



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 4 A61K 49/00	A1	(11) 国際公開番号 WO 90/03800 (43) 国際公開日 1990年4月19日 (19.04.90)
(21) 国際出願番号 PCT/JP89/01009 (22) 国際出願日 1989年10月3日 (03. 10. 89) (30) 優先権データ 特願昭 63-250664 1988年10月4日 (04. 10. 88) JP 特願平 1-252895 1989年9月27日 (27. 09. 89) JP (33) 優先権主張国 (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒101 東京都千代田区神田司町2丁目9番地 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 高市晶久 (TAKAICHI, Akihisa) [JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市鳴門町高島字中島172-3 Tokushima, (JP) 岡本俊彦 (OKAMOTO, Toshihiko) [JP/JP] 〒779-31 徳島県徳島市国府町府中632 Tokushima, (JP) 松本敏明 (MATSUMOTO, Toshiaki) [JP/JP] 〒771-01 徳島県徳島市川内町加賀須野463-10 大塚製薬株式会社 今切寮内 Tokushima, (JP)		中村順二 (NAKAMURA, Junji) [JP/JP] 〒631 奈良県奈良市右京5丁目9番 平城右京団地22-402号 Nara, (JP) 中村利夫 (NAKAMURA, Toshio) [JP/JP] 〒771-02 徳島県板野郡北島町新喜来字二分1-115 Tokushima, (JP) (74) 代理人 弁理士 亀井弘勝 (KAMEI, Hirokatsu) 〒542 大阪府大阪市中央区西心斎橋2丁目2番3号 第3松豊ビル Osaka, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), CH, DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GB, IT (欧州特許), LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: IRON-CONTAINING PREPARATION FOR USE AS NMR CONTRAST MEDIUM (54) 発明の名称 NMR造影用鉄含有製剤 (57) Abstract This invention provides an iron-containing preparation for use as NMR contrast medium, which contains as necessary ingredients predetermined amounts of an iron compound, sodium carbonate or sodium hydrogencarbonate and a neutralizing agent. This preparation is stable, easy to drink and, when taken, provides a clear and accurate contrast image of the organ. Addition of potassium carbonate to this preparation gives excellent storage stability.		

(57) 要約

本発明は、鉄含有化合物、炭酸ナトリウムまたは炭酸水素ナトリウムおよび中和剤の所定量を必須成分として含有してなるNMR造影用鉄含有製剤を提供するものである。この製剤は、安全でかつ飲みやすく、服用によって臓器の鮮明で正確なコントラスト造影を可能にする。また、この製剤に炭酸カリウムを添加すると、保存安定性にすぐれたものになる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	ES スペイン	MG マダガスカル
AU オーストラリア	FI フィンランド	ML マリ
BB バルバドス	FR フランス	MR モーリタニア
BE ベルギー	GA ガボン	MW マラウイ
BF ブルキナ・ファソ	GB イギリス	NL オランダ
BG ブルガリア	HU ハンガリー	NO ノルウェー
BJ バナン	IT イタリア	RO ルーマニア
BR ブラジル	JP 日本	SD スーダン
CA カナダ	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SE スウェーデン
CF 中央アフリカ共和国	KR 大韓民国	SN セネガル
CG コンゴ	LI リヒテンシュタイン	SU ソビエト連邦
CH スイス	LK スリランカ	TD チャード
CM カメルーン	LU ルクセンブルグ	TG トーゴ
DE 西ドイツ	MC モナコ	US 米国
DK デンマーク		

明 細 書N M R 造 影 用 鉄 含 有 製 剤

5

< 技 術 分 野 >

本発明は、発泡錠剤、散剤等の形態を有するNMR造影用鉄含有製剤とこれを利用したNMR造影方法に関する。

< 背景技術 >

10 NMR (Nuclear Magnetic Resonance) は1970年初期より医学診断機器として、特に有害な放射線を用いずに、解像度および微分度の高い軟組織画像を提供できる造影手段として、有用性が高まりつつある。

すなわち、多くの原子はスピンと呼ばれる特性を有し、
15 このスピンには小さな磁気モーメントが付随する。外部磁場がない場合、磁気モーメントの配列分布は不規則であるが、静磁場の存在下では、核磁気モーメントはほぼ磁場方向に歳差運動し、磁場内にネットアラインメントが生じる。NMR造影法は、この原理を利用するものである。NMR
20 造影法では、患者を静磁場内に置き、患者を取り巻くコイルから短い無線周波数パルスを発振させると、このパルスにより核の磁気モーメントに新しい磁場に伴う整列および位相内での歳差運動が生じる。一方、パルスを停止させると、モーメントは元の静磁場に基づくアラインメントの分布
25 布および歳差運動位相の不規則な分布に戻る。その際、受

信コイルで受信可能な核磁気共鳴信号が発せられ、この NMR 信号を測定することにより対象組織の陽子密度マップを表し得る。また、上記 NMR 信号は、スピナー格子緩和時間 (T_1 、すなわち静磁場内での核磁気モーメントの平衡アラインメントへの復帰に特有の時間) およびスピナー
5 スピン緩和時間 (T_2 、すなわち核磁気モーメントの不規則な歳差運動位相分布への復帰に特有の時間) のパラメータに強く依存し、これらの測定によっても患者の組織状態の診断が可能である。

