

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4187410号  
(P4187410)

(45) 発行日 平成20年11月26日(2008.11.26)

(24) 登録日 平成20年9月19日(2008.9.19)

(51) Int. Cl. F I  
**A 6 1 K 33/18 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/04 (2006.01)**  
**A 6 1 P 15/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 15/14 (2006.01)**

F I  
 A 6 1 K 33/18  
 A 6 1 K 47/00  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 15/00  
 A 6 1 P 15/14

請求項の数 6 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-517725 (P2000-517725)  
 (86) (22) 出願日 平成10年10月27日(1998.10.27)  
 (65) 公表番号 特表2003-510243 (P2003-510243A)  
 (43) 公表日 平成15年3月18日(2003.3.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US1998/022720  
 (87) 国際公開番号 WO1999/021567  
 (87) 国際公開日 平成11年5月6日(1999.5.6)  
 審査請求日 平成15年7月29日(2003.7.29)  
 (31) 優先権主張番号 960149  
 (32) 優先日 平成9年10月29日(1997.10.29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 500153389  
 シンボロン・コーポレイション  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州017  
 02-8768, フラミンガム, ローリン  
 グ・ドライブ 37  
 (74) 代理人 100099623  
 弁理士 奥山 尚一  
 (74) 代理人 100096769  
 弁理士 有原 幸一  
 (74) 代理人 100107319  
 弁理士 松島 鉄男  
 (74) 代理人 100114591  
 弁理士 河村 英文  
 (74) 代理人 100118407  
 弁理士 吉田 尚美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分子ヨウ素経口投与のための方法および医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物に治療用ヨウ素を投与するための組成物であって、薬学的に許容されるヨウ素種の酸化剤、薬学的に許容されるヨウ素還元剤、及び薬学的に許容される担体を含み、該担体が、0.8以上の分子ヨウ素/総ヨウ素比で生体内で分子ヨウ素を発生する量で、該哺乳動物の胃に存在する胃液と接触すると酸化還元反応をするように選ばれる該酸化剤及び還元剤を有し、

該酸化剤及び還元剤がそれぞれヨウ素酸塩及びヨウ化物からなり、該ヨウ化物が、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化アンモニウム、ヨウ化カルシウム、及びヨウ化マグネシウムからなる群から選ばれ、該ヨウ素酸塩が、ヨウ素酸カルシウム、ヨウ素酸カリウム及びヨウ素酸ナトリウムからなる群から選ばれ、

前記0.8以上の分子ヨウ素/総ヨウ素比で生体内で分子ヨウ素を発生する量が、ヨウ化物陰イオン/ヨウ素酸塩陰イオン([I<sup>-</sup>]/[IO<sub>3</sub><sup>-</sup>])重量比が0.78~6.0である、哺乳動物に治療用ヨウ素を投与するための組成物。

【請求項 2】

上記薬学的に許容される担体が、スクロース、ラクトース、マルトデキストリン、マンニトール、デキストレート、デキストロース、グルコース、ソルビトール、マイクロクリスタリンセルロース、澱粉、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースセルロース、ポリエチレングリコール、ホウ酸、安息香酸塩、酢酸塩、オレイン酸塩、ステアリン

10

20

酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、硬化植物油、ヒドロキシメチルセルロース、セルロース、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム及び、これらの組合せからなる群から選ばれる非毒性賦形剤である請求項 1 に記載の非水性組成物。

【請求項 3】

ヨウ化物陰イオン/ヨウ素酸塩陰イオンの重量比が、3.63~1.0である請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

上記非水性組成物の投与前の哺乳動物の胃内の胃液の pH が、4.5未満である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の水性組成物。

【請求項 5】

上記ヨウ素酸塩陰イオン及び上記ヨウ化物陰イオンが、水性組成物に溶解された後、薬学的に許容される担体に塗布され、乾燥される請求項 4 に記載の非水性組成物。

【請求項 6】

上記酸化剤及び還元剤が、それぞれ溶液又はエマルジョンに含まれるヨウ素酸塩及びヨウ化物を含む請求項 1 に記載の水性組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

< 発明の分野 >

本発明は、乳腺症症候群(fibrocystic breast syndrome)及び治療用ヨウ素を短期間又は長期間にわたって投与する必要がある他の疾患の治療等において有効な治療薬として使用するために、分子ヨウ素/総ヨウ素比を0.80~1.0、好ましくは0.9~1.0に制御しつつ、哺乳動物の胃で分子ヨウ素を発生させる方法に関する。更に、本発明は、哺乳動物に経口投与すると哺乳動物の胃で胃液と接触した際、分子ヨウ素/総ヨウ素比が0.8以上である有効ヨウ素治療薬を生成することができる医薬組成物に関する。本発明の方法および経口医薬組成物は、哺乳動物の胃において胃液と接触した場合にのみ0.8以上の分子ヨウ素/総ヨウ素比で内部的に分子ヨウ素を発生させる。

【0002】

< 背景 >

有機結合ヨウ素、無機ヨウ素、分子ヨウ素即ち $I_2$ 等のヨウ素は、ヒトの疾病の治療に用いられてきた。ヨウ素含有化合物は広く去痰薬として用いられてきた。米国特許第4,187,294号、4,338,304号及び4,394,376号では、高コレステロール血症、糖尿病及び高脂血症の治療のための蛋白結合ヨウ素を含有する組成物が開示されている。米国特許第4,259,322号は、ヨウ化ナトリウムを含有する結核治療薬を開示している。特に最近では、米国特許第4,816,255号、5,171,582号、5,250,304号及び5,389,385号に、各種ヒトの疾患を治療するためにヒトに経口投与する“元素ヨウ素”(  $I_2$  )の水性組成物が開示されている。米国特許第5,589,198号には、乳腺症症候群の治療に元素ヨウ素又は“ヨウ素金属”を医薬的に許容される担体と共に用いることの利点が開示されている。

【0003】

先行技術文献の多くは、「ヨウ素」についてはっきりと述べていない。文献においてヨウ素という用語は、ヨウ素原子を含有する幾つかの異なった化学種を指している。実質的に異なった性質を有する多くの異なった化合物がヨウ素を含有している。例えば、ヨウ素殺菌に関する文献には、各種ヨウ素種の殺菌効力はかなり異なっており、分子ヨウ素( $I_2$ )は活性殺菌剤であるが、ヨウ化物( $I^-$ )は殺菌活性があったとしてもわずかであることがはっきりと示されている。毒物学の分野では(1985年、フィラデルフィア、W. B. Sanders出版、A.G. Gilman他編、「グッドマン及びギルマンの治療の薬理学的基礎(Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics)」第7版682-815ページのR.C. Hayes Jr及びF. Muradによる「甲状腺及び非甲状腺薬(Thyroid and Antithyroid Drugs)」)、分子ヨウ素とヨウ化物は同一の毒性プロファイルを有していると信じられてきたが、この仮説を裏付けるために何ら直接的な実験データは示されていない。実際、これらの異なった種類のヨウ素の毒性及び治療効果は、これらの殺菌活性がそうであるように、非常に

10

20

30

40

50

異なる可能性がある。残念ながら、ヨウ素に関する医薬的文献に、ヨウ素原子を含有する数多くの異なった化学種の性質間の差異についての指摘は見当たらない。

#### 【 0 0 0 4 】

ヨウ素治療薬の投与において最も重大な関心事は、毒性反応の可能性に関するものである。この点に関して、“ヨウ化物中毒”又は“ヨード中毒”の原因となるヨウ素の形状はヨウ化物であると考えられている。どの患者がヨウ化物に対してうまく反応しないかを予言する方法はないし、各個人は時に応じてヨウ化物に対する感受性が異なっていることもある。一連の兆候はヨード中毒の結果起きるものである。例えば、口や喉の痛み、歯及び歯肉の痛み、唾液分泌過多、コリーザ、気道の不快感、咳、頭痛、腺拡大、咽頭や喉頭や扁桃の炎症、皮膚疾患、胃不快感、下痢、熱、食欲不振及びうつ病などで、重度の場合によっては致命的な発疹（ヨーデルマ）ができることもある。基本的には、FDA研究者により設定された（J. Am. Dietetic Assoc., 90, 1571-1581、J. A. Penningtonによる「ヨウ素毒性報告について(A review of iodine toxicity reports)」）範囲（0.150～1.0mg/日）を超過する量のヨウ化物をヒトが消費すると、健康に危険が及ぶ。

#### 【 0 0 0 5 】

1990年代の初期に、分子ヨウ素及びヨウ化物の相対的経口毒性について科学研究がなされた（1992年、オレゴン州立大学化学学部、Karla ThrallのPh.D.論文の要約及び結論、「ヨウ素で殺菌された飲料水摂取後の有機副生成物の形成(Formation of Organic By-Products Following Consumption of Iodine Disinfected Drinking Water)」）。これらの研究には、ヨウ化物及び分子ヨウ素は毒物学的及び生理学的に等しいという定説をテストするための実験が含まれていた。哺乳動物の甲状腺の重量が、ヨウ素組成物の毒性を評価するためのこれらの研究において用いられる一つの重要な診断基準である。ヨウ化物を中期的に雄のラットに投与すると、ヨウ化物濃度10mg/kgで甲状腺重量が増加したが、一方分子ヨウ素は100mg/kgの濃度でも甲状腺の重量に影響を及ぼさなかった（Sherer他、Journal of Toxicology and Environmental Health, 32, 89-101、(1991)）。Shererによるこの研究では、ラットに体重1kgあたり10mgの分子ヨウ素の毎日投与を繰り返すまで、甲状腺ホルモンの定常状態における甲状腺重量の増加を測定しなかった。これらの研究から、ヨウ化物は、分子ヨウ素の10分の1以下の量で、哺乳動物の甲状腺の重量に分子ヨウ素に匹敵する効果をもたらすということが判明した。換言すれば、経口投与されるヨウ素組成物を用いて動物の甲状腺に効果をもたらすためには、ヨウ化物の10倍以上の量の分子ヨウ素が必要であったということである。

