

(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2016-540754  
(P2016-540754A)

(43) 公表日 平成28年12月28日(2016.12.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A61K 47/10 (2006.01)	A61K 47/10	4C076
A61K 9/10 (2006.01)	A61K 9/10	4C160
A61K 47/04 (2006.01)	A61K 47/04	4C161
A61K 47/44 (2006.01)	A61K 47/44	
A61K 47/14 (2006.01)	A61K 47/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-533027 (P2016-533027)  
 (86) (22) 出願日 平成26年11月18日 (2014.11.18)  
 (85) 翻訳文提出日 平成28年7月20日 (2016.7.20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/074886  
 (87) 国際公開番号 W02015/075024  
 (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 M12013A001924  
 (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)

(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  
 (74) 代理人 110001243  
 特許業務法人 谷・阿部特許事務所  
 (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  
 (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

最終頁に続く

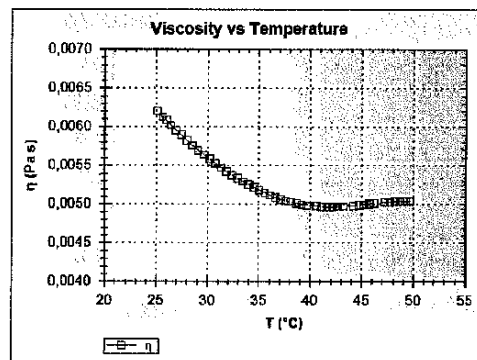
(54) 【発明の名称】 内視鏡的粘膜切除術および／または内視鏡的粘膜下層剥離術に使用するためのエマルジョンまたはマイクロエマルジョン

(57) 【要約】

本発明は、前記内視鏡処置での使用のために、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、前記内視鏡処置は、好ましくは、前記組成物をヒトに投与するステップを含むものである。

本発明で開示の発明は、内視鏡処置を行うための方法を提供するものであり、前記方法は、好ましくは、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ことを含む。

FIGURE 16



**【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、前記組成物はインピットロで約 40 の温度まで液相であり、

- (a) 水相と、
  - (b) 油相と、
  - (c) 少なくとも 1 種の界面活性剤と、
  - (d) 臨界ゲル化濃度 (CGC) 未満の量で含まれる、少なくとも 1 種の逆感熱性ポリマーと、
  - (e) 任意選択的に、少なくとも 1 種の生理学的に許容される賦形剤と
- を含み、

10

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。

**【請求項 2】**

前記組成物は、水中油型の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 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】**

前記組成物は、約 150 cP (センチポアズ) 未満、好ましくは約 100 cP (センチポアズ) 未満、より好ましくは約 50 cP (センチポアズ) 未満、さらにより好ましくは約 20 cP (センチポアズ) 未満の粘度を有する、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 4】**

前記粘度は、約 25 、約 30 および / または約 37 で測定されたものである、請求項 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で使用される医薬組成物。

**【請求項 5】**

前記少なくとも 1 種の逆感熱性ポリマーは、組成物の重量に対して約 15 重量% 未満、好ましくは約 2 重量% ~ 約 14.5 重量% の間、より好ましくは約 3 重量% ~ 約 12 重量% の間、さらにより好ましくは約 5 重量% ~ 約 11 重量% の間の量で含まれる、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。

30

**【請求項 6】**

前記少なくとも 1 種の逆感熱性ポリマーが、組成物の重量に対して約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%、または約 10 重量% 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 7】**

前記少なくとも 1 種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、好ましくはポロキサマーである、請求項 1 ~ 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で使用される医薬組成物。

**【請求項 8】**

前記少なくとも 1 種のポロキサマーは、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、およびポロキサマー 407 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。

40

**【請求項 9】**

前記少なくとも 1 種のポロキサマーは、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 の混合物である、請求項 8 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】**

前記ポロキサマーは、ポロキサマー 407 であり、これが組成物の重量に対して約 9 重量% の量で含有される、請求項 7 ~ 9 の何れか一項に記載のエマルジョンまたはマイクロ

50

エマルジョンの形態で使用される医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記ポロキサマーは、ポロキサマー 188 であり、これが組成物の重量に対して約 10 重量%の量で含有される、請求項 7 ~ 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 1 2】

前記ポロキサマーは、ポロキサマー 188 とポロキサマー 407 の混合物であり、このような混合物が組成物の重量に対して約 10 重量%の量で含有される、請求項 7 ~ 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。

10

【請求項 1 3】

前記油相は、少なくとも 1 種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。

【請求項 1 4】

前記少なくとも 1 種の親油性化合物は、アーモンド油、キャノーラ油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ペニバナ油、ゴマ油、大豆油などの天然油；パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸エチルなどの脂肪酸エステル；ミリスチン酸アルコール、オレイルアルコールなどの脂肪アルコール；ミリスチン酸、オレイル酸、パルミチン酸などの脂肪酸；長鎖および/または中鎖トリグリセリドなどのトリグリセリド；ジグリセリド、および、モノグリセリドから選択される、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。

20

【請求項 1 5】

前記少なくとも 1 種の親油性化合物は、中鎖トリグリセリドである、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 6】

前記少なくとも 1 種の親油性化合物は、天然油、好ましくは、ゴマ油、アーモンド油、および大豆油から選択される、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。

【請求項 1 7】

前記少なくとも 1 種の界面活性剤は、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。

30

【請求項 1 8】

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 ヒドロキシステアレートから選択される、請求項 1 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。

【請求項 1 9】

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添加ホスファチジルコリン、大豆レシチン、および、水素添加大豆レシチンから選択される、請求項 1 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 2 0】

さらに、少なくとも 1 種の補助界面活性剤を含む、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】

前記少なくとも 1 種の補助界面活性剤は、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 2 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で使用される医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記少なくとも 1 種の補助界面活性剤は、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 2 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

50

れる医薬組成物。

【請求項 23】

さらに、少なくとも 1 種の色素を含む、請求項 1 ~ 22 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 24】

前記少なくとも 1 種の色素は、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 23 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 25】

前記少なくとも 1 種の色素は、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 23 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 26】

前記少なくとも 1 種の色素は、メチレンブルー、または、インジゴカルミンである、請求項 25 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 27】

前記内視鏡処置は、消化管内視鏡検査、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処置である、請求項 1 ~ 26 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。

20

【請求項 28】

前記内視鏡処置は、食道、胃、小腸、盲腸、結腸、S 状結腸ならびに / または直腸で行われる、請求項 1 ~ 27 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 29】

前記内視鏡処置は、前記組成物を、ヒトに投与するステップを含む、請求項 1 ~ 28 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。

30

【請求項 30】

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) 水相と、
- (b) 油相と、
- (c) 少なくとも 1 種の界面活性剤と、
- (d) 少なくとも 1 種の逆感熱性ポリマーと、
- (e) 少なくとも 1 種の色素と、
- (f) 任意選択的に、少なくとも 1 種の生理学的に許容される賦形剤と

を含み、少なくとも 1 種の逆感熱性ポリマーは臨界ゲル化濃度 (CGC) 未満の量で含まれ、前記組成物は、インビトロで約 40 の温度まで液相である、医薬組成物。

40

【請求項 31】

前記医薬組成物は、水中油型の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 30 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 32】

前記組成物は、約 150 cP (センチポアズ) 未満、好ましくは約 100 cP (センチポアズ) 未満、より好ましくは約 50 cP (センチポアズ) 未満、さらにより好ましくは約 20 cP (センチポアズ) 未満の粘度を有する、請求項 30 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 33】

前記粘度は、約 25 、約 30 および / または約 37 で測定されたものである、請

50

求項 3 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 3 4】

前記少なくとも 1 種の逆感熱性ポリマーは、組成物の重量に対して約 1 5 重量%未満、好ましくは約 2 重量%～約 1 4 . 5 重量%の間、より好ましくは約 3 重量%～約 1 2 重量%の間、さらにより好ましくは約 5 重量%～約 1 1 重量%の間の量で含まれる、請求項 3 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 3 5】

前記少なくとも 1 種の逆感熱性ポリマーが、組成物の重量に対して約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%、または約 1 0 重量%の量で含まれる、請求項 3 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。

10

【請求項 3 6】

前記少なくとも 1 種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ポリマー、好ましくはポロキサマーである、請求項 3 0 ～ 3 5 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 3 7】

前記少なくとも 1 種のポロキサマーは、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、およびポロキサマー 4 0 7 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】

前記少なくとも 1 種のポロキサマーは、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 の混合物である、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で使用される医薬組成物。

20

【請求項 3 9】

前記ポロキサマーは、ポロキサマー 4 0 7 であり、これが組成物の重量に対して約 9 重量%の量で含有される、請求項 3 0 ～ 3 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の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記ポロキサマーは、ポロキサマー 1 8 8 であり、これが組成物の重量に対して約 1 0 重量%の量で含有される、請求項 3 0 ～ 3 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の医薬組成物。

30

【請求項 4 1】

前記ポロキサマーは、ポロキサマー 1 8 8 とポロキサマー 4 0 7 の混合物であり、このような混合物が組成物の重量に対して約 1 0 重量%の量で含有される、請求項 3 0 ～ 4 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の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記油相は、少なくとも 1 種の親油性化合物を含む、請求項 3 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 3】

前記少なくとも 1 種の親油性化合物は、アーモンド油、キャノーラ油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ベニバナ油、ゴマ油、大豆油などの天然油；パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸エチルなどの脂肪酸エステル；ミリスチン酸アルコール、オレイルアルコールなどの脂肪アルコール；ミリスチン酸、オレイル酸、パルミチン酸などの脂肪酸；長鎖および/または中鎖トリグリセリドなどのトリグリセリド；ジグリセリド、および、モノグリセリドから選択される、請求項 3 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。

