

(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2008-546798

(P2008-546798A)

(43) 公表日 平成20年12月25日 (2008. 12. 25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/00 A	2 G 0 4 3
A 6 1 B 5/055 (2006.01)	A 6 1 B 5/05 3 8 3	2 G 0 5 9
G 0 1 N 21/64 (2006.01)	G 0 1 N 21/64 F	4 C 0 6 1
G 0 1 N 21/00 (2006.01)	G 0 1 N 21/00 A	4 C 0 8 5
G 0 1 N 21/17 (2006.01)	G 0 1 N 21/17 6 2 0	4 C 0 9 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-518407 (P2008-518407)
 (86) (22) 出願日 平成18年6月21日 (2006. 6. 21)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年2月19日 (2008. 2. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/024373
 (87) 国際公開番号 W02007/002332
 (87) 国際公開日 平成19年1月4日 (2007. 1. 4)
 (31) 優先権主張番号 60/693, 118
 (32) 優先日 平成17年6月21日 (2005. 6. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 595181003
 マリンクロッド・インコーポレイテッド
 Mallinckrodt INC.
 アメリカ合衆国63042ミズーリ州ヘイ
 ゼルウッド、マクドネル・ブールバード6
 75番
 (74) 代理人 100107489
 弁理士 大塩 竹志
 (72) 発明者 ムトゥナダル・ピー・ペリアサミー
 アメリカ合衆国63017ミズーリ州チェ
 スターフィールド、ビッグ・ティンバー・
 レイク14640番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学的イメージング用の造影剤

(57) 【要約】

本発明は、胃腸管中の損傷部位を選択的に同定するための組成物および方法を提供する。より詳しくは、組成物は、1個またはそれ以上の光学的分子を含有するリン酸化および/または硫酸化サッカライド、例えばスクラルファートを含む。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

胃腸管の損傷領域を検出するための組成物であって、胃腸管の損傷または炎症領域に選択的に結合できる、光学的分子を含有するサッカライドまたはその生理的に許容し得る塩を含む、組成物。

【請求項 2】

サッカライド分子が、硫酸化サッカライド、リン酸化サッカライドおよびそれらの組合せ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 3】

サッカライド分子が、スクラルファートおよびスクラルファートの誘導体からなる群から選択される硫酸化サッカライドである、請求項 1 または請求項 2 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

光学的分子が、胃腸管における光学的検出に適し、少なくとも 1 個の光学的染料を含む、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5】

光学的染料が、約 350 ナノメートルないし約 1300 ナノメートルの波長範囲で光を通過、反射または蛍光発光し、胃腸管で見られる条件下で十分に安定である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

光学的染料が、 $-SO_3H$ (スルホン酸)、 $-PO_4H_2$ (リン酸)、 $-COOH$ (カルボン酸) およびそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも 1 個の置換基を含む、請求項 5 に記載の組成物。

20

【請求項 7】

光学的染料が、シアニン、インドシアニン、フタロシアニン、スクアライン、ポリメチン、ピラジン、ローダミン、フルオレセイン並びにこれらの誘導体および類似体からなる群から選択される、請求項 5 または請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

組成物が 2 種またはそれ以上の光学的染料を含む、請求項 4 ないし請求項 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

光学的染料がサッカライドに直接的に結合している、請求項 4 ないし請求項 8 のいずれかに記載の組成物。

30

【請求項 10】

光学的染料が、少なくとも 1 個のキレーター、少なくとも 1 個のリンカーまたは少なくとも 1 個のカップリング部分によりサッカライドに間接的に結合している、請求項 4 ないし請求項 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

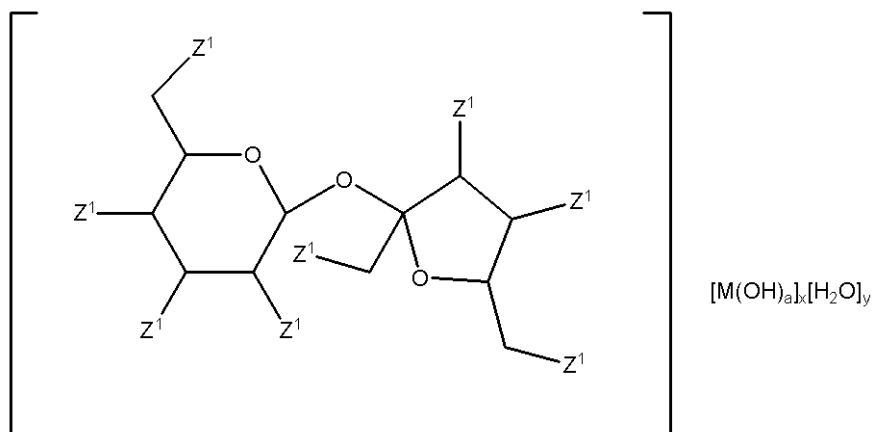
光学的分子およびサッカライドが、全光学的分子の全サッカライドに対するモル比約 0.0001 : 1 ないし約 3 : 1 で存在する、請求項 1 ないし請求項 10 のいずれかに記載の組成物。

40

【請求項 12】

光学的染料で置換されているサッカライドが、

【化 1】



10

[式中、 Z^1 は、光学的染料、 $-OR$ およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され、但し、少なくとも 1 個の Z^1 基は光学的染料であり、少なくとも 1 個の Z^1 基は $-OR$ であり； R は、 $-SO_3M(OH)_b$ 、 $-PO_3M(OH)_b$ 、水素およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され、但し、少なくとも 1 個の R 基は、 $-SO_3M(OH)_b$ または $-PO_3M(OH)_b$ であり； M は、 Al 、 Ca 、 Mg 、 Na 、 K 、 Ba および NH_4 から独立して選択され； a は、 M の原子価であり； b は、 M の原子価引く 1 であり； x は 1 ないし 15 であり；そして、 y は 0 ないし 35 である]

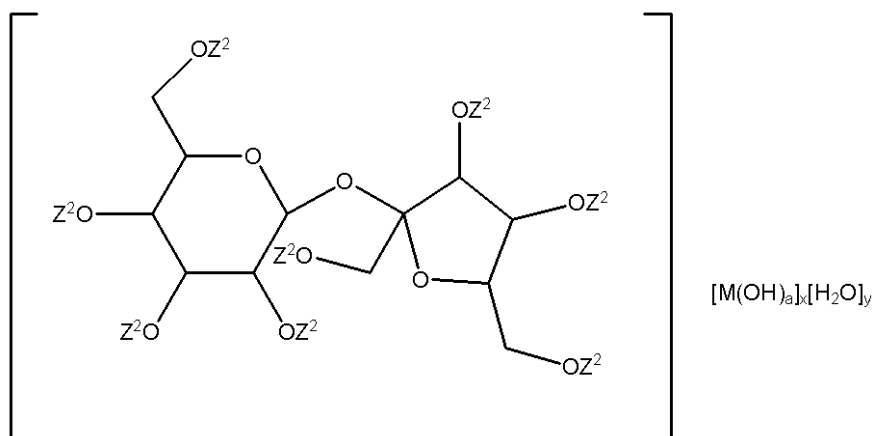
20

を含む、請求項 4 ないし請求項 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 13】

光学的染料で置換されているサッカライドが、

【化 2】



30

[式中、 Z^2 は、光学的染料、 $-R$ 、水素およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され、但し、少なくとも 1 個の Z^2 基は光学的染料であり、少なくとも 1 個の Z^2 基は $-R$ であり； R は、 $-SO_3M(OH)_b$ 、 $-PO_3M(OH)_b$ から独立して選択され； M は、 Al 、 Ca 、 Mg 、 Na 、 K 、 Ba および NH_4 から独立して選択され； a は、 M の原子価であり； b は、 M の原子価引く 1 であり； x は 1 ないし 15 であり；そして、 y は 0 ないし 35 である]

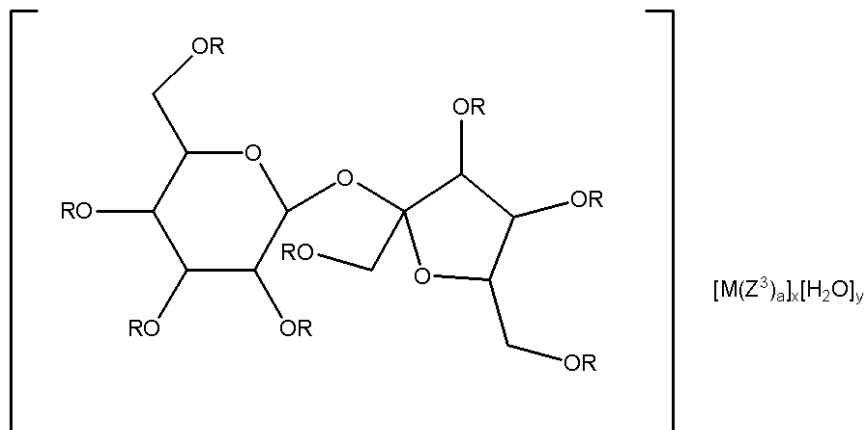
40

を含む、請求項 4 ないし請求項 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 14】

光学的染料で置換されているサッカライドが、

【化 3】



10

〔式中、Rは、 $-SO_3M(Z^3)_b$ 、 $-PO_3M(Z^3)_b$ 、水素およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され、但し、少なくとも1個の-R基は、 $-SO_3M(Z^3)_b$ または $-PO_3M(Z^3)_b$ であり；Mは、Al、Ca、Mg、Na、K、Baおよび NH_4 から独立して選択され； Z^3 は、光学染料、-OHおよびこれらの任意の組合せからなる群から選択され、但し、少なくとも1個の Z^3 基は、光学染料であり；aは、Mの原子価であり；bは、Mの原子価引く1であり；xは1ないし15であり；そして、yは0ないし35である〕

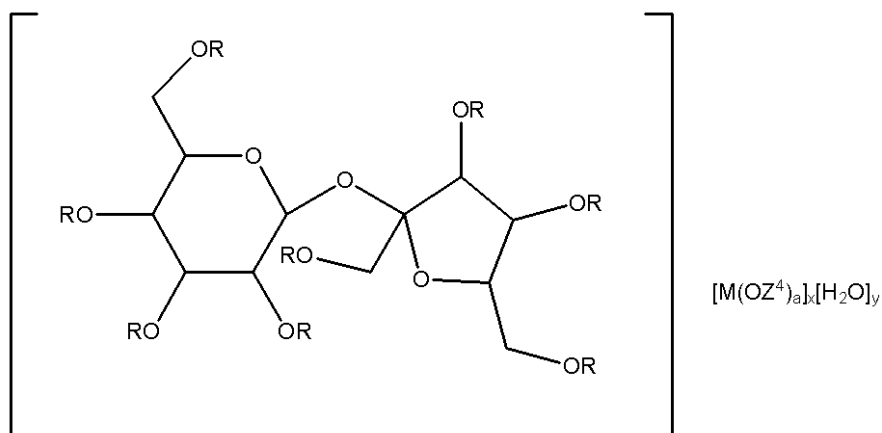
20

を含む、請求項4ないし請求項8のいずれかに記載の組成物。

【請求項15】

光学染料で置換されているサッカライドが、

【化 4】



30

〔式中、Rは、 $-SO_3M(OZ^4)_b$ 、 $-PO_3M(OZ^4)_b$ 、水素およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され、但し、少なくとも1個の-R基は、 $-SO_3M(OZ^4)_b$ または $-PO_3M(OZ^4)_b$ であり；Mは、Al、Ca、Mg、Na、K、Baおよび NH_4 から独立して選択され； Z^4 は、光学染料、水素およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され、但し、少なくとも1個の Z^4 基は光学染料であり；aは、Mの原子価であり、bは、Mの原子価引く1であり、xは1ないし15であり；そして、yは0ないし35である〕

