

(51)Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] （参考）
A 6 1 K 49/00		A 6 1 K 49/00	A 4 C 0 8 5
A 6 1 B 5/055		A 6 1 B 5/05	383 4 C 0 9 6
G 0 1 R 33/28		G 0 1 N 24/02	B

審査請求 未請求 予備審査請求（全 20数）

(21)出願番号	特願2001－549692(P2001－549692)	(71)出願人	ブラッコ イメージング エッセ ピ ア B R A C C O I M A G I N G S . P . A . イタリア国、イー20134 ミラノ、ヴィア・ エ・フォッリ、50
(86)(22)出願日	平成12年12月21日(2000.12.21)	(72)発明者	クノップ、ミヒャエル・ファウ ドイツ国、69207 ザントハウゼン、ピー・ オー・ボックス 1303、ベルリナーシュト ラーセ 2
(85)翻訳文提出日	平成14年6月25日(2002.6.25)	(72)発明者	ギーゼル、フレデリック ドイツ国、69115 ハイデルベルク、リング シュトラーセ 41/5
(86)国際出願番号	PCT/EP00/13069	(74)代理人	弁理士 津国 肇 （外1名） 最終頁に続く
(87)国際公開番号	W001/049326		
(87)国際公開日	平成13年7月12日(2001.7.12)		
(31)優先権主張番号	MI99A002735		
(32)優先日	平成11年12月29日(1999.12.29)		
(33)優先権主張国	イタリア(IT)		
(31)優先権主張番号	MI2000A000193		
(32)優先日	平成12年2月8日(2000.2.8)		
(33)優先権主張国	イタリア(IT)		

(54)【発明の名称】 腸管腔の視覚化のための診断剤の製造における造影剤の使用

(57)【要約】

腸管腔の形態的／構造的又は病的な損傷、変性及び／又は変化の視覚化に、あるいは胆汁輸送速度論の研究に有用な、静脈内投与用の造影剤の製造のための、肝胆道により排出される造影剤の使用。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 腸管腔の視覚化に有用な診断用造影組成物の製造のための、投与される用量の0.5%以上の百分率で肝胆道により排出される造影剤の使用。

【請求項2】 結腸の視覚化のための、請求項1記載の造影剤の使用。

【請求項3】 該診断用造影組成物が、静脈内投与される、請求項1又は2記載の造影剤の使用。

【請求項4】 該視覚化が、生理的条件下で得られる、請求項1又は2記載の造影剤の使用。

【請求項5】 腸管腔の仮想三次元内視鏡的視覚化のための、請求項1又は2記載の造影剤の使用。

【請求項6】 腸管腔の形態の視覚化のための、請求項1又は2記載の造影剤の使用。

【請求項7】 腸管腔の形態的／構造的又は病的な損傷、変性及び／又は変化の視覚化のための、請求項1又は2記載の造影剤の使用。

【請求項8】 機能的異常の視覚化のための、請求項1又は2記載の造影剤の使用。

【請求項9】 該機能的な損傷、変性、変化及び／又は異常が、炎症状態、腹膜炎、過敏性結腸症候群、便秘、ポリープ症、憩室炎、癌性疾患、穿孔及び／又は薬理的処置により引き起こされる、請求項7又は8記載の造影剤の使用。

【請求項10】 手術後の腸管腔の視覚化のための、請求項1記載の造影剤の使用。

【請求項11】 該剤の単回投与による、肝臓、胆管、胆嚢及び腸管腔の複合及び逐次視覚化のための、請求項1又は2記載の造影剤の使用。

【請求項12】 該視覚化が、磁気共鳴映像法により得られる、請求項1～11のいずれか1項記載の造影剤の使用。

【請求項13】 該視覚化が、三次元血管造影シーケンスにより得られる、請求項12記載の造影剤の使用。

【請求項14】 患者が、造影媒体の投与前に、いかなる種類の準備も前処

理も受けない、請求項1～13のいずれか1項記載の造影剤の使用。

【請求項15】 該剤が、Gd-BOPTA、Gd-EOB-DTPA及び／又はこれらの生理的に適合性の塩である、請求項12又は13記載の造影剤の使用。

【請求項16】 胆汁輸送速度論の研究における使用に適した診断用組成物の製造のための、請求項1記載の造影剤の使用。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

