



Nr 897.968

Internat. Klassif: A61B/A61N

Ter inzage
gelegd op:

30 -01- 1984

De Minister van Economische Zaken,

*Gezien de octrooiwet van 24 mei 1854;**Gezien het Unieverdrag tot bescherming van de nijverheidseigendom;**Gezien het proces-verbaal op 12 oktober 1983 te 15 uur 43*ter griffie van het provinciaal Bestuur van Antwerpen
opgemaakt**BESLUIT :**

Artikel 1. - Er wordt aan HAHNEMANN UNIVERSITY
230 N. Broad Street, Philadelphia, Pennsylvania
19102 (Verenigde Staten van Amerika)

vert. door Dhr. M. Bockstael te Antwerpen

een uitvindingsoctrooi verleend voor: Werkwijze voor het radio-afbeelden van het
myocardium van zoogdieren onder gebruikmaking van
radiogemerkte lipofiele kationen
(Uitv. : D. V. Woo)

dewelke zij verklaart het voorwerp uitgemaakt te hebben
van een octrooiaanvraag ingediend in de Verenigde
Staten van Amerika op 13 oktober 1982, nr. 433,871
op naam van D. V. Woo waarvan zij de rechtverkrijgende is

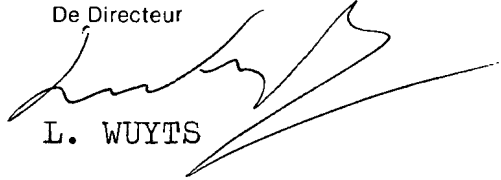
Artikel 2. - Dit octrooi wordt hem verleend zonder vooronderzoek, op zijn eigen verantwoor-
ding, zonder waarborg hetzij voor de wezenlijkheid, de nieuwheid of de verdiensten der uitvin-
ding, hetzij voor de nauwkeurigheid der beschrijving, en onverminderd de rechten van derden.

Bij dit besluit moet het dubbel gevoegd blijven van de beschrijving en van de tekeningen
der uitvinding, door de belanghebbende getekend, en tot staving van zijn octrooiaanvraag
ingediend.

Brussel, de 28 oktober 1983

BIJ SPECIALE MACHTIGING:

De Directeur


L. WUYTS

BESCHRIJVING

neergelegd tot staving van een aanvraag voor

BELGISCH OCTROOI

geformuleerd door

HAHNEMANN UNIVERSITY

voor

"Werkwijze voor het radio-afbeelden van het myocardium van zoogdieren onder gebruikmaking van radiogemerkte lipofiele kationen"

(Uitvinder : David V. WOO)

als

UITVINDINGSOCTROOI.

Prioriteit van de oktrooiaanvraag ingediend in de Verenigde Staten van Amerika op 13 oktober 1982 onder het nr 433,871, op naam van David V. WOO, waarvan HAHNEMANN UNIVERSITY recht-hebbende is.

18

Werkwijze voor het radio-afbeelden van het myocardium van zoogdieren onder gebruikmaking van radiogemerkte lipofiele kationen.

De uitvinding heeft algemeen betrekking op een werkwijze voor het radio-afbeelden van het myocardium van zoogdieren door eerst bij voorkeur een radio-gemerkt lipofiel kation te concentreren in de myocardiale
5 vezels en vervolgens een radiobeeld te produceren onder gebruikmaking van radiobeeldende technieken.

Radiogemerkte myocardiale afbeeldingsmiddelen zijn reeds enkele jaren bekend, maar het diagnostische gebruik van dergelijke middelen was sterk beperkt ten
10 gevolge van het feit, dat andere weefsels of vezels in de algemene nabijheid van het myocardium voldoende hoge opneemwaarden voor dergelijke middelen hadden, waardoor zij interfereerden met het myocardium radiobeeld. De belangrijkste interfererende weefsels zijn hierbij
15 het bloed, de longen, en de lever.

Volgens de uitvinding is nu gevonden, dat voor het met voorkeur concentreren van een dergelijk radiogemerkt kation in myocardiale vezels er een groep verbindingen bestaat, in staat om dit tot stand te brengen, welke groep
20 in ruime zin bestaat uit radiogemerkte lipofiele kationen van quaternaire ammonium, quaternaire fosfonium of quaternaire arsoniumverbindingen, die ten minste twee arylgroepen hebben.

