

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

WO2005/000361

発行日 平成18年10月19日(2006.10.19)

(43) 国際公開日 平成17年1月6日(2005.1.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/00 Z	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	4 C 0 8 5
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 15 頁) 最終頁に続く

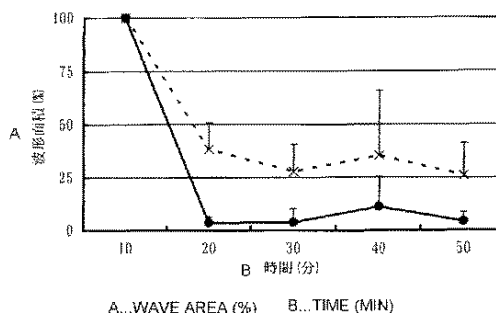
出願番号 特願2005-511070 (P2005-511070)	(71) 出願人 000231648 日本製薬株式会社 東京都千代田区東神田1丁目9番8号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2004/009096	
(22) 国際出願日 平成16年6月28日(2004.6.28)	
(31) 優先権主張番号 特願2003-186493 (P2003-186493)	(74) 代理人 100071973 弁理士 谷 良隆
(32) 優先日 平成15年6月30日(2003.6.30)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(72) 発明者 濱脇 智度 大阪府泉佐野市住吉町2-6 日本製薬株式会社 大阪研究所内
	(72) 発明者 片岡 洋介 大阪府泉佐野市住吉町2-6 日本製薬株式会社 大阪研究所内
	(72) 発明者 磯田 貴子 大阪府泉佐野市住吉町2-6 日本製薬株式会社 大阪研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メントール含有製剤

(57) 【要約】

L-メントールに平滑筋蠕動抑制作用のあることは知られているが、これを消化管内視鏡検査時の消化管蠕動抑制剤として実用に供するためには、L-メントール含有液が調製後長時間安定で、澄明または殆ど濁りがなく、投与時泡立ちの少ない製剤となるよう工夫する必要がある。本発明においては、平均粒子径が100nm未満である比較的澄明なL-メントール乳剤を含有する平滑筋蠕動抑制剤または消化管蠕動抑制剤に、さらに消泡剤を添加することにより、長時間安定で光透過率が高く、製剤の容器への充填時や消化管などの内視鏡検査時に局所に投与する際も泡立ちが起こらず、患部が見やすい製剤が得られた。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

L-メントール、界面活性剤および消泡剤を含有し、平均粒子径が100nm未満の乳剤からなるL-メントール含有平滑筋蠕動抑制剤。

【請求項 2】

更に油脂を含有してなる請求項1記載の平滑筋蠕動抑制剤。

【請求項 3】

光透過率が50%以上である請求項1又は2記載の平滑筋蠕動抑制剤。

【請求項 4】

製剤全体に対し、L-メントールを0.01～5.0重量%、界面活性剤を0.1～10重量%および消泡剤を0.0001～0.01重量%含有する請求項1～3のいずれかに記載の平滑筋蠕動抑制剤。 10

【請求項 5】

油脂の含有率が0.1～10重量%である請求項4記載の平滑筋蠕動抑制剤。

【請求項 6】

消泡剤が、シリコン系消泡剤より選ばれた少なくとも一種である請求項1～5のいずれかに記載の平滑筋蠕動抑制剤。

【請求項 7】

界面活性剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油またはショ糖脂肪酸エステルから選ばれた少なくとも一種である請求項1～6のいずれかに記載の平滑筋蠕動抑制剤。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、長期間安定で、光透過性が高く、消化管などの内視鏡検査時に蠕動抑制を目的に局部に吹き付けた際に泡立ちがなく局部が見やすいL-メントール含有平滑筋蠕動抑制剤、特に消化管蠕動抑制剤に関する。

【背景技術】

【0002】

胃や大腸などの消化管内視鏡検査時における消化管の過剰な蠕動は正確な診断の妨げとなり、微少癌などの微細な病変を見逃す原因ともなっている。 30

従来、消化管内視鏡検査時の抗蠕動薬として抗コリン剤である臭化ブチルスコポラミン（商品名；ブスコパン注射液、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社製）やグルカゴンが用いられてきた。しかしながら臭化ブチルスコポラミンは緑内障、前立腺肥大、不整脈を有する患者には使用禁忌であり、グルカゴンは消化管蠕動抑制効果が非常に弱い等の問題があった。更に臭化ブチルスコポラミンは、静脈投与用又は筋肉内投与用であるため、検査直前又は検査中に行わなければならない。

また、これらの製剤の中には、投与により目の調節障害、眩暈などを起こす可能性が危惧されるものもあり、内視鏡検査時にこれらの製剤を投与された人は、検査終了後も暫くの間は自動車などの運転を避けねばならないなどの問題もあった。

