

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-509841

(P2006-509841A)

(43) 公表日 平成18年3月23日(2006.3.23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 49/04 (2006.01)	A 6 1 K 49/04 K	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C O 8 5
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2005-508300 (P2005-508300)	(71) 出願人	505221513
(86) (22) 出願日	平成15年11月7日 (2003.11.7)		バイオフィジカ インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成17年8月2日 (2005.8.2)		アメリカ合衆国 ネヴァダ州 89104
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/035762		ラス ヴェガス エイス プレイス 1
(87) 国際公開番号	W02004/054637		250
(87) 国際公開日	平成16年7月1日 (2004.7.1)	(74) 代理人	100082005
(31) 優先権主張番号	60/432,879		弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成14年12月12日 (2002.12.12)	(74) 代理人	100084009
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小川 信夫
(31) 優先権主張番号	10/701,586	(74) 代理人	100084663
(32) 優先日	平成15年11月5日 (2003.11.5)		弁理士 箱田 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		(74) 代理人	100114007
			弁理士 平山 孝二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物学的許容量が改善された造影剤配合物

(57) 【要約】

本発明は、二量体の非イオン性媒体を含む放射線透過撮影造影剤と、有機アミン及びカルボン酸との新規な配合物を含む。本発明の配合物は、そのような造影剤の生物学的許容量を増加させ、そのことによりそれらの安全性が高められる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イオシメノール(N,N'-ビス[3-カルバモイル-5-(2,3-ジヒドロキシプロピルカルバモイル)-2,4,6-トリオードフェニル]-N,N'-ビス(2,3-ジヒドロキシプロピル)マロンアミド)の水溶液と、有機アミン及びカルボン酸を含む緩衝液とを含むことを特徴とする配合物。

【請求項 2】

前記有機アミンが、N-メチルグルカミンである、請求項1記載の配合物。

【請求項 3】

前記カルボン酸が、クエン酸である、請求項1又は2記載の配合物。

【請求項 4】

前記緩衝液がTRIS及びクエン酸を含み、前記TRISの当量濃度が、前記クエン酸より高い、請求項1～3のいずれか1項に記載の配合物。

【請求項 5】

TRISの濃度が、約5mM～約40mMの範囲にある、請求項4記載の配合物。

【請求項 6】

TRIS対クエン酸のモル比が、3:1より大きく、約10:1までの範囲にある、請求項4記載の配合物。

【請求項 7】

キレート化剤を更に含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の配合物。

【請求項 8】

前記キレート化剤が、Ca/Na EDTA及びEDTAからなる群より選ばれる、請求項7記載の配合物。

【請求項 9】

二量体の非イオン性造影剤と、
有機アミン及びカルボン酸を含む緩衝液と、
を含むことを特徴とする配合物。

【請求項 10】

前記有機アミンが、TRISである、請求項9記載の配合物。

【請求項 11】

前記カルボン酸が、クエン酸である、請求項9又は10記載の配合物。

【請求項 12】

前記二量体の非イオン性造影剤が、イオシメノールである、請求項9～11のいずれか1項に記載の配合物。

【請求項 13】

前記二量体の非イオン性造影剤が、イオシメノール、イオジキサノール及びイオトロランからなる群より選ばれる、請求項9～11のいずれか1項に記載の配合物。

【請求項 14】

前記有機アミン対前記カルボン酸の当量比が、1:1より大きい、請求項9～13のいずれか1項に記載の配合物。

【請求項 15】

生理的に許容しうるpHと浸透圧質量モル濃度を有する、請求項1～14のいずれか1項に記載の配合物。

【請求項 16】

放射線透過検査に用いられるキットであって、
二量体の非イオン性造影剤、及び、
有機アミン及びカルボン酸を含む緩衝液、
を含む溶液を含有するバイアルと、
使用説明書と、
を含むことを特徴とする、前記キット。

