

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-539123

(P2016-539123A)

(43) 公表日 平成28年12月15日(2016.12.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 1 6 0
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く		

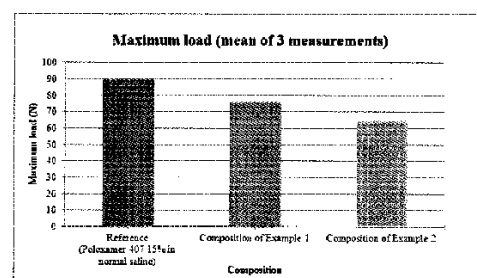
(21) 出願番号	特願2016-533197 (P2016-533197)	(71) 出願人	505400004 コスモ・テクノロジーズ・リミテッド アイルランド 2 ダブリン サー ジョ ン ロジャーソンズ キー リバーサイド 2
(86) (22) 出願日	平成26年11月18日 (2014.11.18)	(74) 代理人	110001243 特許業務法人 谷・阿部特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成28年7月20日 (2016.7.20)	(72) 発明者	ルイージ マリア ロンゴ イタリア アイ-20020 ミラノ ラ イナーテ ヴィア シー. コロンボ 1 コスモ スパ内
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/074858	(72) 発明者	ルイージ モーロ イタリア アイ-20020 ミラノ ラ イナーテ ヴィア シー. コロンボ 1 コスモ スパ内
(87) 国際公開番号	W02015/075015		
(87) 国際公開日	平成27年5月28日 (2015.5.28)		
(31) 優先権主張番号	M12013A001927		
(32) 優先日	平成25年11月20日 (2013.11.20)		
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 内視鏡的粘膜切除術および／または内視鏡的粘膜下層剥離術において使用するためのエマルジョンまたはマイクロエマルジョン

(57) 【要約】

本発明は、内視鏡処置において、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物を提供するものであり、好ましくは、前記内視鏡処置は、病変が位置するエリアを持ち上げることにより、病変の切除を向上させ、および促進させる目的で、前記医薬組成物をヒトに投与する工程を含む。本明細書に開示の本発明は、内視鏡処置を行う方法を提供し、前記方法は、好ましくは、前記医薬組成物をエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態でヒトに投与する。本明細書に開示の本発明は、内視鏡処置に使用するキットも提供し、前記キットは、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物、内視鏡用注射針、注射器、およびその使用のための説明書を含む。

FIGURE 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物であって、

- (a) 水相、
 - (b) 油相、
 - (c) 少なくとも 1 つの界面活性剤、
 - (d) 少なくとも 1 つの逆感熱性ポリマー、
 - (e) 任意選択で、少なくとも 1 つの生理学的に許容される賦形剤
- を含み、

前記医薬組成物は、内視鏡処置における使用の助けとなり、クッションを形成するために標的組織に注入される医薬組成物。

10

【請求項 2】

前記組成物は、水中油型エマルジョンである、請求項 1 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

【請求項 3】

前記少なくとも一つの逆感熱性ポリマーは、組成物の重量に対して約 2 % 重量から約 30 重量%、好ましくは、組成物の重量に対して約 5 重量%から約 25 重量%、より好ましくは、組成物の重量に対して約 8 重量%から約 20 重量%の範囲の量で含まれる、請求項 1 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

【請求項 4】

前記少なくとも一つの逆感熱性ポリマーは、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロックコポリマー、好ましくは、ポロキサマーである、請求項 1 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

20

【請求項 5】

前記ポロキサマーは、ポロキサマー 124、ポロキサマー 188、ポロキサマー 237、ポロキサマー 338、ポロキサマー 407、好ましくは、ポロキサマー 188、ポロキサマー 407 または、ポロキサマー 188 とポロキサマー 407 の混合物から、選択される、請求項 4 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

【請求項 6】

前記油相は、少なくとも一つの親油性化合物を含む、請求項 1 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

30

【請求項 7】

前記少なくとも一つの親油性化合物は、アーモンド油、カノーラ油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、サフラワー油、ゴマ油、ダイズ油、およびその他同種のような天然油；パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸エチル、およびその他同種のような脂肪酸エステル；ミリスチンアルコール、オレイルアルコール、およびその他同種のような脂肪アルコール；ミリスチン酸、オレイル酸、パルミチン酸、およびその他同種のような脂肪酸；から選択される、請求項 6 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

40

【請求項 8】

前記親油性化合物は、ダイズ油および中鎖トリグリセリドから選択される、請求項 7 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

【請求項 9】

前記少なくとも一つの界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、イオン性界面活性剤、または、これらの混合物である、請求項 1 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

【請求項 10】

前記非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート 80、および、PEG-15 ヒドロキシステアラートから選択される、請求項 9 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジ

50

ンの形態で使用される医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記イオン性界面活性剤は、卵レシチン、卵レシチンからの水素化ホスファチジルコリン、大豆レシチン、および水素化大豆レシチンから選択される、請求項 9 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

【請求項 1 2】

さらに、少なくとも 1 つの補助界面活性剤を含む、請求項 1 ～ 1 1 の何れか一項に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記補助界面活性剤は、プロピレングリコール、グリセロール、およびオレイン酸ナトリウムから選択される、請求項 1 2 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

10

【請求項 1 4】

前記補助界面活性剤は、グリセロールとオレイン酸ナトリウムの混合物である、請求項 1 2 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

【請求項 1 5】

さらに、少なくとも 1 つの色素を含む、請求項 1 ～ 1 4 の何れか一項に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記少なくとも 1 つの色素は、生体色素、非生体色素、反応性色素、またはこれらの混合物である、請求項 1 5 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

20

【請求項 1 7】

前記色素は、ルゴール液、メチレンブルー、トルイジンブルー、クリスタルバイオレット、インジゴカルミン、コンゴーレッド、およびフェノールレッドから選択される、請求項 1 5 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記色素は、メチレンブルー、または、インジゴカルミンである、請求項 1 7 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

30

【請求項 1 9】

前記内視鏡処置は、胃腸管内視鏡中、好ましくは、ポリープ切除術、内視鏡的粘膜切除術（EMR）、および／または内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）中に行われる内視鏡的切除である、請求項 1 ～ 1 8 の何れか一項に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記内視鏡処置は、食道、胃、小腸、盲腸、結腸、S 状結腸、および／または直腸中において行われる、請求項 1 ～ 1 9 の何れか一項に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記内視鏡処置は、前記組成物をヒトに投与することを含む、請求項 1 ～ 2 0 の何れか一項に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

40

【請求項 2 2】

内視鏡処置における使用のためのキットであって、
a) 請求項 1 ～ 2 1 の何れか一項に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物、
b) 内視鏡用注射針、
c) 使用説明書、
を含むキット。

【請求項 2 3】

50

前記エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、アンプル、バイアル、ボトル、プレフィルドシリンジ中にパッケージされている、請求項 2 1 に記載の内視鏡処置における使用のためのキット。

【請求項 2 4】

前記エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、5 mL または 10 mL のプレフィルドシリンジ中にパッケージされている、請求項 2 2 に記載の内視鏡処置における使用のためのキット。

【請求項 2 5】

前記エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、10 mL、20 mL、または、50 mL のバイアル中または、10 mL、20 mL、または、50 mL のアンプル中にパッケージされている、請求項 2 2 に記載の内視鏡処置における使用のためのキット。

10

【請求項 2 6】

前記内視鏡用注射針は、12 ゲージから 35 ゲージ、好ましくは 15 ゲージから 30 ゲージ、より好ましくは 17 ゲージから 28 ゲージの範囲の針直径を有する、請求項 2 2 に記載の内視鏡処置における使用のためのキット。

【請求項 2 7】

前記内視鏡用注射針は、100 cm から 300 cm、好ましくは 120 cm から 260 cm、より好ましくは 140 cm から 250 cm の範囲の長さを有する、請求項 2 2 に記載の内視鏡処置における使用のためのキット。

20

【請求項 2 8】

前記内視鏡用注射針は、1.0 mm から 4.0 mm、好ましくは 1.5 mm から 3.0 mm、より好ましくは 1.8 mm から 2.5 mm の範囲の外径を有する、請求項 2 2 に記載の内視鏡処置における使用のためのキット。

【請求項 2 9】

前記内視鏡用注射針は、ポリマーまたはコポリマー、例えば、ポリエチレン (PE)、ポリプロピレン (PP)、ポリ塩化ビニル (PVC)、ポリカーボネート (PC)、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)、ポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリスチレン (PS)、ポリアミド (PA)、エポキシ樹脂、ポリウレタン、ポリエステル、ポリメタクリル酸メチル、および同種のものなど；ゴム、例えば、シリコーンゴム、天然ゴム、および同種のものなど；金属および金属合金、例えば、アルミニウム、チタン、鉄、クロム、ニッケル、モリブデン、ステンレス鋼、および同種のものなどを含むが、これだけに限らない群において選択される材料から構成される、請求項 2 2 に記載の内視鏡処置における使用のためのキット。

30

【請求項 3 0】

a) 注入管の本体にルアーロックコネクタで連結されているプラスチック製カテーテル、および、b) 収納可能な針、を含む、請求項 2 2 に記載の内視鏡処置における使用のためのキット。

【請求項 3 1】

エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物であって、

40

(a) 水相、

(b) 油相、

(c) 少なくとも 1 つの界面活性剤、

(d) 少なくとも 1 つの逆感熱性ポリマー、

(e) 任意選択で、少なくとも 1 つの色素と、任意選択で、少なくとも 1 つの生理学的に許容される賦形剤と、

を含む医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記組成物は、水中油型エマルジョンまたはマイクロエマルジョンである、請求項 3 1 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

50

【請求項 3 3】

前記少なくとも一つの逆感熱性ポリマーは、組成物の重量に対して約 2 % 重量から約 3 0 重量%、好ましくは、約 5 重量%から約 2 5 重量%、より好ましくは、組成物の重量に対して約 8 重量%から約 2 0 重量%の範囲の量で含まれる、請求項 3 1 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記少なくとも一つの逆感熱性ポリマーは、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロックコポリマー、好ましくは、ポロキサマーである、請求項 3 1 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記ポロキサマーは、ポロキサマー 1 2 4、ポロキサマー 1 8 8、ポロキサマー 2 3 7、ポロキサマー 3 3 8、ポロキサマー 4 0 7、好ましくは、ポロキサマー 1 8 8、ポロキサマー 4 0 7、または、ポロキサマー 1 8 8 とポロキサマー 4 0 7 の混合物から、選択される、請求項 3 4 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記油相は、少なくとも一つの親油性化合物を含む、請求項 3 1 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記少なくとも一つの親油性化合物は、アーモンド油、カノーラ油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、サフラワー油、ゴマ油、ダイズ油、およびその他同種のような天然油；パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸エチル、およびその他同種のような脂肪酸エステル；ミリスチンアルコール、オレイルアルコール、およびその他同種のような脂肪アルコール；ミリスチン酸、オレイル酸、パルミチン酸、およびその他同種のような脂肪酸；から選択される、請求項 3 6 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【請求項 3 8】

前記親油性化合物は、ダイズ油および中鎖トリグリセリドから選択される、請求項 3 7 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記少なくとも一つの界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、イオン性界面活性剤、または、これらの混合物である、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート 8 0、および、PEG-1 5 ヒドロキシステアラートから選択される、請求項 3 9 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記イオン性界面活性剤は、卵レシチン、卵レシチンからの水素化ホスファチジルコリン、大豆レシチン、および水素化大豆レシチンから選択される、請求項 4 0 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【請求項 4 2】

さらに、少なくとも一つの補助界面活性剤を含む、請求項 3 1 ~ 4 1 の何れか一項に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記補助界面活性剤は、プロピレングリコール、グリセロール、および、オレイン酸ナトリウムから選択される、請求項 4 2 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記補助界面活性剤は、グリセロールとオレイン酸ナトリウムとの混合物である、請求

10

20

30

40

50

項 4 3 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記少なくとも一つの色素は、ルゴール液、メチレンブルー、トルイジンブルー、クリスタルバイオレット、インジゴカルミン、コンゴレッド、およびフェノールレッドから選択される、請求項 3 1 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記少なくとも一つの色素は、メチレンブルー、または、インジゴカルミンである、請求項 4 5 に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【請求項 4 7】

前記エマルジョンまたはマイクロエマルジョンは向上した流動性を有する、請求項 1 ～ 2 1 または 3 1 ～ 4 6 の何れか一項に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記エマルジョンまたはマイクロエマルジョンは、標的組織に注入するためのカテーテル中を自由に流れることが出来る、請求項 1 ～ 2 1 または 3 1 ～ 4 7 の何れか一項に記載のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物と、内視鏡処置中の補助としてのその使用であって、それを標的組織に注入してクッションを形成する使用とに関する。より詳細には、本発明は、内視鏡処置を行う方法であって、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物を患者の標的組織に注入して、クッションを形成し、その後、クッションに、切除などの内視鏡的外科処置を任意選択で施すステップを含む方法に関する。

