

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. ⁶ A61K 9/08	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2005년10월25일 10-0505772 2005년07월26일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-1998-0705697	(65) 공개번호	10-1999-0081979
(22) 출원일자	1998년07월24일	(43) 공개일자	1999년11월15일
번역문 제출일자	1998년07월24일		
(86) 국제출원번호	PCT/DE1997/000170	(87) 국제공개번호	WO 1997/26862
국제출원일자	1997년01월27일	국제공개일자	1997년07월31일

(81) 지정국

국내특허 : 아일랜드, 알바니아, 오스트레일리아, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 북한, 대한민국, 스리랑카, 리베이라, 리투아니아, 라트비아,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 케냐, 레소토,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

(30) 우선권주장	196 04 095.7	1996년01월25일	독일(DE)
------------	--------------	-------------	--------

(73) 특허권자	쉐링 악티엔게젤샤프트 독일 베를린 물레르스트라쎄 178 (우편번호 : 데-13353)
-----------	--

(72) 발명자	쉬페크, 올리히 독일 데-13465 베를린 뤼르스텐담 20 슈만-기암피리, 가브릴레 독일 데-12203 베를린 마르쉬네르스트라쎄 34 무쉬크, 페터 독일 데-16321 라데부르크 비젠탈러 베크 3 크라우제, 베르너 독일 데-13505 베를린 투름팔켄스트라쎄 39아
----------	--

(74) 대리인	김영 주성민
----------	-----------

심사관 : 유준석

(54) 개선된정맥투여용농축주사액및주입액

요약

본 명세서에서는 급성 또는 지연 과감작성 반응을 방지하거나 감소시키는 농축 주사액 및 주입액용 첨가제 및 상기 첨가제를 포함하는 주사액 및 주입액에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 청구범위에 특정화된 내용, 즉 지연 과감작성 반응을 완화시키기 위한 농축된 주사액 및 주입액의 첨가제의 용도 뿐만 아니라 이들 첨가제를 함유하는 주사액 및 주입액에 관한 것이다.

배경기술

일부 치료 및 진단 의학의 경우, 꽤 큰 용적의 농축 및(또는) 점성 용액을 혈관내로 투여한다. 예로는 주로 다량의 영양제, 삼투 또는 콜로이드 삼투 작용을 갖는 물질 및 조영제를 투여하기 위한 주입액이 포함된다. 전형적으로, 이들 용액은 0.5 내지 2.0 ml/체중 kg의 비율로 투여되고, 용액은 10 중량% 이상의 양으로 활성 성분 및 보조제를 포함하며 종종 혈액 보다 더 점성이다. 이들은 일부 또한 낮게 농축되고 낮게 투여된 유제, 현탁액제 또는 마이셀 또는 리포솜과 같은 복합체 구조의 제제이다. 이전에는 용액들이 상당한 수의 상이한 부작용을 일으켰고, 이 중 급성 반응이 가장 중요시 되었다. 이러한 효과는 투여되는 물질의 직접 대사 또는 독성 효과와 관련되며, 효과들은 어느 정도까지는 일부 용액, 비생리적이고 유해한 용매, 안정화제 및 완충제에 대한 매우 높고 비생리적인 삼투압에 의해 일어났다. 게다가, 급성 알레르기 또는 알레르기성 증상이 일어난다. 대부분의 이들 바람직하지 않은 효과가 현재 그의 원인에 관하여 인식되고 있고 양호한 활성 성분 및 제제의 사용을 통하여 피해지고 있다. 결과적으로, 부작용의 빈도 및 심각도는 매우 상당히 감소되고 있다. 그러나, 최근의 연구에서는 드물고 임의의 경우 덜 중요한 부작용의 유형이 점차적으로 주목을 받고 문제를 일으키고 있는 것으로 나타난다. 이 경우, 이들은 알레르기성이거나 다른 적은 투여량 의존성이고, 종종 투여 후 일어나는 설명불가능한 즉각 또는 지연(즉, 수시간 내지 수일) 과감작성 반응은 피부의 홍반, 발진, 발반, 부종, 점액막의 팽창 및 기타 증상으로 나타날 수 있고, 심각한 호흡 곤란 및 쇼크 상태로 확대될 수 있다(명백히 드문 경우에서).