- 10 前記 NMR 造影法においては、NMR 信号強度または NMR 画像のコントラストを高める方法として、組織の温度、粘度または水和操作等の物理的パラメータが知られているが、これらは臨床的には明らかに不適合である。現在知られている NMR 画像のコントラストを高める方法には、低
15 濃度でスピナー格子緩和時間 (T_1) を減少させ、高濃度でスピナースピナー緩和時間 (T_2) を減少させる常磁性化合物をコントラスト剤として使用する方法がある。コントラスト剤としては、従来より種々研究されており、代表的なものとしては、例えば鉄、マンガ、クロムなどの無機
20 常磁性塩類やこれらの常磁性金属イオンと有機窒素、リン、酸素、イオン等を含有する各種錯体形成剤 (主としてエチレンジアミン四酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸等のアミノポリカルボン酸) とから形成される有機キレート錯体等を、溶液形態またはコロイド状の分散液形態で、経口お
25 よび非経口投与する方法が提案されている。

しかしながら、提案された公知のコントラスト剤はいずれも N M R 造影法における実用面（製剤形態への調製の容易性、製剤形態での安定性、経口投与の容易性、味、毒性等）、さらにコントラスト剤としての効果面（正確さ、鮮明さなど）において、充分でなかった。

本発明の主たる目的は、製剤形態への調製が容易であり、かつ水に対する溶解性、分散性にすぐれ、水中に容易にかつ速やかに溶解、分散して、服用するのに適した鉄補給用製剤を提供することにある。

本発明の他の目的は、保存安定性にすぐれた N M R 造影用鉄含有製剤を提供することにある。

本発明の他の目的は、腹部臓器の鮮明で正確な造影効果を示すコントラスト剤としての N M R 造影用鉄含有製剤およびこれを利用した N M R 造影方法を提供することにある。

15 < 発明の開示 >

本発明によれば、鉄含有化合物を鉄として 0.1 ～ 10 %（重量 %、以下同じ）、炭酸ナトリウムおよび／または炭酸水素ナトリウム 8 ～ 60 重量 % および中和剤 10 ～ 70 重量 % を必須成分として含有してなる N M R 造影用鉄含有製剤が提供される。

本発明の製剤は、主として錠剤、顆粒剤、散剤またはカプセル剤の形態を有する。

本発明の製剤、とくに散剤または錠剤形態のものは、溶解性、分散性も良好で、用時、水中に投入するだけで中和による炭酸ガスの発生を伴って、含有する鉄含有化合物を

水中に容易に溶解、分散させうるため、服用（経口投与）が容易である。また、体内での炭酸ガスの発生によって消化管を膨張伸展させることができるため、消化管の形態、内腔の状態および周辺臓器との関係を把握しやすくなるという利点をも有する。

また、本発明の製剤を服用することによって、消化管内腔の信号強度を高め、消化管壁の描出を可能とし、かつ隣接する腓臓を初めとする腹部実質臓器とのコントラストを強めるといふ、NMR造影に顕著にすぐれた効果が得られる。

加えて、本発明の製剤に使用される各成分には、毒性の低い安全なものが使用可能である。

製剤の保存安定性を高めるために、本発明によれば、上記鉄含有化合物、炭酸ナトリウムおよび／または炭酸水素ナトリウム、中和剤および保存安定剤としての炭酸カリウムを含有してなるNMR造影用鉄含有製剤が提供される。

上記炭酸カリウムを添加することにより、従来の発泡製剤において、製剤過程における水分の残留や結晶水により保存中に発泡や製品の変質が起こるといった不都合がなくなる。

本発明における鉄含有化合物としては、例えばクエン酸第一鉄アンモニウム、クエン酸第二鉄アンモニウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、クエン酸第二鉄ナトリウム、クエン酸第一鉄、クエン酸第二鉄、グルコン酸第一鉄、ピロリン酸第一鉄、ピロリン酸第二鉄、乳酸鉄、硫酸第一鉄、塩

化第二鉄、三二酸化鉄、鉄クロロフィンナトリウム、フマル酸第一鉄、スレオニン鉄、オロチン酸第一鉄、含糖酸化鉄またはグルコン酸第二鉄が好適に採用される。これらの鉄含有化合物は、水中への溶解性または分散性にすぐれている。また、これらの鉄含有化合物はいずれも医薬品分野において、鉄欠乏性貧血治療剤、貧血用剤、造血鉄剤等の有効成分として使用されているものであり、安全性の高いものである。前記鉄含有化合物のうち、安全性および造影効果にすぐれ、さらに味がよく、飲みやすい点で、3価の鉄塩を使用するのが好ましく、とくに3価のクエン酸系のものを使用するのが最も好ましい。

上記鉄含有化合物は、通常粒径が $200\mu\text{m}$ 以下の粉末で使用される。上記鉄含有化合物は1種のみを使用してもよく、あるいは2種以上を配合してもよい。配合量は鉄として0.1～10%、好ましくは0.5～5%である。これによって、本発明の製剤は正確で鮮明なコントラスト効果をもたらす。この配合量は、本発明にかかる発泡製剤を例にとれば、1製剤あたり約10～300mg、好ましくは約25～100mgである。

上記鉄含有化合物と共に、炭酸ナトリウムおよび／または炭酸水素ナトリウムと中和剤とが発泡成分として配合される。中和剤とは、水との接触によって、前記炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムを中和させて炭酸ガスを発生させる酸性化合物をいう。このような発泡は、造影せんとする消化管を膨張伸展させる作用を有するため、消化

管の形態や内腔状態などをNMR画像から把握するうえで非常に有益である。前記中和剤としては、例えばL-酒石酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、アスコルビン酸などの有機酸が包含され、とくにL-酒石酸およびクエン酸を使用するのが好ましい。