【背景技術】

【0002】

内視鏡検査は、侵襲手術を使用せずに、内視鏡と呼ばれる機器により身体の管腔器官または腔の内部を検査することを可能にする、診断および医療の処置である。内視鏡は、一般に診断目的に使用されるが、内視鏡処置中に小さな非侵襲性の外科的および非外科的介入を行うことができる。通常、小さな介入は、出血中の血管の焼灼、狭い食道の拡大、ポリープ、腺腫、および小さな腫瘍の除去、生検の実施、または異物の除去を含む。内視鏡は、専門医によって、例えば、胃腸管、気道、耳、尿路、女性生殖器系、ならびに、小切開により、通常、腹部または骨盤腔などの閉じた体腔（腹腔鏡）、関節内部（関節鏡）、および胸腔器官（胸腔鏡および縦隔鏡）の検査に使用される。内視鏡は、診断または治療の目的のために管腔器官または部分（膀胱、胃、腸、または食道のような）の内部を見えるようにするための照明が施されている通常光ファイバの柔軟なまたは固いチューブ状機器であり、一般に、機器（ピンセット、電気外科メス、内視鏡用注射針、またははさみのような）の通過を可能にする、または生検サンプルの取り出しを助ける 1 または複数のワーキングチャンネルを有する。それはその遠位部に適切なランプおよび画像装置を含み、それを、口、肛門、耳、鼻などの身体の生来からある開口を介して、または小さな外科的切開により挿入することができる。種々の身体器官または腔を内視鏡処置によって検査することができ、例えば、喉頭鏡、胸腔鏡、血管鏡、結腸鏡、腸鏡、S 状結腸鏡、直腸鏡、直腸肛門鏡、肛門鏡、関節鏡、鼻鏡、腹腔鏡、子宮鏡、脳鏡、腎盂鏡、食道鏡、気管支鏡、胃鏡、羊水鏡、膀胱鏡などのいくつかのタイプの内視鏡が存在する。

【0003】

特に、内視鏡処置は、診断目的および小さな外科的介入の双方のために胃腸管において広く適用されている。画像技術の発達した進歩により、内視鏡処置は、消化腔を覆う粘膜の正確な検査、ならびに小さいおよび大きい病理学的病変、例えば、炎症組織、ポリープ

10

20

30

40

50

、疑似ポリープ、鋸歯状病変、腺腫、潰瘍、形成異常、新生物発生前および新生物性形成物、腫瘍などの検出に使用することができる。さらに、胃腸管における内視鏡処置により、医者は、例えば、生検、および病理学的病変（ポリープ、腺腫、形成異常、バレット形成異常（Barrett's dysplasia）、新生物発生前および新生物性形成物、腫瘍）の除去を含む、小さい外科的または非外科的介入を行うことが可能になる。外科的介入としては、病理学的病変を除去するために胃腸管内視鏡において一般に使用される、内視鏡的粘膜切除術（EMR）および内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の2つの内視鏡的切除処置が挙げられる。これらの2つの技術は、胃腸管ポリープ、腺腫、形成異常（バレット形成異常など）、および最小リスクのリンパ節転移を含む初期癌の最小限侵襲処置に対し新たな選択肢を提供するものであった。EMRは、GI管の浅層（粘膜および粘膜下組織）に限られる固着または扁平の新生物を除去するために開発された内視鏡技術である。EMRは、2cm未満の病変の除去またはより大きな病変の断片的な除去に一般に使用される。EMRはまた、正確な病理学的病期分類のための切除標本の評価に重要な役割を果たす。ポリープ切除術とは対照的に、EMRは、粘膜下層に、流体薬剤、一般に正常生理食塩水（NS）溶液を注入することによって、筋層から病変を持ち上げるステップを含む。EMRはまた、正確な組織病理学的病期分類のための標本を得て、リンパ節転移のリスクを判断するのに役立つ。EMRは、腸壁粘膜下組織の中央またはより深い部分から切除することによって罹患粘膜の完全除去を容易にする。様々なEMR技術が記載されており、スネア切除に関する4つの方法が一般に使用されている：（1）注入および切断方法；（2）注入、持ち上げ、および切断方法；（3）キャップ補助付き（cap-assisted）EMR（EMRC）；および（4）結紮を伴うEMR（EMRL）。注入および切断技術は、粘膜下注入によるポリープ切除術としても既知であり、その簡易さのために近年広く使用されるようになってきている。患部粘膜を、粘膜下流体クッションを作製することによって筋層から持ち上げ、電気外科用スネアを使用して捕獲絞扼し、次いで、切除する。しかし、薄い粘膜下層への注入は、繊細な工程であり、注入した溶液は、すぐに消散する傾向があり、扁平かつ陥没した病変は、隆起した病変と比較して、スネアで捕獲するのが難しく、大きな、または厄介な位置の病変は、除去が困難な可能性がある（例えば、非特許文献1参照）。注入補助付き（injection-assisted）EMRは、大きな扁平の結腸ポリープに頻繁に使用される。

【0004】

内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）は、比較的新しい内視鏡的切除処置であり、特に、より大きな病変を除去するために開発された。電気外科メスを使用して、病変を粘膜下層に沿って直接切開すると、大きな病変でも一括で切除される。ESDはある種の癌の段階を治療する場合に従来の外科手術に取って代わると予想されてきたが、それは従来のEMRよりも穿孔および出血性合併症の割合が高いため、EMRよりも卓越した内視鏡技能および経験が必要である。これまでに様々な粘膜下注入溶液が開発され、EMR中の使用に十分であることが示されてきたが、より時間が掛かるESD処置の導入には、粘膜下層の切開中に切断ラインを識別するのに役立つように、より長時間持続する溶液が必要である（例えば、非特許文献1参照）。

【0005】

粘膜下注入の使用はEMRの成功に不可欠である。というのは、粘膜下クッションへの流体の注入は、スネアによる標的病変の捕獲の直前に、除去すべき組織の単離を容易にし、それによって、熱損傷ならびに穿孔および出血のリスクを減少させ、同時に、一括切除も容易にするからである。粘膜下注入は、EMR処置に重要な役割を果たすと考えられ、「理想的な」粘膜下注入溶液は、長時間持続性であり、かつ半球形を生じてスネアリングを容易にできるものであるべきである。さらに、粘膜下隆起を十分な高さにするには、ESD処置中の粘膜下切断の安全にとって重要である（例えば、非特許文献1参照）。

【0006】

注入補助付きEMRのための理想的な溶液は、安全、安価、非毒性、容易に入手可能、注入容易であるべきであり、それは、高い、長時間持続する粘膜下クッションとなり得る

ものであるべきである。切除された粘膜の除去によって生じた創傷の閉鎖を容易にするために創傷治癒特性も要求されるべきであり、ならびに、着色剤（色素など）を存在させると、粘膜下層の深さをより容易に識別することが可能になり、ESD中の過度の穿孔が回避されるであろう。この目的には正常生理食塩水溶液（NS）が一般に使用されているが、溶液が粘膜層を介してすぐに分散し、NSが周辺組織に吸収されるため、特に平面隆起した病変では、適切な粘膜下流体クッションの生成および所望の高さの維持が困難である（例えば、非特許文献1参照）。このため、長時間持続する処置において、および大きな扁平ポリープなどの大きな病変の除去において、溶液の粘膜下層への繰り返し注入が必要となり、結果として、内視鏡ユニットの使用者の操作が複雑になる。

【0007】

NSを用いた場合に生じる典型的な問題であるクッションの急速な消失を克服するために、過去十年間、溶液補助付き（solution-assisted）EMRでの使用に関していくつかのタイプの溶液が記載され、試験された。各タイプの溶液には、長所および欠点がある。例えば、ヒアルロン酸（HA）溶液は、粘膜下注入にとって最良の薬剤として報告された。HA溶液は、長時間持続する流体クッションとなり、高い成功率で一括切除し、穿孔による合併症発生率を低くすることを可能にする。さらに、HAは、細胞外マトリックスの生理学的成分なので、安全で非毒性である。HAの主な欠点はそのコストが高いことであり、それにより、ほとんどの内視鏡ユニットではそれを全く使用できない。高張デキストロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）のような他の溶液が試験され、記載されているが、組織損傷および炎症を引き起こすことが報告されている。最近調査された別の注入溶液はフィブリノゲン混合物（FM）溶液であるが、これは、高粘度を有し、長時間持続な粘膜下隆起をもたらす、そのため、病変ごとの注入回数が低減され、処置の時間が短縮され、さらに、FMは安価である。FMの主な欠点は、FMがヒト血清中の凝固タンパク質を細分化することによって得られ、肝炎または他のウイルスによる汚染があり得るため、ウイルスの伝播リスクの可能性があることである。上述のように、EMRおよびESDのための理想的な溶液はまだ開発されておらず、この分野における多くの研究が依然として進行中である。

【0008】

理想的には、HA溶液またはHPMC溶液などの粘稠溶液は、これらのポリマーにより配位された水が病変周囲の組織に拡散し散開する傾向が低いため、高くかつ長時間持続するクッションとなり得るので、内視鏡的切除処置の要件を満たすことができるであろう。しかし、HA溶液またはHPMC溶液などの粘稠溶液の使用は、注入器具を通して粘稠溶液を流すのが困難なため、処置においていくつかの障害をもたらす。実際に、胃腸管EMRおよびESD処置では、クッション形成溶液の注入は、内視鏡用注射針を使用して行われる。当技術分野で周知のように、内視鏡用注射針は、長さが最大約230cmであり得、かつ遠位注射針を有する内部注入管がスライド可能に配置されている比較的長いカテーテルを内部に含む器具である。近位作動ハンドルは、必要に応じて一方を他方に対して移動させるためにカテーテルおよび注入管に連結されている。注入管に入る流体は、ハンドル上のルーアーコネクタにより通常供給される。内視鏡用注射針器具は、内視鏡のワーキングチャンネルを通して注入部位に通常送達される。内視鏡ワーキングチャンネルの内腔を損傷から保護するために、器具を内視鏡に挿入する前に、遠位注射針をカテーテルの内腔に引っ込めるように注入針器具のハンドルを操作する。器具は内視鏡の内腔を通して移動するので、これは注射針の鋭先の露出を防ぐために重要である。内視鏡用注射針器具の遠位端部が注入部位に位置させたら、注射針をカテーテルの内腔から遠位に移動させるようにそのハンドルを再び操作する。最も遠位の位置まで進んだとき、注射針の露出部分は、約4~6mmの長さになる。注入部位を貫通した後、注射針のハンドルにルーアーロック固定連結された5mLから10mLのシリンジに通常収容されている溶液を、注入管および針を通して注入部位に送達する。

【0009】

内視鏡処置中に一般に使用される注射針および他の付属品、例えば、ポリープ切除術用

10

20

30

40

50

スネア、クリップ器具、生検鉗子などは、ワーキングチャンネルまたは操作チャンネルと通常呼ばれる、内視鏡の1または複数の特定のチャンネルを通過する。G I内視鏡で使用される内視鏡のタイプ（例えば、胃鏡、腸鏡、結腸鏡、十二指腸鏡、S状結腸鏡など）に応じて、ワーキングチャンネルの内径はかなり変わり得る。しかし、G I内視鏡で使用される最も一般的な内視鏡は、約2 mmから約5 mmの範囲の内径を備えたワーキングチャンネルを有する。一般に、内視鏡用付属品の製造業者は、それらをすべてのワーキングチャンネルに適合させられる外径を有する付属品を提供している。特に、内視鏡用注射針については、カテーテルの外径は、1.9 mmから2.3 mmの範囲にあり、したがって、内部注入管は外部カテーテルに収容されると考えられ、その内径は通常1 mm以下である。注入管の直径がこのように小さいと、溶液の流れに対する動的抵抗が高くなり、これは、粘稠溶液を使用した場合、より深刻で重要である。このため、EMRおよびESDに使用する粘稠溶液は、大抵、その使用前に希釈して、注射針を貫流できる溶液を作製する必要がある、高くかつ長時間持続するクッションとなるというそれらの特性が失われる。この問題を回避するために、ESDで使用するための、注入溶液を組織治療部位に送達するキットおよび方法が記載されている（例えば、特許文献1参照）。キットは、チャンバ、近位部分、および遠位部分を有するハウジングを含む。約10000 cP超の粘度を有する注入溶液が、チャンバ内に供給される。キットはまた、チャンバの近位部分内に移動して配置することができるプランジャを含み、プランジャは、近位端部分にシールを備える。キットには圧力計も備えられている。ハンドルがハウジングに接続されており、プランジャハンドルを有するプランジャ進入部材がそれに接続されている。プランジャ進入部材は、ハウジングと別個に設けられており、ハウジングの近位部分に操作可能な形で接続する構造になっている遠位部分を含む。キットはまた、ハウジングとは別に設けられており、かつハウジングの遠位部分に操作可能な形態で接続して注入溶液を受け入れることができる構造とされている近位端部分と、組織治療部位へ挿入できる構造とされている遠位端部分とを有する内側シャフトを含む。当業者なら認識するように、このような器具により、医師は、通常のシリンジを使用する場合よりもはるかに高い圧力を加えることが可能になり、したがって、10000 cP以上の粘度を有する高粘稠溶液を注入管に流すことが可能になる。さらに、注入溶液中に含有させるのに適した材料として、カルボキシメチルセルロース（CMC）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのメチルセルロース、細胞外マトリックスタンパク質、エラスチン、コラーゲン、ゼラチン、フィブリン、アガロース、ならびにアルギン酸塩、またはこれらの混合物が挙げられることが開示されている（例えば、特許文献1参照）。しかし、内視鏡検査中にこのような「高圧」生成器具を使用することは、当分野の専門家に好意的に受け入れられないことが分かっている。というのは、それが大きくて重く持ち運びにくく、それを適所に置く追加作業が必要となり、操作が難しく、したがって、それがEMRおよびESDの処置を複雑にするからである。