【0003】

そこで、近年上記のような問題を解決すべく、ペパーメントオイルを使用した消化管蠕動抑制剤の検討がなされている（非特許文献1）。この従来法による製法では、ペパーメントオイルと水を攪拌、混合したのち、室温で24時間放置し、水の表面に浮かんだ油分を避けて澄明な部分のみを採取後使用する方法や、攪拌、混合したのち、室温で24時間放置し、水層を濾過して油分を除いた部分を採取して使用する方法が開示されている。しかし、これらの方法で得られる製剤は揮発性の高いペパーメントオイルが長時間室温下で放置される間に昇華してしまうおそれがあり、患者に使用する際のペパーメントオイルの含量が不均一又は不明確であるとの問題がある。そのため、従来の方法で調製された製剤の一定量を例えば胃蠕動抑制剤として胃壁に噴霧しても効果が一定せず、蠕動が充分には抑制できないという問題もあった。更に、これらの製剤では、長期保存ができず用時調製 50

する必要があるが、個々の医療現場での調製では品質が一定しない等の問題もあった。

【非特許文献1】 Gastrointestinal Endoscopy, Vol. 53, No. 2, 172~177 (2001)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明者らは、L-メントールを油脂と共に界面活性剤で乳化することにより、長期間安定で透明性の高いL-メントール含有平滑筋蠕動抑制剤または消化管蠕動抑制剤を開発することに成功し、特許出願した。しかし、この製剤も、透明性を得るため界面活性剤を比較的多く含ませる必要があり、製剤の容器への充填時や、管などにより内視鏡検査時に患部に吹き付けた際に泡立ちが起こり、局部が見づらいとの問題があった。このような状況のもと、透明度、すなわち光透過率が良好で、且つ泡立ちの少ない長期間安定なL-メントール含有消化管蠕動抑制剤の開発が強く望まれていた。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、長期間安定で光透過率が高く、容器への充填時や局所への使用時に泡立ちの起こりにくいL-メントール含有平滑筋蠕動抑制剤、特に消化管蠕動抑制剤を得るために種々研究を重ねた結果、L-メントール、界面活性剤及び水を混合したものに、消泡剤の少量を添加し、乳剤粒子の平均粒子径を100nm未満にすることによって、製剤充填時や使用時に泡立ちが少なく、光透過率が良好で且つ長期に亘り安定なL-メントール含有製剤が得られることを知見し、さらに検討を重ねて本発明を完成した。

すなわち本発明は、

(1) L-メントール、界面活性剤および消泡剤を含有し、平均粒子径が100nm未満の乳剤からなるL-メントール含有平滑筋蠕動抑制剤、

(2) 更に油脂を含有してなる請求項1記載の平滑筋蠕動抑制剤、

(3) 光透過率が50%以上である(1)又は(2)記載の平滑筋蠕動抑制剤、

(4) 製剤全体に対し、L-メントールを0.01~5.0重量%、界面活性剤を0.1~10重量%および消泡剤を0.0001~0.01重量%含有する(1)~(3)のいずれかに記載の平滑筋蠕動抑制剤、

(5) 油脂の含有量が0.1~10重量%である(4)記載の平滑筋蠕動抑制剤、

(6) 消泡剤が、シリコン系消泡剤より選ばれた少なくとも一種である(1)~(5)のいずれかに記載の平滑筋蠕動抑制剤、

(7) 界面活性剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油またはショ糖脂肪酸エステルから選ばれた少なくとも一種である(1)~(6)のいずれかに記載の平滑筋蠕動抑制剤、である。

【0006】

本発明に使用されるL-メントールの由来に特に制限はないが、一般的にセイヨウハッカ又はニホンハッカの植物を水蒸気蒸留することにより得られるペパーミントオイルの主成分で、その中に30重量%以上含まれている。L-メントール含有原料としては、ペパーミントオイル又はハッカ油などを用いることも可能であるが、好ましくはこれらのペパーミントオイルなどから分別蒸留などにより高度精製されたL-メントールを使用することができる。さらに好ましくは純度90重量%以上のものを使用するのが良い。また、最近では、合成によっても製造されている。いずれにしても日本薬局方記載のL-メントールの規格に適合するものが好適である。

また、本発明でL-メントールは、製剤全体に対して0.01~5.0重量%使用し、好ましくは0.1~3.0重量%、更に好ましくは0.3~1.5重量%使用することができる。

【0007】

本発明で使用する消泡剤は、医薬品で使用することが可能な消泡剤であれば特に規定はなく、複数の消泡剤の混合物を使用することができる。中でもシリコン系の消泡剤を使用

することが好ましく、特にジメチルポリシロキサン系が好ましく、さらにジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物を使用することが好ましい。