#### 【 0 0 0 6 】

人体は約18～20mgのヨウ素を含んでいる。ヨウ素は、チロキシン及び、トリヨードチロニンの必須成分である。これらのホルモンは、正常な代謝活性を保持するために基本的なものであり、ほとんどすべての哺乳動物の組織に影響を有している。ヨウ素が過剰に存在すると、甲状腺ホルモンのバランスが崩れる。ヨウ化物と比較した分子ヨウ素による甲状腺への毒性の低減に関するSherer他による研究は、経口のヨウ素薬を考えるにあたって重要な示唆をもたらした。これらの研究は、他の要因がすべて等しい場合、経口薬としては、分子ヨウ素が好ましいヨウ素の形であることを示している。このヨウ素薬を長期にわたって投与する必要がある病態にとってはこのことは特にあてはまるであろう。

#### 【 0 0 0 7 】

ヒトの女性の胸の健康とヨウ素の関係についての最初の観察は1896年にBeatson博士によって行われた。彼は、乾燥させた甲状腺を多量に投与して転移性乳がんを治療した。乾燥させた甲状腺は蛋白結合ヨウ素を多量に含んでいる。ヨウ素欠乏状態と良性乳房形成異常の最初の関係付けは1966年に、乳房形成異常の女性をヨウ素で治療して71%の改善率を報告した臨床医によって報告された（Vishnyakova V. V. 他、「乳腺のホルモン異常による増殖の治療について(On the Treatment of Dyshormonal Hyperplasia of Mammary Glands)」、Vestn. Sakad. Med. Nauk. S.S.S.R., 21, 19 (1966)）。ヨウ化物を高濃度で含有するSargassumのような従来の漢方薬を用いた乳腺形成異常の治療は治療率が65.4パーセントであった。Ghent（米国特許第5,389,385号及び5,589,198号）は、いろいろなヒト

10

20

30

40

50

の病気の治療に元素ヨウ素の使用を試みた。科学文献は、幾つかの異なった形状のヨウ素がさまざまな哺乳動物の病気に対して有効な医薬となる証拠をはっきりと提供している。

【 0 0 0 8 】

乳腺症候群の動物モデルが40年以上にわたって研究されているが、“ヨウ素欠乏ラットモデル”がヨウ素欠乏症と乳房形成異常を関連付けるのに用いられている。いくつかの研究により、ヨウ素が乳房形成異常を緩和することを示す証拠が提示されている。ヒトにおける研究においては、ヨウ素治療を数ヶ月行った後、乳腺症候群が改善又は完全に消滅したことが示されている。ヨウ素による治療が施されてきた哺乳動物の他の病態としては、卵巣嚢胞、月経前症候群、乳がん及び子宮内膜症などが挙げられる。

【 0 0 0 9 】

便宜上、本明細書、実施例及び請求項で用いる幾つかの用語について、次に定義する。

「分子ヨウ素(molecular iodine)」とは化学記号 $I_2$ で表わされる2原子のヨウ素を意味し、液体中に存在する。

「元素ヨウ素(elemental iodine)」とは固体状の2原子のヨウ素を意味し、化学記号 $I_2$ で表わされる。

「ヨウ化物(iodide)」又は「ヨウ化物陰イオン(iodide anion)」は化学記号 $I^-$ で表わされる種を意味し、このヨウ化物陰イオンの対イオンとして好ましいのは、ナトリウム、カリウムおよびカルシウム等である。

「三ヨウ化物(triiodide)」とは、化学記号 $I_3$ で表わされる種を意味し、同業者の認識によると、三ヨウ化物は質量作用の法則に基づき一個のヨウ化物陰イオンと分子ヨウ素の分子の相互作用により形成されたものであり、三ヨウ化物は一個のヨウ化物陰イオンと分子ヨウ素一分子に容易に分解する。

「総ヨウ素」とは、次の、分子ヨウ素、ヨウ化物、有機的複合体としてのヨウ素、共役複合体としてのヨウ素、ヨウ素酸塩、三ヨウ化物、ヨウ素原子を5個以上含有する多ヨウ化物及び元素ヨウ素を意味する。

「ヨウ素発生率」とは、液体環境下で、特に、哺乳動物の胃において、形成される分子ヨウ素の率を意味する。

「分子ヨウ素比」とは、分子ヨウ素( $I_2$ )以外の全てのヨウ素種に対する分子ヨウ素( $I_2$ )の割合を意味するものであり、分子ヨウ素( $I_2$ )以外の全てのヨウ素種としては、ヨウ化物、三ヨウ化物、ヨウ素原子を5個以上含有する多ヨウ化物等である。

【 0 0 1 0 】

元素ヨウ素は非常に金属光沢のあるブルーブラックの結晶として市販されている。分子ヨウ素を好適な経口組成物として調製する際の主な困難は、この元素の基本的な物理化学と関係がある。固体状の元素ヨウ素はすべて容易に昇華して、紫色の気体を発生する。実際、空気中のヨウ素は、ヨウ素の全体的な循環における主要素である。残念ながら、元素ヨウ素が容易に昇華するということは、つまりは、不安定さにつながり、そのことが、医薬品の活性成分としての使用を難しく或いは、不可能にしている。分子ヨウ素を含有する安定した薬品を提供するために、他の薬品とこの元素ヨウ素を何らかの形で結合させている。哺乳動物の病態を治療するのに用いられている経口ヨウ素組成物には次の3種類の異なったタイプ又はカテゴリーがある。(1)共有結合及び疎水性/イオン性複合体を含む有機結合ヨウ素、(2)無機ヨウ素、及び(3)水性分子ヨウ素。

【 0 0 1 1 】

医薬部外品のヨウ素栄養補填剤として用いられてきた有機ヨウ素化合物は、X線撮影用の造影剤(X線不透過性化合物)の分野での使用を考えられている。例えば、リンパ管造影法はリンパ管系の異常を発見し評価するため及び、リンパ節の外科手術の誘導手段として用いられる。ヨウ素系のX線不透過性化合物は、同様に幾つかの異なった診断法、例えば胆嚢造影、脊髄造影、尿路造影、血管造影、胆管造影等に用いられる。この目的のために多くの種類の有機ヨウ素化合物が用いられているが、これら化合物としては、-(4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードフェニル)- -フェニルプロピオン酸、-(3-アミノ-2,4,6-トリヨードフェニル)- -エチルプロピオン酸、ヨードフェニルウンデシレート、3,5-ジアセト

10

20

30

40

50

アミド-2,4,6-トリヨード-ベンゾエート、3,5-ジアセトアミド-2,4,6-トリヨード安息香酸及びエチオダイズ油(ethiodized oil)が挙げられる。これらの化合物におけるヨウ素原子は有機分子に共有結合している。有機ヨウ素の他の形状のものは蛋白結合ヨウ素、乾燥甲状腺及び鶏卵に代謝的に配合したヨウ素などの医薬として用いられている。

#### 【 0 0 1 2 】

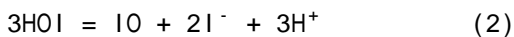
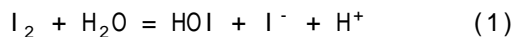
経口薬として用いられている無機ヨウ素化合物としては、ヨウ化ナトリウム又はヨウ化カリウム、ヨードチンキ又はルゴール液、ヨウ化物を産生する有機ヨウ化物が挙げられる。これらの種の水性組成物では、本来分子ヨウ素/総ヨウ素比は非常に低くかつ/又は予測不能な率である。実際これらの組成物が含んでいる分子ヨウ素は通常他の形状のヨウ素よりもモルベースで少ない。例えば、ルゴール液は、総ヨウ素含有量が約129,000ppmで、そのうち分子ヨウ素はたった170ppm又は率でいうと、0.0013である。

10

#### 【 0 0 1 3 】

分子ヨウ素の純粋な水溶液は商業的には存在しない。分子ヨウ素は、水中では不安定であることが知られており、この不安定性はpHの作用である。分子ヨウ素は、水により水和され、水系においては、次に示す式1~3の一連の反応をする。

#### 【 0 0 1 4 】



20

#### 【 0 0 1 5 】

分子ヨウ素率0.8以上を含有する安定した水溶液を調製し、瓶詰めすることは不可能である。臨床で使用する場合、これまでこの限界は使用直前にヨウ素水溶液を作成してそれを用いることにより対処してきた。元素ヨウ素は、水に非常にゆっくり溶解する。元素ヨウ素を溶解するのに長時間要するので、上述の式1で示したような水との反応により、発生したばかりの分子ヨウ素が失われてしまう。その結果、この方法では、一貫性及び使い易さに問題がある。毒性のプロフィールが異なる幾つかの薬理学的に活性である薬剤を含有する組成物は、医薬としては好ましくない。

