

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-48779

(P2019-48779A)

(43) 公開日 平成31年3月28日(2019.3.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 49/22 (2006.01)	A 6 1 K 49/22	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	4 C 0 8 5
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	4 C 6 0 1
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
審査請求 未請求 請求項の数 19 O L (全 16 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-173853 (P2017-173853)
 (22) 出願日 平成29年9月11日 (2017.9.11)

(71) 出願人 300049958
 バイエル ファーマ アクチエンゲゼルシ
 ャフト
 ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3 ベ
 ルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦
 (72) 発明者 三川 雅人
 大阪府大阪市北区梅田二丁目4番9号 バ
 イエル薬品株式会社内

最終頁に続く

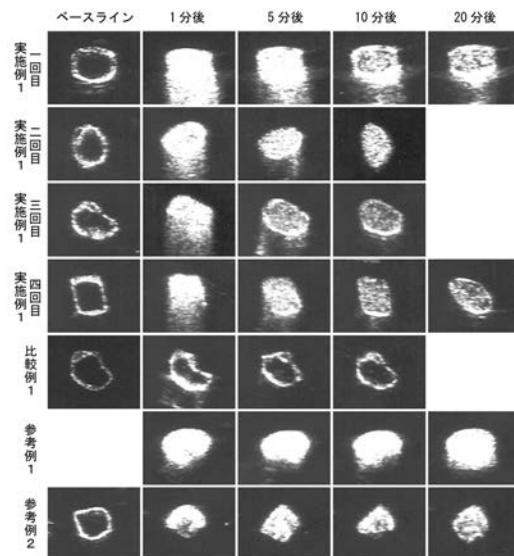
(54) 【発明の名称】 超音波診断用造影剤

(57) 【要約】

【課題】 X線造影剤としても使用可能な超音波造影剤を提供すること。

【解決手段】 トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー、水、及び、微小気泡を含む超音波診断用造影剤。

【選択図】 図2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

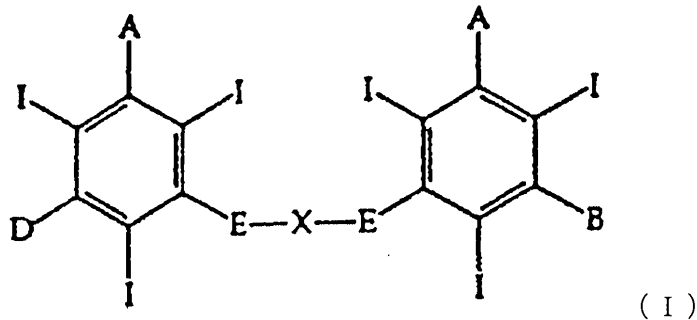
- (1) トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー
 (2) 水、及び
 (3) 微小気泡

を含む超音波診断用造影剤。

【請求項 2】

前記(1)トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーが下記一般式(I)

【化 1】



10

20

(式中

A、B及びDは、同一でも異なってもよく、 $-CON(R)R^1$ 、又は、 $-N(R)COR^2$ であり、

Rは、水素原子、又は、直鎖若しくは分岐の、置換若しくは非置換の C_{1-6} アルキル基であり、

R^1 は、水素原子、直鎖若しくは分岐の、置換若しくは非置換の C_{1-6} アルキル基、又は、炭水化物残基であり、

R^2 は、直鎖又は分岐の、置換若しくは非置換の C_{1-6} アルキル基であり、

Eは、同一でも異なってもよく、 $-CON(R)-$ 、 $-N(R)CO-$ 、及び、 $-N(COR^3)-$ からなる群から選択され、Rは上記のとおりであり、 R^3 は、水素原子、又は、置換若しくは非置換の C_{1-3} アルキル基であり、

30

Xは、共有結合、又は、直鎖若しくは分岐の、置換若しくは非置換の C_{1-8} アルキレン基であり、O、S及びNからなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を鎖中に有してもよい)

で表される、請求項1記載の超音波診断用造影剤。

【請求項 3】

子宮卵管造影検査用である、請求項1又は2記載の超音波診断用造影剤。

【請求項 4】

前記(1)トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーが、イオトロラン、イオデシモール、イオジキサノール、イオフォルミノール、イオシメノール及びイオタスルから選ばれる少なくとも1種である、請求項1乃至3のいずれかに記載の超音波診断用造影剤

40

【請求項 5】

ヨウ素濃度が $150 \sim 400 \text{ mg/ml}$ である、請求項1乃至4のいずれかに記載の超音波診断用造影剤。

【請求項 6】

1 気圧 及び 37°C での粘稠度が $1 \sim 10 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ である、請求項1乃至5のいずれかに記載の超音波診断用造影剤。