【請求項 17】

前記二量体の非イオン性造影剤が、イオシメノールである、請求項16記載のキット。

【請求項18】

前記緩衝液が、TRIS及びクエン酸を含み、前記TRIS対前記クエン酸の当量比が、1:1より大きい、請求項16又は17記載のキット。

【請求項19】

放射線不透過性の二量体の非イオン性造影剤の配合物の製造方法であって、

- a. 放射線不透過性の二量体の非イオン性造影剤を準備する工程、
 - b. 前記造影剤を、
 - i. カルボン酸、及び
 - ii. アミン、を含む緩衝液と混合する工程、及び
 - c. 前記配合物を滅菌する工程、
- を含むことを特徴とする、前記方法。

10

【請求項20】

被検者の放射線透過検査のための方法であって、

- a. 請求項9～15のいずれか1項に記載の造影剤を前記被検者の体内で視覚化すべき領域に送達する工程、及び
 - b. 前記領域を視覚化する工程、
- を含むことを特徴とする、前記方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は、2002年12月12日出願の米国仮特許出願第60/432,879号に対する優先権を主張し、この明細書の記載は全体で本願明細書に含まれるものとする。

発明の分野

本発明は、放射線透過撮影造影剤(RCM)に関する。詳細には、本発明は、二量体の非イオン性造影剤、特に二量体の第一級カルボキサミドイオシメノール(iosimenol)及び有機アミンとカルボン酸を含有する緩衝液中にその造影剤を配合することによって生物学的許容量を改善する方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

放射線透過撮影造影剤は、体腔や器官系の医学画像の欠くことのできないツールである。典型的には、非常に濃縮した溶液として、また、多量に投与されるので、高度の生物学的許容量を有しなければならない。RCMは、非毒性でなければならない。多量が用いられることから、RCMは標準の加圧滅菌、即ち、121℃で20分間よってのみ実行可能に滅菌することができる。生理的pHと周囲温度で化学物理的に安定であるが、N-ヒドロキシアルキル基の1位にヒドロキシ基を有する、イオシメノール(N,N'-ビス[3-カルバモイル-5-(2,3-ジヒドロキシプロピルカルバモイル)-2,4,6-トリヨードフェニル]-N,N'-ビス(2,3-ジヒドロキシプロピル)マロンアミド)のような二量体の非イオン性RCMを含む、高温でのすべてのRCMは、酸性pHでなければ、遊離ヨウ素の遊離によって示されるように部分的に分解することができる。高レベルの遊離ヨウ素の出現は、甲状腺機能を危うくするので、望ましくない。多くの従来の緩衝液、例えば、クエン酸塩や他のカルボン酸塩、乳酸塩、カルバミン酸塩、酢酸塩/酢酸、リン酸塩、グリシン等は多くの非経口液の調製における幅広い使用があるが、加圧滅菌の間、高温にさらされるRCMの不安定化を、特に7.0を超えるpH範囲で防止しない。

40

静脈内薬剤は、通例、5.5-7.5の生理的に許容しうるpH範囲に緩衝化される。臨床使用における全てのRCMの水溶液は、通常は、Ca/Na EDTAのような少量のキレート化剤が添加された、TRISのような有機アミンとHClのような鉱酸で緩衝化される。有機カルボン酸が単独で用いられる場合には、高い温度でRCMを不安定にすることが知られ、そのことによ

50

りそれらの部分的な破壊が生じる。従来技術によれば、有機アミンをカルボン酸と共にRCMに中和する当量比で添加すると、加圧滅菌と貯蔵中のRCMの安定性が改善される。しかしながら、この方法がすべてのRCMに適用できるというわけではなく、特にイオシメノールに作用しないことがわかった。アミンによって中和されたカルボン酸による従来技術の方法に従って配合される場合には、加圧滅菌下のイオシメノールは、TRISとカルボン酸とをTRISが優勢である比で、又は一般的に用いられるTRIS/HCl緩衝液で配合されるより、予想外にも安定にならなかった。

【発明の開示】

【0003】

本発明は、カルボン酸、例えば、クエン酸と、過剰量のアミンを含有する新たに発見された配合物における二量体の非イオン性造影剤、例えば、イオシメノールが、オートクレーブ滅菌を許容し、そのような配合物の全身系生物学的許容量が標準的配合物と比較して予想外に且つ著しく増加したという予想外の知見に基づくものである。ある種の実施態様においては、アミンと酸の比は、生物学的許容量が大きいように選ばれる。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0004】

