

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3585233号
(P3585233)

(45) 発行日 平成16年11月4日(2004. 11. 4)

(24) 登録日 平成16年8月13日(2004. 8. 13)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 K 49/04

F I

A 6 1 K 49/04

K

請求項の数 14 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願平6-514796	(73) 特許権者	ブラッコ エッセ. ピ. ア.
(86) (22) 出願日	平成5年12月20日(1993. 12. 20)		イタリア国 イー20134 ミラノ ヴ
(65) 公表番号	特表平8-505134		ィア エ. フオリ、50
(43) 公表日	平成8年6月4日(1996. 6. 4)	(74) 代理人	弁理士 宮崎 昭夫
(86) 国際出願番号	PCT/EP1993/003613	(74) 代理人	弁理士 伊藤 克博
(87) 国際公開番号	W01994/014478	(74) 代理人	弁理士 石橋 政幸
(87) 国際公開日	平成6年7月7日(1994. 7. 7)	(72) 発明者	フエルダー、エルンスト
審査請求日	平成12年12月18日(2000. 12. 18)		イタリア国 イー20134 ミラノ ヴ
(31) 優先権主張番号	M192A002964		ィア エ. フオリ、50 ブラッコ エッ
(32) 優先日	平成4年12月24日(1992. 12. 24)		セ. ピ. ア. 内
(33) 優先権主張国	イタリア(IT)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レントゲン撮影造影剤としてヨウ化芳香族化合物を使用する放射線診断用注射剤水溶液

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) トリヨウ化芳香環を持ち、該芳香環がヨウ素置換されていない位置に官能基で置換された直鎖または分岐の有機残基を有する非イオン性有機化合物と、

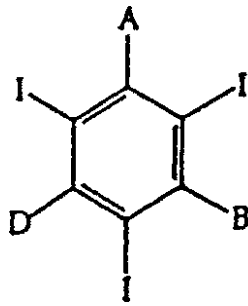
(b) ヨウ素置換されていない位置の一つで、官能基で置換された直鎖または分岐の有機残基を介して共有結合的に結合している少なくとも2個のトリヨウ化芳香環を持ち、該芳香環が、残りの位置で、前記化合物(a)で規定された有機残基によってさらに置換されている非イオン性有機化合物

の混合物が水系媒体中に溶解してなる組成物であって、

前記化合物(b)のヨウ素量を、組成物中に存在する総ヨウ素量の10～90重量%とするような比率で、前記化合物(a)と化合物(b)が混合物中に存在する、X線検査撮像用注射剤組成物水溶液。

【請求項2】

化合物(a)が下記一般式(I)で表される構造を有する請求項1記載の組成物。



(I)

(ただし式中、A,B,Dは同一であっても異なってもよく、 $-\text{CON}(\text{R})\text{R}_1$ または $-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-\text{R}_2$ であり、

10

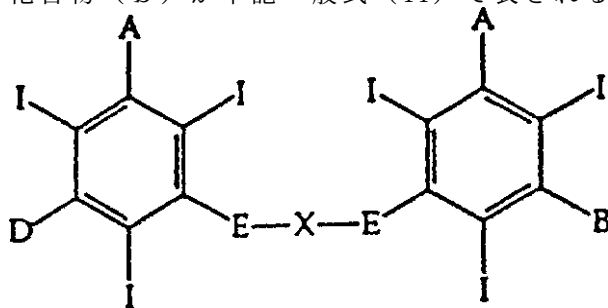
Rは水素あるいは直鎖または分岐のアルキル基(C1~C6)であり、1~5個のOH基および/またはアルコキシ基および/またはヒドロキシアルコキシ基で置換されていてもよく、 R_1 は、1~5個のOH基および/またはアルコキシ基および/またはヒドロキシアルコキシ基あるいは $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_1$ および $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})\text{R}_1$ の2つの基のうちのひとつで置換されていてもよい直鎖または分岐アルキル基(C2~C6)、あるいは R_1 は炭水化物の残基であり、もしくは R_1 とRとでO、S、Nを中間に有してもよいアルキレン鎖(C3~C7)を形成していてもよく、

R_2 は、直鎖または分岐アルキル基(C1~C6)であって、1~5個のOH基および/またはアルコキシ基および/またはヒドロキシアルコキシ基で置換されていてもよく、オキシ基を有していてもよい。)

20

【請求項3】

化合物(b)が下記一般式(II)で表される請求項1記載の組成物。



(II)