Volgens de uitvinding is een groep stoffen gevonden,
25 die in feite een verrassende voorkeur vertonen voor myocardiale vezels, wanneer zij intraveneus worden geïnjecteerd in zoogdieren. In feite is de myocardiale voorkeur van deze stoffen voldoende groot om een hoge myocardiale concentratie te verschaffen van radioactiviteit
30 en ook voldoende grote verhoudingen tussen myocardiale en niet myocardiale gebieden te geven teneinde een aanzienlijk verbeterde diagnostische afbeelding van het myocardium te kunnen geven.

Radiogemerkte quaternaire ammonium, quaternaire
35 fosfonium of quaternaire arsoniumverbindingen worden intra-

veneus geïnjecteerd zoals hierna zal worden beschreven.
Dit resulteert in de voorkeursopname van het radio-
gemerkte kation in het myocardium zoals boven beschreven.
Vervolgens kan een radiobeeld van het myocardium worden
5 genomen.

De groep verbindingen met de gewenste myocardiale
voorkeurskarakteristieken bestaat uit quaternaire
ammonium, quaternaire fosfonium en quaternaire arsonium-
halogeniden met ten minste twee arylgroepen, gekozen
10 uit de klasse bestaande uit fenyl en benzylgroepen.
Voorbeelden van dergelijke verbindingen zijn:

tetrafenylammoniumbromide
tetrabenzylammoniumbromide
tetrafenylfosfoniumbromide
15 tetrabenzylfosfoniumbromide
tetrafenylarsoniumbromide
difenyldimethylammoniumbromide
fenylbenzyldimethylammoniumbromide
dibenzylldimethylammoniumbromide
20 difenyldimethylfosfoniumbromide
fenylbenzyldimethylfosfoniumbromide
dibenzulldimethylfosfoniumbromide.

In de bovengenoemde lijst van quaternaire ver-
bindingen kunnen de methylgroepen worden gesubstitueerd
25 met ethyl en/of propylgroepen en het broom kan worden
vervangen door andere halogeniden, zoals jodium of
chloor.

Teneinde de radioafbeeldende karakteristieken
aan de bovengenoemde quaternaire verbindingen te geven
30 en zodoende de materialen te produceren, die worden
gebruikt in de praktijk van de onderhavige uitvinding,
worden radioactieve merken op bekende wijze aangebracht
aan één of meer van de arylgroepen. Dergelijke merken
kunnen worden gekozen uit de volgende elementen:
35 I^{123} , I^{125} , I^{131} , Br^{77} , Br^{82} en F^{18} .

De toepassing van radiojodium bij het merken
van organische verbindingen voor toepassing in de
nucleaire diagnostiek is ruim gedocumenteerd. Andere
radioactieve chemicaliën zijn eveneens gebruikt. In

het bijzonder voor commerciële toepassing bij hartafbeelding is radioactief thallium vrijwel exclusief gebruikt. Het gebruik van thallium is beschreven door Lebowitz, E. e.a., J. Nucl. Med. 16:2, 151 (1975). Het gebruik van
5 thallium is evenwel kostbaar. Het resulteert verder in een slechte afbeelding en een vage interpretatie. Dit is het gevolg van verschillende minder geschikte eigenschappen van het thallium zoals de lage gamma-emissies van thallium.

Bijgevolg was er een toenemende belangstelling
10 voor het vinden van verbindingen, die kunnen leiden tot de afbeelding van hogere kwaliteit. Er zijn verder nieuw gemerkte verbindingen gezocht, die in hoge mate lokaliseren in het hart ten opzichte van de naburige organen zoals bloed, longen, en lever, die anders interfereren
15 met de afbeelding van het hart of dit storen. Ten slotte is er een nieuwe verbinding gezocht, die een grotere opneming in het hart heeft dan thallium, teneinde een sterker, helderder beeld te produceren.

Er bestaat een groep verbindingen, de zogeheten
20 radiogemerkte lipofiele kationen. Deze verbindingen zijn uitgebreid gebruikt voor het bestuderen van actief transport in een verscheidenheid van bacteriële en zoogdiercelsystemen.