【0010】

これらの問題を克服するための別の試案が記載されており、EMRにおける精製済み逆感熱性ポリマーの使用が開示されている（例えば、特許文献2参照）。当技術分野で周知のように、逆感熱性ポリマーは、臨界ミセル濃度（CMC）を超える濃度で溶媒（水など）に溶解させると、溶液が温度と共に粘度の増大を示すことを意味する、逆特性の粘度を示す溶液を生じるポリマーである。特に、温度をCGT（臨界ゲル化温度）よりも上げた場合、ポリマーの溶液はCGC（臨界ゲル化濃度）より上でゲルを形成する。ゲル化は、ミセル構造の物理的な絡み合いおよびパッキングに起因し、これは可逆的であり、したがって、温度を臨界ゲル化温度よりも下げた場合、ゲルは液体形態に戻る。この種のポリマーは、当技術分野で周知であり、例えば、ポロキサマー（BASFからKolliphor（商標）の商標名で市販）およびポロキサミン（BASFからTetronic（商標）の商標名で市販）を含む。CGCを超える濃度のこれらのポリマーの水溶液は、室温で液体になり得、体温（すなわち、約37℃）まで加熱すると、ゲルを形成し得る。胃腸管粘膜切除用の内視鏡処置における精製済み逆感熱性ポリマーを含む組成物の使用が開示さ

10

20

30

40

50

れている（例えば、特許文献2参照）。Le G o o - e n d o（商標）と呼ばれる組成物は、精製済みポロキサマー237の水溶液である。精製特性の結果として実現される急速な可逆的液体ーゲル転移により、Le G o o - e n d o（商標）が、室温で液体であり、体温に加熱すると、EMR部位でカテーテルから出て初めてゲル化が可能になることが開示されている。急速な液体ーゲル転移を得るためには、精製済みポロキサマーの使用が必要であり、精製済みポロキサマーが、分子量の多分散性がより低いことを特徴とする精製済みポリマーの取得を目的とした精製処理によって得られたことが教示されている（例えば、特許文献2参照）。さらに、体温でゲルに転移する精製済み逆感熱性ポリマー溶液を、カテーテルを介して腸または胃に注入する方法の開発が必要であったことが開示されている（例えば、特許文献2参照）。克服された課題の中には、カテーテルは体内にある間に急速に体温に達するため、精製済み逆感熱性ポリマーが、所望のEMR部位に到達する前にカテーテル内でゲル化することになってしまうという課題がある。送達問題が、精製済み逆感熱性ポリマー溶液を充填したシリンジに接続された高圧針カテーテルを含む系により解決されたことが教示されており、ここでこの高圧針カテーテルは、手動（例えば、スクリュ）の電氣的または加圧ガス機構によってシリンジのプランジャに対して圧力を生じさせる投与器具（例えば、シリンジポンプ）の中に含まれた（例えば、特許文献2参照）。実際に、in vivoの例では、2匹のブタの結腸において、5mLシリンジを備えた23ゲージ硬化療法（sclerotherapy）針およびバルーン拡張器ガンを使用して、Le G o o - e n d o（商標）を用いて5回のEMRを行い、Le G o o - e n d o（商標）が、介入中、氷の上で保持されていたことが開示されている（例えば、特許文献2参照）。ポロキサマー注入直前にカテーテルを冷却するために生理食塩水が入っているシリンジも氷の上で保持された。当業者なら認識されるように、操作処置は、次の理由からかなり複雑である：特定の高圧針カテーテルの使用を必要とすること；精製済み逆感熱性ポリマー溶液を投与するためにシリンジのプランジャに対して圧力を生じさせる投与装置（例えば、シリンジポンプ）を必要とすること（例えば、特許文献2参照）。

【0011】

ポリープ切除術、内視鏡的粘膜切除術（EMR）、および内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）などの、胃腸管における介入内視鏡処置を行う方法であって、所定温度（例えば、体温）に反応して低粘度状態（例えば、液相）から高粘度状態（例えば、ゲル相）への相転移を特徴とするバルクまたはクッション材のヒトへの投与を含む方法が教示されている（例えば、特許文献3参照）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】国際公開第2011/103245A1号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2009/070793A1号パンフレット

【特許文献3】米国特許第7909809号明細書

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Uraoka et al., Drug Design, Development and Therapy 2008: 2 131-138

【非特許文献2】“Encyclopedia of Pharmaceutical Technology”, 3rd edition, Informa Healthcare

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

上述のように、内視鏡的粘膜切除術（EMR）および内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）のための理想的な組成物は、まだ開発されていない。HA（ヒアルロン酸）によって、長時間持続する粘膜下クッションとなり得る粘稠溶液得られ、HAは安全かつ非毒性であ

るが、それは非常に高価であることが既知である。H P M C および C M C などのセルロース誘導体は、安価であり、これらの溶液は、長時間持続する粘膜下クッションとなり得る。しかし、それらの粘度のために、それらを注射針中に流し込むには、シリンジポンプなどの特定の器具が必要であり、したがって、それらは注入が困難で厄介であることが既知である。

【0015】

ポロキサマーおよびポロキサミンなどの逆感熱性ポリマーは安価であり、これらの溶液は、体温でゲル化するその能力のおかげで、長時間持続する粘膜下クッションとなり得る。しかし、所望の効果を 얻するには、このようなポリマーが、臨界ゲル化濃度（C G C）に等しいまたは超える、すなわち、溶液からゲルへの相転移が生じる濃度を超える濃度で溶液に含有される必要があることが当技術分野では既知である。したがって、このようなポリマーは、組成物の重量に対して15重量%に等しいまたは超える（すなわち、C G C を超える）量で既知の溶液に通常含有され、それ故、溶液の粘度が高すぎて、それらを手動で注入することが不可能になり、シリンジポンプの使用が必要とされ、これは内視鏡医にとっては明らかな短所である。したがって、高い、長時間持続する粘膜下クッションを得る上で有効であり、一方、シリンジポンプなどの高圧生成投与装置を使用する必要なしで、内視鏡用注射針を通して手動で注入可能な、内視鏡的切除処置において使用するための組成物が必要である。

【課題を解決するための手段】

【0016】

本明細書に開示の本発明は、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物と、内視鏡処置、好ましくは胃腸管内視鏡処置におけるその使用とを提供する。

【0017】

本明細書に開示の本発明は、内視鏡処置における使用のためのエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物であって、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーおよび少なくとも1つの生理学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0018】

前記内視鏡処置は、好ましくは、胃腸管内視鏡中に行われる粘膜の内視鏡的切除、より好ましくは、ポリープ切除術、内視鏡的粘膜切除術（E M R）、および／または内視鏡的粘膜下層剥離術（E S D）である。

【0019】

本発明によれば、前記胃腸管内視鏡は、好ましくは、食道、胃、および／もしくは小腸（十二指腸、空腸、回腸）において、盲腸において、結腸において、S状結腸において、ならびに／または直腸において行われる。

【0020】

本明細書に開示の本発明は、内視鏡処置を行う方法であって、前記方法が、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物をヒトに投与するステップを含み、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の前記医薬組成物が、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーおよび少なくとも1つの生理学的に許容される賦形剤を含む、方法を提供する。本発明によれば、前記内視鏡処置は、好ましくは、胃腸管内視鏡中に行われる粘膜の内視鏡的切除、より好ましくは、ポリープ切除術、内視鏡的粘膜切除術（E M R）、および／または内視鏡的粘膜下層剥離術（E S D）である。

【0021】

前記胃腸管内視鏡は、好ましくは、食道、胃、および／もしくは小腸（十二指腸、空腸、回腸）において、盲腸において、結腸において、S状結腸において、ならびに／または直腸において行われる。

【0022】

さらに、本明細書に開示の本発明は、内視鏡処置における使用のためのキットであって、前記キットが、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物、内視鏡用注射針、シリンジ、およびその使用説明書を含み、エマルジョンまたはマイクロエマル

ジョンの形態の前記医薬組成物が、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーを含み、前記内視鏡処置が、好ましくは、胃腸管内視鏡中に行われる粘膜の内視鏡的切除、より好ましくは、ポリープ切除術、内視鏡的粘膜切除術（EMR）、および／または内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）である、キットを提供する。

【0023】

より詳細には、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物を標的組織に注入して、クッションを形成し、その後、切除などの内視鏡的外科処置を任意選択で施すことができる。

【0024】

本明細書に引用する刊行物、特許、および特許出願はすべて、上記であろうと下記であろうと、参照によりそれらの全体が組み込まれている。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】実施例1および2による組成物の最大負荷（ニュートンで表示）を標準液と比較した図である。

【発明を実施するための形態】

【0026】

本発明者らは、内視鏡医師によって求められる特徴、好ましくは、安全、安価、毒作用なし、注入の容易さ、および高い、長時間持続する粘膜下クッションとなる能力という特徴を実現して、内視鏡処置、好ましくは、内視鏡的粘膜切除術（EMR）および／または内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）における使用のための革新的な医薬組成物を見出すために研究を行った。特に、流動性を向上させ、それ故、内視鏡処置において一般に使用される内視鏡用注射針を介した注入に対する抵抗を、当技術分野で既知の組成物よりも低減させたことを特徴とする、高い、長時間持続する粘膜下クッションを得る上で有効な組成物を見出すために多くの研究を行った。

【0027】

驚くべきことに、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーおよび任意選択で少なくとも1つの生理学的に許容される賦形剤を含むエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物が、単純な水溶液として配合された同様の組成物よりも流動性の向上を示すことを発見した。したがって、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーおよび少なくとも1つの生理学的に許容される賦形剤を含む、本明細書に開示の本発明によるエマルジョンかマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物を用いて得られた注入に対する抵抗は、単純な水溶液として配合された同様の組成物の注入に対する抵抗よりも低いことを発見した。流動性および注入に対する抵抗の試験は、実験室において同じ試験条件下で同じ内視鏡用注射針を使用して行った。実際に、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーおよび同じ補助成分を含有する同様の組成物を、両方の形態、すなわち、当技術分野で既知の単純な水溶液としての形態、および本発明のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンによる形態で配合した。驚くべきことに、本発明によるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の組成物の配合が、単純な水溶液の形態で配合した対応組成物よりも、内視鏡による注入システム（好ましくは、カテーテルおよび伸縮自在の針により構成）を通る流動性がより良好である最終組成物の取得につながることを発見した。したがって、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーおよび任意選択で少なくとも1つの生理学的に許容される賦形剤を含む、本明細書に開示の本発明によるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物が、容易に注入可能であるという顕著な利点を有し、これが、内視鏡医がそれらを単純な水溶液の形態で配合された対応組成物よりも小さな努力で注入できることを意味することを発見した。したがって、本明細書に開示の本発明によるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物の投与は、内視鏡用注射針による注入が手動でより容易に行い得るので、シリンジのプランジャに対して高圧を生じさせる特別な投与器具（例えば、シリンジポンプ）の使用を必要としない。

