

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 20 年 4 月 24 日 (2008.4.24)

【公表番号】特表 2007-528424 (P2007-528424A)

【公表日】平成 19 年 10 月 11 日 (2007.10.11)

【年通号数】公開・登録公報 2007-039

【出願番号】特願 2007-503103 (P2007-503103)

【国際特許分類】

A 6 1 K 49/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 49/04 K

【手続補正書】

【提出日】平成 20 年 3 月 6 日 (2008.3.6)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

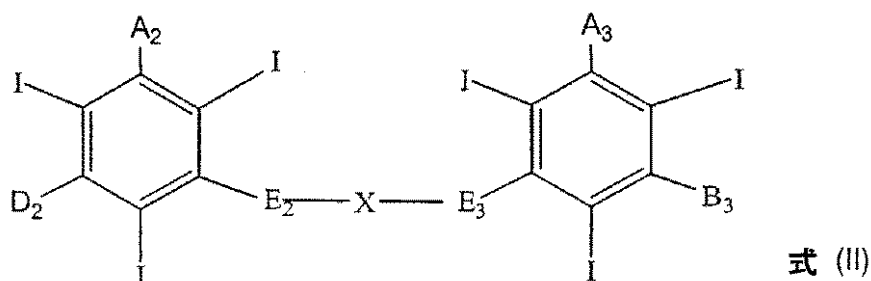
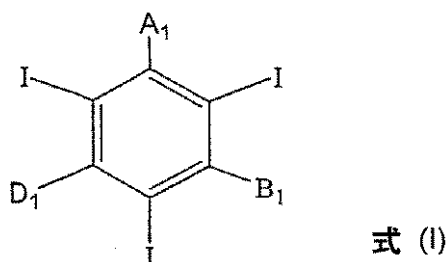
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

放射線学的検査における X 線可視化のための注射可能な放射線学的組成物であって、該組成物は、医薬的に許容し得る媒体および少なくとも 1 種の単量体と少なくとも 1 種の二量体の混合物を含み、該単量体は式 I に相当し、該二量体は式 II に相当し、

【化 1】



式中、

A_1 、 B_1 および D_1 は、独立して、 $-CON(R_3)R_1$ または $-N(R)C(O)R_2$ であり；

A_2 、 A_3 、 B_3 および D_2 は、独立して、 $-CON(R)R_1$ または $-N(R)C(O)R_2$ であり、しかしながら、但し、少なくとも A_2 および A_3 の 1 つは $-CONH_2$ であり；

E_2 および E_3 は、 $-CON(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ および $-N(COR_2)-$ からなる群から独立して選択され；

各 R は、独立して、 H 、直鎖または分枝鎖の $(C_1 - C_8)$ アルキル残基 [これは、1個またはそれ以上のヒドロキシ、アルコキシまたはヒドロキシアルコキシ基またはそれらの組合せにより置換されていることもある]、または、 $(C_3 - C_7)$ 環式残基の一員 [該環式残基は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR_4$ - により中断されていることもあり、かつ/または、1個またはそれ以上のヒドロキシ、アルコキシもしくはヒドロキシアルコキシ基またはそれらの組合せにより置換されていることもあり、該環式残基は、 R 、それが結合している窒素原子および他の部分を含み、その部分は、 $(i) A_1$ 、 A_2 、 A_3 、 B_1 、 B_3 、 D_1 または D_2 が $-N(R)C(O)R_2$ であるとき、 $-C(O)R_2$ であり、または $(ii) A_2$ 、 A_3 、 B_3 または D_2 が $-CON(R)R_1$ であるとき、 R_1 である] であり；

各 R_1 は、独立して、 (i) 水素、 (ii) 直鎖または分枝鎖の $(C_1 - C_8)$ アルキル残基 [これは、1個またはそれ以上のヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ基またはそれらの組合せで、または、 $-NRC(O)R_1$ または $-C(O)N(R)R_1$ により、置換されていることもある] (iii) 炭水化物の残基、または (iv) $(C_3 - C_7)$ 環式残基の一員 [該環式残基は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR_4$ - により中断されていることもあり、かつ/または、1個またはそれ以上のヒドロキシ、アルコキシまたはヒドロキシアルコキシ基またはそれらの組合せにより置換されていることもあり、該環式残基は、 R_1 、それが結合している窒素原子および他の部分を含み、その部分は、 $(a) A_2$ 、 A_3 、 B_3 または D_2 が $-CON(R)R_1$ であるとき、 R であり、または $(ii) A_1$ 、 B_1 および D_1 が $-CON(R_3)R_1$ であるとき、 R_3 である] であり；

各 R_2 は、独立して、 (i) 直鎖または分枝鎖の $(C_1 - C_8)$ アルキル残基 [これは、1個またはそれ以上のヒドロキシ、アルコキシもしくはヒドロキシアルコキシ基またはそれらの組合せにより置換されていることもある] または (ii) $(C_3 - C_7)$ 環式残基の一員 [該環式残基は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR_4$ - により中断されていることもあり、かつ/または、1個またはそれ以上のヒドロキシ、アルコキシまたはヒドロキシアルコキシ基またはそれらの組合せにより置換されていることもあり、該環式残基は、 R_2 、 R 、 R が結合している窒素原子、および R_2 が結合しているカルボニル部分を含む] であり；