【請求項 7】

50

pHが6～9である、請求項1乃至6のいずれかに記載の超音波診断用造影剤。

【請求項8】

エドト酸塩を更に含む、請求項1乃至7のいずれかに記載の超音波診断用造影剤。

【請求項9】

前記エドト酸塩がエドト酸カルシウムナトリウムである、請求項8記載の超音波診断用造影剤。

【請求項10】

水溶性無機塩を更に含む、請求項1乃至9のいずれかに記載の超音波診断用造影剤。

【請求項11】

前記水溶性無機塩が炭酸水素ナトリウム及び/又は塩化ナトリウムである、請求項10記載の超音波診断用造影剤。

10

【請求項12】

界面活性剤を含まない、請求項1乃至11のいずれかに記載の超音波診断用造影剤。

【請求項13】

前記微小気泡が空気からなる、請求項1乃至12のいずれかに記載の超音波診断用造影剤。

【請求項14】

前記微小気泡が1～10容量%の範囲の量である、請求項1乃至13のいずれかに記載の超音波診断用造影剤。

【請求項15】

(1)トリオードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー、及び

(2)水

を含む組成物に(3)微小気泡の形態の気体を混入することを特徴とする、超音波診断用造影剤の調製方法。

20

【請求項16】

前記組成物の温度が36℃以上である、請求項15記載の調製方法。

【請求項17】

前記混入が、前記気体と接触する前記組成物の流動化、及び/又は、前記組成物に前記気体を飽和溶解量以上溶解させた後の前記組成物への振動付与によって行われる、請求項15又は16記載の調製方法。

30

【請求項18】

(1)トリオードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー

(2)水、及び

(3)微小気泡

を含む、超音波診断用造影に使用するための組成物。

【請求項19】

(1)トリオードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー

(2)水、及び

(3)微小気泡

を含む組成物の、超音波診断用造影剤の製造のための使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、超音波診断用造影剤に関し、特に、X線造影剤としても使用可能な超音波診断用造影剤に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、人体の所定部位に様々な方向からX線を照射して、透過したX線を検出し、当該部位に対するX線の吸収差をコンピュータが数学的技法を用いて再構成して画像化するCT(Computed Tomography: コンピュータ断層撮影)が汎用されている。

50

【 0 0 0 3 】

CTの特徴の1つはX線を用いることであるが、似たような密度を有する組織はX線による画像化だけでは区別することが難しい。したがって、検査対象組織と周囲の組織との間に人為的なコントラスト差を与えるために造影剤を用いて血管撮影、コンピューター断層撮影における造影、尿路撮影、子宮卵管造影等の検査が行われている。

【 0 0 0 4 】

そこで、これまでに、X線吸収率の高いヨウ素に基づく各種のX線造影剤が開発されてきた(特許文献1等)。

【 0 0 0 5 】

一方、超音波も医学的画像診断の分野で広く利用されている。超音波を利用した医学的画像診断では、超音波を人体内に照射し、人体組織で反射された超音波を受信することによって再構成された画像に基づき診断を行う。この画像によって、医師等は人体内部の組織の様子を観察することができる。

10

【 0 0 0 6 】

超音波の音響特性は異なる物質の境界面(例えば、固体と液体の界面、液体と気体の界面)で大きく変化する。したがって、前記境界面からの超音波信号を用いれば鮮明な診断画像を得ることができる。そのために、様々な材料が超音波造影剤として研究されてきたが、その中でも微小気泡に基づく超音波造影剤は、周囲の生体組織と著しく音響特性が異なり、超音波の散乱特性に優れており、心エコー図検査における心臓血管の造影、ドブラ検査における心臓血管、頭・頸部、躯幹部・四肢の造影、子宮卵管エコー図検査における造影に用いられている。

20

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 7 】

【 特許文献 1 】 特許第 3 0 5 4 6 6 0 号 公 報

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 8 】

しかし、X線造影剤及び超音波造影剤の両方として使用できる造影剤は知られていない。そのような造影剤は一回の投与でX線診断及び超音波診断の両方が可能となるので、より正確な診断を行うことができ、また、患者の負担も少ない。さらに、そのような造影剤は、X線診断画像及び超音波診断画像とのフュージョン表示を行うことを可能とするので、治療の補助、治療効果の判定などに特に有用である。

30

【 0 0 0 9 】

本発明は、X線造影剤としても使用可能な超音波造影剤を提供することをその目的とする。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

本発明の目的は、

- (1) トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー
- (2) 水、及び
- (3) 微小気泡

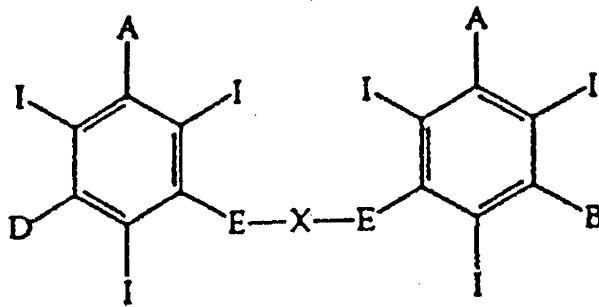
40

を含む超音波診断用造影剤によって達成される。

【 0 0 1 1 】

前記(1)トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーは下記一般式(I)

【化 1】



(I)

10

(式中

A、B及びDは、同一でも異なってもよく、 $-\text{CON}(\text{R})\text{R}^1$ 、又は、 $-\text{N}(\text{R})\text{CO}\text{R}^2$ であり、

Rは、水素原子、又は、直鎖若しくは分岐の、置換若しくは非置換の $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基であり、

R^1 は、水素原子、直鎖若しくは分岐の、置換若しくは非置換の $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基、又は、炭水化物残基であり、

R^2 は、直鎖又は分岐の、置換若しくは非置換の $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基であり、