【0028】

さらに、単純な水溶液ではなくエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物の配合は、加熱時にゲル化するそれらの能力、すなわち、典型的な室温（例えば、約20～25℃）と体温（例えば、約37℃）との間の温度ギャップにより特に有用になり得るという特性に影響を及ぼさないことを発見した。当技術分野で周知のように、逆感熱性ポリマーは、適切な範囲の濃度、すなわち、臨界ゲル化濃度（CGC）を超える濃度で水に溶解させると、溶液が温度と共に粘度の増大を示すことを意味する、逆特性の粘度を示す溶液を生じるポリマーである。特に、温度を臨界ゲル化温度（CGT）よりも上げた場合、ポリマーの水溶液は臨界ゲル化濃度（CGC）より上でヒドロゲルを形成する。ゲル化は、ミセル構造の物理的な絡み合いおよびパッキングに起因し、これは可逆的であり、したがって、温度を臨界ゲル化温度よりも下げた場合、ゲルは液体形態に戻る。ここで、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーを含む、本明細書に開示の本発明によるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、単純な水溶液として配合された同様の組成物と同じゲル化性を有することを発見した。したがって、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーを含む、本明細書に開示の本発明によるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、単純な水溶液として配合された同様の組成物と同じ感熱性挙動を有する、つまり、本発明のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンに含有されている少なくとも1つの逆感熱性ポリマーが適切な濃度範囲内にある場合、本発明のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の組成物と単純な既知の水溶液として配合された組成物とのいずれも、室温（すなわち、約20℃～25℃）で液体であり、体温（すなわち、約37℃）に加熱するとゲルになることを発見した。本明細書に開示の本発明は、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物と、内視鏡処置、好ましくは胃腸管内視鏡処置におけるその使用とを提供する。

10

20

【0029】

本明細書に開示の本発明は、内視鏡処置における使用のためのエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物であって、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーおよび任意選択で少なくとも1つの生理学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0030】

好ましくは、内視鏡処置は、医薬組成物をヒトに投与して、病変除去をしたい粘膜表面において盛り上がったクッションを作製することにより、粘膜表面からの病変除去またはポリープおよび／もしくは腺腫および／もしくは癌の切開をさらに容易にするステップを含む。

30

【0031】

本明細書に開示の本発明はまた、内視鏡処置を行う方法であって、好ましくは、その方法が、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物をヒトに投与するステップを含み、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物が、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーを含む、方法を提供する。より詳細には、医薬組成物をヒトの標的組織に注入して、クッションを形成し、その後、切除などの内視鏡的外科処置を任意選択で施す。別の態様では、本明細書に開示の本発明は、内視鏡処置における使用のためのキットであって、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物、内視鏡用注射針、シリンジ、およびその使用説明書を含むキットを提供する。このようなキットの使用は、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーがCGC（臨界ゲル化濃度）に等しいまたは超える量で組成物に含有されている場合、特に有用である。

40

【0032】

好ましい実施形態によれば、内視鏡処置は、胃腸管内視鏡中に行われる内視鏡的切除処置である。実施形態によれば、内視鏡的切除処置は、ポリープ切除術である。別の実施形態によれば、内視鏡的切除処置は、内視鏡的粘膜切除術（EMR）である。さらなる別の実施形態によれば、内視鏡的切除処置は、内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）である。

【0033】

胃腸管内視鏡は、好ましくは、食道、胃、および／もしくは小腸（十二指腸、空腸、回

50

腸)において、盲腸において、結腸において、S状結腸において、ならびに／または直腸において行われる。

【0034】

本発明によれば、ポリープ切除術、内視鏡的粘膜切除術(EMR)、および／または内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は、胃腸管内視鏡中に粘膜病変、ポリープ、疑似ポリープ、扁平ポリープ、腺腫、鋸歯状病変、形成異常、バレット形成異常、新生物発生前および新生物性形成物、腫瘍の除去に使用される。

【0035】

実施形態によれば、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物を注入によりヒトに投与して、病理学的病変の影響を受けた粘膜表面において盛り上がったクッションを作製することにより、粘膜表面からのポリープおよび／または腺腫および／または癌などの病変の除去をさらに容易にする。

10

【0036】

本発明によれば、ポリープ切除術、内視鏡的粘膜切除術(EMR)、および／または内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)はまた、食道炎、びらん性食道炎、バレット食道(アブレーション処置などにおいて)、および／またはゾリンジャーエリソン症候群などの胃腸管の病理学的分泌過多症状の場合の病理学的小および／または形成異常的粘膜組織の除去に使用される。

【0037】

本発明によれば、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、油中水型エマルジョンもしくはマイクロエマルジョン、または水中油型エマルジョンもしくはマイクロエマルジョンであり得る。好ましい実施形態によれば、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、水中油型エマルジョンまたはマイクロエマルジョンである。

20

【0038】

実施形態によれば、内視鏡処置における使用のためのエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、

- (a) 水相；
- (b) 油相；
- (c) 少なくとも1つの界面活性剤；
- (d) 少なくとも1つの逆感熱性ポリマー；
- (e) 任意選択で、少なくとも1つの生理学的に許容される賦形剤を含む。

30

【0039】

別の実施形態によれば、内視鏡処置における使用のためのエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、

- (a) 水相；
- (b) 油相；
- (c) 少なくとも1つの界面活性剤；
- (d) 少なくとも1つの逆感熱性ポリマー；
- (e) 任意選択で、少なくとも1つの補助界面活性剤；
- (f) 任意選択で、少なくとも1つの生理学的に許容される賦形剤を含む。

40

【0040】

別の実施形態によれば、内視鏡処置における使用のためのエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の前記医薬組成物は、

- (a) 水相；
- (b) 油相；
- (c) 少なくとも1つの界面活性剤；
- (d) 少なくとも1つの逆感熱性ポリマー；

50

(e) 任意選択で、少なくとも1つの補助界面活性剤；
 (f) 少なくとも1つの色素；
 (g) 任意選択で、少なくとも1つの生理学的に許容される賦形剤を含む。

【0041】

別の実施形態によれば、内視鏡処置における使用のためのエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の前記医薬組成物は、

(a) 水相；
 (b) 油相；
 (c) 少なくとも1つの界面活性剤；
 (d) 少なくとも1つの逆感熱性ポリマー；
 (e) 任意選択で、少なくとも1つの補助界面活性剤；
 (f) 少なくとも1つの色素；
 (g) 任意選択で、胃腸管粘膜の上皮細胞に対する栄養活性を特徴とする少なくとも1つの薬剤；
 (h) 任意選択で、少なくとも1つの生理学的に許容される賦形剤を含む。

10

【0042】

別の実施形態によれば、内視鏡処置における使用のためのエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の前記医薬組成物は、

(a) 水相；
 (b) 油相；
 (c) 少なくとも1つの界面活性剤；
 (d) 少なくとも1つの逆感熱性ポリマー；
 (e) 任意選択で、少なくとも1つの補助界面活性剤；
 (f) 少なくとも1つの色素；
 (g) 任意選択で、胃腸管粘膜の上皮細胞に対する栄養活性を有することを特徴とする少なくとも1つの薬剤；
 (h) 任意選択で、少なくとも1つの治療剤；
 (i) 任意選択で、少なくとも1つの生理学的に許容される賦形剤を含む。

20

30

【0043】

別の実施形態によれば、本発明は、

(a) 水相；
 (b) 油相；
 (c) 少なくとも1つの界面活性剤；
 (d) 少なくとも1つの逆感熱性ポリマー；
 (e) 任意選択で、少なくとも1つの補助界面活性剤；
 (f) 任意選択で、少なくとも1つの色素；
 (g) 任意選択で、胃腸管粘膜の上皮細胞に対する栄養活性を有することを特徴とする少なくとも1つの薬剤；
 (h) 任意選択で、少なくとも1つの治療剤；
 (i) 任意選択で、少なくとも1つの生理学的に許容される賦形剤を含む、からなる、またはから本質的になるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物に関する。

40

【0044】

本明細書に開示の本発明によれば、医薬組成物の水相の主成分は、注入用水である。当技術分野で周知のように、注入用水は、塩および炭素不純物を含まない、かつ微生物および細菌性エンドトキシンを含まない高度に精製された蒸留水を意味する。注入用水は、化学物質および微生物の除去における蒸留と同等またはそれを上回る蒸留または精製工程に

50

よって精製された水であり、本明細書に開示の本発明のいくつかの実施形態では、水相は、塩化物、臭化物、ヨウ化物、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、およびその他同種のものを含むがこれらだけに限らない群から選択される1または複数の無機塩を、溶解した形で含むことができる。いくつかの実施形態では、水相は、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、乳酸塩、およびその他同種のものを含むがこれらだけに限らない群から選択される1または複数の有機塩を、溶解した形で含むことができる。上記の無機塩および有機塩の任意の混合物を使用して、適当な医薬組成物を形成するか、組成物のpHを適切な生体適合範囲に通常緩衝するか、またはそれが注入された場合に生物学的環境が要求する浸透圧を得ることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の医薬組成物の水相は、最終医薬組成物を低張にするような量の、1または複数の無機塩および／もしくは有機塩またはそれらの混合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の医薬組成物の水相は、最終医薬組成物を等張にするような量の、1または複数の無機塩および／もしくは有機塩またはそれらの混合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の医薬組成物の水相は、最終医薬組成物を高張にするような量の、1または複数の無機塩および／もしくは有機塩またはそれらの混合物を含むことができる。本明細書に開示の本発明によれば、無機塩および／もしくは有機塩またはそれらの混合物は、水相の重量に対して0重量%から5重量%、より好ましくは、水相の重量に対して0.1重量%から4重量%、非常により好ましくは、水相の重量に関して0.5重量%から3重量%の範囲の量で存在し得る。好ましい実施形態では、医薬組成物の水相は、溶解させた塩化ナトリウムを含有する。後者の実施形態によれば、塩化ナトリウムは、水相の重量に対して0重量%から5重量%、より好ましくは、水相の重量に対して0.1重量%から3重量%、非常により好ましくは、水相の重量に対して0.5重量%から2重量%の範囲の量で存在し得る。

【0045】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の医薬組成物の水相は、緩衝剤を含む。いくつかの実施形態では、緩衝剤は、リン酸緩衝剤である。いくつかの実施形態では、緩衝剤は、クエン酸緩衝剤である。いくつかの実施形態では、緩衝剤は、重炭酸緩衝剤である。好ましい実施形態では、緩衝剤は、pHを緩衝することができない1または複数の無機塩と共に添加されたリン酸緩衝剤である。後者の実施形態によれば、リン酸緩衝剤およびpHを緩衝することができない無機塩の濃度は、水相をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)にするような濃度である。当技術分野で周知のように、PBSは、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ならびに任意選択で塩化カリウムおよびリン酸カリウムを含有する水ベースの塩溶液であり；医療用途用のPBSは、等張液である、すなわち、その浸透圧モル濃度およびそのpHが人体のそれらと一致している。いくつかの組成物およびPBSの調製方法は、当技術分野で周知である。

【0046】

本明細書に開示の本発明によれば、医薬組成物のpH値は、約4.0から約9.0、より好ましくは約5.0から約8.0、非常により好ましくは約5.5から約7.5の範囲にある。本発明によれば、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物のpH値は、当技術分野で周知の一般技術、例えば、生理学的に許容される塩基および／または酸の添加などによって望ましい範囲内に調節することができる。

【0047】

本明細書に開示の本発明によれば、油相は、少なくとも1つの親油性化合物を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの親油性化合物は、アーモンド油、カノーラ油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、サフラワー油、ゴマ油、ダイズ油、およびその他同種のものを含むがこれらだけに限らない天然油の群において選択することができる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの親油性化合物は、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸エチル、およびその他同種のものを含むがこれらだけに限らない脂肪酸エステル群において選択することができる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの親油性化合物は、ミリスチンアルコール(myristic

t i c a l c o h o l)、オレイルアルコール、およびその他同種のものを含むがこれらだけに限らない脂肪アルコールの群において選択することができる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの親油性化合物は、ミリスチン酸、オレイル酸 (o l e y l a c i d)、パルミチン酸、およびその他同種のものを含むがこれらだけに限らない脂肪酸の群において選択することができる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの親油性化合物は、長鎖および／または中鎖トリグリセリドならびにその他同種のものなどのトリグリセリドの群において選択することができる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの親油性化合物は、ジグリセリドの群において選択することができる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの親油性化合物は、モノグリセリドの群において選択することができる。上記の親油性化合物のいずれの混合物も、適当な医薬組成物の形成に使用することができる。実施形態では、油相の親油性化合物は、ゴマ油である。別の実施形態では、油相の親油性化合物は、アーモンド油である。別の実施形態では、油相の親油性化合物は、中鎖トリグリセリドである。好ましい実施形態では、油相の親油性化合物は、ダイズ油である。

10

【0048】

本明細書に開示の本発明によれば、医薬組成物の油相は、医薬組成物の約0.001重量%から約20重量%、好ましくは、医薬組成物の約0.01重量%から約2重量%、より好ましくは、医薬組成物の約0.02重量%から約1重量%の範囲にある。好ましい実施形態によれば、油相は、組成物の重量に対して約0.01重量%から約0.5重量%の量で本発明の組成物に含有される。