また、本発明において、消泡剤の使用量は、製剤全体に対して通常0.0001~0.01重量%、好ましくは、0.0005~0.007重量%、更に好ましくは0.0007~0.005である。

【0008】

本発明で使用する界面活性剤は、医薬品で 사용할ことが可能な界面活性剤であれば特に規定はなく、複数の界面活性剤の混合物を使用することができる。界面活性剤の使用量は製剤全体に対して、通常0.1~10重量%、好ましくは0.5~5重量%である。本発明の界面活性剤は、少なくともポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有していることが好ましい。また、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する場合のその濃度は製剤全体に対して通常1~3重量%、好ましくは1.5~2.5重量%である。また、蔗糖脂肪酸エステルやポリソルベートなども好ましく使用することができ、特に、ポリソルベート80等が好ましく使用できる。

また、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油に加え、他の医薬品で 사용할ことが可能な界面活性剤、例えば可食性の非イオン界面活性剤、イオン界面活性剤などがあげられ、これらのものを組み合わせて使用しても良い。

【0009】

本発明の製剤は、このレメントール、界面活性剤及び消泡剤、必要により更に油脂を含む水を攪拌する際に加熱処理するか、攪拌混合した後、加熱処理を行うことによって得ることができる。

このようにして得られる本発明の平滑筋蠕動抑制剤である乳剤の消泡効果については直径33mm、内容30mLのガラス瓶に試料20mLを入れ、この瓶を振とう機(170回/分、ストローク40mm)で1分間振とうした後、泡が消失するまでの時間を測定することにより評価した。本発明の製剤は、泡消失までの時間が3分以内であることが好ましく、30秒以内であることがより好ましく、20秒以内であることが特に好ましい。

本発明の平滑筋蠕動抑制剤である乳剤の平均粒子径は100nm未満で、好ましくは70nm以下、更に好ましくは50nm以下、特に好ましくは30nm以下である。

なお、乳剤の平均粒子径の測定は、10mmセルに試料を2,3滴入れ、蒸留水を加えて試料溶液とし、この液を光散乱光度計(ELS8000、大塚電子株式会社)を用いて行った。

【0010】

平均粒子径が大きいと製剤が白濁し、消化管などの内視鏡検査時に患部に吹き付けた際に患部が確認しにくい等の問題があるが、本発明で得られる製剤は、澄明もしくは僅かな濁りのある液体であり、泡立ちも抑制されるため、上記のような問題は生じない。

また、本発明の製剤は、光透過率が、50%以上であることが好ましく、特に70%以上であることが好ましい。

光透過率の測定は、10mmセルに試料溶液を入れ、U-2001形ダブルビーム分光光度計(株式会社日立製作所)にて測定波長900nmでおこなった。

【0011】

本製剤の調製に当たっては、既知の乳化、可溶化のいずれの方法も使用することができる。好ましい方法として、次の方法を例示するがこれに限定されるものではない。

i) まず、レメントールを油脂に溶解させる。溶解は、室温下、又は加温下に行っても良い。次に、水に界面活性剤を加えてホモミキサーなどの攪拌機でよく分散させたものに、得られたレメントールと油脂の均一な混合物を加え、ホモミキサーなどの攪拌機を用いて良く攪拌する。必要により、さらに超音波処理をしたり、高圧乳化機を用いるなどして製剤の粒子がなるべく均質かつ微細なものとなるようにする。その後、この調製された製剤を115℃、30分間オートクレーブ滅菌する。

ii) その他の方法としては、上記の方法にて製剤を調製し、オートクレーブによる加熱滅菌を行うことなく、60℃以上の温度で一週間程度保存する。

i i i) また、その他の方法としては、水に界面活性剤を加え、ホモミキサーなどの攪拌機で分散させた後、メントールと油脂を加えてホモミキサーで約 80℃、10 分間程度攪拌する。

【0012】

本発明の蠕動抑制剤を調製するに際し、油脂を使用することができる。使用される油脂は、医薬品で使用することが可能な油脂であれば特に規定はないが、好ましくは中鎖脂肪酸トリグリセライド (MCT) や大豆油、オリーブ油、椰子油などの長鎖脂肪酸トリグリセライド (LCT) が使用できる。

【0013】

MCT としては、脂肪酸部分の炭素数が C6 ~ C12 のものが使用でき、炭素数の異なるものを混合して使用することができる (例、「パナセート 800」日本油脂社製、「ココナード RK」花王株式会社製)。

また、この油脂は、L-メントールの溶剤として使用することができ、L-メントールに対して 0.5 ~ 10 重量倍、好ましくは、1 ~ 5 重量倍使用できる。なお、油脂は、乳剤全体に対しては通常 0.1 ~ 5 重量%、好ましくは、0.5 ~ 3 重量%程度使用される。