Eは、同一でも異なってもよく、 $-\text{CON}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{CO}-$ 、及び、 $-\text{N}(\text{COR}^3)-$ からなる群から選択され、Rは上記のとおりであり、 R^3 は、水素原子、又は、置換若しくは非置換の $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル基であり、

20

Xは、共有結合、又は、直鎖若しくは分岐の、置換若しくは非置換の $\text{C}_1 \sim 8$ アルキレン基であり、O、S及びNからなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を鎖中に有してもよい)

で表されるものが好ましい。

【0012】

本発明の超音波診断用造影剤は子宮卵管造影検査用であることが好ましい。

【0013】

前記(1)トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーとして、イオトロラン、イオデシモール、イोजキサノール、イオフォルミノール、イオシメノール及びイオタスルから選ばれる少なくとも1種を使用することが好ましい。

30

【0014】

本発明の超音波診断用造影剤のヨウ素濃度は $150 \sim 400 \text{ mg/ml}$ であることが好ましい。

【0015】

本発明の超音波診断用造影剤の粘稠度は1気圧及び37℃で $1 \sim 10 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ であることが好ましい。

【0016】

本発明の超音波診断用造影剤のpHは6～9であることが好ましい。

40

【0017】

本発明の超音波診断用造影剤は、エドト酸塩を更に含むことが好ましい。

【0018】

前記エドト酸塩はエドト酸カルシウムナトリウムであることが好ましい。

【0019】

本発明の超音波診断用造影剤は水溶性無機塩を更に含むことが好ましい。

【0020】

前記水溶性無機塩は炭酸水素ナトリウム及び/又は塩化ナトリウムであることが好ましい。

【0021】

50

本発明の超音波診断用造影剤は界面活性剤を含まないことが好ましい。

【0022】

前記微小気泡は空気からなることが好ましい。

【0023】

本発明の超音波診断用造影剤に含まれる微小気泡は1～10容量%の範囲の量であることが好ましい。

【0024】

本発明は、トリオードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー及び水を含む組成物に微小気泡の形態の気体を混入することを特徴とする超音波診断用造影剤の調製方法にも関する。

【0025】

前記組成物の温度は36℃以上であることが好ましい。

【0026】

前記混入は、前記気体と接触する前記組成物の流動化、及び/又は、前記組成物に前記気体を飽和溶解量以上溶解させた後の前記組成物への振動付与によって行われることが好ましい。

【0027】

また、本発明は、トリオードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー、水、及び、微小気泡を含む、超音波診断用造影に使用するための組成物にも関する。

【0028】

更に、本発明は、超音波診断用造影剤の製造のための、トリオードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー、水、及び、微小気泡を含む組成物の使用にも関する。

【発明の効果】

【0029】

本発明の超音波診断用造影剤はX線造影剤としても使用可能である。

【0030】

本発明の超音波診断用造影剤は子宮卵管造影検査用に使用することができる。また、心エコー図検査における心臓血管の造影、ドプラ検査における心臓血管、頭・頸部、躯幹部・四肢の造影等にも適応可能である。

【0031】

本発明の超音波診断用造影剤を用いることにより、一回の投与で、X線診断及び超音波診断の両方が可能とするので、より正確な診断を行うことができ、また、患者の負担も少ない。さらに、X線診断画像及び超音波診断画像とのフュージョン表示を行うことにより、治療の補助、治療効果の判定を実施することができ、X線又は超音波のいずれかのみでは診断が困難な臓器・疾患などでの治療の有効性や検査効率の改善も期待できる。

【0032】

更に、本発明の超音波診断用造影剤は、使用直前に微小気泡の形態の気体を混入して調製することができ、当該混入作業は人手で実施可能であるので、調製が容易である。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】実施例1の超音波診断用造影剤の調製を示す図である。

【図2】実施例1、比較例1、参考例1及び参考例2の超音波診断用造影剤の造影能を示す図である。

【図3】実施例2の心エコー図を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0034】

本発明の造影剤は微小気泡を含んでいるために超音波造影剤として使用可能であり、また、X線造影性を有する所定の化合物を含んでいるためにX線造影剤としても使用可能である。

【0035】

10

20

30

40

50

微小気泡を含む組成物は既知であるが、そのような組成物の全てが超音波造影剤として実用に耐える訳ではない。例えば、生理食塩水に微小気泡を含ませても微小気泡は迅速に大気中に散逸するので実際に超音波診断用造影剤として使用することは困難である。本発明では、X線造影性を有する所定の化合物及び水を含む組成物に微小気泡を含ませることにより、実用に耐える超音波診断用造影剤を提供する。

【0036】

以下、本発明について詳述する。

【0037】

(X線造影性を有する化合物)

【0038】

本発明の造影剤はトリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーを含む。本発明の造影剤は1種類の前記ダイマーを含んでもよく、2種類以上の前記ダイマーを含んでもよい。本発明で使用されるトリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーはX線造影性を有する。

10

【0039】

トリヨードベンゼン化合物は1つのベンゼン環に3つのヨウ素原子が結合した骨格を有する化合物であり、ベンゼン環の1, 3, 5-位又は2, 4, 6-位にヨウ素原子が結合することが好ましい。また、トリヨードベンゼン化合物に含まれるベンゼン環はヨウ素原子以外に各種の置換基を有することができる。

