



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109069129 A

(43)申请公布日 2018.12.21

(21)申请号 201680083158.7

(22)申请日 2016.10.03

(30)优先权数据

2016-042251 2016.03.04 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.09.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2016/079246 2016.10.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/149819 JA 2017.09.08

(71)申请人 伯东株式会社

地址 日本东京

申请人 株式会社日立制作所

(72)发明人 野畑靖浩 氏原梨绘 酒井亮一

尾形太

(74)专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理

有限公司 11112

代理人 常海涛 孙微

(51)Int.Cl.

A61B 8/14(2006.01)

A61K 49/00(2006.01)

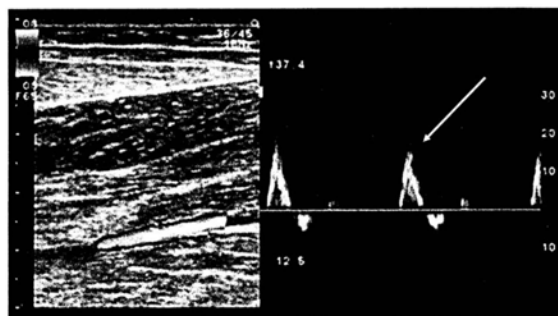
权利要求书2页 说明书20页 附图1页

(54)发明名称

用于提高超声波传输效率的组合物、超声波
诊断用凝胶组合物、以及超声波诊断方法

(57)摘要

本发明提供一种抑制被测定部位的角质层在超声波诊断时的灵敏度降低、从而使超声波传输效率提高的用于提高超声波传输效率的组合物,使该用于提高超声波传输效率的组合物成为凝胶状而得的作为涂布型接触介质的超声波诊断用凝胶组合物,以及一种诊断方法。一种由含有一种以上的在水中形成囊泡的化合物的水溶液构成的用于提高超声波传输效率的组合物,一种使所述用于提高超声波传输效率的组合物成为凝胶状而得的作为涂布型接触介质的超声波诊断用凝胶组合物,以及一种使用了该组合物的诊断方法。



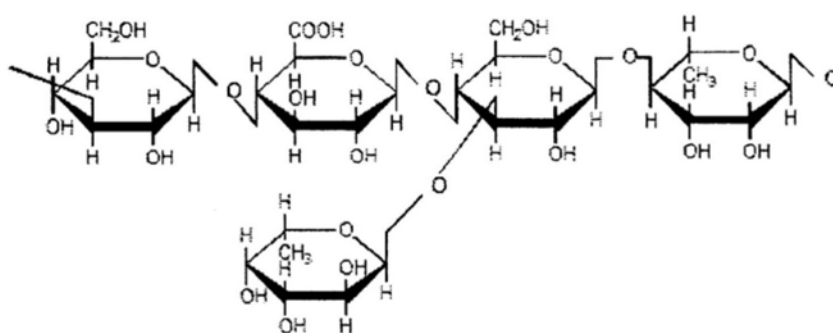
1. 一种用于提高超声波传输效率的组合物,其由含有一种以上的囊泡形成成分的水溶液构成,所述囊泡形成成分是在水中形成囊泡的化合物。

2. 根据权利要求1所述的用于提高超声波传输效率的组合物,其特征在于:所述囊泡形成成分选自由糖脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油衍生物、聚甘油脂肪酸酯、磷脂、磷脂聚合物、甘露糖赤藓糖醇脂、酰基氨基酸金属盐、以及神经酰胺所组成的组。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的用于提高超声波传输效率的组合物,其特征在于:相对于所述水溶液的总量,在所述水溶液中含有0.005重量%至0.5重量%的多糖类,所述多糖类以岩藻糖、葡萄糖、葡萄糖醛酸、鼠李糖中的至少一种为构成单糖、且在侧链上含有岩藻糖和/或鼠李糖。

4. 根据权利要求3所述的用于提高超声波传输效率的组合物,其中,所述多糖类至少包含由下述通式(1)表示的多糖:

[化1]



(1)。

5. 根据权利要求1至权利要求4中任一项所述的用于提高超声波传输效率的组合物,其特征在于:相对于所述水溶液的总量,含有0.005重量%至3重量%的所述囊泡形成成分。

6. 根据权利要求1至权利要求5中任一项所述的用于提高超声波传输效率的组合物,其特征在于:由所述囊泡形成成分形成的囊泡的粒径在0.01 μm 至2.0 μm 的范围内。

7. 根据权利要求1至权利要求6中任一项所述的用于提高超声波传输效率的组合物,其特征在于:所述水溶液含有3-(2-乙基己氧基)丙烷-1,2-二醇。

8. 一种成为凝胶状的超声波诊断用凝胶组合物,其含有权利要求1至权利要求7中任一项所述的用于提高超声波传输效率的组合物,并且含有羧乙烯基聚合物、和/或(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物及其盐。

9. 根据权利要求8所述的超声波诊断用凝胶组合物,其中,相对于所述超声波诊断用凝胶组合物的总量,所述羧乙烯基聚合物的混合量为0.05重量%至5.0重量%,相对于所述超声波诊断用凝胶组合物的总量,所述(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物及其盐的混合量为0.05重量%至5.0重量%。

10. 一种超声波诊断方法,其中,将权利要求1至权利要求7中任一项所述的用于提高超声波传输效率的组合物涂布于皮肤,随后直接涂布不含所述用于提高超声波传输效率的组合物,将权利要求1至7中任一项所述的用于提高超声波传输效率的组合物涂布于皮肤,随后擦去所述用于提高超声波传输效率的组合物,再涂布不含所述用于提高超声波传输效率的组合物,以进行超声波诊断。

11. 一种超声波诊断方法,其中,将权利要求8或权利要求9所述的超声波诊断用凝胶组合物涂布于皮肤,随后直接进行超声波诊断。

用于提高超声波传输效率的组合物、超声波诊断用凝胶组合物、以及超声波诊断方法

技术领域

[0001] 本发明涉及混合有在超声波诊断时使超声波传输效率提高的成分的用于提高超声波传输效率的组合物,使上述用于提高超声波传输效率的组合物成为凝胶状而得的作为涂布型接触介质的超声波诊断用凝胶组合物,以及使用了上述用于提高超声波传输效率的组合物和上述超声波诊断用凝胶组合物的超声波诊断方法。

背景技术

[0002] 由于超声波诊断为非侵入性诊断,因而广泛用于健康诊断等。在生物体的超声波诊断中,为了在生物体表面与超声波探头的超声波发射接收面之间确保良好的声音传播,在它们的面之间导入作为声音整合介质的超声波诊断用的涂布型接触介质。它通常是凝胶、胶状物之类的水性材料(液态物质),也就是粘度较高的液体,在通常的超声波诊断中,首先将该涂布型接触介质涂布于皮肤,再将探头按压在该涂布后的皮肤上,然后发射超声波,根据皮下组织的反射来进行诊断。

[0003] 然而,在直接将超声波诊断装置的探头按压在身体表面以想要观察内部状态时,由于超声波诊断装置的特征,在表面以下的数厘米以内的区域中非常难以得到鲜明的图像。另外,当以诸如老人之类的在皮肤上形成了许多皱纹、或皮肤结构不均匀性增大了的人作为对象时,由这样的凝胶所产生的超声波传播效率提高效果的例子并不多。

[0004] 专利文献1公开了使用这样的凝胶组合物作为能够有效地将超声波传到皮肤的超声波诊断用的涂布型接触介质,该凝胶组合物含有烷基改性羧乙烯基聚合物和/或其盐、羧乙烯基聚合物和/或其盐、羟烷基纤维素、聚丙烯酸和/或其盐、以及多元醇。此外,将多元醇设为1,3-丁二醇、1,2-戊二醇、1,3-戊二醇、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、双甘油、聚甘油、乙二醇、二乙二醇、聚乙二醇、丙二醇、二丙二醇、季戊四醇等中的一种或两种以上,并且其合适的量为10.0至50.0重量%。

[0005] 专利文献2公开了一种由以凝胶多糖(Curdlan)为主成分的凝胶构成的、且该凝胶的至少一部分发生了化学交联而成的超声波诊断用的涂布型接触介质。也公开了该超声波诊断用的涂布型接触介质具有合适的柔软性和机械强度及良好的声学特性(超声波衰减率低等)。

[0006] 专利文献3公开了一种超声波诊断用的涂布型接触介质,其含有(甲基)丙烯酸聚合物或其盐、(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物或其盐、以及分子内具有3至6个羟基的多元醇,该涂布型接触介质在生物体表面上保持着无法流动的实用粘度,而且超声波图像的映现良好,易于从容器中挤出,易于展开,不发粘,耐盐性优异,干燥后不会固化。

[0007] 专利文献4公开了一种超声波诊断用的涂布型接触介质,其含有羧乙烯基聚合物的盐、黄原胶以及多元醇,若进一步高浓度地添加多元醇,则该效果变得更加显著,以往的问题得以大幅度改善,即使对于无法获得鲜明图像的老人,其也是适用的。

[0008] 专利文献5公开了一种超声波诊断用的涂布型接触介质,其通过在聚合性乙烯基

单体的固体基质聚合物中含有藻酸盐,使得超声波的传导效率高,不影响图像(具体而言,声阻抗接近生物体,超声波的衰减小),难以干燥,为光滑的固体,对于出汗和温度具有高稳定性,不会引起皮肤过敏,稳定性高,没有难闻的气味。

[0009] 专利文献6公开了一种提高超声波的传输灵敏度的技术,其中,为了防止由回声信号的反射所带来的灵敏度的降低,该回声信号是由超声波探头与超声波诊断用的涂布型接触介质之间的声阻抗的差异所产生的,使用了乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、甘油、1,2-丁二醇、1,3-丁二醇、1,4-丁二醇、1,5-戊二醇作为超声波传输介质。