20

【0049】

より好ましくは、油相は、組成物の重量に対して約0.08重量%または約0.16重量%の量で本発明の組成物に含有される。非常に好ましくは、油相は、組成物の重量に対して約0.02重量%または約0.05重量%または約0.1重量%の量で本発明の組成物に含有される。

【0050】

本明細書に開示の本発明によれば、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーを含有する。実施形態によれば、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーは、臨界ゲル化濃度 (C G C) に等しいまたは超える濃度で含まれる。この実施形態によれば、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、臨界ゲル化温度 (C G T)、すなわち、液体状態からゲル状態への転移が起こる温度によって特徴づけられる。

30

【0051】

別の実施形態によれば、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーは、臨界ゲル化濃度 (C G C) より低い濃度で含まれる。

【0052】

逆感熱性ポリマーの溶液のゲル形成能力は、溶液中でのポリマーの濃度が臨界ゲル化濃度 (C G C) に等しいまたは超えることを必要とし、温度を臨界ゲル化温度 (C G T) よりも上げた場合、ポリマーの溶液は臨界ゲル化濃度 (C G C) より上でゲルを形成する。臨界ゲル化温度 (C G T) は、逆感熱性ポリマーの濃度を変えることで調整することができる。これは、ポリマーの濃度が高いほど、臨界ゲル化温度 (C G T) が低くなることを意味する。組成物の調製において使用される逆感熱性ポリマーのタイプならびにその濃度は、C G T に影響を及ぼす。本明細書に開示の本発明によるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物の調製において、適切な逆感熱性ポリマーの選択およびそれらの濃度の選択は、体温より低い (すなわち、約37℃より低い) 場合に液体状態にあり、体温または体温を超える (すなわち、37℃または約37℃を超える) 温度に加熱するとゲルになる最終組成物を得るように行われ得る。本明細書に開示の本発明によるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物の良好な流動性のおかげで、組成物を、内視鏡用注射針を介して胃腸管の粘膜下層に手で容易に注入することができる。組成物が身体内の粘膜下部位に注入されると、それは自動的に体温 (すなわち、約37

40

50

℃) に加熱されて、液体からゲル形態に転移し、その粘度は大きく増大する。粘膜下層内部でのゲルの急速な形成は、感熱性ポリマーの濃度が臨界ゲル化濃度 (CGC) に等しいまたは超えた場合に起こり、長時間持続するクッションを生成し、これは内視鏡的切除処置が完了するのに十分な時間持続する。したがって、内視鏡医は、病変が扁平で、腸管または胃管腔へ突き出ていなくても、内視鏡検査中に見つかった粘膜病変の切除を容易に行うことができる。本明細書に開示の本発明によれば、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーは、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、例えば、ポロキサマー124、ポロキサマー188、ポロキサマー237、ポロキサマー338、ポロキサマー407、およびその他同種のものを含むがこれらだけに限らない群において選択することができる。上記の逆感熱性ポリマーのいずれの混合物も、適当な医薬組成物の形成に使用することができる。好ましい実施形態では、医薬組成物の逆感熱性ポリマーは、ポロキサマー188である。別の好ましい実施形態では、医薬組成物の逆感熱性ポリマーは、ポロキサマー407である。さらに、別の好ましい実施形態では、逆感熱性ポリマーは、ポロキサマー188とポロキサマー407との混合物を含む。

10

【0053】

本明細書に開示の本発明によれば、逆感熱性ポリマーの量は、医薬組成物の重量に対して約2%重量から約30重量%、より好ましくは、医薬組成物の重量に対して約5重量%から約25重量%、非常に好ましくは、医薬組成物の重量に対して約8重量%から約20重量%の範囲にある。

【0054】

実施形態によれば、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーは、CGC (臨界ゲル化濃度) に等しいまたは超える量で含有される。このような実施形態によれば、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーの濃度は、医薬組成物の重量に対して15重量%に等しいまたは超える。このような実施形態によれば、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーの濃度は、室温より高い (すなわち、約20℃~25℃より高い)、好ましくは、体温 (すなわち、約37℃) に近い臨界ゲル化温度 (CGT) を有するように選択する。上記の実施形態によれば、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物の好ましい臨界ゲル化温度 (CGT) は、45℃より低く、好ましくは10℃から43℃の間、より好ましくは20℃から40℃の間である。

20

【0055】

別の実施形態によれば、少なくとも1つの逆感熱性ポリマーは、CGC (臨界ゲル化濃度) より低い量で含有される。このような実施形態によれば、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、実験室試験条件において約40℃の温度まで、好ましくは、実験室試験条件において室温 (すなわち、約20~25℃) および体温 (すなわち、約37℃) の両方で液相状態にある。上記の実施形態によれば、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、40℃までの温度上昇、例えば、室温 (すなわち、約20~25℃) から体温 (すなわち、約37℃) への温度上昇などに反応して液相からゲル相に転移することはできない。

30

【0056】

本明細書に開示の本発明によれば、少なくとも1つの界面活性剤は、PEG-脂肪酸モノエステル界面活性剤、例えば、PEG-15ヒドロキシステアレート、PEG-30ステアレート、PEG-40ラウレート、PEG-40オレアート、およびその他同種のものなど；PEG-脂肪酸ジエステル界面活性剤、例えば、PEG-32ジオレアート、PEG-400ジオレアート、およびその他同種のものなど；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80、およびその他同種のものなど；ポリオキシエチレンアルキルエーテル、例えば、PEG-20セトステアリルエーテル、ポリオキシシル25セトステアリル、セトマクロゴール1000、およびその他同種のものなど；ソルビタン脂肪酸エステル界面活性剤、例えば、モノラウリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、およびその他同種のものなど；脂肪酸のプロピレングリコールエステル；脂肪酸のポ

40

50

リグリセロールエステル；ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、例えば、ポリオキシル 5 ヒマシ油、ポリオキシル 15 ヒマシ油、ポリオキシル 35 ヒマシ油、ポリオキシル 40 水素化ヒマシ油、およびその他同種のものなど；カプリロカプリル（caprylocapryl）ポリオキシル（polyoxyl）-8 グリセリド（glyceride）；ポリオキシルグリセリド、例えば、カプリロカプロイルポリオキシルグリセリド、ラウロイルポリオキシルグリセリド、オレオイルポリオキシルグリセリド、およびその他同種のもの、セテアレス 16、セテアレス 20、ステアレス（stearaeth）10、ステアレス 20、セテス 20、およびその他同種のものを含むがこれらだけに限らない非イオン性界面活性剤の群において選択することができる。上記の非イオン性界面活性剤のいずれの混合物も、適当な医薬組成物の形成に使用することができる。一実施形態では、非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート 80 である。好ましい実施形態では、非イオン性界面活性剤は、PEG-15 ヒドロキシステアラート（ポリオキシル-15-ヒドロキシステアラートとしても既知）である。

10

【0057】

本明細書に開示の本発明によれば、少なくとも 1 つの界面活性剤は、卵レシチン、卵レシチンからの水素化ホスファチジルコリン、大豆レシチン、水素化大豆レシチン、グリセロリン酸コリン、大豆リゾレシチン、リン脂質、水素化リン脂質、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその他同種のものを含むがこれらだけに限らないイオン性界面活性剤の群において選択することができる。上記のイオン性界面活性剤のいずれの混合物も、適当な医薬組成物の形成に使用することができる。上記のイオン性界面活性剤は、Lipoid（登録商標）の商標名で Lipoid（登録商標）から市販されている。一実施形態では、イオン性界面活性剤は、卵レシチンである。別の実施形態では、イオン性界面活性剤は、卵レシチンからの水素化ホスファチジルコリンである。別の実施形態では、イオン性界面活性剤は、大豆レシチンである。さらに、別の実施形態では、イオン性界面活性剤は、水素化大豆レシチンである。

20

【0058】

本明細書に開示の本発明によれば、少なくとも 1 つの界面活性剤は、医薬組成物の重量に対して約 0.001 重量% から約 10 重量%、好ましくは、医薬組成物の重量に対して約 0.005 重量% から約 5 重量%、より好ましくは、医薬組成物の重量に対して約 0.01 重量% から約 2 重量% の範囲にある量で含有される。

30

【0059】

好ましい実施形態によれば、少なくとも 1 つの界面活性剤は、医薬組成物の重量に対して約 0.08 重量% または約 0.1 重量% または約 0.5 重量% または約 0.6 重量% の量で含有される。

【0060】

本明細書に開示の本発明の医薬組成物は、少なくとも 1 つの補助界面活性剤を含むことができる。補助界面活性剤は、界面活性剤との相乗作用により、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの分散相の小滴の界面張力を低下させ、系に対して安定効果をもたらすように作用するので、少なくとも 1 つの補助界面活性剤を、油相-界面活性剤-水相の混合物に添加することは有利である。本明細書に開示の本発明によるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物の調製において、少なくとも 1 つの補助界面活性剤は、低鎖および中鎖アルコール、例えば、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、およびその他同種のものなど；グリコール、例えば、プロピレングリコール、およびその他同種のものなど；ポリエチレングリコール、例えば、PEG 200、PEG 300、PEG 400、およびその他同種のものなど；DMSO；長鎖アルコール、例えば、セチルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、およびその他同種のものなど；グリセロール；低鎖エステル、例えば、酢酸エチル、乳酸エチル、およびその他同種のものなど；脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、およびその他同種のものなど；脂肪酸、例えば、オレイン酸、ミリスチン酸、およびその他同種のものなど；脂肪酸の塩、例えば、オレイン酸ナト

40

50

リウム、パルミチン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、およびその他同種のものなどを含むがこれらだけに限らない群において選択することができる。上記の補助界面活性剤のいずれの混合物も、適当な医薬組成物の形成に使用することができる。一実施形態では、補助界面活性剤は、プロピレングリコールである。別の実施形態では、補助界面活性剤は、グリセロールである。別の実施形態では、補助界面活性剤は、オレイン酸ナトリウムである。好ましい実施形態では、補助界面活性剤は、グリセロールとオレイン酸ナトリウムとの混合物である。

【0061】

本明細書に開示の本発明によれば、少なくとも1つの補助界面活性剤は、医薬組成物の重量に対して約0.00001重量%から約1重量%、好ましくは、医薬組成物の重量に対して約0.00005重量%から約0.05重量%、より好ましくは医薬組成物の重量に対して約0.0001重量%から約0.01重量%の範囲にある量で含有される。

10

【0062】

本明細書に開示の本発明の医薬組成物は、少なくとも1つの色素を含むことができる。色素は、内視鏡処置のための組成物において広く使用されている。特に、EMRおよびESD処置のための組成物では、色素は切除すべき病変と粘膜の下にある生理学的構造との辺縁を目立たせるのに有用であることから、内視鏡医は、除去しなければならない病変を容易に視覚化することができ、粘膜下層または筋組織を傷つけるリスクを低下させて、処置を行うことができる。色素は、内視鏡医が粘膜下層を直に見られるようにする機能を有し、その結果、外科手術処置がより安全になり、粘膜下層自体および外部粘膜壁などの粘膜の下を傷つけるリスクが低くなる。

20

【0063】

本明細書に開示の本発明による医薬組成物の調製において、少なくとも1つの色素は、生体色素（または吸収色素）、非生体色素（またはコントラスト色素）、および反応性色素から選択することができる。生体（または吸収）色素、例えば、ルゴール液およびメチレンブルーなどは、細胞膜を介して優先吸収または拡散により特定の上皮細胞タイプを識別するものである。非生体（またはコントラスト）色素、例えば、インジゴカルミンなどは、粘膜の間隙からしみこみ、表面トポグラフィおよび粘膜の凹凸を強調する。反応性色素、例えば、コンゴレッドおよびフェノールレッドなどは、特定の細胞構成物質と化学反応を起こして、pH指示薬と同種の色変化を生じる。本明細書に開示の本発明によれば、生体（または吸収性）色素は、ルゴール液、メチレンブルー、トルイジンブルー、クリスタルバイオレット、およびその他同種のものを含むがこれらだけに限らない群において選択することができる。本明細書に開示の本発明によれば、非生体（またはコントラスト）色素は、インジゴカルミンおよびその他同種のものを含むがこれらだけに限らない群において選択することができる。本明細書に開示の本発明によれば、反応性色素は、コンゴレッド、フェノールスルホンフタレイン、およびその他同種のものを含むがこれらだけに限らない群において選択することができる。上記の色素のいずれの混合物も、適当な医薬組成物の形成に使用することができる。好ましい実施形態によれば、少なくとも1つの色素は、メチレンブルーである。別の好ましい実施形態によれば、少なくとも1つの色素は、インジゴカルミンである。