【0040】

トリヨードベンゼン化合物のダイマーとは2つのトリヨードベンゼン化合物を連結基を介して結合させた骨格を有する2量体であり、1分子中に6個のヨウ素原子を含む。前記連結基の数は特に限定されるものではないが、1つであることが好ましい。また、前記連結基の種類も特に限定されるものではないが、加水分解性のないものが好ましい。

20

【0041】

結合される2つのトリヨードベンゼン化合物は同一の種類であっても異なる種類のものであってもよいが、同一の種類であることが好ましい。

【0042】

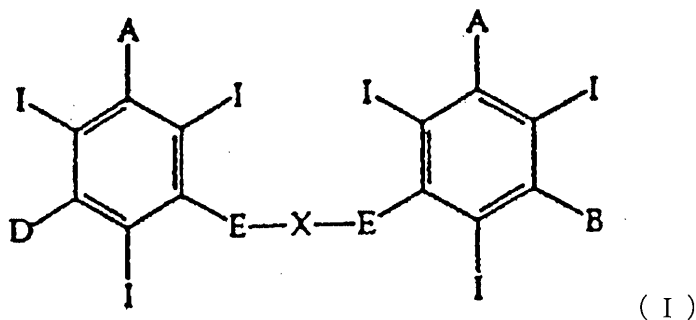
本発明で使用されるトリヨードベンゼン化合物のダイマーは、1気圧、25℃の条件下で、水溶性であることが好ましい。ここで、水溶性とは1気圧、25℃の条件下で、10gの水に対して1mg以上の溶解度を示すことを意味しており、10gの水に対して10mg以上の溶解度が好ましく、100mg以上の溶解度がより好ましく、1g以上の溶解度が更により好ましい。

30

【0043】

トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーは下記一般式(I)

【化2】



40

(式中

A、B及びDは、同一でも異なってもよく、 $-CON(R)R^1$ 、又は、 $-N(R)COR^2$ であり、

Rは、水素原子、又は、直鎖若しくは分岐の、置換若しくは非置換の C_{1-6} アルキル基

50

であり、

R^1 は、水素原子、直鎖若しくは分岐の、置換若しくは非置換の C_{1-6} アルキル基、又は、炭水化物残基であり、

R^2 は、直鎖又は分岐の、置換若しくは非置換の C_{1-6} アルキル基であり、

E は、同一でも異なってもよく、 $-CON(R)-$ 、 $-N(R)CO-$ 、及び、 $-N(COR^3)-$ からなる群から選択され、R は上記のとおりであり、 R^3 は、水素原子、又は、置換若しくは非置換の C_{1-3} アルキル基であり、

X は、共有結合、又は、直鎖若しくは分岐の、置換若しくは非置換の C_{1-8} アルキレン基であり、O、S 及び N からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を鎖中に有してもよい)

で表されるものが好ましい。本発明の造影剤は一般式 (I) で表される 1 種類の化合物を含んでもよく、一般式 (I) で表される 2 種類以上の化合物を含んでもよい。

【0044】

本発明で使用されるトリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーは非イオン性である。すなわち、前記ダイマーはカルボキシ基等のイオン性基を含まない。そのために、本発明の造影剤はイオン性の造影剤よりも浸透圧が低い。したがって、本発明の造影剤はイオン性の造影剤よりも、血液脳関門の透過性亢進・破壊、血管拡張、血管痛等のリスクが低く、安全性が高いので好ましい。

【0045】

置換基としては、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びヒドロキシアルコキシ基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基が好ましい。アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の C_{1-4} アルコキシ基が挙げられる。ヒドロキシアルコキシ基としては、ヒドロキシメトキシ基、ヒドロキシエトキシ基、ヒドロキシプロポキシ基等のヒドロキシ C_{1-4} アルコキシ基が挙げられる。

【0046】

したがって、置換の C_{1-6} アルキル基としては、例えば、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、 $CH(OH)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_2OH)-CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH_2-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 等が挙げられる。

【0047】

炭水化物残基としては、糖残基が好ましく、グルコース残基がより好ましい。

【0048】

トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーとして、例えば、イオトロラン、イオデシモール、イオジキサノール、イオフォルミノール、イオシメノール及びイオタスルから選ばれる少なくとも 1 種を使用することができる。

【0049】

トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーとしてはイオトランが更により好ましい。イオトランを含む水溶液は低温の方がより粘稠度が高いが、本発明の造影剤はより体温に近い 30 超においても優れた気泡維持性を発揮することができる。

【0050】

(造影剤)

【0051】

本発明の造影剤は、トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーと共に水を含む。本発明の造影剤は液状であり、水溶液の形態であることが好ましい。

【0052】

本発明の超音波診断用造影剤のヨウ素濃度は $150 \sim 400 \text{ mg/ml}$ であることが好ましく、 $250 \sim 350 \text{ mg/ml}$ であることがより好ましく、 300 mg/ml であることが更により好ましい。

【0053】

本発明の超音波診断用造影剤の粘稠度 (粘度) は 1 気圧及び 37 度で $1 \sim 10 \text{ mPa} \cdot$

10

20

30

40

50

sであることが好ましく、4.0～9.5 mPa・sであることがより好ましく、7.0～9.0 mPa・sであることが更により好ましい。

【0054】

本発明の超音波診断用造影剤のpHは6～9であることが好ましく、6.5～8.5であることがより好ましく、6.5～8.0であることが更により好ましい。

【0055】

本発明の超音波診断用造影剤は、エドト酸塩を更に含むことが好ましい。エドト酸塩としては、例えば、EDTA、エドト酸カルシウムナトリウム等が挙げられるが、エドト酸カルシウムナトリウムがより好ましい。