40

【請求項 4 4】

前記少なくとも 1 種の親油性化合物は、中鎖トリグリセリドである、請求項 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で使用される医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記少なくとも 1 種の親油性化合物は、天然油、好ましくは、ゴマ油、アーモンド油、

50

および大豆油から選択される、請求項 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 6】

前記少なくとも 1 種の界面活性剤は、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 3 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 7】

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 ヒドロキシステアレートから選択される、請求項 4 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。

10

【請求項 4 8】

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添加ホスファチジルコリン、大豆レシチン、および、水素添加大豆レシチンから選択される、請求項 4 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 4 9】

さらに、少なくとも 1 種の補助界面活性剤を含む、請求項 3 0 ~ 4 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の医薬組成物。

【請求項 5 0】

前記少なくとも 1 種の補助界面活性剤は、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 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。

20

【請求項 5 1】

前記少なくとも 1 種の補助界面活性剤は、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 5 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 5 2】

前記少なくとも 1 種の色素は、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 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。

30

【請求項 5 3】

前記少なくとも 1 種の色素は、メチレンブルー、または、インジゴカルミンである、請求項 5 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。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

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、およびそれがクッションを形成するために標的組織に注入される内視鏡処置中の補助としてのその使用に関する。より詳細には、本発明は、後で任意選択的に、切除術などの内視鏡外科処置に供されるクッションを形成するために、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するステップを含む、内視鏡処置を行う方法に関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

内視鏡検査は、侵襲性外科手術を使用することなく、内視鏡と呼ばれる器具によって体の中空器官または腔の内部を調べることができる診断的および医学的手法である。内視鏡処置中に小さい、非侵襲性外科的および非外科的介入を行うことができるが、内視鏡検査は一般的に診断目的に使用される。典型的には、小さな介入は、出血している血管の焼灼、狭い食道の拡張、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

50

物の除去を含む。内視鏡検査は、例えば、消化管、気道、耳、尿路、女性生殖系、ならびに小さな切開を通して、通常は閉じている体腔、例えば、腹腔または骨盤腔（腹腔鏡検査）、関節の内部（関節鏡検査）および胸部の器官（胸腔鏡検査および縦隔鏡検査）を調べるために専門家によって使用される。内視鏡は、典型的には器具（鉗子、電子外科手術用ナイフ、内視鏡注入針またはハサミなど）の通過を可能にするまたは生検用試料の除去を容易にするための1または複数の作業チャンネルを有する、診断または治療目的で中空器官または部分の内部（膀胱、食道、胃または腸として）を可視化するための、通常照明される光ファイバー可撓性または剛性管状器具である。これは、その遠位部に適当なランプおよび撮像装置を含み、口、肛門、耳、鼻などの体の自然の穴を通して、または小さな外科的切開を通して挿入することができる。内視鏡処置によって調べることができる多種多様な体器官または腔を考慮すると、例えば、喉頭鏡、胸腔鏡、血管内視鏡、結腸鏡、小腸内視鏡、S状結腸鏡、直腸鏡、直腸鏡、肛門鏡、関節鏡、鼻鏡、腹腔鏡、子宮鏡、脳鏡、腎盂尿管鏡、食道鏡、気管支鏡、胃内視鏡、羊水鏡、膀胱鏡などの数種類の内視鏡が存在する。

10

20

30

40

50

#### 【0003】

特に、内視鏡処置は、診断目的と小さな介入の両方のために、消化管で広く適用されている。撮像技術の進歩により、内視鏡処置を使用して消化管腔を覆う粘膜を正確に調べ、小型および大型の病理学的病変、例えば、炎症組織、ポリープ、偽ポリープ、鋸歯状病変、腺腫、潰瘍、異形成、前新生物および新生物形成、腫瘍などを検出することができる。さらに、消化管での内視鏡処置によって、医師が、例えば、生検および病理学的病変（ポリープ、腺腫、異形成、パレット異形成、前新生物および新生物形成、腫瘍）の除去を含む小さな、外科的または非外科的介入を行うことが可能になる。外科的介入には、病理学的病変を除去するために消化管内視鏡検査で一般的に使用される2つの内視鏡的切除処置、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）が含まれる。これらの2つの技術は、消化管ポリープ、腺腫、異形成、パレット異形成およびリンパ節転位のリスクが最小限である早期がんの最小侵襲性の治療の新たな代替法を提供してきた。EMRは、GI管の浅層（粘膜および粘膜下層）に限定された固着性のまたは平坦な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は典型的には、2cmより小さい病変の除去またはより大きな病変の段階的な除去に使用される。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おいて重要な役割を果たす。ポリープ切除術と対照的に、EMRは流体剤、一般的には生理食塩水（NS）溶液を粘膜下層に注入することによって、筋層から病変を引き上げを伴う。EMRはまた、リンパ節転移のリスクを判定するために正確な組織病理学的病期分類のための標本を得るのにも有用である。EMRは、腸壁粘膜下層の中間または深い部分を通して切除することによって、罹患した粘膜の完全な除去を容易にする。種々のEMR技術が記載されており、スネア切除を含む4つの方法、（1）注入および切断法；（2）注入、引き上げおよび切断法；（3）キャップによって補助されるEMR（EMRC）；および（4）結紮を用いるEMR（EMRL）が広く使用されている。粘膜下層注入ポリープ切除術としても知られている注入および切断技術が、その単純さのために近年広く使用されるようになってきている。病気にかけた粘膜を、粘膜下層流体クッションを作製することによって筋層から引き上げ、電子外科手術用スネアを用いて捕捉し、括約し、次いで、切除する。しかしながら、薄い粘膜下層への注入は、慎重を要する工程である。注入された溶液が急速に消散する傾向があり、平坦なおよび凹んだ病変は突出した病原と比べてスネアで捕捉するのが困難であり、大きなまたは厄介な位置にある病変は除去することが困難なことがある（非特許文献1）。注入によって補助されるEMRは、大きく平坦な結腸ポリープに頻繁に使用されている。

#### 【0004】

比較的新しい内視鏡的切除処置である内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）は、とりわけより大きな病変を除去するために開発されてきた。病変を、電子外科手術用ナイフを用いて粘膜下層に沿って直接剥離し、さらに大きな病変の一塊切除を得る。ESDは、一定のがんの病期の治療において従来 of 外科手術に取って代わると予想されているが、これは従

来のEMRよりも高い割合の穿孔および出血性合併症を有するので、EMRよりも大きな内視鏡の技能および経験の度合いが要求される。これまでに、種々の粘膜下層注入溶液が開発されており、EMR中に使用する上で満足がいくものであることが示されているが、非常に長いESD処置を導入するには、粘膜下層の剥離中に切断線を確認するのを助けるためにより長持ちする溶液が必要である（非特許文献1）。

#### 【0005】

粘膜下層注入の使用は、EMRを成功させるのに必須である。流体を粘膜下層クッションに注入することによって、除去しようとする組織を、スネアによる標的病変の捕捉の直前に単離することが容易になり、それによって、一塊切除が容易になり、また熱傷ならびに穿孔および出血のリスクも低下するからである。粘膜下層注入はEMR処置で重要な役割を果たすと考えられ、「理想的」粘膜下層注入溶液は、クッション持続時間に関して長持ちであり、かつスネアリングを容易にする半球形状を生み出すことができるべきである。さらに、ESD処置中の安全な粘膜下層切断にとって十分に高い粘膜下層の上昇が重要である（非特許文献1）。

10

#### 【0006】

注入によって補助されるEMRのために理想的な溶液は、安全で、安価で、非毒性で、容易に入手可能で、注入が容易であるべきであり、特にこれは高く、長持ちする粘膜下層クッションを提供することができるべきである。切除された粘膜の除去によって形成された創傷の閉合を容易にするための創傷治癒特性、ならびに粘膜筋板の深さをより容易に識別することの改善を可能にして、ESD中の過度の穿孔を回避するための着色剤（色素など）の存在も要求されるはずである。

20

#### 【0007】

生理食塩水（NS）がこの目的のために一般的に使用されるが、粘膜層を通した溶液の急速な分散およびNSの周囲組織への吸収のために、適当な粘膜下層流体クッションを作製し、特に平坦な上昇した病変のために所望の高さを維持することは困難である（非特許文献1）。

#### 【0008】

この理由のために、長持ちする処置および大きく平坦なポリープなどの大きな病変の除去において、溶液を粘膜下層に繰り返し注入することが要求され、結果として内視鏡ユニットの人員にとっての操作上の複雑さを伴う。

30

#### 【0009】

NSで遭遇する典型的な課題を意味するクッションの急速な消失を克服するために、過去10年間に、数種類の溶液が記載され、溶液によって補助されるEMRに使用するために試験されてきた。溶液の各種類は利点および欠点を有する。例えば、ヒアルロン酸（HA）溶液は、粘膜下層注入にとって最良の剤として報告されている。HA溶液は、長持ちする流体クッションを提供し、一塊切除の高い成功率、および低い穿孔合併症率を可能にする。さらに、HAは細胞外マトリックスの生理学的成分であるので、安全で、生体適合性で、かつ非毒性である。HAの主な欠点は、その費用が高いことであり、このことがHAをほとんどの内視鏡ユニットにとってはとても利用できないものとしている。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）などの他の溶液が試験および記載されているが、これらは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。別の近年調べられている注入溶液はフィブリノーゲン混合物（FM）溶液であり、これは粘度が高く、長持ちする粘膜下層上昇をもたらすので、病変1つ当たりの注入の回数を減らし、処置時間を短縮し、さらに、FMは安価である。FMの主な欠点は、ウイルスの伝染のリスクの可能性があることである：FMはヒト血清中の凝固タンパク質の分取によって得られるので、肝炎または他のウイルスによる汚染が考えられる。上に示されるように、EMRおよびESDに理想的な溶液はまだ開発されておらず、この分野では多くの研究がまだ進行中である。