[0010] 专利文献7公开了:通过在超声波诊断用的涂布型接触介质中含有赋予皮肤以柔软性和润湿的润肤剂组分,从而不仅提高超声波的传输,使皮肤与仪器之间的滑动变得平滑,而且使用后不发粘,对于皮肤具有优异的实际安全性及安全性形象,并具有适度的美容效果。

[0011] 然而,这样的超声波诊断用的涂布型接触介质在实际诊断时超声波的传输灵敏度仍然不充分。也就是说,虽然进行了提高超声波诊断用的涂布型接触介质的凝胶强度等物理特性的方法,或者进行了防止探头与超声波诊断用的涂布型接触介质的灵敏度下降的方法,但是对于被测定部位的角质层处的灵敏度下降并没有进行研究,诊断灵敏度的提高不充分。

[0012] 皮肤的角质层由角质细胞和细胞间脂质构成。并且,细胞间脂质具有脂质层状结构,并且被水分润湿。然而,皮肤粗糙的人为该层状结构不整齐、水分容易蒸发的状态。另外,老人由于高龄因而剥离酶不起作用,从而产生了角层堆积的角层堆积现象。由此,阻隔功能提高,不会有来自皮肤下部的水分,从而产生皮肤干燥。

[0013] 另外,干燥皮肤体质的NMF成分不充分,会产生角层柔软性及水分含量不足的现象。如此地,若角质层的水分含量少,则在速度不同的路径的界面处发生折射,或者在声阻抗差异大的介质间发生反射,或者当超声波入射到声阻抗差异足够小的边界时发生散射,从而存在灵敏度下降这样的问题。

[0014] 现有技术文献

[0015] 专利文献

[0016] 专利文献1:日本特许第5576165号公报

[0017] 专利文献2:日本特许第3183583号公报

[0018] 专利文献3:日本特许第4358020号公报

[0019] 专利文献4:日本特开平11-318898号公报

[0020] 专利文献5:第2786465号公报

[0021] 专利文献6:日本特开2006-198162号公报

[0022] 专利文献7:日本特许第4104720号公报

发明内容

[0023] 发明所要解决的课题

[0024] 本发明是鉴于上述实际情况而完成的,其目的在于提供一种特别抑制被测定部位的角质层在超声波诊断时的灵敏度下降、从而使超声波传输效率提高的用于提高超声波传

输效率的组合物,使该用于提高超声波传输效率的组合物成为凝胶状而得的作为涂布型接触介质的超声波诊断用凝胶组合物,以及使用了该用于提高超声波传输效率的组合物和该超声波诊断用凝胶组合物的诊断方法。

[0025] 用于解决课题的手段

[0026] 为了解决上述课题,本发明人重复进行了深入的研究,结果发现:在将超声波诊断用的涂布型接触介质涂布于皮肤之前,在皮肤上涂布含有一种以上的在水中形成囊泡的化合物的水溶液,可以提高超声波诊断时的超声波传输效率,从而完成了本发明的用于提高超声波传输效率的组合物。另外,通过在该用于提高超声波传输效率的组合物中添加凝胶化剂等以使其成为凝胶状,从而完成了作为超声波诊断用的涂布型接触介质的超声波诊断用凝胶组合物。

[0027] 也就是说,根据权利要求1的发明涉及一种由含有一种以上的在水中形成囊泡的化合物的水溶液组成的用于提高超声波传输效率的组合物。

[0028] 在根据权利要求1的发明中,通过将由含有一种以上的在水中形成囊泡的化合物的水溶液组成的用于提高超声波传输效率的组合物涂布于皮肤并采用超声波,从而将囊泡所产生的亲水性块体导入至水中,破坏水的均匀化从而使水分容易供给至皮肤,并且,具有水分的囊泡本身也将水分给予至角质层,可提高超声波的传输效率,超声波容易从皮肤传输至内部,可提高超声波诊断时的灵敏度。另外,由于囊泡具有被限制在亲水性块体中的结合水,因而在超声波诊断时可抑制由超声波引起的水分蒸发,可防止此时生成空洞。

[0029] 根据权利要求2的发明为这样一种用于提高超声波传输效率的组合物,其中,囊泡形成成分选自由糖脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油衍生物、聚甘油脂肪酸酯、磷脂、磷脂聚合物、甘露糖赤藓糖醇脂(mannosylerythritol lipid)、酰基氨基酸金属盐、以及神经酰胺所组成的组。

[0030] 在根据权利要求2的发明中,当囊泡形成成分选自由糖脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油衍生物、聚甘油脂肪酸酯、磷脂、磷脂聚合物、甘露糖赤藓糖醇脂、酰基氨基酸金属盐、以及神经酰胺所组成的组时,由于通过与水进行搅拌而迅速形成囊泡,因而可容易地制作并得到用于提高超声波效率的组合物。

[0031] 根据权利要求3的发明为这样一种用于提高超声波传输效率的组合物,其中,相对于水溶液的总量,在水溶液中含有0.005重量%至0.5重量%的以岩藻糖、葡萄糖、葡萄糖醛酸、鼠李糖中的至少一种为构成单糖、且在侧链上含有岩藻糖和/或鼠李糖的多糖类。

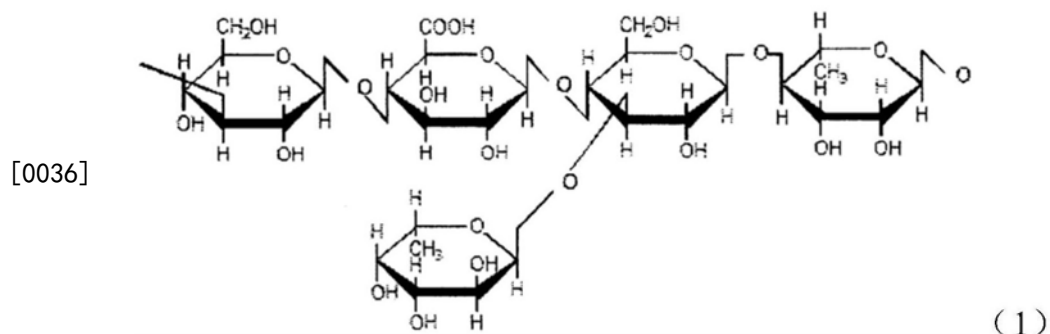
[0032] 在根据权利要求3的发明中,相对于水溶液的总量,在水溶液中含有0.005重量%至0.5重量%的以岩藻糖、葡萄糖、葡萄糖醛酸、鼠李糖中的至少一种为构成单糖、且在侧链上含有岩藻糖和/或鼠李糖的多糖类。该多糖类为以岩藻糖、葡萄糖、葡萄糖醛酸、鼠李糖中的至少一种为构成单糖、且在侧链上含有岩藻糖和/或鼠李糖的多糖类,从而具有保湿力。因此,通过改善与皮肤的亲和性或保湿性,从而更进一步地给角质层赋予水分,补充角层的柔软性和水分量,由此可提高超声波的传输效率,可提高超声波诊断时的灵敏度。另外,该多糖类虽然不是囊泡,但是在水中会成为纳米尺寸的块体,因而与囊泡同样地具有崩解水的连续性的作用,因此可提高本发明的效果。

[0033] 当相对于水溶液的总量,多糖类的混合量小于0.005重量%时,赋予角质层的水分可能会变少,有时无法提高角层的柔软性,当多糖类的混合量超过0.5重量%时,由于上述

多糖类过多地进入到水中,使得自由水变少,有时无法给角质层赋予水分。

[0034] 根据权利要求4的发明为这样一种用于提高超声波传输效率的组合物,其中,多糖类至少包含由下述通式(1)表示的多糖。

[0035] [化1]



[0037] 在根据权利要求4的发明中,由于多糖类至少包含由上述通式(1)表示的多糖,因而含有上述多糖类的水溶液具有优异的保水性,可得到粘度随时间的稳定性优异的用于提高超声波传输效率的组合物,由于在超声波诊断的使用中也能够保持粘度和水分,因而可提高超声波的传输效率,可维持超声波诊断时的灵敏度。

[0038] 根据权利要求5的发明为这样一种用于提高超声波传输效率的组合物,其中,相对于水溶液的总量,含有0.005重量%至3重量%的囊泡形成成分。

[0039] 在根据权利要求5的发明中,由于相对于水溶液的总量,含有0.005重量%至3重量%的囊泡形成成分,因而囊泡形成成分在水溶液中能够可靠且稳定地存在,具有水分的囊泡给角质层赋予水分,可提高超声波的传输效率,可提高超声波诊断时的灵敏度。

[0040] 当相对于水溶液的总量,囊泡形成成分小于0.005重量%时,有时无法得到由囊泡形成而产生的效果。另外,当相对于水溶液的总量,囊泡形成成分超过3重量%时,不仅无法得到与成本相称的效果,而且囊泡的保水力过大,无法将水分供给至皮肤。

[0041] 根据权利要求6的发明为这样一种用于提高超声波传输效率的组合物,其中,由囊泡形成成分形成的囊泡的粒径在0.01 μm 至2.0 μm 的范围内。

[0042] 在根据权利要求6的发明中,由于由囊泡形成成分形成的囊泡的粒径在0.01 μm 至2.0 μm 的范围内,因而具有水分的囊泡给角质层赋予水分,可提高超声波的传输效率,可提高超声波诊断时的灵敏度。

[0043] 当囊泡的粒径小于0.01 μm 时,囊泡的块体本身没有足够的重量,无法产生足以切断在角质层中存在的的水的连续的氢键的能量,因而无法将水分赋予至角质层的内部。当囊泡的粒径超过2.0 μm 时,囊泡的块体变得过大,难以进入角质层的细胞间脂质内,无法将水分赋予至角质层的内部。

[0044] 根据权利要求7的发明为这样一种用于提高超声波传输效率的组合物,其特征在于水溶液包含3-(2-乙基己氧基)丙烷-1,2-二醇。

[0045] 在根据权利要求7的发明中,由于水溶液含有3-(2-乙基己氧基)丙烷-1,2-二醇,因而通过使含有囊泡的水溶液的表面张力降低,进一步提高与皮肤的亲和性,可促进水溶液渗透至角质层的内部。因此,具有水分的囊泡给角质层赋予水分,可提高超声波的传输效率,并且可提高超声波诊断时的灵敏度。