따라서, 본 발명의 대상은 급성 또는 지연 과감작성 반응을 피하거나 그의 빈도 및 강도를 완화시키는, 고농축 및(또는) 점성 용액의 첨가제 뿐만 아니라 혈관내 투여용 미립자 함유 제제이다. 게다가, 급성 또는 지연 과감작성 반응을 완화시키기 위한 활성 성분 함유 용액의 첨가제의 용도가 개시된다.

<선행 기술>

주사액 및 주입액의 첨가제는 선행 기술이다. 전해질, 당 및 만니톨과 같은 당 알코올이 저장성 활성 성분 용액의 삼투압을 혈액의 삼투압에 조화시키기 위해 사용된다. 예외적인 경우, 또한 전해질은 이것이 혈액의 삼투압 이상으로 삼투압을 증가시키는 경우에 활성 성분 용액에 첨가된다(국제 특허 공개 제90/11094호). 이들 첨가의 목적은 특히 심장에서의 해당 활성 성분 용액 및 혈관 및 조직 사이에서 접촉이 있는 경우에서 국소적 상용성을 개선하는 것이다. 게다가, 안정화제 및 완충제가 통상적으로 사용된다. 일부 경우에서 혈액이 조영제로 미리 충전된 도관 및 주사기로 흐를 때 헤파린 또는 또다른 응고 억제 물질이 높은 응고 보호를 보장하기 위해 첨가되기 전에 x-선 조영제가 첨가된다 [Jackson, D. M. A. 및 P. Dawson: Current Usage of Contrast Agents, Anticoagulant and Antiplatelet Drugs in Angiography and Angioplasty in the U.K., Clinical Radiology 50, 699-704, (1995); Miller, D.L.: Heparin in Angiography: Current Patterns of Use, Radiology 172, 1007-1011, (1989), 국제 특허 공개 제94/14478호]. 또한, 이들 혼합물은 동맥으로 또는 정맥의 x-선 시각화를 위해 투여하는 경우 주로 사용되고, 이것은 응고 형성과 관련한 응고 억제제의 국소적이고 비계통적인 보호 작용을 생성한다. 통증을 경감시키기 위해 x-선 조영제에 국소 마취제를 첨가하는 것은 덜 강한 고장성 제제의 개발에 의해 필요없게 된다. 혈관 확장제, 프로스타글린, 우레아 및 다른 물질이 미세순환을 개선하거나 조영제의 작용을 증강시키기 위해 사용되거나 추천된다(독일 특허 제4 135 193호, 제4 446 694호). 마지막으로, 치료적으로 유효한 물질 또는 제제는 때때로 조영제에 첨가되어 조직내 그들의 분포 또는 이들이 혈관계로 흐르는 것을 볼 수 있게 한다. 주입액은 치료제를 희석하기 위해 사용된다. 지금까지, Na₂Ca EDTA(안정화제로서, 약 2 밀리몰 이하만으로도), Na 시트레이트, 및 트리스(히드록시메틸)-메틸아민("트리스")/HCl(완충제로서, 10 내지 20 밀리몰 범위내) 및 염기성 아미노산(조영제 산에 대한 대(對)이온으로서)을 포함하는 무기 및 유기 염기가 통상적으로 x-선 조영제 첨가제로 사용된다. 과거 30년 동안, 가능한 바람직하지 않은 생리적 효과를 피하기 위한 이들 첨가제에 대해 축소로 더욱 노력해 왔다. 생리적으로