また油脂を用いる場合の蠕動抑制剤は、L-メントール、油脂および界面活性剤、消泡剤を含む水を攪拌すれば良いが、攪拌時加熱処理するか、攪拌混合した後加熱処理を行うことによって、より安定な製剤とすることができる。

【0014】

加熱処理は、製造工程中のいずれかの時点で、L-メントールと油脂、界面活性剤、消泡剤を含む L-メントール含有乳剤を加熱すれば良く、特にその方法は限定されない。加熱処理の一例としては、例えばホモミキサーで混合物の乳化を加熱条件下で実施する、高压乳化機で混合物の乳化を加熱条件下で実施する、乳剤を容器に充填した後に加熱滅菌する、乳剤を容器に充填し加熱下で保存する、又は乳化の際に加熱処理した後さらに加熱滅菌をする等いずれの方法でも実施できる。加熱時間は攪拌条件によっても異なるが、1 分から 14 日間、好ましくは 5 分 ~ 6 時間加熱処理された状態にすることが好ましい。

また、加熱温度は、60℃以上であれば良く、好ましくは 70℃ ~ 130℃、特に好ましくは 80℃ ~ 121℃である。加熱滅菌を通常の脂肪乳剤などの加熱条件 (110 ~ 121℃) で行うことにより満足な結果が得られる。

さらに必要により、他の有効成分や、増粘剤、安定化剤、保存剤など適宜添加することができる。

【0015】

増粘剤としては、カラギナン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、グアーガム、ペクチンなどがあげられる。これらの増粘剤を添加することにより、製剤が消化管内部に散布されたときの垂下速度を適当なものに調節することができる。

増粘剤の添加量は、増粘剤の種類により異なるが、通常 0.01 ~ 5 重量%の範囲で選択される。

安定化剤としては、例えばエデト酸ナトリウムなどが、保存剤としては、例えばソルビン酸、塩化ベンザルコニウム、パラベン等があげられ、それぞれの適量を添加することができる。

【0016】

本発明の L-メントール含有製剤は、例えば開腹による消化管手術時や内視鏡による手術時、内視鏡による消化管検査時、その他の消化管蠕動を抑制する必要がある医療行為において、噴霧器や内視鏡鉗子孔などを通じて、消化管内部などの局所に直接散布される。噴霧器や内視鏡先端の鉗子孔からの一定量の乳剤の直接投与を可能とするため、前記の調製した製剤をプレフィルドシリンジなどの押出可能な容器に一回投与分を充填することが好ましい。もちろん本発明の製品は、バイアル、アンプルなどの容器に充填し保存することも出来る。

本発明の製剤は、長期保存後も安定で、たとえば 25℃、1 ヶ月保存後も乳剤の平均粒

子径は100nm以上には増大せず、また光透過率も50%未満に低下することはない。

【発明の効果】

【0017】

本発明の乳剤からなる平滑筋蠕動抑制剤は、長期間安定で、光透過率が高く、容器への充填時や使用時、即ち投与時にも泡立ちが起こりにくい。したがって、特に消化管内視鏡検査時の蠕動抑制剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

以下に実施例、比較例および試験例をあげて本発明を具体的に説明する。

【実施例1】

10

【0019】

ツイーン80 (レオドールTW-0120V, 花王株式会社) 4.0g, ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物 (KS-69, 信越化学工業株式会社) 0.02g を水 200mL に添加し、ホモミキサー (液温60℃) で乳化し、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物溶液とした。シヨ糖脂肪酸エステル (サーフホープ J1616, 三菱化学フーズ株式会社) 20.0g, HCO-60 (NIKKOL HCO-60, 日光ケミカルズ株式会社) 36.0g 及びMCT (ココナードRK, 花王株式会社) 30.0g を水1600mL に添加し、ホモミキサーで分散した。この液に、日本薬局方に適合したL-メントール (L-メントール (薄荷脳), 鈴木薄荷株式会社) 16.0g 及びジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物溶液を添加し、液温80℃でホモミキサーで乳 20
 化した。この液に水を加えて全量を2000mLとし、目的の乳剤とした。この乳剤の平均粒子径は28.5nm、光透過率は96.09%であった。