本発明は、腸管腔、そして特に結腸の、生理的条件下での非侵襲的視覚化に適した診断用化合物を製造するための、特定の造影剤の使用に関する。

【0002】

結腸の診断上有用な画像を取得することの重要性は、結腸に影響を及ぼす疾患の重要性から推理することができる。例えば、結腸の癌は、男性集団の間で最も頻発する悪性疾患の1つである。

【0003】

現在まで、胃腸、特に結腸のイメージングに最も頻度高く使用されている診断法は、適切に懸濁液に配合された硫酸バリウムの経口又は反口側の投与後に実施されるX線撮影法である。しかしこの手法の主要な欠点は、腸における造影剤の不均等分布により引き起こされる、診断上の有用性の常習的に低いレベルである。これは、種々の理由、例えば、糞便、憩室などの存在により発生しうる。更には、製品の摂取が、しばしば患者にとって大きな不快感を引き起こす。

【0004】

磁気共鳴映像法（MRI）の結腸撮影は、結腸疾患の正確な評価を可能にする、最近導入された方法であるが、ここで診断画像は、好ましくは関係する領域の横断面の三次元イメージングによって取得される。しかしこの診断法は、外来の造影剤の経口又は直腸内投与を必要とし、そしてしばしば脈管系を視覚化するために適切なMRI造影剤の同時静脈内投与を必要とする。

【0005】

造影剤の経口又は反口側の投与は、患者の十分な事前準備を通常必要とする。この準備は、診断検査を受けるべき腸管をできる限り完全に空にすること、及び適切な弛緩性作用物質の更なる投与によりこれを膨張させることを伴う。腸又は結腸の画像は、この方法では明らかに生理的条件下で得ることができない。この場合にも、患者は相当な不快感を味わう。

【0006】

別の最近導入された方法は、コンピュータ断層撮影法（CT）の結腸撮影であ

る；しかしこの方法もまた、適切な造影剤の経口又は直腸内投与、及び患者の十分な準備を必要とする。

【0007】

根本的に、記載された方法のそれぞれは、多少は侵襲的であり、特に患者にとって不快感を伴う。更には、これらはいずれも生理的条件下で検査を行うことができず、そしてそのことは、胃腸管、特に結腸の機能、又はその変化を評価するために有効に利用できないことを意味する。最後に、検査される管では造影剤の不均衡分布が起こりうるため、偽陽性が得られることがある。

【0008】

シェーリング (Schering) のEP 405,704 B1、EP 485,045 B1及び対応する米国特許は、腎及び肝胆道系の両方の視覚化を可能にする、新しい線状又は環状ポリアミノポリカルボン酸誘導体を包含する。静脈内投与後、このような作用物質は更に、胃、肝臓、十二指腸及び膵臓の間の鑑別を可能にしていると言われている。US 5,871,709及びEP 485,045 B1に開示及び特許請求されている環状造影化合物は、それにもかかわらず経腸及び腸管外投与に特に適しており、そして特に肝臓のイメージングの改善を可能にしていると言われている。

【0009】

US 6,039,931は、線状錯化合物をラットに静脈内投与して、胃、膀胱及び腸係蹄のコントラストの上昇、更には肝臓の著しい増強を可能にしている例を含む。

【0010】

US 4,999,445、WO 93/15093及びUS 5,382,421は、新しいデスフェリオキサミンB誘導体、及びMRI造影剤としてこれらを使用する方法に関する。静脈内投与すると、これらの誘導体は、肝胆道系及び消化管、特に小腸に関する診断情報を提供すると言われている。

【0011】

特許請求されているデスフェリオキサミンB誘導体は、胆汁中に濃縮して、注射後約2分以内に通常小腸に出現する。

【0012】

上記引用特許は特に、特許請求されているデスフェリオキサミンB誘導体が、

静脈内投与後迅速に小腸のMRIイメージングが望まれるときに、首尾よく使用できる唯一の錯化合物であることを教示している。従来の肝胆道系の作用物質（Fe-EHPG及びFe-HBEDなど）は、実際、注射後約20分以前には胆汁中の出現を示さず、更には静脈内投与されるとき、望まれる小腸の管腔の増強が得られることは、ごく稀であると言われている。