무기 이온은 전해질 환경을 조화시키기 위해 첨가되며, 과과베린 및 프로스타시클린은 혈관의 시각화를 개선시키기 위해, 국소 마취제는 통증을 경감시키기 위해, 우레아는 x-선 조영제에 의한 신장 및 비뇨기 통로의 시각화를 위해 첨가된다. 조사는 문헌 (S. H. Kim, H. K. Lee 및 M. C. Han: "Incompatibility of Water-Soluble Contrast Media and Intravascular Pharmacologic Agents," An In Vitro Study, Investigative Radiology 27, 45-49, (1992))에 공개되어 있다. 투여될 용액 중의 x-선 조영제 분자의 낮은 수준의 결합은 삼투압에서의 비생리적 증가를 일으키기 때문에 불리한 것으로 판단된다.

<과제의 설명>

본 발명의 달성될 목적은 최근에야 중요시 되었다. 조영제의 투여 후 지연 과감작성 반응에 대한 계통적 연구에 대한 첫 번째 발표는 1980년대 중반부터 시작된다. 이들 반응의 빈도는 현대 제제의 급성 상용성의 개선으로 뚜렷이 증가되었다. 보다 최근의 비이온성 x-선 조영제는 이전에 통상적으로 사용되고 강한 고장성인 이온성 조영제 보다 훨씬 적은 알레르기성 급성 부작용을 직접적으로 일으키는 것으로 주목할 만하다. 발표 수를 증가시키고 사용자들 사이에서 상당한 불안감을 야기하는 지연 과감작성 반응 빈도의 증가는 더욱 놀랄만 하고 이해할 수 없다. 지연 반응은 해당 시약의 투여 후 1 시간 이상만에 일어나는 이들 부작용으로 정의된다. 지금까지, 지연 반응의 발생 원인 및 메카니즘에 대한 결정적인 가설은 없다. 더욱이, 또한 일부 급성 부작용이 지연 반응과 같이, 유사한 메카니즘에 의해 일어나는지는 분명하지 않다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명의 목적은 급성 또는 지연 과감작성 반응을 상당히 완화시키거나 완전히 피하는 조영제의 첨가제를 이용할 수 있게 하는 것이다.

지연 과감작성 반응의 완화 및 기피는 물리적 또는 약물학적 효과를 갖는 물질을 매우 비변형된 주입액 또는 주사액에 첨가하여 달성된다. 용액의 실제 유효 성분, 예를 들면 불투명화 물질 또는 구조물은 변형되지 않는다.

첨가제로서 하기 세개 군의 물질이 적절한 것으로 밝혀졌다.

a) 고농축된 주입액 중의 활성 성분 분자 또는 활성 성분 구성분의 자기 결합을 감소시키는 물질.

생리적으로 상용가능한 전해질, 예를 들면 NaCl, MgCl₂, 소듐 아세테이트, 메글루민 클로라이드, Na₂Ca EDTA 등이 상기 군의 물질에 포함되며, 또한 아미노산, 예를 들면, 글리신, 루이신, 리신, 아스파라긴 및 아스파르트산, 페닐알라닌, 트립토판 및 그들의 생리적으로 상용가능한 중성 염 및 아마이드가 적절하다. 게다가, 완충제, 예를 들면 트리스/HCl, 소듐 시트레이트 또는 우레아와 같은 중성 물질은 상기 기능을 충족시킬 수 있다. 용액의 삼투압이 생리적으로 매우 문제가 되는 값 (예를 들면, 3000 mosm/H₂O kg)에 도달하지 않고 첨가제의 독소적으로 유해한 농도 또는 투여량에 도달되지 않거나 그 자체로 용액의 점도가 고농도의 첨가제에 의해 다시 상당히 증가되지 않으면서, 이와 관련하여 뚜렷한 효과가 일어나는 방식으로, 활성 성분 분자의 해리를 위한 첨가제의 농도는 선택되어야 한다. 이러한 해리 효과는 예를 들면, 1종 이상의 물질을 첨가하여도 (즉, 용액의 총농도가 증가함에도 불구하고), 용액 점도의 측정가능한 감소로부터 알 수 있다.