【実施例2】

【0020】

ツイーン80 (レオドールTW-0120V, 花王株式会社) 4.0g, ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物 (KS-69, 信越化学工業株式会社) 0.06g を水 200mL に添加し、ホモミキサー (液温60℃) で乳化し、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物溶液とした。シヨ糖脂肪酸エステル (サーフホープ J1616, 三菱化学フーズ株式会社) 20.0g, HCO-60 (NIKKOL HCO-60, 日光ケミカルズ株式会社) 36.0g 及びMCT (ココナードRK, 花王株式会社) 30.0 30
 g を水1600mL に添加し、ホモミキサーで分散した。この液に、日本薬局方に適合したL-メントール (L-メントール (薄荷脳), 鈴木薄荷株式会社) 16.0g 及びジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物溶液を添加し、液温80℃でホモミキサーで乳 30
 化した。この液に水を加えて全量を2000mLとし、目的の乳剤とした。この乳剤の平均粒子径は、28.8nm、光透過率は94.68%であった。

【実施例3】

【0021】

ツイーン80 (レオドールTW-0120V, 花王株式会社) 4.0g, ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物 (KS-69, 信越化学工業株式会社) 0.10g を水 200mL に添加し、ホモミキサー (液温60℃) で乳化し、ジメチルポリシロキサン・ 40
 二酸化ケイ素混合物溶液とした。シヨ糖脂肪酸エステル (サーフホープ J1616, 三菱化学フーズ株式会社) 20.0g, HCO-60 (NIKKOL HCO-60, 日光ケミカルズ株式会社) 36.0g 及びMCT (ココナードRK, 花王株式会社) 30.0g を水1600mL に添加し、ホモミキサーで分散した。この液に、日本薬局方に適合したL-メントール (L-メントール (薄荷脳), 鈴木薄荷株式会社) 16.0g 及びジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物溶液を添加し、液温80℃でホモミキサーで乳 40
 化した。この液に水を加えて全量を2000mLとし、目的の乳剤とした。この乳剤の平均粒子径は、27.7nm、光透過率は93.72%であった。

【実施例4】

【0022】

50

ツイーン80 (レオドールTW-0120V, 花王株式会社) 4.0g, ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物 (KS-66, 信越化学工業株式会社) 0.02g を水 200mL に添加し、ホモミキサー (液温60℃) で乳化し、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物溶液とした。シヨ糖脂肪酸エステル (サーフホープ J1616, 三菱化学フーズ株式会社) 20.0g, HCO-60 (NIKKOL HCO-60, 日光ケミカルズ株式会社) 36.0g 及びMCT (ココナードRK, 花王株式会社) 30.0g を水1600mL に添加し、ホモミキサーで分散した。この液に、日本薬局方に適合したL-メントール (L-メントール (薄荷脳), 鈴木薄荷株式会社) 16.0g 及びジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物溶液を添加し、液温80℃でホモミキサーで乳 10
化した。この液に水を加えて全量を2000mLとし、目的の乳剤とした。この乳剤の平均粒子径は、27.6nm、光透過率は95.75%であった。

【実施例5】

【0023】

ツイーン80 (レオドールTW-0120V, 花王株式会社) 4.0g, ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物 (KS-66, 信越化学工業株式会社) 0.06g を水 200mL に添加し、ホモミキサー (液温60℃) で乳化し、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物溶液とした。シヨ糖脂肪酸エステル (サーフホープ J1616, 三菱化学フーズ株式会社) 20.0g, HCO-60 (NIKKOL HCO-60, 日光ケミカルズ株式会社) 36.0g 及びMCT (ココナードRK, 花王株式会社) 30.0g を水1600mL に添加し、ホモミキサーで分散した。この液に、日本薬局方に適合したL-メントール (L-メントール (薄荷脳), 鈴木薄荷株式会社) 16.0g 及びジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物溶液を添加し、液温80℃でホモミキサーで乳 20
化した。この液に水を加えて全量を2000mLとし、目的の乳剤とした。この乳剤の平均粒子径は、26.3nm、光透過率は94.16%であった。

【実施例6】

【0024】

ツイーン80 (レオドールTW-0120V, 花王株式会社) 4.0g, ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物 (KS-66, 信越化学工業株式会社) 0.10g を水 200mL に添加し、ホモミキサー (液温60℃) で乳化し、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物溶液とした。シヨ糖脂肪酸エステル (サーフホープ J1616, 三菱化学フーズ株式会社) 20.0g, HCO-60 (NIKKOL HCO-60, 日光ケミカルズ株式会社) 36.0g 及びMCT (ココナードRK, 花王株式会社) 30.0g を水1600mL に添加し、ホモミキサーで分散した。この液に、日本薬局方に適合したL-メントール (L-メントール (薄荷脳), 鈴木薄荷株式会社) 16.0g 及びジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物溶液を添加し、液温80℃でホモミキサーで乳 30
化した。この液に水を加えて全量を2000mLとし、目的の乳剤とした。この乳剤の平均粒子径は、27.2nm、光透過率は92.58%であった。