(ただし式中、A,B,Dは同一であっても異なってもよく、前記一般式(I)の場合と同一であり、

Eは同一であっても異なってもよく、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{COR}_3)-$ 基の中から選択され、Rは前記一般式(I)の場合と同一であり、 R_3 はアルキル基(C1~C3)であり、1~2個のOH基またはアルコキシ基あるいはヒドロキシアルコキシ基で置換されていてもよく、

Xは共有結合、あるいは直鎖または分岐アルキレン基(C1~C8)であり、該アルキレン基は1~6個のOH基および/または $-\text{CO}-\text{NHR}$ 基で置換されていてもよく、中間に $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{CO}$ 基を有していてもよく、

Rは式(I)で定義した通りである。)

30

40

【請求項4】

化合物(a)が、イオパミドール、メトリザミド(metrizamide)、イオダミド(iodamide)、イオメプロール、イオプロマイド、イオヴェルソール(ioversol)、イオグルナイド(ioglunide)、イオシミド(iosimide)、イオヘキサール、イオグラマイド(iogulamide)から選択され、化合物(b)がイオトロラン(iotrolan)、イオディキサノール、イオフラトール、1,3-ビス-[N-(3,5-ビス-(2,3-ジドロキシプロピル)-アミノカルボニル)-2,4,6-トリヨードフェニル]-N-ヒドロキシアセチル-アミノ]-プロパンから選択される請求項1記載の組成物。

【請求項5】

重量オスモル濃度が250~600ミリモル/kgの範囲にある請求項1ないし4のいずれかに記

50

載の組成物。

【請求項 6】

さらに賦形剤、安定化剤、溶解調節剤、凝固防止剤、生理的に耐容される水溶性無機塩から選択される添加剤を含有する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 7】

無機塩が、Na、K、Mg、Caのハロゲン化物、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、燐酸塩から選択される請求項 6 記載の組成物。

【請求項 8】

凝固防止剤がヘパリンおよびヒルジンから選択される請求項 6 記載の組成物。

【請求項 9】

賦形剤が、グリセリン、ポリエチレングリコール、デキストランから選択される請求項 6 記載の組成物。

【請求項 10】

安定化剤が、トロメタモール、EDTA、EDTA・CaNa₂、燐酸ナトリウムから選択される請求項 6 記載の組成物。

【請求項 11】

化合物 (a) および (b) の 2 つの化合物の総濃度が、ヨウ素濃度を 200~450g (ヨウ素) /L以上とし、しかも重量オスモル濃度を生理的値の 0.8~1.5 倍に維持するものである請求項 1 記載の組成物。

【請求項 12】

前記化合物 (b) のヨウ素量を、組成物中に存在する総ヨウ素量の 20~75 重量%とするような比率で、前記化合物 (a) と化合物 (b) が混合物中に存在する、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 13】

重量オスモル濃度が 280~400 ミリモル /kg の範囲にある請求項 5 記載の組成物。

【請求項 14】

重量オスモル濃度が 280~320 ミリモル /kg の範囲にある請求項 5 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明はヒトまたは動物の身体の X 線撮像に有用な放射線不透性造影剤を含有する注射剤水溶液に関する。

詳細には、本発明の好ましい態様の一つは、非イオン性かつ水溶性のヨウ化芳香族化合物の混合物の注射剤水溶液に関するものであり、そのヨウ化芳香族化合物は、好ましくは以下の化合物からなるものである。

(a) 少なくとも 3 個のヨウ素で置換された芳香環を持つ化合物 (以下、モノマーと称する)

(b) それぞれが少なくとも 3 個のヨウ素で置換された 2 個以上の芳香環が各種形態で互いに結合している化合物 (以下、ダイマーと称する)

上記の (a) および (b) のタイプの化合物以外にも、ポリヨウ素化芳香環を 3 個以上有する分子構造を持った不透性誘導体を含む他の混合物も、本発明に含まれる。

X 線造影剤 (CM) を含有する製剤は、レントゲン検査におけるヒトおよび動物の腔部の像コントラストを高める目的で、長い間使用されている。これまで研究されてきた放射線不透性物質の中で、バリウム、ビスマス、タンタルのような元素の誘導体は言及に値する重要なものである。しかしながら、後になって、ある種の水溶性の臭化および／またはヨウ化有機化合物が血管系用の造影剤として極めて有用であることがわかった。

2,4,6-トリヨウ化ベンゼン誘導体は、残りの 1,3,5 位が適切な有機置換基で置換されることで、十分な水溶性を得て、300~450g/L 以上のヨウ素濃度を持ち、しかも耐容性に優れたものとなることから、X 線不透性のヨウ化芳香族化合物として一般に使用されているものである。