前記発泡成分の配合量は、本発明の製剤を水に溶解させた場合に、溶液が酸性、とくにpH約3～5.5、なかんづく3.5～4.6程度の酸性を呈するものとなる配合量であるのが好ましく、これにより鉄含有化合物が速やかに溶解される。各成分の配合量をより具体的に説明すると、炭酸ナトリウムおよび／または炭酸水素ナトリウムが8～60%、中和剤が10～70%である。本発明の製剤が散剤などの形態で使用される場合、前記炭酸ナトリウムおよび／または炭酸水素ナトリウムの前記配合範囲のうち、20～60%のとき、とくに造影効果にすぐれ、一方、8～45%のとき、とくに味がよく、飲みやすいものになる。実用上では、炭酸ナトリウムで9～50%、なかんづく22～26%、炭酸水素ナトリウムで8～50%、なかんづく20～45%であるのが造影効果と共に、味のよさ、服用の容易さをも兼ね備えた範囲であるといえる。

前記中和剤は、好ましくは20～50%、とくに好ましくは30～40%の範囲で使用され、とくに炭酸水素ナトリウムに対して同等当量またはそれより大きい当量で用いられるのが好ましい。

本発明においては、発泡成分として配合される前記炭酸

ナトリウムおよび／または炭酸水素ナトリウムと中和剤とに加えて、保存安定剤として炭酸カリウムを含有させるのが好ましい。すなわち、前述のように水との接触によって炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムは有機酸である中和剤によって中和され、炭酸ガスを発生して錠剤の崩壊と溶解とを促進するため、保存中に少量の水が存在すると発泡が起こるので、できるだけ乾燥状態を保って保存する必要がある。しかし、たとえ発泡性製剤を密閉容器中に乾燥剤を入れて保存したとしても、製剤化の際に残留する水分や結晶水で発泡が起こるおそれもある。また、保存中に炭酸ガスが発生すると、密閉容器の内部圧力が増加し、容器の変形や破損が起こったり、使用時に製品が発泡しない原因となる。保存中の発泡はとくに高温になると加速され、さらに発生した反応水および炭酸ガスが反応を加速する。

前記炭酸カリウムはこのような保存中の発泡を防止するうえで極めて有効であり、保存に際して乾燥剤を使用しなくても、保存中の発泡を防止することができる。炭酸カリウムの配合量は一製剤あたり0.2～13%、好ましくは0.3～3%、より好ましくは0.4～1%であるのが製剤の安定性を高めかつ味を低下させずに服用を容易にする上で適当である。

本発明の製剤は、上記鉄含有化合物および発泡成分を必須成分とし、さらに通常知られている各種添加剤、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、増粘剤、表面活性剤、浸透圧調節剤、電解質、甘味料、香料、色素、pH調節剤

等を必要に応じて適宜添加することができる。前記賦形剤としては、例えば小麦澱粉、馬鈴薯澱粉、コーンスターチ、デキストリン等の澱粉類、ショ糖、ぶどう糖、果糖、麦芽糖、キシロース、乳糖等の糖類、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール等の糖アルコール類、カップリングシュガー、パラチノース等の糖転位配糖体、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムなどがあげられる。また、結合剤乃至増粘剤としては、澱粉、糖類、ゼラチン、アラビアゴム、デキストリン、メチルセルロース、CMC-Na、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、キサンタンガム、ペクチン、トラガントガム、カゼイン、アルギン酸などがあげられる。滑沢剤としては、例えばロイシン、イソロイシン、L-バリン、シュガーエステル、硬化油、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、マクロゴールなどがあげられる。崩壊剤としては、例えばアビセル、CMC、CMC-Caなどがあげられる。表面活性剤としては、例えばポリソルベート、レシチンなどがあげられる。甘味料としては、糖類、糖アルコール類、アスパルテーム、アリテーム等のジペプチド、ステビア、サッカリンなどがあげられる。これらは必須成分との関係や製剤の性質、製造方法等を考慮して、その適当量を適宜選択して使用することができる。

さらに、本発明の製剤には、ビタミン類、とくにシアノコバラミンやアスコルビン酸（ビタミンC）等の適当量を添加配合することができる。これにより、生体へのビタミ

ン類の補給も可能となる。上記ビタミン類の配合割合はとくに限定されるものではないが、味の上で通常ビタミンCでは30%までの量、好ましくは約5～25%であるのが適当である。

5 本発明の製剤は、錠剤のほか、顆粒、散剤、カプセル剤等の固体製剤の形態であってもよい。

本発明の製剤を製造するにあたっては、それぞれの製剤形態に応じて通常使用されているのと同様な方法が採用可能であり、例えば錠剤の場合には所定量の各成分を秤量、
10 混合し、通常の直接粉末圧縮法、乾式もしくは湿式顆粒圧縮法等に従って製造できる。また、散剤の場合は、各成分を秤量混合し、分包して製造される。顆粒剤の場合は、各成分を秤量混合し、造粒乾燥後、分包する。

かくして得られる本発明の製剤は、発泡錠剤、散剤等の
15 形態で、これを水中に投入して溶解または分散させたのち、経口投与される。また、そのままの形態で服用したのち、水を飲んでもよい。

本発明製剤の投与量は、造影すべき生体の臓器または組織に応じて適宜決定され、通常1.5～6gの製剤を水
20 100～300mlに溶解させて服用すればよい。脾臓のコントラスト造影の場合には、1錠あたり約1.5～6gに調製された錠剤の1～2錠を水100～300mlに溶解させて服用する。