【0056】

本発明の超音波診断用造影剤は水溶性無機塩を更に含むことが好ましい。水溶性無機塩としては、例えば、25 の水中で解離可能なものが挙げられる。水溶液無機塩としては、ナトリウム塩等のアルカリ金属塩が好ましく、塩化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等がより好ましく、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及びこれらの混合物が更により好ましい。

【0057】

本発明の超音波診断用造影剤は界面活性剤を含まないことが好ましい。なお、「含まない」とは造影剤の総重量の0.1重量%未満の量、好ましくは0.01重量%未満であることを意味しており、特に好ましくは全く含まれていないことを意味する。

【0058】

界面活性剤としては、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、両性界面活性剤及び非イオン性界面活性剤が挙げられる。

【0059】

アニオン性界面活性剤のタイプは限定されないが、パルミチン酸等のC₆～₃₀脂肪酸又はその塩を挙げることができる。また、カチオン性界面活性剤、両性界面活性剤及び非イオン性界面活性剤のタイプも特には限定されない。

【0060】

本発明の超音波診断用造影剤は微小気泡を含む。

【0061】

本発明の超音波診断用造影剤に含まれる微小気泡は独立して存在しており、例えば、その生成又は維持のために超音波振動等によるエネルギーを加える必要はない。

【0062】

前記微小気泡は気体を含む。気体の種類は特には限定されるものではなく、空気、窒素、酸素、二酸化炭素、希ガス、水素、炭化水素（メタン、エタン、プロパン等）、各種のハロゲン化炭化水素（C₃F₈、C₅F₁₂等のフルオロカーボン等）、フッ化硫黄（SF₆等）、或いは、これらの混合物を挙げることができるが、空気が好ましい。

【0063】

微小気泡とは微細なサイズの泡を意味する。微小気泡のサイズは特に限定されないが、直径が、1 nm以上1000 μm以下、10 nm以上100 μm以下、10 nm以上10 μm以下、100 nm以上10 μm以下または1 μm以上10 μm以下であり得る。例えば、微小気泡は、その直径が5 μm以上10 μm以下であり得る。上記サイズは体積平均径であってよい。微小気泡の密度も、特に限定されないが、例えば、溶液1 mL中1×10²～1×10⁹個または1×10⁷～1×10⁸個であってよい。

【0064】

本発明の超音波診断用造影剤に含まれる微小気泡の量は特に限定されるものではないが、1～10容量%の範囲の量であることが好ましく、2～8容量%の範囲がより好ましく、3～6容量%の範囲が更により好ましい。

【0065】

本発明の超音波造影剤の温度は36 以上が好ましく、36～50 がより好ましく、36.5～45 が更により好ましく、37～40 が更により好ましく、37～38

10

20

30

40

50

が特に好ましい。上記の範囲に温度制御することによって、例えば室温といったより低温の場合に比べて、微小気泡数をより多く維持することができる。

【0066】

本発明の超音波診断用造影剤は、例えば、トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーを水に溶解して水溶液とし、更に、当該水溶液に微小気泡の形態の気体を混入することによって調製することができる。したがって、本発明は、トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー及び水を含む組成物に微小気泡の形態の気体を混入することを特徴とする超音波診断用造影剤の調製方法にも関する。

【0067】

気体の混入方法は特には限定されるものではなく、例えば、トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーの水溶液と高圧の気体を不連続的に接触させたり、トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーの水溶液を流動させつつ気体を導入したり、飽和溶解量以上の気体が溶存する気体過飽和水に超音波等を照射する等して振動又は流動させることが挙げられる。例えば、気体の混入は、当該気体と接触する水溶液等の組成物の流動化、及び/又は、水溶液等の組成物に気体を飽和溶解量以上溶解させた後の当該組成物への超音波等による振動付与によって実施することができる。しかし、大がかりな製造設備を必要とせず、しかも、人手での調製を可能とする点で、トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー及び水を含む組成物及び気体をポンピングして両者を流動化しつつ気体を微小気泡の形態として当該組成物に混入させることが好ましい。

【0068】

ポンピングの形態は特には限定されないが、例えば、シリンジ（プランジャ付き）内の空間にトリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー及び水を含む組成物並びに気体を導入し、当該シリンジを別のシリンジ（プランジャ付き）と連結して、2つのシリンジ内の空間をプランジャの動作によって高速で往復移動させることによって、前記気体を微小気泡の形態で前記組成物に混入することができる。

【0069】

トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー及び水を含む組成物へ微小気泡の形態の気体を混入する際の当該組成物の温度は36以上が好ましく、36～50がより好ましく、36.5～45が更により好ましく、37～40が更により好ましく、37～38が特に好ましい。上記の範囲に温度制御することによって、例えば室温といったより低温で気体の混入作業を実施する場合に比べて、微小気泡数をより増大させることができる。