30

40

【0064】

本明細書に開示の本発明によれば、少なくとも1つの色素は、医薬組成物の重量に対して約0.0001重量%から約0.2重量%、好ましくは、医薬組成物の重量に対して約0.0002重量%から約0.05重量%、より好ましくは、医薬組成物の重量に対して約0.0005重量%から約0.01重量%の範囲にある量で含有される。非常に好ましくは、少なくとも1つの色素は、組成物の重量に対して約0.001重量%または0.002重量%の量で本発明の組成物に含有される。

【0065】

本明細書に開示の本発明の医薬組成物は、胃腸管粘膜の上皮細胞に対する栄養活性を有することを特徴とする少なくとも1つの薬剤を含むことができる。栄養薬剤は、細胞の増

50

殖、分化、および生存を促進することができる物質である。ポリープ切除術などの胃腸管内視鏡切除処置では、EMRおよびESDの後、縫合は通常行われない。言い換えれば、病変が処置のうちの1つにより除去されたならば、粘膜は縫合されず、創傷は開いたままであり、そのため、創傷の治癒は自然になされなければならない。この意味で、医薬組成物は外科的創傷をより速く閉鎖し治癒するために細胞の増殖および分化を促進して、創傷治癒に肯定的な有益効果を与え得るので、胃腸管粘膜の上皮細胞に対する栄養活性を有することが分かっている少なくとも1つの薬剤を本発明による医薬組成物に組み込むことは有利になり得るであろう。

【0066】

本明細書に開示の本発明によるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物の調製において、胃腸管粘膜の上皮細胞に対する栄養活性を有することを特徴とする少なくとも1つの薬剤は、アミノ酸およびその塩、例えば、アルギニン、グルタミン、グルタミン酸、シトルリン、プロリン、システイン、およびその他同種のものなど；短鎖脂肪酸（SCFA）およびその塩、例えば、酢酸およびその塩、プロピオン酸およびその塩、酪酸およびその塩、ならびにその他同種のものなど；炭水化物、例えば、ブドウ糖、フルクトース、ガラクトース、スクロース、マルトース、ラクトース、およびその他同種のものなど；ポリアミンおよびその塩、例えば、プトレシン（putrescine）、スペルミジン、スペルミン、およびその他同種のものなど；脂肪酸およびその塩、例えば、オレイン酸およびその塩、リノール酸およびその塩、ミリスチン酸（myristic acid）およびその塩、ステアリン酸およびその塩、ならびにその他同種のものなど；ビタミン、例えば、ビタミンA、ビタミンB₂、ビタミンC、ビタミンD、およびその他同種のものなどを含むがこれらだけに限らない群において選択することができる。胃腸管粘膜の上皮細胞に対する栄養活性を有することを特徴とする上記薬剤のいずれの混合物も、適当な医薬組成物の形成に使用することができる。一実施形態では、胃腸管粘膜の上皮細胞に対する栄養活性を有することを特徴とする少なくとも1つの薬剤は、酪酸ナトリウムである。別の実施形態では、胃腸管粘膜の上皮細胞に対する栄養活性を有することを特徴とする少なくとも1つの薬剤は、ビタミンB₂ナトリウムである。好ましい実施形態では、胃腸管粘膜の上皮細胞に対する栄養活性を有することを特徴とする少なくとも1つの薬剤は、グルタミン酸である。

【0067】

本明細書に開示の本発明によれば、胃腸管粘膜の上皮細胞に対する栄養活性を有することを特徴とする少なくとも1つの薬剤は、医薬組成物の重量に対して約0.01重量%から約5重量%、好ましくは、医薬組成物の重量に対して約0.05重量%から約3重量%、より好ましくは、医薬組成物の重量に対して約0.1重量%から約2重量%の範囲にある量で含有される。

【0068】

本明細書に開示の本発明の医薬組成物は、少なくとも1つの治療剤を含むことができる。本明細書に開示の本発明によるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物の調製において、少なくとも1つの治療剤は、抗生物質、例えば、ペニシリン、セファロスポリン、アミノグリコシド、マクロライド、リファマイシン、メトロニダゾール、およびその他同種のものなど；非ステロイド系抗炎症剤、例えば、ケトロラックおよびその塩、インドメタシン、ピロキシカム、ケトプロフェンおよびその塩、メタミゾールおよびその塩、ならびにその他同種のものなど；ステロイド系抗炎症剤、例えば、コルチゾール、プレドニゾロンおよびそのエステル、メチルプレドニゾロン（methylprednisolone）およびそのエステル、トリアムシノロンアセトニド、ベタメタゾンおよびそのエステル、ならびにその他同種のものなど；局所麻酔剤、例えば、リドカインおよびその塩、メピバカインおよびその塩、ブプバカイン（bupivacaine）およびその塩、ならびにその他同種のものなど；血管収縮剤、例えば、エピネフリンおよびその塩、ノルエピネフリンおよびその塩、ならびにその他同種のものなどを含むがこれらだけに限らない群において選択することができる。上記の治療剤のいずれの混合物も、適当

な医薬組成物の形成および特定の治療効果の実現に使用することができる。実施形態では、少なくとも1つの治療剤は、塩酸リドカインなどの局所麻酔剤である。別の実施形態では、少なくとも1つの治療剤は、塩酸エピネフリンなどの血管収縮剤である。さらに、別の実施形態では、本明細書に開示の本発明による医薬組成物は、少なくとも1つの局所麻酔剤および少なくとも1つの血管収縮剤、例えば、塩酸リドカインおよび塩酸エピネフリンなどを含む。

【0069】

さらに、少なくとも1つの生理学的に許容される賦形剤を、本明細書に開示の本発明による医薬組成物に添加して、適切な特徴および安定性を備えた、内視鏡処置で使用するための最終組成物を得ることができる。例を挙げると、少なくとも1つの生理学的に許容される賦形剤は、抗酸化剤、キレート剤、防腐剤、抗菌剤、生体接着性を備えたポリマー、およびその他同種のものから選択することができる。

【0070】

本明細書に開示の本発明のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、当技術分野で周知の一次包装構成で包装することができる。適切な一次包装タイプは、アンプル、バイアル、ボトル、プレフィルドシリンジ、およびその他同種のものを含むがこれらだけに限らない群において選択することができる。ある実施形態では、本明細書に開示の本発明のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、5 mLまたは10 mLのプレフィルドシリンジ中に包装する。好ましい実施形態では、本明細書に開示の本発明のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、10 mL、20 mL、または50 mLのバイアル中に包装する。別の好ましい実施形態では、本明細書に開示の本発明のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、10 mL、20 mL、または50 mLのアンプル中に包装する。本明細書に開示の本発明のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、内視鏡または胃鏡のワーキングチャンネルへの挿入に適した内視鏡用注射針によって投与する。実施形態では、溶液は、室温より低い温度、例えば10℃未満などで投与する。好ましい実施形態では、溶液は、2℃から8℃の範囲の温度で投与する。

【0071】

本明細書に開示の本発明の別の態様は、内視鏡処置における使用のためのキットであって、

- a) 本明細書に開示の本発明によるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物；
 - b) 内視鏡用注射針；
 - c) 使用説明書
- を含むキットを提供する。

【0072】

前記キットの製造において、本明細書に開示の本発明によるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、当技術分野で周知の一次包装構成で包装することができる。適切な一次包装タイプは、アンプル、バイアル、ボトル、プレフィルドシリンジ、およびその他同種のものを含むがこれらだけに限らない群において選択することができる。ある実施形態では、キットの製造において、本明細書に開示の本発明のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、5 mLまたは10 mLのプレフィルドシリンジ中に包装する。好ましい実施形態では、キットの製造において、本明細書に開示の本発明のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、10 mL、20 mL、または50 mLのバイアル中に包装する。別の好ましい実施形態では、キットの製造において、本明細書に開示の本発明のエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、10 mL、20 mL、または50 mLのアンプル中に包装する。本明細書に開示の本発明によるキットの製造において、適切な内視鏡用注射針は、12ゲージから35ゲージ、好ましくは15ゲージから30ゲージ、より好ましくは17ゲージから28ゲージの範囲の針直径を有することができる。本明細書に開示の本発明による

キットの製造において、適切な内視鏡用注射針は、100 cmから300 cm、好ましくは120 cmから260 cm、より好ましくは140 cmから250 cmの範囲の長さを有することができる。本明細書に開示の本発明によるキットの製造において、適切な内視鏡用注射針は、1.0 mmから4.0 mm、好ましくは1.5 mmから3.0 mm、より好ましくは1.8 mmから2.5 mmの範囲の外径を有することができる。本明細書に開示の本発明によるキットの製造において、適切な内視鏡用注射針は、ポリマーまたはコポリマー、例えば、ポリエチレン（PE）、ポリプロピレン（PP）、ポリ塩化ビニル（PVC）、ポリカーボネート（PC）、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリスチレン（PS）、ポリアミド（PA）、エポキシ樹脂、ポリウレタン、ポリエステル、ポリメタクリル酸メチル、および同種のものなど；ゴム、例えば、シリコーンゴム、天然ゴム、および同種のものなど；金属および金属合金、例えば、アルミニウム、チタン、鉄、クロム、ニッケル、モリブデン、ステンレス鋼、および同種のものなどを含むがこれだけに限らない群において選択される材料から構成することができる。上記の材料のいずれの組合せも、適当な内視鏡用注射針の形成に使用することができる。本明細書に開示の本発明によるキットの製造に適している内視鏡用注射針は、市場で容易に見つけることができ、例を挙げると、適切な注射針は、Cook（登録商標）Acuject（登録商標）可変注射針、Cook（登録商標）Injectaflo（登録商標）可変注射針、Boston Scientific（登録商標）Interject（登録商標）注射療法針カテーテル、G-Flex（登録商標）注射針、Endo-Flex（登録商標）硬化療法針、ConMed（商標）Click-Tip（商標）注射針、Medi-Globe（登録商標）Injectra（登録商標）注射針、Olympus（登録商標）Injector Force Max（商標）、US Endoscopy（商標）Articulator（商標）注射針、US Endoscopy（商標）Vari-Safe（商標）注射針、Kimberly-Clark（商標）注射針カテーテル、および同種のものを非限定的に含む市販の注射針から選択することができる。

10

20

【0073】

本発明の好ましい用途において、本明細書に開示の本発明によるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物は、内視鏡的切除処置において、

- a) ある量のエマルジョンをその一次容器からシリンジによって吸引する、
- b) 適切な量のエマルジョンを、表層にある粘膜層の直下に、内視鏡のワーキングチャンネルに挿入された内視鏡用注射針によって注入する、
- c) 適所に入った際に、厚みをほとんど有さないゲルクッションから数mmの厚みを有するゲルクッションになる数mlの量の液体を、粘膜下層に配置する（depose）ことにより使用される。

30

【0074】

粘膜表面の高さを注入組成物で操作することにより、内視鏡医は、病変が扁平で、腸管、食道、または胃管腔へ突き出ていなくても、内視鏡処置の実施中に見つかった粘膜病変の切除を容易に行うことができるようになる。ゲルクッション中に色素を存在させると、内視鏡医が粘膜の下構造（例えば、粘膜下層および粘膜筋板（muscularis mucosa））を視覚化する助けとなり、それによって、切除処置を行う内視鏡医が構造を損傷させるリスクが低下する。実際、色素のおかげで、彼はクッションの腔と粘膜の最下部との間が識別できるようになる。粘膜表面から病変を除去すると、最下部に穴が生じ、これは治癒されなければならないものである。本明細書に開示の本発明による医薬組成物中に、胃腸管粘膜の上皮細胞に対する栄養活性を特徴とする薬剤を存在させることは、粘膜の創傷の治癒を加速させることを目的とする。本明細書に開示の本発明によるエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの形態の医薬組成物の注入量により作製されたクッションの持続性は、十分長く、それにより、正常生理食塩水溶液を使用した際に通常行われるように組成物を数分毎に再注入する必要なしに、内視鏡的切除処置の実施が可能になる。

40

50

【0075】

(定義)

本明細書における「一実施形態」、「実施形態」、および類似表現への言及は、記載の実施形態が特定の態様、特徴、構造、または特性を包含し得ることを示す。さらに、このような句は、必ずではないが、本明細書の他の部分で言及する同様の実施形態を指す。さらに、特定の態様、特徴、構造、または特性を実施形態と関連して記載する場合、明示的に記載されていてもいなくても、態様、特徴、構造、または特性に他の実施形態が影響を及ぼすまたは関連することは当業者の知識の範囲内にある。