Radiogemerkte lipofiele kationen zijn toegepast
25 niet als hartafbeeldingsmiddel, maar als biochemische methode voor het evaluëren van de toestand van de transmembraanpotentiaal dankzij hun vermogen om door de hydrofobe kern van het membraan heen te gaan. Deze ionen vertonen een unieke natuurlijke neiging voor
30 ladingsdecentralisatie, hetgeen een passieve in evenwichtsbrenging met de elektrische potentiaal over het membraan mogelijk maakt. Voor het eerst geïntroduceerd door Skulachev, Curr. Top. Bioenerg. 4, 127-190 (1971), is deze methode uitgebreid gebruikt bij talrijke biologische
35 systemen, zoals beschreven door Kamo e.a., J. Memb. Biol. 49, 105-121 (1979, Hirata e.a., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70, 1804-1808 (1973 en Lichtshtein e.a., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 76, 650-654 (1979).

Er werd theoretisch verondersteld dat, indien
40 radiogemerkte lipofiele kationen van quaternaire ammonium,

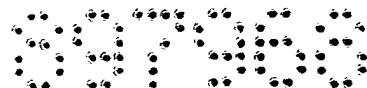
quaternaire fosfonium en quaternaire arsoniumverbindingen ten minste twee arylgroepen hebben, de lading van de kationen voldoende zal decentraliseren teneinde lokalisatie van het kation mogelijk te maken in het myocardium in
5 overeenstemming met de relatief hoge netto negatieve potentiaal, waarvan het bekend is, dat deze bestaat over myocardiale membranen.

De verbindingen van de onderhavige uitvinding zijn chemisch verschillend van enige biologische merker,
10 die is toegepast bij myocardiale afbeelding. Deze verbindingen vertonen een hoge myocardiale concentratie aan radioactiviteit en gunstige verhoudingen van myocardiale concentratie tot bloed, lever en longconcentraties. In toevoeging blijkt de myocardiale concentratie van
15 radioactiviteit constant te zijn in de tijd, terwijl andere belangrijke organen afnemende niveaus van radioactiviteit vertonen, hetgeen leidt tot nog groter doel/-niet-doelconcentratieverhoudingen.

Counsell e.a., J. Nucl. Med. 15:11, blz. 991-996
20 (1974), beschrijft studies bij dieren, waarbij radiogejodeerde bretyliumanalogen werden gebruikt voor myocardiale aftasting. Deze verbindingen bevatten slechts één arylgroep. Bijgevolg is de myocardiale concentratie van de radioactiviteit ten opzichte van de concentratie van
25 radioactiviteit in niet-doelweefsel aanzienlijk lager gebleken bij hart/bloed dan thallium en vergelijkbaar met thallium in hart/long en hart/leververhoudingen. Verder is de totale myocardiale opname van radioactiviteit veel lager dan die, geproduceerd door de onderhavige uitvinding.

30 De onderhavige uitvinding is gericht op radiogemerkte lipofiele kationen van quaternaire ammonium, quaternaire fosfonium en quaternaire arsoniumverbindingen met de formule 1 van het formuleblad, waarin R_1 en R_2 gelijk of verschillend zijn en alkyl of arylgroepen zijn,
35 R_3 en R_4 gelijk of verschillend zijn en fenyl of benzylgroepen, X Br^- , I^- of Cl^- , L gamma-emitterend ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{77}Br , ^{82}Br of ^{18}F , en Z stikstof, fosfor of arseen.

De radiogemerkte lipofiele kationen met formule
40 1 tonen een opgemerkelijke superioriteit in ladings-



decentralisatie (of delokalisatie) in vergelijking met radioactief thallium, dat, zoals boven genoemd, is beschreven in de techniek door Lebowitz, e.a., J. Nucl. Med. 16:2, 151 (1975) als hartafbeeldingsmiddel. Deze ladingsdecentralisatie maakt een passief in evenwicht brengen met de elektrische potentiaal over het membraan mogelijk. Bijgevolg lokaliseren deze radiogemerkte lipofiele kationen met formule 1 in het myocardium in overeenstemming met de relatief hoge netto negatieve restpotentiaal, die zoals bekend bestaat over myocardiale membranen.