[0046] 在本发明水溶液的混合中,通过少量地混合3-(2-乙基己氧基)丙烷-1,2-二醇,从

而具有有效降低表面张力的作用。

[0047] 本发明的用于提高超声波传输效率的组合物即LIPIDURE-NR的0.25%水溶液的表面张力为63.8mN/m,在进一步混合了20%的甘油时的表面张力为61.9mN/m,几乎没有下降。当向其中混合0.25%的3-(2-乙基己氧基)丙烷-1,2-二醇时,表面张力降低至27.4mN/m。

[0048] 通过降低用于提高超声波传输效率的组合物表面张力,从而提高与皮肤的亲和性,促进本发明的囊泡成分以及水向皮肤的渗透。另外,相对于组合物的总量,混合量优选为0.05%至2%,更优选为0.1%至1%,进一步优选为0.2%至0.5%。若混合量过多,则溶解性变差,若混合量过少,则表面张力的降低会变小,无法得到所期待的效果。

[0049] 根据权利要求8的发明为一种成为凝胶状的超声波诊断用凝胶组合物,其含有权利要求1至权利要求7中任一项所述的用于提高超声波传输效率的组合物,并且含有羧乙烯基聚合物、和/或(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物及其盐。

[0050] 在根据权利要求8的发明中,由于超声波诊断用凝胶组合物含有用于提高超声波传输效率的组合物,并且含有羧乙烯基聚合物、和/或(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物及其盐,并且成为凝胶状,因而能够得到适合于超声波诊断的良好的凝胶。通过在皮肤上涂布一次该超声波诊断用凝胶组合物,使得具有水分的囊泡给角质层赋予水分,可提高超声波的传输效率,并且可提高超声波诊断时的灵敏度。

[0051] 另外,由于该超声波诊断用凝胶组合物含有羧乙烯基聚合物、和/或(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物及其盐,并且成为凝胶状,因而能够得到适合于超声波诊断的良好的凝胶特性。通过使本发明的用于提高超声波传输效率的组合物成为凝胶状,从而能够防止在皮肤上的垂落。此外,通过凝胶化以降低流动性,从而在密合于皮肤上的探头与皮肤之间,能够防止用于提高超声波传输效率的组合物由于测定时所施加的压力而从接触面被挤出来。

[0052] 根据权利要求9的发明为这样一种超声波诊断用凝胶组合物,其中,相对于超声波诊断用凝胶组合物的总量,羧乙烯基聚合物的混合量为0.05重量%至5.0重量%,并且相对于超声波诊断用凝胶组合物的总量,所述(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物及其盐的混合量为0.05重量%至5.0重量%。

[0053] 在根据权利要求9的发明中,相对于超声波诊断用凝胶组合物的总量,羧乙烯基聚合物的混合量为0.05重量%至5.0重量%,并且相对于超声波诊断用凝胶组合物的总量,(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物及其盐的混合量为0.05重量%至5.0重量%。因此,通过羧乙烯基聚合物、或者(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物及其盐,从而能够可靠地构成凝胶结构,可提高超声波的传输效率,并且可提高超声波诊断时的灵敏度。

[0054] 相对于超声波诊断用凝胶组合物的总量,若羧乙烯基聚合物的混合量小于0.05重量%,则有时无法构成作为凝胶组合物的结构。若混合量超过5重量%,则凝胶结构变得过硬,有时会产生使用感觉上的问题。

[0055] 若(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物的混合量小于0.01重量%,则有时无法构成作为凝胶组合物的结构。若混合量超过0.5重量%,则凝胶结构变得过硬,有时会产生使用感觉上的问题,或者有时会使凝胶的透明度降低。

[0056] 根据权利要求10的发明为一种超声波诊断方法,其中,将权利要求1至权利要求7中任一项所述的用于提高超声波传输效率的组合物涂布于皮肤,随后直接涂布不含用于提

高超声波传输效率的组合物的超声波诊断用凝胶组合物以进行超声波诊断;或者,将权利要求1至7中任一项所述的用于提高超声波传输效率的组合物涂布于皮肤,随后擦去用于提高超声波传输效率的组合物和超声波诊断用凝胶组合物,再涂布不含用于提高超声波传输效率的组合物的超声波诊断用凝胶组合物以进行超声波诊断。

[0057] 在根据权利要求10的发明中,在将权利要求1至权利要求7中任一项所述的用于提高超声波传输效率的组合物涂布于皮肤,随后直接涂布不含用于提高超声波传输效率的组合物的超声波诊断用凝胶组合物以进行超声波诊断的情况下,由于将用于提高超声波传输效率的组合物涂布于皮肤,因而具有水分的囊泡给角质层赋予水分,可提高超声波的传输效率,容易将超声波从皮肤传输至内部,可提高超声波诊断时的灵敏度。

[0058] 在将用于提高超声波传输效率的组合物涂布至皮肤,随后擦去用于提高超声波传输效率的组合物和超声波诊断用凝胶组合物,再涂布不含用于提高超声波传输效率的组合物的超声波诊断用凝胶组合物以进行超声波诊断的情况下,由已经涂布的用于提高超声波传输效率的组合物所形成的具有水分的囊泡给角质层赋予水分,可提高超声波的传输效率,容易将超声波从皮肤传输至内部,可提高超声波诊断时的灵敏度。

[0059] 根据权利要求11的发明为这样一种超声波诊断方法,其中,将权利要求8或权利要求9所述的超声波诊断用凝胶组合物涂布于皮肤,随后直接进行超声波诊断。

[0060] 在根据权利要求11的发明中,将权利要求8或权利要求9所述的超声波诊断用凝胶组合物涂布于皮肤,随后直接进行超声波诊断。因此,超声波诊断用凝胶组合物中含有用于提高超声波传输效率的组合物,由用于提高超声波传输效率的组合物所形成的具有水分的囊泡给角质层赋予水分,可提高超声波的传输效率,容易将超声波从皮肤传输至内部,可提高超声波诊断时的灵敏度。

[0061] 发明的效果

[0062] 在将超声波诊断用的涂布型接触介质涂布于皮肤之前,通过将本发明的用于提高超声波传输效率的组合物涂布于皮肤,并且通过将由于在用于提高超声波传输效率的组合物中添加凝胶化剂等而成为凝胶状的超声波诊断用凝胶组合物涂布于皮肤,从而提高超声波诊断时的超声波传输效率,在使超声波诊断图像变得清晰的同时,也使对于诊断部位皮肤下的器官深部的观察成为可能。

[0063] 附图简要说明

[0064] [图1]比较例:使用了G-1的多普勒显示结果的照片。

[0065] [图2]实施例:使用了实施例47的多普勒显示结果的照片。

具体实施方式

[0066] 本发明涉及混合有在超声波诊断时使超声波传输效率提高的成分的用于提高超声波传输效率的组合物、以及使用于提高超声波传输效率的组合物成为凝胶状而得的作为涂布型接触介质的超声波诊断用凝胶组合物、和超声波诊断方法。

[0067] 以往的超声波诊断用的涂布型接触介质含有大量的多元醇或亲水性高分子,这些化合物的羟基或羧基、氨基等极性基团与水结合。这样的水被称为结合水,其被限制在分子或多元醇中。因此,据判断,接触介质中所含的水难以供给至皮肤。另外,水本身也通过氢键连接,表观分子量大且均匀。

[0068] 于是,本发明人进行了深入研究,结果发现以下方法:通过在将水从多元醇或亲水性高分子剥离的同时,还将亲水性块体加入至水中,从而破坏水的均匀化以使水分容易供给至皮肤,由此完成了本发明。进一步地,本发明的亲水性块体在自身的周围具备结合水,直接地侵入至角质层中。由此,不仅使水分遍布角质层,而且还成为限制在亲水性块体中的结合水,因而在超声波诊断时能够防止由超声波引起的水分蒸发。

[0069] 本发明人发现,由于将亲水性块体加入至水中,因而将由含有一种以上的在水中形成囊泡的化合物的水溶液组成的用于提高超声波传输效率的组合物涂布并应用于皮肤。通过用于提高超声波传输效率的组合物,并将亲水性块体加入至水中,从而破坏水的均匀化以使水分容易供给至皮肤,具有水分的囊泡给角质层赋予水分,可提高超声波的传输效率,容易将超声波从皮肤传输至内部,可提高超声波诊断时的灵敏度。另外,由于囊泡具有被限制在亲水性块体中的结合水,因而在超声波诊断时可抑制由超声波引起的水分蒸发,可防止此时生成空洞。

[0070] 在本发明的用于提高超声波传输效率的组合物中,相对于水溶液,优选包含0.005重量%至3重量%的囊泡形成成分。在这种情况下,相对于组合物的总量,形成囊泡的两亲性化合物的混合量优选为0.01重量%以上,更优选为0.025重量%以上。

[0071] 若形成囊泡的两亲性化合物的混合量过少,则有时无法得到由囊泡形成所产生的效果。另外,若为3重量%以上,则不仅无法得到与成本相称的效果,而且囊泡进行了保水,无法将水分供给至皮肤。为了得到有效的效果,优选为1重量%以下,更优选为0.5重量%以下。

[0072] 另外,对于由本发明的用于提高超声波传输效率的组合物所形成的囊泡而言,优选包含粒径为0.01 μm 至2.0 μm 的囊泡。在通常的水溶液中,囊泡的粒径为约0.005 μm 至5.0 μm 。在本发明中,优选为0.01 μm 至1 μm ,更优选为0.02 μm 至0.5 μm 。

[0073] 对于本发明中的亲水性块体,若其尺寸较大,则所限制的水分子量以及力也变大,本发明的效果增大。然而,若亲水性块体的尺寸过大,则无法渗透至角质层。作为用于有效实现本发明的适当的亲水性块体的囊泡的粒径为0.01 μm 至2.0 μm 。