【0076】

単数形「1つ(a、an)」および「その(the)」は、文脈上そうでないとする明白な指示がない限り、複数の言及を包含する。したがって、例えば、「化合物」への言及は、複数のそのような化合物を包含する。特許請求の範囲がいずれの任意選択の構成要素も除くように起草され得ることにさらに留意されたい。したがって、この記載は、特許請求の範囲の構成要素の列挙に関連して、「ただ」、「のみ」などの排他的用語の使用、または「消極的」制限の使用について先行詞として働くことを意図している。

【0077】

用語「および／または」は、アイテムのいずれか、アイテムの任意の組合せ、またはこの用語が関係しているアイテムすべてを意味する。

【0078】

用語「含む」、「有する」、「包含する」、および「含有する」は、非制限的(open-ended)用語(すなわち、「包含するがこれらだけに限らない」を意味する)と解釈され、用語「から本質的になる(consist essentially of、consisting essentially of)」または「からなる(consist of、consisting of)」に対してサポートを提供すると考えられる。

【0079】

用語「から本質的になる」は、本発明の基礎的かつ新規な特徴物(ならびに任意選択で生理学的に許容される賦形剤および／またはアジュバント)に物質的に影響を及ぼす他の構成要素を包含しないことを意味するセミクローズドの用語と解釈すべきである。

【0080】

用語「からなる」は、クローズドの用語と解釈される。

【0081】

PEG: ポリエチレングリコール。

【0082】

本明細書に別段の指示がない限り、用語「約」は、個々の構成要素、組成物、または実施形態の機能性の点で均等である列挙した範囲に近接する値、例えば、重量パーセンテージを包含することを意図する。

【0083】

あらゆる目的のために、特に、記載の説明を提供する点で、本明細書に列挙したすべての範囲がまた、あらゆる可能な部分範囲ならびにその部分範囲の組合せ、ならびに範囲を作る個々の値、特に整数値を網羅することを当業者なら認識されよう。列挙した範囲は、範囲内の各特定値、整数、小数、または恒等数を包含する。

【0084】

メンバーをマーカッシュグループなどの普通の方式でグループ化する場合、本発明が、総じてリストしたグループ全体だけでなく、グループの個々の各メンバーおよび主グループのすべての可能なサブグループも網羅することを当業者なら認識されよう。さらに、すべての目的のために、本発明は、主グループだけでなく、グループメンバーの1または複数を欠いた主グループも網羅する。したがって、本発明は、列挙したグループのメンバーのうちのいずれかまたは複数の明確な除外を想定するものである。したがって、条件は開示のカテゴリまたは実施形態のうちのいずれにも適用することができ、それによって、列

10

20

30

40

50

挙した構成要素、種、または実施形態のうちのいずれかまたは複数が、例えば、明確な否定的限定において使用されるように、そのようなカテゴリまたは実施形態から除外され得る。

【0085】

用語「エマルジョン」は、2つの不混和性液体（慣例により、油および水といわれる）から構成され、一方が他方の全体にわたって微細な小滴として均一に分散している不均一調製物を指す。小滴として存在する相は、分散相、分散された相、または内相と呼ばれ、支持液体は、連続相または外相として既知である。エマルジョンは、連続相が水かまたは油かに応じて、水中油型（ o/w ）または油中水型（ w/o ）として便宜上分類される。複合エマルジョンは、2つの分散された相を生じるように既存のエマルジョンを再乳化することによって油および水から調製されるがこれも製薬の対象でもある。油中水中油型（ $o/w/o$ ）タイプの複合エマルジョンは、水球自体が、分散された油球を含有している w/o 型エマルジョンであり、これに対して、水中油中水型（ $w/o/w$ ）エマルジョンは、内および外の水相が油で分離されているものである。「マイクロエマルジョン」は、界面活性剤分子の界面膜により安定化されている、油および水の熱力学的に安定で透明（または半透明）な分散液である。界面活性剤は、純粋でも混合物でもよく、または中鎖アルコールなどの補助界面活性剤と組み合わせられていてもよい。マイクロエマルジョンは、その透明性、低粘性、およびより根本的な熱力学的安定性、および自然発生的に形成される能力により普通のエマルジョンと容易に区別される。しかし、膨潤ミセル（約 $10 \sim 140 \text{ nm}$ ）のサイズと微細エマルジョン小滴（約 $100 \sim 600 \text{ nm}$ ）のサイズとの間の境界線は明確には定義されていないものの、マイクロエマルジョンは非常に変化を起こしやすい系であり、マイクロエマルジョン小滴は1秒の何分の1かのうちに消失する可能性があり、一方、別の小滴が系のどこか他のところで自然発生的に生じる。「エマルジョン」および「マイクロエマルジョン」の上記の定義は、非特許文献2から取り入れた。

【0086】

用語「内視鏡的粘膜切除術」（EMR）は、GI管の浅層（粘膜および粘膜下組織）に限定される固着または扁平の新生物を除去するために開発された内視鏡技術を指す。用語「内視鏡的粘膜剥離術」（ESD）は、より大きな病変の除去のために特に開発された内視鏡技術を指す。

【0087】

「内視鏡用注射針」は、「注射針」または「注射針カテーテル」または「内視鏡用注射針カテーテル」の名称でも知られるがこれは、長さが最大約 230 cm であり得、かつ遠位注射針を有する内部注入管がスライド可能に配置されている比較的長いカテーテルを内部に含む器具である。通常、近位作動ハンドルは、必要に応じて一方を他方に対して移動させるためにカテーテルおよび注入管に連結されている。針は、通常収納可能である。注入管に入る流体は、ハンドル上のルーアコネクタにより通常供給される。内視鏡用注射針器具は、内視鏡のワーキングチャネルを通して注入部位に通常送達される。内視鏡ワーキングチャネルの内腔を損傷から保護するために、器具を内視鏡に挿入する前に、遠位注射針をカテーテルの内腔に引っ込めるように注入針器具のハンドルを操作する。器具は内視鏡の内腔を通して移動するので、これは注射針の鋭先の露出を防ぐために重要である。内視鏡用注射針器具の遠位端部が注入部位に位置させたら、注射針をカテーテルの内腔から遠位に移動させるようにそのハンドルを再び操作する。最も遠位の位置まで進んだとき、注射針の露出部分は、約 $4 \sim 6 \text{ mm}$ の長さになる。

【0088】

「粘度」は、流れに対する液体または半固体の抵抗を定義するものである。液体または半固体の流れは、粘度によって、またはより正確には剪断粘度 η によって説明される。流体の剪断粘度は、隣接層が異速度で互いに平行に移動した場合の剪断流れに対する抵抗を表す。粘度測定の共通単位は、パスカル秒（ $\text{Pa} \cdot \text{s}$ ）、ポアズ（P）、および cP（センチポアズ）である。

【0089】

「体温」は、身体プロセスによって生成され、保持される熱のレベルを指す。熱は、栄養素の代謝により身体内で生じ、放射、対流、および汗の蒸発を通して身体表面から失われる。熱の生成および喪失は、視床下部および脳幹で調節され、制御される。正常な成人の体温は、口で測定した場合、1日を通してわずかな変化が通常記録されるが、37℃である。

【0090】

「室温」(RT)は、所与の処置に使用されている環境にかかわらず周囲空気温度として通常定義される。より具体的には、周囲温度は、その性質上、この範囲内にはない場合があるので、これを20～25℃と定義する。通常、ステップをRTで行うことが求められているプロトコルでは、温度が18℃より下がらず、27℃を超えないことが必要である。

10

【0091】

本明細書で使用する「実験室試験条件において(の下で)」または「実験室条件において」または「実験室試験において」は、組成物の物理的・化学的特徴付けを行うために実験室試験において一般に使用される方法、装置、および機器などの*in vitro*条件を指す。この用語は、実験室において使用され、行われた方法、装置、および機器を指す。

【0092】

「臨界ゲル化濃度」(CGC)は、逆感熱性ポリマーの溶液に関しては、その濃度以上では溶液が温度上昇に反応して液相からゲル相に転移できる上記ポリマーの濃度である。

20

【0093】

「臨界ゲル化温度」(CGT)は、それより高い温度では、臨界ゲル化濃度に等しいまたは超える濃度で逆感熱性ポリマーを含有している溶液が、液相からゲル相に転移するような温度を表す。

【0094】

「ルゴール液」は、水中に元素のヨウ素およびヨウ化カリウムを含む溶液である。

【0095】

「cP」センチポアズは、粘度を評価するための単位である。

【0096】

次の実施例は、本発明のある態様および実施形態の例示のために挙げたものであり、本発明を限定するものではない。

30

(実験パート)

実施例1および2の医薬組成物を、以下について実験室で十分に研究し、特徴付けた：

- 流動性
- 粘度

両方の試験では、以下に詳述する組成物を有する、正常生理食塩水中にポロキサマー407を含む15%溶液を標準として使用した。

【0097】

【表1】

成分	g/100g
塩化ナトリウム	0.9000
ポロキサマー407	15.0000
注入用水	全体を100.0gにする量

40

【0098】

(流動性測定)

実施例1および2の組成物ならびに標準の組成物の流動性の測定を、以下のものから構成されるMelab(登録商標)Computer Aided Penetration Load Measuring Station Deka 8を使用して行った：

50

試験ユニット（s/n：DKA0304-1）、制御されたDC駆動装置および線形にガイドする線形目盛を備えた伝達ユニット、高精度ロードセル0-200N（s/n：2633563）、シリンジサポートおよびプランジャプッシャーサポートおよび測定電子機器。測定は、Olympus（登録商標）Injector Force Max（登録商標）内視鏡用注射針に接続された雄ルーロック取付具を備えた10mLシリンジを使用して行った（部品番号：NM-400U-0523、長さ：230cm、針直径：23ゲージ、針長さ：5mm）。測定前、試験する組成物および標準を5℃±3℃で維持した。流動性の測定は冷えた組成物を使用して行った。各組成物について、3つの測定値を記録した。次の表は、各試験組成物ならびに標準の最大負荷をニュートン表示で報告するものである（3つの測定値の平均）。

10

【0099】

【表2】

組成物	最大負荷(3つの測定値の平均) (N)
参考例(15%ポロキサマー407を含む正常生理食塩水)	90
実施例1の組成物	76
実施例2の組成物	65

20

【0100】

エマルジョンの形態の実施例1および実施例2の組成物は、注入に対してより低い抵抗を示し、そのため、ニュートン(N)で表示した、それらの最大負荷としての内視鏡用注射針を通る流動性は、参考例よりも良好であり、参考例よりも低い。実施例2の組成物が注入に対してより低い抵抗を示し、そのため、実施例1の組成物よりも流動性が良好であるということから、エマルジョンの油相の含有量を増加させた場合、効果が強調される。結果は図1に示してある。

【0101】

(粘度測定)

実施例1および2による医薬組成物の粘度を、3つの異なる温度で実験室条件において測定した：T=25℃、T=30℃、およびT=37℃。測定は、Brookfield Small Sample Adapter（商標）器具を装備したBrookfield LVDV-III Ultra Programmable Rheometer（商標）を使用して行った。Brookfield Small Sample Adapter（商標）は、ウォータージャケットに組み込まれたサンプルチャンバを備えており、それにより、正確な温度制御が循環型恒温水槽により実現された。測定については、粘度値に応じて、2つの異なるスピンドルを使用した：低粘度値（T=25℃およびT=30℃で記録）では、Brookfield（商標）スピンドルN. 31を使用し；高粘度値（T=37℃で記録）では、Brookfield（商標）スピンドルN. 25を使用した。

30

40

【0102】

溶液の粘度を下記の表に報告する：

【0103】

【表 3】

組成物	粘度 (cP)		
	25℃での 粘度	30℃での 粘度	37℃での 粘度
参考例 (15%ポロキサマー407 を含む正常生理食塩水)	27.2	31.3	1220.3
実施例1の組成物	27.1	31.6	1236.7
実施例2の組成物	27.3	31.5	1243.7

10

【0104】

参考例の液ならびに実施例1および実施例2の組成物は、実験室条件において体温（すなわち、37℃）に加熱すると、約27cPの粘度を有する液体状態から1000cP超の粘度を有するゲル状態に移行して、ゲル形成能力を示した。実施例1および実施例2の組成物中の油相の存在は、逆感熱性ポリマー溶液の特徴的な可逆的ゲル化性を変えない。

【実施例】

【0105】

（実施例1）

【0106】

20

【表 4】

成分	g/100g
メチレンブルー	0.0010
塩化ナトリウム	0.9000
ポロキサマー40	15.0000
ダイズ油	0.0800
グリセロール	0.0025
卵レシチン	0.0120
オレイン酸ナトリウム	0.0003
注入用水	全体を100.0gにする量