특히 적절한 첨가제의 농도는 1 밀리몰 내지 약 2000 밀리몰의 범위이고, 5 밀리몰 내지 1000 밀리몰의 범위가 바람직하다. x-선 조영제를 완충하고 안정화시키기 위해 통상적으로 사용되는 약 30 밀리몰 이하 농도 범위의 물질은 고려되지 않는다. 첨가제의 해리 효과는 용액의 점도를 측정하고 삼투압을 측정함으로써 또는 기타 공지된 물리적 측정 방법에 의해 검출될 수 있다.

b) 활성 성분 함유 용액의 삼투압을 증가시키는 물질.

이 경우, 저장성 용액을 혈액의 삼투압에 조화시키지 않고, 오히려 주입액 또는 주사액의 삼투압을 원칙적으로 목적하는 등장성 이상으로 고의로 증가시킨다. 또한, 약리적 효과를 생성하는 것이 첨가제의 목적이 아니며, 첨가제의 목적은 오히려 이들을 체내에 공급하는 것이다. 따라서, 예를 들면 영양 공급의 목적을 위한 농축된 고장성 영양 용액, 전해질 공급의 목적을 위한 전해질 용액 또는 삼투 이뇨를 개시하는 목적을 위한 마니톨 용액은 그 자체로 의미되는 것은 아니다. 따라서, 이들 용액은 투여 동안 용적을 감소시키기 위해 고농축 형태로만 사용된다. 그러나, 급성 또는 지연 과감작성 반응의 완화 및 기피는 기본적으로 목적되는 바와 같이 기본적으로 목적하지 않는 고장성의 수용과 함께, 삼투적으로 활성이고 생리적으로 상용가능한 물질을 등장성 주입액 또는 주사액에 첨가하여 달성된다. 이와 관련하여 적절한 첨가제는 생리적으로 상용가능한 무기 또는 유기 염, 예를 들면 NaCl, Na 아세테이트, 에탄올아민 아세테이트, 아미노산 염, 글루코스, 갈락토스,

리보스와 같은 당 뿐만 아니라 알콜, 예를 들면 프로판디올, 글리세롤 및 마니톨이다. 저분자량, 고용적의 분포 및 신속한 대사 정화치를 갖는 첨가제가 바람직하다. 강한 삼투 이노 작용을 갖는 물질 또는 투여는 덜 바람직하다. 이들 목적을 충족시키기 위해, 전술한 첨가제는 주입액 또는 주사액의 삼투압을 혈액의 삼투압 이상인 50 mosm/물 kg 이상으로 증가시켜야 한다. 주입액 또는 주사액의 삼투압은 100 mosm/물 kg 이상의 양으로, 염화나트륨의 경우에는 160 mosm/물 kg 이상으로 증가시켜 삼투압이 400 내지 1500 mosm/물 kg으로 증가되는 것이 바람직하다. 삼투압을 증가시키도록 제안되는 많은 첨가제가 과거에 주입액 또는 주사액에 첨가되어 왔다. 그러나, 이 경우 첨가제는 단지 용액의 등장성을 달성하기 위해 첨가되거나, 또는 첨가제는 불필요하게 용액의 삼투압을 증가시키지 않으면서 목적하는 약물학적 효과를 달성하기에 충분한 농도로 선택된다. 특히, 최근 10년 동안 조영제의 개발은 등장성으로 삼투압을 감소시키는 것을 목적으로 하고 있다. 상용성을 증가시키기 위해 비효과적인 첨가제에 의해 삼투압을 고장성의 범위로 증가시키기는 견해는 신규한 것이다.

c) 면역학적 방법에 대한 작용을 갖는 물질.