40

を含む、請求項4ないし請求項8のいずれかに記載の組成物。

【請求項16】

光学分子が、光学イメージングに適するナノ粒子、および、生理的に許容し得る粒状物質に封入された光学染料からなる群から選択される生理的に許容し得る粒状物質である、請求項1ないし請求項3のいずれかに記載の組成物。

【請求項17】

光学分子が、量子ドット、SiまたはSi/Geのナノ粒子、適する光学染料を封

50

入して有するナノ粒子からなる群から選択される光学的イメージングに適するナノ粒子である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

ナノ粒子が、硫酸化および／またはリン酸化サッカライドに物理的に封入されているか、または、それにより被覆されている、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

光学的分子が、生理的に許容し得る粒状物質に封入された光学的染料である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 20】

生理的に許容し得る粒状物質がミクロスフェアであり、ミクロスフェアが硫酸化および／またはリン酸化サッカライドに物理的に封入されているか、または、それにより被覆されている、請求項 19 に記載の組成物。

10

【請求項 21】

超常磁性物質、強磁性物質およびそれらの組合せをさらに含む、請求項 1 ないし請求項 20 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 22】

胃腸管の損傷領域の検出方法であって、
請求項 1 ないし請求項 21 のいずれかに記載の組成物を患者に投与すること；および、
検出手段により胃腸管の損傷領域を検出すること、
を含む方法。

20

【請求項 23】

検出手段が、光学的断層撮影法、内視鏡検査、超音波適用、蛍光超音波適用および磁気共鳴画像法からなる群から選択される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

懸濁液約 5 mL ないし約 50 mL につき、光学的染料で置換されているサッカライド分子約 0.001 g ないし約 2 g の量で組成物を投与する、請求項 22 または請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

懸濁液約 5 mL ないし約 50 mL につき、光学的分子を含有する硫酸化および／またはリン酸化サッカライド金属塩マトリックス約 0.001 g ないし約 2 g の量で組成物を投与する、請求項 22 または請求項 23 に記載の方法。

30

【請求項 26】

該検出の少なくとも約 15 分前に組成物を投与する、請求項 22 ないし請求項 25 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

本発明は、一般的に、胃腸管における疾患または損傷部位を選択的に同定するための組成物および方法に関する。より具体的には、本発明は硫酸化および／またはリン酸化サッカライドまたはそれらの生理的に許容し得る塩に関し、より詳しくは、少なくとも 1 個の光学的分子で標識されているか、またはそれを含む、ポリ硫酸化および／またはポリリン酸化サッカライド金属塩、例えばスクラルファート、およびこれらの光学的分子を含む硫酸化および／またはリン酸化サッカライドの、胃腸管の潰瘍を同定するための使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

胃の潰瘍および病変の診断は、一般的に、胃および胃腸管の可視化を必要とする。潰瘍および病変の診断に伴う特定の問題は、胃腸管の内壁の炎症または潰瘍のある領域を、潰瘍のない健康な部位と区別することに関する。現在の診断方法は、潰瘍が存在するときに

50

必ずしもその存在を同定し得ず、そして患者の不快感を伴い得る。そのような誤診は、いずれ胃腸管の問題を悪化させ得る。

【 0 0 0 3 】

問題の領域を同定するために利用される 1 つの一般的な診断方法は、内視鏡検査である。食道胃十二指腸内視鏡検査 (E G D) と呼ばれる上部内視鏡検査は、医師が食道、胃および上部十二指腸の内壁を視覚的に調べることを可能にする。典型的には小型カメラも含む、細い、可撓性のある、光源付きのチューブを、口を通し咽頭に下げて挿入する。内視鏡は、食道、胃および十二指腸の内側の画像を伝達し、医師が、他の方法では容易に同定し得ない炎症または出血などの異常を見ることを可能にする。内視鏡は、典型的には、
x 線イメージングなどの他のイメージング技法よりも正確であるが、内視鏡検査は、この
方法の侵襲的性質に起因する患者の不快感、および、鎮静剤および鎮痛剤を使用する必要
性を含む、いくつかの欠点を有する。E G D を受ける患者は、咽頭痛および起こり得る胃
の内壁の出血および穿孔のリスクにも苦しみ得る。

10

【 0 0 0 4 】

X 線も胃潰瘍の診断に使用され得る。典型的には、放射線不透過性物質などの x 線造影剤を x 線に先立ち経口投与し、コントラストを高める。x 線造影剤は、一般的に、水溶性ヨウ素化合物である。これらの化合物中のヨウ素は x 線を遮断するので、胃などの x 線を当てようとする領域におけるヨウ素の蓄積または局在は、x 線写真の形成に必要とされる胃と他の組織との間のコントラストをもたらす。このコントラストは、医師が胃の問題
および異常を可視化することを可能にする。

20

【 0 0 0 5 】

ヨウ素化合物に加えて、硫酸バリウムは、胃腸管系の x 線検査に繁用される。他の x 線造影剤と同様に、硫酸バリウムは経口投与され得、上部胃腸管を覆い、それを x 線不透過性にする。次いで、食道、胃および / または十二指腸を評価し得る。

【 0 0 0 6 】

硫酸バリウムおよび他の x 線造影剤の使用には、いくつかの欠点がある。例えば、経口投与されると、硫酸バリウムは必ずしも胃腸の粘膜全体を被覆するわけではなく、胃潰瘍を正しく診断し損なう結果をもたらし得る。さらに、硫酸バリウムのチョーク質は、患者にとって摂取を不快かつ不愉快なものにし得、硫酸バリウムの摂取は、便秘、下痢または痙攣を引き起こし得る。

30

【 0 0 0 7 】

胃腸管のイメージングおよび潰瘍の検出の他の方法は、胃腸管の潰瘍領域に選択的に結合するスクラルファートなどの硫酸化糖類の使用を伴う。スクラルファートを使用する胃腸のイメージング技法のいくつかの例が、出典明示により全体を本明細書の一部とする米国特許第 4, 8 5 1, 2 0 9 号および米国特許第 5, 0 2 3, 0 7 2 号に記載されている。米国特許第 4, 8 5 1, 2 0 9 号は、胃腸領域のシンチグラフィ的イメージングにおけるテクネチウム - 9 9 m (T c - 9 9 m) で標識されたスクラルファートおよびカリウムスクロースサルフェートの使用を記載している。米国特許第 5, 0 2 3, 0 7 2 号は、常磁性、超常磁性または強磁性イオンまたは粒子で標識されたスクラルファートおよびカリウムスクロースサルフェート分子を記載している。標識されたスクラルファートは、胃腸領域の
磁気共鳴画像法 (M R I) において使用し得る。

40

【 0 0 0 8 】

胃腸管を評価するための他の方法は、多数の可能な診断および治療的応用がある比較的新しい技術である、生体医療光学である。イメージングでは、生体医療光学は、C T 撮影法、磁気共鳴画像法および核医学などの現在のイメージング技法と比較して、いくつかの好都合な特徴を有し得る。いくつかの利点には、(1) 少量の造影剤しか必要としないこと ; (2) 非放射性エネルギー源の使用 ; および (3) 比較的安価な装置の使用が含まれる。

【 0 0 0 9 】

胃腸管のイメージングおよび分析に利用可能な数々のイメージング剤および方法がある

50

が、患者の不快感を伴わずに迅速で正確な評価を提供できるイメージング剤および方法の必要性は存続している。イメージング剤が高いコントラストと胃腸管の潰瘍領域への特異的標的化を提供できれば、有利であろう。

【発明の開示】

【0010】

発明の要旨

本発明は、胃腸管の疾患または損傷部位を選択的に同定するための組成物および方法に関する。より具体的には、本発明は、少なくとも1個の光学的分 tửを含む、硫酸化および/またはリン酸化サッカライドまたはそれらの生理的に許容し得る塩、より詳しくは、ポリ硫酸化および/またはポリリン酸化されたサッカライド金属塩、例えばスクラルファート、並びに、少なくとも1個の光学的分 tửを含む硫酸化および/またはリン酸化サッカライドまたはそれらの生理的に許容し得る塩の、胃腸管の胃潰瘍を同定するための使用に関する。光学的分 tửを含有するサッカライドのクラスの化合物およびそれらの誘導体が胃潰瘍および胃腸管の病変に選択的に結合する能力は、様々な光学的分 tửを検出技法を使用する潰瘍および病変の可視化を可能にする。

10

【0011】

発明の詳細な説明

本発明によると、胃腸管に導入するとその潰瘍および/または炎症部位に選択的に結合すると知られているある種のサッカライド分子を、少なくとも1個の光学的分 tửで置換して、胃腸管の炎症または潰瘍部位を特異的に標的化および画像化するのに使用できる光学的分 tửイメージング剤を産生し得ることが見出された。本明細書で使用する時、「光学的分 tử」は、胃腸管における光学的分 tửの検出に適する光学的分 tử染料、ナノ粒子、および、生理的に許容し得る粒状物質中に封入された光学的分 tử染料を意味する。適するものとして、硫酸化および/またはリン酸化サッカライドに化学的に導入された光学的分 tử染料を本明細書において主に論ずるが、硫酸化および/またはリン酸化サッカライドに物理的に導入され、胃腸管中で光学的分 tửに検出できる、適するナノ粒子（量子ドットを含む）、または、生理的に許容し得る粒状物質に封入された光学的分 tử染料を、本発明に従って使用し、適する光学的分 tửイメージング用造影剤を産生できることを理解すべきである。本明細書で使用する時、「置換」は、サッカライド分子への化合物または分子の化学的分 tử導入を意味する。本明細書で本発明のサッカライドについて使用する時、用語「分子」および「化合物」は、互換的に使用する。置換が起こり得るサッカライド化合物上の特定部位は、後述する。光学的分 tửをサッカライド化合物に化学的分 tửまたは物理的に導入することにより、現在使用されている他の組成物および方法よりも信頼でき、侵襲性の低い、安全な組成物および方法を使用して、胃腸管の疾患または損傷部位を正確に同定することが可能である。