#### 【 0 0 1 6 】

理想的な薬は、毒性作用を起こさずにすべての患者に望ましい効果をもたらす。薬の望ましい作用及び望ましくない作用の関係を、治療指数又は選択性と呼ぶ。薬の治療指数は有効量に対する毒性量の率としてしばしば表される。臨床研究において、薬の選択性はしばしば間接的に、その薬の治療用量によりもたらされる副作用のパターン及び特徴を要約し、副作用のある患者の率を示すことで表わされる。各々のヨウ素種はそれぞれ異なった経口毒性及び治療指数プロフィールを有することが示されているので、独自の薬物体と考えられるべきである。ゆえに、好ましい「ヨウ素」治療薬は、存在する総ヨウ素原子の全て或いは殆どが望ましい形状である組成物である。

30

#### 【 0 0 1 7 】

先行技術によると、分子ヨウ素は、数多くの病態において有効な治療薬である。例えばEskin他は(Biological Trace Element Research, 49, 9-18 (1995))分子ヨウ素は“ヨウ化物よりも、乳腺における導管過形成及び小葉周囲繊維症の緩和に明らかに効果がある”ことを示している。科学的文献は又、ヨウ化物の経口毒性は分子ヨウ素よりも大きいことを示している。別の言い方をすると、動物及びヒトにおいて、先行技術は、経口投与する場合、最も効果的な形状のヨウ素は分子ヨウ素であり、経口投与する場合、ヨウ素の最も毒性の少ない形状は分子ヨウ素であると述べている。ゆえに、先行技術では、好ましい経口ヨウ素医薬ではヨウ素は全て分子ヨウ素であるべきであると示している。毒性におけるこの差は長期的な投与を必要とする治療体制には特に重要である。

40

#### 【 0 0 1 8 】

経口ヨウ素薬の毒性が、存在する異なったヨウ素種の率及び濃度に直接関係があるので、 $I_2$ 種のもつ公知の不安定性が好ましい治療指数を有する経口ヨウ素医薬組成物の開発への

50

挑戦を生み出している。本出願は、許容される安定な経口薬における分子ヨウ素の供給において、先行技術のもつ問題を解決するための方法を述べている。

【 0 0 1 9 】

< 発明の要約 >

本出願は、哺乳動物の胃液と接触すると0.8から1.0の分子ヨウ素/総ヨウ素比で有効なヨウ素薬に変わる哺乳動物に経口投与するための新規医薬組成物を述べたものである。本出願は、更に、乳腺症症候群及び、治療用ヨウ素を長期又は短期的に投与する必要のある他の疾病の治療のために哺乳動物の胃内で有効ヨウ素薬を発生させる方法を述べたものである。本発明の経口医薬組成物は、哺乳動物の胃の中の胃液と接触した場合にのみ、及び薬学的に許容な投与量である0.8以上の分子ヨウ素/総ヨウ素比で分子ヨウ素を発生させる。なお、分子ヨウ素を総ヨウ素に対して0.8以上含有する安定な水溶液を作成及び/又は瓶詰めすることは今のところ不可能である。

10

【 0 0 2 0 】

前述のように、ヨウ素は室温で昇華し、水と反応する。この二つの性質のせいで、分子ヨウ素を処方するのは非常に困難なのであり、ヨウ素の殆どが分子ヨウ素として存在する組成物を生成することは特に困難である。本発明の医薬組成物はそれ自体元素ヨウ素又は分子ヨウ素を含有しない。本発明では、分子ヨウ素を配合する組成物に比較して、安定性が飛躍的に改善されている。分子ヨウ素の制御は本発明によって行われ、それにより、胃液と接触すると分子ヨウ素/総ヨウ素比が0.8~1.0、好ましくは0.9~1.0でヨウ素が発生する。

20

【 0 0 2 1 】

本発明の方法によると、治療用のヨウ素は、次のようにして哺乳動物に投与される、すなわち、哺乳動物にヨウ素種の酸化剤及び還元剤を有効量供給し、それらが哺乳動物の胃に存在する胃液と接触して酸化還元反応が起き、0.8以上の分子ヨウ素/総ヨウ素比で分子ヨウ素が生体内で発生するのである。

【 0 0 2 2 】

本発明の医薬組成物は、元素ヨウ素や水性分子ヨウ素は一切含有していない。本明細書で述べる組成物が分子ヨウ素の生成を開始するためには、胃液によりもたらされる環境に左右される。本発明の組成物は、胃液と反応して、そこで分子ヨウ素を発生する未反応成分キットの状態を提供されてもよい。本発明の医薬組成物は単体の粉末、カプセル、錠剤、キャプレット、液剤又はエマルジョンに配合することも可能である。又、これらの物理的形状を組み合わせても良い。

30

【 0 0 2 3 】

胃液と接触して、胃内で分子ヨウ素を発生させることの利点は次のとおりである。

- (1) 安定な、薬学的に許容される組成物の製造、
- (2) 制御された投薬量の分子ヨウ素を生体内で製造
- (3) 分子ヨウ素率を0.8以上に制御可能である。

【 0 0 2 4 】

上述の方法により、正確な投与体制が可能となり、ヨウ化物、三ヨウ化物及び多ヨウ化物による不本意な毒性副作用の減少が可能となる。更に、乳腺症症候群のような特定の病態に対して治療の有効性を高めることができる。

40

【 0 0 2 5 】

< 本発明の詳細な説明 >

本出願の方法では胃内で分子ヨウ素を発生するためのシステムについて述べている。このような組成物を構成するにあたっては胃液の成分を説明する必要がある。胃液のpHが低いことがこの種の化学作用に影響を及ぼす。ヨウ素の基本的な酸化状態は、-1、+1、+3、+5及び+7である。このような状態を代表する化合物はそれぞれKI、ICI、ICI<sub>3</sub>、IF<sub>5</sub>及びNa<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>であり、酸化物IO<sub>2</sub>は公知であり、+4酸化状態を唯一表わす化合物である。

【 0 0 2 6 】

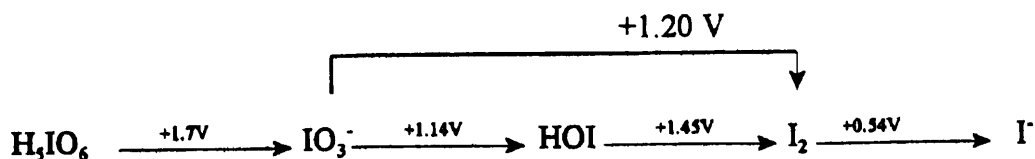
分子ヨウ素(I<sub>2</sub>)は陽性酸化状態のヨウ素種を還元するか、又はヨウ化物陰イオン(I<sup>-</sup>)を酸

50

化することで形成可能である。又、ヨウ素を含有する酸化剤及び還元剤を用いることもできる。酸性溶液中の異なった酸化状態のヨウ素の酸化電位は次に示される。

【 0 0 2 7 】

【 化 1 】



10

【 0 0 2 8 】

異なった酸化状態にある種々のヨウ素種が存在する。陽性酸化状態は、通常、酸、塩、酸化物、ハロゲン化物等の無機種にみられる。陰性酸化状態は、ヨウ化物塩又は有機ヨード化合物の形状のヨウ素種にみられる。

【 0 0 2 9 】

これらの状態の代表的なものであるヨウ素及びいくつかのヨウ素種の酸化状態を次に示す。

+7：過ヨウ素酸 ( $\text{H}_5\text{IO}_6$ )、過ヨウ素酸カリウム ( $\text{KIO}_4$ )、過ヨウ素酸ナトリウム ( $\text{NaIO}_4$ )。

20

+5：ヨウ素酸 ( $\text{HIO}_3$ )、ヨウ素酸カリウム ( $\text{KIO}_3$ )、ヨウ素酸水素カリウム ( $\text{KHI}_2\text{O}_6$ )、ヨウ素酸ナトリウム ( $\text{NaIO}_3$ )、酸化ヨウ素 ( $\text{I}_2\text{O}_5$ )。

+3：三塩化ヨウ素 ( $\text{ICl}_3$ )

+1：一臭化ヨウ素 ( $\text{Ibr}$ )、一塩化ヨウ素 ( $\text{ICl}$ )

-1：ヨウ化水素酸 ( $\text{HI}$ )、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化アンモニウム、ヨウ化アルミニウム ( $\text{AlI}_3$ )、三ヨウ化臭素 ( $\text{BI}_3$ )、ヨウ化カルシウム ( $\text{CaI}_2$ )、ヨウ化マグネシウム ( $\text{MgI}_2$ )、ヨードホルム ( $\text{CHI}_3$ )、テトラヨードエチレン ( $\text{C}_2\text{I}_4$ )、ヨード酢酸、ヨードエタノール、無水ヨード酢酸。

【 0 0 3 0 】

分子ヨウ素は、ヨウ素種の半反応の上述の酸化還元電位に従って酸化還元反応から形成可能である。すなわち、酸化電位の低い物質は、ヨウ素種を還元して分子ヨウ素とし、ヨウ化物よりも酸化電位の高い物質はヨウ化物を酸化してヨウ素分子に変換する。このように機能する沢山の化学物質が同業者には公知である。

30

【 0 0 3 1 】

生体内発生させる方法の望ましい特徴の一つは、胃に含まれる胃液と接触すると同時に非毒性の組成物を提供することである。本方法のもうひとつのパラメーターは、組成物が胃液と接触すると同時に分子ヨウ素が発生する速さである。本方法の重要なもう一つの特徴は、再生可能な量の分子ヨウ素を提供することである。