【0013】

今や予期しないことに、肝胆道排出が最少レベルであるMRI造影剤さえ、静脈内投与されると、腸、そして特に結腸において記録されるMRIシグナルの強度にかなりの上昇が得られることを発見した。

【0014】

この驚くべき結果は、他のいかなる造影剤の同時投与の必要もなく、かつ特に患者の大した準備もなしに得られる。このことは、腸管腔、そして特に結腸の非常に明確で十分なコントラストの画像を、本質的に生理的条件下で、事実上非侵襲的に入手できることを意味している。

【0015】

この結果は、これらの作用物質が、例えば、肝胆道イメージングにおいて通常使用される低用量で投与されるときでさえ、腔内コントラストの強力で持続する上昇を提供するという事実を考慮すると、更に驚くべきことである。

【0016】

よって本発明は、部分的又は限定的百分率であってもよいが、少なくとも注射される用量の0.5%以上が、肝胆道により排出される造影剤の、腸管を視覚化するために設計された診断用組成物の製造のための用途に関する。好ましい実施態様において、得られる視覚化は、腸管腔、そして更に好ましくは結腸の視覚化である。

【0017】

本発明の用途に好ましい化合物は、例えば、（特に）肝胆道系のイメージングに適切な、常磁性キレートを含む。これらの中で特に好ましいのは、Gd-BOPTA及びGd-EOB-DTPA並びにこれらの生理的に適合性の塩、例えば、前者に関してメグルミン塩（マルチハンス（MultiHance）（商標））及び後者

に関してナトリウム塩（エオビスト（Eovist）（商標））として通常知られている化合物である。

【0018】

詳細には、メグルミン塩の形態のGd-BOPAは、既に肝臓イメージング用に販売されているMRI造影剤であり、そしてこれは、腎及び胆管系の両方により排出されるが、後者はヒトでは非常に低い割合、即ちおよそ2～4%しか占めない。この造影剤は、水に可溶性であり、そして患者には通常静脈内投与される。磁気共鳴映像法により行われる血管造影検査における、これの使用に関する予備試験結果も報告されている。最後に、胃腸管の磁気共鳴映像法のための同じ作用物質を含む診断用薬剤組成物が報告されている（特許出願W0 93/10821及びW 0 98/28258）が、ここで該処方は、好ましくは患者の準備後に、経口又は反口側経路により伝統的に投与されている。

【0019】

実験セクションに後述されるように、今や全く予期しないことに、その限定的胆汁排出にもかかわらず、Gd-BOPAは、静脈内投与後、腔内コントラストに、そして特に結腸において記録されるコントラストに実質的な上昇を起こして、極めて均質、明確かつ完全に、その形態を描出することが発見された。

【0020】

投与される処方の濃度は、肝臓イメージングのために普通使用されるのと同じである；しかし濃度は、検査すべき胃腸管の部分により調節することができる。一般にこのような処方は、0.001～1.0mmol/mL、好ましくは0.01～0.5mmol/mL、更に好ましくは0.01～0.25mmol/mLの範囲の造影剤の濃度を有する。

【0021】

少なくとも部分的に胆汁排出性である造影剤のこの新しい用途は、大きな利点を提示する。

【0022】

第一は、患者に不快で時に痛みを伴う準備を受けさせることなく、生理的条件下での胃腸管腔の表示が可能であることである。

【0023】

本発明の造影剤の新しい用途により得られる腔内コントラストの強度及び鮮明度、並びにこのようなコントラストの顕著な均質性はまた、腸の真の内部形態的状况を表示することを可能にして、様々な種類の病状発現があるときでさえも、構造的性質のいかなる病変、変性及び／又は変化をも明確に描出できる。

【0024】

限定としてではなく一例として列挙される、このような障害は、炎症性疾患、過敏性大腸症候群、腹膜炎、便秘、ポリープ症、憩室炎、穿孔、癌性形状、結腸直腸癌、長期抗生物質治療のような薬理学的処置又は化学療法による炎症などであらう。