[0074] 此外,本发明的多糖类虽然不是囊泡,但是在水中会成块,因而可进一步提高本发明的效果。

[0075] 在这种情况下,具有水分的囊泡给角质层赋予水分,可提高超声波的传输效率,可提高超声波诊断时的灵敏度。

[0076] 当囊泡的粒径小于0.01 μm 时,囊泡的块体本身没有足够的重量,无法产生足以切断在角质层中存在的水的连续的氢键的能量,因而无法将水分赋予至角质层的内部。当囊泡的粒径超过2.0 μm 时,囊泡的块体过大,难以进入角质层的细胞间脂质中,无法将水分赋予至角质层的内部。

[0077] 作为形成囊泡的成分,可使用选自糖脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油衍生物、聚甘油脂肪酸酯、磷脂、磷脂聚合物、甘露糖赤藓糖醇脂、生物表面活性剂、酰基氨基酸金属盐、以及神经酰胺所组成的组中的化合物。

[0078] 对于囊泡形成化合物而言,其至少一部分在根据本发明的水性组合物中作为囊泡而存在。囊泡的形成可通过公知的方法容易地进行。例如,可通过混合搅拌囊泡形成化合物以及水,从而在水中形成由囊泡形成化合物构成的囊泡。

[0079] 作为糖脂肪酸酯,可列举出(例如)蔗糖脂肪酸酯、麦芽糖醇脂肪酸酯、岩藻糖脂肪酸酯等。由脂肪酸所引起的羟基取代数(酯化度)没有特别的限定,优选为单酯、二酯、三酯,更优选为单酯、二酯,最优选为单酯。优选的是,糖脂肪酸酯中的构成脂肪酸是碳原子数为12至22的饱和或不饱和脂肪酸,并且具有直链或支链。

[0080] 作为这些脂肪酸,可列举出月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、异硬脂酸、花生酸、山萘酸、十四碳烯酸、十六碳烯酸、十八碳烯酸、十八碳二烯酸、二十碳烯酸、二十碳四烯酸、二十二碳五烯酸、十八碳三烯酸等。这些当中,优选为硬脂酸。另外,在二酯的情况下,两种脂肪酸也可以是不同的。

[0081] 作为聚氧乙烯氢化蓖麻油衍生物,可以通过对蓖麻油进行氢化,并且进行环氧乙烷加成聚合来制造。HLB根据环氧乙烷的数目而变化。HLB优选为HLB 10至15,更优选为HLB 11至14。

[0082] 聚甘油脂肪酸酯是通过聚甘油与脂肪酸形成酯键而得到的,作为脂肪酸没有特别的限定,例如,可通过将从天然动植物提取的油脂水解、然后在分离或未分离的情况下进行精制而得到,可以是饱和的,也可以是不饱和的,或者也可以是混合的,但优选为饱和的,进一步优选为选自肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸所组成的组中的至少一种,最优选使用硬脂酸。

[0083] 聚甘油脂肪酸酯的构成聚甘油的聚合度没有特别的限制,平均聚合度为2至20,优选为4至10,更优选为5至10。

[0084] 另外,虽然没有特别的限定,但是聚甘油脂肪酸酯中,摩尔平均酯化度优选为3.0以下,若为2.0以下则更优选,最优选为1.5以下。在纯度为100%的情况下,单酯的摩尔平均酯化度为1,二酯的摩尔平均酯化度为2。

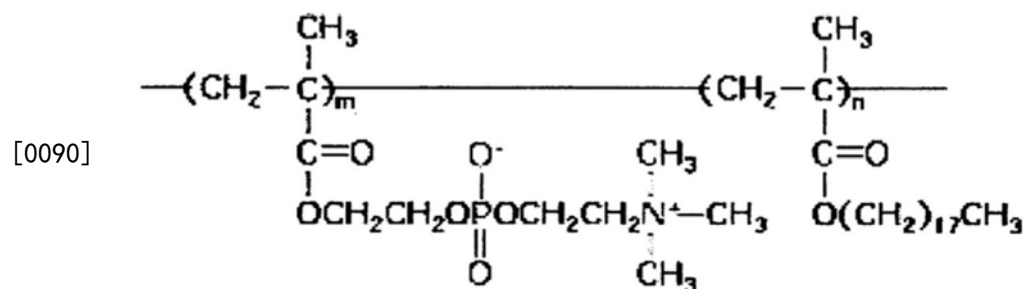
[0085] 在混合物的情况下,根据其重量比的平均成为摩尔平均酯化度。例如,在酯化度为1的聚甘油脂肪酸酯是50重量%、且酯化度为2的聚甘油脂肪酸酯是50重量%的结构的情况下,平均酯化度成为其重量平均的1.5。

[0086] 此外,本发明中的聚甘油脂肪酸酯的HLB优选为HLB 9至16,更优选为HLB 11至14。

[0087] 作为磷脂,可优选地例举出(例如)选自卵磷脂、磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰酸、以及它们的溶血体(リゾ体)。在此,卵磷脂是以磷脂酰胆碱为主成分的磷脂的常用名,也可以使用作为主成分的磷脂酰胆碱以代替卵磷脂。作为其来源,可适当地例举出大豆或蛋黄等,并可优选地例举出大豆。在本发明的囊泡形成化合物中,所述磷脂可以仅含有一种,也可以组合含有两种以上。

[0088] 作为磷脂聚合物,有下述“化2”所表示的2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酰胆碱,作为市售品,有LIPIDURE-NR(“日油株式会社”制)。

[0089] [化2]



[0091] 作为酰基氨基酸金属盐,可列举出(例如)N-月桂酰基-L谷氨酸钠、N-硬脂酰基-L谷氨酸钠、二(N-月桂酰谷氨酰基)赖氨酸钠、二月桂酰谷氨酸赖氨酸钠等。作为市售品,有ペリセアL-30(“旭化成ケミカルズ社”制)。

[0092] 另外,作为生物表面活性剂,有制作酵母所产生的天然囊泡的甘露糖赤藓糖醇脂。甘露糖赤藓糖醇脂为具有以下结构的化合物:赤藓糖醇可取代在甘露糖的1位上,酰基可取代在2位及3位上,乙酰基可取代在4位及6位上。作为市售品,有CERAMELA-PX(“東洋紡社”制)。

[0093] 作为本发明的囊泡形成成分的神神经酰胺,根据其结构,存在有1至7种神经酰胺,在本发明中,可使用它们的任意一种。它们当中,作为更优选的神经酰胺,可例示出神经酰胺2和/或神经酰胺3,特别优选为神经酰胺2。作为这样的神经酰胺,有已经作为用于皮肤外用制剂的原料而销售的神神经酰胺,在本发明中,可购入并使用所述的市售品。

[0094] 作为市售的化妆品原料的神神经酰胺,有“Ceramide 2”(神经酰胺2)(“コスモファーム社”制)、“Ceramide III”(神经酰胺3)(“コスモファーム社”制)、“Ceramide IIIA”(神经酰胺3)(“コスモファーム社”制)、“Ceramide IIIB”(神经酰胺3)、“Ceramide VI”(神经酰胺6)(“コスモファーム社”制)、以及“Ceramide TTI-001”(神经酰胺2)(“高砂香料工業株式会社”制)、鞘氨醇单胞菌提取物、脑苷脂、鞘磷脂等。

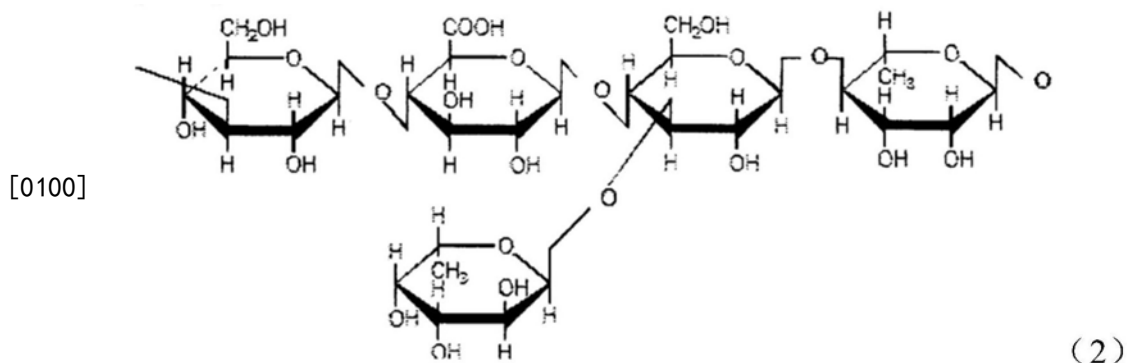
[0095] 关于本发明的用于提高超声波传输效率的组合物的形式,水溶液是适合的,这是因为其能够理想地涂布于皮肤,并且在测定后可容易地清洗探头。另外,为改善与皮肤的亲和性而混合多元醇。作为多元醇,可混合作为超声波诊断用的涂布型接触介质而公知的乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇、1,3-丙二醇、甘油、1,2-丁二醇、1,3-丁二醇、1,4-丁二醇、1,5-戊二醇、1,2-戊二醇、1,3-戊二醇、山梨糖醇、甘露醇、二甘油、聚甘油、乙二醇、二乙二醇、聚乙二醇、丙二醇、二丙二醇、季戊四醇等,相对于用于提高超声波传输效率的组合物,或者相对于超声波诊断用的涂布型接触介质,更优选单独一种或两种以上地混合5.0至50.0重量%的1,3-丙二醇、甘油、二甘油、1,3-丁二醇、1,2-戊二醇、丙二醇,进一步优选混合10.0至30.0重量%,由此得到了本发明的主要部分。

[0096] 另外,作为水溶液,优选含有多糖类。多糖类是以岩藻糖、葡萄糖、葡萄糖醛酸、鼠李糖中的至少一种为构成单糖、且在侧链上含有岩藻糖和/或鼠李糖的多糖类,从而改善与皮肤的亲和性或保湿性,通过补充角层的柔软性和水分,从而可提高本发明的效果。