例えば、良好な溶解度は、塩形成可能なカルボン酸基を芳香環に導入することによって達成可能である。その化合物は、いわゆるイオン化ヨウ化造影剤である。その代表的な例と

10

20

30

40

50

しては、ジアトリック酸（3,5-ジアセトアミド-2,4,6-トリヨウ化安息香酸）およびそのメグルミン（meglumine）塩であって、特に血管造影に使用される。その化合物は水溶性が高く、しかも分子量が比較的低い。それらの特徴により、良好な血管系X線撮影を行う上で重要な高ヨウ素濃度および低粘性の注射液を得ることができる。

残念ながら、イオン性の造影剤溶液は毒性が高く、さらには血漿に対する浸透圧が高いため（イオンの存在によって重量オスモル濃度がかなり高くなることから、他の生理的溶液と比較して浸透圧が高い）、注射後に患者に苦痛を与える場合がある。イオン性造影剤に関する他の欠点としては、対カチオン（ Na^+ 、 Ca^{2+} など）が高濃度で存在することである。それによって、浸透性負荷物、すなわち用量当りの投与オスモル量の上昇が生じる。高浸透性負荷物によって、毒性が高くなることが知られている。さらに、血漿容量の上昇が起

10

こり、その結果、心血管に対する影響が生じることもある。この問題を克服するため、芳香環上の置換基がイオン化可能な官能基を持たない非イオン性ヨウ化造影剤が開発された。その場合、芳香環の1,3,5位に高親水性の中性基を導入することで、十分な水溶性が得られる。その最後に述べた種類の放射線不透性剤の例としては、「イオパミドール（iopamidol）」（BRACCO社）、すなわちN,N'-ビス〔2-ヒドロキシ-1-（ヒドロキシメチル）エチル〕-2,4,6-トリヨウド-5-ラクタミド-イソフタルアミドおよび「イオメプロル（iomeprol）」（BRACCO社）すなわちN,N'-ビス〔2,3-ジヒドロキシプロピル〕-2,4,6-トリヨウド-5-（N-メチルーヒドロキシアセチルアミノ）-イソフタルアミドなどを挙げることができるが、それらに限定されるものではない。

20

非イオン性芳香族トリヨウ化誘導体に対して改良が施されたが、それでもなお、相当する不透性注射剤の重量オスモル濃度を低下させて、さらに血液に近い浸透圧とする必要があった。重量オスモル濃度とは、重量モル濃度と浸透圧とを関係付けるために一般的に使用される用語である。実際、各種ヨウ素誘導体の高濃度溶液は非常に高い重量オスモル濃度を示すために、人体がそれに耐用できない場合がある。例えば、1オスモル/水1kg（=1000ミリオスモル/kg）溶液により、25.5気圧すなわち2.58MPaの浸透圧が生じ得る。したがってそれは、生理的に許容できない値である。水溶液の総ヨウ素含有量を所望の範囲内に保つことによって、重量オスモル濃度を低下させる方法としては、分子凝集を促進するというものがある。別の方法としては、1分子あたりのヨウ素原子の数を増やすというものである。それを行うには、例えば、適宜置換された適切なアルキレン架橋を介して2個

30

以上のトリヨウ化芳香環を共有結合的に結合させて、いわゆるオリゴマーあるいはダイマー構造とする。しかしながら、その場合、上記化合物の粘度は8~14mPa/sを超えるのが普通であり、その範囲は通常、血管系撮像に適した速度で不透性溶液をカテーテル投与する場合の最高許容限度であると考えられている。上記の問題に関しては、技術論文、特許および書籍などの広範囲の参考書類がある。極めて有用な文献としては、ドイツのシェリング社医学情報部医学部門が発表したシュベック（U.Speck）による「X線造影剤（X-Ray Contrast Media）」；スワンソンら（D.P.Swan

40

nson et al.）による「医学的撮像における薬剤（Pharmaceuticals in Medical Imaging）」（1990年、Mc Millan Publ.Co.）；ソヴァク（M.Sovak）による「X線造影剤（Radioc Contrast Agents）」（Springer Verlag社発行（1984）；エルケら（M.Elke et al.）による「放射線医学診断学における造影剤（Kontrastmittel in der radiologischen Diagnostik）」（シュツットガルトおよびニューヨークのG.Thile Verlg社発行、1992年）などがある。