20

30

【0012】

本発明の光学的分 tửイメージング剤は、少なくとも1個の光学的分 tửを含有する（例えば、少なくとも1個の光学的分 tử染料で置換されている）サッカライド分子を含み、胃腸管中で光学的分 tửに検出され得る。サッカライド分子は、胃腸管の潰瘍および/または炎症部位に選択的に結合する、任意の生理的に許容し得る置換サッカライドまたはそれらの生理的に許容し得る塩であり得る。好ましくは、サッカライド分子は、硫酸化および/またはリン酸化サッカライドまたはそれらの生理的に許容し得る塩である。本明細書で使用する時、用語「硫酸化サッカライド」または「サッカライドサルフェート」は、互換的に使用され、1個またはそれ以上の硫酸基を含むサッカライド分子を表す。同様に、用語「リン酸化サッカライド」または「サッカライドホスフェート」は、互換的に使用され、1個またはそれ以上のリン酸基を含むサッカライド分子を表す。好ましくは、硫酸化および/またはリン酸化サッカライドは、ポリ硫酸化および/またはポリリン酸化されている、即ち、2個またはそれ以上の硫酸および/またはリン酸基を有する。

40

【0013】

本発明の光学的分 tửイメージング剤において使用し得るサッカライド自体には、モノサッカライドおよびポリサッカライドが含まれる。本明細書で使用する時、用語ポリサッカラ

50

イドは、ジサッカライド並びにトリ - 、テトラ - およびオリゴサッカライドを包含すると意図する。適するサッカライドの例には、フルクトース、グルコース、リボース、マンノース、ラクトース、マルトース、スクロース、エリスロース、トレオース、アラビノース、デオキシリボース、セロピオース、トレハロース、メレジトースおよびスタキオースなど、またはこれらの任意の組合せが含まれる。好ましくは、サッカライドはジサッカライドである。現在好ましいジサッカライドは、スクロース、ラクトースまたはマルトースである。より好ましくは、ジサッカライドはスクロースである。従って、本発明の光学的イメージング組成物は、置換モノサッカライド、置換ポリサッカライドまたはこれらの組合せを含み得る。胃腸管の疾患および / または炎症部位に選択的に結合する任意の置換サッカライドが、本発明における使用に適し得る。

10

【 0 0 1 4 】

従って、本発明のサッカライドは、(1) モノ - またはポリ - 硫酸化されたサッカライド ; (2) モノ - またはポリ - リン酸化されたサッカライド ; (3) リン酸化および硫酸化されたサッカライド (即ち、硫酸化 - リン酸化サッカライド)、(4) 胃腸管の潰瘍および / または炎症部位に選択的に結合する、任意の他の生理的に許容し得る置換サッカライド ; および (5) これらの混合物を含み得る。一般に、本発明で使用する硫酸化および / またはリン酸化サッカライド分子は、炎症および潰瘍部位などの胃腸管の損傷部位に、健康な部位よりも高い親和性で結合する。この親和性は、硫酸化および / またはリン酸化サッカライド分子に化学的または物理的に導入された光学的分子が胃腸管中の損傷部位に特異的に標的化されることを可能にし、かくして、検査中の潰瘍検出を高める。

20

【 0 0 1 5 】

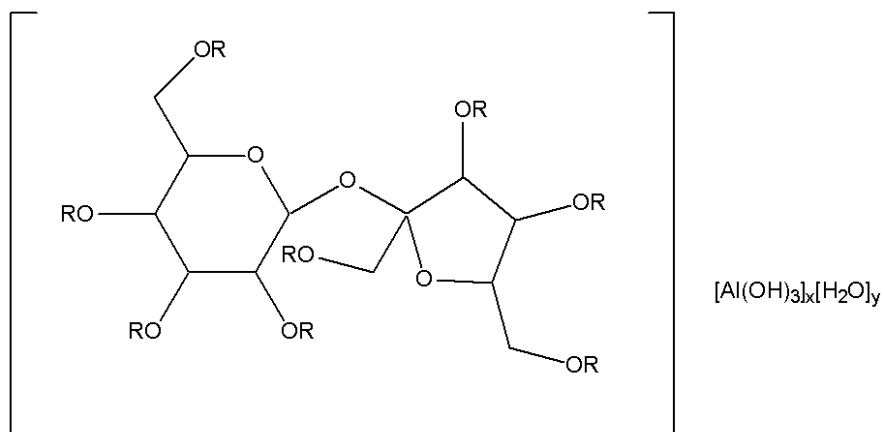
有利には、これらのサッカライドの生理的に許容し得る塩を本発明で使用し得る。生理的に許容し得る塩には、適する塩基と形成される塩が含まれる。そのような適する塩の例は、アルカリ金属 (例えば、ナトリウムおよびカリウム)、アルカリ土類金属 (例えば、カルシウム、マグネシウムおよびバリウム)、アルミニウム、アンモニウム (NH_4^+) の塩およびこれらの組合せである。例えば、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、バリウムなどのサッカライド金属塩、または任意の他の生理的に許容し得る塩およびそれらの組合せを使用し得る。ある実施態様では、塩は、アルミニウム塩である。

30

【 0 0 1 6 】

他の実施態様では、サッカライドは、ポリ硫酸化ジサッカライドアルミニウム塩である。そのようなサッカライドの一例は、スクラルファート (α - D - グルコピラノシド、 β - D - フルクトフラノシル - 、オクタキス - (硫酸水素塩)、アルミニウム錯体) である。スクラルファート (CARAFATE (登録商標)、Hoechst Marion Roussel として購入できる) は、式 (1) を有する硫酸化スクロースの塩基性アルミニウム錯体である :

【 化 1 】



40

式中、R は - $\text{SO}_3\text{Al}(\text{OH})_2$ であり ; x は 8 ないし 10 であり ; そして、y は 2 2 ないし 3 1 である。

50

【 0 0 1 7 】

スクラルファートは、消化性、十二指腸および幽門前の潰瘍、胃炎、逆流性食道炎および他の胃腸の過敏症の処置に使用される。胃腸の問題の治癒を加速するスクラルファートの能力の正確なメカニズムはまだ完全には定められていないが、スクラルファートは、胃腸管において、潰瘍のない領域よりも潰瘍のある領域に選択的に結合することが知られている。特に、ヒトにおいて、潰瘍のない粘膜よりも約 6 ないし 7 倍多くのスクラルファートが潰瘍のある胃粘膜に結合すると示された。

【 0 0 1 8 】

スクラルファートは、潰瘍部位でタンパク質性滲出物に付着し、酸、ペプシンまたは胆汁酸塩に対する保護障壁を形成することにより、胃および消化性の潰瘍のある組織を被覆する。この保護障壁は、損傷部位をさらなる攻撃から遮断することにより、潰瘍のある胃の組織の治癒を助長すると考えられる。スクラルファートは、また、胃の分泌物から酸、ペプシンおよび胆汁酸塩を奪うことにより、そして、血管再生および潰瘍のある粘膜組織の再生を促進することにより、抗潰瘍効果を発揮し得る。

10

【 0 0 1 9 】

本発明は、硫酸化および / またはリン酸化サッカライドを、適する光学的分子と組み合わせ、胃腸管の炎症または潰瘍部位を特異的に標的化および画像化するために使用できる光学的イメージング剤を産生する。スクラルファートおよび関連構造に関して主に論ずるが、胃腸の潰瘍のある粘膜または他の胃腸の疾患に対する結合特異性を有する任意のサッカライド組成物を本発明に従って化学的に改変し、適する光学的イメージング用造影剤を産生できることを理解すべきである。他の適する化合物には、上記のものに加えて、例えば、他の生理的に許容し得るポリ硫酸化および / またはポリリン酸化サッカライド金属塩およびスクラルファートの誘導体などが含まれ得る。

20

【 0 0 2 0 】

硫酸化および / またはリン酸化サッカライド分子への置換または付加に適する染料は、光学的染料である。本明細書で使用する時、用語「光学的染料」は、約 350 ナノメートルないし約 1300 ナノメートルの波長範囲で光を通過、反射または蛍光発光し、胃腸管で見られる条件下で、例えば酸性条件下の水性の系で、十分に安定である染料を意味する。本明細書で使用する時、「十分に安定である」は、本発明の光学的イメージング剤の患者への投与および光学的画像の取得を可能にするのに十分な時間にわたり安定であることを意味する。例えば、上部胃腸管でイメージングするには、十分に安定な光学的染料は、約 30 分間ないし 4 時間、より詳細には約 30 分間ないし 2 時間にわたり、上部胃腸管の pH 条件下で安定である（例えば、 $\text{pH} < 5$ 、好ましくは $\text{pH} < 3$ で安定）。本発明の光学的染料は、好ましくは、第 1 級アミン、第 2 級アミン、アルデヒドまたはケトン基で置換されている脂肪族鎖または基を含有しない。本明細書に記載され、硫酸化および / またはリン酸化サッカライド分子に結合している光学的染料は、例えば、様々な光学的断層撮影、内視鏡検査、超音波および蛍光超音波 (sonofluorescence) 的応用などの様々な光学的イメージング技法を使用して、胃腸管の潰瘍および炎症部位が検出されることを可能にする。

30

【 0 0 2 1 】

本発明に従って、当分野で知られている任意の適する光学的染料またはそれらの誘導体を、硫酸化および / またはリン酸化サッカライドと組み合わせ使用し得る。ある実施態様では、本発明に従って適する光学的染料分子は、 $-\text{SO}_3\text{H}$ (スルホン酸)、 $-\text{PO}_4\text{H}_2$ (リン酸)、 $-\text{COOH}$ (カルボン酸) およびこれらの組合せから選択される少なくとも 1 個の置換基を含む。好ましい実施態様では、光学的染料分子は、これらの酸置換基の少なくとも 2 個を含む。光学的染料分子が少なくとも 2 個の酸置換基を含むならば、酸置換基の少なくとも 2 個は、光学的染料構造中で相互に近接していることもある。相互に近接している酸置換基は、二価または三価の金属イオンとの安定な塩の形成を可能にし得ると考えられる。本発明の光学的染料分子は、低い毒性を有すると考えられる。2 個またはそれ以上のスルホン酸基を含有する光学的染料分子またはそれらの塩の例は、出典明示

40

50

により全体を本明細書の一部とする米国特許第 6,329,531 号に記載されている。3 個またはそれ以上のスルホン酸基を含有する光学的染料分子の例は、出典明示により全体を本明細書の一部とする WO 01/43781 に記載されている。1 個またはそれ以上の -SO₃H または -PO₄H₂ 基を含有し、本発明による光学的染料の他の要件に合致する食用染料およびも、本発明における使用に適し得る。

【0022】

例えば、適する光学的染料には、シアニン類、インドシアニン類（インドシアニングリーンなど）、フタロシアニン類、スクアライン（squaraine）類、ポリメチン（polymethine）類、ピラジン類、ローダミン類、フルオレセイン類並びにこれらの誘導体および類似体が含まれる。