30

【0107】

組成物の製造を以下に記載する（最終組成物は10.00kgとする）：

- スターラを備えた適切な容器に、注入用水約8000mLを装入し；次いで、塩化ナトリウム90.00gを添加する。完全に溶解するまで、混合物を攪拌下で維持する。得られた溶液を5℃から10℃の範囲の温度に冷却し；次いで、ポロキサマー407の1500.00gを攪拌下で添加する。完全に溶解するまで、混合物を攪拌下で維持する。
- スターラを備えた適切な容器に、注入用水約181mLを装入し；温度を80℃に上げる。卵レシチン1.20g、グリセロール0.25g、オレイン酸ナトリウム0.03gを攪拌下で添加する。完全に均一になるまで、スターラを操作し；次いで、ダイズ油8.00gを添加する。均一のエマルジョンが得られるまで、混合物を攪拌下でT=80℃で維持する。次いで、エマルジョンを30℃より低い温度に冷却する。
- ステップb)で得られたエマルジョンを、ステップa)で得られた混合物に攪拌下で添加する。次いで、メチレンブルー0.10gを攪拌下で添加する。均一になるまで、混合物を攪拌下で維持する。
- ステップc)の混合物のpHを測定し、必要に応じて、それを5.0～7.0の範囲内にする。
- 注入用水を添加して、混合物を最終重量の10.00kgにする。
- 最終組成物を0.45μmフィルタを通してろ過し、ゴムキャップおよびアルミニウ

40

50

ム環で冠される 20 mL バイアルに充填する。バイアルを 121℃で 20 分間滅菌する。

【0108】

(実施例 2)

【0109】

【表 5】

成分	g/100g
メチレンブルー	0.0010
塩化ナトリウム	0.9000
ポロキサマー407	15.0000
ダイズ油	0.1600
グリセロール	0.0050
卵レシチン	0.0240
オレイン酸ナトリウム	0.0006
注入用水	全体を100.0gにする量

10

【0110】

組成物を、実施例 1 に記載したのと同様のプロセスにより得た。

【0111】

(実施例 3)

【0112】

【表 6】

成分	g/100g
メチレンブルー	0.0010g
塩化ナトリウム	0.9000g
L-グルタミン酸	1.0000g
ポロキサマー188	18.000g
ダイズ油	0.1600g
グリセロール	0.0050g
卵レシチン	0.0240g
オレイン酸ナトリウム	0.0006g
水酸化ナトリウム	pHを5.0から7.0の範囲内にする量
注入用水	全体を100.0gにする量

30

【0113】

組成物の製造を以下に記載する（最終組成物は 10.00 kg とする）：

- a) スターラを備えた適切な容器に、注入用水約 6000 mL を装入し；次いで、塩化ナトリウム 90.00 g を添加する。完全に溶解するまで、混合物を攪拌下で維持する。得られた溶液を 5℃から 10℃の範囲の温度に冷却し；次いで、ポロキサマー 188 の 1800.00 g を攪拌下で添加する。完全に溶解するまで、混合物を攪拌下で維持する。
- b) スターラを備えた適切な容器に、注入用水約 181 mL を装入し；温度を 80℃に上げる。卵レシチン 2.40 g、グリセロール 0.50 g、オレイン酸ナトリウム 0.06 g を攪拌下で添加する。完全に均一になるまで、スターラを操作し；次いで、ダイズ油 16.00 g を添加する。均一のエマルジョンが得られるまで、混合物を攪拌下で T = 80℃で維持する。次いで、エマルジョンを 30℃より低い温度に冷却する。
- c) ステップ b) で得られたエマルジョンを、ステップ a) で得られた混合物に攪拌下で添加する。次いで、メチレンブルー 0.10 g および L-グルタミン酸 100.00 g を攪拌下で添加する。均一になるまで、混合物を攪拌下で維持する。

40

50

d) ステップ c) の混合物の pH を測定し、10%の NaOH を含む注入用水を添加して、それを 5.0～7.0 の範囲にする。

e) 注入用水を添加して、混合物を最終重量の 10.00 kg にする。

f) 最終組成物を 0.45 μm フィルタを通してろ過し、ゴムキャップおよびアルミニウム環で冠される 20 mL バイアルに充填する。バイアルを 121℃で 20 分間滅菌する。

【0114】

(実施例 4)

【0115】

【表 7】

化合物	g/100g
メチレンブルー	0.0010
塩化ナトリウム	0.9000
ポロキサマー188	10.0000
ダイズ油	0.1600
グリセロール	0.0050
卵レシチン	0.0240
オレイン酸ナトリウム	0.0006
注入用水	全体を100.0gにする量

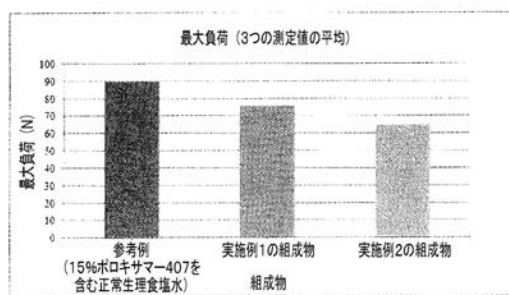
10

20

【0116】

組成物を、実施例 3 に記載したのと同様のプロセスによりを得た。

【図 1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/074858

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L24/00 A61L24/04 A61K49/00 ADD.		
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) A61L A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	King Gustav ET AL: "The Influence of Emulsifying Agents and of Lipid Soluble Drugs on the Fractional Removal Rate of Lipid Emulsions from the Blood Stream of the Rabbit", 31 August 1975 (1975-08-31), pages 134-144, XP055130811, Retrieved from the Internet: URL: http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1600-0773.1975.tb00830.x/asset/j.1600-0773.1975.tb00830.x.pdf?v=1&t=hxx69bp1&s=9797b9565b0f32ffd600c1d919398a64cddeb032 [retrieved on 2014-07-22] abstract page 136, paragraph 1 table 1 ----- -/--	1,2,4-9, 11-13, 19-21, 31,32, 34-43, 47,48
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 3 December 2014		Date of mailing of the international search report 10/12/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cadamuro, Sergio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/074858

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 494 957 A1 (INST MATERIA MEDICA CAMS [CN]) 5 September 2012 (2012-09-05) examples 2,7 -----	1-14, 19-21, 31-44, 47,48
X	WO 00/78301 A1 (KUHNIL PHARM CO LTD [KR]; LEE HYUK KOO [KR]; JIN JI YOUNG [KR]; CHO HO) 28 December 2000 (2000-12-28) claims 1-7 -----	1-6, 10-12, 19-21, 31-36, 39-42, 47,48
X	WO 93/18852 A1 (YISSAM RESEARCH DEV COMPANY OF [IL]) 30 September 1993 (1993-09-30) examples 14,16 table VI -----	1-16, 19-21, 31-36, 39-44, 47,48
X	US 2005/220831 A1 (JORSAL STEEN B [AU] JORSAL STEEN BOYE [AU]) 6 October 2005 (2005-10-06) paragraphs [0002], [0070] claims 1,2,21-25 -----	1-9,15, 16, 19-21, 31-39, 47,48
X	POLYMEROS D ET AL: "Comparative performance of novel solutions for submucosal injection in porcine stomachs: An ex vivo study", DIGESTIVE AND LIVER DISEASE, W.B. SAUNDERS, GB, vol. 42, no. 3, 1 March 2010 (2010-03-01), pages 226-229, XP026901163, ISSN: 1590-8658, DOI: 10.1016/J.DLD.2009.05.018 [retrieved on 2009-07-09] abstract -----	1-48
X	FERNANDEZ-ESPARRACH G ET AL: "Efficacy of a reverse-phase polymer as a submucosal injection solution for EMR: a comparative study (with video)", GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, ELSEVIER, NL, vol. 69, no. 6, 1 May 2009 (2009-05-01), pages 1135-1139, XP026082052, ISSN: 0016-5107, DOI: 10.1016/J.GIE.2008.07.032 [retrieved on 2009-01-18] abstract -----	1-48

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/074858

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2494957	A1	05-09-2012	AU 2010312021 A1	21-06-2012
			CA 2779166 A1	05-05-2011
			CN 102048688 A	11-05-2011
			CN 102686217 A	19-09-2012
			EP 2494957 A1	05-09-2012
			JP 2013509361 A	14-03-2013
			JP 2014133764 A	24-07-2014
			KR 20120091257 A	17-08-2012
			KR 20140041952 A	04-04-2014
			US 2012308616 A1	06-12-2012
			WO 2011050739 A1	05-05-2011

WO 0078301	A1	28-12-2000	AT 327741 T	15-06-2006
			AU 5574200 A	09-01-2001
			CA 2377614 A1	28-12-2000
			CN 1356896 A	03-07-2002
			DE 60028384 T2	16-05-2007
			EP 1202719 A1	08-05-2002
			ES 2261210 T3	16-11-2006
			JP 2003502363 A	21-01-2003
			KR 20010039671 A	15-05-2001
			US 6743436 B1	01-06-2004
			WO 0078301 A1	28-12-2000

WO 9318852	A1	30-09-1993	AT 182485 T	15-08-1999
			AU 670443 B2	18-07-1996
			CA 2132210 A1	30-09-1993
			DE 69325796 D1	02-09-1999
			DE 69325796 T2	09-03-2000
			DK 0630286 T3	29-11-1999
			EP 0630286 A1	28-12-1994
			ES 2134850 T3	16-10-1999
			GR 3031623 T3	31-01-2000
			IL 101241 A	20-11-1997
			JP 3323499 B2	09-09-2002
			JP H07504848 A	01-06-1995
			US 6007826 A	28-12-1999
			WO 9318852 A1	30-09-1993

US 2005220831	A1	06-10-2005	NONE	

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	47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K	47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K	47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 P	41/00	(2006.01)	A 6 1 P 41/00
A 6 1 B	17/94	(2006.01)	A 6 1 B 17/94

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

(72)発明者 エンリコ フリモンティ
イタリア アイー 2 0 0 2 0 ミラノ ライナーテ ヴィア シー. コロンボ 1 コスモ スパ
内

(72)発明者 アレッサンドロ レピシ
イタリア アイー 1 0 1 2 3 トリノ ヴィア アッカデミア アルベルティナ 1 0

Fターム(参考) 4C076 AA17 BB21 CC50 DD09F DD21U DD37A DD38F DD41A DD45A DD46A
DD49U DD57U DD60U DD61U DD63F EE23A EE53A
4C160 KK03 KK06 KK16

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2016539123A5	公开(公告)日	2017-12-28
申请号	JP2016533197	申请日	2014-11-18
[标]申请(专利权)人(译)	科斯默技术有限公司		
申请(专利权)人(译)	科斯莫技术Rimitetsudo		
[标]发明人	ルイージマリアロンゴ ルイージモーロ エンリコフリモンティ アレッサンドロレピシ		
发明人	ルイージ マリア ロンゴ ルイージ モーロ エンリコ フリモンティ アレッサンドロ レピシ		
IPC分类号	A61K9/107 A61K47/34 A61K47/44 A61K47/14 A61K47/24 A61K47/10 A61K47/12 A61K47/22 A61K47/04 A61K47/18 A61K47/20 A61P41/00 A61B17/94		
CPC分类号	A61K49/006 A61L24/001 A61L24/046 A61L2300/442 A61L2400/06 C08L71/02 A61K9/0019 A61K9/107 A61K9/1075 A61K47/10 A61K47/22 A61L24/0005 A61L31/06 A61L31/14 A61K9/113 A61K49/18 A61B1/018 A61B1/273 A61J1/05 A61J1/06 A61M5/007 A61M5/178 A61M5/329 A61M39/10		
FI分类号	A61K9/107 A61K47/34 A61K47/44 A61K47/14 A61K47/24 A61K47/10 A61K47/12 A61K47/22 A61K47/04 A61K47/18 A61K47/20 A61P41/00 A61B17/94		
F-TERM分类号	4C076/AA17 4C076/BB21 4C076/CC50 4C076/DD09F 4C076/DD21U 4C076/DD37A 4C076/DD38F 4C076/DD41A 4C076/DD45A 4C076/DD46A 4C076/DD49U 4C076/DD57U 4C076/DD60U 4C076/DD61U 4C076/DD63F 4C076/EE23A 4C076/EE53A 4C160/KK03 4C160/KK06 4C160/KK16		
优先权	102013902209516 2013-11-20 IT		
其他公开文献	JP6483686B2 JP2016539123A		

摘要(译)

本发明提供了用于内窥镜手术，优选地所述内窥镜手术的乳剂或微乳剂形式的药物组合物，所述药物组合物包括向人施用所述药物组合物，目的在于通过增加其面积来改善和促进病变的切除。病变位于。本文公开的本发明提供了一种用于执行内窥镜检查程序的方法，所述方法优选地包括将乳剂或微乳剂形式的药物组合物给予人。本文公开的本发明还提供了用于内窥镜手术的试剂盒，所述试剂盒包括乳液或微乳液形式的药物组合物，内窥镜注射针，注射器及其使用说明书。