本発明の製剤は、胃から腸に至る消化管、すなわち胃、
25 十二指腸、小腸、大腸などの消化管壁、脾臓、肝臓、腹膜、

腸管膜等のNMR診断に利用できる。このとき、本発明の製剤は腹部における消化管と実質臓器とのコントラスト造影表示に適しており、その適用によりT₁値を短縮させる。

5 < 図面の簡単な説明 >

第1図は実施例1の製剤投与前の腹部造影写真、第2図は実施例1の製剤投与後の腹部造影写真、第3図および第4図は別の被検者による実施例1の製剤投与後の腹部造影写真、第5図は実施例20の製剤投与前の腹部造影写真、
10 第6図は実施例20の製剤投与後の腹部造影写真、第7図～第9図は別の被検者による実施例20の製剤投与後の腹部造影写真である。

< 産業上の利用可能性 >

15 以上のように、本発明の製剤は、経口にて服用しやすくなり、かつ発泡成分による発泡によって消化管を膨張伸展させることができるため、その形態、内腔の状態および周辺臓器との関係を把握しやすくなると共に、消化管内の信号強度を強める造影効果を併せ有している。従って、各種病気の診断精度の向上が期待される。

20 また、発泡製剤に炭酸カリウムを添加すると、保存中の発泡や変質が防止され、保存安定性にすぐれたものになる。

< 実施例 >

以下、実施例をあげて本発明を詳細に説明する。尚、各例において、部および%は特記しない限り重量部および重

量 % である。

実施例 1

下記に示す配合で各成分を混合し、混合物を直接粉末圧縮法により製錠して、発泡錠剤（1錠あたり 4.3 g）を得た。

	(成分)	(部)
	グラニュー糖	37
	L-アスコルビン酸	12
	L-酒石酸	22
10	アスパルテーム	0.8
	炭酸水素ナトリウム	23
	クエン酸鉄アンモニウム	3.4
	(鉄として 25 mg / 4.3 g)	
	シアノコバラミン	微量
15	香料および色素	適量
	合計	100

実施例 2 ~ 8

下記第 1 表に示す組成の発泡錠剤を実施例 1 と同様に製造した。

第 1 表

構 成 成 分 (部)	本 発 明				製 劑				No.
	2	3	4	5	6	7	8		
グラニュー糖	34	30	26	14	17	39	28		
Ｌ－アスコルビン酸	12	12	12	16	16	12	12		
Ｌ－酒石酸	22	22	22	30	30	23	27		
アスパルテーム	0.8	0.8	0.8	1.0	1.0	0.8	0.8		
炭酸水素ナトリウム	23	23	23	31	31	20	25		
クエン酸鉄アンモニウム	6.8	10.2	14	6.8	3.4	3.4	6.8		
シアノコバラミン	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量		
香料及び色素	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量		
製剤重量 (g／1錠)	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3		
1錠中の鉄含量 (mg)	50	75	100	50	25	25	50		

実施例 9 ～ 20

第2表に示す各成分の所定量を秤量混合し、さらに必要に応じて甘味料および香料をそれぞれ適量ずつ混合し、混合物を分包して、同表に示す重量（mg／1包）の発泡散剤を製造した。

第 2 表

構 成 成 分 (mg)	本 発 明 製 剤 No.				
	9	10	11	12	13
L-酒石酸	893	893	893	893	893
炭酸水素ナトリウム	1000	1000	1000	1000	1000
クエン酸鉄アンモニウム	60	150	300	600	1200
合 計 (mg/1包)	1953	2043	2193	2493	3093
1包中の鉄含量 (mg)	10	25	50	100	200

構 成 成 分 (mg)	本 発 明 製 剤 No.				
	16	17	18	19	20
L-酒石酸	893	893	447	1786	1100
炭酸水素ナトリウム	500	2000	1000	1000	1250
クエン酸鉄アンモニウム	600	600	600	600	600
合 計 (mg/1包)	1993	3493	2047	3386	2950
1包中の鉄含量 (mg)	100	100	100	100	100

N M R 造 影 試 験 (I)

健康人 4 名 (No. 1 ~ 4) に、それぞれ実施例 1 で調製した発泡錠剤の 1 錠、1.5 錠、2 錠および 2.5 錠 (それぞれ鉄を 25 mg、37.5 mg、50 mg および 62.5 mg を含有) を水 140 ml に溶解して服用させた。N M R 造影は服用前後に行い、 T_1 強調像 (S E 5 0 0 ~ 6 0 0 / 1 7 m s e c) および T_2 強調像 (S E 2 0 0 0 / 2 3.9 0 m s e c) を撮影した。 T_1 値および T_2 値の測定は S E 5 0 0 / 2 3、2 0 0 0 / 2 3.9 0 の画像から 2 点法で求めた。また、測定装置としては、1.5 T M R I (Majnetom)(シーメンス社製)を用い、スライス厚さ 8 ~ 10 mm、スライス間隔 4 ~ 5 mm とした。

上記試験によって得られた胃における T_1 値および T_2 値を第 3 表に示す。

第 3 表

被 検 者 No.	投 与 量 (鉄 mg)	投 与 前 (胃)	投 与 後 (胃)
		T_1 / T_2	T_1 / T_2
1	25.0	3111/ 122	2213/ 149
2	37.5	3635/ 193	744/ 179
3	50.0	2379/ 178	573/ 272
4	62.5	3305/ 202	565/ 307

第 3 表から次のことが明らかである。胃内容液の enhancement は 4 種類の投与量の全てにおいて認められた。とくに、鉄 25 mg および 62.5 mg の投与において、胃内容

液の enhancement が著しく、胃壁の描出および脾臓、とくに脾頭部の描出が明らかとなった。enhancement の程度は鉄の 50 mg 投与で、内容液の信号強度が腹腔内脂肪組織よりやや低くなり、この脂肪との区別も可能であった。