[0097] 在本发明的用于提高超声波传输效率的组合物中,优选含有0.005至0.5重量%的多糖类,更优选为0.01至0.2重量%,特别优选为0.02至0.1重量%。若混合量小于0.005重量%,则有时无法提高角层的柔软性,若混合0.5重量%以上,则由于本发明的多糖类过多地进入到水中,使得自由水变少,有时无法给角质层赋予水分。

[0098] 此外,本发明的多糖类优选是至少包含由下述通式(2)所表示的多糖的多糖类。下述通式(2)所表示的多糖类作为“商品名:アルカシーラン、化妆品显示名称:产碱杆菌属产多糖体”而由“伯東株式会社”销售。

[0099] [化3]



[0101] 本发明的多糖类作为化妆品原料是公知的,在专利文献日本特开平5-85925号公报中公开了:通过混合并用本发明的多糖类以及3至40重量%的分子内具有2个以上羟基的水溶性多元醇,从而提供无发粘感、且保湿性优异的化妆品。

[0102] 另外,在专利文献日本特开2002-60314号公报中公开了一种皮肤外用制剂,其中,将特定的多糖类混合至混合有药物成分或功能性成分的皮肤外用制剂中,以谋求改善粘度随时间的稳定性以及提高皮肤感触。

[0103] 在专利文献日本特开2003-89624号公报中公开了一种护发素等用于头发的化妆品,其提高有效成分在毛发上的比率,并赋予毛发以“滑润”或“湿润(しっとりさ)”,并且改善毛发的损伤抑制效果。

[0104] 另外,在专利文献日本特许第4902212号公报中公开了:水溶液中的本发明多糖类以平均粒径为8nm至500nm的粒子的方式存在。

[0105] 在本发明的用于提高超声波传输效率的组合物中,优选含有3-(2-乙基己氧基)丙烷-1,2-二醇。

[0106] 在本发明的混合中,通过少量地混合3-(2-乙基己氧基)丙烷-1,2-二醇,从而具有有效降低表面张力的作用。

[0107] 本发明的用于提高超声波传输效率的组合物即LIPIDURE-NR的0.25%水溶液的表面张力为63.8mN/m,在进一步混合了20%的甘油时的表面张力为61.9mN/m,几乎没有下降。当向其中混合0.25%的3-(2-乙基己氧基)丙烷-1,2-二醇时,表面张力降低至27.4mN/m。通过降低用于提高超声波传输效率的组合物的表面张力,从而提高与皮肤的亲和性,促进本发明的囊泡成分及水对皮肤的渗透。

[0108] 另外,相对于组合物的总量,3-(2-乙基己氧基)丙烷-1,2-二醇的混合量优选为0.05%至2%,更优选为0.1%至1%,进一步优选为0.2%至0.5%。若混合量过多,则溶解性变差,若混合量少,则表面张力的降低会变小,无法得到所期待的效果。

[0109] 进一步地,为了获得用于提高超声波传输效率的组合物应用操作的简便性,在本发明的用于提高超声波传输效率的组合物中至少混合羧乙烯基聚合物和/或聚乙烯醇、(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物及其盐,并且成为凝胶状,从而适合作为超声波诊断用的涂布型接触介质,故是优选的。

[0110] 本发明的用于提高超声波传输效率的组合物在调制为水溶液后,在将超声波诊断用的涂布型接触介质涂布于皮肤之前进行涂布,从而可以进行实施本发明的方法。然而,若在涂布本发明的用于提高超声波传输效率的组合物水溶液之后再涂布超声波诊断用的涂布型接触介质,则该方法变为2道工序。因此,为了提高操作的简便性和实用性,可将本发

明的用于提高超声波传输效率的组合物混合于超声波诊断用的涂布型接触介质中。操作简单实用。

[0111] 在本发明中使用的羧乙烯基聚合物主要是丙烯酸聚合物,作为具体例子,没有特别的限制,可根据目的进行适当选择。例如,可列举出ハイビスワコー103(“和光純薬工業(株)”制)、ハイビスワコー104(“和光純薬工業(株)”制)、ハイビスワコー105(“和光純薬工業(株)”制)、AQUPEC HV-501E(“住友精化(株)”制)、AQUPEC HV-805EG(“住友精化(株)”制)、HV-504E(“住友精化(株)”制)、AQUPEC HV-505E(“住友精化(株)”制)、カーボポール981(“ルーブリゾール社”制)、カーボポール980(“ルーブリゾール社”制)、カーボポール941(“ルーブリゾール社”制)、カーボポール940(“ルーブリゾール社”制)、カーボポールUltrez10(“ルーブリゾール社”制)、カーボポール2984(“ルーブリゾール社”制)、カーボポールETD2050(“ルーブリゾール社”制)等,这些可以适当地使用。

[0112] 羧乙烯基聚合物成分可以使用一种或两种以上。羧乙烯基聚合物通常采用碱性物质进行中和之后使用。作为所使用的碱性物质,例如例示有三乙醇胺、单乙醇胺等链烷醇胺类;氨、氢氧化钠、氢氧化钾等无机碱;精氨酸等碱性氨基酸等。另外,碱性物质的添加量是足以将羧乙烯基聚合物成分中和的量,根据这些成分的种类和使用量进行适当混合即可。

[0113] 在本发明的超声波诊断用凝胶组合物中使用的(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物是丙烯酸烷基酯与一种以上的由丙烯酸、甲基丙烯酸或它们的简单酯构成的单体的共聚物。由于已知有INCI名:Acrylates/C10-30Alkyl Acrylate Crosspolymer[(丙烯酸/丙烯酸(C10-30)烷基酯)交联聚合物]等,因而可使用市售的产品。作为市售品,具体而言,可列举出“Carbopol ETD 2020Polymer”、“Carbopol 1342Polymer”、“Carbopol 1382Polymer”、“Carbopol Ultrez 20Polymer”、“Carbopol Ultrez 21Polymer”、“Pemulen TR-1”、“Pemulen TR-2”(以上均为Noveon社制)、AQUPEC HV-803ERK(“住友精化(株)”制)等,可以适当使用这些。

[0114] 本发明的(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚成分可以使用一种或两种以上。(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚成分通常采用碱性物质进行中和之后使用。作为所使用的碱性物质,例如例示有三乙醇胺、单乙醇胺等链烷醇胺类;氨、氢氧化钠、氢氧化钾等无机碱;精氨酸等碱性氨基酸等。另外,碱性物质的添加量是足以将(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚成分中和的量,根据这些成分的种类和使用量进行适当混合即可。

[0115] 相对于超声波诊断用凝胶组合物的总量,羧乙烯基聚合物的混合量小于0.05重量%时,则有时无法构成作为凝胶组合物的结构。若混合量超过5重量%,则凝胶结构变得过硬,有时会产生使用感觉上的问题。

[0116] (甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物的混合量小于0.01重量%时,则有时无法构成作为凝胶组合物的结构。若混合量超过0.5重量%,则凝胶结构变得过硬,有时会产生使用感觉上的问题,或者有时会使凝胶的透明度降低。

[0117] 所述超声波诊断用凝胶组合物含有用于提高超声波传输效率的组合物,并含有羧乙烯基聚合物、和/或(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物及其盐,并且成为凝胶状。因此,将用于提高超声波传输效率的组合物混合到超声波诊断用的涂布型接触介质中,并在皮肤上涂布一次超声波诊断用凝胶组合物,由此具有水分的囊泡给角质层赋予水分,可提高超声波的传输效率,可提高超声波诊断时的灵敏度。

[0118] 由于所述超声波诊断用凝胶组合物含有羧乙烯基聚合物、和/或(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸酯共聚物及其盐,并且成为凝胶状,因而可得到良好的凝胶特性。通过使本发明的用于提高超声波传输效率的组合物成为凝胶状,从而能够防止在皮肤上的垂落。此外,通过凝胶化以降低流动性,从而在与皮肤上密接的探头与皮肤之间,能够防止用于提高超声波传输效率的组合物由于测定时所施加的压力而从接触面被挤出来。

[0119] 此外,在本发明中,可使用其他的增粘剂。

[0120] 作为增粘剂,有阿拉伯树胶、黄蓍胶、半乳聚糖、角豆胶、瓜尔胶、刺梧桐树胶、角叉菜胶、果胶、琼脂、海藻胶、褐藻糖胶、树胶、刺槐豆胶、半乳甘露聚糖等植物类高分子;黄原胶、凝胶多糖、结冷胶、生物糖胶、葡聚糖、琥珀酰聚糖、普鲁兰、定优胶(Diutan gum)等微生物类高分子;壳聚糖、酪蛋白、白蛋白、明胶、胶原蛋白、水解胶原蛋白等动物(包含鱼类)类高分子;淀粉、羧甲基淀粉、甲基羟丙基淀粉等淀粉类高分子;甲基纤维素、乙基纤维素、甲基羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、硝基纤维素、纤维素硫酸钠、羧甲基纤维素钠、结晶纤维素、纤维素粉末等纤维素类高分子;藻酸钠、藻酸丙二醇酯等藻酸类高分子;聚乙烯基甲基醚、聚氧乙烯类高分子;聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物类高分子;聚丙烯酸钠、聚丙烯酸乙酯、聚丙烯酰胺等丙烯酸类高分子;聚乙烯亚胺、阳离子聚合物、膨润土、锂藻土、锂蒙脱石等无机类水溶性高分子等。