보충 시스템 및 응피 시스템의 활성화에 영향을 주는 이들 물질이 특히 바람직한 것으로 밝혀졌다. 이와 관련하여 효과적인 상이한 물질 및 물질 군은 예를 들면, 문헌 (Asgar, S. S.: Pharmacological Reviews 36, 223-244, (1984))에 기재되어 있다. 그러나, 이들 물질은 계통적 또는 국소적 예방 또는 치료의 목적을 위해 사용되지 않는다. 혼합 및 희석 과정 동안 국소적인 효과는 농축 활성 성분 용액의 주입 또는 주사 동안 및 후에 달성된다. 이 시간 동안 및 희석 과정 동안에만 과감작성 반응의 개시를 방지하는 국소적으로 적절한 농도의 첨가제가 존재한다. 활성 성분 용액과 함께 투여되는 보충 시스템 억제제의 투여량은 일반적으로 오래 지속되고(되거나) 일반화된 보호 또는 치료적 효과를 달성하기에 충분하지 않다. 한편, 과감작성 반응을 방지하기 위해 주입액 또는 주사액에 물질을 직접적으로 첨가하는 것은 낮은 투여량이 선택되도록 하고, 환자에 있어서 종종 바람직하지 않은 한계의 면역 방어 또는 생리적 응피 과정을 일으키지 않는 정도의 시간내로 투여가 제한되도록 한다. 적절한 첨가제의 예는 헤파린, ϵ -아미노카프로산, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 시스테인, 호모시스테인, 펩티드 (예를 들면, 트립토판-티로신, 글루타티온), 폴리리신, 폴리이노신산, 수라민, 클로르프로마진 및 메소포르피린이다. 이들의 몇몇 대표적인 것은 이미 과거에 x-선 조영제의 첨가제 또는 성분으로 사용되어 왔다. 따라서, 헤파린은 캐테테르 및 주사기로 역으로 흐를 수 있는 혈액의 응고를 방지하기 위한 혈관의 시각화를 위해 x-선 조영제에 캐테테르를 통하여 첨가될 수 있는 것으로 공지되어 있다. 연장된 휴지기가 개별적인 주사 사이에 일어나는 경우에만 적응이 유용하다. 정맥내 투여의 경우, 혈액이 일부 다른 방법으로 대체 혈관 호스 및 주사기로 역으로 흐르는 것이 방지되기 때문에, 응피 억제제 첨가제는 지금까지 논의되지 않았다. 이 첨가제에 대한 필요는 동맥촬영법에서 논의되고 있다. 또한, 아미노산은 x-선 조영제의 성분으로 사용되거나 추천되어 왔다. 이 경우, 이들은 요오드 함유 x-선 조영제 산에 대한 대이온으로서 사용되는 염기성 아미노산이다. 이들은 통상적으로 사용된 양이온, 예를 들면 Na^+ 또는 메글루민 $^+$ 대신 별개의 경우에 사용된다. 다른 염과 비교하여 양호한 상용성이 또한 아미도트리조산의 리신 염에 대해 기재되어 있다. 그러나, 후자는 지연 과감작성 반응에 적용되지 않는다.

주입액 및 주사액 중의 해당 첨가제의 농도는 계통적 효과가 없거나 최소이거나 또는 임의의 경우 보호 작용에 대해 중요하지 않은 방식으로 선택될 수 있다. 예는 헤파린 0.1 내지 50 IU/ml, ϵ -아미노카프로산 0.01 내지 20 mg/ml, 리신-HCl 0.1 내지 100 mg/ml, 폴리리신 0.01 내지 10 mg/ml, 메소포르피린 0.01 내지 2 mg/ml, 글루타티온 0.1 내지 50 mg/ml와 같다.