5 また、実施例 2 ～ 11 についても、上記被検者 Na と同じ鉄投与量で同様の enhancement が認められた。従って、各実施例で得られた発泡錠剤を利用することにより、NMR による腹部診断を充分に行いうることがわかる。

10 これらの試験結果は、実際に各実施例の発泡錠剤を投与して腹部造影写真を撮影することにより確認された。すなわち、第 1 図に示す投与前における被検者 Na 4 の腹部の T₁ 強調画像では、胃内が水で満たされ、シグナルが弱いために、胃内が灰色ないし黒色で表現され、消化管と隣接する他の臓器との区別が困難であった。これに対して、第 15 2 図に示す投与後の T₁ 強調画像では、胃内の T₁ 時間が短縮され、シグナル強度が増大し、消化管と隣接する臓器との区別が明瞭になっていた。

20 また、第 3 図および第 4 図に示す投与後の T₁ 強調画像でも、同様に消化管に隣接する各種臓器の区別が明瞭になっている。とくに、第 3 図では、脾臓と他の臓器との境界が明瞭に確認できると共に、解剖学的に検出しにくい脾頭部も明らかに認められ、脾臓、脾尾部、脾体部、肝臓、腎臓、血管等も鮮明に識別でき、さらに胃壁も明瞭に識別できた。

25 NMR 造影試験 (II)

健康人に、実施例 20 で得た発泡散剤の 1 包（鉄を
100 mg 含有）を水 140 ml に溶解させて服用させ、さ
らに水 150 ml を飲用させた。第 5 図および第 6 図は服
用前後の被検者の腹部造影写真である。第 5 図は消化管を
5 膨らませるために水を服用させたときの胃部分の T₁ 強調
画像であり、水の信号は弱く、灰ないし黒に描出され、消
化管腔壁と消化管内腔との区別が不明瞭である。さらに、
隣接する膵臓、肝臓、脾臓、腹膜等との識別も困難である。

これに対して、服用後は第 6 図の T₁ 強調画像に示され
10 るように、胃内の信号強度が増強され、白く描出され、周
囲とのコントラストが際立っている。また、後述のように
胃壁、十二指腸壁がよく見えるようになり、これに伴って
膵頭部、膵体部が周辺臓器、消化管から明瞭に区別されて
いる。

15 第 7 図は、実施例 20 で得た発泡散剤の 1 包を 300
ml の水で服用後の T₁ 強調画像である。一般に、膵頭部
は十二指腸と T₁ 信号が近似しているため、その姿を明瞭
にとらえることは難しいが、この実施例の発泡散剤を服用
することによって、炭酸ガスの発生による十二指腸の拡大
20 と信号強度の増加とによって、膵頭部を極めて明確に描出
することができる。また、胃部は同じく水と炭酸ガスによ
って十分に膨張し、膵体部との境界を際立たせ、コントラ
ストが強められている。

第 8 図では、炭酸ガス発生により、十二指腸が拡大し、
25 十二指腸壁と内壁とが明確に区別されている。また、第 9

図でも第 8 図と同様に十二指腸が拡大していることがわかる。

従って、第 5 ～ 9 図に示す結果から、この実施例の発泡散剤の服用によって腹部臓器の形態、他の臓器との関係などを正確にかつ鮮明に知ることができるので、各種病気の診断精度の向上が期待できる。

実施例 21 (炭酸カリウムの含有)

下記に示す組成の発泡錠剤を実施例 1 と同様にして製造した。

10	(成分)	(%)
	グラニュー糖	40
	L-酒石酸	29
	アスパルテーム	0.8
	炭酸水素ナトリウム	21
15	クエン酸鉄アンモニウム	3.6
	炭酸カリウム	0.5
	シアノコバラミン	微量
	甘味料	適量
	香料および色素	適量
20	合計	100 (4.0g)

安定性試験

得られた実施例 21 の発泡錠剤を、炭酸カリウムを加えなかったほかは実施例 21 と同様にして調製した発泡錠剤 (以下、比較錠剤という) と共に、37℃の恒温室に入れ、包剤の膨れ、錠剤の変色、溶解時間および味の変化につい

て経時変化を調べた。その結果、炭酸カリウムを加えた実施例 21 の発泡錠剤は、比較錠剤と比べて包剤の膨れ、錠剤の変色、溶解時間および味の変化が著しく少なく、従って保存安定性にすぐれていることがわかる。

請 求 の 範 囲

1. 鉄含有化合物を鉄として0.1～10重量%、炭酸ナトリウムおよび／または炭酸水素ナトリウム8～60重量%
5 %および中和剤10～70重量%を必須成分として含有してなるNMR造影用鉄含有製剤。
2. 前記鉄含有化合物がクエン酸第一鉄アンモニウム、クエン酸第二鉄アンモニウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、クエン酸第二鉄ナトリウム、クエン酸第一鉄、クエン酸
10 第二鉄、グルコン酸第一鉄、ピロリン酸第一鉄、ピロリン酸第二鉄、乳酸鉄、硫酸第一鉄、塩化第二鉄、三二酸化鉄、鉄クロロフィンナトリウム、フマル酸第一鉄、スレオニン鉄、オロチン酸第一鉄、含糖酸化鉄およびグルコン酸第二鉄よりなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項1記載のNMR造影用鉄含有製剤。
- 15 3. 前記鉄含有化合物が3価の鉄塩である請求項2記載のNMR造影用鉄含有製剤。
4. 前記鉄含有化合物が3価のクエン酸系鉄塩である請求項3記載のNMR造影用鉄含有製剤。
- 20 5. 前記鉄含有化合物の鉄としての配合量が0.5～5重量%である請求項1記載のNMR造影用鉄含有製剤。
6. 前記中和剤がL-酒石酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸およびアスコルビン酸よりなる群から選ばれる請求項1記載のNMR造影用鉄含有製剤。
- 25 7. 前記中和剤がL-酒石酸またはクエン酸である請求項