特定のヨウ素濃度に従って、造影剤水溶液の相当する重量オスモル濃度および粘度値を考慮して、表1に、先行技術で開示されているいくつかの公知ヨウ化造影剤データを示した。表中の文字 i、ni、m、d は化合物の構造上の特性を表している（i = イオン性、ni = 非イオン性、m = モノマー、d = ダイマー）。

表 1

造影剤溶液	構造	ヨウ素 (g/L)	重量オスモル濃度 ミリオスモル/kg	H ₂ O	37℃での粘度 (mPa・s)
血液	—	—	290		4
シトリン・エート	i	282	1500		4
イオタラミール	i	320	580		7.4
イオタラミール	ni	300	630		4.4
イオタラミール	ni	300	620		4.4
イオタラミール	ni	300	521		4.4
イオタラミール	ni	300	690		6.6
イオタラミール	ni	300	485		5.5
イオタラミール	ni	320	702		8.6
イオタラミール	ni	300	1040		7.2
イオタラミール	ni	300	200		8.7
イオタラミール	ni	300	320		7.2
イオタラミール	ni	300	320		8.1
イオタラミール	ni	300	141		8.8
EP-23992 B (化合物 A, 実施例 15)	ni	300	184		7.4

表 1 のデータから、イオン性造影化合物からヨウ素濃度を約 300g/L とした場合に注射液の重量オスモル濃度を顕著に低下させる非イオン性造影化合物へ変更したにもかかわらず、血液（約 200 ミリオスモル/kg）と比較して、重量オスモル濃度のレベルがまだかなり高いことが明らかである。さらに重量オスモル濃度を下げて、血液のレベル以下とするには、ダイマーのようなヨウ化物を使用する。しかしながら、他方、診断に使用する時はほとんどの場合、不透性剤の血管系への注射は迅速に行う必要があることから、診断用には粘度が高すぎる。X 線血管撮像においてはヨウ素搬送速度が非常に重要であることは、留意す

10

20

30

40

50

べき重要な点である。その速度は37℃での1秒当りのヨウ素グラム数〔g（ヨウ素）／秒〕で表され、他方侵襲性の低いカテーテル（すなわちコルディス4F（Cordis 4F））での注射圧は約61.2気圧すなわち6.20MPaである。ヨウ素搬送速度は、溶液の濃度ならびに粘度と流動の種類に関係する体積流速によって決ることが明らかである。

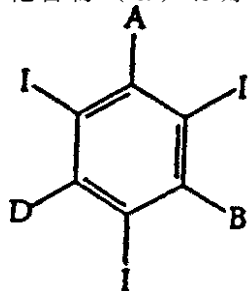
さらに、場合によっては、ダイマー溶液が低浸透性であるために、その製剤に塩を加えて血液と等しい浸透性とする必要がある。

ドイツ特許出願GB-A-2050167（出願人：マリנקロット（Mallinckrodt））の特許請求の範囲には、イオン性造影剤と非イオン性造影剤の混合物を含む溶液を調製する場合、ヨウ素濃度34～40重量％で、370℃で9～10mPaより低い粘度を有するX線不透性組成物を得ることが可能であると記載されている。しかしながら、実際には、なお対カチオンの中和が必要であることから、その手法では上記の問題は解決されない。その方法では、許容できる粘度を得ることが可能であるが、重量オスモル濃度の上昇および浸透性負荷物の増加という結果が生じる。

現行技術の関連文献として引用することができるその他の文献としては、US 3701771、US 4396598、US 5019271、WO 92/09562、WO 92/13636、WO 89/08101、EP 390242、EP 437444、EP 306364などが挙げられる。しかしながら、これらのいずれも、上記で開示した問題に対して満足すべき回答を与えるものではない。

本発明は、X線撮像用ヨウ素化造影剤の注射剤の分野において重要かつ有意義な利点を提供するものである。タイプ（a）の非イオン性ヨウ化芳香族化合物モノマーとタイプ（b）の非イオン性ヨウ化芳香族化合物ダイマーとの混合物からなる水溶性注射剤組成物が、（a）および（b）の純粋溶液と比較して中間的な重量オスモル濃度を有し、しかも血漿と等重量オスモル濃度・等浸透圧であるだけでなく、予想より粘度が低く、（a）および（b）の相当する純粋溶液が示す毒性より低い毒性を有していることが認められたことは、予想外の驚くべき結果であった。さらにその組成物は、注射時に低侵襲性カテーテルから、好ましい搬送速度でヨウ素を供給するものである。

化合物（a）は好ましくは下記の一般式（I）に示すような構造を有するものである。



(I)