【 0 0 3 2 】

生体内での発生方法に適した酸化剤としては過酸化水素、ヨウ素酸塩、カルシウムヒドロペルオキシド等の過酸化物のアルカリ塩及びヨウ化物を酸化できるペルオキシダーゼが挙げられる。

40

【 0 0 3 3 】

本発明において好ましい酸化剤は過酸化水素である。消化された場合、酸化ペルオキシ機能性源として作用する物質であればいずれの物質でも本発明に適している。本発明の目的のための「過酸化水素源」とは、酸化ペルオキシ機能性源の前駆体として働く薬学的に許容された物質で、単体でも組み合わせて用いても良く、例としては、過炭酸塩、過リン酸塩、過酸化尿素、ペルオキシ酸、アルキル過酸化物、ペルオキシ酸及び過ホウ酸塩が挙げられる。これらの物質を2つ以上混合して用いても良い。

【 0 0 3 4 】

50

本発明においてヨウ化物陰イオンと組み合わせて用いるのに好ましい酸化剤はヨウ素酸塩である。ヨウ素酸塩陰イオンはヨウ素 1 原子と酸素 3 原子からなり、pH7.0においてそれと結合する陰電荷を有する。好ましいヨウ素酸塩源としては、ヨウ素酸ナトリウム、ヨウ素酸カルシウム、及びヨウ素酸カリウムが挙げられる。本発明の目的のための「ヨウ素酸塩源」とは、薬学的に許容されて、胃液と接触すると、ヨウ素酸塩を放出または供給するための前駆体として働く物質であればいずれでもよく、単体でも組み合わせて用いる物質でもよい。

#### 【0035】

生体内での発生方法に適した還元剤としては、ヨウ化物、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸塩、ラクトース等の単純な還元糖、イミダゾール、その他同業者によく知られている還元剤が挙げられる。

10

#### 【0036】

分子ヨウ素の発生に用いられる酸化剤及び還元剤は、他の良く知られた医薬賦形剤と乾燥状態で組み合わせることによって、カプセル、錠剤、丸薬として製造することができる。良く知られた無毒な医薬賦形剤としては、各種燐酸塩、スクロース、ラクトース、マルトデキストリン、マニトール、デキストレート、デキストロース、グルコース、クエン酸、ソルビトール、マイクロクリスタリンセルロース、澱粉、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ホウ酸、ロイシン、塩化ナトリウム、安息香酸塩、酢酸塩、オレイン酸塩、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、硬化植物油が挙げられる。他の賦形剤も同業者は用いるであろうし本出願の目的のために配合される。

20

#### 【0037】

好ましい賦形剤は次のような特徴を有する必要がある。(1)酸化剤及び還元剤の安定性に影響をおよぼさない、(2)酸化剤と還元剤の相互反応を妨げない、(3)分子ヨウ素の生成に影響をおよぼさない、(4)分子ヨウ素と実質的に反応せず、それ故に分子ヨウ素の絶対濃度に影響を及ぼさない、及び(5)分子ヨウ素が胃で生成された後、及び哺乳動物の胃や腸で分子ヨウ素が処理されている間、分子ヨウ素/総ヨウ素比に影響をおよぼさない。

#### 【0038】

又、粉末、カプセル、錠剤又は他の液剤の前、後、又は同時に飲む液体に生体内発生方法の成分を配合してもよい。ヨウ素を発生する反応体の安定性が保たれる限り、同業者の熟知している各種液体組成物も許容される。このような液体組成物としては、(1)鉱油等の粘性のある疎水性液体に粉末を懸濁させた懸濁液、(2)疎水性分子を水性相で乳化したエマルジョンが挙げられる。

30

#### 【0039】

本出願では、分子ヨウ素の投与に2種類の期間、すなわち長期投与及び短期投与が考えられる。胃壁にヘリコバクターピロリ菌が存在することにより起こる胃潰瘍の治療は、短期投与を要求する病態であり、乳房形成異常の治療は長期投与を必要とする疾病である。乳房形成異常の治療に一日あたり投与する分子ヨウ素の量は、哺乳動物雌100ポンドあたり0.5~12.0mgの範囲であり、一日に消費される好ましいヨウ素量は、2.0~7.5mgの範囲である。乳房形成異常の予防に一日あたり供給される分子ヨウ素量は哺乳動物雌100ポンドあたり125 µg~1.5mgの範囲であり、一日に消費される好ましいヨウ素量は、225 µg~1250 µgの範囲である。短期投与で一日あたり、供給される分子ヨウ素の量は、15~125mgの範囲で、消費されるヨウ素の好ましい量は一日あたり20~55mgの範囲である。

40

#### 【0040】

ヨウ素薬剤において重要なパラメーターは治療指数である。ヨウ素薬剤の治療指数は、この薬剤によりもたらされる分子ヨウ素/総ヨウ素比と比例している。分子ヨウ素/総ヨウ素比が大きいほど、ヨウ素組成物の治療指数は高い。本出願で述べられているヨウ素薬剤により発生する分子ヨウ素/総ヨウ素比は0.8~1.0で、好ましくは0.90~1.0である。ヨウ素を長期的に投与する必要がある病態例えば、乳腺症候群の治療には、この割合が0.95~1.0になるように組成物を投与するのが特に好ましい。分子ヨウ素はヨウ素としては、最

50



も毒性の少ない形態であるので、経口ヨウ素薬の長期投与は分子ヨウ素に基づくものでなくてはならない。

【 0 0 4 1 】

望ましくないヨウ化物からの毒性を制限するために、ヨウ化物（分子ヨウ素の生体内での発生の後に残存するヨウ化物）の濃度を制限する必要がある。短期投与する場合、このような組成物のヨウ化物量が1,000  $\mu\text{g}$ /日を超えて供給されてはならない。長期投与の場合は好ましくは150  $\mu\text{g}$ /日以下、最も好ましくは50  $\mu\text{g}$ /日以下である。本出願で述べているように、総ヨウ素含有量が20mgである短期投与のためのヨウ素薬におけるヨウ化物の濃度は1mg未満又は5%未満であり、好ましくは、150  $\mu\text{g}$ 以下又は存在するヨウ素の総量の（0.75%）以下である。

10

【 0 0 4 2 】

分子ヨウ素/総ヨウ素比は好ましくは0.8~1.0で、最も好ましくは0.90~1.0である。分子ヨウ素/総ヨウ素比が大きいほど、ヨウ素組成物の治療指数は高い。

【 0 0 4 3 】

ヨウ素発生速度は速くなくてはならない。特定のヨウ素発生薬剤と胃液とが接触した最初の10分間に平衡濃度の75%以上の分子ヨウ素が発生しなくてはならない。錠剤またはカプセルを利用した場合、分子ヨウ素の少なくとも70%の形成が胃液と接触した最初の45分間に、好ましくは最初の20分間に起きなくてはならない。

【 0 0 4 4 】

組成物の安定性としては、25℃、相対湿度75%で3ヶ月以上好ましくは6ヶ月間しかるべき包装をした状態で貯蔵した後、分子ヨウ素発生能力の少なくとも90%が残っていることが必要である。貯蔵中に、総ヨウ素量に対して発生する分子ヨウ素量の割合に実質的な変化がおきないことが非常に重要である。

20

【 0 0 4 5 】

< 実施例 >

実施例 1

ヒトの胃に似せた条件で西洋わさびペルオキシダーゼ（HRP）をヨウ化物 / 過酸化水素混合物の酸化触媒作用を及ぼすために用いることが可能かどうか調べるために実験を行った。この実験のもう一つの目的は、このような組成物がムチンの存在下においても胃液内で分子ヨウ素を発生させることができるかどうか調べることであった。

30

【 0 0 4 6 】

米国薬局方(USP)に述べられているようにチオ硫酸塩滴定により総ヨウ素量を測定した。分子ヨウ素量は、酸化還元電位、ヨウ化物濃度及び pH の測定に基づく Gottardi の方法 (Gottardi, W., Fresenius Z. Anal. Chem. 314, 582-585 (1983)) により測定した。プラチナ参照電極 (Fisher カタログ番号 13-620-115)、カロメル電極 (Fisher カタログ番号 13-620-51) 及びヨウ化物イオン選択電極 (Corning モデル 476127) と、2 個の Corning モデル 345 pH メーターを組み合わせて用いた。25℃ の元素ヨウ素の飽和溶液を用いて検量を行った。

【 0 0 4 7 】

西洋わさびペルオキシダーゼは過酸化水素の存在下ヨウ化物の酸化を経由してヨウ素の形成に触媒作用を及ぼすことが知られている。USP に述べられている模擬胃液 (SGF) は次のように製造した。塩化ナトリウム 2.0 g を 750 mL の蒸留水に溶解し、次に、3.2 g のペプシンを含有する塩酸 7.0 mL を蒸留水と共に添加して全体量を 1000 mL とした。西洋わさびペルオキシダーゼ (HRP) を SGF に 1.0 mg/mL の濃度で溶解した。西洋わさびペルオキシダーゼの活性及び 406 nm における吸収率を 1 時間監視した。406 nm における吸収率の減少はわずかに 20% であり、このことから、HRP の三元構造は SGF の存在下において比較的安定であることがわかった。それに応じて、西洋わさびペルオキシダーゼのヨウ素形成に触媒作用を及ぼす速度は、1 時間後には約 33% 減少した。