[0121] 另外,在本发明中可以混合赋予皮肤以柔软性或湿润性的成分,由此,可进一步提高超声波的传输,可进一步使皮肤与仪器之间的滑动变得平滑。

[0122] 作为在本发明中可以混合的赋予皮肤以柔软性或湿润性的成分,其为可在普通化妆品或皮肤涂布用的药剂中使用的成分,可以是单独的,也可以是它们的混合物,没有特别的限定,可列举出(例如)透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸乙酰肝素、肝素和硫酸角质素等粘多糖类或其盐;胶原蛋白、水解胶原蛋白、弹性蛋白、角蛋白等蛋白质或其衍生物及其盐;蜂蜜、赤藓糖醇、麦芽糖、麦芽糖醇、木糖醇、木糖、季戊四醇、果糖、糊精及其衍生物、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、岩藻糖、葡萄糖等糖类;尿素、天冬酰胺、天冬氨酸、丙氨酸、精氨酸、异亮氨酸、鸟氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、谷氨酸及其衍生物及其盐;半胱氨酸、胱氨酸、瓜氨酸、苏氨酸、丝氨酸、酪氨酸、色氨酸、茶氨酸、缬氨酸、组氨酸、羟赖氨酸、羟脯氨酸、吡咯烷酮羧酸及其盐;脯氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸、赖氨酸等氨基酸及其衍生物或其盐等。赋予皮肤以柔软性或湿润性的成分可适当地选择并混合一种或两种以上,其混合量根据保湿成分的种类而不同,虽然不能一概而论,但是通常为0.01至5%。

[0123] 实施例

[0124] 对于本发明,以下列举实施例来进一步详细说明,但是本发明并不因此而受到任何限定。只要没有特别说明,则混合量表示相对于混合有该成分的体系的重量%。

[0125] 实施例中所使用的成分如下所述。如下所示,采用A-1、B-1等来表示成分。

[0126] 1. 囊泡形成成分

[0127] A-1聚氧乙烯氢化蓖麻油[商品名“NIKKOL HCO-30”(HLB 11)(日光ケミカルズ株式会社制)]

[0128] A-2聚氧乙烯氢化蓖麻油[商品名“NIKKOL HCO-60”(HLB 14)(日光ケミカルズ株式会社制)]

[0129] A-3氢化大豆磷脂,商品名“レシノールS-10E”(日光ケミカルズ株式会社制)

- [0130] A-4鞘氨醇单胞菌提取物[商品名“ビオセラG”(大日本化成株式会社制)]
- [0131] A-5鞘磷脂[商品名“ミルクセラミド4G”(山川貿易株式会社制)]
- [0132] A-6二月桂酰基谷氨酸赖氨酸NA[商品名“ペリセアL-30”(旭化成ケミカルズ社制)]
- [0133] A-7磷脂聚合物[商品名“リピジュア-NR”(日油株式会社制)]
- [0134] A-8生物表面活性剂[商品名“CERAMELA-PX”(東洋紡社制)]
- [0135] A-9蔗糖硬脂酸酯[商品名“サーフホープSE COSME C-1811”(三菱化学フーズ株式会社制)]
- [0136] A-10十聚甘油单硬脂酸酯[商品名“NIKKOL DECAGLYN 1-SV”(HLB 12)(日光ケミカル社制)]
- [0137] 2.多元醇成分
- [0138] B-1甘油[商品名“グリセリンS”,阪本薬品工業株式会社制]
- [0139] B-2二甘油[商品名“ジグリセリン801”,阪本薬品工業株式会社制]
- [0140] B-3PEG400[和光純薬株式会社制,试剂特级]
- [0141] B-4 1,2-戊二醇[商品名“ジオールPD”,日光ケミカル株式会社制]
- [0142] B-5 1,3-丙二醇[和光純薬株式会社制,试剂特级]
- [0143] B-6 1,3-丁二醇[商品名“1,3BG”,ダイセル化学工業株式会社制]
- [0144] B-7丙二醇[商品名“化妆用丙二醇”,株式会社ADEKA制]
- [0145] 3.在实施例中使用的其他成分
- [0146] C-1 3-(2-乙基己氧基)丙烷-1,2-二醇[商品名“センシバSC50”,株式会社成和化成制]
- [0147] C-2产碱杆菌属产多糖体[商品名“アルカシーラン”,伯東株式会社制INC名称:Alcaligenes Polysaccharides(产碱杆菌多糖)]
- [0148] 4.凝胶化剂
- [0149] D-1ハイビスワコー103(和光純薬工業株式会社制)
- [0150] D-2ハイビスワコー105(和光純薬工業株式会社制)
- [0151] D-3AQUPEC HV-805EG(住友精化株式会社制)
- [0152] D-4AQUPEC HV-803ERK(住友精化株式会社制)
- [0153] 5.増粘剂
- [0154] E-1黄原胶ケルトロールCG(三晶株式会社制)
- [0155] E-2刺槐豆胶ゲニューガム(三晶株式会社制)
- [0156] E-3结冷胶ケルコゲルCG(三晶株式会社制)
- [0157] 6.在实施例/比较例中使用的水
- [0158] F-1纯化水[日本药典]
- [0159] F-2离子交换水
- [0160] 7.比较例成分
- [0161] G-1涂布型接触介质(商品名:エコーゼリー,日立アロカメディカル(株)制)
- [0162] 在以下实施例及比较例中测定试样的调制方法如下所述。
- [0163] 1.在500mL烧杯中将A-1至A-10分别分散于水中,以有效成分成为10%的方式进行调整,并且合计为300g,然后形成了囊泡,制作了囊泡溶液。

[0164] 2.将288g纯化水加入到500mL烧杯中,利用分散器开始搅拌。向其中添加1.2g的C-2,在5000rpm下进行10分钟搅拌,成为聚合物分散液。

[0165] 3.将规定量的囊泡溶液和聚合物分散液加入到300mL烧杯中,进一步加入规定量的多元醇B-1至B-7,用纯化水稀释定容至200g,制作了本发明的用于提高超声波传输效率的组合物。

[0166] 4.将规定量的纯化水加入到300mL烧杯中,利用分散器开始搅拌。向其中混合规定量的凝胶化剂D-1至D-4,并在5000rpm下进行10分钟搅拌以进行分散。向其中加入规定量的囊泡溶液和聚合物分散液,进一步加入规定量的多元醇B-1至B-7,采用纯化水稀释定容至180g。进一步地,采用1%的KOH水溶液调整至pH6.5至7.0之后,采用纯化水稀释定容至200g,制作了本发明的超声波诊断用的凝胶组合物。

[0167] 下述的实施例及比较例中的囊泡粒径的测定如下所述。

[0168] 对于上述所形成的囊泡水分散溶液,使用厚型粒度分析仪FPAR-1000(大塚電子株式会社制)来进行粒径的测定。

[0169] 测定方法如下:将1g试样和99g纯化水量取至烧杯中,用磁力搅拌器搅拌1小时。

[0170] 然后,将适量的所得溶液加入至测定用单元中,然后安装探头,开始进行测定。对于同一样品,进行三次测定,并求出平均值。

[0171] 实施例及比较例中的超声波强度的测定如下所述。

[0172] 1.测定装置

[0173] a.收发器 D-56Wuppertal 1ECHOMETR 1060(KARL DEUTSCH公司制)

[0174] b.振子 DS12HB 1-6(1~6Hz)(KARL DEUTSCH公司制)

[0175] c.隔离物(standoff) 2mm厚整合层

[0176] 2.测定位置 小腿或前臂

[0177] 3.测定方法

[0178] 通过上述测定装置获得从皮肤表面反射来的反射强度信号,并测量在涂布用于提高超声波传输效率的组合物之前和之后的反射强度信号强度变化。

[0179] 用于提高超声波传输效率的组合物评价如下所述。

[0180] 1.在将通过上述方法制得的用于提高超声波传输效率的组合物浸渍于棉布之后,使其附着于测定部位3分钟。在附着之后,采用纸巾擦拭表面以除去水分(或者不除去水分而保持原样)。然后,在涂布超声波测定用的凝胶并使其展开之后,将超声波测定用的探头按压在皮肤上以测定超声波的反射信号强度(V_{pp} 值)。

[0181] 2.超声波诊断用的凝胶组合物评价

[0182] 在将超声波诊断用的凝胶组合物涂布于测定部位并使其展开之后,将本发明的超声波测定用的探头按压在皮肤上以测定超声波的反射信号强度(V_{pp} 值)。

[0183] 然后,对本发明的超声波诊断用的凝胶组合物超声波诊断图像进行评价。

[0184] 作为测定装置,超声波诊断装置使用了プロサウンドα-7(日立アロカ制),作为探头,使用了UST-567(日立アロカ制)。

[0185] 作为评价方法,对生物体描绘出截面图像,比较了“整体亮度”、“组织的外观(見え方)”、“探头正下方的多重反射(a1)”。另外,在更详细地进行评价的情况下,使用多普勒显示(彩色多普勒显示、脉冲多普勒显示)进行了比较。

[0186] 关于实施例1至7的评价如下所述。

[0187] 用于提高超声波传输效率的组合物的评价

[0188] 将由上述实施例中所使用的成分所制备的用于提高超声波传输效率的组合物浸渍于棉布之后,使其附着于测定部位3分钟。在附着之后,采用纸巾擦拭表面以除去水分。然后,在涂布超声波测定用的凝胶G-1并使其展开之后,通过上述测定方法,将超声波测定用的探头按压在皮肤上以测定超声波的反射信号强度。实施例的结果示于表1中,比较例的结果示于表2中。在下述表中,最左侧列的一栏中示出了上述的成分。

[0189] [表1]

	实施例						
NO	1	2	3	4	5	6	7
A-6	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
B-1		10			20		10
B-3							
B-5		10				30	10
B-7				30			
C-1			0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
C-2			0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
F-1	99.0	79.0	98.42	68.42	78.42	68.42	78.42
Vpp (mV)	0.20	0.19	0.19	0.19	0.18	0.17	0.15

[0191] [表2]

	比较例					
NO	1	2	3	4	5	6
A-6						未涂布用于提高超声波传输效率的组合物
B-1		30				
B-3					30	
B-5	30					
B-7			30	30		
C-1	0.5	0.5	0.5			
C-2	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	
F-1	69.42	69.42	69.42	69.92	69.92	
Vpp (mV)	0.27	0.27	0.29	0.29	0.29	0.30