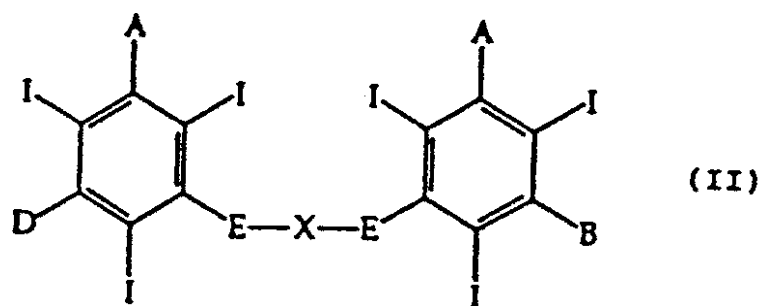
ただし上記式中、

A, B, Dは同一であっても異なってもよく、 $-\text{CON}(\text{R})\text{R}_1$ または $-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-\text{R}_2$ であり、

Rは水素あるいは直鎖または分岐のアルキル基（C1～C6）であり、1～5個のOH基および／またはアルコキシ基および／またはヒドロキシアルコキシ基で置換されていてもよく、 R_1 は、1～5個のOH基および／またはアルコキシ基および／またはヒドロキシアルコキシ基あるいは $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_1$ および $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})\text{R}_1$ の2つの基のうちの一つで置換されていてもよい直鎖または分岐アルキル基（C2～C6）、あるいは R_1 は炭水化物の残基であり、もしくは R_1 とRとでO、S、Nを中間に有してもよいアルキレン鎖（C3～C7）を形成していてもよく、

R_2 は、直鎖または分岐アルキル基（C1～C6）であって、1～5個のOH基および／またはアルコキシ基および／またはヒドロキシアルコキシ基で置換されていてもよく、オキシ基を有していてもよい。

化合物（b）は好ましくは下記の一般式（II）に示す構造を有している。



ただし上記式中、

A, B, Dは同一であっても異なってもよく、式 (I) の場合と同一であり、

10

Eは同一であっても異なってもよく、 $-CO-N(R)-$ 、 $-N(R)-CO-$ 、 $-N(COR_3)-$ 基の中から選択され、Rは式 (I) の場合と同一であり、 R_3 はアルキル基 (C1~C3) であり、1~2個のOH基またはアルコキシ基あるいはヒドロキシアルコキシ基で置換されていてもよく、

Xは共有結合、あるいは直鎖または分岐アルキレン基 (C1~C8) であり、そのアルキレン基は1~6個のOH基および/または $-CO-NHR$ 基で置換されていてもよく、中間に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、 $-N(R)-CO$ 基を有していてもよく、

Rは式 (I) で定義した通りである。

タイプ (a) のモノマーのうち、特に好ましいものを表2に示した。

表 2 - タイプ (a) の好ましい化合物

化学式 I			
一般名 (出典) CAS [RN]	A	B	D
メトリサ [®] マイト [®] [31112-62-6]	$-\text{CONHCH}(\text{CHOH})_3\text{CH}_2\text{OH}$ CHO	$-\text{N}(\text{Me})\text{Ac}$	$-\text{NH}-\text{Ac}$
イオハ [®] ミト [®] -ル [60166-93-0]	$-\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	$-\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	$-\text{NHCOCH}(\text{OH})\text{CH}_3$
イオメ [®] 7 [°] プ-ル [78649-41-9]	$-\text{CONCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CONCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{N}(\text{Me})\text{COCH}_2\text{OH}$
イオ7 [°] プ マイト [®] [73334-07-3]	$-\text{CONCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CONCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ Me	$-\text{NHCOCH}_2\text{OMe}$
イオサ [®] エル [®] -ル [877771-40-2]	$-\text{CONCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CONCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{N}-\text{COCH}_2\text{OH}$ CH ₂ CH ₂ OH
イオハ [®] キリ [®] -ル [66108-95-0]	$-\text{CONCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CONCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{N}-\text{Ac}$ CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH
イオハ [®] ント [®] -ル [89797-00-2]	$-\text{CONCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CONCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{N}-\text{Ac}$ CH ₂ CH(OH)CH ₂ OMe

表 2 (続)