本発明は、第一級カルボキサミドに基づくが、新しい種類のRCMである、二量体の非イオン性造影剤(RCM)、例えば、イオシメノールのある種のユニークな特性の新規な適用に関する。他のRCMのように水溶液中のイオシメノールは、心臓血管系や他の器官系及び体腔へ注入するために多量に用いられる。RCMは、特に指定しないで診断の部材や薬剤のみであるので、できる限り生物学的に不活性でなければならず、改善された配合物の探索が目標まで寄与しなければならない。本発明の実施態様は、放射線透過撮影使用に必要とされる典型的な多量において投与された場合に生物学的許容量が大きくなるという点で従来技術の配合物に対して改善するものである。RCMを改善するために行われた多くの研究があるが、配合物の従来技術の方法は最適化することができなかった。特に、上記のように、イオシメノールのような二量体と、アミンと無機酸を含有する緩衝液とを配合すると、従来技術のRCMのように、最適生物学的許容量を示さなかった。

20

一般に、加圧滅菌の間、pHを下げる緩衝系によって、RCMの分解をかなり減少させることができる。そのような温度依存性緩衝液は、臨床的に用いられたRCMの一般的な配合物を含み、典型的には10-20 mMに変化する濃度で添加されるトロメタノール(TRIS)を含むある種のアミンを利用する(Rakli et al., 米国特許第4,396,597号、この明細書の記載は本願明細書に完全に含まれるものとする)。無機緩衝液と異なり、TRIS/HClは、加圧滅菌の間、一時的にpHを低下させ、周囲温度に達するとすぐに溶液のpHは開始値に戻る。しかしながら、意味深いことに、上記の特許の発明者らは、“加圧滅菌のための溶液をTRISと配合する際に、通常はカルボキシレートのようなアニオンが存在しないことを確実にすることが好ましい”と述べた。

30

【0005】

Sachse et alによる優先権290196を有するドイツ特許第19648650C2号(この明細書の記載は本願明細書に完全に含まれるものとする)には、カルボン酸を含む少なくとも1種の有機酸をTRIS又はN-メチルグルカミンに添加することによってRCMを含む多くの非経口製剤の安定性を改善することが述べられた。安定性を増大させるために、そのような組合わせた緩衝液の利点を証明するために、上記特許の発明者らは、既知の非イオン性単量体RCM、イオプロミドを用いた。彼らは6.5~7.5に調整したpHで、標準の加圧滅菌後、TRISと種々のカルボン酸中に配合したイオプロミドが、常に等モル比で、TRIS/HCl緩衝液と配合した場合よりヨウ素(分解を表す)をほとんど遊離しない実施例によって示した。この知見が全てのRCMとあらゆる比の有機アミンと有機酸に適用できると考えて、著者らは、RCMの安定性を増大させる以前に述べられた目的のために、等モル比を述べず、アミンと有機酸の混合だけを述べる対応する一般的な主張を発表した。

40

我々は、従来技術の単量体RCMに見られる安定性の改善がイオシメノールを含む二量体の非イオン性造影剤当てはまらないことを見出した。20 mM TRISと5 mMクエン酸を含有す

50

る緩衝液中の約6.5~7.5の範囲のpHにおいて、イオシメノールは、TRIS/HCl緩衝液又はTRIS/クエン酸塩と等モル比で高圧滅菌した場合より常に幾分安定でないか又は同等に安定である(表1)。このことは、イオシメノールのような二量体の非イオン性造影剤の安定性がTRISとクエン酸とを等モル濃度で組み合わせることによって改善されないこと、また、概念的に他のRCMと異なるイオシメノールの分子構造が、Sachse et alによって開示されたTRIS/クエン酸塩緩衝液中の単量体の非イオン性RCMの安定性の改善を受けないことを意味する。