40

#### 【0010】

理想的には、HA溶液またはHPMC溶液などの粘性溶液は、これらのポリマーにより

50

配位した水が病変を囲む組織に拡散し、広がる傾向が低いために、高く、長持ちするクッションを提供することができるので、内視鏡的切除処置の要件を満たすことができるだろう。しかしながら、HA溶液またはHPMC溶液などの粘性溶液の使用は、粘性溶液を注入装置に流すことが困難であるために、処置においていくつかの難しい課題を出す。実際のところ、消化管EMRおよびESD処置においては、クッション形成溶液の注入が内視鏡用注射針を用いて行われている。当技術分野で周知のように、内視鏡用注射針は、最大約230cmと長く、遠位注射針を有する内部注入管がスライド可能に(slideably)配置された比較的長いカテーテルを含む装置である。近位作動ハンドルが、必要に応じて互いに対して移動するためにカテーテルと注入管に連結している。注入管への流体通路は、典型的にはハンドル上のルアーコネクタを介して提供される。内視鏡用注射針装置は、典型的には内視鏡の作業チャンネルを通して注入部位に送達される。内視鏡作業チャンネルの腔を損傷から保護するために、装置を内視鏡に挿入する前に、注入針装置のハンドルを操作して遠位注射針をカテーテルの腔に引っ込める。装置を内視鏡の腔を通して移動させるので、注射針の鋭い部分の露出を防ぐためにこれが重要である。内視鏡用注射針装置の遠位端が注入部位に位置したら、ハンドルを再度操作して注射針をカテーテルの腔から遠位に移動させる。最も遠位の位置に達したら、注射針の露出部分の長さは約4~6mmとなる。注入部位を突き刺したら、注射針のハンドルと接続したルアーロック備品を備える5mLから10mL注射器に通常は含有される溶液を、注入管および針を通して注入部位に送達する。

10

#### 【0011】

20

注射針およびポリープ切除術用のスネア、クリッピング装置、生検鉗子などの内視鏡処置中に一般的に使用される他の付属品を、通常は作業チャンネルまたは操作チャンネルと呼ばれる内視鏡の1または複数の特定のチャンネルを通過させる。GI内視鏡検査に使用される内視鏡の種類(例えば、胃内視鏡、小腸内視鏡、結腸鏡、十二指腸内視鏡、S状結腸鏡など)に応じて、作業チャンネルの内径はかなり変化し得る。しかしながら、GI内視鏡検査に使用される最も一般的な内視鏡は、内径が約2mmから約5mmの範囲の作業チャンネルを有する。一般的に、内視鏡用付属品の製造業者は、全ての作業チャンネルに合うことを可能にする外形を有する付属品を製造している。特に、内視鏡用注射針に関しては、カテーテルの外形が1.9mmから2.3mmに及ぶので、内側注入管が外側カテーテルに含有されることを考慮すると、その内径は通常1mm以下である。注入管のこのような小さな直径によって、溶液の流動に対する高い動的抵抗が引き起こされ、粘性溶液を使用する場合に、これがより有効で重要となる。この理由のために、通常はEMRおよびESDに使用される粘性溶液を、その使用前に希釈して、溶液が注射針を通して流れることを可能にする必要があり、高く、長持ちするクッションを提供するというその特性が失われる。特許文献1は、ESDに使用するための、注入可能な溶液を組織治療部位に送達するためのキットおよび方法を記載している。キットは、チャンパー、近位部および遠位部を有するハウジングを含む。粘度が約10000cPより大きい注入可能な溶液がチャンパーに供給される。キットはまた、チャンパーの近位部内に移動可能に置くことができるプランジャーを含み、プランジャーは近位末端部における密閉を提供する。圧力計がキットに提供されてもよい。ハンドルがハウジングに接続しており、プランジャーハンドルを有するプランジャー前進部材がこれに接続している。プランジャー前進部材は、ハウジングとは別個に提供され、ハウジングの近位部と作動可能に接続するよう構成された遠位部を含む。キットはまた、ハウジングとは別個に提供される内軸であって、そこを通して注入可能な溶液を受け入れるためのハウジングの遠位部、および組織治療部位に挿入するよう構成された遠位末端と作動可能に接続するよう構成された近位末端部を有する内軸も含む。当業者であれば、このような装置によって、医師が通常の注射器を用いるよりもはるかに高い圧力を印加することが可能になるので、10000cP以上の粘度を有する高い粘性溶液が注入管に流れることが可能になることを認識するだろう。さらに、特許文献1は、注入可能な溶液に含めるのに適した材料に、メチルセルロース(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、細胞外マト

30

40

50

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、アガロースおよびアルギネート、またはこれらの混合物が含まれることを開示している。しかしながら、内視鏡検査中にこのような「高圧」産生装置を使用することは、厄介であり、元に戻すために追加の作業が必要となり、操作が困難であるので、当技術分野の専門家によって好意的に受け入れられていないことが知られており、それゆえにEMRおよびESD処置の厄介な問題となっている。

#### 【0012】

これらの課題を克服するための別の試みが、EMRへの精製された逆感熱性ポリマーの使用を開示している特許文献2に記載されている。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)より高い濃度で溶媒(水など)に溶解すると、ミセルを形成する傾向を有するポリマーである。臨界ゲル化濃度(CGC)より高い濃度では、これらのミセルは格子に整列し得る。結果として粘度の逆特性(inverse characteristic)を示す(これは、溶液が温度とともに粘度の増加を示すことを意味する)溶液となる。最終的に、温度を臨界ゲル化温度(CGT)より高い濃度上昇させると、ゲルは形成する。ゲル化は、ミセル構造の物理的絡み合いおよびパッキングによるものであり、これは可逆性であるので、温度を臨界ゲル化温度未満に下げると、ゲルが液体形態に戻る。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(Kolliphor(商標))という商品名でBASFによって商品化されている)およびポロキサミン(Tetronic(商標))という商品名でBASFによって商品化されている)を含む。CGCより高い濃度のこれらのポリマーの水溶液は、室温で液体であり得、いったん体温(すなわち、約37℃)まで加熱するとゲルを形成することができる。特許文献2は、消化管粘膜切除のための内視鏡処置への精製された逆感熱性ポリマーを含む組成物の使用を開示している。LeGoo-endo(商標)と呼ばれるこの組成物は、精製されたポロキサマー237の水溶液である。その精製された性質がLeGoo-endo(商標)が室温で液体となり、いったん体温に加熱されるとEMR部位でカテーテルから出てくる場合にのみゲルになることを可能にする結果として、急速な可逆性の液体からゲルへの転移が達成されることが開示されている。特許文献2は、急速な液体からゲルへの転移を得るために、精製されたポロキサマーの使用が必要とされ、精製されたポロキサマーは、分子量の多分散性が低いことを特徴とする精製されたポリマーの入手を目的とした精製法によって得られたことを教示している。さらに、特許文献2は、体温でゲルに転移する精製された逆感熱性ポリマー溶液を、カテーテルを通して腸または胃に注入する方法を開発する必要があったことを開示している。克服される困難な課題の中には、カテーテルが体内に存在している間に急速に体温に達するので、精製された逆感熱性ポリマーが、EMRが望まれる部位に達する前にカテーテルの内部でゲルとなり得るという事実があった。特許文献2は、精製された逆感熱性ポリマー溶液を充填した注射器と接続された高圧針カテーテルを含むシステムであって、高圧針カテーテルが、手動(例えば、ネジ)、電気または加圧ガス機構を通して注射器のプランジャーに圧力をかける投与装置(例えば、シリンジポンプ)内に含有されるシステムによって解決されたことを開示している。実際のところ、インビボでの実施例において、特許文献2は、5mL注射器およびバルーン拡張器ゴムとともに23ゲージ硬化療法針を用いて、5回のEMRをLeGoo-endo(商標)により2頭のブタの結腸で行い、LeGoo-endo(商標)を介入中氷上に保持したことを開示している。食塩水含有注射器も氷上に保持してカテーテルをポロキサマー注入直前に冷却した。当業者が認識するように、特許文献2によって開示されている操作手順は、以下の理由で極めて複雑である：これは精製された逆感熱性ポリマー溶液を介入中に氷上に保持することを要する；これは特に高圧針カテーテルの使用を要する；これは精製された逆感熱性ポリマー溶液の注入直前に、氷上に保持した冷生理食塩水の注入によってカテーテルを冷却することを要する；これは精製された逆感熱性ポリマー溶液を投与するために注射器のプランジャー上に圧力をかける投与装置(例えば、シリンジポンプ)を要する。

#### 【0013】

10

20

30

40

50

特許文献3は、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）などの消化管での介入的内視鏡処置を行う方法であって、所定の温度（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）に相転移するという特性を有する充填またはクッション材料をヒトに投与するステップを含む方法を教示している。