【実施例7】

【0025】

ツイーン80 (レオドールTW-0120V, 花王株式会社) 4.0g, ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物 (KS-66, 信越化学工業株式会社) 0.02g を水 200mL に添加し、ホモミキサー (液温60℃) で乳化し、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物溶液とした。シヨ糖脂肪酸エステル (サーフホープ J1616, 三菱化学フーズ株式会社) 20.0g, HCO-60 (NIKKOL HCO-60, 日光ケミカルズ株式会社) 36.0g 及びMCT (ココナードRK, 花王株式会社) 24.0g を水1600mL に添加し、ホモミキサーで分散した。この液に、日本薬局方に適合したL-メントール (L-メントール (薄荷脳), 鈴木薄荷株式会社) 16.0g 及びジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物溶液を添加し、液温80℃でホモミキサーで乳 40
化した。この液に水を加えて全量を2000mLとし、目的の乳剤とした。この乳剤の平均粒子径は、23.2nm、光透過率は97.34%であった。

〔比較例 1〕

【0026】

日本薬局方に適合したL-メントール（L-メントール（薄荷脳），鈴木薄荷株式会社）1.12g及びMCT（ココナードRK，花王株式会社）2.8gを混合し、60℃の水浴中で溶解させ、L-メントール溶液とした。ツイーン80（レオドルTW-0120V，花王株式会社）0.28g、シヨ糖脂肪酸エステル（サーフホープ J1616，三菱化学フーズ株式会社）1.68g及びHCO-60（NIKKOL HCO-60，日光ケミカルズ株式会社）2.8gに水60mLを添加し、ホモミキサーで分散した（水浴：60℃）。この液に、L-メントール溶液を加え、ホモミキサーで乳化した（水浴：60℃）。ついで、この液に水を加えて全量を140mLとし、さらにこの液を10分間超音波乳化を行い、乳剤とした。その後、この乳剤を115℃20分間オートクレーブ滅菌を行うことで、目的の乳剤を得た。この乳剤の平均粒子径は30.3nm、光透過率は97.48%であった。

10

〔試験例 1〕

【0027】

30mL瓶に試料20mLを入れ、この瓶を振とう機SR-IIW（大洋科学工業株式会社、170回/分、40nmストローク）で1分間振とうした。

1分間振とう後、泡が消失するまでの時間を測定した。その結果を平均粒子径、光透過率とともに表1に示した。

【0028】

20

〔表1〕

実施例又は比較例	初期平均粒子径 (nm)	初期透過率 (%)	1ヶ月 25℃保存 平均粒子径 (nm)	1ヶ月 25℃保存 透過率 (%)	70消失 時間
実施例 1	28.5	96.09	33.7	93.80	4 秒
実施例 2	28.8	94.68	34.4	92.26	4 秒
実施例 3	27.7	93.72	37.6	90.11	4 秒
実施例 4	27.6	95.75	31.0	94.11	3 秒
実施例 5	26.3	94.16	30.7	91.82	3 秒
実施例 6	27.2	92.58	32.5	89.62	3 秒
実施例 7	23.2	97.34	25.9	96.16	6 秒
比較例 1	30.3	97.48	—	—	6 時間 30 分

30

40

【0029】

表1から明らかなように、本発明の実施例の製剤はいずれも、調製直後はもとより、25℃、1ヶ月保存後も平均粒子径は元の粒子径の1.2倍程度であり、光透過率も元の値に較べて95%以上であり、泡の消失時間は6秒以下と極めて短時間に泡が消えた。一方、比較例1では、平均粒子径、初期透過率は実施例のものとあまり変わらないものが得られたが、泡の消失に至るまでに6時間30分を要した。

〔試験例 2〕

【0030】

50

麻酔下イヌの胃蠕動運動に対する抑制効果

試験材料及び試験方法

一昼夜絶食したイヌ（約10Kg）に、麻酔前投薬として硫酸アトロピンを静脈内投与した後、チオペンタールナトリウムを静脈内投与し、麻酔導入した。気管内チューブを挿入・固定した。亜酸化窒素と酸素の混合ガスを吹送した。イソフルラン気化器よりイソフルランを送った。イソフルランの濃度は0.5%より徐々に上昇させ維持麻酔とした。

この麻酔下のイヌの腹部を正中線切開し、胃体部及び幽門部にストレインゲージフォーストランスデューサー（SGT）を、常法に従い固定した。

IMC（食間伝播性収縮運動）終了10分後に、エリスロマイシン6mg/匹を静脈内投与し、胃蠕動運動を誘発させた。その10分後に25℃、1ヶ月保存しておいた実施例7の組成物10mLを、胃カテーテルを通じて胃体部又は幽門部に投与し、蠕動をグラフに記録した。そして、組成物投与後10分毎の波形面積の変化率から蠕動抑制効果を見た。その結果を図1および2に示した。対象として、無処置の場合の波形変化率も求めた。