【0025】

最後に、胃腸管の形態の手術後モニターも可能である。

【0026】

診断手順が生理的条件下で行われるとき、本発明の造影剤の用途の更に重要な側面は、腸管の機能的性状のマッピングが可能であることであり、このため、放射線専門医は、病的状態のこれらの任意の機能的変化及び／又は異常、あるいは例えば薬理学的処置、化学療法又は手術によって誘導される機能的変化を立証できる。

【0027】

生理的条件下でのイメージングの実施が可能であることの更に別の帰結は、胆汁排出障害を調査するため、及び胆汁輸送速度論を研究するための、本発明の作用物質の予想される有利な用途である。

【0028】

肝胆道イメージングのために現在使用されている診断用量で、平均して高い腔内シグナル強度が得られるという事実は、例えば、本発明の作用物質が、該作用物質の単回投与後の、肝臓、胆管、胆嚢及び腸管腔の連続及び複合視覚化のために使用できることを意味する。胆嚢と腸管腔の合同視覚化のための本発明の作用物質の用途は、特に有利であり、そして胆嚢と結腸の合同視覚化のためのこれらの用途は、更に有利である。

【0029】

最後に、少なくとも部分的に胆汁排出される造影剤のこの新しい用途によって、このような均質性及び強度の腔内シグナルが上昇し、そのため生理的条件下での管腔の仮想三次元視覚化が可能になる；該新しい用途、及び上述のその他全部は、全体として本発明の異なる側面を構成する。

【0030】

MRI 診断法は、第一に本発明の造影剤のこの新しい用途にとって特に好ましい。しかし、シンチグラフィー及びX線撮影法のような他の診断法は、少なくとも限定的に肝胆道排出する適切な造影剤の静脈内投与と組合せるならば、便利に利用できよう。

【0031】

画像を取得するための全ての可能な手順の中で、三次元血管造影シーケンスの使用は好ましいが、決して強制的ではなく、かつ限定として指定されるものではない。

【0032】

応答時間は、腸通過速度、及び更には食餌の型に応じて、患者ごとに変化する：結腸における腔内コントラストの強い上昇は、一般に投与後24時間以内に観測される。平均してシグナルの強度は、造影剤の注射後10～70時間の間、そして好ましくは15～50時間の間にピークを迎える。しかしある患者では、強いシグナルは、投与後100時間という長期にわたり観察されており、同時に部分的なシグナル強度は、投与後8日間まで観察できる。

【0033】**実験の実施例**

マルチハンス（商標）（Gd-BOPTAメグルミン塩）の静脈内注射後の健康志願者における三次元血管造影法を用いる結腸の管腔部分のMRI画像の取得の方法の記述。

【0034】

特に標準的MRI検査においてT1緩和時間を減少させるのに特に有効な造影剤の投与と結びつけると、広い解析領域の有利な視覚化を提供するため、三次元

血管造影法を使用した。

【0035】

実施した試験では、この種の診断法により肝胆道系及び胃腸系におけるコントラストの上昇を得たが、これによって単回の見止めにおいて $40 \times 30 \times 12$ cmの大きさの三次元容量の42枚以下の画像を作り出した。

【0036】

試験は、年齢22～29歳の健常志願者6名で実施した。使用した造影剤は、Gd-BOPTAメグルミン塩（マルチハンス（商標））であり、体重1 kgあたり0.1 mmolの用量で静脈内投与した。以下の3Dアンギオシーケンスを用いて、作用物質の投与の1、12、24、36、48、70及び105時間後に腹部の画像の連続記録を実施した：3D FLASH；TR 4.6 ms；TE 1.8 ms； α 50°；rect. FOV 390 mm（6/8）；Ma：215 × 512；acq 28 s；スラブ厚さ120 mm；42断面。志願者3名は、作用物質の投与の14日後に再試験した。

【0037】

上述の3Dアンギオシーケンスに加えて、肝臓及び腹部のT1加重した軸画像を記録した。

【0038】

整相列ボディーコイルを取り付けた1.5テスラで作動するMRIスキャナー（マグネトン・ビジョン・プラス（Magnetom Vision Plus）、ジーメンス・メディカル・システムズ（Siemens Medical Systems）、エルランゲン、ドイツ）により視覚化手順を実施した。