一般名 (出典) CAS[RN]	化学式 I		
	A	B	D
イオキシラン			
[107793-72-6]	-CONCH ₂ CH ₂ OH	-CONCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-N-Ac CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH
II-1			
[99139-49-8]	-CONCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-N-Ac CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-N-Ac CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH
イオク"ラマイト"			
[75751-89-2]	-CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-CONCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-NHCOCO(CHOH) ₃ CH ₂ OH
イオク"ルコ-ル			
[63941-73-1]	-CONHMe	-NHCoch(OH) ₄ CH ₂ OH	-N-Ac CH ₂ CH ₂ OH
イオク"ルカマイト"			
[63941-74-2]	-CONHMe	-NHCoch(OH) ₄ CH ₂ OH	-NHCoch(OH) ₄ CH ₂ OH
イオク"ルナイト"			
[56562-79-9]	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	-NHCoch(OH) ₄ CH ₂ OH	-N(Me)Ac
MP-7011			
[76984-84-0]	-CONHCH ₂ (CHOH) ₅ CH ₂ OH	-N(Me)Ac	-NH-Ac
MP-7012			
[64965-50-0]	-CONHCH ₂ CONHCH(CHOH) ₃ CH ₂ OH CH ₂ OH	-N(Me)Ac	-NH-Ac

表 2 (続 2)

一般名 (出典) CAS[RN]	化学式 I		
	A	B	D
MP-10007 [77111-65-0]	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	-NHCOCO(CHOH) ₃ CH ₂ OH	-NHCOCO(CHOH) ₃ CH ₂ OH
VA-7-88 [79944-49-3]	-CONHCHCH(OH)CH ₂ OH CH ₂ OH	-CONHCHCH(OH)CH ₂ OH CH ₂ OH	-N(Me)Ac
(EP 033426) [79944-51-7]	-CONHCHCH(OH)CH ₂ OH CH ₂ OH	-CONHCHCH(OH)CH ₂ OH CH ₂ OH	-CONHCHCH(OH)CH ₂ OH CH ₂ OH
イタシミト [79211-10-2]	-CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	-CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	-CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂
イタシビトール [79211-34-0]	-CONCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH Me	-CONHCH ₂ CHCH ₂ OH OH	-CONH ₂
(EP 0177414) [103876-29-5]	-N-Ac CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-N-Ac CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-N-Ac CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH

タイプ (b) のダイマー化合物のうち、特に好ましいものを表 3 に示した。

10

20

30

40

表3-タイプ(b)の化合物の好ましいもの

化学式 I I

一般名 (出典) CAS[RN]	A	B-D	E-X-E
イオフラトール [141660-63-1]	$-\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	$-\text{NHCOCH}(\text{OH})\text{CH}_3$	$-\text{CONHCH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ OH
イオデ・イキサノール [92339-11-2]	$-\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}-$ Ac OH Ac
イオトロール [79770-24-4]	$-\text{CONHCHCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ CH_2OH	$-\text{CONHCHCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ CH_2OH	$-\text{NCOCH}_2\text{CON}-$ Me Me
イオタスル [71767-13-0]	$-\text{CONCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ Me	$-\text{CONCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ Me	$-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2$ S
イオテ・コール [81045-33-2]	$-\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	$-\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	$-\text{N-COCH}_2\text{CO-N-}$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
(WO 92/08691) [143200-04-8]	$-\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{NHCOCH}_2\text{OH}$	$-\text{CONHCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHCO-}$ OH
(WO 92/08691) [143199-77-3]	$-\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	$-\text{NHCOCH}_2\text{OH}$	$-\text{CONHCH}_2\text{CHCH}_2\text{NHCO-}$ OH

表 3 (続)

化学式 I I		
一般名 (出典) CAS[RN]	A	B-D E-X-E
(WO 92/08691) [143200-00-4]	-CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ NHCO- CH ₂ OH
(US 4348377) [78341-84-1]	-CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH (B 17500)	-NCH ₂ CH ₂ CH ₂ N- COCH ₂ OH COCH ₂ OH
(EP 0308364) [122731-47-9]	-CONCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH Me	-NCOCH ₂ CON- Me
(EP 0308364) [122731-49-1]	-CONHCHCH(OH)CH ₂ OH CH ₂ OH	-NCOCH ₂ CON- Me
(WO 85/01727) [99139-65-8]	-NCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH Ac	-CONHCH ₂ CH ₂ NHCO-
(WO 85/01727) [99139-62-5]	-NCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH Ac	-CON-CH ₂ CH ₂ NHCO- CH ₂ CH ₂ OH
(EP 0023992) [78341-84-1]	-CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-NCH ₂ CH ₂ CH ₂ N- COCH ₂ OH COCH ₂ OH