【0070】

必要であれば、微小気泡のサイズを所定値以下とするために、上記の微小気泡を含む組成物を所定の孔サイズのフィルターを通過させてもよい。

【0071】

ポンピングによる本発明の超音波診断用造影剤の調製は、使用直前に行うことができるので、用時調製が可能である。すなわち、本発明の調製方法では、使用直前に気体を微小気泡の形態でトリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー及び水を含む超音波診断用造影剤に混入することができ、当該混入作業は人手で実施可能であるので、造影剤の調製が容易である。

【0072】

本発明の超音波診断用造影剤は、超音波造影剤として、また、X線造影剤としても使用することができる。本発明の造影剤を使用することにより、一回の投与でX線診断及び超音波診断の両方が可能となる。例えば、本発明の造影剤を使用することによって、3D超音波診断及び3D-CTの両方を実施することができる。したがって、本発明の造影剤を使用することによって、より正確な診断を行うことができ、また、患者の負担も軽減することができる。

【0073】

特に、本発明の超音波診断用造影剤は、子宮卵管造影検査用であることが好ましい。本

10

20

30

40

50

発明の超音波診断用造影剤を使用することにより、超音波子宮卵管造影（Hysterosalpingo-Contrast-Sonography）と共にX線子宮卵管造影（Hysterosalpingography）も使用可能である。

【0074】

本発明は、

(1) トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー、水、及び、微小気泡を含む、超音波診断用造影剤に使用するための組成物にも関する。前記組成物の具体的態様は以下のとおりである。なお、前記組成物はX線造影剤としても使用可能である。

【0075】

(2) トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーが上記一般式(I)で表される、前記(1)の組成物。

【0076】

(3) 子宮卵管造影検査用である前記(1)又は(2)の組成物。

【0077】

(4) トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーが、イオトロラン、イオデシモール、イオジキサノール、イオフォルミノール、イオシメノール及びイオタスルから選ばれる少なくとも1種である、前記(1)乃至(3)のいずれかの組成物。

【0078】

(5) 前記組成物のヨウ素濃度が150~400mg/mlである、前記(1)乃至(4)のいずれかの組成物。

【0079】

(6) 前記組成物の1気圧及び37℃での粘稠度が1~10mPa·sである、前記(1)乃至(5)のいずれかの使用。

【0080】

(7) 前記組成物のpHが6~9である、前記(1)乃至(6)のいずれかの使用。

【0081】

(8) 前記組成物がエデト酸塩を更に含む、前記(1)乃至(7)のいずれかの使用。

【0082】

(9) 前記エデト酸塩がエデト酸カルシウムナトリウムである、前記(8)の使用。

【0083】

(10) 前記組成物が水溶性無機塩を更に含む、前記(1)乃至(9)のいずれかの使用。

【0084】

(11) 前記水溶性無機塩が炭酸水素ナトリウム及び/又は塩化ナトリウムである、前記(10)の使用。

【0085】

(12) 前記組成物が界面活性剤を含まない、前記(1)乃至(11)のいずれかの使用。

【0086】

(13) 前記微小気泡が空気からなる、前記(1)乃至(12)のいずれかの使用。

【0087】

(14) 前記微小気泡が1~10容量%の範囲の量である、前記(1)乃至(13)のいずれかの使用。

【0088】

更に、本発明は、

(1) 超音波診断用造影剤の製造のための、トリヨードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー、水、及び、微小気泡を含む組成物の使用にも関する。前記使用の具体的態様は以下のとおりである。なお、前記組成物はX線造影剤の製造のためにも使用可能である。

10

20

30

40

50

- 【0089】
 (2) トリョードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーが上記一般式(I)で表される、前記(1)の使用。
- 【0090】
 (3) 子宮卵管造影検査用である前記(1)又は(2)の使用。
- 【0091】
 (4) トリョードベンゼン化合物の非イオン性ダイマーが、イオトロラン、イオデシモール、イオジキサノール、イオフォルミノール、イオシメノール及びイオタスルから選ばれる少なくとも1種である、前記(1)乃至(3)のいずれかの使用。
- 【0092】 10
 (5) 前記組成物のヨウ素濃度が150~400mg/mlである、前記(1)乃至(4)のいずれかの使用。
- 【0093】
 (6) 前記組成物の1気圧及び37℃での粘稠度が1~10mPa・sである、前記(1)乃至(5)のいずれかの使用。
- 【0094】
 (7) 前記組成物のpHが6~9である、前記(1)乃至(6)のいずれかの使用。
- 【0095】
 (8) 前記組成物がエドト酸塩を更に含む、前記(1)乃至(7)のいずれかの使用。
- 【0096】 20
 (9) 前記エドト酸塩がエドト酸カルシウムナトリウムである、前記(8)の使用。
- 【0097】
 (10) 前記組成物が水溶性無機塩を更に含む、前記(1)乃至(9)のいずれかの使用。
- 【0098】
 (11) 前記水溶性無機塩が炭酸水素ナトリウム及び/又は塩化ナトリウムである、前記(10)の使用。
- 【0099】
 (12) 前記組成物が界面活性剤を含まない、前記(1)乃至(11)のいずれかの使用。
- 【0100】 30
 (13) 前記微小気泡が空気からなる、前記(1)乃至(12)のいずれかの使用。
- 【0101】
 (14) 前記微小気泡が1~10容量%の範囲の量である、前記(1)乃至(13)のいずれかの使用。
- 【0102】
 前記製造は、
 (1) トリョードベンゼン化合物の非イオン性ダイマー、及び
 (2) 水
 を含む組成物に(3)微小気泡の形態の気体を混入することによって実施可能である。
- 【0103】 40
 前記組成物の温度は36℃以上であることが好ましく、36~50℃がより好ましく、36.5~45℃が更により好ましく、37~40℃が更により好ましく、37~38℃が特に好ましい。
- 【0104】
 前記混入は、前記気体と接触する前記組成物の流動化、及び/又は、前記組成物に前記気体を飽和溶解量以上溶解させた後の前記組成物への振動付与によって行われることが好ましい。
- 【実施例】
- 【0105】 50