【0039】

画像は、専用3D MRワークステーション（ビルツオソ（Virtuoso）、ジーメンス・メディカル・システム）で標準的MIPソフトウェアにより処理した。

【0040】

試験した志願者には、準備も、投薬も、又は他の薬物若しくは他の造影剤の合同投与も行わなかった。

【0041】

腔内コントラストの強い上昇は、マルチハンス（商標）の投与後最大24時間以内に全ての志願者において記録された。糞便は、管腔内の均質なコントラストを呈したが、こうして造影剤との最適な混合を示している。この均質なシグナルの上昇は、非常に強いため、仮想三次元内視鏡検査が可能になった。必要な画像を得るための最適な注射後の時間間隔は、15～50時間の間であることが判明した。数人の患者では、強い腔内シグナルは、投与後100時間ほども結腸において検出されたが、同時に部分的な上昇は8日後にもなお検出できた。

【0042】

結腸撮影を実行する前に、造影剤の投与後の最初の数時間に、肝組織及び胆嚢におけるシグナル強度を記録することにより肝機能を検査することができた。これらの臓器において記録されるシグナル強度の上昇は、図1のグラフに図解されているが、これは、結腸、肝組織及び胆嚢における時間に対するシグナルの強度を、健常志願者6名での試験において得られた結果の平均として示している。シグナル強度の最も速い減少は、肝組織で観測され、投与の10時間以内にシグナルは半分になった。胆嚢において記録されたシグナル強度は、もっと強くかつ持続性であり、15時間の半減期であった。最も大きなシグナル強度は、投与後15～40時間の間に結腸において観測された。これは、三次元MRI結腸撮影を記録するのに理想的な期間であると考えられる。

【0043】

図2は、ガドベナートジメグルミン (gadobenate dimeglumine) 0.1 mmol/kg BWの注射後24時間記録された3D MR結腸撮影を示している。イメージングの前に、腸の準備は行わず、そして投薬も行わなかった。我々は、胆嚢におけるなお強い増強に注目することができる。均質なシグナルは、視野内において結腸の全てのセグメントにおいて見ることができる。これによって非常に明確な結腸膨起が描出される。この画像を28 s以内に取得して、最大強度の投影として表示した。データは、3Dセットとして取得するため、実時間は速く過ぎ去り、任意の方向の視覚化が可能である。