6 記載の N M R 造影用鉄含有製剤。

8. 水に溶解させて得られる溶液の p H が 3 ~ 5. 5 である
請求項 1 記載の N M R 造影用鉄含有製剤。

5 9. 前記溶液の p H が 3. 5 ~ 4. 6 である請求項 8 記載の N
M R 造影用鉄含有製剤。

10. 前記炭酸ナトリウムおよび／または炭酸水素ナトリウ
ムが 2 0 ~ 6 0 重量％の割合で配合される請求項 1 記載
の N M R 造影用鉄含有製剤。

10 11. 前記炭酸ナトリウムおよび／または炭酸水素ナトリウ
ムが 8 ~ 4 5 重量％の割合で配合される請求項 1 0 記載
の N M R 造影用鉄含有製剤。

12. 前記炭酸ナトリウムが 9 ~ 5 0 重量％の割合で配合され
る請求項 1 記載の N M R 造影用鉄含有製剤。

15 13. 前記炭酸ナトリウムが 2 2 ~ 2 6 重量％の割合で配合され
る請求項 1 2 記載の N M R 造影用鉄含有製剤。

14. 前記炭酸水素ナトリウムが 8 ~ 5 0 重量％の割合で配合
される請求項 1 記載の N M R 造影用鉄含有製剤。

15. 前記炭酸水素ナトリウムが 2 0 ~ 4 5 重量％の割合で配合
される請求項 1 4 記載の N M R 造影用鉄含有製剤。

20 16. 前記中和剤が 2 0 ~ 5 0 重量％の割合で配合される請
求項 1 記載の N M R 造影用鉄含有製剤。

17. 前記中和剤が 3 0 ~ 4 0 重量％の割合で配合される請
求項 1 6 記載の N M R 造影用鉄含有製剤。

25 18. 水中に溶解または分散させて服用する製剤形態を有す
る請求項 1 記載の N M R 造影用鉄含有製剤。

19. 発泡散剤である請求項 18 記載の N M R 造影用鉄含有製剤。
20. 発泡錠剤である請求項 18 記載の N M R 造影用鉄含有製剤。
- 5 21. 鉄含有化合物、炭酸ナトリウムおよび／または炭酸水素ナトリウム、中和剤および保存安定剤としての炭酸カリウムを含有してなる N M R 造影用鉄含有製剤。
22. 前記炭酸カリウムが 0.2 ～13 重量％の範囲で含有される請求項 21 記載の N M R 造影用鉄含有製剤。
- 10 23. 前記炭酸カリウムが 0.3 ～3 重量％の範囲で含有される請求項 22 記載の N M R 造影用鉄含有製剤。
24. 前記炭酸カリウムが 0.4 ～1 重量％の範囲で含有される請求項 23 記載の N M R 造影用鉄含有製剤。
- 15 25. 鉄含有製剤を生体内に服用させたのち、核磁気共鳴断層撮影を行う N M R 造影方法。
26. 請求項 1 記載の鉄含有製剤を用いる請求項 25 記載の N M R 造影方法。
27. 請求項 21 記載の鉄含有製剤を用いる請求項 25 記載の N M R 造影方法。