以下、実施例により本発明をより詳細に例証するが、本発明は実施例に限定されるものではない。なお、表中の数字は全て重量ベースである。

【0106】

[実施例1]

イソピスト(登録商標)注300(バイエル薬品株式会社)を水浴中で37℃に加熱した。イソピスト(登録商標)注300は水溶液の形態であり、その組成は以下のとおりである。

【表1】

表1

成分	重量
イオトロラン	6407.5mg
エデト酸カルシウムナトリウム	1mg
炭酸水素ナトリウム	4mg
pH調整剤	適量
水	残部
計	10g(10ml)

10

20

【0107】

イソピスト(登録商標)注300のヨウ素濃度は300mg/mlであり、pHは6.5~8.0の範囲内であった。また、粘度は37℃で約8.6mPa·sであった。

【0108】

5mlの容量のシリンジ(プランジャ付き)に4.8mlの加熱済みのイソピスト(登録商標)注300及び0.2mlの空気を導入した(図1A)。次にこのシリンジを、三方栓を介して、5mlの容量の別のシリンジ(プランジャ付き)と接続した(図1B)。各シリンジ内のプランジャを交互に前後に10回高速で移動してシリンジ内の流体をポンピングすることによって、微小気泡の形態の空気をイソピスト(登録商標)注300に混入して白色懸濁液を得た(図1C)。

30

【0109】

水浴中にゴム管の一端を浸漬し、ゴム管に脱ガス水を注入して子宮卵管造影モデルを作製した。そして、上記のようにして得られた白色懸濁液を、直ちに、ゴム管の他方の端からゴム管内に注入した。フィリップス社製ソノス5500を使用して4MHzの超音波をゴム管に照射し、1分経過、5分経過、10分経過及び20分経過の時点でエコーを撮像した。

【0110】

実施例1の作業を4回繰り返した。但し、20分経過の時点での撮像は最初と最後の回のみ実施した。結果を図2に示す。全ての回で、ゴム管内の造影が可能であった。

【0111】

なお、実施例1の造影剤を導入する前のゴム管内の撮像の結果をベースラインとして図2に示す。

40

【0112】

[比較例1]

イソピスト(登録商標)注300に代えて生理食塩水を使用する以外は実施例1と同一の作業を繰り返した。但し、20分経過の時点での撮像は省略した。結果を図2に示す。ゴム管内の造影は不可であった。

【0113】

[参考例1]

ポジティブコントロールとして、イソピスト(登録商標)注300に代えてレボピスト(

50

登録商標)注射用(バイエル薬品株式会社)の懸濁液を使用する以外は実施例1と同一の作業を繰り返した。結果を図2に示す。レボピスト(登録商標)注射用は、ガラクトース・パルミチン酸混合物(999:1)を含む超音波診断用造影剤である。なお、図2におけるベースラインの表示は省略する。

【0114】

[参考例2]

ポジティブコントロールとして、イソピスト(登録商標)注300に代えてSonovue(Braeco社)の懸濁液を使用する以外は実施例1と同一の作業を繰り返した。結果を図2に示す。なお、Sonovueは、フッ化硫黄のガスを使用した超音波診断用造影剤である。

【0115】

図2から明らかなように、微小気泡を含むイソピスト(登録商標)注300は調製直後から明確な撮像が可能であった。画像上のコントラスト密度は経時的に僅かに減少したが、20分後でも造影及び診断には十分であった。全ての時点で、微小気泡を含むイソピスト(登録商標)注300は、市販の超音波診断用造影剤であるレボピスト(登録商標)注射用及びSonovieと同等の造影性能を示した。一方、生理食塩水の微小気泡懸濁液はどの時点でも造影ができなかった。

【0116】

したがって、微小気泡を含むイソピスト(登録商標)注300は超音波診断用造影剤として十分に使用可能であり、特に、超音波子宮卵管造影(Hysterosalpingo-Contrast-Sonography)に使用可能である。すなわち、イソピスト(登録商標)注300はX線子宮卵管造影(Hysterosalpingography)と超音波子宮卵管造影の両者に使用することができる。

【0117】

[実施例2]

実施例1と同じ方法で調製(微小気泡の形態の空気をイソピスト(登録商標)注300に混入)した白色懸濁液をラットへ静脈内投与して心エコー図検査を実施したところ、投与前の心エコー図(図3A)と比べて、投与後は、右心房、右心室の輝度の上昇を示し(図3B)、その後、肺動脈幹の輝度の上昇が認められた(図3C)。

