

【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 18 年 3 月 2 日 (2006.3.2)

【公表番号】特表 2002-501006 (P2002-501006A)

【公表日】平成 14 年 1 月 15 日 (2002.1.15)

【出願番号】特願 2000-527838 (P2000-527838)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 49/00 (2006.01)**

**A 6 1 B 5/055 (2006.01)**

**G 0 1 R 33/28 (2006.01)**

**G 0 1 N 24/08 (2006.01)**

**G 0 1 R 33/48 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 49/00 C

A 6 1 B 5/05 3 8 3

G 0 1 N 24/02 B

G 0 1 N 24/08 5 1 0 L

G 0 1 N 24/08 5 1 0 Y

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 12 月 20 日 (2005.12.20)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 試料の磁気共鳴検査法であって、

( i ) 生理学的に許容できる溶剤に高  $T_1$  剤の過分極固体サンプルを溶解することによって高  $T_1$  剤の過分極溶液を製造し(ここで、高  $T_1$  剤の固体サンプルの過分極化は分極剤の使用によって達成される。)、

( i i ) 任意工程として、高  $T_1$  剤から分極剤の全部、実質的に全部又は一部を分離し、

( i i i ) 上記試料に過分極溶液を投与し、

( i v ) 高  $T_1$  剤の M R 撮像核の核スピン遷移を励起するために選択された周波数の放射線に上記試料を暴露し、

( v ) 上記試料から磁気共鳴信号を検出し、

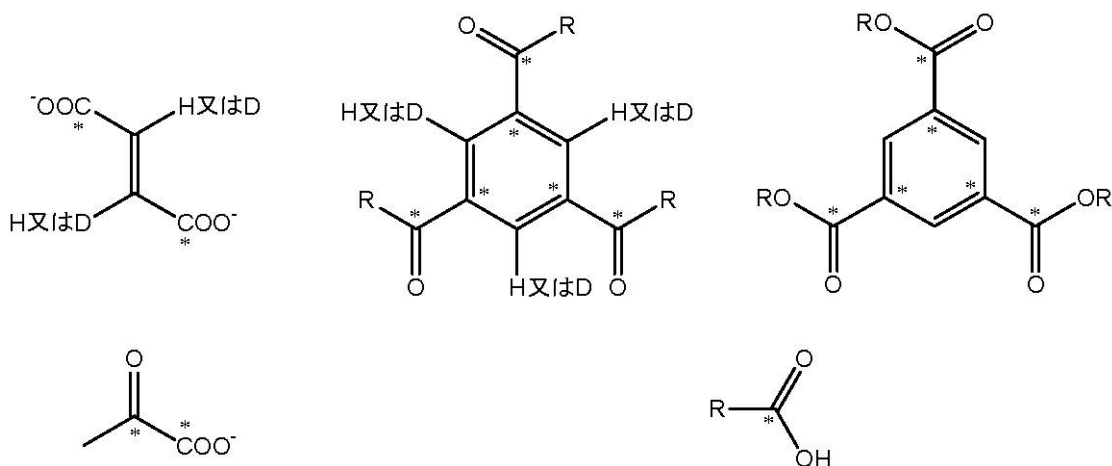
( v i ) 任意工程として、上記の検出信号から、画像、動的フローデータ、拡散データ、環流データ、生理学的データ又は代謝データを生成することを含み、

上記過分極溶液中の高  $T_1$  剤が( 0 . 0 1 ~ 5 T の範囲内の磁場強度及び 2 0 ~ 4 0 の範囲内の温度で) 5 秒以上の  $T_1$  値を有し、高  $T_1$  剤が 1 箇所以上のカルボニル又は四級炭素部位で  $^{13}\text{C}$  濃縮されている、方法。

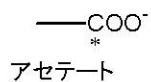
【請求項 2】 前記試料がヒト又はヒト以外の動物の体である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】 前記高  $T_1$  剤が以下のものから選択される、請求項 1 又は 2 記載の方法。

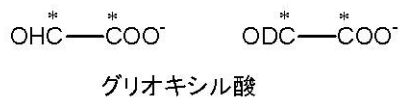
【化 1】



ピルビン酸  
(重水素化及び $^{19}\text{F}$ 標識類似体も含む)