【0014】

上に叙述されるように、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）に理想的な組成物はまだ開発されていない。上に報告されるように、例えば、HA（ヒアルロン酸）を含有する溶液の形態の組成物が当技術分野で知られている：HA（ヒアルロン酸）溶液は粘性であり、長持ちする粘膜下層クッションを提供することができる。さらに、これらは安全で、かつ非毒性である。しかしながら、これらは極めて高価であることが知られている。

【0015】

HPMCおよびCMCなどのセルロース誘導体は安価であり、これらの溶液は長持ちする粘膜下層クッションを提供することができるが、その粘度のために、これらを注射針に流すためにシリンジポンプなどの特定の装置を要するので、注入するのが困難であり、かつ厄介であることが知られている。

【0016】

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（すなわち、約37℃）でゲル化する能力に照らして、長持ちする粘膜下層クッションを提供することができるが、体温（すなわち、約37℃）で溶液のゲル化を得るためには、このようなポリマーが、臨界ゲル化温度（CGT）以上で加熱すると溶液からゲルへの相転移が起こる濃度である臨界ゲル化濃度（CGC）以上の濃度で溶液中に含有される必要がある。したがって、このようなポリマーは通常、臨界ゲル化濃度（CGC）以上の量で既知の溶液中に含有される。しかしながら、同様の濃度のこれらのポリマーは、注射針の内側でのこれらを含有する溶液がゲル化するなどのいくつかの欠点を生ずる。溶液が注射針の内側でゲル化することを回避するために複雑な手順が行われる、すなわち、組成物を氷上に保持し、注射針を冷NS（生理食塩水）で冷却し、次いで、シリンジポンプを使用してこれらを投与する（内視鏡医者にとって、これは明らかに短所である）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0017】

【特許文献1】国際公開第2011/103245号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2009/070793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】

【0018】

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

【非特許文献2】Soo Hoon Eun et al. 'Effectiveness of Sodium Alginate as a Submucosal Injection Material for Endoscopic Mucosal Resection in Animal', Gut and Liver, Vol. 1, No1, June 2007, pp27-32

【非特許文献3】Evren Algin Yapar et al., Tropical Journal of Pharmaceutical Research October 2012; 11(5): 855-866

【非特許文献4】J. J. Escobar-Chavez et al., Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 9(3): 339-358, (2006)

10

20

30

40

50

【非特許文献5】 Gillian M. Eccleston ‘ ‘ Emulsion and Microemulsion ’ ’ Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2007, 3rd edition, Informa Healthcare

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

そのため、安全で、安価で、非毒性で、容易に入手可能で、注入が容易となり得、かつ同時に高く、長持ちする粘膜下層クッションを提供することができる内視鏡処置（特に、EMRおよびESD）に使用するための組成物を提供する必要がある。

10

【課題を解決するための手段】

【0020】

本明細書に開示される本発明は、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、および内視鏡処置、好ましくは消化管内視鏡処置へのその使用を提供する。

【0021】

本発明は、内視鏡処置に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の形態の医薬組成物であって、少なくとも1種の逆感熱性ポリマーと、任意選択的に少なくとも1種の生理学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。好ましくは、前記内視鏡処置が、前記医薬組成物をヒトに投与するステップを含む。

【0022】

本明細書に開示される本発明は、内視鏡処置を行う方法であって、前記医薬組成物が少なくとも1種の逆感熱性ポリマーと、任意選択的に少なくとも1種の生理学的に許容される賦形剤とを含む方法を提供する。好ましくは、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む。

20

【0023】

本明細書に開示される本発明は、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であって、臨界ゲル化濃度（CGC）未満の量の少なくとも1種の逆感熱性ポリマーを含み、実験室試験条件で約40の温度まで、液相のままである医薬組成物、および内視鏡処置へのその使用を提供する。好ましくは、前記内視鏡処置が消化管内視鏡処置である。より好ましくは、前記消化管内視鏡処置が、食道、胃および/もしくは小腸（十二指腸、空腸、回腸）、盲腸、結腸、S状結腸ならびに/または直腸で行われる。

30

【0024】

本明細書に開示される本発明は、内視鏡処置に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の形態の医薬組成物であって、臨界ゲル化濃度（CGC）未満の量の少なくとも1種の逆感熱性ポリマーを含み、実験室試験条件で約40の温度まで液相のままである医薬組成物を提供する。

【0025】

本明細書に開示される本発明は、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をヒトに投与するステップを含む、内視鏡処置を行う方法であって、前記医薬組成物が臨界ゲル化濃度（CGC）未満の量の少なくとも1種の逆感熱性ポリマーを含み、前記医薬組成物が実験室試験条件で約40の温度まで、液相のままである方法を提供する。

40

【0026】

本発明によると、前記内視鏡処置は、好ましくは消化管内視鏡検査、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）中に行われる内視鏡的切除術である。

【0027】

本発明によると、前記消化管内視鏡検査は、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）、盲腸、結腸、S状結腸ならびに/または直腸で行われる。

【0028】

50

さらに、本明細書に開示される本発明は、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、内視鏡用注射針と、注射器と、これを使用するための説明書とを含む内視鏡処置に使用する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前記医薬組成物が少なくとも1種の逆感熱性ポリマーを含み、前記内視鏡処置が、好ましくは消化管内視鏡検査、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）中に行われる粘膜の内視鏡的切除術であるキットを提供する。

【0029】

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は、クッションを形成するために標的組織に注入され、次いで、これが任意選択的に、切除処置などの内視鏡外科処置に供され得る。

10

【0030】

本明細書に引用される全ての刊行物、特許および特許出願は、上記であれ、下記であれ、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】実施例1による組成物を、生体外ブタ胃の粘膜下層へ注入することによって作製された第1のクッションを示す図である。

【図2】実施例1による組成物を、生体外ブタ胃の粘膜下層へ第2の注入することによって作製された第2のクッションを示す図である。

20

【図3】注入直後の切断後の図1の第1のクッションを示す図である。優れた稠度を有する粘性生成物が粘膜下層の中に見える。

【図4】切除後の図1の第1のクッションの粘膜の標本を示す図である。注入された組成物によって形成された生成物が切除片に付着したままであることが見える。

【図5】注入から15分後の図2の第2のクッションを示す図である。

【図6】切断後の図2の第2のクッションを示す図である。図3のものと類似した優れた稠度を有する粘性生成物が粘膜下層の中に見える。

【図7】切除後の図2の第2のクッションの粘膜の標本を示す図である。注入された組成物によって形成された生成物が切除片に付着したままであることが見える。

【図8】製造工程のステップa)の後に実施例15の組成物で測定した、強度によるマイクロエマルジョン液滴粒径分布を示すグラフである（実施例9および実施例17の表Aも参照）。

30

【図9】製造工程のステップd)の後に実施例15の組成物で測定した、強度によるマイクロエマルジョン液滴粒径分布を示すグラフである（実施例9および実施例17の表Bも参照）。

【図10】実施例15の組成物で測定した、製造工程のステップa)の後とステップd)の後の強度によるマイクロエマルジョン液滴粒径分布の比較を示す重ね合わせグラフである（実施例9および実施例17の表Cも参照）。

【図11】製造工程のステップe)の後に実施例15の組成物で測定した、強度によるマイクロエマルジョン液滴粒径分布を示すグラフである（同一試料で3連）（実施例9および実施例17の表Dも参照）。

40

【図12】時間0および60分後の、適当な体積の実施例11の組成物の注入で形成された粘膜下層クッションの高さを示す図である。

【図13】ミニブタ胃における内視鏡検査（実施例21のミニブタにおけるインビボ試験）、および特に実施例5の組成物を粘膜下層に注入している、内視鏡の作業チャンネルに含有される内視鏡用注射針を示す画像である。

【図14】ミニブタ胃における内視鏡検査（実施例21のミニブタにおけるインビボ試験）、および特に投与の最後での粘膜下層クッションを示す画像である。インターベンショナル領域は、周囲領域と比べて青色対比色を有する。

【図15】実施例5の組成物の投与から24時間後のミニブタ胃における内視鏡検査（実

50

施例 2 1 のミニブタにおけるインビボ試験)を示す画像である。組成物を注入した領域では、粘膜下層クッションがもはや目に見えない。胃粘膜は、組成物の投与による著しい肉眼変化を示さなかった。

【図 1 6】レオグラム粘度対温度を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0032】

本発明者らは、内視鏡医によって要求される特性、特に安全性、安価、毒性効果が存在しないこと、注入の容易さおよび高く、長持ちする粘膜下層クッションを提供する能力を実現する、内視鏡処置、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) に使用するための革新的な医薬組成物を発見しようと努めてきた。

10

【0033】

驚くべきことに、臨界ゲル化濃度 (CGC) 未満の量の少なくとも 1 種の逆感熱性ポリマーを含み、実験室試験条件で約 40 の温度まで、液相のまま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医薬組成物が、同時に安全で、安価で、非毒性で、かつ注入が容易である、高く、長持ちする粘膜下層クッションを形成する能力を示すことが発見された。そのため、内視鏡処置、特に消化管内視鏡検査中の内視鏡的切除術において、結果として、これらの組成物によって改善がもたらされることが明らかである。

【0034】

驚くべきことに、本明細書に開示される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をヒト消化管粘膜の周知のモデルである生体外ブタ胃の粘膜下層に注入したところ、高く、長持ちする粘膜下層クッションが本発明者らによって観察された (非特許文献 2)。