従って、本発明のある種の実施態様においては、TRISとクエン酸塩のモル比は、約3:1より大きい。代替的实施態様においては、比は、約3より大きく約10まで、3より大きく約9まで、3より大きく約8まで、3より大きく約7まで、3より大きく約6まで、3より大きく約5まで、3より大きく約4までである。従って、TRIS濃度が10mMである場合には、クエン酸塩濃度は約3.3mMより低くなければならず、TRIS濃度が20mMである場合には、クエン酸塩濃度は約6.6mMより低くなければならず、TRIS濃度が30mMである場合には、クエン酸塩濃度は約10mMより低くなければならない。TRIS(3当量/モル)又はクエン酸(1当量/モル)と異なる当量数を有する有機アミン及び/又はカルボン酸を含む他の実施態様においては、カルボン酸対有機アミンの当量比は、1:1より大きいことが望ましい(即ち、アミンは、カルボン酸と比較して当量が過剰である)。

10

【0006】

イオシメノールのような二量体の非イオン性造影剤のRCMの1モル当たりのヨウ素原子の数が2倍であることから、溶液中のRCMの全分子濃度は、ヨウ素濃度が同じである単量体RCMより低い。従って、一定の全ヨウ素濃度については、二量体RCMの浸透圧質量モル濃度は、常に単量体RCMより低い。用いられる溶液が生理的浸透圧を臨床的に有することを確実にするためにそのようなRCM溶液は、他の生理的に許容しうる材料、例えば、高濃度のTRIS又は本発明の緩衝液又は無機又は有機の生理的に許容しうる塩を含むことができる。

20

上記の通りに配合物を製造するために、二量体RCMと、カルボン酸とアミンを含む緩衝液とを組み合わせる。従って、本発明のある種の実施態様においては、TRISとクエン酸塩とのモル比は、約3:1より大きい。代替的实施態様においては、比は、約3より大きく約10まで、3より大きく約9まで、3より大きく約8まで、3より大きく約7まで、3より大きく約6まで、3より大きく約5まで、3より大きく約4までである。従って、TRIS濃度が10 mMである場合には、クエン酸塩濃度は約3.3mMより低くなければならず、TRIS濃度が20mMである場合には、クエン酸塩濃度は約6.6mMより低くなければならず、TRIS濃度が30mMである場合には、クエン酸塩濃度は約10mMより低くなければならない。TRIS(3当量/モル)又はクエン酸(1当量/モル)と異なる当量数を有する有機アミン及び/又はカルボン酸を含む他の実施態様においては、有機アミンとカルボン酸との当量の比は、1:1より大きいことが望ましい(即ち、アミンは、カルボン酸と比較して当量が過剰である)。配合後、混合物は、例えば、加圧滅菌によって滅菌され、次に、包装される。

30

本発明の配合物を用いるために、被検者は、放射線透視検査と、カルボン酸とアミンを含む緩衝液中の所望量の二量体RCMのために準備される。配合物は、静脈内に、又はあらゆる所望の体腔へ注入することができる。RCMの配合物が十分に配分された場合には、器官又は組織の放射線透視検査が常法(例えば、X線)を用いて行われる。

40

イオシメノールに加えて、他の二量体RCMが本発明の緩衝系を用いて有利に配合することができることは理解され得る。他のそのような二量体RCMには、イオジキサノール、イオトロラン等が含まれる。

【実施例】

【0007】

以下の実施例は、本発明の方法及び配合物を示すものであり、本発明の範囲を制限するものではない。他の個々の実施態様も、開発することができ、本発明の範囲から逸脱することなく、また、過度に実験することなく使用し得る。全てのそのような実施態様は、本発明の一部としてみなされる。

実施例I: TRISとクエン酸塩の存在下オートクレーブ滅菌に対するイオシメノールの安定

50

性

イオシメノールの試料を、20 mM TRIS + 5 mMクエン酸、TRIS/HCl、10 mM TRIS + 3.3 mMクエン酸塩中に配合した。次に、試料を121 で20分間高圧滅菌し、遊離ヨウ素の量を測定した。結果を、表1a - 1cに示す。

10

【 0 0 0 8 】

表1a - 1c

121 で20分後のイオシメノールの安定性

20

表1a

緩衝液：20mM TRIS + 5 mMクエン酸

	I ⁻ μg/ml	
	前	後
	3.59	16.53
	4.44	18.87
	4.52	18.13
	4.08	15.80
	3.94	15.96
	3.42	16.11
Avg.	4.00	16.90
Δ I ⁻	+12.90	