10

【0023】

これらおよび他の適する光学的染料の例が当分野で知られている。例えば、適するシアニンおよび/またはインドシアニン染料は、米国特許第 6,180,085 号；米国特許第 6,180,087 号；米国特許第 5,453,505 号；米国特許第 6,258,340 号；米国特許出願公開番号 2003/0180221；WO 00/16810；および WO 01/43781 に記載されており、全て出典明示により全体を本明細書の一部とする。他の適する光学的染料は、米国特許第 6,277,841 号；および米国特許第 6,540,981 号に記載されており、全て出典明示により全体を本明細書の一部とする。上記で列挙した特許および公開特許出願の各々で開示された染料のいずれが適する本発明の光学的染料であるかは、本発明の説明に基づき、当業者には容易に理解できるであろう。

20

【0024】

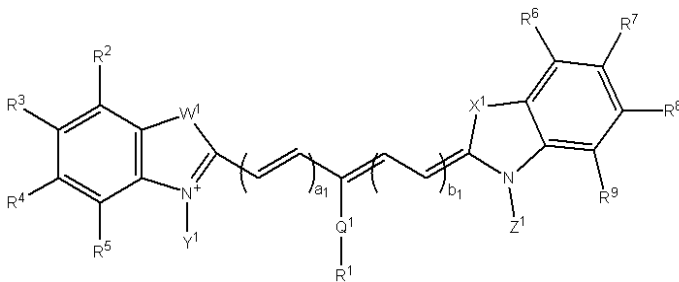
本発明の光学的染料の製造は、当業者に周知の常套の方法を使用して行うことができる。例えば、WO 01/43781 などの上記の特許および公開出願を、そこで教示されている光学的染料の製造方法の説明について参照せよ。

【0025】

ある実施態様では、硫酸化および/またはリン酸化サッカライドに導入するための光学的染料は、米国特許第 6,180,087 号および第 6,180,085 号に記載のものなどの、シアニン染料、インドシアニン染料またはこれらの誘導体である。ある実施態様では、シアニン染料は、一般式（2）の染料である：

30

【化 2】



式中、 a_1 および b_1 は、0 ないし 5 の範囲にあり； W^1 および X^1 は、同一であっても異なってもよく、 $-CR^{10}R^{11}$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{12}$ 、 $-S-$ および $-Se$ からなる群から選択され； Q^1 は、単結合であるか、または、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-Se-$ および $-NR^{13}$ からなる群から選択され； Y^1 および Z^1 は、同一であっても異なってもよく、 $-(CH_2)_c-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_c-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_c-PO_4H_2$ 、 $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_d-CH_2-CO_2H$ 、 $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_d-CH_2-SO_3H$ 、 $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_d-CH_2-PO_4H_2$ 、 $-(CH_2)_g-N(R^{14})-(CH_2)_h-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_g-N(R^{14})-(CH_2)_h-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_g-N(R^{14})-(CH_2)_h-PO_4H_2$ 、 $-(CH_2)_I-N(R^{15})-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_j-CH_2-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_I-N(R^{15})-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_j-CH_2-SO_3H$ および $-(CH_2)_I-N(R^{15})-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_j-$

40

50

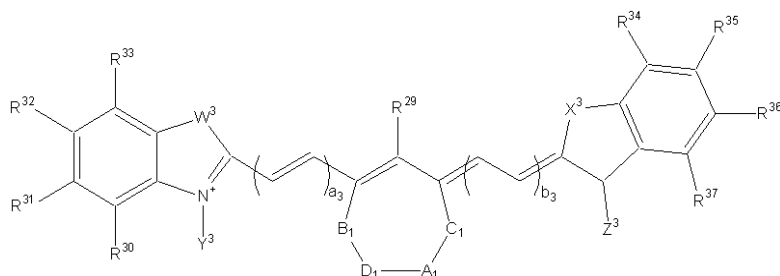
j - CH_2 - PO_4H_2 からなる群から選択され； R^1 および R^{10} ないし R^{15} は、同一であっても異なってもよく、水素、 $\text{C}1 - \text{C}10$ アルキル、 $\text{C}1 - \text{C}10$ アリール、 $\text{C}1 - \text{C}10$ アルコキシル、 $\text{C}1 - \text{C}10$ ポリアルコキシアルキル、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2)_c - \text{CH}_2 - \text{OH}$ 、 $\text{C}1 - \text{C}20$ ポリヒドロキシアルキル、 $\text{C}1 - \text{C}10$ ポリヒドロキシアリール、 $-(\text{CH}_2)_d - \text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_d - \text{SO}_3\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_d - \text{PO}_4\text{H}_2$ 、 $-\text{CH}_2 - (\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2)_e - \text{CH}_2 - \text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2 - (\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2)_e - \text{CH}_2 - \text{SO}_3\text{H}$ および $-\text{CH}_2 - (\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2)_e - \text{CH}_2 - \text{PO}_4\text{H}_2$ からなる群から選択され； c 、 e 、 g 、 h および i は、1 ないし 10 の範囲にあり； d 、 f および j は、1 ないし 100 の範囲にあり；そして、 R^2 ないし R^9 は、同一であっても異なってもよく、水素、 $\text{C}1 - \text{C}10$ アルキル、 $\text{C}1 - \text{C}10$ アリール、ヒドロキシル、 $\text{C}1 - \text{C}10$ ポリヒドロキシアルキル、 $\text{C}1 - \text{C}10$ アルコキシル、シアノ、ニトロ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{PO}_4\text{H}_2$ およびハロゲンからなる群から選択される。

10

【0026】

他の実施態様では、シアニン染料は、一般式(3)の染料である：

【化3】



20

式中、 a_3 および b_3 は、 a_1 および b_1 と同様に定義され； W^3 および X^3 は、 W^1 および X^1 と同様に定義され； Y^3 は、 Y^1 と同様に定義され； Z^3 は、 Z^1 と同様に定義され； A_1 は、単結合または二重結合であり； A_1 が単結合であるならば、 B_1 および C_1 は、同一であっても異なってもよく、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{Se}-$ 、 $-\text{P}-$ および $-\text{NR}^{38}$ からなる群から選択され、 D_1 は、 $-\text{CR}^{39}\text{R}^{40}$ および $-\text{C}=\text{O}$ からなる群から選択され； A_1 が二重結合であるならば、 B_1 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{Se}-$ 、 $-\text{P}-$ および $-\text{NR}^{38}$ からなる群から選択され、 C_1 は窒素または $-\text{CR}^{41}$ であり、 D_1 は $-\text{CR}^{42}$ であり； R^{29} ないし R^{37} は、水素、 $\text{C}1 - \text{C}10$ アルキル、 $\text{C}1 - \text{C}10$ アリール、ヒドロキシル、親水性ペプチド、 $\text{C}1 - \text{C}10$ ポリヒドロキシアルキル、 $\text{C}1 - \text{C}10$ アルコキシル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{PO}_4\text{H}_2$ 、シアノ、ニトロおよびハロゲンからなる群から選択され； R^{38} ないし R^{42} は、同一であっても異なってもよく、水素、 $\text{C}1 - \text{C}10$ アルキル、 $\text{C}1 - \text{C}10$ アリール、 $\text{C}1 - \text{C}10$ アルコキシル、 $\text{C}1 - \text{C}10$ ポリアルコキシアルキル、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2)_c - \text{CH}_2 - \text{OH}$ 、 $\text{C}1 - \text{C}20$ ポリヒドロキシアルキル、 $\text{C}1 - \text{C}10$ ポリヒドロキシアリール、 $-(\text{CH}_2)_d - \text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_d - \text{SO}_3\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_d - \text{PO}_4\text{H}_2$ 、 $-\text{CH}_2 - (\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2)_e - \text{CH}_2 - \text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2 - (\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2)_e - \text{CH}_2 - \text{SO}_3\text{H}$ および $-\text{CH}_2 - (\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2)_e - \text{CH}_2 - \text{PO}_4\text{H}_2$ からなる群から選択され； c 、 e 、 g 、 h および i は、1 ないし 10 の範囲にあり； d 、 f および j は、1 ないし 100 の範囲にあり； R^{43} および R^{44} は、同一であっても異なってもよく、水素、 $\text{C}1 - \text{C}10$ アルキルおよび $\text{C}1 - \text{C}10$ アリールからなる群から選択されるか、または、一体となって1個またはそれ以上の酸素、窒素または硫黄原子を含有していることもある5、6または7員の複素環式環を形成している。

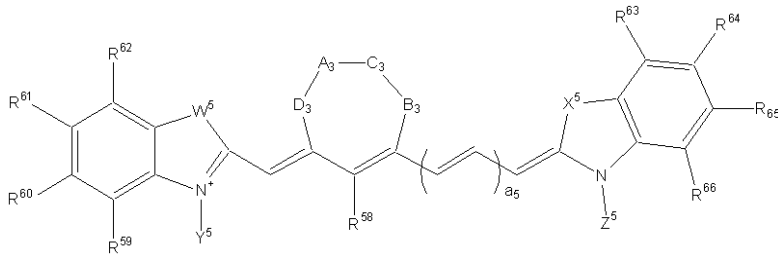
30

40

【0027】

また他の実施態様では、シアニン染料は、一般式(4)の染料である：

【化 4】

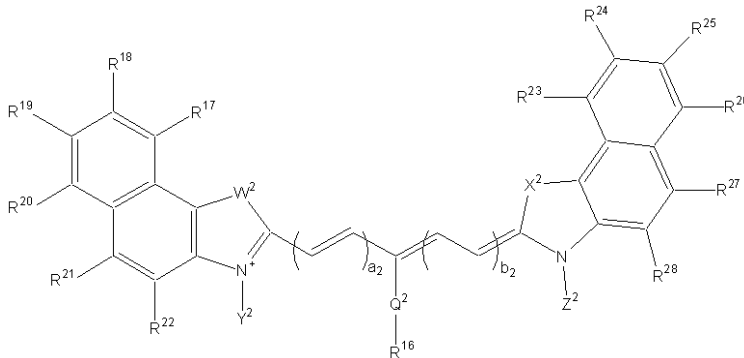


式中、 a_5 は、 a_1 と同様に定義され； W^5 および X^5 は、 W^1 および X^1 と同様に定義され； Y^5 は、 Y^1 と同様に定義され； Z^5 は、 Z^1 と同様に定義され； A_3 は、 A_1 と同様に定義され； B_3 、 C_3 および D_3 は、 B_1 、 C_1 および D_1 と同様に定義され；そして、 R^{58} ないし R^{66} は、 R^{29} ないし R^{37} と同様に定義される。

【0028】

本発明で使用される光学的染料は、インドシアニン染料、例えば、インドシアニングリーンであってもよい。インドシアニン染料は、米国特許第 6,180,087 号および第 6,180,085 号に記載のものなどのインドシアニン染料であり得る。例えば、ある実施態様では、インドシアニン染料は、一般式 (5) の染料である：