40

【 0 0 4 8 】

50

1リットルの水に、5gのクエン酸及び1gのクエン酸ナトリウムを加えpH3.0の緩衝液を生成した。第2の同様の緩衝液は10%の豚のムチンを含有させて生成した。ヨウ化ナトリウム(1g)およびHRP(5mg)の2種類の粉末を混合し、次に単試薬として用いた。次に述べる反応を開始した。500mLの緩衝液又は500mLの10%ムチンを1.0gのヨウ化物/HRP混合物及び1.0mLの30%過酸化水素水と混合した。分子ヨウ素の濃度の経時的变化をGottardiの方法に従い調べた。8分後、緩衝液で調整した方の分子ヨウ素濃度30.1ppmであり、10%の豚ムチンにおける同様の反応では分子ヨウ素濃度が38.1ppmであった。

#### 【0049】

この実験で、胃における過酸化水素水によるヨウ化物の酸化に触媒作用を及ぼすためにHRPを用いることが可能であり、またHRPは胃液内で又ムチンの存在下でも、分子ヨウ素を発生させることができることが示された。10%のムチンの存在下、模擬胃液で率を変え希釈したルゴール液を用いた実験では測定可能な量の分子ヨウ素は生成されなかった。この実験により、胃に分子ヨウ素を供給するのに比べて、胃の中で分子ヨウ素を発生させるほうが有利であることが示唆された。

#### 【0050】

##### 実施例2

ヒトの胃液に似せた環境に分子ヨウ素を供給するのと、分子ヨウ素を生体内で発生させることとの間に差があるとすれば、その差を比較するために実験を行った。実験の第二の目的は、ヒトの胃のような環境下で分子ヨウ素をかなりの濃度で発生させることができるかどうか調べることであった。

#### 【0051】

10%の豚のムチンを含むSGFが3種類のヨウ素組成物に及ぼす影響を調べた。3種類のヨウ素溶液とは、(1)滴定可能なヨウ素約150ppmを供給するように希釈されたルゴール溶液、(2)滴定可能なヨウ素約150ppmを供給するように希釈された10%ポリビニルピロリドンヨウ素、及び(3)滴定可能なヨウ素約150ppmを発生する、HRP(1.5mg/リットル)、ヨウ化ナトリウム(2g/リットル)及び過酸化水素水(0.08%w/v)の混合物である。これら3種のヨウ素組成物の分子ヨウ素の濃度は10%の豚ムチンの存在下或いは非存在下、電位差滴定により求めた。結果は次に示す。

#### 【0052】

##### 【表1】

模擬胃液中のヨウ素組成物		
ヨウ素組成物	分子ヨウ素	
	SGF	SGF+10%ムチン
10%ポリビニルピロリドン	9	0
ルゴール溶液	59	0
HRP/ヨウ化物/過酸化物の混合物	15	40

#### 【0053】

本実験は、胃内に見られるような環境において分子ヨウ素を高濃度で発生させることが可能であり、水性組成物として、胃にヨウ素を供給する方法と比較して、生体内でヨウ素を発生させるほうが好ましいことを示している。

#### 【0054】

##### 実施例3

本実験は、ヨウ素酸塩に対するヨウ素化物の好ましいモル比を同定することにより、分子ヨウ素が胃液との混合の際発生するヨウ素の主な形状となるような好ましい医薬組成物を配合するためのものである。

#### 【0055】

USPに述べられたようにSGFを製造し、ヨウ素酸ナトリウムをSGFに溶解して最終濃度を0.375ミリモルとした。次に、得られたヨウ素酸塩溶液にヨウ化ナトリウムを添加した。加え

10

20

30

40

50

たヨウ化物の濃度が0.25～3.0ミリモルとなるようにヨウ素酸塩液へのヨウ化ナトリウムの添加を異なるアリコートを用いて行った。ヨウ化物の添加後、得られた組成物の分析的な化学性質を調べた。

#### 【0056】

分子ヨウ素の濃度はヨウ化物濃度が0.0～1.75mMの間で、ほぼ直線的に増加して、その後平らになった。この観察の説明として最も明らかなことは、いったんヨウ素酸塩の大部分が還元してしまうと、更にヨウ化物を添加しても分子ヨウ素の生成は起きない。分子ヨウ素の増加の代わりに、ヨウ化物の濃度が増加した。ヨウ化ナトリウム濃度が1.75～3.0mMの範囲において、ヨウ化ナトリウムの濃度はほぼ直線的に増加した。一方、同様の条件で、分子ヨウ素の濃度の増加率は5%未満であった。図1は、これら実験の結果を示すものである。ヨウ化物投入量1.75mMにおいて、分子ヨウ素濃度は1.01Mであったが、これは、理論的に可能な最大分子ヨウ素生成量の約96%に等しい。

10

#### 【0057】

2.5mMヨウ素酸ナトリウムを用い、ヨウ化ナトリウムの濃度が0～25mMの範囲でこの実験を繰り返した。質的に等しい結果が得られた。ヨウ化物を添加すると、ヨウ化物濃度の0～12.5mMの範囲で分子ヨウ素の濃度が直線的に増加した。いったんヨウ素酸塩の大部分が還元すると、更にヨウ化物を添加しても分子ヨウ素の濃度を実質的な増加は見られなかった。ヨウ化ナトリウムの濃度はヨウ化ナトリウム濃度が12.5～25.0mMの間、ほぼ直線的に増加したが分子ヨウ素はそれに応じた増加をしなかった。ヨウ化物の投入量が12.5mMである場合、分子ヨウ素の濃度は7.17mMであり、この数字は、分子ヨウ素の理論最大製造量の95%に等しい。

20

#### 【0058】

これらの結果により、ヨウ化物の実質的濃度が、供給された薬剤に影響されることなく、ヒトの胃に見られる環境で分子ヨウ素を発生することが可能であることが示されている。例えば、0.375mMのヨウ素酸塩と1.75mMのヨウ化ナトリウムを用いると、ヨウ化物の濃度は検知できなかったが、分子ヨウ素は約1.1mMであった。同様に、2.5mMのヨウ素酸塩と12.5mMのヨウ化ナトリウムでは、ヨウ化物の濃度は検知できなかったが、分子ヨウ素の濃度は約7.3mMであった。この実験により、主に分子ヨウ素を供給し、それによりヨウ化物の濃度を制御する組成物を提供するために、ヨウ素酸塩に対するヨウ化物の好ましいモル率がわかる。ヨウ化物の濃度の制限は長期にわたる投与を必要とする病態にとって重要なことである。

30

#### 【0059】

##### 実施例4

ステアリン酸マグネシウム、ソルビトール、ヨウ化ナトリウム及びヨウ素酸ナトリウムの粉末混合物を調製した。分析計(AND社;FX-3000モデル)で各原料を次の量ずつ秤量した。ステアリン酸マグネシウムを25g、ソルビトールを1,000g、ヨウ化ナトリウムを55g及びヨウ素酸ナトリウムを15.75g。標準ゼラチンカプセルに混合物を1g入れ、一本の使い捨て乾燥剤カートリッジの入っているねじ付広口ポリエチレンビン(Fisherカタログ番号08-594-14A)に入れた。このポリエチレンビンを40℃で相対湿度が75%の恒温室においた。3ヶ月の間、1週間に一度、3個ずつカプセルを取り出し、室温にし、擬似胃液に溶解した。溶解直後に電位滴定による測定で分子ヨウ素の濃度を求めた。分子ヨウ素の濃度は3ヶ月間変化しなかった。1日目に測定した濃度のパーセンテージを経時的にプロットした。分子ヨウ素の濃度のグラフには、何の経時変化も見られなかった。

40

#### 【0060】

##### 実施例5

過酸化水素及びヨウ化物と、大豆ペルオキシダーゼ(E.C.1.11.1.7)を用いて分子ヨウ素を生体内で発生させた。分子ヨウ素/総ヨウ素比を計算した。pH1.7、4.5及び5.0で、クエン酸塩/炭酸塩緩衝液を用いた幾つかの反応条件を設定した。pH5.0における反応体それぞれの濃度は次の表に示す。

#### 【0061】

50

【表 2】

PH5.0 における大豆ペルオキシダーゼの反応条件			
	用いた量 (ml)		
	反応 1	反応 2	反応 3
0.05 モルのクエン酸	16	16	16
0.1g/ml の炭酸ナトリウム	8.22	8.2	8.12
30mg/ml の過炭酸ナトリウム	0.41	0.50	1.56
30mg/ml のヨウ化ナトリウム	0.33	0.40	1.33
水	QS で 200ml		

10

## 【 0 0 6 2 】

0.2ml の大豆ペルオキシダーゼ (5mg/ml) 加えてゆっくり混合して、PH5.0 における反応を開始した。分子ヨウ素の濃度を Gottardi の電位滴定法により 20 分後に測定した。PH5.0 における3種類の条件での分子ヨウ素の濃度は次のとおりであった。反応 1 は43ppm、反応 2 は51ppmそして反応 3 は159ppmであった。これら3種の反応における分子ヨウ素/総ヨウ素比はそれぞれ1.02、1.0及び0.94であった。

## 【 0 0 6 3 】

次の実験条件を用い、別の反応を pH4.5 で開始した。次の薬剤すなわち、4.65g のクエン酸、2.0g の炭酸ナトリウム、0.252g のヨウ化ナトリウム、6mg のラクトペルオキシダーゼ (E .C. 1.11.1.7) 及び80mg の尿素過酸化水素、を1200ml の水に添加した。20分後、Gottardi の電位滴定法により分子ヨウ素の濃度を求めたところ172ppmであった。分子ヨウ素/総ヨウ素比は0.97であった。