특히, 동시에 동일한 첨가제로 상이한 효과를 달성할 가능성이 흥미롭다. 따라서, 트리스/HCl은 동시에 해리, 삼투압 증가 방식으로 작용하고 주입액을 목적하는 범위로 완충시킨다. 전술한 일부 바람직한 효과가 다른 아미노산과 함께 마찬가지로 ϵ -아미노카프로산으로 동시에 달성된다. 이것은 주입액 또는 주사액이 그의 조성물 중에서 너무 복잡되는 것을 방지한다. 또한, 지연 과감작성 반응을 방지할 뿐만 아니라 동시에 주입액 또는 주사액 중에 다른 유용한 기능을 수행하는 이들 첨가제를 제공하는 것이 바람직하며, 이와 관련하여 점성의 감소, 용액의 안정화, 완충 및 특정 바람직한 추가의 약물학적 효과를 언급할 수 있다. 본 발명에 따른 첨가제의 중요한 이점은 대부분의 경우, 환자의 추가 치료가 필요없다는 사실에 있다. 1회 투여의 경우에서조차도 주입액 또는 주사액과 함께 투여되는 첨가제는 즉시 그리고 동시에 작용한다. 보호 작용은 과감작성 반응의 예방 또는 치료를 분리하는데 필요한 것 보다 상당히 낮은 전체 투여량의 첨가제로 달성된다. 주입액 또는 주사액과 배합하여 유효한 많은 첨가제가 대부분 약물학적으로 불활성인 형태로 개별적으로 투여되며, 임의의 경우 그 자체로 이들은 면역계에 뚜렷하게 영향을 주는 것이 아니라, 농축 주입액 또는 주사액의 바람직하지 않은 효과만을 감소시킨다. 전술한 첨가제는 상이한 단계로 면역계의 활성화를 완화시키고 바람직하지 않은 약물학적 효과를 완화시킨다. 이것은 면역학적으로 관련된 세포 및 조직에 의해 주입액 또는 주사액의 실제 활성 성분의 흡수를 감소시킨다. 최종적으로, 전술한 급성 및 지연 과감작성 반응은 빈도 및 정도에서 완화되고, 상용성은 전체적으로 개선된다.

실시에

하기 조성물의 실시태양은 이에 제한하지 않고 본 발명의 주제를 설명하는 것이다.

실시예 1

요오트롤란 59.803 g, $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ 0.050 g, NaHCO_3 0.040 g 및 NaCl 0.876 g을 증류수에 용해시켜 20 °C에서 최종 용적이 100 ml에 도달하게 하였다. 마무리된 용액을 121 °C에서 20분 동안 단단하게 밀봉된 주입 플라스크에서 압열멸균시켰다. 37 °C에서 용액의 삼투압은 644 mosm/ H_2O kg이고, 각 경우 37 °C에서 밀도는 1.319 g/ml이며, 점도는 6.15 mPas이었다.

실시예 2

요오트롤란 59.803 g, $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ 0.010 g, NaHCO_3 0.040 g 및 글리신 2.250 g을 증류수에 용해시켜 20 °C에서 최종 용적이 100 ml에 도달하게 하였다. 마무리된 용액을 121 °C에서 20분 동안 단단하게 밀봉된 주입 플라스크에서 압열멸균시켰다. 각 경우 37 °C에서, 용액의 삼투압은 724 mosm/ H_2O kg이고 밀도는 1.327 g/ml이며, 점도는 6.96 mPas이었다.

실시예 3a)

요오트롤란 59.803 g, $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ 0.010 g, NaHCO_3 0.040 g 및 우레아 1.800 g을 증류수에 용해시켜 20 °C에서 최종 용적이 100 ml에 도달하게 하였다. 마무리된 용액을 여과로 멸균시키고, 멸균 조건하에 주입 플라스크에 따르고 멸균 조건하에 밀봉하였다. 각 경우 37 °C에서, 용액의 삼투압은 608 mosm/ H_2O kg이고 밀도는 1.319 g/ml이며, 점도는 6.16 mPas이었다.

실시예 3b)

요오트롤란 59.803 g, $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ 0.010 g, NaHCO_3 0.040 g 및 우레아 15.600 g을 증류수에 용해시켜 20 °C에서 최종 용적이 100 ml에 도달하게 하였다. 마무리된 용액을 121 °C에서 20분 동안 단단하게 밀봉된 주입 플라스크에서 압열멸균시켰다. 각 경우 37 °C에서, 용액의 삼투압은 3140 mosm/ H_2O kg이고 밀도는 1.325 g/ml이며, 점도는 5.35 mPas이었다.