20

【0035】

当技術分野で周知のように、逆感熱性ポリマーは、臨界ゲル化濃度 (CGC) より高い濃度で水に溶解すると、粘度の逆特性を示す (これは、溶液が温度とともに粘度の増加を示すことを意味する) 溶液をもたらすポリマーである。特に、臨界ゲル化温度 (CGT) より高い温度に上昇させると、ポリマーの水溶液が臨界ゲル化濃度 (CGC) より高い濃度でゲルを形成する。ゲル化は、ミセル構造の物理的絡み合いおよびパッキングによるものであり、これは可逆性であるので、温度を臨界ゲル化温度未満に下げると、ゲルが液体形態に戻る。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 (Kolliphor (商標) という商品名で BASF によって商品化されている) およびポロキサミン (Tetronic (商標) という商品名で BASF によって商品化されている) を含む。当技術分野で周知のように、各種のポロキサマーが特徴的な臨界ゲル化濃度 (CGC) を有し、ポロキサマーの中でも、ポロキサマー 407 が最低の CGC を有する。非特許文献 3 に報告されているように、比較的安定なゲルを得るために、これらの適用は溶液の重量に対して通常約 15 重量 % 以上のポリマー濃度を要する。さらに、非特許文献 4 は、コポリマーの濃縮溶液 (> 20 % w/w) が体温まで加熱されると、低粘度透明溶液から固体ゲルに変換されるので、ポロキサマー 407 が特に興味深いことを報告している。既に言及されているように、臨界ゲル化温度 (CGT) より高い温度に上昇させると、ポリマーの水溶液が臨界ゲル化濃度 (CGC) より高い濃度でゲルを形成する。臨界ゲル化温度 (CGT) は、逆感熱性ポリマーの濃度を変化させることによって調節することができ、これはポリマーの濃度が高いほど、臨界ゲル化温度 (CGT) が低くなることを意味する。当技術分野で周知のように、逆感熱性ポリマーの溶液のゲル形成能力は、溶液中のポリマーの濃度が臨界ゲル化濃度 (CGC) 以上であることを要する: このようなポリマーが CGC 未満の量で含有されている場合、溶液は温度の上昇に反応して液相からゲル相に転移しない。本発明をした時、当技術分野では、臨界ゲル化濃度 (CGC) 以上の量のある種の逆感熱性ポリマーを含有する水溶液に特有の実験室試験条件で体温 (すなわち、約 37 ) まで加熱するとゲルを形成する能力が、いったん溶液を消化管の粘膜下層に注入したら、長持ちする粘膜下層クッションの形成を保證するのに必須の特徴であると

30

40

50

考えられていた。実際のところ、このような溶液が、温度の上昇（すなわち、体温）に反応したゲル相への転移により、消化管の粘膜下層に注入すると長持ちする粘膜下層クッションを形成することができると考えられていた。したがって、当技術分野では、消化管の粘膜下層に注入すると、臨界ゲル化濃度（CGC）以上の量の逆感熱性ポリマーを含有する水溶液が長持ちする粘膜下層クッションを形成することができると、必ず実験室試験条件で、体温（すなわち、約37）で加熱するとゲル化することができると考えられていた。換言すれば、消化管の粘膜下層中での長持ちするクッションの形成を保証するためには、この場合にのみ、溶液が温度の上昇（例えば、体温）に反応して液相からゲル相に転移することができるから、溶液が臨界ゲル化濃度（CGC）以上の濃度の逆感熱性ポリマーを含有しなければならないと考えられていた。

10

**【0036】**

好ましくは体温（すなわち、約37）で加熱して、実験室試験条件で約40の温度まで、ゲルを形成しない（すなわち、液相のままである）本明細書に開示される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、驚くべきことに、いったんブタ胃（生体外）の粘膜下層に注入すると、高く、長持ちする粘膜下層クッションを形成することができることがここで発見された。特に、異なる組成物の、約37の温度に維持したブタの粘膜下層への注入を見越した比較試験では、驚くべきことに、本明細書に開示される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、実験室試験条件で、体温（すなわち、約37）で加熱してもゲル化することができないにもかかわらず、驚くべきことに従来の溶液、すなわち、実験室条件で、体温（すなわち、約37）で加熱するとゲル化することができる、臨界ゲル化濃度より高い濃度の逆感熱性ポリマーを含む溶液によって形成された溶液と、高さ、形状および持続時間が類似した高く、長持ちするクッションを上記粘膜下層（ブタ胃生体外）中に形成することができることが発見された。

20

**【0037】**

したがって、驚くべきことに、本明細書に開示される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について実験室試験条件で観察された、ゲル化特性の欠除は、ブタ胃（生体外）で観察された、医薬組成物の粘膜下層クッションを形成する能力と関連しないことが発見された。当業者が認識するように、このような結果は予期しないものであり、非自明であり、ならびに内視鏡処置において大きな利点となるものであった。公知技術では、実際、実験室条件で、体温（すなわち、約37）で加熱した場合の逆感熱性ポリマーの溶液のゲル形成能力は、消化管粘膜切除処置の生体外または生体内モデルにおける溶液のゲル形成能力と関連していると教示された。

30

**【0038】**

本発明者らは、驚くべきことに、本明細書に開示される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、逆感熱性ポリマー濃度がその臨界ゲル化濃度（CGC）未満の量で医薬組成物に含有されており、結果として、医薬組成物が、実験室試験条件で、約40の温度まで、特に体温（すなわち、約37）で加熱してもゲル化することができないにもかかわらず、消化管粘膜切除処置の生体外および/または生体内モデルにおいて粘膜下層クッションを形成する能力を有することを見出した。

40

**【0039】**

本明細書に開示される本発明は、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であって、臨界ゲル化濃度（CGC）未満の量の少なくとも1種の逆感熱性ポリマーを含み、実験室試験条件で約40の温度まで、液相のままである医薬組成物、および内視鏡処置へのその使用を提供する。

**【0040】**

本明細書に開示される本発明は、内視鏡処置に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の形態の医薬組成物であって、臨界ゲル化濃度（CGC）未満の量の少なくとも1種の逆感熱性ポリマーを含み、実験室試験条件で約40の温度まで、液相のままである医薬組成物を提供する。

50

## 【0041】

本発明によると、内視鏡処置は医薬組成物をヒトに投与するステップを含む。

## 【0042】

本発明によると、内視鏡処置は、好ましくは消化管内視鏡処置であり、より好ましくは食道、胃および/もしくは小腸（十二指腸、空腸、回腸）、盲腸、結腸、S状結腸ならびに/または直腸で行われる。

## 【0043】

より詳細には、医薬組成物がクッションを形成するためにヒトの標的組織に注入され、次いで、これが任意選択的に切除処置などの内視鏡外科処置に供される。

## 【0044】

したがって、本明細書に開示される本発明はまた、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む、内視鏡処置を行う方法であって、組成物が臨界ゲル化濃度（CGC）未満の量の少なくとも1種の逆感熱性ポリマーを含み、実験室試験条件で約40の温度まで、液相のままである方法も提供する。より詳細には、医薬組成物がクッションを形成するためにヒトの標的組織に注入され、次いで、これが任意選択的に切除処置などの内視鏡外科処置に供される。

## 【0045】

本発明によると、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、実験室試験条件で、好ましくは約5～40の間に含まれる温度、より好ましくは約5、約20、約25、約30および/または約37で液相のままである。

## 【0046】

本発明の好ましい実施形態によると、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、実験室試験条件で、室温（すなわち、約20～25）と体温（すなわち、約37）の両方で液相のままである。

## 【0047】

別の好ましい実施形態によると、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、約150cP（センチポアズ）未満、より好ましくは約100cP（センチポアズ）未満、さらにより好ましくは約50cP（センチポアズ）未満の粘度を有する。別の好ましい実施形態によると、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、約20cP（センチポアズ）未満、より好ましくは約10cP未満の粘度を有する。本発明によると、粘度は、約25、約30および/または約37で、より好ましくはBrookfield Small Sample Adapter（商標）装置を備えたBrookfield LVDV-III Ultra Programmable Rheometer（商標）を用いておよびBrookfield（商標）軸N.31を用いて測定される。

## 【0048】

あるいは、粘度は、Brookfield Enhanced UL Adapter（商標）装置を備えたBrookfield LVDV-III Ultra Programmable Rheometer（商標）を用いておよびBrookfield（商標）軸N.00を用いて測定される。

## 【0049】

本発明の別の好ましい実施形態によると、内視鏡処置は、消化管内視鏡検査、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処置である。

## 【0050】

本発明によると、内視鏡処置は、好ましくは消化管内視鏡処置であり、より好ましくは食道、胃および/もしくは小腸（十二指腸、空腸、回腸）、盲腸、結腸、S状結腸ならびに/または直腸で行われる。

## 【0051】

本発明によると、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

10

20

30

40

50

鏡的粘膜下層剥離術（ESD）は、消化管内視鏡検査中の粘膜病変、ポリープ、偽ポリープ、平坦なポリープ、腺腫、鋸歯状病変、異形成、バレット異形成、前新生物形成、新生物形成および/または腫瘍の除去に使用される。

【0052】

本発明によると、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）および/または消化管病理学的過分泌状態、例えば、ゾリンジャー-エリソン症候群の場合に病理学的および/または異形成粘膜組織の除去にも使用される。

【0053】

実施形態によると、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、伸縮自在の針を備えた内視鏡用注射針および注射器による注入を通してヒトに投与される。

10

【0054】

本発明によると、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、好ましく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ると、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。

【0055】

1つの実施形態によると、内視鏡処置に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の形態の医薬組成物は、