図1および図2から明らかのように、本発明の蠕動抑制剤はエリスロマイシン投与により誘発させた胃の胃体部および幽門部に噴霧し、無処置のものに比して有意に蠕動を抑制した。また、内視鏡検査時にも蠕動抑制剤の噴霧により泡立ちがなく、局所観察に全く支障がなかった。

【産業上の利用可能性】

【0031】

本発明のL-メントール含有平滑筋蠕動抑制剤は、調製後も長期安定で、光透過率が高く、且つ消化管に投与した場合も泡立ちが起こりにくいので、内視鏡による食道、胃、小腸、大腸、直腸等の消化管検査に好適に利用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】 試験例2における、イヌの胃体部の蠕動波形面積変化率を示す。

【図2】 試験例2における、イヌの幽門部の蠕動波形面積変化率を示す。

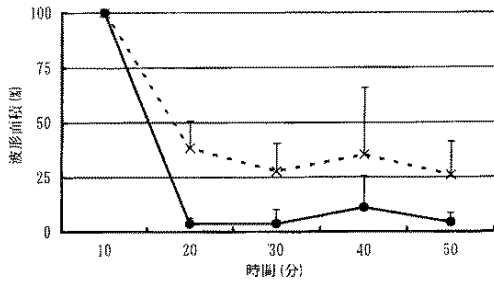
【符号の説明】

【0033】

実線と●印は実施例7の組成物のグラフを示し、点線と×印は無処置例のグラフを示す。

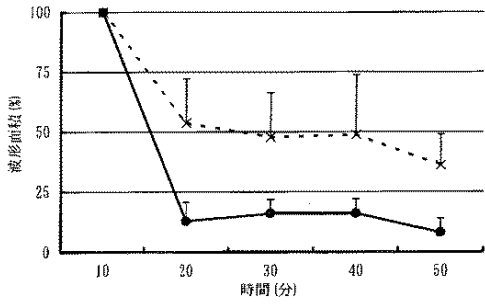
【図1】

【図1】



【図2】

【図2】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009096

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61K49/00, 9/107, 47/10, 47/26, 47/34		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ A61K49/00-49/22, 9/00-9/107, 47/00-47/34		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPI (DIALOG)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ASAO, T. et al., An easy method for the intra luminal administration of peppermint oil before colonoscopy and its effectiveness in reducing colonic spasm. <i>Gastrointest. Endosc.</i> , 2001, 53(2), pages 172 to 177	1-7
A	MORITA, M. et al., Quantative Structure-Spasmolytic Activity Relationships of Terpenoids and Their Derivatives from <i>Alpinia speciosa</i> , <i>Alpinia japonica</i> and <i>Atractylodes lancea</i> . <i>Natural Med.</i> , 1998, 52(1), pages 22 to 31	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* 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 application or patent 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 when the document is taken alone "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		
Date of the actual completion of the international search 06 October, 2004 (06.10.04)		Date of mailing of the international search report 26 October, 2004 (26.10.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009096

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Naoki HIKI et al., "Shokakan Naishikyo Kensa ni Okeru Peppermint oil Kan Konai Chokusetsu Sanpu ni yoru Kozendo Koka", Dai 10 Kai Clinical Video Forum(CVF) Program: Shorokushu, 2002, page 73	1-7
A	JP 6-56623 A (Kao Corp.), 01 March, 1994 (01.03.94), (Family: none)	1-7
A	WO 92/06947 A1 (PULITZER ITALIANA S.R.L.), 30 April, 1992 (30.04.92), & AU 9185482 A & EP 552186 A1	1-7
P, Y	WO 03/097026 A1 (NIHON PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 27 November, 2003 (27.11.03), & AU 2003235360 A1	1-7
P, Y	WO 03/097027 A1 (NIHON PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 27 November, 2003 (27.11.03), & AU 2003235363 A1	1-7
P, Y	JP 2003-292450 A (Naoki HIKI), 15 October, 2003 (15.10.03), (Family: none)	1-7

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2004/009096	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K49/00, 9/107, 47/10, 47/26, 47/34			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K49/00-49/22, 9/00-9/107, 47/00-47/34			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2004年 日本国実用新案登録公報 1996-2004年 日本国登録実用新案公報 1994-2004年			
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS), CAplus (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPI (DIALOG)			
C. 関連すると認められる文献			
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	関連する 請求の範囲の番号	
A	ASAO, T., <i>et al.</i> , An easy method for the intraluminal administration of peppermint oil before colonoscopy and its effectiveness in reducing colonic spasm. <i>Gastrointest. Endosc.</i> , 2001, 53(2), pp.172-177	1-7	
A	MORITA, M., <i>et al.</i> , Quantative Structure-Spasmolytic Activity Relationships of Terpenoids and Their Derivatives from <i>Alpinia speciosa</i> , <i>Alpinia japonica</i> and <i>Atractylodes lancea</i> . <i>Natural Med.</i> , 1998, 52(1), pp.22-31	1-7	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 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」 国際出願日前の出願または特許であるが、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文献	
国際調査を完了した日 06.10.2004		国際調査報告の発送日 26.10.2004	
国際調査機関の名称及びびあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 荒木 英 則	4 C 9736
		電話番号 03-3581-1101 内線 3450	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/009096