【0044】

図3は、時間と解剖学的所在に関する診断的視覚化についての目隠ししたリー

ダーの定性評価スコア中央値を示している。

【図面の簡単な説明】

【図1】

造影剤の投与後の時間と各臓器におけるシグナル強度の関係を示す図である。

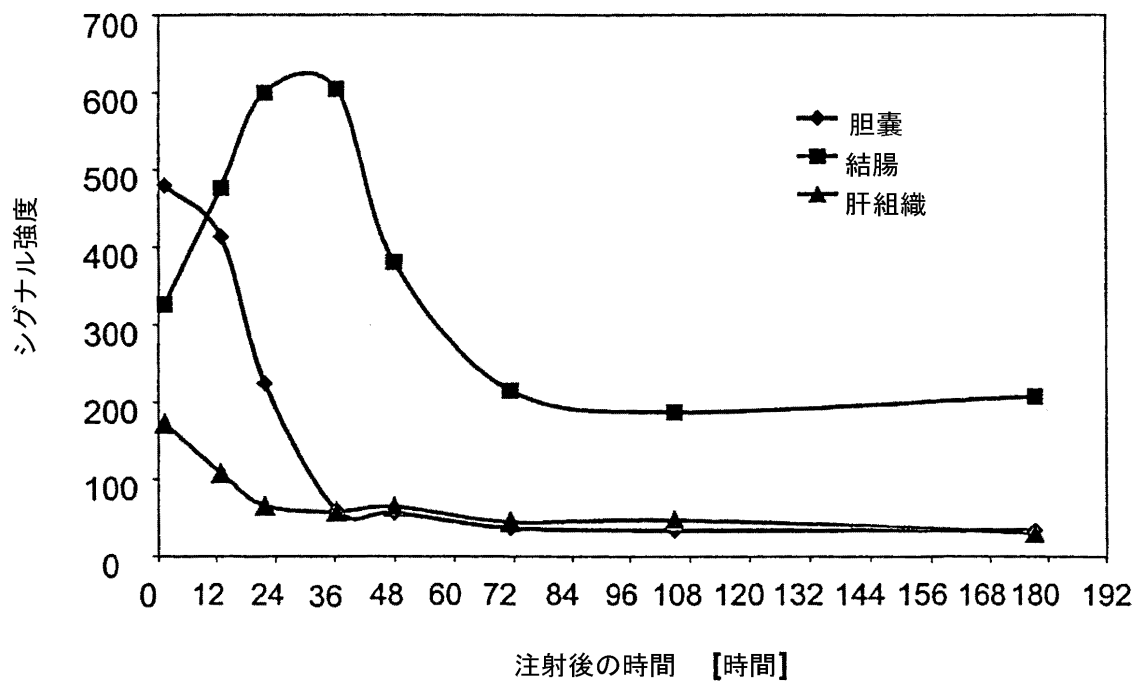
【図2】

カドベナートジメグルミン注射24時間後に記録された3DMR結腸撮影画像を示す。

【図3】

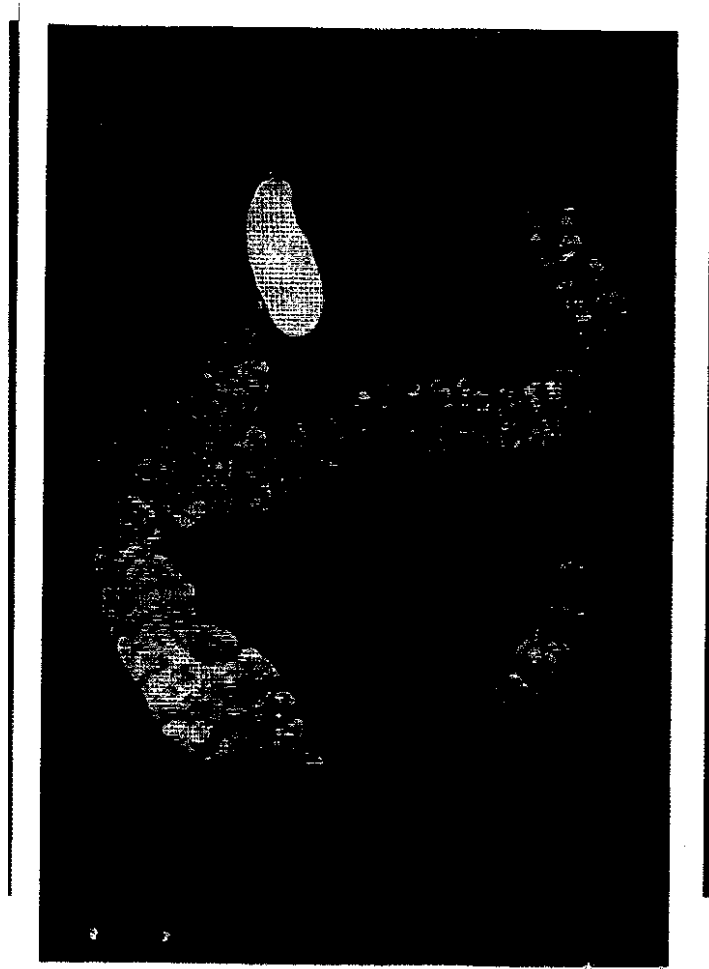
リーダーの定性評価スコア中央値を示す図である。

【図1】

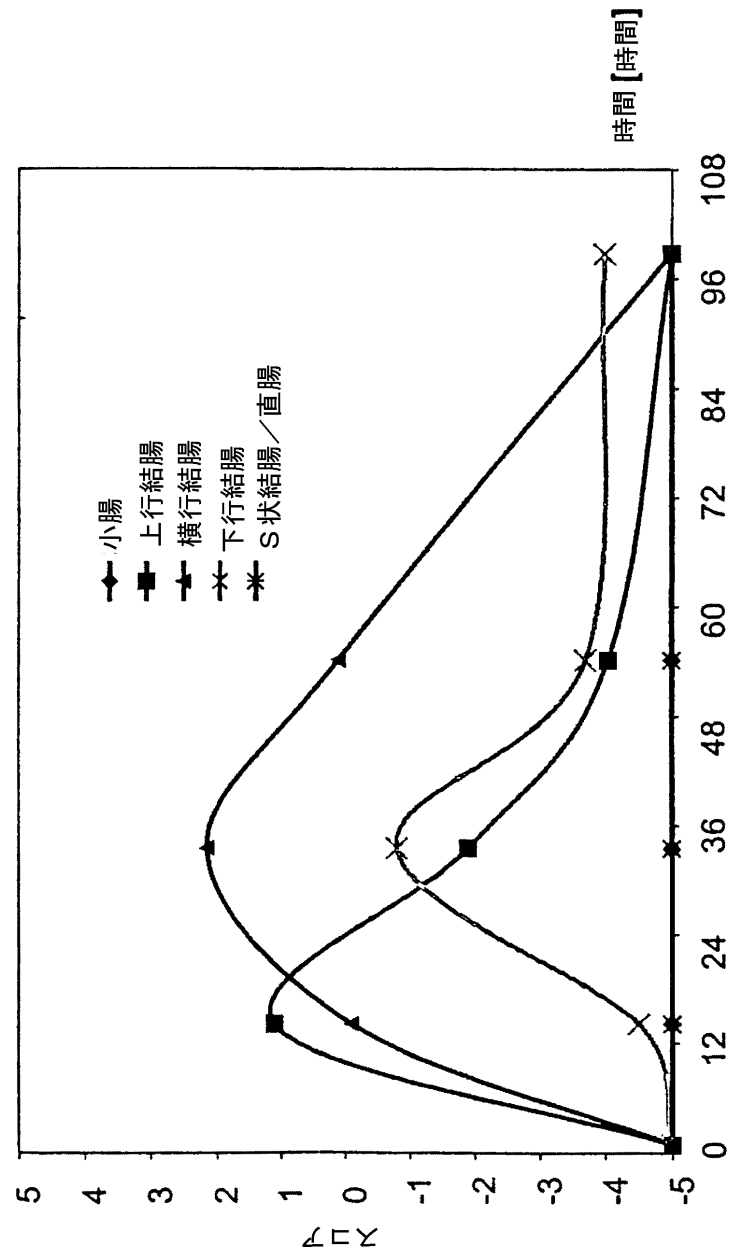


【図2】

FIGURE 2



【図3】



【手続補正書】

【提出日】 平成15年1月7日（2003. 1. 7）

【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】 腸管腔の視覚化に有用な静脈内投与される診断用造影組成物の製造のための、投与される用量の0.5%以上の百分率で肝胆道により排出される造影剤の使用。

【請求項2】 結腸の視覚化のための、請求項1記載の造影剤の使用。

【請求項3】 該視覚化が、生理的条件下で得られる、請求項1又は2記載の造影剤の使用。

【請求項4】 腸管腔の仮想三次元内視鏡的視覚化のための、請求項1又は2記載の造影剤の使用。

【請求項5】 腸管腔の形態の視覚化のための、請求項1又は2記載の造影剤の使用。

【請求項6】 腸管腔の形態的／構造的又は病的な損傷、変性及び／又は変化の視覚化のための、請求項1又は2記載の造影剤の使用。

【請求項7】 機能的異常の視覚化のための、請求項1又は2記載の造影剤の使用。

【請求項8】 該機能的な損傷、変性、変化及び／又は異常が、炎症状態、腹膜炎、過敏性結腸症候群、便秘、ポリープ症、憩室炎、癌性疾患、穿孔及び／又は薬理的処置により引き起こされる、請求項6又は7記載の造影剤の使用。