本発明の特に好ましい造影剤組成物としては、下記のヨウ素化モノマーおよびダイマー混合物を含有するものである。

イオパミドール (iopamidol) / イオフラトール (iofratol) ; イオメプロール (iomeprol) / イオフラトール ; イオメプロール / 化合物 A [EP 23992B: 実施例 15] ; イオパミドール / 化合物 A ; イオヘキソール (iohexol) / イオディキサノール (iodixanol) ; イオプロマイド (iopromide) / イオデコール (iodecol) ; イオプロマイド / イオトロール (io

10

20

30

40

50

trol) ; イオメプロール／イオデコール ; イオメプロール／イオディキサノール ; イオペン
ントール (iopentol) ／イオディキサノールならびにそれらのあらゆる組合せでの併用。
本発明の組成物においては、化合物 (a) および (b) のそれぞれの割合は、特許請求の
範囲で示した範囲内で可変であり、特に制限はない。すなわち、(a) と (b) が混合物
中に存在する比としては、(b) がその組成物中の総ヨウ素含有量の10～90重量% (好ま
しくは20～75重量%) の範囲となるものなどがあるが、選択する比率は基本的には、注射
剤の具体的な診断用途および所望の特性によって決るものである。そのような特性を一部
挙げると、ヨウ素濃度、重量オスモル濃度、粘度、循環系その他の腔中の流量分布、検査
対象の臓器での保持時間、排泄、排出経路などである。上記のパラメーターに関する具体
的データについては、後述の実施例で報告する。

10

不透化剤 (a) および (b) の混合物が完全に溶解して、ヨウ素濃度を200～450g/L以上
とする本発明の製剤は、低粘度の造影剤液を注射する必要がある微小な血管、すなわち脳
および脳脊髄腔の血管撮像に対して特に好適である。

用途に応じて、粘度は4～12mPa・sに維持でき、他方、重量オスモル濃度は、250～600
ミリオスモル/kg、好ましくは250～500ミリオスモル/kg、より好ましくは280～400ミリオ
スモル/kg、さらに好ましくは280～320ミリオスモル/kgの範囲で可変である。本発明によ
る化合物 (a) と (b) の混合物は、それら成分を単独で加えた場合と比較して耐容性が
高く、特に向神経性薬剤に対する耐容性を示すことは特に驚くべきことある。その予想外
の顕著な効果が起こる原因については未解明である。

本発明の組成物の性能は、一連の添加剤、特に安定化剤、溶解度調節剤、緩衝剤 (すなわ
ち、トリス) 等の生理的に許容される無機塩類を添加することによって達成・向上する。
本発明の製剤の添加剤としては、製薬に使用される一般的なものである。

20

特に好ましい添加剤として、ハロゲン化物、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、 Na^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、
、リン酸塩、トロメタモール、EDTA、EDTA CaNa_2 、ヘパリン、ヒルジン、グリセリン、ポ
リエチレングリコール、デキストランなどを例として挙げることができるが、これらに限
定されるものではない。

本発明の組成物を調製する際には、各種成分を適切な水溶液中に徐々に希釈することが好
ましい。好ましい手順の1例を挙げると次のようにまとめることができる。

1種以上のヨウ素化合物 (モノマーおよびダイマー) を少量ずつ蒸留水に溶かし、場合によ
って添加剤を添加する。以下の実施例に記載のように、得られた溶液を、孔径を校正し
た膜を使って限外濾過する。次に、X線造影注射剤の調製に用いられる標準法に従って、
滅菌を行う。

30

本発明の他の実施態様について、以下のセクションでさらに詳細に説明する。

(実施例1)

イオメプロール246.3g (0.324モル)、イオフラトール342.2g (0.234モル)、トロメタモ
ール0.8g、濃塩酸0.36gを、水に徐々に加えて、造影注射剤組成物を調製した。

得られた溶液を希釈して1リットルとし、次にセルロース膜アミコン (Amicon, 登録商標
) Y10 (10000ダルトン) を用いた限外濾過を行って、発熱物質を除去した (温度 = 45 ± 5
°C、負荷圧 = 5 kg/cm^2 、透過流速 = 55 mL/s)。その後、120°Cで30分間滅菌を行う。得られ
た溶液は1リットル当たり300gのヨウ素を含有し、「イオメプロール／イオフラトール300
」と称した。同様に、イオメプロール255.6g (0.366モル)、イオフラトール373.8g (0.2
56モル)、トロメタモール0.79g、濃塩酸0.38gを用いて、別の溶液を調製し、「イオメプ
ロール／イオフラトール320」と称した (ヨウ素含有量 = 320 g/L)。