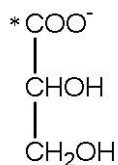


アセテート

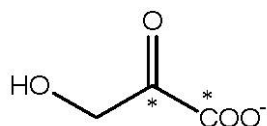


グリオキシル酸

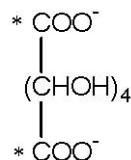
## 【化 2】



グリセリン酸



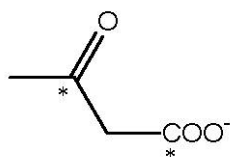
ヒドロキシピルビン酸



グルコン酸



シュウ酸



アセトアセテート

式中、R は直鎖又は枝分れ炭化水素基又はそのエステルもしくは異性体であり、符号「\*」は $^{13}\text{C}$ 濃縮部位を示す。

【請求項 4】 前記高 $T_1$ 剤がピルビン酸又はピルビン酸塩である、請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 5】 前記高 $T_1$ 剤が $^{13}\text{C O}_3^{2-}$ 又は $\text{H}^{13}\text{C O}_3^-$ である、請求項 1 又は 2 記載

の方法。

【請求項 6】 前記高  $T_1$  剤が正常代謝サイクルの中間体である、請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 7】 工程 (v i) において検出信号から代謝データを生成する、請求項 3 ~ 6 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 8】 工程 (v i) において検出信号から生理学的データを生成する、請求項 5 記載の方法。

【請求項 9】 前記生理学的データが pH に関するデータである、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】 高  $T_1$  剤又はその過分極溶液の分極が低温の磁場内での輸送の間維持されている、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 11】 前記高  $T_1$  剤が生理学的に許容できる担体に 1 mM / 3  $T_1$  の速度で 1 mM 以上の濃度まで可溶性である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 12】 前記溶解段階に際して磁場が存在し、該磁場が 10 mT を超える、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 13】 工程 (i) が、分極剤の照射によって固体高  $T_1$  剤を分極させ、それによって動的核分極を生じさせることを含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 14】 工程 (i) が、高  $T_1$  剤の導入前、導入中又は導入後に過分極可能なガスを分極し、それによって高  $T_1$  剤の核分極を生じさせることを含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 15】 工程 i) が、i) 高  $T_1$  剤を低温で高磁場に付し、i i) 該高  $T_1$  剤を、低温で熱力学的平衡を得るための  $T_1$  短縮作用に付すこと含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 16】 前記磁場が 1 T を超える、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】 前記低温が 100 K 以下である、請求項 15 又は 16 記載の方法。

【請求項 18】 前記  $T_1$  短縮作用が可変磁場勾配に曝すことによって得られる、請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 19】 前記  $T_1$  短縮作用が、交差分極を可能にする磁場への磁場サイクリングによって得られる、請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 20】 前記  $T_1$  短縮作用が、高  $T_1$  剤の分極増加が最大となる速度で磁場を徐々に増加させることによって得られる、請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 21】 前記  $T_1$  短縮作用が、高  $T_1$  剤の分極増加が最大となる速度で温度を徐々に低下させることによって得られる、請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 22】 前記  $T_1$  短縮作用が、高  $T_1$  剤を低温に付す際に不対電子を有する材料を添加することによって得られる、請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 23】 前記高  $T_1$  剤が、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{29}\text{Si}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^1\text{H}$  又は  $^{19}\text{F}$  核を含む、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 24】 前記高  $T_1$  剤が 2 ppm 単位当たり又はケルビン当たり又は代謝時に 2 ppm を超える化学シフトを呈する、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項記載の方法。

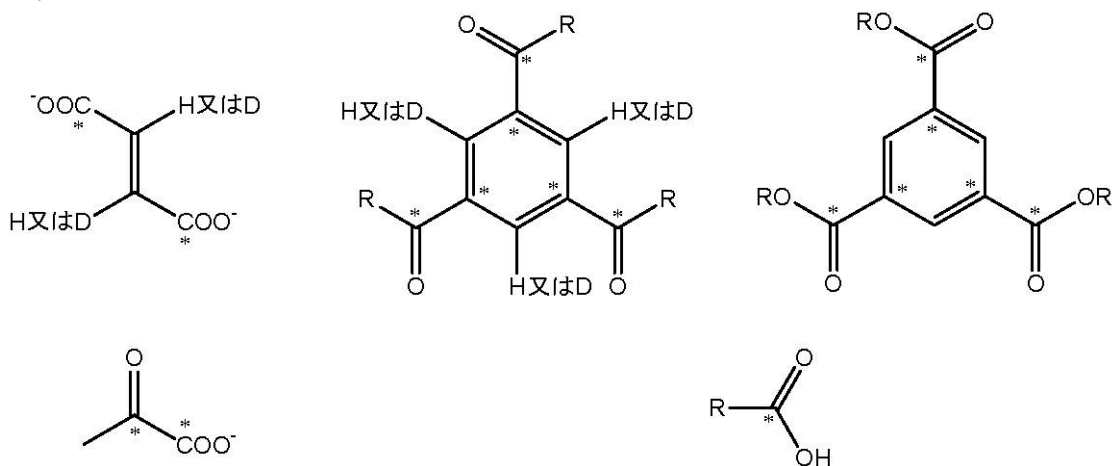
【請求項 25】 前記過分極可能なガスが希ガスである、請求項 14 記載の方法。