【請求項9】 手術後の腸管腔の視覚化のための、請求項1記載の造影剤の使用。

【請求項10】 該剤の単回投与による、肝臓、胆管、胆嚢及び腸管腔の複合及び逐次視覚化のための、請求項1又は2記載の造影剤の使用。

【請求項11】 該視覚化が、磁気共鳴映像法により得られる、請求項1～10のいずれか1項記載の造影剤の使用。

【請求項12】 該視覚化が、三次元血管造影シーケンスにより得られる、請求項11記載の造影剤の使用。

【請求項13】 患者が、造影媒体の投与前に、いかなる種類の準備も前処理も受けない、請求項1～12のいずれか1項記載の造影剤の使用。

【請求項14】 該剤が、Gd-BOPTA、Gd-EOB-DTPA及び／又はこれらの生理的に適合性の塩である、請求項11又は12記載の造影剤の使用。

【請求項15】 胆汁輸送速度論の研究における使用に適した診断用組成物の製造のための、請求項1記載の造影剤の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 00/13069
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K49/00		
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) IPC 7 A61K		
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 practical, search terms used) EP0-Internal, WPI Data, BIOSIS, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93 15093 A (UNIV CALIFORNIA) 5 August 1993 (1993-08-05) cited in the application * p.1, 1.3-7; p.13, 1.4-6; claims 57-60 *	1-16
X	WO 93 03351 A (UNIV CALIFORNIA) 18 February 1993 (1993-02-18) cited in the application * p.12, 1.25-26; p.28, 1.22; claims 1-42 *	1-16
Y	US 5 401 493 A (LOHRMANN ROLF ET AL) 28 March 1995 (1995-03-28) * col.7, 1.1-4; col.11, 1.18-22; claims 1-11 *	1-16

	-/--	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 May 2001		Date of mailing of the international search report 05/06/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 eponi, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Uiber, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 00/13069

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93 10821 A (DIBRA SPA ;BRACCO SPA (IT)) 10 June 1993 (1993-06-10) cited in the application * Ex. II, cases A-C, F and G; claims 1-14 * -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 00/13069

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9315093 A	05-08-1993	NONE	
WO 9303351 A	18-02-1993	CA 2115275 A EP 0598837 A JP 7502725 T US 5562894 A US 5914097 A	18-02-1993 01-06-1994 23-03-1995 08-10-1996 22-06-1999
US 5401493 A	28-03-1995	AT 192778 T CA 2158279 A DE 69424424 D DE 69424424 T EP 0707624 A ES 2146256 T JP 8508729 T WO 9422368 A	15-05-2000 13-10-1994 15-06-2000 21-09-2000 24-04-1996 01-08-2000 17-09-1996 13-10-1994
WO 9310821 A	10-06-1993	IT 1252145 B AU 2945492 A EP 0614376 A	05-06-1995 28-06-1993 14-09-1994

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 フォン・テンクーコブリック, ヘンドリック

ドイツ国、48155 ミュンスター、ハウス
ークレーヴェーヴェーク 22

(72)発明者 ラデレフ, ヤニス

ドイツ国、69115 ハイデルベルク、クー
アフェルステン・アンラーゲ 4

Fターム(参考) 4C085 HH07 JJ03 LL01 LL05 LL11

4C096 AA11 AB04 AB08 AC05 DC21

DC25 DC28 DD14 DE02 FC14

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2003519200A5	公开(公告)日	2008-02-14
申请号	JP2001549692	申请日	2000-12-21
[标]申请(专利权)人(译)	伯拉考成像股份公司		
申请(专利权)人(译)	布拉科成像同行Esse品牌		
当前申请(专利权)人(译)	布拉科成像同行Esse品牌		
[标]发明人	クノッピミヒヤエルファウ ギーゼルフレデリック フォンテンクコブリックヘンドリック ラデレフヤニス		
发明人	クノッピ,ミヒヤエル・ファウ ギーゼル,フレデリック フォン・テンク・コブリック,ヘンドリック ラデレフ,ヤニス		
IPC分类号	A61K49/00 A61B5/055 G01R33/28		
CPC分类号	A61K49/103		
FI分类号	A61K49/00.A A61B5/05.383 G01N24/02.B		
F-TERM分类号	4C085/HH07 4C085/JJ03 4C085/LL01 4C085/LL05 4C085/LL11 4C096/AA11 4C096/AB04 4C096/AB08 4C096/AC05 4C096/DC21 4C096/DC25 4C096/DC28 4C096/DD14 4C096/DE02 4C096/FC14		
优先权	MI1999002735 1999-12-29 IT MI2000000193 2000-02-08 IT		
其他公开文献	JP2003519200A JP4798919B2		

摘要(译)

肝胆道用于生产静脉造影剂，可用于可视化肠腔的形态/结构或病理损伤，变性和/或改变，或用于研究胆汁运输动力学 使用被排泄的造影剂。