C (続き) 関連すると認められる文献		
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	関連する 請求の範囲の番号
A	比企 直樹ら, 消化管内視鏡検査における Peppermint oil 間腔内直接 散布による抗蠕動効果, 第 10 回クリニカル・ビデオフォーラム(CV F)プログラム・抄録集, 2002, p.73	1-7
A	JP 6-56623 A(花王株式会社) 1994.03.01 (ファミリーなし)	1-7
A	WO 92/06947 A1(PULITZER ITALIANA S.R.L.) 1992.04.30, & AU 9185482 A & EP 552186 A1	1-7
P Y	WO 03/097026 A1(日本製薬株式会社) 2003.11.27, & AU 2003235360 A1	1-7
P Y	WO 03/097027 A1(日本製薬株式会社) 2003.11.27, & AU 2003235363 A1	1-7
P Y	JP 2003-292450 A(比企 直樹) 2003.10.15 (ファミリーなし)	1-7

様式 PCT/ISA/210 (第 2 ページの続き) (2004 年 1 月)

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 K	47/44	(2006.01)	A 6 1 K	47/44		
A 6 1 K	31/045	(2006.01)	A 6 1 K	31/045		
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

Fターム(参考) 4C076 AA16 BB21 CC16 CC50 DD08F DD09F DD46F DD68F EE27 EE52A
 FF12 FF16 FF55 GG44
 4C085 HH17 JJ03 KA16 KA36 KA40 KB41 KB42 KB72 KB93 LL05
 4C206 AA01 AA02 CA14 KA01 MA03 MA05 MA42 MA76 NA03 NA05
 NA20 ZA66 ZC80

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	含薄荷醇的制剂		
公开(公告)号	JPWO2005000361A1	公开(公告)日	2006-10-19
申请号	JP2005511070	申请日	2004-06-28
申请(专利权)人(译)	日本製薬株式会社		
[标]发明人	濱脇 智度 片岡 洋介 磯田 貴子		
发明人	濱脇 智度 片岡 洋介 磯田 貴子		
IPC分类号	A61K49/00 A61K9/10 A61K47/14 A61K47/26 A61K47/34 A61K47/44 A61K31/045 A61P1/00 A61P43/00 A61B1/273 A61B1/31 A61K9/107		
CPC分类号	A61B1/2736 A61B1/31 A61K9/1075 A61K31/045 A61K47/14 A61K47/24 A61K47/26 A61K47/44 A61K49/00 A61P1/00 A61P43/00		
FI分类号	A61K49/00.Z A61K9/10 A61K47/14 A61K47/26 A61K47/34 A61K47/44 A61K31/045 A61P1/00 A61P43/00.105		
F-TERM分类号	4C076/AA16 4C076/BB21 4C076/CC16 4C076/CC50 4C076/DD08F 4C076/DD09F 4C076/DD46F 4C076/DD68F 4C076/EE27 4C076/EE52A 4C076/FF12 4C076/FF16 4C076/FF55 4C076/GG44 4C085/HH17 4C085/JJ03 4C085/KA16 4C085/KA36 4C085/KA40 4C085/KB41 4C085/KB42 4C085/KB72 4C085/KB93 4C085/LL05 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/CA14 4C206/KA01 4C206/MA03 4C206/MA05 4C206/MA42 4C206/MA76 4C206/NA03 4C206/NA05 4C206/NA20 4C206/ZA66 4C206/ZC80		
优先权	2003186493 2003-06-30 JP		
其他公开文献	JP4459167B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

已知L-薄荷醇控制平滑肌收缩。为了在实践中将L-薄荷醇用作消化道内窥镜检查中的消化道收缩抑制剂，需要提供一种制剂，其中含L-薄荷醇的制剂保持稳定且透明或几乎不发白在生产之后的时间，并且在管理中几乎没有起泡。在本发明中，在含有平均粒径小于100nm的L-薄荷醇乳液的消化道中进一步添加消泡剂以抑制平滑肌收缩或蠕动收缩。因此，可以获得长时间保持稳定，具有高透光率并且在填充到容器中时产生少量泡沫并且喷射到目标区域以抑制收缩的配方，以便于在内窥镜检查中观察该区域消化道等