【化 5】



式中、 a_2 および b_2 は、 a_1 および b_1 と同様に定義され； W^2 および X^2 は、 W^1 および X^1 と同様に定義され； Q^2 は、 Q^1 と同様に定義され； R^{16} および R^{10} ないし R^{15} は、 R^1 および R^{10} ないし R^{15} と同様に定義され； Y^2 は、 Y^1 と同様に定義され； Z^2 は、 Z^1 と同様に定義され；そして、 R^{17} ないし R^{28} は、 R^2 ないし R^9 と同様に定義される。

【0029】

ある特別な実施態様では、本明細書に記載の硫酸化および/またはリン酸化サッカライド分子は、1 個より多い光学的染料で置換されていてもよい。胃腸管の損傷領域に対する硫酸化および/またはリン酸化サッカライド分子（スクラルファートおよびその前駆体および誘導体など）の特異性のために、検出には少量の光学的染料しか必要とされない。これは、少量の染料の使用は、患者に対する染料の毒性のリスクを低下させるので、特に有利である。

【0030】

句「光学的染料で置換されているサッカライドサルフェート組成物」または「光学的染料で置換されている硫酸化サッカライド組成物」は、本明細書において互換的に使用され、硫酸化サッカライド上の 1 個またはそれ以上の位置で少なくとも 1 個の光学的染料により置換されている少なくとも 1 個の硫酸化サッカライド分子を含む組成物を表す。同様に、句「光学的染料で置換されているサッカライドホスフェート組成物」または「光学的染料で置換されているリン酸化サッカライド組成物」は、本明細書において互換的に使用され、リン酸化サッカライド上の 1 個またはそれ以上の位置で少なくとも 1 個の光学的染料により置換されている少なくとも 1 個のリン酸化サッカライド分子を含む組成物を表す。十分な量の硫酸化および/またはリン酸化サッカライド分子が胃腸管の損傷領域の検出を

10

20

30

40

50

可能にするように置換されている限り、組成物中の全ての硫酸化および／またはリン酸化サッカライド分子が光学的染料で置換されている必要はない。

【0031】

検出に必要とされる光学的分子、特に光学的染料の量は、選択される光学的分子および使用される光学的検出技法によって異なり、当業者により容易に決定し得る。例えば、光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド組成物中の光学的染料の量は、全光学的染料の全硫酸化および／またはリン酸化サッカライドに対するモル比として特定し得、約0.0001：1ないし約3：1、0.001：1ないし約1：1、約0.002：1ないし約1：1、そして約0.005：1ないし約0.5：1の範囲にあり得る。例えば、光学的染料0.01モルをスクラルファート1モルと反応させ、光学的染料で置換されたスクラルファートを、光学的染料のスクラルファートに対するモル比約0.01：1で含む組成物を産生し得る。本発明の組成物は、1個の位置で光学的染料により置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド分子、複数の位置で光学的染料により置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド分子、非置換の硫酸化および／またはリン酸化サッカライド分子、およびこれらの組合せを含み得る。

10

【0032】

本発明の光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド組成物は、場合により、1種より多い光学的染料を含み得る。そのような組成物は、有利なことに、複数の検出方法を使用して胃腸管の損傷領域を検出することを可能にし得る。ある実施態様では、光学的染料は、シアニン染料およびインドシアニン染料からなる群から選択される。

20

【0033】

例えば、ある実施態様では、2種またはそれ以上の光学的染料を含む光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド組成物は、2種またはそれ以上の光学的染料を、硫酸化および／またはリン酸化サッカライドと反応させることにより製造し得る。得られる組成物は、1個のみの光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド分子、2個またはそれ以上の光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド分子、非置換の硫酸化および／またはリン酸化サッカライド分子およびこれらの組合せを含み得る。あるいは、2種またはそれ以上の光学的染料を含む光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド組成物は、各光学的染料を硫酸化および／またはリン酸化サッカライド分子と別々に反応させ、各染料を含む光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド組成物を産生し、得られる組成物を組み合わせて2個またはそれ以上の光学的染料を含む光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライドを産生することにより製造し得る。ある実施態様では、光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド組成物は、全光学的染料の全硫酸化および／またはリン酸化サッカライドに対するモル比を、約0.0001：1ないし約3：1、0.001：1ないし約1：1、約0.002：1ないし約1：1および約0.005：1ないし約0.5：1の範囲内に有する。

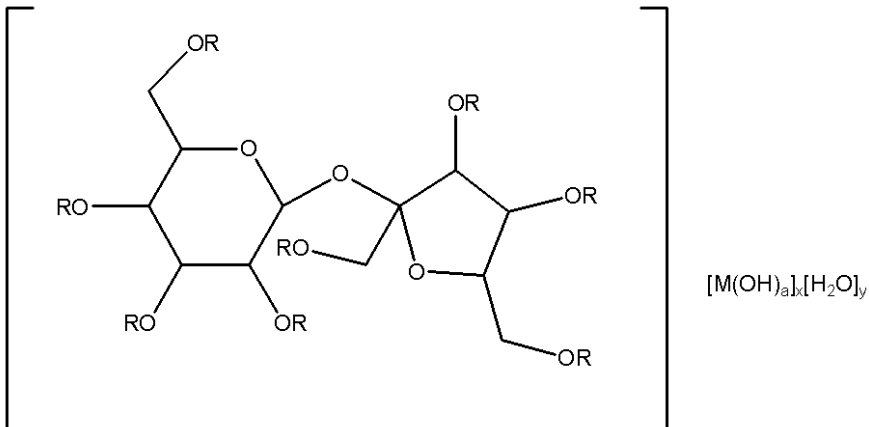
30

【0034】

上記の光学的染料を、本発明に従い、硫酸化および／またはリン酸化サッカライド分子に、分子上の1個またはそれ以上の位置で導入または置換し得る。ある実施態様では、光学的染料を、一般式(6)を有するサッカライドに導入する：

40

【化 6】



10

式中、Rは、 $-SO_3M(OH)_b$ 、 $-PO_3M(OH)_b$ 、水素およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され、但し、少なくとも1個の-R基は $-SO_3M(OH)_b$ または $-PO_3M(OH)_b$ であり；Mは、Al、Ca、Mg、Na、K、BaおよびNH₄からなる群から独立して選択され；aは、Mの原子価であり（例えば、MがAlであるならば、 $a=3$ ；MがMgであるならば、 $a=2$ ；MがNaであるならば、 $a=1$ 、など；aは1ないし3である）、bは、Mの原子価引く1であり（bは0ないし2である）、xは1ないし15であり；そして、yは0ないし35である。従って、ある分子において、全てのR基は $-SO_3M(OH)_b$ であり得、全てのR基は $-PO_3M(OH)_b$ であり得、または、R基は、 $-SO_3M(OH)_b$ および/または $-PO_3M(OH)_b$ および/または水素の組合せであり得、但し、少なくとも1個のR基は、 $-SO_3M(OH)_b$ または $-PO_3M(OH)_b$ である。

20

【0035】

光学的染料は、下記で例示説明する通り、様々な位置でサッカライドを置換してよい。式6は、スクロースをベースとする硫酸化および/またはリン酸化ジサッカライドのみを包含することが留意される。しかしながら、既に論じた通り、硫酸化および/またはリン酸化サッカライドは、胃腸管の損傷および/または炎症領域に選択的に結合するいかなるサッカライドであってもよく、リン酸化および/または硫酸化モノサッカライドおよび他のポリサッカライドを含み得る。結果的に、他の適するサッカライドに同様の置換を行い得るので、以下の光学的染料の置換の議論は、限定するものではなく例示的であると企図されている。

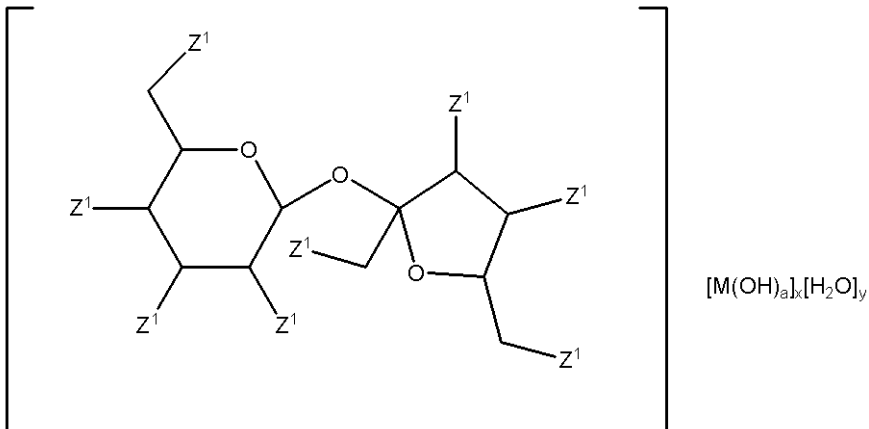
30

【0036】

ある実施態様では、光学的染料は、8個の-OR位置の1個またはそれ以上でサッカライド分子を置換している；即ち、少なくとも1個の光学的染料が-OR基を置換し、直接的または間接的に、環構造または環構造に結合している炭素原子に結合しているように、少なくとも1個（そして8個全部まで）の-OR基が除去され、光学的染料で置き換えられている。このタイプの置換から得られる光学的染料で置換されているサッカライドは、一般式(7)を有し得る：

40

【化 7】



10

式中、 Z^1 は、光学的染料、 $-OR$ およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され、但し、少なくとも 1 個の Z^1 基は光学的染料であり； R は、 $-SO_3M(OH)_b$ 、 $-PO_3M(OH)_b$ 、水素およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され、但し、少なくとも 1 個の $-R$ 基は、 $-SO_3M(OH)_b$ または $-PO_3M(OH)_b$ であり； M は、 Al 、 Ca 、 Mg 、 Na 、 K 、 Ba および NH_4 からなる群から独立して選択され； a は、 M の原子価であり（例えば、 M が Al であるならば、 $a = 3$ ； M が Mg であるならば、 $a = 2$ ； M が Na であるならば、 $a = 1$ 、など； a は 1 ないし 3 である）、 b は、 M の原子価引く 1 であり（ b は 0 ないし 2 である）、 x は 1 ないし 15 であり；そして、 y は 0 ないし 35 である。従って、ある分子では、 Z^1 基は、光学的染料および / または $-OR$ 基のいかなる組合せであってもよく、但し、少なくとも 1 個の Z^1 基は光学的染料であり、少なくとも 1 個の Z^1 基は $-OR$ である。同様に、ある分子では、全ての R 基は $-SO_3M(OH)_b$ であり得るか、全ての R 基は $-PO_3M(OH)_b$ であり得るか、または、 R 基は $-SO_3M(OH)_b$ および / または $-PO_3M(OH)_b$ および / または水素のいかなる組合せでもあり得、但し、少なくとも 1 個の $-R$ 基は、 $-SO_3M(OH)_b$ または $-PO_3M(OH)_b$ である。