[0193] 比较例6中,未涂布用于提高超声波传输效率的组合物,结果是,反射信号强度为0.30mV。通过混合本发明所用的化合物,反射信号强度减小。另外,根据比较例1和2的结果,确认到以下效果:通过混合如专利文献1中所公开的甘油等多元醇,能量向皮肤的渗透提高了10%。

[0194] 实施例1和2示出了混合有本发明的囊泡形成成分即ペリセアL-30的用于提高超声波传输效率的组合物的结果。即使与比较例1相比,也获得了这样的结果:能量向皮肤的渗

透提高了33%以上。在实施例3中,通过混合本发明的产碱杆菌属产多糖体(アルカシーラ
ン)、以及3-(2-乙基己氧基)丙烷-1,2-二醇,能量向皮肤的渗透得以进一步提高。

[0195] 如实施例5和6所示,本发明中通过混合甘油或1,3-丙二醇,本发明的效果得以进
一步地提高。另外,如实施例7所示,通过同时混合甘油和1,3-丙二醇,在低添加量下反射信
号强度成为0.15mV,能量向皮肤的渗透得以提高50%。

[0196] 关于实施例8至17的评价如下所述。

[0197] 用于提高超声波传输效率的组合物的评价

[0198] 将由在上述实施例中所使用的成分制备的用于提高超声波传输效率的组合物浸
渍于棉布之后,使其附着于测定部位3分钟。在附着之后,采用纸巾擦拭表面以除去水分。然
后,在涂布超声波测定用的凝胶G-1并使其展开之后,通过上述测定方法,将超声波测定用
的探头按压在皮肤上以测定超声波的反射信号强度。结果示于表3中。

[0199] [表3]

[0200]

	实施例									
NO	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
A-1	0.25									
A-2		0.25								
A-3			0.25							
A-4				0.25						
A-5					0.25					
A-6						0.25				
A-7							0.25			
A-8								0.25		
A-9									0.25	
A-10										0.25
B-1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
B-2	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
B-4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
B-7	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
C-1	0.05	0.25	0.5	0.25	0.25	1.0	0.2	0.25	0.25	0.25
C-2	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
F-2	81.65	81.45	81.2	81.45	81.45	80.7	81.5	81.45	81.45	81.45
平均粒径(μm)	0.01216	0.0304	0.519	0.1533	0.312	0.163	0.1268	0.217	0.35	1.6204
Vpp (mV)	0.19	0.18	0.23	0.18	0.21	0.16	0.19	0.19	0.21	0.24

[0201] 在实施例8至17中,比较了由本发明的形成囊泡的成分所引起的反射信号强度降
低效果的差异。对于实施例8的囊泡形成成分NIKKOL HCO-30、以及实施例9的囊泡形成成分
NIKKOL HCO-60而言,以囊泡的平均粒径为0.1μm以下的方式形成了小的囊泡,反射信号强
度为0.2以下,超声波能量向皮肤的渗透良好。

[0202] 另外,对于囊泡的平均粒径为0.3 μm 以下的实施例11的囊泡形成成分ビオセラG、实施例13的囊泡形成成分ペリセアL-30、实施例14的囊泡形成成分リピジュア-NR、以及实施例15的囊泡形成成分CERAMELA-PX而言,其反射信号强度均为0.2以下,超声波能量向皮肤的渗透均良好。对于囊泡的平均粒径为0.3至0.5 μm 的实施例12的囊泡形成成分ミルクセラミド4G、以及实施例16的囊泡形成成分サーフホープSE COSME C-1811而言,反射信号强度为0.21,反射强度一定程度地增强。

[0203] 囊泡的平均粒径为0.5至1.0 μm 的实施例10的囊泡形成成分レシノールS-10E的反射信号强度进一步增强至0.23,囊泡的平均粒径为1.0 μm 以上的实施例17的反射信号强度为0.24。虽然本发明的用于提高超声波传输效率的组合物的发明效果根据各种成分的组合而发生变化,但是可以判定:囊泡的平均粒径优选为1.0 μm 以下,更优选为0.5 μm 以下。

[0204] 关于实施例18至24的评价如下所述。

[0205] 用于提高超声波传输效率的组合物的评价

[0206] 将通过上述制备方法制备的用于提高超声波传输效率的组合物浸渍于棉布之后,使其附着于测定部位3分钟。在附着之后,采用纸巾擦拭表面以除去水分。然后,在涂布超声波测定用的凝胶G-1并使其展开之后,通过上述测定方法,将超声波测定用的探头按压在皮肤上以测定超声波的反射信号强度。结果示于表4中。

[0207] [表4]

[0208]

	实施例						
NO	18	19	20	21	22	23	24
A-1	0.125	0.125	0.125				0.08
A-2	0.125			0.125	0.125		0.08
A-6		0.125		0.125		0.125	0.09
A-7			0.125		0.125	0.125	
B-1	5	5	5	5	5	5	5
B-2	2	2	2	2	2	2	2
B-4	3	3	3	3	3	3	3
B-6	5	5	5	5	5	5	5
C-1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
C-2	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
F-2	84.46	84.46	84.46	84.46	84.46	84.46	84.46
Vpp (mV)	0.18	0.14	0.16	0.16	0.17	0.19	0.15

[0209] 在实施例18至24中,进行了形成本发明囊泡的的成分的组合。

[0210] 对于将囊泡形成成分NIKKOL HCO-30与囊泡形成成分ペリセアL-30进行组合了的实施例19而言,其反射信号强度显示为最低的0.14mV,超声波能量最多地透过皮肤。单独混合了NIKKOL HCO-30的实施例8的反射信号强度为0.19mV,单独混合了ペリセアL-30的实施例13的反射信号强度为0.16mV,由两种囊泡形成成分的组合产生的协同效果得到了确认。

[0211] 据推测这是因为:实施例19为囊泡的平均粒径为0.01216 μm (实施例8)与0.163 μm (实施例13)的组合,通过混合大小不同的囊泡,水相中氢键状态的不均匀性增加,由此水的

约束力降低,向皮肤的渗透增加。对于实施例18的囊泡形成成分NIKKOL HCO-30与囊泡形成成分NIKKOL HCO-60的组合、或者实施例23的囊泡形成成分ペリセアL-30与囊泡形成成分リピジュア-NR的组合而言,它们是囊泡平均粒径相近的成分的组合,据推测其无法获得混合两种成分所带来的协同效果。另一方面,在将三种成分进行了组合的实施例24中,由于混合了大小不同的囊泡,因而推测其能够获得组合的协同效果。

[0212] 关于实施例25至30的评价如下所述。

[0213] 用于提高超声波传输效率的组合物的评价

[0214] 将通过上述制备方法制备的用于提高超声波传输效率的组合物浸渍于棉布之后,使其附着于测定部位,3分钟后除去棉布。然后,在皮肤表面仍残留有用于提高超声波传输效率的组合物的状态下,涂布超声波测定用的凝胶G-1并使其展开,随后通过上述测定方法,将超声波测定用的探头按压在皮肤上以测定超声波的反射信号强度。结果示于表5中。

[0215] [表5]

	实施例					
	25	26	27	28	29	30
NO	25	26	27	28	29	30
A-7	0.01	0.05	0.1	0.5	1	3
B-1	10	10	10	10	5	5
B-2	2		2	2	2	2
B-4	3				3	3
B-5	5			5	5	5
C-1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
C-2	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
F-2	79.7	89.66	87.61	82.21	83.71	81.71
Vpp (mV)	0.22	0.19	0.19	0.19	0.20	0.21

[0217] 对形成本发明囊泡的成分リピジュア-NR的混合浓度进行改变。在0.05%至0.5%的范围内反射信号强度是相同的,但是在混合0.01%、1%、3%的情况下,反射信号强度略微增加。另外,虽然改变了多元醇成分B-1、B-2、B-4、B-5的混合,但是在该浓度下并没有对反射信号强度产生特别的影响。

[0218] 关于实施例31至44的评价如下所述。

[0219] 超声波诊断用的凝胶组合物的评价

[0220] 在将本发明的超声波诊断用的凝胶组合物涂布于测定部位并使其展开之后,将超声波测定用的探头按压在皮肤上以测定超声波的反射信号强度。

[0221] 作为比较例,使用了G-1エコーゼリー(比较例-6)。其结果示于表6中。

[0222] [表6]

[0223]

	实施例													
NO	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
A-1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25							
A-2								0.25	0.25	0.25	0.25			
A-6												0.25		
A-7													0.25	
A-8														0.25
B-1	5	5	5	5	5	5	5	5		10	20	20	25	40
B-5									20	10				
B-6	5	5	5	5	5	5	5	5				5	5	5
C-1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
C-2	0.5	0.04	0.005	0.01	0.05	0.1	1.0	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
D-1						0.5		0.3	0.4	0.4	0.4			
D-2		1.0	1.0	5.0	2.5									
D-3	0.05											0.4	0.4	0.4
D-4	0.2	0.05	0.01				0.2							
E-1							0.3	0.2	0.1	0.1	0.1			0.5
E-2	0.1											0.5		
E-3						0.2							0.1	
F-1	88.65	88.41	88.485	84.49	86.95	88.7	88	88.96	78.96	78.96	78.96	73.56	68.96	53.56
V _{pp} (mV)	0.17	0.17	0.18	0.18	0.18	0.18	0.15	0.18	0.14	0.13	0.14	0.15	0.17	0.19

[0224] 比较例6的反射信号强度为0.30mV。与其相比,实施例31至44显示出较低的反射信号强度,因而与比较例的涂布型接触介质相比,本发明的超声波诊断用的凝胶组合物的超声波能量向皮肤的渗透性显著提高。

[0225] 在实施例31至37中,混合NIKKOL HCO-30作为囊泡形成成分,并改变了凝胶化剂和增粘剂的种类和混合量,但是未观察到反射信号强度值有显著的变化。由此表明:凝胶化剂及增粘剂可以根据凝胶粘度、使用感觉或使用便利性来选择种类和混合量即可。