실시예 4

요오트롤란 59.803 g, $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ 0.010 g 및 트리스 0.121 g을 증류수에 용해시켜 20 °C에서 최종 용적이 95 ml에 도달하게 하였다. 1N HCl로 pH 7.2에 조정하였다. 이것을 100 ml 이하로 채웠다. 마무리된 용액을 121 °C에서 20분 동안 단단하게 밀봉된 주입 플라스크에서 압열멸균시켰다. 각 경우 37 °C에서, 용액의 삼투압은 278 mosm/ H_2O kg이고 밀도는 1.308 g/ml이며, 점도는 5.69 mPas이었다.

실시예 5

요오덱사놀 61.13 g, $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ 0.010 g, 트리스 0.121 g 및 갈락토스 5.405 g을 증류수에 용해시켜 20 °C에서 최종 용적이 95 ml에 도달하게 하였다. 1N HCl로 pH 7.2에 조정하였다. 이것을 용액 100 ml 이하로 만들었다. 마무리된 용액을 121 °C에서 20분 동안 단단하게 밀봉된 주입 플라스크에서 압열멸균시켰다. 37 °C에서 용액의 삼투압은 532 mosm/ H_2O kg이었다.

실시예 6

요오덱사놀 61.13 g, $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ 0.010 g, 트리스 0.121 g, 헤파린 1000 IU 및 ??-아미노카프로산 1.32 mg를 증류수에 용해시켜 20 ??에서 최종 용적이 95 ml에 도달하게 하였다. 1N HCl 또는 NaOH로 pH 7.2에 조정하였다. 이것을 용액 100 ml 이하로 만들었다. 용액을 121 °C에서 20분 동안 압열멸균시켰다.

실시예 7

요오프로마이드 62.344 g, $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ 0.010 g, 트리스 0.121 g 및 헤파린 200 IU를 증류수에 용해시켜 20 °C에서 최종 용적이 95 ml에 도달하게 하였다. 1N HCl로 pH 7.2에 조정하였다. 이것을 용액 100 ml 이하로 만들었다. 마무리된 용액을 121 °C에서 20분 동안 단단하게 밀봉된 주입 플라스크에서 압열멸균시켰다. 각 경우 37 °C에서, 용액의 삼투압은 564 mosm/ H_2O kg이고 밀도는 1.318 g/ml이며, 점도는 4.60 mPas이었다.

실시예 8

요오트롤란 68.346 g, $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ 0.010 g, 트리스 0.121 g 및 헤파린 2000 IU를 증류수에 용해시켜 20 °C에서 최종 용적이 95 ml에 도달하게 하였다. 1N HCl로 pH 7.2에 조정하였다. 이것을 용액 100 ml 이하로 만들었다. 마무리된 용액을 121 °C에서 20분 동안 단단하게 밀봉된 주입 플라스크에서 압열멸균시켰다. 각 경우 37 °C에서, 용액의 삼투압은 312 mosm/ H_2O kg이고 밀도는 1.371 g/ml이며, 점도는 11.6 mPas이었다.

실시예 9

요오트롤란 59.803 g, $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ 0.010 g 및 리신 2.193 g을 증류수에 용해시켜 20 °C에서 최종 용적이 95 ml에 도달하게 하였다. 1N HCl로 pH 7.2에 조정하였다. 이것을 용액 100 ml 이하로 만들었다. 마무리된 용액을 121 °C에서 20분 동안 단단하게 밀봉된 주입 플라스크에서 압열멸균시켰다. 각 경우 37 °C에서, 용액의 삼투압은 543 mosm/ H_2O kg이고 밀도는 1.315 g/ml이며, 점도는 6.2 mPas이었다.