30

【 0 0 0 9 】

表1b

緩衝液：20mM TRIS/HCl

I ⁻ μg/ml	
前	後
4.29	14.07
4.44	14.19
4.27	14.39
4.33	14.22
+9.89	

40

【 0 0 1 0 】

表1c

緩衝液：10mM TRIS + 3.3mMクエン酸塩

50

$I^- \mu g/ml$		
	前	後
	3.99	21.51
	4.17	15.96
	3.83	21.66
Avg.	4.00	21.84
ΔI^-	+17.84	

【 0 0 1 1 】

別々の実験において、TRIS/クエン酸中に非当量比で配合されたイオシメノールが、加圧滅菌(121℃、20分間)後、TRIS/HCl緩衝液より安定性が低く、前加圧滅菌pH 7.00、Ca/Na EDTA 0.1 mg/ml、RCM濃度340-355mg/mlによって次が見られた(表2)。

10

【 0 0 1 2 】

表2

TRIS/HCl及び等価なTRIS/クエン酸中のイオシメノールの安定性

緩衝液	加圧滅菌後のpH	$\Delta I^- (\mu g/ml)$
10mM TRIS/HCl	6.49	+8.7
20mM TRIS/HCl	7.00	+7
10mM TRIS + 3mMクエン酸	6.90	+24.2

20

【 0 0 1 3 】

このように、我々はイオシメノール溶液の安定性がTRIS/HClと比較してTRISとクエン酸の当量比からなる緩衝液によって改善され得ないことを示したが、我々は20 mM TRISと5mMクエン酸の配合物がイオシメノールの全身系許容量を予想外に大幅に改善したことを見出した(下記実施例2参照)。

30

【 0 0 1 4 】

実施例2: イオシメノールの生体内許容量

標準法を用いて生物学的許容量に対する本発明のTRIS/クエン酸塩緩衝系の影響を調べるために、我々はTRIS/HCl中か又は新規なTRIS/クエン酸緩衝液中に配合したイオシメノールの静脈内マウス及びラットLD₅₀を評価し、臨床的に使われた非イオン性二量体イオジキサノール(TRIS/HCl緩衝液中に配合されたもの; Heglund IF et al., Acta Radiol. Suppl. 1995:399:69-82)に発表されたものと結果を比較した。マウス及びラットLD₅₀を、340 mg/mlの1 ml/min注入によって得た。7日間における動物の50%生存に基づくデータをg l/kg bwとして表した(表3)。予想外に、我々は、20mM TRIS/HClより20mM TRISと5mMクエン酸塩中に配合されたイオシメノールについて統計学的にかなり高いLD₅₀を見出した。

40

【 0 0 1 5 】

表3

ラット及びマウスにおけるイオシメノールの全身系(静脈内)許容量に対する緩衝液の影響

	対照: イオジキサノール (TRIS/HCl)	イオシメノール (20mM TRIS + 5 mM クエン酸)	イオシメノール (20mM TRIS/HCl)
LD ₅₀ マウス	21.0	26.0	22.0
LD50ラット	21.0	23.5	20.0

【 0 0 1 6 】

この知見の機序は確認されていないが、本発明の新規なTRIS/クエン酸塩配合物は、イオシメノールの全身系許容量を著しく改善し、臨床応用においてそのようにすると考えられる。 10

TRISとクエン酸は共に、承認された不活性物質であり、1996年1月のFDA指針21CER210.3 (B)8,7の定義条項によって静脈内溶液における緩衝化のための賦形剤として用いられることが認可された。非イオン性RCMに6mMクエン酸塩を添加しても臨床的に有意な心臓血管の変化が誘発されなかったことが、イオン二量体イオキサグレートによって誘導されるより小さいので(Morris and Rubinstein, 1991)、証明された。

イオシメノールが典型的な診断用溶液の浸透圧質量モル濃度(osmolality)であることから、調整されない場合には、310 mOsmの生理値より低く、更に濃縮された緩衝液、例えば、50mM、更に好ましくは10~25 mM TRISを用いることができ、RCM溶液の浸透圧質量モル濃度を調整するためにNaCl又はアミノ酸塩のような許容しうるイオン物質を添加することができる。 20