[0226] 在实施例38至43中,混合NIKKOL HCO-60、ペリセアL-30、リピジュアNR作为囊泡形成成分,并增加了多元醇的混合量。

[0227] 在实施例39至43中,将甘油、1,3-丙二醇的混合量增加至20%、25%,结果观察到了反射信号强度的显著降低。在实施例40中,混合了10%的甘油、10%的1,3-丙二醇,结果反射信号强度显著地降低至0.13mV,超声波能量向皮肤的渗透性进一步显著地提高。实施例44为使用CERAMELA-PX作为囊泡形成成分、并混合有40%的甘油的例子,但是并没有多元醇的增量效果,反而观察到了反射信号强度的提高。

[0228] 关于实施例45、46和47的评价如下所述。

[0229] 在上述比较方法中,进行了本发明超声波诊断用的凝胶组合物的图像比较。

[0230] 作为比较例,使用了G-1のエコーゲル。

[0231] 受试者2名女性受试部位为腹部及小腿

[0232] 1. 在向500mL的烧杯中添加0.6g的对羟基苯甲酸甲酯(对羟基苯甲酸酯)、0.6gのケルトロールCG、0.3gのアルカシーラン以后,再添加45gの甘油、9gの1,3-丁二醇、0.6gのセンシバSC50、30gの1,3-丙二醇、0.9gのAQUPECHV-805EG并进行混炼。接下来,在添加207.225gの离子交换水后,将温度升高至80℃。用分散器搅拌10分钟后,冷却至室温。接下来,添加0.375gのNIKKOL HCO-30、1.2gのペリセアL-30并进行搅拌。进一步地,采用4.2gの10%KOH水溶液进行中和,并将所得物作为实施例45。

[0233] 2. 在向500mL的烧杯中添加0.6g的对羟基苯甲酸甲酯(对羟基苯甲酸酯)、0.6gのゲニューガム、0.18gのアルカシーラン后,再添加30gの1,3-丙二醇、1.0gのセンシバSC50、30gの1,3-丙二醇、0.9gのAQUPEC HV-805EG并进行混炼。接下来,在添加230.945gの离子交换水后,将温度升高至80℃。用分散器搅拌10分钟后,冷却至室温。接下来,添加0.375gのNIKKOL HCO-60、1.2gのペリセアL-30并进行搅拌。进一步地,采用4.2gの10%NaOH水溶液进行中和,并将所得物作为实施例46。

[0234] 3. 在向500mL的烧杯中添加0.6g的对羟基苯甲酸甲酯(对羟基苯甲酸酯)、0.03gのアルカシーラン后,再添加9gの戊二醇、45gの甘油、0.3gのセンシバSC50、15gの1,3-丙二醇、1.2gのAQUPEC HV-805EG并进行混炼。接下来,在添加222.495gの离子交换水后,将温度升高至80℃。用分散器搅拌10分钟后,冷却至室温。接下来,添加0.375gのNIKKOL HCO-60、1.2gのペリセアL-30、0.6gの海藻糖(株式会社林原社制)并进行搅拌。进一步地,采用4.2gの10%NaOH水溶液进行中和,并将所得物作为实施例47。

[0235] 如图1和图2所示,其结果如下所述。图1为应用比较例G-1时的照片,图2为应用实施例47时的照片。

[0236] 对于实施例45、46和47而言,图像清晰,一直可确认到深部,多重反射也较少,多普勒的信号强度也较高。评价如下所示。

[0237] “整体亮度”实施例44≒实施例46≒实施例47>比较例G-1

[0238] “组织的外观”实施例44≒实施例46≒实施例47>比较例G-1

[0239] “探头正下方的多重反射”实施例45≒实施例46≒实施例47>比较例G-1

[0240] “多普勒显示”实施例45≒实施例46≒实施例47>比较例G-1

[0241] 需要说明的是,将对于诊断而言为合适的情况作为“大”。

[0242] 与应用比较例G-1时(图1)相比,应用实施例47时(图2)可观察到信号强度的增加(图1和图2中所示的箭头位置)。

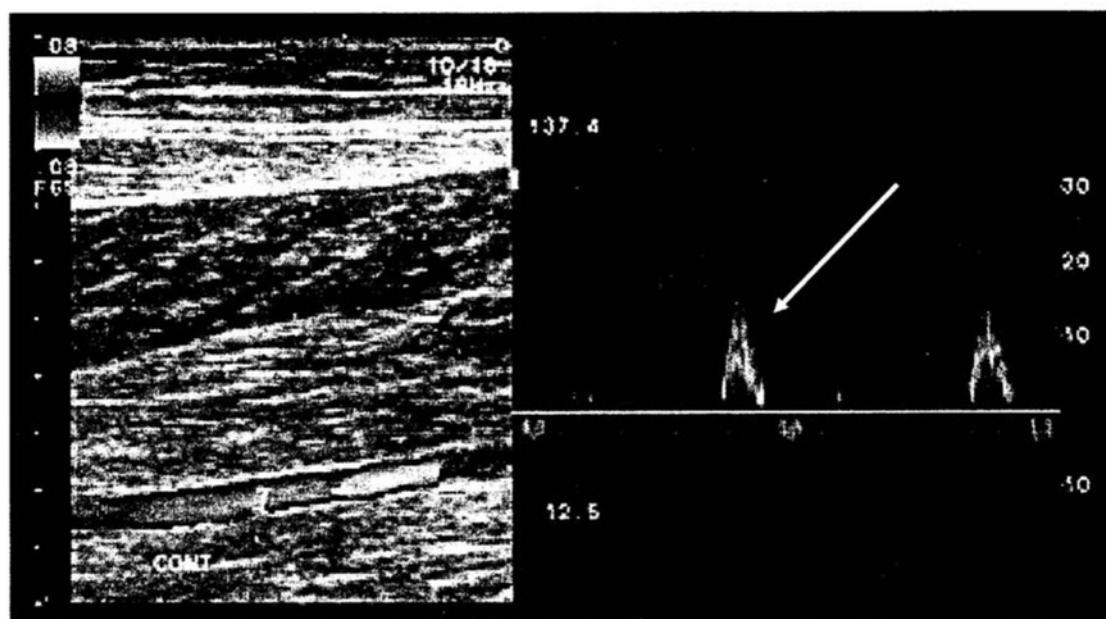


图1

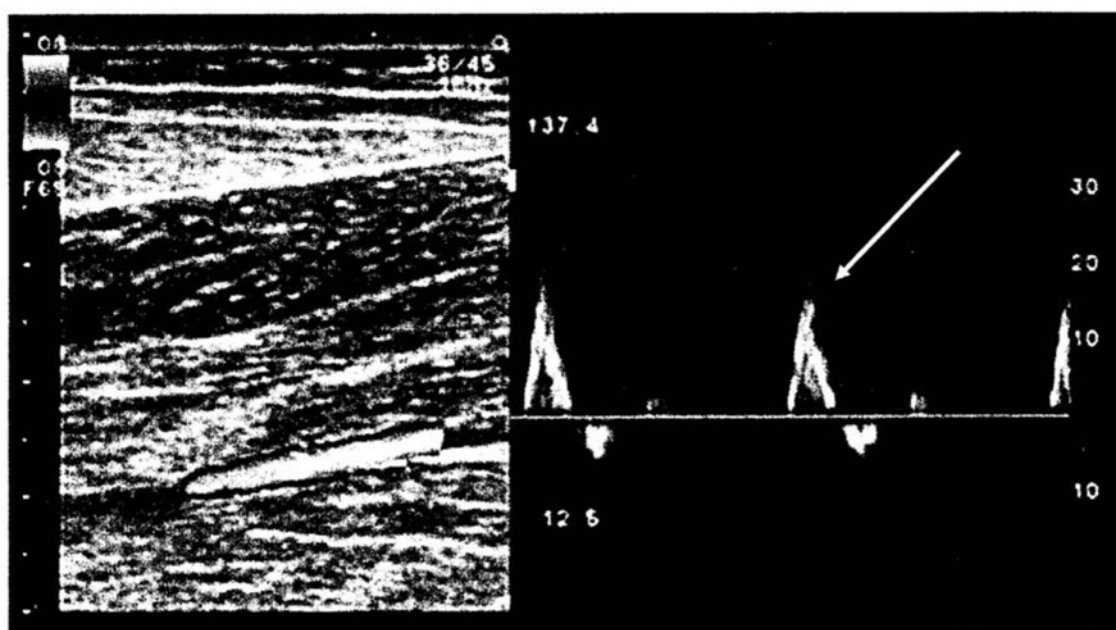


图2

专利名称(译)	用于提高超声波传输效率的组合物、超声波诊断用凝胶组合物、以及超声波诊断方法		
公开(公告)号	CN109069129A	公开(公告)日	2018-12-21
申请号	CN201680083158.7	申请日	2016-10-03
[标]申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
当前申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
[标]发明人	野畑靖浩 氏原梨绘 酒井亮一 尾形太		
发明人	野畑靖浩 氏原梨绘 酒井亮一 尾形太		
IPC分类号	A61B8/14 A61K49/00		
CPC分类号	A61B8/14 A61K49/00		
代理人(译)	常海涛 孙微		
优先权	2016042251 2016-03-04 JP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供一种抑制被测定部位的角质层在超声波诊断时的灵敏度降低、从而使超声波传输效率提高的用于提高超声波传输效率的组合物，使该用于提高超声波传输效率的组合物成为凝胶状而得的作为涂布型接触介质的超声波诊断用凝胶组合物，以及一种诊断方法。一种由含有一种以上的在水中形成囊泡的化合物的水溶液构成的用于提高超声波传输效率的组合物，一种使所述用于提高超声波传输效率的组合物成为凝胶状而得的作为涂布型接触介质的超声波诊断用凝胶组合物，以及一种使用了该组合物的诊断方法。