Fig. 1

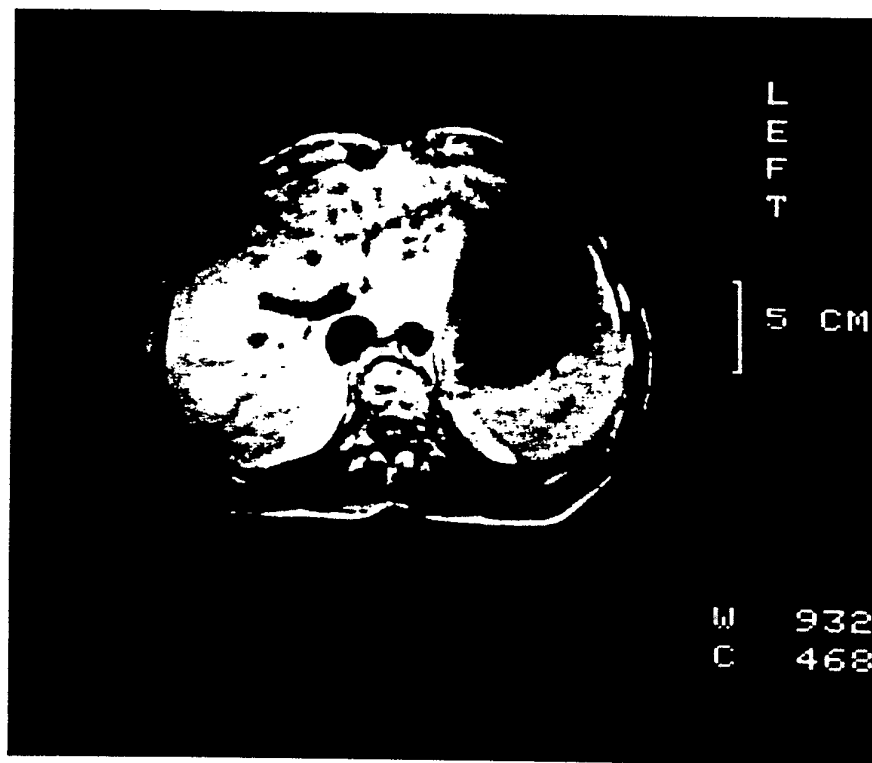
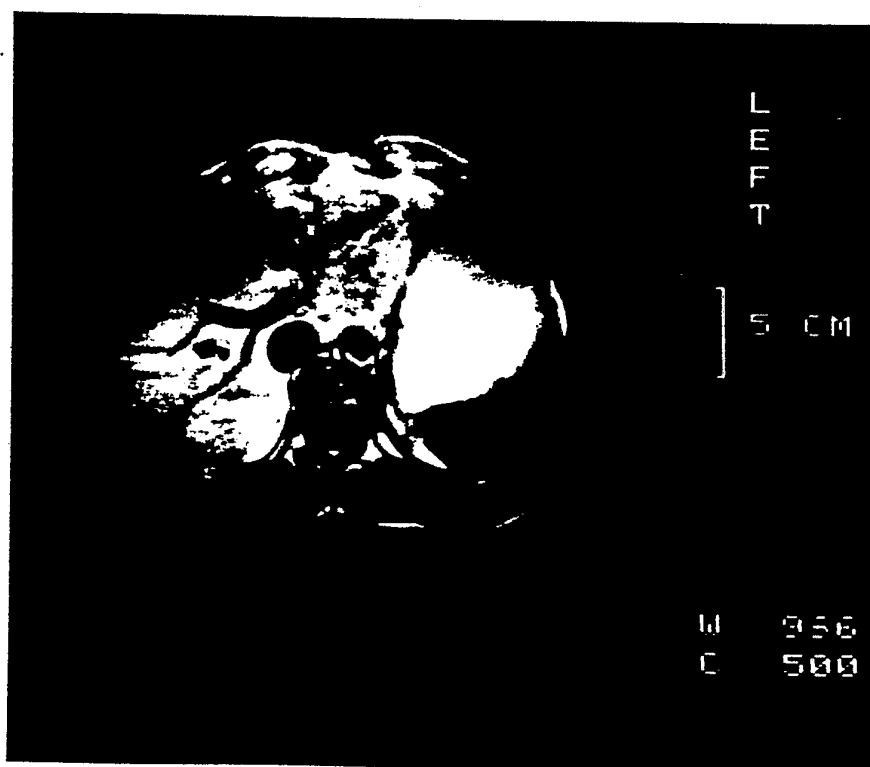