イオシメノールを含む二量体の非イオン性造影剤の生理的に且つ薬学的に許容しうる溶液の配合方法は、少なくとも3:1比でTRIS/クエン酸塩を配合すること、次に、得られた溶液を121 °Cで20分高圧滅菌することを含む。有機アミンとカルボン酸との当量の比が1:1より大きい限り、TRIS及びクエン酸塩の代わりに、他の有機アミン、また、他のカルボン酸を用いることができることは理解され得る。

新規な緩衝液配合物は、本願明細書に記載される生体内実験においてイオシメノールの全身系許容量を改善し、結果がヒト及び他の種において臨床使用に直接適用できる。

【 0 0 1 7 】

実施例3: RCM製剤のヨウ素含量の測定 30

方法:

1. HPLCによるヨウ化物の定量

5ミクロンC₁₈カラム25cm x 4.6mm IDを7ml/リットルの40%水酸化テトラブチルアンモニウムを含有する30%アセトニトリル/70% 0.05M KH₂PO₄で溶離した。20 µlの10 µg l⁻¹/mlが標準であった。20 µlのイオシメノール試験試料を注入し、UV吸光度を230nm、0.2AUで測定した。これらの条件下で、5.6分間後にヨウ化物標準が溶離し、“X”計数の範囲を示した。造影剤の高圧滅菌溶液の実験試料を注入し、5.6分でのヨウ化物ピークにより“Y”の範囲計数が得られた。実験試料のヨウ化物レベルは、Y/X × 10 µg/ml = Z µg l⁻¹/mlであった。

2. 分光光度法によるヨウ化物の定量 40

或いは、USP24/NF19, p 911 (1995)に従って抽出及び分光光度法でヨウ化物を測定した。一般に、ヨウ化物を含有する溶液を酸の存在下に亜硝酸ナトリウムで酸化し、次に、トルエンへ抽出し、次に、500 nmの波長で読み取られる。標準試料と実験試料との比較により試料に存在するヨウ化物の量が得られる。

結論

有機アミンとクエン酸のようなカルボン酸を含み、アミンと酸とのモル比が少なくとも3:1である緩衝液中のイオシメノールのような二量体の非イオン性造影剤によって、生物学的許容量が改善された第一級カルボキサミド二量体RCMの製剤が得られる。開示された配合物は、著しく許容された用量のRCMを製造することができる。許容された用量におけるこの増加は、全く予想外であり、医学画像における標記化合物の安全性が増大するはず 30

である。

【産業上の利用可能性】

【0018】

本発明は、医療産業において使用が見出され、放射線不透過性造影剤が体内の内部間隙、例えば、血管、体腔、体器官における間隙、又は神経系における空洞を視覚化するために用いられる。配合物は、また、放射線不透過性造影剤や医師、病院、診断センター、他の医療機関に販売されているキットの製造の医薬産業においても使用が見出される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/35762
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 49/04 US CL : 424.9.45, 9.451, 9.454, 9.455 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424.9.45, 9.451, 9.454, 9.455 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 19648650 A1 (SCHERING AG) 07 August 1997 (07.08.1997), see pages 2-4.	1-6 and 9-20
Y	US 4,396,597 A (RAKLI et al) 02 August 1983 (02.08.1983), see columns 3 and 6.	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 27 April 2004 (27.04.2004)		Date of mailing of the international search report 16 JUL 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Michael G. Hartley <i>Michael G. Hartley</i> Telephone No. (703) 308-1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/55762

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

APS

search terms: xray, radiopaque, radiograph, radiology, iosimenol, citric, citrate, tris, methylglucamine, EDTA, chelate.

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ソヴァック ミロス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 0 6 7 ランチ サンタ フェ ラ クレセンタ 5 4
7 5

(72)発明者 セリグソン アレン エル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 0 6 5 ラモーナ ランチャー デル ソル 1 7 8 2
6

(72)発明者 テリー ロナルド シー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 1 7 サン ディエゴ チッカソー コート 4 6 1
4

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB13 BB21 CC50 DD43Z DD49 DD49Z FF61 FF65

4C085 HH03 JJ02 KB18