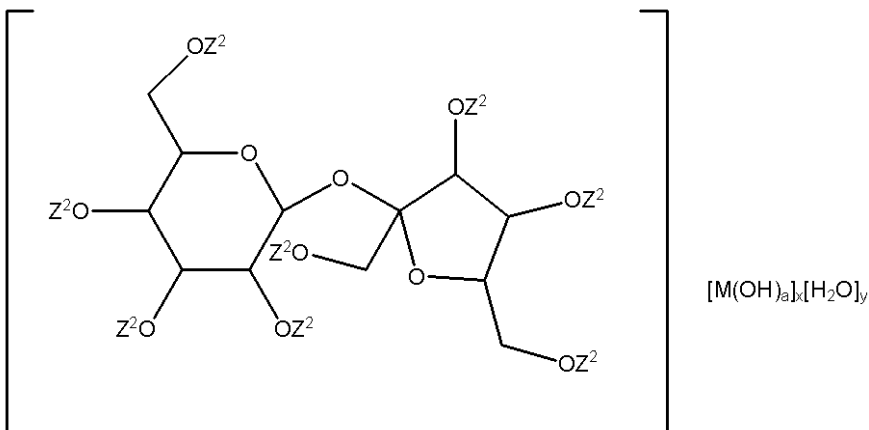
20

【0037】

他の実施態様では、光学的染料は、8 個の $-R$ 位置の 1 個またはそれ以上でサッカライド分子を置換している；即ち、少なくとも 1 個のヒドロキシルの酸素が、直接的または間接的に光学的染料に結合しているように、少なくとも 1 個（そして 8 個全部まで）の $-R$ 基が除去され、光学的染料で置き換えられている。このタイプの置換から得られる光学的染料で置換されているサッカライド分子は、一般式 (8) を有し得る：

30

【化 8】



40

式中、 Z^2 は、光学的染料、 $-R$ 、水素およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され、但し、少なくとも 1 個の Z^2 基は光学的染料であり、少なくとも 1 個の Z^2 基は $-R$ であり； R は、 $-SO_3M(OH)_b$ および $-PO_3M(OH)_b$ から独立して選択さ

50

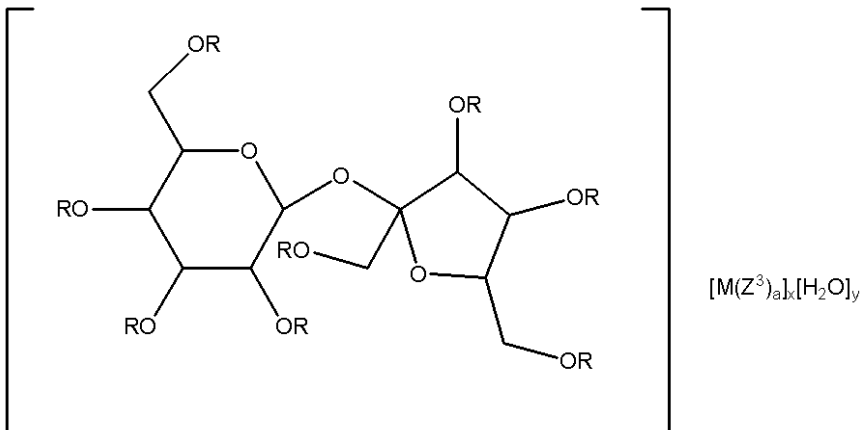
れ；Mは、Al、Ca、Mg、Na、K、BaおよびNH₄からなる群から独立して選択され；aは、Mの原子価であり（例えば、MがAlであるならば、a = 3；MがMgであるならば、a = 2；MがNaであるならば、a = 1、など；aは1ないし3である）、bは、Mの原子価引く1であり（bは0ないし2である）、xは1ないし15であり；そして、yは0ないし35である。従って、ある分子では、Z²基は、光学的染料および/または-R基および/または水素のいかなる組合せであってもよく、但し、少なくとも1個のZ²基は光学的染料であり、少なくとも1個のZ²基は-Rである。「Rは、-SO₃M(OH)_b、-PO₃M(OH)_bから独立して選択される」は、1つの分子中で、全てのR基が-SO₃M(OH)_bであり得るか、全てのR基が-PO₃M(OH)_bであり得るか、または、R基は-SO₃M(OH)_bおよび-PO₃M(OH)_bの組合せであり得ることを意味する。

10

【0038】

また他の実施態様では、光学的染料は、サッカライド分子中に存在する1個またはそれ以上の金属原子に結合している。この実施態様では、光学的染料は、直接的または間接的に、-R基中に位置する金属原子に、または、錯体形成基に位置する金属原子に結合している。このタイプの置換から得られる光学的染料で置換されているサッカライドは、一般式(9)を有し得る：

【化9】



20

30

式中、aは、Mの原子価であり（例えば、MがAlであるならば、a = 3；MがMgであるならば、a = 2；MがNaであるならば、a = 1、など；aは1ないし3である）、bは、Mの原子価引く1であり（bは0ないし2である）、xは1ないし15であり；そして、yは0ないし35であり；Rは、-SO₃M(Z³)_b、-PO₃M(Z³)_b、水素およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され、但し、少なくとも1個の-R基は、-SO₃M(Z³)_bまたは-PO₃M(Z³)_bであり；Mは、Al、Ca、Mg、Na、K、BaおよびNH₄からなる群から独立して選択され；そして、Z³は、光学的染料、-OHおよびこれらの任意の組合せからなる群から選択され、但し、少なくとも1個のZ³基は、光学的染料である。従って、1つの分子中で、全てのZ³基は光学的染料であり得るか、または、Z³基は、光学的染料および/または-OH基の組合せであり得、但し、少なくとも1個のZ³基は光学的染料である。例えば、光学的染料は、R基（即ち、-SO₃M(Z³)_bおよび/または-PO₃M(Z³)_b）中に位置する金属原子（Al、Ca、Mg、Na、KまたはBaなど）に結合してよく、ここで、両方のZ³基は-OH基であるか、両方のZ³基は光学的染料であるか、または、Z³基は光学的染料および/または-OHの組合せである。同様に、光学的染料は、錯体基（即ち、[M(Z³)_a]_x[H₂O]_y）に位置する金属原子（Al、Ca、Mg、Na、KまたはBaなど）に結合してよく、ここで、全てのZ³基は光学的染料であるか、全てのZ³基は-OH基であるか、または、Z³基は光学的染料および/または-OHの組合せである。しかしながら、1つの分子中で、少なくとも1個のZ³基は、光学的染料であるべきである。加えて、1つの分子中で、全てのR基は-SO₃M(Z³)_bであり得るか

40

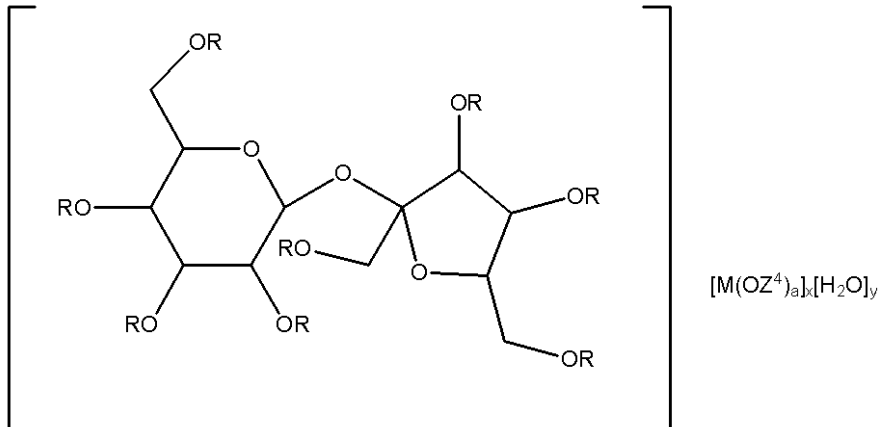
50

、全ての R 基は $-PO_3M(Z^3)_b$ であり得るか、または、R 基は $-SO_3M(Z^3)_b$ および / または $-PO_3M(Z^3)_b$ および / または水素の組合せであり得、但し、少なくとも 1 個の R 基は $-SO_3M(Z^3)_b$ または $-PO_3M(Z^3)_b$ である。

【0039】

また他の実施態様では、光学的染料は、サッカライド分子中に存在する 1 個またはそれ以上のヒドロキシルの酸素原子に結合している。この実施態様では、光学的染料は、- R 基中に位置する金属原子にも結合しているヒドロキシルの酸素原子に、または、錯体形成基に位置する金属原子にも結合しているヒドロキシルの酸素原子に、直接的または間接的に結合している。このタイプの置換から得られる光学的染料で置換されているサッカライドは、一般式 (10) を有し得る：

【化 10】



式中、R は、 $-SO_3M(OZ^4)_b$ 、 $-PO_3M(OZ^4)_b$ 、水素およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され、但し、少なくとも 1 個の - R 基は、 $-SO_3M(Z^4)_b$ または $-PO_3M(Z^4)_b$ であり；M は、Al、Ca、Mg、Na、K、Ba および NH_4 からなる群から独立して選択され； Z^4 は、光学的染料、水素およびこれらの任意の組合せであり、但し、少なくとも 1 個の Z^4 基は光学的染料であり；a は、M の原子価であり（例えば、M が Al であるならば、 $a = 3$ ；M が Mg であるならば、 $a = 2$ ；M が Na であるならば、 $a = 1$ 、など；a は 1 ないし 3 である）、b は、M の原子価引く 1 であり（b は 0 ないし 2 である）、x は 1 ないし 15 であり；そして、y は 0 ないし 3 5 である。従って、1 つの分子中で、全ての Z^4 基は光学的染料であり得るか、または、 Z^4 基は、光学的染料および / または水素の組合せであり得、但し、少なくとも 1 個の Z^4 基は光学的染料である。例えば、光学的染料は、- R 基（即ち、 $-SO_3M(OZ^4)_b$ および / または $-PO_3M(OZ^4)_b$ ）中に位置する金属原子（Al、Ca、Mg、Na、K または Ba など）にも結合しているヒドロキシルの酸素原子に結合していてもよく、ここで、両方の Z^4 基は水素であるか、両方の Z^4 基は光学的染料であるか、または、 Z^4 基は光学的染料および / または水素の組合せである。同様に、光学的染料は、錯体基（即ち、 $[M(OZ^4)_a]_x[H_2O]_y$ ）に位置する金属原子（Al、Ca、Mg、Na、K または Ba）にも結合しているヒドロキシルの酸素原子に結合していてもよく、ここで、全ての Z^4 基は光学的染料であるか、全ての Z^4 基は水素であるか、または、 Z^4 基は光学的染料および / または水素の組合せである。しかしながら、1 つの分子中で、少なくとも 1 個の Z^4 基は光学的染料であるべきである。加えて、1 つの分子中で、全ての R 基は $-SO_3M(OZ^4)_b$ であり得るか、全ての R 基は $-PO_3M(OZ^4)_b$ であり得るか、または、R 基は、 $-SO_3M(OZ^4)_b$ および / または $-PO_3M(OZ^4)_b$ および / または水素の組合せであり得、但し、少なくとも 1 個の - R 基は $-SO_3M(OZ^4)_b$ または $-PO_3M(OZ^4)_b$ である。