20

- (a) 水相と、
  - (b) 油相と、
  - (c) 少なくとも1種の界面活性剤と、
  - (d) 少なくとも1種の逆感熱性ポリマーと、
  - (e) 任意選択的に、少なくとも1種の生理学的に許容される賦形剤と
- を含み、少なくとも1種の逆感熱性ポリマーは臨界ゲル化濃度（CGC）未満の量で含まれ、前記組成物は実験室試験条件で約40の温度まで液相である。

【0056】

別の実施形態によると、内視鏡処置に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の形態の医薬組成物は、

30

- (a) 水相と、
  - (b) 油相と、
  - (c) 少なくとも1種の界面活性剤と、
  - (d) 少なくとも1種の逆感熱性ポリマーと、
  - (e) 任意選択的に、少なくとも1種の補助界面活性剤と、
  - (f) 任意選択的に、少なくとも1種の生理学的に許容される賦形剤と
- を含み、少なくとも1種の逆感熱性ポリマーは臨界ゲル化濃度（CGC）未満の量で含まれ、前記組成物は実験室試験条件で約40の温度まで液相である。

【0057】

別の実施形態によると、内視鏡処置に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の形態の医薬組成物は、

40

- (a) 水相と、
  - (b) 油相と、
  - (c) 少なくとも1種の界面活性剤と、
  - (d) 少なくとも1種の逆感熱性ポリマーと、
  - (e) 任意選択的に、少なくとも1種の補助界面活性剤と、
  - (f) 少なくとも1種の色素と、
  - (g) 任意選択的に、少なくとも1種の生理学的に許容される賦形剤と
- を含み、少なくとも1種の逆感熱性ポリマーは臨界ゲル化濃度（CGC）未満の量で含ま

50

れ、前記組成物は実験室試験条件で約 40 の温度まで液相である。

【0058】

別の実施形態によると、内視鏡処置に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の形態の医薬組成物は、

- (a) 水相と、
  - (b) 油相と、
  - (c) 少なくとも 1 種の界面活性剤と、
  - (d) 少なくとも 1 種の逆感熱性ポリマーと、
  - (e) 任意選択的に、少なくとも 1 種の補助界面活性剤と、
  - (f) 少なくとも 1 種の色素と、
  - (g) 任意選択的に、消化管粘膜の上皮細胞上で栄養活性を有することを特徴とする少なくとも 1 種の剤と、
  - (h) 任意選択的に、少なくとも 1 種の生理学的に許容される賦形剤と
- を含み、少なくとも 1 種の逆感熱性ポリマーは臨界ゲル化濃度 (CGC) 未満の量で含まれ、前記組成物は実験室試験条件で約 40 の温度まで液相である。

10

【0059】

別の実施形態によると、内視鏡処置に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の形態の医薬組成物は、

- (a) 水相と、
  - (b) 油相と、
  - (c) 少なくとも 1 種の界面活性剤と、
  - (d) 少なくとも 1 種の逆感熱性ポリマーと、
  - (e) 任意選択的に、少なくとも 1 種の補助界面活性剤と、
  - (f) 少なくとも 1 種の色素と、
  - (g) 任意選択的に、消化管粘膜の上皮細胞上で栄養活性を有することを特徴とする少なくとも 1 種の剤と、
  - (h) 任意選択的に、少なくとも 1 種の治療剤と、
  - (i) 任意選択的に、少なくとも 1 種の生理学的に許容される賦形剤と
- を含み、少なくとも 1 種の逆感熱性ポリマーは臨界ゲル化濃度 (CGC) 未満の量で含まれ、前記組成物は実験室試験条件で約 40 の温度まで液相である。

20

30

【0060】

別の実施形態によると、本発明は、

- (a) 水相と、
  - (b) 油相と、
  - (c) 少なくとも 1 種の界面活性剤と、
  - (d) 少なくとも 1 種の逆感熱性ポリマーと、
  - (e) 任意選択的に、少なくとも 1 種の補助界面活性剤と、
  - (f) 任意選択的に、少なくとも 1 種の色素と、
  - (g) 任意選択的に、消化管粘膜の上皮細胞上で栄養活性を有することを特徴とする少なくとも 1 種の剤と、
  - (h) 任意選択的に、少なくとも 1 種の治療剤と、
  - (i) 任意選択的に、少なくとも 1 種の生理学的に許容される賦形剤と
- を含む、から成る又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であって、少なくとも 1 種の逆感熱性ポリマーは臨界ゲル化濃度 (CGC) 未満の量で含まれ、前記組成物は実験室試験条件で約 40 の温度まで液相である医薬組成物に関する。

40

【0061】

本発明によると、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、好ましくは実験室試験条件で、約 5 ~ 40 の間に含まれる温度、より好ましくは約 5 および / または約 20 および / または約 25 および / または約 30 および / または

50

約 37 で液相のままである。

【 0 0 6 2 】

本明細書に開示される本発明によると、前記医薬組成物の水相の主成分は注射用水である。当技術分野で周知のように、注射用水は、塩および炭素汚染物質を含まず、かつ微生物および細菌内毒素を含まない高度に精製された蒸留水を表す。注射用水は、蒸留によって、または化学物質および微生物の除去において蒸留と同等のもしくはこれより優れた精製法によって精製された水である。本明細書に開示される本発明のいくつかの実施形態では、水相は、溶解した形態で、それだけに限らないが、塩化物、臭化物、ヨウ化物、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、硝酸塩などを含む群から選択される 1 または複数の無機塩を含み得る。いくつかの実施形態では、水相は、溶解した形態で、それだけに限らないが、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、乳酸塩などを含む群から選択される 1 または複数の有機塩を含み得る。上記無機および有機塩の任意の混合物は、一般的には適当な生体適合性範囲で組成物の pH を緩衝するために、または医薬組成物を注入しなければならない生物学的環境によって要求される浸透圧に到達させるために使用して、適当な医薬組成物を形成することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物の水相は、低張性の最終医薬組成物を有するような量の 1 または複数の無機および / または有機塩あるいはこれらの混合物を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物の水相は、等張性の最終医薬組成物を有するような量の 1 または複数の無機および / または有機塩あるいはこれらの混合物を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物の水相は、高張性の最終医薬組成物を有するような量の 1 または複数の無機および / または有機塩あるいはこれらの混合物を含み得る。本明細書に開示される本発明によると、無機および / または有機塩あるいはこれらの混合物は、組成物の重量に対して 0 重量 % から 5 重量 %、より好ましくは組成物の重量に対して 0 . 1 重量 % から 4 重量 %、さらにより好ましくは組成物の重量に対して 0 . 5 重量 % から 3 重量 % に及ぶ量で存在し得る。好ましい実施形態によると、前記無機および / または有機塩あるいはこれらの混合物は、組成物の重量に対して 0 . 3 重量 % から 0 . 7 重量 % に及ぶ量で存在し得る。

10

20

30

【 0 0 6 3 】

好ましい実施形態では、前記医薬組成物の水相は、溶解した塩化ナトリウムを含有する。後者の実施形態によると、塩化ナトリウムは、組成物の重量に対して約 0 重量 % から約 5 重量 %、より好ましくは組成物の重量に対して約 0 . 1 重量 % から約 3 重量 %、さらにより好ましくは組成物の重量に対して約 0 . 5 重量 % から約 2 重量 % に及ぶ量で存在する。

【 0 0 6 4 】

好ましい実施形態によると、塩化ナトリウムは、組成物の重量に対して 0 . 3 重量 % から 0 . 7 重量 % に及ぶ量で存在し得る。より好ましくは、塩化ナトリウムは約 0 . 4 4 % w / w の量で存在する。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物の水相は緩衝液を含む。いくつかの実施形態では、緩衝液はリン酸緩衝液である。いくつかの実施形態では、緩衝液はクエン酸緩衝液である。いくつかの実施形態では、緩衝液は重炭酸緩衝液である。好ましい実施形態では、緩衝液は、pH を緩衝することができない 1 または複数の無機塩を添加されたリン酸緩衝液である。後者の実施形態によると、リン酸緩衝液および pH を緩衝することができない無機塩の濃度は、リン酸緩衝食塩水 ( P B S ) である水相を有するようなものである。当技術分野で周知のように、P B S は塩化ナトリウム、リン酸ナトリウムならびに任意選択的に、塩化カリウムおよびリン酸カリウムを含有する水系塩溶液であり、医学用途のための P B S は等張溶液である、すなわち、そのモル浸透圧濃度およびその pH がヒトの体のものと一致する。P B S のいくつかの組成および調製方法が当技術分野で周知である。

40

【 0 0 6 6 】

50

本明細書に開示される本発明によると、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、約4.0から約9.0、より好ましくは約5.0から約8.0、さらにより好ましくは約5.5から約7.5に及ぶ。本発明によると、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、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の当技術分野で周知の一般的な技術によって所望の範囲内に調整され得る。

#### 【0067】

本明細書に開示される本発明によると、医薬組成物の油相は、少なくとも1種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種の親油性化合物は、それだけに限らないが、アーモンド油、キャノーラ油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリブ油、ペニバナ油、ゴマ油、大豆油などを含む天然油の群において選択され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種の親油性化合物は、それだけに限らないが、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸エチルなどを含む脂肪酸エステルの群において選択され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種の親油性化合物は、それだけに限らないが、ミリスチン酸アルコール、オレイルアルコールなどを含む脂肪アルコールの群において選択され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種の親油性化合物は、それだけに限らないが、ミリスチン酸、オレイル酸、パルミチン酸などを含む脂肪酸の群において選択され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種の親油性化合物は、長鎖および/または中鎖トリグリセリドなどのトリグリセリドの群において選択され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種の親油性化合物は、ジグリセリドの群において選択され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種の親油性化合物は、モノグリセリドの群において選択され得る。上記親油性化合物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ことができる。一実施形態では、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大豆油である。本明細書に開示される本発明によると、医薬組成物の油相は、組成物の重量に対して約0.001重量%から約20重量%、好ましくは組成物の重量に対して約0.01重量%から約2重量%、より好ましくは組成物の重量に対して約0.02重量%から約1重量%に及ぶ。好ましい実施形態によると、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。