Bij testen op ratten vertonen de radiogemerkte lipofiele kationen met formule 1 een snelle accumulatie en een aanzienlijke lokalisatie in het hart. Met andere woorden: de verhouding van de concentratie van radioactiviteit in het hart ten opzichte van de concentratie van radioactiviteit in de niet-doelgebieden zoals het bloed, de longen en lever, is hoog. Verder blijkt de myocardiale concentratie van radioactiviteit met de tijd constant te zijn, terwijl andere belangrijke organen afnemende niveaus van radioactiviteit vertonen. Deze aanzienlijke lokalisatie in het hart is een apart voordeel van de radiogejodeerde kationen met formule 1.

Zoals hier gebruikt beduidt de term "alkyl" methyl, ethyl, n-propyl of i-propyl. De term "aryl", zoals hier gebruikt betekent fenyl of benzyl. De term "jodium" betekent alle radio-isotopen van jodium. In formule 1 kan L ortho, meta of para zijn ten opzichte van de quaternaire groep, waarbij para de voorkeur heeft.

Er zijn beperkingen voor de mogelijke verbindingen, die kunnen worden gebruikt bij de werkwijze volgens de uitvinding. Een minimum van twee arylgroepen is vereist, zodat de verbinding niet te polair zal zijn, en zou kunnen worden weggewassen met het biologische systeem. Omgekeerd is de grootte en het aantal van substituërende groepen van de verbinding beperkt door de noodzaak voor oplosbaarheid van deze verbindingen.

Voorkeursverbindingen volgens de onderhavige uitvinding omvatten:

jodiumtetrafenylfosfoniumbromide
jodiummethyltrifenylfosfoniumbromide
jodiumfenylbenzyltrimethylammoniumbromide
jodiumtetrafenylarsoniumchloride
5 jodiumbenzyltrifenylfosfoniumbromide
broombenzyltrifenylfosfoniumbromide
jodiumbenzyltrifenylfosfoniumchloride
jodiumdibenzyltrimethylammoniumbromide.

Zoals boven opgemerkt lokaliseren de radioactieve
10 lipofiele kationen met formule 1 snel en persisteren zij
in het hart na intraveneuze toediening. Bij testen met
ratten vertoonden de verbindingen van de uitvinding een
hoge accumulatie in hart gedurende een tijdspanne van
15 15 minuten tot 20 uur. De concentratie van de verbindingen
volgens de uitvinding in het hart, de zgn. hartopname,
gedurende deze tijdsperiode is veel hoger dan voor enig
ander chemisch middel, dat is gebruikt voor hartafbeelding.
Verder neemt gedurende deze tijdsperiode de concentratie
van de verbinding van de uitvinding af in de naburige
20 organen, die niet het doel zijn.

De radiogejodeerde verbindingen van de onder-
havige uitvinding kunnen worden toegediend in een waterig
of een waterig/alcoholmedium.

De verbindingen van de uitvinding zijn commer-
25 cieel verkrijgbaar of kunnen worden voortgebracht door
een proces, dat elke vakman kan bepalen. De volgende
voorbeelden illustreren de uitvinding. Andere verbindingen
van deze soort kunnen worden geproduceerd met verschil-
lende substituërende groepen door methoden, die de
30 vakman duidelijk zullen zijn. Verder kan elk van de
substituërende configuraties of een ammonium, of een
fosfonium, of een arsoniumcomplex omringen.

VOORBEELD I

Men loste 0,005 ml N,N-dimethylaniline op in
35 0,100 ml methanol, dat ongeveer 0,5 mCi natrium [^{125}I]
bevatte. Men voegde 0,020 ml vers geprepareerde oplossing
van chlooramine-T in methanol (0,001 gm/0,001 ml) toe
en de oplossing werd door en door geroerd gedurende 5

minuten. Men voegde 0,100 ml verzadigde oplossing van natriummetabisulfaat toe en de oplossing werd opnieuw door en door gemengd.

Het reactiemengsel werd toegevoegd aan een
5 hoog-presterende vloeibare chromatografische kolom (Waters Associates RCM-100 C₁₈-reverse phase column) en het tussenprodukt werd geëluëerd met methanol:water (7:3 V:V). Jodium-(N,N)-dimethylaniline heeft een capaciteitsfactor k' (k' = (volume waarbij het produkt elueert - leeg volume) ÷ (leeg volume)) van 7,8 terwijl k' voor N,N-dimethyl-
10 aniline 3,5 bedraagt.