【0040】

他の実施態様では、光学的染料は、1 個またはそれ以上の上記の部位の組合せでサッカライド分子に導入できる。例えば、光学的染料は、- R 基および - OR 基を置換すること

により、そして、金属原子およびヒドロキシルの酸素原子に結合させることにより、またはこれらの任意の組合せにより導入できる。

【0041】

既に述べた通り、1種の光学的染料をサッカライドの複数の位置に結合させ得る。あるいは、2種またはそれ以上の異なるタイプの光学的染料を、同じサッカライド分子に上記の任意の位置で結合させ得る。光学的染料で置換されている硫酸化および/またはリン酸化サッカライド組成物が胃腸管の損傷部位の検出を可能にするのに十分な光学的染料を含む限り、光学的染料の数は重大ではない。

【0042】

本明細書に記載の光学的染料は、上記の1個またはそれ以上の位置で、当分野で知られている任意の適する手段を使用して、硫酸化および/またはリン酸化サッカライド分子に結合させ得る。例えば、光学的染料は、上記の位置で硫酸化および/またはリン酸化サッカライド分子に直接的に結合させ得るか、または、連結手段、キレーター手段、カップリング手段および/または架橋手段などを使用して、これらの位置に間接的に結合させ得る。「直接的に結合」は、光学的染料が、リンカー、キレーターまたはカブラーなどの何らかのタイプのコネクタにより硫酸化および/またはリン酸化サッカライドに結合していないことを意味する。例えば、光学的染料は、以下または類似の連結、例えば、炭素-炭素結合、炭素-窒素結合、炭素-酸素結合、酸素-炭素結合、または、酸素-硫黄結合の1つを介し、当業者に周知の常套の化学反応技術を使用してサッカライドに結合させ得る。「間接的に結合」は、光学的染料が、硫酸化および/またはリン酸化サッカライド分子に何らかの種類のコネクタを利用して結合していることを意味する。例えば、適するコネクタ手段には、キレーター、リンカー、カブラーなど、またはこれらの様々な組合せが含まれる。様々な結合手段が当分野で容易にわかり、それらは本明細書では簡潔に記載するのみである。

【0043】

光学的染料を硫酸化および/またはリン酸化サッカライドに直接的に結合させるのに適する1つの方法には、例えば、染料の-COOH基(またはその等価基)をサッカライド分子の-OH基と反応させ、エステル結合の形成を導くことが含まれる。他の選択肢は、光学的染料の-OH基をサッカライド分子の-OH基と反応させ、エーテル結合の形成をもたらすことであろう。これらおよび他の類似の合成方法は、当分野で周知である。

【0044】

他の実施態様では、硫酸化および/またはリン酸化サッカライドと光学的染料との間の反応を助長するために、硫酸化および/またはリン酸化サッカライド分子中の適切な位置および/または光学的染料中の適切な位置に最初に官能基を結合させることにより、リンカーを介して、光学的染料を硫酸化および/またはリン酸化サッカライド分子に結合させる。適する官能基には、イソシアネート基、アミノ基、ハロアセチル基、トシレート基(-OTs)およびハロゲン化スルホニルなどが含まれるが、これらに限定されない。適する官能基は、また、米国特許第6,521,209号にも記載されている。適するリンカーには、ポリマーおよびカップリング剤などが含まれる。ある実施態様では、リンカーはポリマーである。ポリマーを先に硫酸化および/またはリン酸化サッカライド分子に結合させ、次いで、第2の反応で、硫酸化および/またはリン酸化サッカライドを光学的染料に連結するために使用し得る。あるいは、ポリマーを先に光学的染料に結合させ、次いで、第2の反応で、光学的染料を硫酸化および/またはリン酸化サッカライド分子に連結するために使用し得る。また他の代替法では、光学的染料および硫酸化および/またはリン酸化サッカライドを一反応で同時にポリマーに結合させ得る。場合により、光学的染料および/または硫酸化および/またはリン酸化サッカライド分子に官能基を付加し、リンカーの結合を助長してもよい。

【0045】

他の実施態様では、本発明の光学的分子は、1個またはそれ以上の光学的分子を含有する任意の生理的に許容し得る粒状物質を含み得る。そのような粒子は、固体粒子(例えば

10

20

30

40

50

、非被覆であるか、または水性の系における安定性を提供するために被覆されている)、または、流体(例えば、乳液中の液体粒子)であり得るか、または、1個またはそれ以上の光学的分子を含有する凝集体(例えば、リボソームを含有する流体)であり得る。ある実施態様では、粒状物質は、入射光の波長より小さいか、または近似の粒径を有する。粒子は、好ましくは水に不溶性であるか、または、光学的にイメージングしようとする患者への投与の後、十分な時間にわたりそれらの所望の粒径を保持するために少なくとも十分なほど、可溶性に乏しい。そのような粒状物質の例は、米国特許第6,540,981号に記載されている。

【0046】

ある実施態様では、これらの粒子は、光学的イメージングに適するナノ粒子である。そのようなナノ粒子は、量子ドット、 S_i または S_i/G_e のナノ粒子、または、適する光学的染料、例えばフルオロフォア、をその中に封入して有するナノ粒子のいずれかであり得る。量子ドットおよび S_i または S_i/G_e ナノ粒子などのナノ粒子の発光波長は、ナノ粒子の大きさによって決まる。そのようなナノ粒子の製造方法は当分野で周知である。例えば、出典明示により全体を本明細書の一部とする米国特許第6,585,947号は、均一(直径1-3ナノメートル)な S_i ナノ粒子の製造方法を開示している。そのようなナノ粒子は、本発明の硫酸化および/またはリン酸化サッカライド、特に硫酸化および/またはリン酸化サッカライド金属塩マトリックス内に物理的に封入され得るか、またはそれにより被覆され得、そして、本発明の光学的イメージング適用に使用され得る。

【0047】

場合により、上記の光学的分子を含有する硫酸化および/またはリン酸化サッカライド金属塩マトリックスは、さらに、強磁性および/または超常磁性粒子を含有し得る。強磁性および超常磁性粒子は、MRI造影剤として機能すると知られている。強磁性物質は、強い磁性を有する傾向がある;即ち、原子の双極子モーメントが自然に同じ方向に並ぶ傾向がある。これは、外部から適用される磁場がなくても起こり得る。常磁性を示す物質の例には、とりわけ、鉄、コバルト、ニッケル、ガドリニウム、ジスプロシウムおよびそれらの合金、並びに、 CrO_2 、 $MnOFe_2O_3$ 、 $FeOFe_2O_3$ 、 $NiOFe_2O_3$ 、 $CuOFe_2O_3$ 、 $MgOFe_2O_3$ 、 EuO 、 $Y_3Fe_5O_{12}$ および磁鉄鉱(Fe_3O_4)およびフェライト(Fe_2O_3)などの様々な酸化鉄化合物が含まれる。超常磁性物質は、強磁性物質と常磁性物質の間の磁化率を有し、典型的には、小さい粒子(即ち、約150ナノメートルより小さい)である。超常磁性物質の例には、超小型SPIOを含む超常磁性酸化鉄(「SPIO」)などの様々な鉄含有造影剤が含まれる。適するSPIOの例には、適切な粒径の磁鉄鉱粒子(例えば、10nmより小さい粒径のもの)、フェライト粒子、磁赤鉄鉱($\gamma-Fe_2O_3$)粒子およびマグネトフェリチン(magnetoferritin)粒子が含まれる。適する超小型SPIOの例には、カルボキシデキストランで被覆されたフェルモキシデス(Resovist(登録商標)フェルカルボトラン、Schering AG)、Dextran T-10で被覆された単結晶性酸化鉄ナノ粒子(Combidx(登録商標)フェルモキシトラン(ferumoxtran)、Advanced Magnetics, Inc.)およびDextran T-10で被覆された単結晶性酸化鉄ナノ調製物(nanopreparations)(MION)(粒径 22 ± 6 nmを有するMION-37および粒径 21 ± 3 nmを有するMION-46など)が含まれる。強磁性および超常磁性粒子の他の例は、当分野で知られており、出典明示により全体を本明細書の一部とする米国特許第5,653,959号、および、米国特許第5,023,072号に記載されている。場合により、超常磁性または強磁性粒子は、酸性条件下で安定性の上昇をもたらす適当な物質で被覆できる。超常磁性または強磁性粒子を被覆するためのそのような物質は、当分野で周知である。

【0048】

他の実施態様では、本発明で使用するための粒子は、約40 μm ないし約1200 μm の範囲の粒径を有するもの、例えば、BioSphere MedicalからEmbosphere(登録商標)ミクロスフェアとして購入できるものなどのトリスアクリルゼラチンミクロスフェアなどのミクロスフェア粒子に封入された光学的染料である。これらのミクロスフェアは、本発

10

20

30

40

50

明の硫酸化および／またはリン酸化サッカライド、特に硫酸化および／またはリン酸化サッカライド金属塩マトリックス内に物理的に封入されるか、またはそれにより被覆され得、本発明の光学的イメージング適用に使用され得る。

【0049】

一旦、光学的分子で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライドの製剤を製造したら、胃腸管の損傷領域の検出に利用するために、それを患者に投与し得る。本明細書で使用する時、「患者」は、胃腸管の損傷領域の検出が必要であり得る任意の動物を意味する。好ましくは、動物は哺乳動物であり、最も一般的にはヒトである。

【0050】

本明細書に記載の光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド組成物は、投与のために診断用組成物に製剤化できる。製剤化すると、光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド組成物は、経口または直腸などのインビボの投与に適する。好ましくは、組成物を経口投与する。光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライドに加えて、組成物は、他の医薬的に許容し得る担体、希釈剤、または、緩衝剤、界面活性剤、乳化剤、チキソトロップ剤、安定化剤、香味料および組成物の感覚受容的品質を高める他の成分を含む補助剤を含み得る。組成物は、抗菌剤または抗真菌剤（例えば、パラベン）および抗ガス剤（例えばシメチコン）も含み得る。組成物は、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、分散剤（dispersion）、シロップ剤、乳剤などの常套の医薬投与形に製剤化し得る。