#### 【0068】

より好ましくは、油相が、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。さらにより好ましくは、油相が、組成物の重量に対して約0.02% w/wまたは約0.05% w/wまたは約0.1重量%の量で本発明の組成物に含有される。本明細書に開示される本発明によると、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、臨界ゲル化濃度(CGC)未満の濃度の少なくとも1種の逆感熱性ポリマーを含有する。したがって、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は、室温(すなわち、約20~25)から体温(すなわち、約37)までなどの実験室試験条件で、40までの温度の上昇に反応して液相からゲル相に転移することができない。したがって、本明細書に開示される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、実験室試験条件で約40の温度まで、好ましくは室温(すなわち、約20~25)と体温(すなわち、約37)の両方で液相である。各種の逆感熱性ポリマーが、特異的な臨界ゲル化濃度(CGC)を特徴とし、このような濃度は当技術分野で周知であり、科学文献中で容易に見つけることができる。本明細書に開示される本発明によると、少なくとも1種の逆感熱性ポリマーは、それだけに限らないが、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、ポロキサマーなどを含む群において選択され得る。ポロキサマーは、それだけに限らないが、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などを含む群において選択され得る。上記逆

10

20

30

40

50

感熱性ポリマー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ことができる。好ましい実施形態では、医薬組成物の少なくとも1種の逆感熱性ポリマーはポロキサマー188である。好ましい実施形態では、医薬組成物の少なくとも1種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、少なくとも1種の逆感熱性ポリマーがポロキサマー188とポロキサマー407の混合物である。

【0069】

本発明によると、有用な逆感熱性ポリマーは、いかなる精製ステップも用いることなく市場に出され、使用されている。

【0070】

本明細書に開示される本発明によると、少なくとも1種の逆感熱性ポリマーは、臨界ゲル化温度(CGC)未満、好ましくは医薬組成物の重量に対して約15重量%未満、より好ましくは医薬組成物の重量に対して約2重量%~約14.5重量%の間、さらにより好ましくは医薬組成物の重量に対して約3重量%~約12重量%の間、なおさらにより好ましくは医薬組成物の重量に対して約5重量%~約11重量%の量の量で存在する。好ましくは、少なくとも1種の逆感熱性ポリマーが、組成物の重量に対して約7重量%、または約8重量%、または約9重量%、または約10重量%の量で存在する。

10

【0071】

実施形態によると、少なくとも1種の逆感熱性ポリマーはポロキサマー407であり、これが組成物の重量に対して約9重量%の量で含有される。

【0072】

別の実施形態によると、少なくとも1種の逆感熱性ポリマーはポロキサマー188であり、これが組成物の重量に対して約10重量%の量で含有される。

20

【0073】

さらに好ましい実施形態によると、少なくとも1種の逆感熱性ポリマーはポロキサマー188とポロキサマー407の混合物であり、このような混合物が組成物の重量に対して約10重量%の量で含有される。

【0074】

本明細書に開示される本発明によると、少なくとも1種の界面活性剤は、それだけに限らないが、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オレエートなど);PEG-脂肪酸ジエステル界面活性剤(例えば、PEG-32ジオレエート、PEG-400ジオレエートなど);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など);ソルビタン脂肪酸エステル界面活性剤(例えば、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノオレエートなど);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、ポリオキシシル5ヒマシ油、ポリオキシシル15ヒマシ油、ポリオキシシル35ヒマシ油、ポリオキシシル40硬化ヒマシ油など);カプリロカプリルポリオキシシル-8グリセリド;ポリオキシシルグリセリド(例えば、カプリロカプロイルポリオキシシルグリセリド、ラウロイルポリオキシシルグリセリド、オレオイルポリオキシシルグリセリドなど)、セテアレス16、セテアレス20、ステアレス10、ステアレス20、セテス20などを含む非イオン性界面活性剤の群において選択され得る。上記非イオン性界面活性剤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ヒドロキシステアレート(ポリオキシシル-15-ヒドロキシステアレートとしても知られている)である。

30

40

【0075】

本明細書に開示される本発明によると、少なくとも1種の界面活性剤は、それだけに限らないが、卵レシチン、卵レシチンからの水素添加ホスファチジルコリン、大豆レシチン

50

、水素添加大豆レシチン、グリセロホスホコリン、大豆リゾレシチン、リン脂質、水素添加リン脂質、ラウリル硫酸ナトリウムなどを含むイオン性界面活性剤の群において選択され得る。上記イオン性界面活性剤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ことができる。上記イオン性界面活性剤は、L i p o i d（登録商標）という商品名でL i p o i dによって商業化されている。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添加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添加大豆レシチンである。

【0076】

本明細書に開示される本発明によると、少なくとも1種の界面活性剤は、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%に及ぶ量で含有される。好ましい実施形態によると、少なくとも1種の界面活性剤は、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。

10

【0077】

本明細書に開示される本発明の医薬組成物は、少なくとも1種の補助界面活性剤を含み得る。補助界面活性剤は、系への安定化効果により、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの分散相の液滴の界面張力を低下させることにおいて界面活性剤と協同して作用するので、少なくとも1種の補助界面活性剤を混合物油相-界面活性剤-水相に添加することが有利である。本明細書に開示される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では、少なくとも1種の補助界面活性剤が、それだけに限らないが、短および中鎖アルコール（例えば、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなど）；グリコール（例えば、プロピレングリコールなど）；ポリエチレングリコール（例えば、PEG200、PEG300、PEG400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など）；グリセロール；短鎖エステル（例えば、酢酸エチル、乳酸エチルなど）；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など）；脂肪酸（例えば、オレイン酸、ミリスチン酸など）；脂肪酸の塩（例えば、オレイン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウムなど）を含む群において選択され得る。上記補助界面活性剤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の混合物である。

20

30

【0078】

本明細書に開示される本発明によると、少なくとも1種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して約0.0001重量%から約0.01重量%に及ぶ量で含有される。

40

【0079】

本明細書に開示される本発明の医薬組成物は、少なくとも1種の色素を含み得る。色素は、内視鏡処置用の組成物に広く使用されている。特に、EMRおよび/またはESD処置用の組成物では、色素が切除される病変の縁および粘膜の下にある生理学的構造を特徴付けるのに有用であり、したがって、内視鏡医は除去しなければならない病変を容易に可視化することができ、粘膜下層または粘膜組織を損傷するリスクが低い状態で処置を行うことができる。色素は、粘膜下層を内視鏡医に直ちに目に見えるようにする機能を有し、その結果として外科手術が安全となり、粘膜下層自体および外側の筋肉壁などの粘膜の下の構造を損傷するリスクが低くなる。

【0080】

50

本明細書に開示される本発明による医薬組成物の調製では、少なくとも1種の色素が、生体色素（または吸収色素）、非生体色素（または対比色素）および反応性色素の中で選択され得る。ルゴール液およびメチレンブルーなどの生体（または吸収）色素は、細胞膜を通じた優先的吸収または拡散により特定の上皮細胞型を同定し；インジゴカルミンなどの非生体（または対比）色素は、粘膜の溝を染み出て、表面トポグラフィーおよび粘膜異常を強調し；コンゴレッドおよびフェノールレッドなどの反応性色素は、特定の細胞成分との化学反応を受けて、pH指示薬に似た色の変化をもたらす。

#### 【0081】

本明細書に開示される本発明によると、生体（または吸収）色素は、それだけに限らないが、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などを 10  
含む群において選択され得る。本明細書に開示される本発明によると、非生体（または対比）色素は、それだけに限らないが、インジゴカルミンなどを含む群において選択され得る。本明細書に開示される本発明によると、反応性色素は、それだけに限らないが、コンゴレッド、フェノールレッドなどを含む群において選択され得る。上記色素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ことができる。好ましい実施形態によると、少なくとも1種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ると、少なくとも1種の色素はインジゴカルミンである。

#### 【0082】

本明細書に開示される本発明によると、少なくとも1種の色素は、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 20  
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%に及ぶ量で含有される。さらにより好ましくは、少なくとも1種の色素は、組成物の重量に対して約0.001重量%から約0.002重量%の量で本発明の組成物に含有される。

#### 【0083】

本明細書に開示される本発明の医薬組成物は、消化管粘膜の上皮細胞上で栄養活性を有することを特徴とする少なくとも1種の剤を含み得る。栄養剤は、細胞成長、分化および生存を促進することができる物質である。消化管内視鏡検査では、ポリープ切除術、EMR および/またはESDなどの切除処置の後に一般的には縫合をしない。換言すれば、いったん病変を処置の1つによって除去したら、粘膜を縫合せず、創傷を開いたままとする 30  
。したがって、創傷の治癒が自然に起こらなければならない。この意味で、医薬組成物が創傷治癒にプラスの、有益な効果を及ぼし、外科的創傷のより速い閉合および治癒のための細胞成長および分化を促進し得るので、消化管粘膜の上皮細胞上で栄養活性を有することが分かった少なくとも1種の剤を本発明による医薬組成物に組み込むことが有利となり得る。