Men extraheerde p-jodium-N,N-dimethylaniline uit het methanol:watermengsel met een kleine hoeveelheid chloroform, waarna de chloroform werd gedroogd met
15 magnesiumsulfaat en 0,050 ml benzylbromide werd toegevoegd. Het mengsel werd gedurende de nacht geroerd, tweemaal geëxtraheerd met zout water, gevoerd over een 0,22 µm Millipore filter, en opgeslagen in een door een stop afgesloten serumfles bij 5°C.

20 De radiochemische zuiverheid van het eindprodukt, p-jodiumfenylbenzyldimethylammoniumbromide, werd geverifieerd door dunne-laag chromatografie. De R_f waarde voor het produkt bedroeg 0,35 in aceton:water (4:1 V:V). Meer dan 95 % van de onderzochte activiteit was geassocieerd met
25 het produkt, resulterende in een totaal radiochemische opbrengst van ongeveer 72 %. Een evenmatig deel werd gebruikt voor de bepaling van specifieke activiteit onder gebruikmaking van de methode, beschreven door Burns, H.D. e.a., J. Nucl. Med. 21:875-879 (1980). De gemeten specifieke
30 activiteit bedroeg ten minste 40 Ci/mmol.

VOORBEELD II

Getritieerd tetrafenylfosfoniumbromide is commercieel verkrijgbaar. Behalve tritium kan deze ver-
binding zijn gemerkt met andere bekende merkers zoals
35 een radio-isotoop van jodium. Zo zou bijvoorbeeld door standaardprocessen zoals een radioactieve jodiumuitwisselingsreactie onder gebruikmaking van commercieel verkrijgbaar radioactief natriumjodide jodiumtetrafenylfosfoniumbromide kunnen worden geproduceerd. Het jodiumtetrafenyl-

fosfoniumbromide kan worden gesynthetiseerd door het proces, beschreven door Horner, L. en Hoffman, H., Chem. Ber. 91:45 (1957). Jodering is echter nog niet verwezenlijkt.

VOORBEELD III

5 Getritieerd methyltrifenylfosfoniumbromide is commercieel beschikbaar. Radiohalogenering van deze verbinding zou kunnen worden uitgevoerd door halogeen-
10 uitwisseling. Evenwel bleek gejodeerd methyltrifenylfosfonium niet in water oplosbaar te zijn zoals de getritieerde verbinding is.

VOORBEELD IV

I^* -Jodiumbenzylfenylfosfoniumbromide, waarbij I^* ^{125}I , ^{123}I of ^{131}I is, kan potentieel worden gesynthetiseerd uit p-nitrobenzyltrifenylfosfoniumbromide via
15 de triazeen aanpak van Tewson, T.J. en Welch, M.J., J. Nucl. Med. 20,671 (1979) en Maeda, W. Tewson, T.J. en Welch, M.J., Third International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, juni 16-20, 1980.

 Men loste 5 gram p-nitrobenzyltrifenylfosfoniumbromide op in ongeveer 150 ml methanol. Deze oplossing
20 werd overgebracht in een Parr hydrogeneringsfles. Ongeveer 1 gram Raney nikkel, dat tevoren was gewassen met absolute ethanol, werd aan deze oplossing toegevoegd. De Parr hydrogeneringsfles werd geplaatst in het Parr hydrogene-
25 ringsapparaat. Vervolgens werd een vacuum opgelegd aan de gehele apparatuur en gevolgd door een reinigen met waterstofgas. Dit werd minimaal driemaal herhaald. Het vacuum was van voldoende lange tijdsduur om het gas in het methanol te laten uitborrelen.

30 Na de uiteindelijke reiniging liet men waterstof toe bij een druk van $4,9 \text{ kg/cm}^2$. De reactie werd gedurende ten minste 24 uur voortgezet, terwijl de waterstofdruk gehandhaafd werd op $4,9 \text{ kg/cm}^2$. Na de reactie werd de fles weggenomen uit de inrichting, en het filter zoog
35 zorgvuldig het oplosmiddel af, waarbij zorgvuldig meer oplosmiddel werd toegevoegd om het nikkel nat te houden. De nikkel-bevattende trechter plaatste men onmiddellijk in verdund salpeterzuur. Vervolgens werd het methanol-

oplosmiddel verdampt in Rotovap en verder gedurende de nacht vacuum-gedroogd. Een NMR spectrum van dit produkt kwam overeen met de structuur van p-NH₂ benzyltrifenylfosfoniumbromide. Door middel van een Sandmeyer reactie op de bovengenoemde triazeenaanpak van Tewson kan dit produkt worden omgezet tot I^{*}-jodiumbenzyltrifenylfosfoniumbromide.