【0051】

光学的分子で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライドを含有する組成物の投与量は、その用量が胃腸管の損傷領域の検出を可能にする限り、特に限定されない。その用量は、患者、選択する光学的分子、および使用する検出技法によって異なるが、当業者により容易に最適化され得る。ある実施態様では、組成物は、光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド約0.001gないし約2g／懸濁液5ないし50mLの量で投与され、好ましくは、組成物は、光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド約0.001gないし約1g／懸濁液10ないし20mLの量で投与される。他の実施態様では、組成物は、光学的分子を含有する硫酸化および／またはリン酸化サッカライド金属塩マトリックス約0.001gないし約2g／懸濁液5ないし50mLの量で投与され、好ましくは、組成物は、光学的分子を含有する硫酸化および／またはリン酸化サッカライド金属塩マトリックス約0.001gないし約1g／懸濁液10ないし20mLの量で投与される。

【0052】

本発明の組成物は、光学的検出技法を実施する前の適する時間に、患者に投与される。そのような適する時間は、当業者に周知である。ある実施態様では、組成物は、光学的検出技法を実施する少なくとも15分前に投与される。他の実施態様では、組成物は、光学的検出技法を実施する少なくとも1時間前に投与される。

【0053】

一旦光学的染料で置換されている硫酸化および／またはリン酸化サッカライド組成物を投与したら、組成物の有効成分は、胃腸の粘膜の損傷領域に付着する。次いで、これらの損傷領域は、光イメージング技法などの様々な光学的検出手段を使用して検出され得る。光イメージング技術は、透過、散乱または放射される（蛍光）光子またはこれらの効果の組合せを利用する。典型的には、光イメージング技法は、電磁スペクトルの紫外、可視または赤外領域の照明光源を使用する。光イメージングでは、身体を通して透過されるか、それにより散乱されるか、それから反射した（または、蛍光の場合再放射された）光を検出し、画像を直接的または間接的に生成させる。多数の光学的検出手段の例が当分野で知られている。好ましくは、検出手段は、光学的断層撮影、内視鏡、光音響および蛍光音響適用からなる群から選択される。これらおよび他の光イメージング技法が当分野で知られており、例えば米国特許第6,258,340号；米国特許第6,540,981号；およびWO00/16810に記載されている。

【 0 0 5 4 】

本発明は、さらに、胃腸管の損傷領域の検出方法を提供する。この方法は、光学的分子を含有する（例えば光学的染料で置換されている）サッカライド分子を含む組成物を患者に投与し、検出手段を用いて胃腸管の損傷領域を検出することを含む。好ましくは、サッカライドは、硫酸化サッカライド、リン酸化サッカライドおよびこれらの組合せからなる群から選択される。より好ましくは、硫酸化サッカライドはスクラルファートであり、光学的染料は、 $-SO_3H$ 、 $-PO_4H_2$ 、 $-COOH$ またはこれらの組合せから選択される1個またはそれ以上の基を含有し、ここで、染料は、第1級アミン、第2級アミン、アルデヒドもしくはケトン基で置換されている脂肪族鎖または基を含有しない。場合により、磁気共鳴イメージングによる検出を可能にするのに十分な量のMRI造影剤、即ち、超常磁性または強磁性粒子が、光学的分子を含有する硫酸化および/またはリン酸化サッカライド組成物に物理的に組み込まれている。そのような場合、光学的検出手段の代わりに、またはそれに加えて、胃腸管の損傷領域の検出に磁気共鳴画像法を使用し得る。従って、当業者には、用いる検出手段は使用する光学的分子に応じて異なり得ることが明白であろう。

10

【 0 0 5 5 】

胃腸管の潰瘍および炎症部位を検出するための硫酸化および/またはリン酸化サッカライドと組み合わせた光学的分子の使用は、従来の染料を利用する過去に知られた検出方法に対して多数の利点をもたらし得る。例えば、スクラルファートの胃腸管の損傷部位に対する特異性は、潰瘍特異的ではない従来の造影剤と比較して、低用量の光学的染料で置換されている硫酸化および/またはリン酸化サッカライドを使用する、潰瘍の特異的標的化を可能にする。これは、今度は診断の容易さと正確さを高め、これは患者へのリスクを低減する。加えて、光学的染料の使用は、非放射能的検出の手段を提供する。さらに、スクラルファートは身体に最小限にしか吸収されないので、炎症または潰瘍の組織への被覆を形成しない殆どのスクラルファート分子は、簡単に胃腸管を通過する。結果的に、身体によるスクラルファートに結合した染料化合物の相対的吸収は、結合していない染料化合物と比べて低減される。これは、より安全な組成物および検出におけるバックグラウンドの人為的結果の減少をもたらし、それは、イメージングの特異性の改善をもたらす。低用量、成分の安全性、および胃腸管を介する低い吸収の可能性も、最小限の患者の副作用をもたらし、かくして患者のコンプライアンスの改善をもたらす。

20

30

【 0 0 5 6 】

本発明による光学的染料の硫酸化および/またはリン酸化サッカライド分子への、特にスクラルファートへの結合は、蛍光クエンチングの問題をもたらさないと予測される。加えて、光学的染料の本発明による硫酸化および/またはリン酸化サッカライド分子への結合は、染料の光学的特性を妨害しないと予測される。

【 0 0 5 7 】

上記の組成物および方法において、本発明の範囲を逸脱せずに様々な変更を行い得るので、上記の説明に含まれる全ての事項は、限定的意味ではなく、例示的に解釈されることを企図している。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/024373

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. 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)
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)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, 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 91/18006 A (DIATRON CORP [US]) 28 November 1991 (1991-11-28)	1,4,5,7, 8
Y	the whole document	2
X	EP 0 935 139 A1 (DAIICHI PURE CHEMICALS CO LTD [JP]) 11 August 1999 (1999-08-11)	1,4,5,7
	the whole document	
X	GB 2 246 707 A (CHARWELL PHARMA [GB]) 12 February 1992 (1992-02-12)	1,4,5,7
	the whole document	
X	DE 101 59 078 A1 (DYOMICS GMBH [DE]) 5 June 2003 (2003-06-05)	1,4,5, 7-10
	claims 1-6	
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 2007

Date of mailing of the international search report

08/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ESTANOL, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/024373

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 197 17 904 A1 (DIAGNOSTIKFORSCHUNG INST [DE]) 29 October 1998 (1998-10-29) claims 1-9; example 7	1,4,5, 7-10
Y	EP 0 109 072 A2 (UNIV CALIFORNIA [US]) 23 May 1984 (1984-05-23) the whole document	2
A	VOLKIN DAVID B ET AL: "Sucralfate and soluble sucrose octasulfate bind and stabilize acidic fibroblast growth factor" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, vol. 1203, no. 1, 1993, pages 18-26, XP002415818 ISSN: 0006-3002 page 20 - page 25; figure 5	1-26
A	EP 1 000 614 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 17 May 2000 (2000-05-17) the whole document	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/024373

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9118006	A	28-11-1991	AT 206395 T DE 69132750 D1 DE 69132750 T2 EP 0529002 A1 ES 2163393 T3 JP 3224538 B2 JP 5508015 T US 5403928 A	15-10-2001 08-11-2001 20-06-2002 03-03-1993 01-02-2002 29-10-2001 11-11-1993 04-04-1995
EP 0935139	A1	11-08-1999	AT 282827 T AU 719676 B2 AU 4318897 A CA 2266405 A1 CN 1238042 A DE 69731654 D1 DE 69731654 T2 EA 2222 B1 WO 9812560 A1 KR 20000036240 A NO 991317 A	15-12-2004 18-05-2000 14-04-1998 26-03-1998 08-12-1999 23-12-2004 01-12-2005 28-02-2002 26-03-1998 26-06-2000 19-05-1999
GB 2246707	A	12-02-1992	AT 173637 T AU 8107991 A DE 69130531 D1 DE 69130531 T2 EP 0539432 A1 WO 9201478 A1	15-12-1998 18-02-1992 07-01-1999 22-04-1999 05-05-1993 06-02-1992
DE 10159078	A1	05-06-2003	NONE	
DE 19717904	A1	29-10-1998	AU 733757 B2 AU 7905798 A CA 2287262 A1 CN 1253507 A WO 9847538 A2 EP 0988060 A2 HU 0003132 A2 JP 2001521530 T NO 995181 A US 6534041 B1	24-05-2001 13-11-1998 29-10-1998 17-05-2000 29-10-1998 29-03-2000 29-01-2001 06-11-2001 22-10-1999 18-03-2003
EP 0109072	A2	23-05-1984	AU 573544 B2 AU 2066083 A CA 1211048 A1 DE 3377620 D1	16-06-1988 17-05-1984 09-09-1986 15-09-1988
EP 1000614	A	17-05-2000	AU 7675198 A WO 9900112 A1 US 6555137 B1	19-01-1999 07-01-1999 29-04-2003

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 B 1/00 (2006.01) A 6 1 B 1/00 3 0 0 D

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ブライアン・ディ・ドティ
アメリカ合衆国 6 3 3 7 6 ミズーリ州セント・ピーターズ、ワイアット・ドライブ 4 0 7 番
F ターム (参考) 2G043 AA03 BA16 DA02 EA01 EA13 EA14 KA01 KA02 KA03
2G059 AA06 BB12 DD03 EE01 EE02 EE07 EE16 FF01 HH01 HH02
HH03
4C061 HH51
4C085 HH11 HH17 JJ03 KA27 KB52 LL05
4C096 AA11 AB04 FC14

专利名称(译)	用于光学成像的造影剂		
公开(公告)号	JP2008546798A	公开(公告)日	2008-12-25
申请号	JP2008518407	申请日	2006-06-21
[标]申请(专利权)人(译)	马林克罗特公司		
申请(专利权)人(译)	马连杆有限公司		
[标]发明人	ムトウナダル・ピー・ペリアサミー ブライアン・ディ・ドティ		
发明人	ムトウナダル・ピー・ペリアサミー ブライアン・ディ・ドティ		
IPC分类号	A61K49/00 A61B5/055 G01N21/64 G01N21/00 G01N21/17 A61B1/00		
CPC分类号	A61K49/0052 A61K49/0067 B82Y5/00 B82Y10/00		
FI分类号	A61K49/00.A A61B5/05.383 G01N21/64.F G01N21/00.A G01N21/17.620 A61B1/00.300.D		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/DA02 2G043/EA01 2G043/EA13 2G043/EA14 2G043/KA01 2G043/KA02 2G043/KA03 2G059/AA06 2G059/BB12 2G059/DD03 2G059/EE01 2G059/EE02 2G059/EE07 2G059/EE16 2G059/FF01 2G059/HH01 2G059/HH02 2G059/HH03 4C061/HH51 4C085/HH11 4C085/HH17 4C085/JJ03 4C085/KA27 4C085/KB52 4C085/LL05 4C096/AA11 4C096/AB04 4C096/FC14		
优先权	60/693118 2005-06-21 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了用于选择性鉴定胃肠道中受损部位的组合物和方法。更具体地，该组合物包含含有一种或多种光学分子的磷酸化和/或硫酸化糖，例如硫糖铝。