【0118】

従って、微小気泡を含むイソピスト(登録商標)注300は心エコー図用の超音波診断用造影剤として十分に使用可能である。また、気体過飽和水に超音波を照射する等してより小さな微小気泡を用いた場合には、静脈投与された微小気泡を含むイソピスト(登録商標)注300は、右心房、右心室、肺動脈へ移動し、肺の毛細血管を通過し、左心房、左心室に運ばれ、その画像描出も可能である。

10

20

30

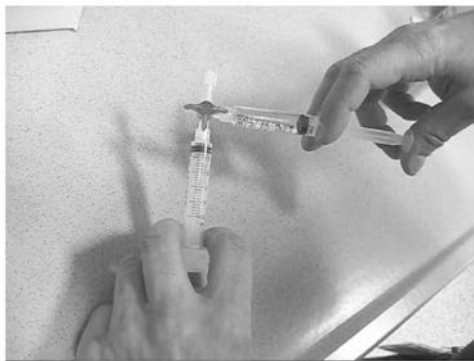
【 図 1 A 】



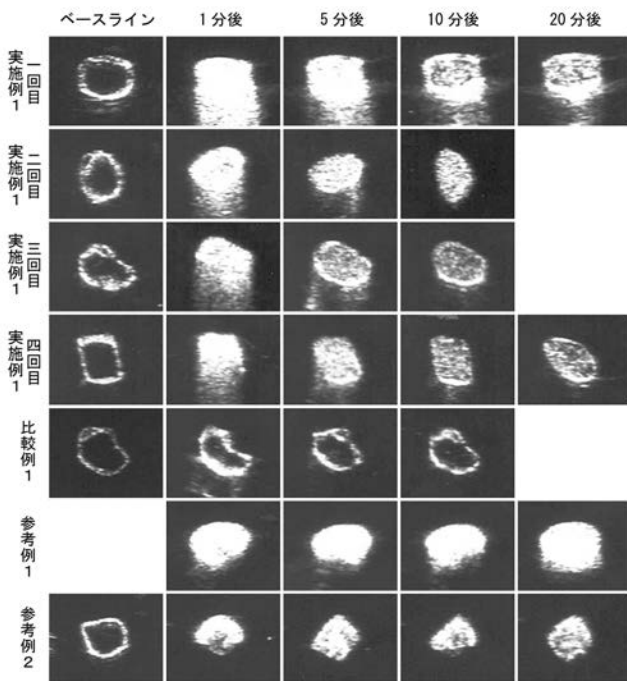
【 図 1 C 】



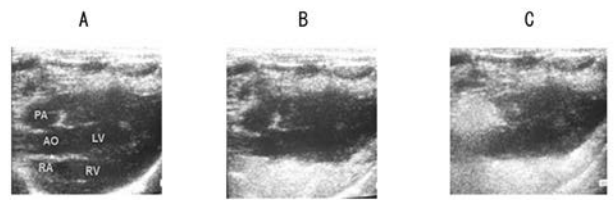
【 図 1 B 】



【 図 2 】



【 図 3 】



投与前
 投与後
 投与後

PA: Pulmonary Aatery(肺動脈)
 RA: Right Atrium(右心房)
 RV: Right Ventricle(右心室)
 LV: Left Ventricle(左心室)

投与後は、右心房、右心室の輝度の上昇を示した。
 その後、肺動脈幹の輝度の上昇が認められた。

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 8/14 (2006.01) A 6 1 B 8/14

(72)発明者 エックハルト・プハート
大阪府大阪市北区梅田二丁目4番9号 バイエル薬品株式会社内

(72)発明者 フベルトウス・ピーチ
ドイツ連邦共和国 1 4 5 3 2 クラインマハノー メルキッシェ ハイデ 7 1

Fターム(参考) 4C076 AA12 AA24 BB13 CC50 DD23 DD25 DD49 FF11 FF54 GG41
4C085 HH09 JJ02 JJ08 KB24 KB30 KB44 KB47 KB52 LL12
4C601 DE06 EE20 LL33

专利名称(译)	超声造影剂		
公开(公告)号	JP2019048779A	公开(公告)日	2019-03-28
申请号	JP2017173853	申请日	2017-09-11
[标]申请(专利权)人(译)	拜耳药业股份公司		
申请(专利权)人(译)	拜耳医药股份公司		
[标]发明人	三川雅人 エックハルト・プハート		
发明人	三川 雅人 エックハルト・プハート フベルトウス・ピーチ		
IPC分类号	A61K49/22 A61K47/18 A61K9/12 A61K47/02 A61K9/08 A61B8/14		
FI分类号	A61K49/22 A61K47/18 A61K9/12 A61K47/02 A61K9/08 A61B8/14		
F-TERM分类号	4C076/AA12 4C076/AA24 4C076/BB13 4C076/CC50 4C076/DD23 4C076/DD25 4C076/DD49 4C076/FF11 4C076/FF54 4C076/GG41 4C085/HH09 4C085/JJ02 4C085/JJ08 4C085/KB24 4C085/KB30 4C085/KB44 4C085/KB47 4C085/KB52 4C085/LL12 4C601/DE06 4C601/EE20 4C601/LL33		
代理人(译)	村山彦 安倍晋三龙彦		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

超声造影剂，也可用作X射线造影剂。一种用于超声诊断的造影剂，其包含三碘苯化合物，水和微泡的非离子二聚体。[选择图]图2