VOORBEELD V

Een 2:1 overmaat van p-broombenzylbromide opgelost in 20-30 ml ontgast (argon) tolueen voegde men toe aan 2,62 g trifenylfosfine, opgelost in 10 ml ontgast tolueen. Men verhitte het reactiemengsel en liet het gedurende de nacht koken onder terugloop in een oliebad. Het fosfoniumzout, p-broombenzyltrifenylfosfoniumbromide precipiteerde uit de oplossing. Radio-actieve merking heeft nog niet plaatsgevonden.

VOORBEELD VI

Een 2:1 overmaat van o-jodiumbenzylchloride, opgelost in ontgast (argon) tolueen voegde men toe aan een ontgaste oplossing van 5,18 gram trifenylfosfine, opgelost in 100 ml tolueen. Het reactiemengsel werd verhit tot terugloopkoken (ongeveer 120°C) gedurende 66 uur. Het produkt precipiteerde uit de oplossing gedurende het verloop van de reactie.

Nadat men het reactiemengsel had laten koelen tot omgevingstemperatuur, voegde men ongeveer 30 ml petroleumether toe aan het mengsel. Het precipitaat werd afgefiltreerd en gewassen met aanzienlijke hoeveelheden petroleumether. Het laatste wassen geschiedde met ethylether. Het produkt was o-jodiumbenzyltrifenylfosfoniumchloride.

Radioactief merken is nog niet uitgevoerd.

VOORBEELD VII

Dibenzyltrimethylammonium is beschreven voor gebruik bij mitochondriale membraanpenetratie door Bakeeva, L.E. e.a., Biochem. Biophys. Acta, 216 (1970) 13-21. De accumulatie van dibenzyltrimethylammonium in

reactie op een elektrische gradiënt werd later bestudeerd door Altendorff e.a., J. Bio. Chem. 250:4, 1403-1412 (1975). Door standaardprocessen zou deze bekende verbinding kunnen worden gemerkt met een radioactieve halogeen voor het

5 vormen van een verbinding zoals I-125-jodiumdibenzyl-dimethylammoniumbromide.

VOORBEELD VIII

Higuti, T. e.a., J. Biol. Chem. 255:16, 7631-7636 (1980), constateerde, dat tetrafenylarsoniumchloride

10 commercieel zou kunnen worden verkregen. Deze verbinding zou kunnen worden gemerkt met een radioactieve halogeen volgens standaardmethoden, zoals beschreven in voorbeeld II teneinde verbindingen te vormen zoals I-125-jodium-tetrafenylarsoniumchloride. Indien de tetrafenylarsonium-

15 verbinding is bereid met radioactief arseen, is merken met halogeen niet nodig.

VOORBEELD IX

Biologische proeven werden uitgevoerd onder gebruikmaking van de verbindingen van de voorgaande

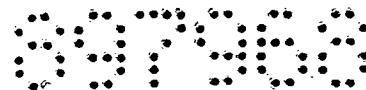
20 voorbeelden. In het bijzonder werden I-125-jodiumfenylbenzyl-dimethylammoniumbromide, gesynthetiseerd volgens de methode, beschreven in voorbeeld I, H-3-tetrafenylfosfoniumbromide, zoals beschreven in voorbeeld II, en H-3-methyltrifenylfosfoniumbromide, zoals beschreven

25 in voorbeeld III, beproefd. De verbindingen werden bereid voor injectie door 0,400 ml van de verbinding te pipetteren in ethanol (0,250 mCi/0,5 ml) in 4,00 ml 0,9 % zoutoplossing. Deze oplossing werd onderzocht door 0,100 ml van de verbinding te verdunnen tot 10 ml

30 (zoutoplossing), 0,020 ml te pipetteren in koelflesjes en 10 ml scintillatiecocktail (NEN Aquasol II) toe te voegen.