【請求項 26】 前記希ガスが 2 種以上のガスの混合物である、請求項 14 又は 25 記載の方法。

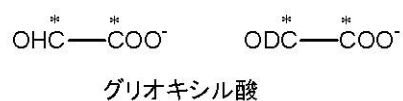
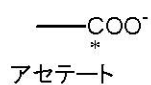
【請求項 27】 1 箇所以上のカルボニル又は四級炭素部位で  $^{13}\text{C}$  濃縮され、(0.01 ~ 5 T の範囲内の磁場強度及び 20 ~ 40 の範囲内の温度で) 5 秒以上の  $T_1$  値を有する分極化合物を、1 種以上の生理学的に許容できる担体又は賦形剤と共に含む組成物。

【請求項 28】 前記分極化合物が以下のものから選択される、請求項 27 記載の組成物。

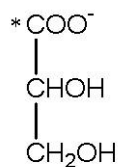
## 【化 3】



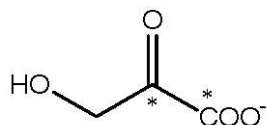
ピルビン酸

(重水素化及び $^{19}\text{F}$ 標識類似体も含む)

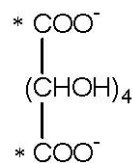
## 【化 4】



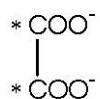
グリセリン酸



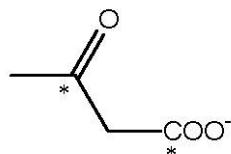
ヒドロキシピルビン酸



グルコン酸



シュウ酸



アセトアセテート

式中、R は直鎖又は枝分れ炭化水素基又はそのエステルもしくは異性体であり、符号「\*」は $^{13}\text{C}$ 濃縮部位を示す。

【請求項 29】 前記分極化合物がピルビン酸又はピルビン酸塩である、請求項 27 記載の組成物。

【請求項 3 0】 前記分極化合物が $^{13}\text{C O}_3^{2-}$ 又は $\text{H}^{13}\text{C O}_3^-$ である、請求項 2 7 記載の組成物。

【請求項 3 1】 前記分極化合物が正常代謝サイクルの中間体である、請求項 2 7 記載の組成物。

【請求項 3 2】 前記分極化合物が、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{29}\text{Si}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^1\text{H}$ 又は $^{19}\text{F}$ 核を含む、請求項 2 7 ~ 3 1 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 3 3】 試料の磁気共鳴検査法における過分極溶液として使用するための請求項 2 7 ~ 3 2 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 3 4】 前記試料がヒト又はヒト以外の動物の体である、請求項 2 7 記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 3】

被験体内の異なる組織のタイプの M R 画像間で効果的なコントラストを得るために、被験体に M R 造影剤（例えば常磁性金属種）を投与することは以前から知られていた。そのような造影剤は投与又は到達したゾーンで M R 撮像核の緩和時間を引き起こす。コントラストの増強は、投与された常磁性種（ここでは O M R I 造影剤とする）中で電子スピン共鳴遷移が撮像核の核スピンシステムと結合する「オーバーハウザー効果」を利用することによっても得られてきた。オーバーハウザー効果（動的核分極としても知られる）は、選択された核の励起核スピン状態と基底核スピン状態との間の分布数差を非常に拡大し、それによって O M R I 画像が急速に、かつ比較的低い一次磁場で生成できるように、M R 信号強度を 1 0 0 倍以上に増幅することができる。これまで開示されてきた O M R I 造影剤のほとんどが、生体内の撮像核の分極を引き起こすために使用されるラジカルである。