실시예 10

요오트롤란 59.803 g, $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ 0.010 g 및 리신 1.46 g을 증류수에 용해시켜 20 °C에서 최종 용적이 95 ml에 도달하게 하였다. 1N HCl로 pH 7.2에 조정하였다. 이것을 용액 100 ml 이하로 만들었다. 마무리된 용액을 121 °C에서 20분 동안 단단하게 밀봉된 주입 플라스크에서 압열멸균시켰다. 각 경우 37 °C에서, 용액의 삼투압은 445 mosm/ H_2O kg이고 밀도는 1.311 g/ml이며, 점도는 6.0 mPas이었다.

실시예 11

요오트롤란 59.803 g, $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ 0.010 g 및 글루타티온 3.07 g을 증류수에 용해시켜 20 °C에서 최종 용적이 95 ml에 도달하게 하였다. 1N HCl 또는 1N NaOH로 pH 7.2에 조정하였다. 이것을 용액 100 ml 이하로 만들었다. 마무리된 용액을 121 °C에서 20분 동안 단단하게 밀봉된 주입 플라스크에서 압열멸균시켰다. 각 경우 37 °C에서, 용액의 삼투압은 455 mosm/ H_2O kg이고 밀도는 1.312 g/ml이며, 점도는 6.2 mPas이었다.

실시예 12

요오프로마이드 78.886 g, $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ 0.010 g 및 리신 0.292 g을 증류수에 용해시켜 20 °C에서 최종 용적이 95 ml에 도달하게 하였다. 1N HCl로 pH 6.8에 조정하였다. 이것을 용액 100 ml 이하로 만들었다. 마무리된 용액을 121 °C에서 20분 동안 단단하게 밀봉된 주입 플라스크에서 압열멸균시켰다. 각 경우 37 °C에서, 용액의 삼투압은 780 mosm/ H_2O kg이고 밀도는 1.403 g/ml이며, 점도는 9.7 mPas이었다.

실시예 13

요오헥솔 64.7 g, $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ 0.010 g, 트리스 0.121 g 및 메소포르피린 5.7 mg을 증류수에 용해시켜 20 °C에서 최종 용적이 95 ml에 도달하게 하였다. 1N HCl로 pH 7.4에 조정하였다. 이것을 용액 100 ml 이하로 만들었다. 마무리된 용액을 여과로 멸균시켰다. 각 경우 37 °C에서, 용액의 삼투압은 670 mosm/ H_2O kg이고 밀도는 1.344 g/ml이며, 점도는 5.9 mPas이었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

조영제 및 조영제 용액의 첨가제로서 1 내지 2,000 밀리몰/ℓ의 아미노산, 그의 염 및 아미드를 포함하는, 지연 과감작성 반응을 예방하거나 감소시키는 주입액 및 주사액.

청구항 2.

조영제 및 농축되거나 입자 함유 조영제 용액의 첨가제로서 1 내지 2,000 밀리몰/ℓ 농도의 아미노산 및 0.01 내지 100 mg/ml 농도의 보충 활성화 억제제(헤파린 제외)를 포함하는, 급성 또는 지연 과감작성 반응을 예방하거나 감소시키기 위한 주입액 및 주사액.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 아미노산으로서 글리신, 루이신, 리신, 아스파라긴, 아스파르트산, 페닐알라닌, 트립토판 및 이들의 염을 포함하는, 주입액 및 주사액.

청구항 4.

제2항에 있어서, 보충 활성화 억제제로서 ϵ -아미노카프로산, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 시스테인, 호모시스테인, 펩티드, 폴리펩티드, 트립토판티로신, 글루타티온, 폴리로신, 폴리아노신산, 수라민, 클로르프로마진 또는 메소포르피린을 포함하는 주입액 및 주사액.

청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서, 용액이 활성 성분으로서 비이온성 조영제를 포함하는 주입액 및 주사액.

청구항 6.

제1항 또는 제2항에 있어서, 용액이 활성 성분으로서 비이온성 이량체 조영제를 포함하는 주입액 및 주사액.