Men bracht 12 nuchtere vrouwelijke Sprague-Dawley ratten (ongeveer 220 gram) onder lichte narcose

35 en diende men 0,2 ml oplossing toe van ongeveer 0,010 mCi van de verbinding (10 mCi/mg) in de staartader. Op 15, 30, 60 en 120 minuten na het toedienen van de injectie doodde men telkens groepen van 3 dieren door ze een

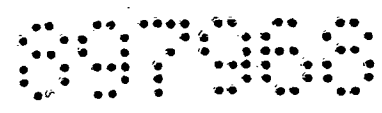


overdosis CO_2 te laten inademen. De geselecteerde weefsels werden verwijderd (50-80 mg) en geplaatst in voorgewogen scintillatieflesjes. De bemonsterde organen waren bloed, hersens, hart (apex), long, lever, milt, alvleesklier, maag, blinde darm, en nier, en spier. Na herweging van de monsterflesjes werden de weefsels behandeld voor vloeistofscintillatietelling.

De concentratie aan activiteit in het hart en de naburige organen werd berekend als percentage van toegediende dosis per gram. De verhouding van de concentratie van activiteit in het hart ten opzichte van de concentratie van activiteit in de niet-doelorganen werd vervolgens berekend. De resultaten zijn weergegeven in de onderstaande tabel.

Uit het onderzoek van de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding bleek, dat er veel gunstigere hartafbeeldingskarakteristieken werden verkregen dan de huidige, waarbij thallium of zelfs de bretyllium-analogen, voorgesteld door Counsell, R.E. e.a., J. Nucl. Med. 15 ~~11~~ 11, 991-996 (1974), worden gebruikt. De onderstaande tabel toont, dat de hartopname van de verbindingen van de onderhavige uitvinding veel groter is dan van thallium of het bretylliumanalogoog. De doel/-niet-doelverhoudingen van de verbindingen volgens de uitvinding zijn eveneens veel groter dan die, verkregen met thallium.

tabel



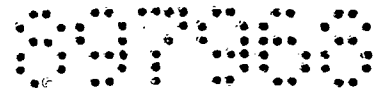
TABEL A

Verdeling van radioactiviteit in ratten na toediening van hartafbeeldingsmiddel.

Gemerkte verbinding corresp. met Vbl. No.	Percentage dosis/gram				Verhouding			Tijd na toediening
	Bloed	Long	Lever	Hart	Hart/bloed	Hart/long	Hart/llever	
1*	0,257	1,224	0,709	6,438	25,19	5,28	9,27	15 min.
2*	0,048	1,407	0,387	4,100	87,2	2,91	10,73	
3*	0,067	1,036	0,280	3,559	53,4	3,4	13,9	
1	0,259	1,279	0,556	6,700	25,91	5,43	12,15	30 min.
2	0,036	1,316	0,485	4,407	123,9	3,4	9,2	
3	0,055	1,116	0,228	3,466	61,6	3,1	15,5	
1	0,173	0,676	0,374	5,919	35,61	8,89	16,36	60 min.
2	0,014	0,993	0,364	4,257	306,5	4,4	16,6	
3	0,043	0,709	0,087	3,021	71,2	4,3	30,1	
1	0,149	0,436	0,410	6,860	49,03	15,56	14,55	120 min.
2	0,012	0,705	0,224	4,170	416,6	5,9	19,8	
3	0,041	0,558	0,064	2,468	60,1	4,4	39,8	
R IBA ⁺	0,02	0,128	0,112	0,832	41,5	6,5	7,5	

* Gemerkt met tritium

+ Radiogeejodeerde berylliumanaloo. Getallen, gerapporteerd door Counsell, R.E. e.a., J.Nucl.Med. 15:11, 991-996 (1974). Afzonderlijke orgaanconcentraties werden gerapporteerd door Counsell e.a. als percentage toegediende (kg) dosis/gram. Zij werden omgezet in dezelfde vorm als de andere resultaten door deling door de aangenomen gemiddelde massa per rat van 0,25 kg. De concentratie in het hart is de hartkamerconcentratie.

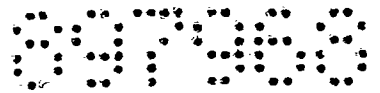


In een afzonderlijke proef werd I-125-jodium-fenylbenzyldimethylammoniumbromide volgens de onderhavige uitvinding vergeleken met thallium, dat de stand der techniek vormt als hartafbeeldingsmiddel. De resultaten zijn weergegeven in de onderstaande tabel. Deze resultaten werden verkregen 30 minuten na toediening van het hartafbeeldingsmiddel.