20

## 【 0 0 6 4 】

## 実施例 6

治療による効果をもたらすためにはヨウ素薬の吸収が必要である。Ghent (米国特許第4,816,255号、5,171,582号) はルゴール液は乳腺症症候群の治療に効果的な医薬であることを示した。この実験は生体内で発生した分子ヨウ素のバイオアベイラビリティが少なくとも、ルゴール液と等しいことを示すために行われた。

## 【 0 0 6 5 】

体重150 ~ 250g、6 ~ 7週令の雌の Sprague-Dawley ラットをチャールスリバーカナダ社 (カナダ、ケベック) から購入した。自動給水装置のついたステンレス鋼製で底がワイアメッシュでできたげっ歯類用のケージにラットを一匹づつ入れた。無作為化の後、ケージ全てに、研究番号、グループ、動物番号、性別、治療を示すカラーコードケージカードを貼りはっきりと区別した。各ラットは、到着後耳にタグをつけてそれぞれを区別した。環境は、 $21 \pm 3$  °C、相対湿度  $50 \pm 20\%$ 、12時間明かりをつけ、12時間暗くし、一時間あたり10-15回換気をして制御した。ラットには Teklad (ウィスコンシン、マジソン) のげっ歯類の食事 (W) #8728 を自由給餌で与えた。又、逆浸透膜で精製し、紫外線で処理した水道水を自由給餌で与えた。実験を開始する前少なくとも2週間の間、ラットをこの環境に慣らした。

30

40

## 【 0 0 6 6 】

各治療グループのラットに250mgあたり、1.0ml を投与した。ヨウ素系薬剤の濃度は0.1mg/kg (低投与量「L」) 又は、1.0mg/kg (高投与量「H」) であった。種類の異なるヨウ素系薬剤を投与した。ルゴールは、乳腺症症候群に対して効果的な治療であると知られているが、これは陽性対照として用いた。ヨウ化ナトリウム及びヨウ素酸ナトリウムのみを含有する組成物又は他の薬剤との混合物は実験治療として用いた。ヨウ素酸塩に対するヨウ化物の割合については、基本的にヨウ化物の全量が分子ヨウ素に変換するようにその割合を制御した。実験治療は、(1) 胃管による強制投与の前に NaI/NaIO を混合、(2) 0.7% の HCl に配合した NaI/NaIO を別に強制投与、(3) 1% の澱粉に配合した NaI/NaIO、(4) 1% のソルビトールに配合した NaI/NaIO の4種を行った。

50

## 【 0 0 6 7 】

治療の前にラットから採血した。次にラットに強制投与を施し、ラットを致死させてから2時間後、採血した。血液を処理して血清サンプルを得、凍結した。凍結サンプルをヨウ化物を触媒としたセリウムと亜ヒ酸塩の還元酸化反応を利用して分析した。この方法により血清に吸収された総ヨウ素量が測定される。これらの測定結果は下の表に示す。

## 【 0 0 6 8 】

【表 3】

血清中のヨウ素( $\mu\text{gI}^-/\text{dl}$ )のバイオアベイラビリティ			
処置	濃度(mg/kg)	投与前	投与後 2 時間
ルゴール液	H	9.79	130.6
	L	9.50	20.9
強制投与前に混合した NaI/NaIO	H	9.08	148.5
	L	12.11	24.1
0.7% $\text{HCl}$ に NaI/NaIO を配合し個別に強制投与	H	9.60	167.3
	L	10.8	30.7
1%澱粉に NaI/NaIO を配合	H	9.42	169.8
1%ソルビトールに NaI/NaIO を配合	H	9.60	165.0

10

## 【 0 0 6 9 】

NaI/NaIO組成物はルゴール溶液と同じか或いはそれ以上ラットに吸収された。このことは、これらの治療においてヨウ素は哺乳動物の組織に利用されることを示している。

## 【 0 0 7 0 】

## 実施例 7

NaI/NaIO組成物の急性経口毒性を調べるためにヨウ素の濃度を変えて7日間の投与研究を行った。20匹の雌のSprague-Dawleyラットを各グループ5匹づつ、4つのグループに分けた。ラットは実施例 6 に述べたように選択され治療を受けた。一日一回NaI/NaIO組成物又は水(対照群)をラットに投与した。NaI/NaIO組成物は、基本的には全ヨウ素原子が使用の際、分子ヨウ素に変換されるように処方された。3つの治療グループで用いられた投与量は、(1)0.1mg/kg、(2)1.0mg/kg及び、(3)10mg/kgであった。各ラットは約250gあたり2ml投与された。

20

30

## 【 0 0 7 1 】

治療期間中、臨床的兆候(健康状態の悪さ、行動の変化等)を1日に2回ケージの横から評価した。治療前の期間及び治療後に、全てのラットに対して、検眼鏡及び、生体顕微鏡検査をほどこした。治療の終了の際、ラットはメトキシフルランで安楽死させた。死の直後、死体の部検をした。

## 【 0 0 7 2 】

どのラットも臨床的に異常な兆候を示していなかった。部検の間もまったく異常な兆候はみられなかった。ヨウ化物/ヨウ素酸塩薬を高投与しても急性毒性はおこらない。

40

## 【 0 0 7 3 】

## 実施例 8

体重200~250 g の雌のSprague-Dawleyラット(計 4 4 匹)をチャールスリバーカナダ社(カナダ、ケベック)から購入した。自動給水装置のついたステンレス鋼製で底がワイアメッシュでできたげっ歯類用のケージに一匹づつ入れた。環境は、 $21 \pm 3$ 、相対湿度  $50 \pm 20\%$ 、12時間明かりをつけ、12時間暗くし、一時間あたり10-15回換気をして制御した。

## 【 0 0 7 4 】

ラットにはRemingtonヨウ素欠乏食#170360(Teklad、ウィスコンシン、マジソン)を自由給餌で与えた。束縛後の最初の5日間過塩素酸塩で処理した( $400\text{mg/dL NaClO}_4$ )水道水を自由給餌で与えた。ラットのグループの一つには通常の食事(Tekladげっ歯類用認可食

50

(W)#8728)と水道水を与えた。次に、実験を開始する前の少なくとも2週間全ラットをこれらの環境に慣らした。実験の開始に先立つ5日間、毎日ラットに100  $\mu$ lのごま油に懸濁したエストロゲン(17- $\beta$ -エストラジオールを25  $\mu$ g)を筋肉注射し、実験の2週間の間、毎日100  $\mu$ lのごま油に懸濁したエストロゲン(17- $\beta$ -エストラジオール2.5  $\mu$ g)を注射した。膣の塗抹標本を一日おきにとって、実験の間ラットがコンスタントに発情していることを確認した。

#### 【0075】

基本的には投与したヨウ化物の100%が分子ヨウ素に変換するようにヨウ化ナトリウムおよびヨウ素酸ナトリウム(1:10のモル率は5/1)を含有する水溶液を強制的に投与してラットで分子ヨウ素を生体内で発生させた。ラットに一日一回分子ヨウ素を投与した。毎朝ラットから食事を取り除き、10時間後、分子ヨウ素を80  $\mu$ g/kg投与した。対照群のラットにも同量(80  $\mu$ g/kg)のヨウ化物を与えた。陰性対照としては水道水を投与したラットを用いた。ラットの体重を毎日測定した。2週間の実験の最後に、ラットを致死させ、乳腺組織の顕微鏡用切片をヘモトキシリン及びエオシンで着色し、病理学者に分析を依頼した。乳腺組織はEskin他の述べた方法(Biological Trace Element Research, 49, 9-18(1995))に従って評価した。

#### 【0076】

調査は4つのグループのラットで行った。(1)過塩素酸塩処理なしの通常の食餌、(2)ヨウ素欠乏食(水強制投与)、(3)ヨウ素欠乏食(ヨウ化物強制投与)、(4)ヨウ素欠乏食(ヨウ素強制投与)。各グループは10匹のラットからなる。実験の最初と最後では、それぞれのグループの体重にわずかな差はあるが、統計的には重要な差異があった。ただ体重は通常の範囲内であった。4つのグループの平均体重は次のとおりであった。(1)スタート時:208 $\pm$ 5.6、終了時:237 $\pm$ 7.4、(2)スタート時:212 $\pm$ 6.3、終了時:239 $\pm$ 6.8、(3)スタート時:214 $\pm$ 6.5、終了時:235 $\pm$ 7.1、(4)スタート時:216 $\pm$ 6.6、終了時:241 $\pm$ 6.9。

#### 【0077】

乳腺を小葉増殖、分泌、管周囲繊維症、線維腺腫(fibroadenomata)の変化で評価した。小葉増殖、分泌、管周囲繊維症については、中程度からひどい状態を示したラットのみを陽性と数えた。顕微鏡により幾つかのサンプルに線維腺腫が認められた場合それを数えた。この組織学的評価の結果を次の表に示す。

#### 【0078】

#### 【表4】

乳腺組織の組織学的評価				
処置	小葉増殖	分泌	管周囲繊維症	線維腺腫
通常の食餌	0/10	0/10	0/10	0/10
ヨウ素欠乏(水強制投与)	4/10	2/10	10/10	3/10
ヨウ素欠乏(ヨウ化物強制投与)	4/10	4/10	6/10	4/10
ヨウ素欠乏(ヨウ素強制投与)	2/10	3/10	4/10	1/10