40

さらに1リットルの対照溶液を2つ調製した。その対照液は、以下の造影剤に加えて、ト
ロメタモール0.8gおよび塩酸0.36gを含有したものである。

1) イオフラトールを576.1g/リットルで含む「イオフラトール300」と称したもの

2) イオメプロールを714.4g/リットルで含む「イオメプロール350」と称したもの

これら溶液の脳内毒性を雌雄のマウスを使用して求めた。その際にリッチフィールドら (J.T.Litchfield et al., Pharmacol. Exp. Ther. 96 (1949), 99) に記載の実験プロトコール
を実施した。

50

g (ヨウ素) /kgで表されるLD₅₀値は以下の通りであった。

イオメプロール／イオフラトール300>1.5

イオメプロール／イオフラトール300>1.6

イオメプロール350=1.30 (1.18~1.44)

イオフラトール300=0.65 (0.57~0.73)

以上のデータで明らかに示されたように、イオメプロール／イオフラトール混合物のLD₅₀値は、2種類の対照溶液から予測される値より驚くほど高い。残念ながら、動物にそれ以上の容量を投与することは技術上できなかったことから、正確なLD₅₀値は求めている。

(実施例2)

実施例1に記載の手順に従って、イオメプロール／イオフライトール300 (1リットル) を調製した。上記溶液はニュートン流体力学の挙動を示し、37℃で測定した粘度値は6.24 mPa・sであり、重量オスモル濃度は約300ミリオスモル/kg (蒸気圧の浸透圧測定法による) を示す。

ヨウ素搬送速度Q (ヨウ素g/sで表す) を6穴の90cmピグテールコルディス (Cordis;登録商標) 4Fカテーテルを用いて、温度37℃にて、圧力約58.5気圧すなわち5.92mPaで測定する。同様に、イオメプロール300およびイオフラトール300の対照溶液についてもQ値を測定した。その結果を以下の表に示す。

溶 液	Q	重 量 オ ス モ ル 濃 度
	g (ヨウ素) / s	(mオスモル / kg)
イオメフ ^o ロール /		
イオフラトール300	3.79	300
イオメフ ^o ロール300	4.13	517
イオフラトール300	3.43	141

純粋化合物の溶液に比較して、この混合物は、重量オスモル濃度が血液と同等であって、しかもカテーテルによる流速が、純粋なダイマー溶液より高く、非常に高い浸透圧を示す純粋のモノマー溶液よりわずかに低いという驚くべき利点を有している。

(実施例3)

実施例1に記載の手順で、イオメプロール178.12g (0.234モル) およびイオフラトール59.635g (0.408モル) の混合物を含有する溶液 (1リットル) を調製した。

得られた溶液 (「イオメプロール／イオフラトール400」と称した) のヨウ素含有量は、400g/リットルである。

実施例1の手順に従って、次の2種類の対照溶液を調製した。

「イオメプロール400」：イオメプロール798.95gを含む1リットル溶液 (ヨウ素400g/L)

「イオフラトール400」：イオフラトール767.45gを含む1リットル溶液 (ヨウ素400g/L)

以上3種の溶液の粘度を、Haake CV100粘度計を使用して、37℃で測定した。

得られた結果 (イオメプロール／イオフラトール400=14.3mPa・s; イオメプロール400=13.6mPa・s; イオフラトール400=30.8mPa・s) から、混合物の粘度が粘度の低い成分 (モノマー) 単独で得られた値に驚くほど近く、その2つの成分の寄与が混合物中でのモル分率に比例すると仮定して計算して得られる値より低いことが明らかである。

(実施例 4)

以下に示した化合物の組合せを用いて、本発明のさらに別の組成物を調製した。なお、その濃度は、ヨウ素含有量が約300g（ヨウ素）/Lとなるようなものとした。ケースバイケースで組成比を調べて、各製剤における浸透圧値が血液に近いものとなるようにした。以下の混合物を調製して、その混合物と同一のヨウ素含有量を持つ各成分単独の溶液との比較で、上記の予想外の効果の確認を行った。

イオヘキソール／イオディキサノール；イオプロマイド／イオデコール；イオプロマイド／イオトロール；イオメプロール／イオデコール；イオメプロール／イオディキサノール；イオペントール／イオディキサノール。

フロントページの続き

(72)発明者 デ ヘイン、クリストフ
イタリア国 イー２０１３４ ミラノ ヴィア エ. フオリ、５０ ブラッコ エッセ. ピ. ア.
内

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 特開昭５５－１５４９２０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷，ＤＢ名)
A61K 49/04