TABEL B

Radioactiviteitsverdeling in ratten na toediening van I-PBDA vergeleken met thallium.

	Percentage dosis/gram				Verhouding		
	Bloed	Long	Lever	Hart	Hart/ bloed	Hart/ long	Hart/ lever
15 I-fenylbenzyl- dimethylammonium- bromide	0,1133	0,9472	0,3456	4,6213	42,08	5,04	13,33
Thallium	0,0431	1,515	1,2275	3,5858	100,43	2,44	3,11



- C o n c l u s i e s -

1. Werkwijze voor het afbeelden van het myocardium van zoogdieren, m e t h e t k e n m e r k, dat men intra-
veneus radiogemerkte lipofiele kationen injecteert van
quaternaire ammonium, quaternaire fosfonium, of quaternaire
5 arsoniumverbindingen met de algemene formule 1 van het
formuleblad, waarin R_1 en R_2 alkyl of arylgroepen zijn,
 R_3 een fenyl of benzylgroep is, R_4 een radiogemerkte
fenyl of benzylgroep is, en X Br^- , I^- of Cl^- , en waarin L
 I^{123} , I^{125} , I^{131} , Br^{77} , Br^{82} of F^{18} is, en Z stikstof,
10 fosfor of arseen, en dat men vervolgens een radioafbeelding
maakt van het myocardium.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t
k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding een halogeen-
tetra-arylammoniumhalogenide is.
- 15 3. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t
k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding een halogeen-
tetra-arylfosfoniumhalogenide is.
4. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t
k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding een halogeen-
20 tetra-arylarsoniumhalogenide is.
5. Werkwijze volgens conclusie 3, m e t h e t
k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding jodiumtetra-
fenylfosfoniumbromide is.
6. Werkwijze volgens conclusie 4, m e t h e t
25 k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding jodiumtetra-
fenylarsoniumchloride is.
7. Werkwijze volgens conclusie 3, m e t h e t
k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding jodiumbenzyl-
trifenylfosfoniumbromide is.
- 30 8. Werkwijze volgens conclusie 3, m e t h e t
k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding broombenzyl-

trifenylfosfoniumbromide is.

9. Werkwijze volgens conclusie 3, met het
k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding joodbenzyl-
trifenylfosfoniumchloride is.

5 10. Werkwijze volgens conclusie 1, met het
k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding een halogeen-
diaryldialkylammoniumhalogenide is.

11. Werkwijze volgens conclusie 1, met het
k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding een halogeen-
10 diaryldialkylfosfoniumhalogenide is.

12. Werkwijze volgens conclusie 1, met het
k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding een halogeen-
diaryldialkylarsoniumhalogenide is.

13. Werkwijze volgens conclusie 10, met het
15 k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding jodiumdibenzyl-
dimethylammoniumbromide is.

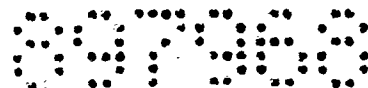
14. Werkwijze volgens conclusie 10, met het
k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding jodiumfenyl-
benzyltrimethylammoniumbromide is.

20 15. Werkwijze volgens conclusie 1, met het
k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding een halogeen-
alkyltriarylammoniumhalogenide is.

16. Werkwijze volgens conclusie 1, met het
k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding een halogeen-
25 alkyltriarylfosfoniumhalogenide is.

17. Werkwijze volgens conclusie 1, met het
k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding een halogeen-
alkyltriarylarsoniumhalogenide is.

18. Werkwijze volgens conclusie 15, met het
30 k e n m e r k, dat de quaternaire verbinding joodmethyl-



trifenylfosfoniumbromide is.

19. Werkwijze voor het radio-afbeelden van het myocardium van zoogdieren onder gebruikmaking van radiogemerkte lipofiele kationen, hoofdzakelijk zoals voorafgaand beschreven.

p.pa van : HAHNEMANN UNIVERSITY
Antwerpen 12 oktober 1983

p.pa van : Antwerps Octrooi- en Merken-
bureau M.F.J. Bockstael N.V.

A handwritten signature, possibly reading 'M. Bockstael', enclosed in a large, loopy oval.

FORMULEBLAD