#### 【0079】

ヨウ素欠乏はラットの乳腺とくに、肺胞細胞の構造及び機能を変化させることが示された。エストロゲンで生理学的に或いは外的に刺激されると、乳腺はヨウ素の欠乏に非常に敏感になる。ヒトに対する広範な試験の結果、乳腺のヨウ素欠乏によって起こる増殖及び形成異常は、ヨウ素による治療で緩和可能であることが示された。ラットのモデルは、ヒトの乳腺症候群のモデルとして、何人かの研究者により用いられている。通常の食餌を与えられたラットのグループは異常な兆候を示さなかった。ヨウ素欠乏食で、水の強制投与を受けたラットの乳腺組織はヨウ素欠乏による乳腺症候群を示す、異型の乳腺組織を示

した。ヨウ化物の強制投与を受けたヨウ素欠乏ラットは分泌及び線維腺腫が増加した。ヨウ化物による処置と関連したこの乳腺組織の分泌及び乳腺組織の線維腺腫の増加は、Eskin他による実験で既に観察されている (Biological Trace Element Research, 49, 9-18(1995))。ヨウ化物と比較して、ヨウ化物とヨウ素酸塩の混合物 (すなわち、ヨウ素強制投与) による強制投与は増殖、分泌、管周囲繊維症、線維腺腫の発生率を減少させた。このことは、分子ヨウ素を生体内で発生させることにより、乳腺症症候群を緩和させることが可能であることを示している。この実験の結果により、分子ヨウ素の生体内での発生は乳腺症症候群及び他のヨウ素欠乏病態の治療に有効な方法であることが確認された。

【0080】

#### 実施例 9

ヨウ化物陰イオン及びヨウ素酸塩陰イオンを含有する微粒を調製し、その安定性を40 で評価した。台所用ミキサーに、イオン交換水100ml、ヨウ素酸ナトリウム1.0g、ヨウ化ナトリウム3.63g、三塩基性リン酸ナトリウム5.0g、及び水酸化ナトリウム一滴を加えた。これらの物質をよく混合して混ぜた。ヒドロキシプロピルメチルセルロースを25g加えて、均一になるまで混合した。さらに、マイクロクリスタリンセルロースの450gを混合しながら、徐々に加えた。得られた粉末をNo.5のふるいにかけ、次に50 で真空下乾燥した。12時間乾燥後、No.20のふるいにかけた。

【0081】

乾燥粉末 1 g の45個のサンプルをガラス管に秤入れ、40 のオープンにおいた。3か月間、約1週ごとに3個のサンプルを取り出して1リットルの擬似胃液で希釈した後、チオ硫酸塩滴定ヨウ素の量を求めた。これらの測定の結果を次の表に示す。

【0082】

【表 5】

40°Cにおける、ヨウ化物/ヨウ素酸塩粉末により発生したチオ硫酸塩滴定ヨウ素の経時的変化														
日数	1	7	14	21	30	37	44	51	60	67	74	81	88	95
mg/サンプル	8.7	8.6	8.7	8.7	8.8	8.8	8.7	8.6	8.7	8.7	8.6	8.8	8.7	8.6

【0083】

#### 実施例 10

テフロン被覆のねじ付ガラスビンにSGF200ml (ペプシン無添加) を入れ濃度5ミリモルでヨウ素酸ナトリウム溶液を調製した。この溶液に管からアスコルビン酸濃縮溶液を滴下した。アスコルビン酸をそれぞれ加えた後、ヨウ化物の濃度 (ISEにより) 及び遊離分子ヨウ素の濃度 (電位滴定法により) を求めた。このヨウ化物及び遊離分子ヨウ素の測定に用いた電極はテフロン被覆容器の上に組み立てた気密ホールを通して接触させた。分子ヨウ素の濃度は、アスコルビン酸の添加量に比例してその濃度が最大2.38ミリモルに達するまでほぼ直線的に増加した。分子ヨウ素が最大に達した後、その濃度はアスコルビン酸の濃度が増加するにつれ、減少した。分子ヨウ素の濃度が2.38ミリモルに達するまで、ヨウ化物は検出されなかった。アスコルビン酸の増加に従い、ヨウ化物の濃度は増加したが、4.82ミリモルに達すると、それ以後アスコルビン酸がどれほど増加しようと、一定値を保った。

【0084】

酸化剤 還元剤の組み合わせを変えて実験を行った。ヨウ素酸塩とアスコルビン酸の代わりにヨウ素酸塩とチオ硫酸ナトリウムを用いた。密閉容器に濃縮チオ硫酸ナトリウムを滴下した以外は、まったく同様に実験を行った。分子ヨウ素の濃度は最大値2.26ミリモルに達した後、減少した。分子ヨウ素の濃度がその最大値から減少するにつれ、ヨウ化物の濃度が0から4.7ミリモルに増加した。

【0085】

#### 実施例 11

分子ヨウ素/総ヨウ素の比をSGF（ペプシン無添加）中のヨウ化物陰イオン/ヨウ素酸塩陰イオン比の関数として求めた。次の測定は異なったヨウ素種の存在を調べるために行ったものである：チオ硫酸塩滴定可能ヨウ素、分子ヨウ素の電位滴定による分析、及びヨウ化物陰イオンの選択的電極決定。これら三つの種を測定することにより基本的に全ヨウ素原子の投入質量が説明されることがわかった。三ヨウ化物及び他の多ヨウ化物はチオ硫酸塩の値及びヨウ素分子の値から計算される。分子ヨウ素/総ヨウ素比は、分子ヨウ素の質量をヨウ化物、分子ヨウ素および三ヨウ化物の質量の合計で割ることで得られる。

【0086】

ヨウ化物陰イオン/ヨウ素酸塩陰イオンの重量比を0.5から8に変えたところ、分子ヨウ素/総ヨウ素比は次の表に示したように変化することが観察された。

10

【0087】

【表6】

ヨウ化物/ヨウ素酸塩重量比による分子ヨウ素/総ヨウ素比の変化									
ヨウ化物/ヨウ素 酸塩比（重量比）	0.5	1	2	3	4	5	6	7	8
分子ヨウ素比	0.52	0.72	0.89	0.97	0.92	0.76	0.8	0.56	0.50

【0088】

付加試験により、反応体即ちヨウ化物及びヨウ素酸塩の重量比が約0.78（1<sup>-</sup>/10<sup>0</sup>）の場合分子ヨウ素/総ヨウ素比は0.8であった。

20

【0089】

実施例12

体重200～250gの雌のSprague-Dawleyラットをチャールスリバーカナダ社（カナダ、ケベック）から購入した。実施例8と全く同様にラットを処理し、過塩素酸塩及びエストロゲン投与についても同様にした。

【0090】

胃液と接触した際、投与された実質的に100%のヨウ化物及びヨウ素酸塩が分子ヨウ素に転換されるようにヨウ化ナトリウム及びヨウ素酸ナトリウムを含有する水溶液（1<sup>-</sup>/10<sup>0</sup>のモル比：5/1）を各ラットに強制的に投与した。ラットには一日一回分子ヨウ素を投与した。毎朝ラットから食餌を取り除き、10時間後、次の3種類の分子ヨウ素濃度：0.0010、0.010及び0.10mg/kgのうちの一つを投与した。対照群のラットにはヨウ化物（100 µg/kg）を投与した。陰性対照群は水道水を与えたラットからなる。四週間後、ラットを致死させ、乳腺組織の顕微鏡用切片をヘマトキシリンとエオシンで染色して病理学者の分析を受けた。乳腺組織は実施例8のように評価した。

30

【0091】

6つのグループのラットを調べた。1～3のグループは、分子ヨウ素の3種類の濃度のうちの1つを毎日投与した。(4)過塩素酸塩処理なしの通常の食餌、(5)ヨウ素欠乏食で水を強制投与、(6)ヨウ素欠乏食で、ヨウ化物を投与（100 µg/kg）。調査の間、ラットの体重はすべて通常の範囲内であった。乳腺を実施例8のように、小葉増殖、分泌、管周囲繊維症、線維腺腫の変化で評価した。幾つかのサンプルで微視的な線維腺腫が認められ、それを数えた。この組織学的評価の結果を次の表に示す。

40

【0092】

【表7】



乳腺の組織学的評価				
処置	小葉増殖	分泌	管周囲繊維症	線維腺腫
分子ヨウ素 1 $\mu$ g/kg	4/10	6/10	6/10	4/10
分子ヨウ素 10 $\mu$ g/kg	2/10	4/10	4/10	1/10
分子ヨウ素 100 $\mu$ g/kg	2/10	3/10	2/10	1/10
通常の食餌	0/10	0/10	0/10	0/10
水強制投与	4/10	1/10	10/10	5/10
ヨウ化物強制投与	4/10	5/10	5/10	3/10

10

## 【0093】

通常の食餌を与えられたラットのグループは異常な兆候を示さなかった。予想通り、ヨウ素欠乏食で、何ら治療を受けず水の強制投与を受けたラットの乳腺組織はFBSと等しい組織状態を示した。毎日ヨウ化物（100 $\mu$ g/kg）で処置しても、線維腺腫の形成が実質的には緩和されなかった。分子ヨウ素1 $\mu$ g/kgで毎日処理をした場合、線維腺腫の形成及び管周囲繊維症が実質的には緩和されなかったが、分子ヨウ素10及び100 $\mu$ g/kgで毎日処理をした場合、線維腺腫の形成及び管周囲繊維症は緩和された。

