0,37) und die Proteinbindung wird höher (55%  $\rightarrow$  80%). Im Tierexperiment (Ratte, Kaninchen, Katze, Schwein, Affe) werden bessere Herz/Leber-Verhältnisse erzielt als vorher, wodurch z. B. die Abgrenzung Herz/Leber beim Miniaturschwein unter der  $\gamma$ -Kamera verbessert werden kann.

An Hypertonikern wurden bis zu 4 h p. i. gut beurteilbare Myocardbilder erhalten, wobei eine ausreichende Trennung Herz/Leber zu beobachten war, die auch eine Beurteilung der apikalen Regionen erlaubt. Bei IMK-Patienten sind minderperfundierte Bereiche eindeutig darstellbar.

Durch Untersuchungen in mit dem langlebigen Isotop  $^{99}\text{Tc}$  geträgerten Lösungen konnte unter ansonsten gleichen Bedingungen wie in den nca- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Lösungen durch UV/VIS-Spektralphotometrie nachgewiesen werden, daß eine Verbindung der Zusammensetzung  $[\text{Tc}(\text{DMPE})_2\text{Cl}(\text{OH})]$  gebildet wird. Die HPLC-Analyse bestätigt die Identität der in den nca-Lösungen vorliegenden Verbindung mit der durch UV/VIS-Spektralphotometrie und IR-Spektroskopie nachgewiesenen Form in den geträgerten Lösungen.

#### Ausführungsbeispiel

1. Dicarbonsäure/Mannitol/DMPE  $\times$  2HCl:

700 mg Oxalsäure + 2 g Mannitol werden in 40 ml dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und zu 50 mg DMPE  $\times$  2HCl, gelöst in 10 ml Ethanol gegeben. Unter Stickstoff werden je 0,5 ml/Injektionsflasche abgefüllt, lyophilisiert und unter Stickstoff verschlossen. Die Rekonstitution des Kits erfolgt mit 2,5 ml  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ -Generatoreluat (100–200 mCi) und 2,5 ml Propylenglykol, 20 Minuten Erhitzen im Dampfsterilisator bei 123°C und anschließender Neutralisation mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung.

Die radiochemische Reinheit, geprüft durch Hochspannungselektrophorese und HPLC, ist größer 95%.

2. Polyaminopolycarbonsäure/Mannitol/DMPE  $\times$  2 $\text{H}_2\text{SO}_4$ : 700 mg DTPA + 2 g Mannitol, werden in 40 ml heißen dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und zu 50 mg DMPE  $\times$  2 $\text{H}_2\text{SO}_4$ , gelöst unter  $\text{N}_2$  in 10 ml Ethanol gegeben.

Unter Stickstoff werden je 0,5 ml/Injektionsflasche abgefüllt, lyophilisiert und unter Stickstoff verschlossen.

Die Rekonstitution erfolgt wie unter 1. beschrieben, die Reaktionstemperatur beträgt 134°C, die radiochemische Reinheit ist wiederum größer 95%.