

【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

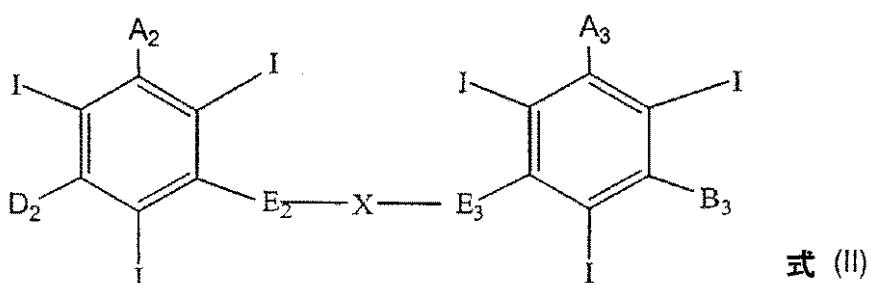
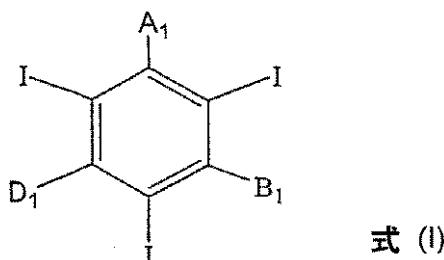
【補正の内容】

【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<sub>1</sub>、B<sub>1</sub>およびD<sub>1</sub>は、独立して、-CON(R<sub>3</sub>)R<sub>1</sub>または-N(R)C(O)R<sub>2</sub>であり；

A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、B<sub>3</sub>およびD<sub>2</sub>は、独立して、-CON(R)R<sub>1</sub>または-N(R)C(O)R<sub>2</sub>であり、しかしながら、但し、少なくともA<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>の1つは-CONH<sub>2</sub>であり；

E<sub>2</sub>およびE<sub>3</sub>は、-CON(R)-、-N(R)C(O)-および-N(COR<sub>2</sub>)-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<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) 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<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) 環式残基の一員 [該環式残基は、-O-、-S-または-NR<sub>4</sub>-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<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、B<sub>1</sub>、B<sub>3</sub>、D<sub>1</sub>またはD<sub>2</sub>が-N(R)C(O)R<sub>2</sub>であるとき、-C(O)R<sub>2</sub>であり、または(ii) A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、B<sub>3</sub>またはD<sub>2</sub>が-C(=O)NR<sub>1</sub>であるとき、R<sub>1</sub>である]であり；

各 R<sub>1</sub> は、独立して、(i) 水素、(ii) 直鎖または分枝鎖の (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) 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<sub>1</sub>または-C(O)N(R)R<sub>1</sub>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<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) 環式残基の一員 [該環式残基は、-O-、-S-または-NR<sub>4</sub>-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<sub>1</sub>、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<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、B<sub>3</sub>またはD<sub>2</sub>が-C(=O)NR<sub>1</sub>であるとき、R<sub>1</sub>であり、または(ii) A<sub>1</sub>、B<sub>1</sub>およびD<sub>1</sub>が-C(=O)NR<sub>3</sub>であるとき、R<sub>3</sub>である]であり；

各 R<sub>2</sub> は、独立して、(i) 直鎖または分枝鎖の (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) 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がある] または(iv) (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) 環式残基の一員 [該環式残基は、-O-、-S-または-NR<sub>4</sub>-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<sub>2</sub>、R、R<sub>2</sub>が結合している窒素原子、およびR<sub>2</sub>が結合しているカルボニル部分を含む] であり；

各 R<sub>3</sub> は、独立して、直鎖または分枝鎖の (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) 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がある] であるか、または、R<sub>1</sub>、およびR<sub>3</sub>とR<sub>1</sub>が結合している窒素原子と一体となって、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) 環式残基を形成し、該環式残基は、-O-、-S-または-NR<sub>4</sub>-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ます；

各 R<sub>4</sub> は、独立して、水素または直鎖もしくは分枝鎖の (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) 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がある] 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<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) 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ます、該アルキレン鎖は、-O-、-S-、-NR<sub>4</sub>-または-N(R)C(O)-基により中断されていることもあります] である、

組成物。

#### 【請求項 2】

A<sub>2</sub> および A<sub>3</sub> が独立して -C(O)NH<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> および B<sub>1</sub> が -C(O)N(R<sub>3</sub>)R<sub>1</sub> であり、A<sub>1</sub> および B<sub>1</sub> の各 R<sub>3</sub> および R<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> が - N (R) C (O) R<sub>2</sub> であり、 R および R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> および B<sub>1</sub> が - CONHR<sub>3</sub> であり、 A<sub>1</sub> および B<sub>1</sub> の各 R<sub>3</sub> 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<sub>1</sub> が - N (R) C (O) R<sub>2</sub> であり、 R および R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> および B<sub>1</sub> が - CONR<sub>1</sub>R<sub>3</sub> であり、 A<sub>1</sub> および B<sub>1</sub> の各 R<sub>1</sub> および R<sub>3</sub> 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<sub>1</sub> が - N (R) C (O) R<sub>2</sub> であり、 R および R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> が - N (R) C (O) R<sub>2</sub> であり、 D<sub>1</sub> の R および R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> および B<sub>1</sub> が - CONHR<sub>3</sub> であり、 A<sub>1</sub> および B<sub>1</sub> の各 R<sub>3</sub> 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<sub>1</sub> および B<sub>1</sub> が - CONR<sub>1</sub>R<sub>3</sub> であり、 A<sub>1</sub> および B<sub>1</sub> の各 R<sub>1</sub> および R<sub>3</sub> 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<sub>1</sub>、B<sub>1</sub> および D<sub>1</sub> の少なくとも 1 つが - CONR<sub>1</sub>R<sub>3</sub> であり、 R<sub>1</sub> が水素である、請求項 2 に記載の組成物。

**【請求項 14】**

A<sub>1</sub>、B<sub>1</sub> および D<sub>1</sub> の 1 つが - N (R) C (O) R<sub>2</sub> であり、 R および R<sub>2</sub> 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、イオペントール、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<sub>4</sub>EDTA、EDTA-CaNa<sub>2</sub>およびカルシウムーナトリウム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。