Fig. 2

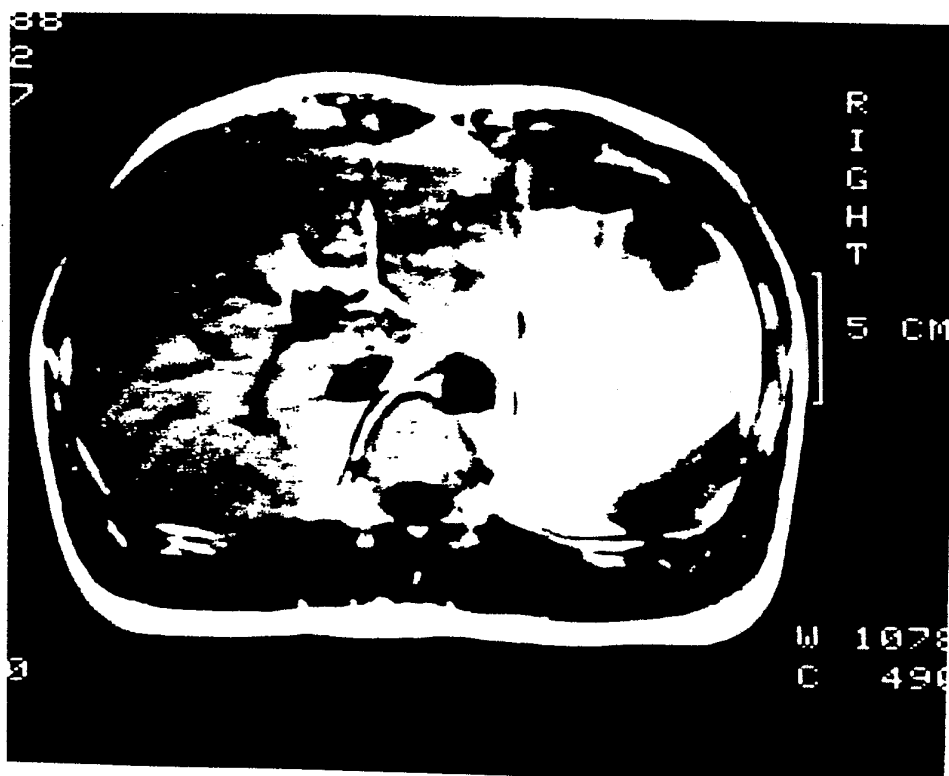


2/5

Fig. 3



Fig. 4



3/5

Fig. 5

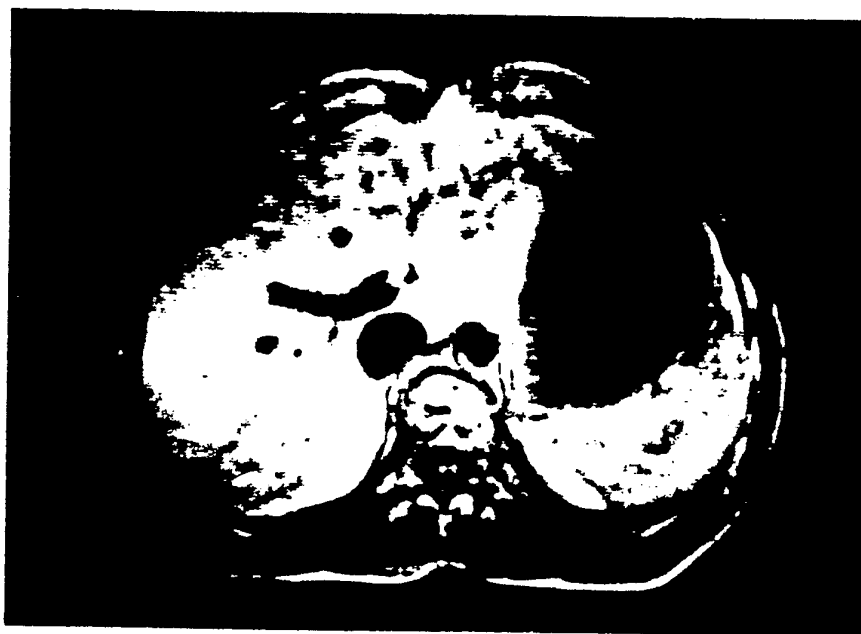


Fig. 6

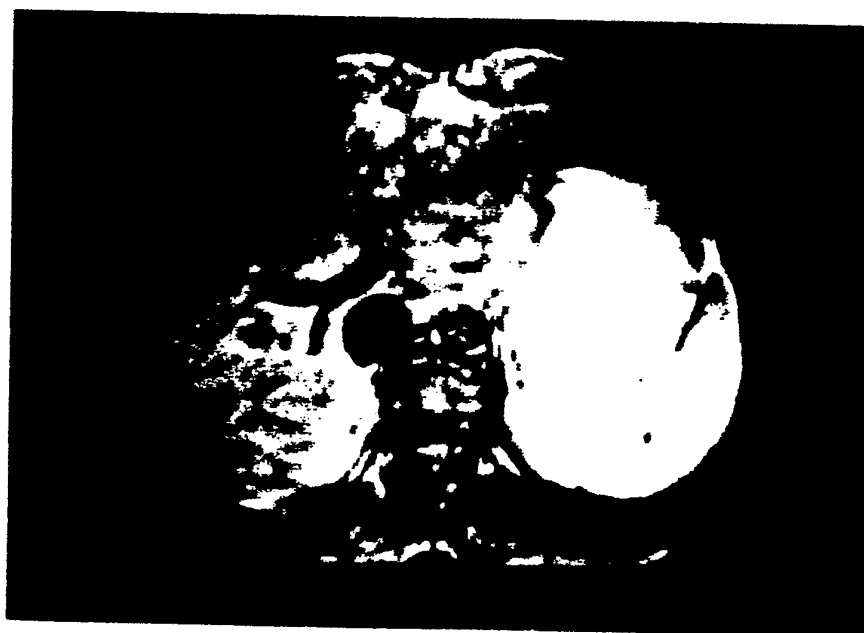


Fig. 7



Fig. 8

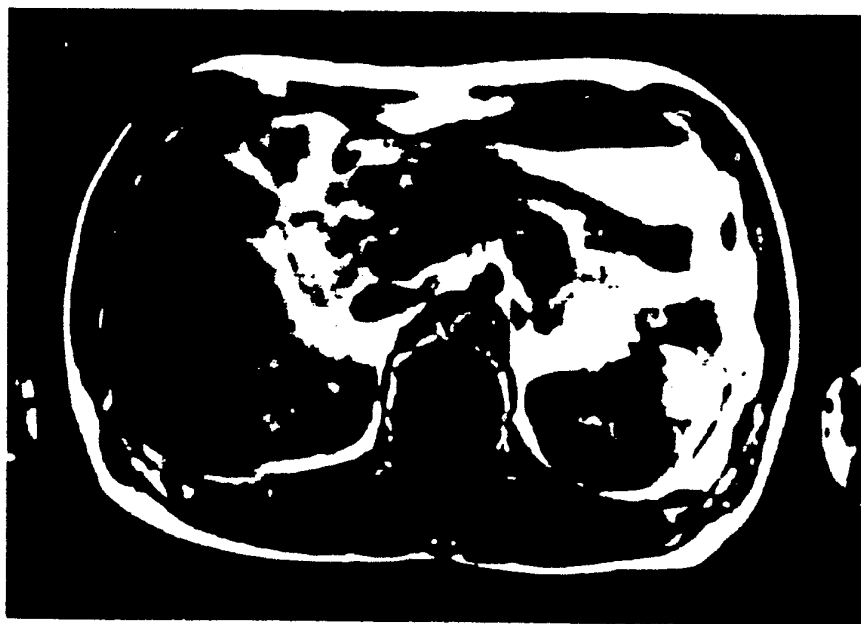


Fig. 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP89/01009

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁴ A61K49/00		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	A61K49/00, 47/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	JP, A, 60-16936 (Shering A.G.) 28 January 1985 (28. 01. 85) Claim & DE, A, 3,316,703 & EP, A, 124,766 & US, A, 4,719,098	1 - 24
¹⁰ 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 "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		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
November 24, 1989 (24. 11. 89)		December 11, 1989 (11. 12. 89)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☒ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 25-27, because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

relate to a method for diagnosis.

2. ☐ Claim numbers because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 89/ 01009

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. A61K49/00		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	A61K49/00, 47/00	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A, 60-16936 (シェーリング・アクチェンゲゼルシャフト) 28. 1月, 1985 (28. 01. 85) 特許請求の範囲 & DE, A, 3,316,703 & EP, A, 124,766 & US, A, 4,719,098	1-24
※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 24. 11. 89	国際調査報告の発送日 11.12.89	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 河 野 直 樹	4 C 7 4 1 7

第2ページから続く情報

V. ☒ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☒ 請求の範囲 25-27 は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

診断方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について存在することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。