各 R_3 は、独立して、直鎖または分枝鎖の $(C_1 - C_8)$ アルキル残基 [これは、1個またはそれ以上のヒドロキシ、アルコキシもしくはヒドロキシアルコキシ基またはそれらの組合せにより置換されていることもある] であるか、または、 R_1 、および R_3 と R_1 が結合している窒素原子と一体となって、 $(C_3 - C_7)$ 環式残基を形成し、該環式残基は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR_4$ - により中断されていることもあり、かつ/または、1個またはそれ以上のヒドロキシ、アルコキシもしくはヒドロキシアルコキシ基またはそれらの組合せにより置換されていることもあり；

各 R_4 は、独立して、水素または直鎖もしくは分枝鎖の $(C_1 - C_8)$ アルキル残基 [これは、1個またはそれ以上のヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ基またはそれらの組合せにより置換されていることもある] であり；そして、

X は、結合であるか、または直鎖もしくは分枝鎖の $(C_1 - C_8)$ アルキレン鎖 [これは、6個までのヒドロキシ基により置換されていることもあり、該アルキレン鎖は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_4$ - または $-N(R)C(O)-$ 基により中断されていることもある] である、

組成物。

【請求項 2】

A_2 および A_3 が独立して $-C(O)NH_2$ である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

X がメチレンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

A_1 および B_1 が $-C(O)N(R_3)R_1$ であり、 A_1 および B_1 の各 R_3 および R_1 が請求項 1 で定義した通りである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

D_1 が $-N(R)C(O)R_2$ であり、 R および R_2 が請求項 1 で定義した通りである、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

A_1 および B_1 が $-CONHR_3$ であり、 A_1 および B_1 の各 R_3 は、独立して、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、ヒドロキシエチル、プロピル、ヒドロキシプロピル、またはジヒドロキシプロピルである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

D_1 が $-N(R)C(O)R_2$ であり、 R および R_2 が請求項 1 で定義した通りである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

A_1 および B_1 が $-CONR_1R_3$ であり、 A_1 および B_1 の各 R_1 および R_3 が、独立して、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、ヒドロキシエチル、プロピル、ヒドロキシプロピルまたはジヒドロキシプロピルである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

D_1 が $-N(R)C(O)R_2$ であり、 R および R_2 が請求項 1 で定義した通りである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

D_1 が $-N(R)C(O)R_2$ であり、 D_1 の R および R_2 置換基が、独立して、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、ヒドロキシエチル、プロピル、ヒドロキシプロピル、1-メトキシ-2-ヒドロキシプロピルまたはジヒドロキシプロピルである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

A_1 および B_1 が $-CONHR_3$ であり、 A_1 および B_1 の各 R_3 が、独立して、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、ヒドロキシエチル、プロピル、ヒドロキシプロピルまたはジヒドロキシプロピルである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

A_1 および B_1 が $-CONR_1R_3$ であり、 A_1 および B_1 の各 R_1 および R_3 が、独立して、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、ヒドロキシエチル、プロピル、ヒドロキシプロピルまたはジヒドロキシプロピルである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 13】

A_1 、 B_1 および D_1 の少なくとも 1 つが $-CONR_1R_3$ であり、 R_1 が水素である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 14】

A_1 、 B_1 および D_1 の 1 つが $-N(R)C(O)R_2$ であり、 R および R_2 が請求項 1 で定義した通りである、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 15】

単量体が、イオメプロル、イオプロミド、イオベルソール、イオヘキソール、イオペンツール、イオパミドールおよびイオビトリドールからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

二量体がイオスミンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

単量体が、イオベルソール、イオヘキソールおよびイオパミドールからなる群から選択され、二量体がイオスミンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 18】

単量体がイオベルソールであり、二量体がイオスミンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】

組成物が、水性緩衝溶液、注射用滅菌水、生理塩水、平衡イオン性溶液、キレート化剤

、並びに賦形剤および抗凝固剤を含む他の非放射性添加物からなる群から選択される医薬的に許容し得る放射線学的媒体をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 20】

該水性緩衝溶液が、トリス（ヒドロキシエチル）アミノメタンおよびその塩、リン酸塩、クエン酸塩および重炭酸塩を含み；該平衡イオン性溶液が、Ca、Na、K および Mg からなる群から選択される陽イオンの塩化物および重炭酸塩、および Na、K、Mg および Ca の他のハロゲン化物、炭酸塩、硫酸塩、リン酸塩を含み；該キレート化剤が、 H_4EDTA 、 $EDTACaNa_2$ およびカルシウムナトリウム $DTPA-BMEA$ からなり；該賦形剤が、グリセロール、ポリエチレングリコールまたはデキストランであり；該抗凝固剤がヘパリンまたはヒルジンである、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

組成物が、該単量体および該二量体以外の造影物質をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 22】

該他の造影物質が、他の X 線造影物質、磁気共鳴イメージング剤、放射性核種イメージング剤、超音波イメージング剤および光学イメージング剤からなる群から選択される、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

個体に請求項 1 の組成物を投与し、かかる個体にイメージング操作を実行することを含む、診断的イメージング方法。

【請求項 24】

該組成物が、イオベルソール、イオヘキソールおよびイオパミドールからなる群から選択される単量体を含み、二量体がイオシメノールである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

該組成物がイオベルソールとイオシメノールの混合物を含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

個体に請求項 22 の組成物を投与し、かかる個体にイメージング操作を実行することを含む、診断的イメージング方法。