20

## 【0094】

## 実施例13

体重200～250gの雌のSprague-Dawleyラットをチャールスリバーカナダ社（カナダ、ケベック）から購入した。前述の実施例8及び12と全く同様にラットを処理してヨウ素欠乏状態にし、5種類の異なった組成物を投与した。(1)水、(2)0.1mg/kgのヨウ化物（ヨウ化ナトリウムとして投与）、(3)分子ヨウ素を0.01mg/kg供給する鉱油エマルジョン、(4)分子ヨウ素を0.001mg/kg供給する鉱油エマルジョン (5) 分子ヨウ素を0.10mg/kg供給する鉱油エマルジョン。

## 【0095】

乾燥乳鉢で鉱油（500mL）と粉末化したアラビアゴム（125g）とよく混合した。炭酸ナトリウム（50mg）とヨウ化ナトリウム/ヨウ素酸ナトリウムの混合物（1/10のモル比5/1）を滅菌蒸留水（250mL）に加え、得られた溶液を鉱油/アラビアゴムの混合物とよく混ぜた。得られた混合物を高速ミキサー（LightninモデルL1U08）で乳化した。乳化後滅菌蒸留水を加えて、最終容量を1000mLにした。3種類の鉱油エマルジョンに加えたヨウ化物/ヨウ素酸塩の濃度を計算し、1mLが0.25、2.5又は25 $\mu$ gのヨウ素原子のいずれかをを含むようにした。

30

## 【0096】

各試験物質を毎日、各ラットに強制投与した。陰性対照群は水投与のラットからなる。陽性対照群は、ヨウ化物投与のラットからなる。4週間後、ラットを致死させ、乳腺組織の顕微鏡切片をヘモキシリンとエモシンで染色して、病理学者の分析を受けた。

40

## 【0097】

## 【表8】

乳腺組織の組織学的評価				
処置	小葉増殖	分泌	管周囲繊維症	線維腺腫
分子ヨウ素 1 $\mu$ g/kg	4/10	5/10	8/10	5/10
分子ヨウ素 10 $\mu$ g/kg	3/10	4/10	4/10	1/10
分子ヨウ素 100 $\mu$ g/kg	3/10	4/10	2/10	0/10
水強制投与	5/10	1/10	10/10	5/10
ヨウ化物強制投与	4/10	6/10	4/10	3/10

10

## 【0098】

本実験の結果は、水性組成物はヨウ化物/ヨウ素酸塩混合物にみあった賦形剤であることを示唆した前記実施例での観察結果とだいたい一致している。

## 【0099】

## 実施例14

固形投与形態として処方される経口薬剤は、その安定性に関する特別の規定ガイドラインを満たさなくてはならない。このような薬剤の安定性は、実際状態における組成物の安定性を調べるために、室温及び高温の両方で通常は評価される。ヨウ化物の溶液及びヨウ素酸塩の溶液を数種の糖上で粉碎し、許容される薬品形状におけるこれら2種類の組み合わせの薬品安定性を評価した。用いた糖は次のとおりである：スクロース、グルコース、デキストロース、ガラクトース、ソルビトール、モルトデキストリン、フラクトース及びラクトース。各例において、最初に粉碎するのは、ヨウ素酸ナトリウムであった。粉碎前に、各糖は、炭酸ナトリウムと50/50の割合で組み合わせた。ヨウ素酸ナトリウムの粉碎後、各糖/炭酸塩混合物は40℃で5日間以上真空乾燥した。粉碎物は真空デシケータに入れ室温で貯蔵した。

20

## 【0100】

次に、ヨウ素酸ナトリウムと粉碎しておいた各糖/炭酸塩混合物上に高濃度のヨウ化ナトリウム溶液をスプレーした。このヨウ化ナトリウムの散布は、噴霧器を用いて非常にゆっくり行い、糖の重量の約1%である液体量を供給した。ヨウ化ナトリウムの添加後、糖/炭酸塩混合物を少なくとも1週間40℃で真空乾燥した。乾燥した糖/炭酸塩混合物におけるヨウ素酸ナトリウムの最終濃度が約0.34重量%となるようにヨウ素酸ナトリウムを加え、一方乾燥した糖/炭酸塩混合物におけるヨウ化ナトリウムの最終濃度が約1.32%となるようにヨウ化ナトリウムを加えた。

30

## 【0101】

各糖/炭酸塩混合物は開口型ガラス容器に入れて40℃で保存するか、密閉ガラス容器に入れて室温で保存した。各糖/炭酸塩混合物中のヨウ化物及びヨウ素酸塩の濃度は6ヶ月間毎月測定した。ヨウ化物の測定にはイオン選択電極を用いた。ヨウ素酸塩の測定にはチオ硫酸塩滴定の方法をもちいた。40℃で保存した物質の測定の結果は次の表に示す。

40

## 【0102】

## 【表9】

40°Cで保存したヨウ化物/ヨウ素酸塩濃度の経時的変化							
ソルビトール	ヨウ化物	5.26	5.39	5.18	4.9	5.21	5.36
	ヨウ素酸塩	1.38	1.44	1.39	1.40	1.40	1.41
マルトデキストリン	ヨウ化物	4.82		5.26	4.96	5.01	4.98
	ヨウ素酸塩	1.40	1.37	1.38	1.43	1.43	1.40
フルクトース	ヨウ化物	5.41	5.47	5.34	5.22	5.19	5.36
	ヨウ素酸塩	1.41	1.40	1.43	1.38	1.40	1.40
グルコース	ヨウ化物	5.37	5.05	4.75	5.54	5.48	5.44
	ヨウ素酸塩	1.37	1.37	1.43	1.38	1.37	1.40
ラクトース	ヨウ化物	4.66	5.30	5.02	4.93	4.99	5.15
	ヨウ素酸塩	1.33	1.41	1.39	1.37	1.38	1.37
デキストロース	ヨウ化物	5.38	5.26	4.93	5.16	5.11	5.25
	ヨウ素酸塩	1.37	1.39	1.34	1.40	1.37	1.37
スクロース	ヨウ化物	5.26	4.84	5.33	5.15	5.42	5.14
	ヨウ素酸塩	1.38	1.37	1.37	1.37	1.33	1.39
ガラクトース	ヨウ化物	5.04	5.17	4.88	5.22	4.87	4.91
	ヨウ素酸塩	1.40	1.37	1.38	1.37	1.43	1.49

10

## 【0103】

ヨウ化物/ヨウ素酸塩は、市販の医薬投与形状での使用に適した形で安定化することができることを上記のデータははっきりと示している。

20

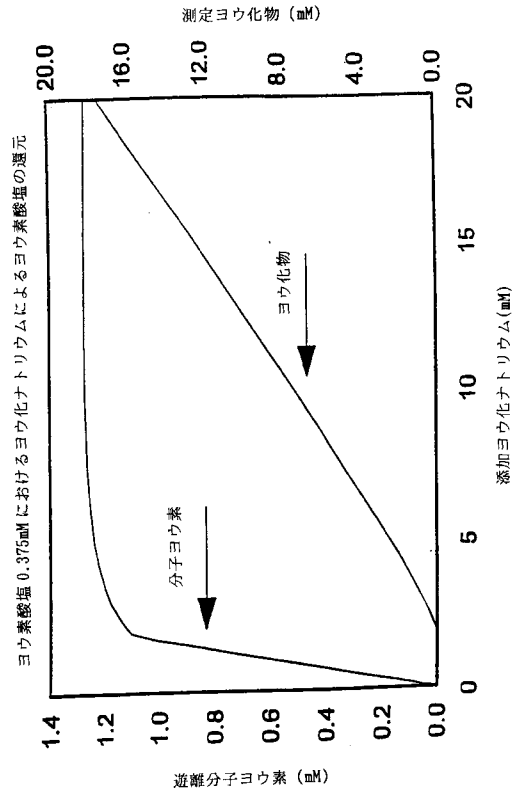
## 【0104】

本発明は上述の実施例に制限されるわけではない。特許請求の範囲内であれば他の態様も可能である。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】 ヨウ化ナトリウムを20ミリモル濃度まで加えていく過程で、ヨウ素酸ナトリウムの0.375ミリモル溶液から形成される遊離分子ヨウ素の濃度を示す。図1は更に、分子ヨウ素に酸化されないヨウ化物の濃度を示す。

【図 1】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
**A 6 1 P 35/00 (2006.01)** A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100125380

弁理士 中村 綾子

(74)代理人 100130960

弁理士 岡本 正之

(74)代理人 100125036

弁理士 深川 英里

(74)代理人 100142996

弁理士 森本 聡二

(72)発明者 デュアン, ヨンジュン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02173, レキシントン, ベイツ・ロード 3

(72)発明者 ヒッキー, ジョン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01752, マールボロ, エイゼラ・レイン 64

(72)発明者 パニクッチ, リック

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01730, ベッドフォード, オールド・ピラリカ・ロード 3  
27

(72)発明者 ケスラー, ジャック

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01772, サウスボロ, プレジデンシャル・ドライブ 56

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 米国特許第05648075 (US, A)

米国特許第05639481 (US, A)

特開平01-135721 (JP, A)

特開平04-217628 (JP, A)

特表平04-503949 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 33/18

A61K 45/06

A61K 47/00

A61P 1/04

A61P 15/00

A61P 15/14

A61P 35/00