#### 【0084】

本明細書に開示される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では、消化管粘膜の上皮細胞上で栄養活性を有することを特徴とする少なくとも1種の剤は、それだけに限らないが、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、システインなど）；短鎖脂肪酸 40  
（SCFA）およびその塩（例えば、酢酸およびその塩、プロパン酸およびその塩、酪酸およびその塩など）；炭水化物（例えば、グルコース、フルクトース、ガラクトース、スクロース、マルトース、ラクトースなど）；ポリアミンおよびその塩（例えば、プトレシン、スペルミジン、スペルミンなど）；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、ミリスチン酸およびその塩、ステアリン酸およびその塩など）；ビタミン（例えば、ビタミンA、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンC、ビタミンDなど）を含む群において選択され得る。消化管粘膜の上皮細胞上で栄養活性を有することを特徴とする上記剤の任意の組み合わせを使用して適当な医薬組成物を形成することができる。一実施形態では、消化管粘膜の上皮細胞上で栄養活性を有することを特徴とする少なくとも1種の剤は酪酸ナトリウムである。別の実施形態では、消化管粘膜の上皮細胞上で栄 50

養活性を有することを特徴とする少なくとも1種の剤はナトリウムビタミンB<sub>2</sub>である。好ましい実施形態では、消化管粘膜の上皮細胞上で栄養活性を有することを特徴とする少なくとも1種の剤はグルタミン酸である。

【0085】

本明細書に開示される本発明によると、消化管粘膜の上皮細胞上で栄養活性を有することを特徴とする少なくとも1種の剤は、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%に及ぶ量で含有される。

【0086】

本明細書に開示される本発明の医薬組成物は、少なくとも1種の治療剤を含み得る。本明細書に開示される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では、少なくとも1種の治療剤は、それだけに限らないが、抗生物質（例えば、ペニシリン、セファロsporin、アミノグリコシド、マクロライド、リファマイシン、メトロニダゾールなど）；非ステロイド性抗炎症薬（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、ならびにメタミゾールおよびその塩など）；ステロイド性抗炎症薬（例えば、コルチゾール、プレドニゾンおよびそのエステル、メチルプレドニゾン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、プピバカインおよびその塩など）；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ど）を含む群において選択され得る。上記治療剤の任意の混合物を使用して適当な医薬組成物を形成し、特定の治療効果を達成することができる。1つの実施形態では、少なくとも1種の治療剤はリドカイン塩酸塩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種の治療剤はエピネフリン塩酸塩などの血管収縮剤である。さらに、別の実施形態では、本明細書に開示される本発明による医薬組成物は、リドカイン塩酸塩およびエピネフリン塩酸塩などの、局所麻酔剤および血管収縮剤を含む。

【0087】

さらに、少なくとも1種の生理学的に許容される賦形剤を本明細書に開示される本発明による医薬組成物に添加して、適当な特性および安定性を備えた内視鏡処置に使用するための最終組成物を得ることができる。例えば、少なくとも1種の生理学的に許容される賦形剤は、抗酸化剤、キレート剤、保存剤、抗微生物剤、生体接着特性を備えたポリマー、増粘剤、溶媒などの中で選択され得る。

【0088】

本明細書に開示される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形態に包装され得る。適当な一次包装型は、それだけに限らないが、アンプル、バイアル、瓶、充填済み注射器などを含む群において選択され得る。1つの実施形態では、本明細書に開示される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充填済み注射器に包装される。好ましい実施形態では、本明細書に開示される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バイアルに包装される。別の好ましい実施形態では、本明細書に開示される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アンプルに包装される。本明細書に開示される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、内視鏡用注射針によって投与される。好ましくは、組成物は室温において手動で投与される。

【0089】

本明細書に開示される本発明の別の態様は、内視鏡処置に使用するためのキットであって、

a) 本明細書に開示される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

10

20

30

40

50

の医薬組成物と、  
 b) 内視鏡用注射針と、  
 c) 使用するための説明書と  
 を含むキットを提供する。

【0090】

キットの調製では、本明細書に開示される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形態に包装され得る。適当な一次包装型は、それだけに限らないが、アンプル、バイアル、瓶、充填済み注射器などを含む群において選択され得る。1つの実施形態では、キットの調製において、本明細書に開示される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充填済み注射器に包装される。好ましい実施形態では、キットの調製において、本明細書に開示される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バイアルに包装される。別の好ましい実施形態では、キットの調製において、本明細書に開示される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アンプルに包装される。本明細書に開示される本発明によるキットの調製では、適当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ゲージに及ぶ針の直径を有し得る。本明細書に開示される本発明によるキットの調製では、適当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に及ぶ長さを有し得る。本明細書に開示される本発明によるキットの調製では、適当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に及ぶ外径を有し得る。本明細書に開示される本発明によるキットの調製では、適当な内視鏡用注射針は、それだけに限らないが、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、ポリメチルメタクリレートなど）；ゴム（例えば、シリコーンゴム、天然ゴムなど）；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、ステンレス鋼など）を含む群において選択される材料で構成され得る。上記材料の任意の組み合わせを使用して適当な内視鏡用注射針を形成することができる。本明細書に開示される本発明によるキットの調製に適した内視鏡用注射針は、市場で容易に見つけることができる。例えば、適当な注射針は、非限定的に、Cook（登録商標）Acuject（登録商標）可変式注射針、Cook（登録商標）Injectaflo（登録商標）可変式注射針、Boston Scientific（登録商標）Interject（登録商標）注入療法針カテーテル、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）注射針カテーテルなどを含む市販の注射針から選択され得る。

【0091】

本発明の好ましい適用では、本明細書に開示される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、シリンジによってその一次容器から一定体積のエマルジョンを吸引し、内視鏡の作業チャンネルに挿入された内視鏡用注射針によって適当な体積のエマルジョンを浅粘膜層の直ぐ下に注入して、適当な位置でクッションとなる液体体積を粘膜下層に配置することによって、内視鏡的切除術に使用される：病変が平坦であり、したがって、腸または食道または胃管腔に突出していない場合でさえ、粘膜表面

の上昇により、内視鏡医が内視鏡処置の実施中に見出された粘膜病変の容易な切除を行うことが可能になる。

【0092】

本明細書に開示される本発明の好ましい実施形態によると、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、室温（すなわち、約20～25）と体温（すなわち、約37）の両方で液相である。別の好ましい実施形態によると、組成物は、約150cP（センチポアズ）未満、より好ましくは約100cP（センチポアズ）未満、さらにより好ましくは約50cP（センチポアズ）未満の粘度を有する。別の好ましい実施形態によると、組成物は、約20cP（センチポアズ）未満、好ましくは約10cP（センチポアズ）未満の粘度を有する。

10

【0093】

本発明によると、粘度は、約25、約30および/または約37で、好ましくはBrookfield Small Sample Adapter（商標）装置を備えたBrookfield LVDV-III Ultra Programmable Rheometer（商標）を用いておよびBrookfield（商標）軸N.31を用いて測定される。代わりに、粘度は、Brookfield Enhanced UL Adapter（商標）装置を備えたBrookfield LVDV-III Ultra Programmable Rheometer（商標）を用いておよびBrookfield（商標）軸N.00を用いて測定される。

20

【0094】

好ましい実施形態では、25で測定された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粘度は、150cP未満、好ましくは100cP未満、より好ましくは50cP未満である。好ましい実施形態では、30で測定された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粘度は、150cP未満、好ましくは100cP未満、より好ましくは50cP未満である。好ましい実施形態では、37で測定された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粘度は、150cP未満、好ましくは100cP未満、より好ましくは50cP未満である。より好ましい実施形態では、25、30および/または37で測定された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粘度は、20cP未満、好ましくは10cP未満である。

30

【0095】

少なくとも1種の色素がクッション中に存在することによって、内視鏡医が粘膜の下の構造（例えば、粘膜下層および外部筋肉壁）を可視化するのに役立ち、それによって切除処置を行っている内視鏡医が構造に損傷を引き起こすリスクが低下する：実際のところ、色素によって内視鏡医がクッション腔と粘膜基底を識別することができるようになる。粘膜表面からの病変の除去によって、治癒しなければならない基底中の孔が生み出され、消化管粘膜の上皮細胞上の栄養活性を特徴とする剤の、本明細書に開示される本発明による医薬組成物中での存在は、粘膜創傷の治癒を加速するという目的を有する。本明細書に開示される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体積によって作製されるクッションの持続性は、生理食塩水を使用する場合に一般的に起こるように2～3分毎に組成物を再注入することを必要とせずに、内視鏡的切除処置を行うことを可能にするのに十分長持ちする。

40

【0096】

上記に照らして、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によって提供される第1の利点は、組成物および/または内視鏡用注射針を冷却する必要なく室温（20～25）での手動投与が確保されることである。

【0097】

本発明の組成物の第2の利点は、内視鏡処置中に組成物を投与する間、内視鏡用注射針中での不要なゲル化を有するいかなるリスクも回避されることである。

【0098】

50

本発明の組成物のさらなる利点は、ポリープ切除術、EMRおよび/またはESDなどの内視鏡的切除処置の安全な完了を可能にするのに十分高いおよび/または長持ちするクッションを提供することができることである。

【0099】

さらなる利点は、少なくとも1種の色素を添加して、操作者にとっての粘膜下層の可視性を改善し、結果として安全性および粘膜の下の構造を損傷するリスクの低下を改善する可能性である。

【0100】

さらなる利点は、少なくとも1種の栄養剤を添加して、細胞成長および関連する分化の促進により粘膜の創傷治癒の改善を得る可能性である。

10

【0101】

(定義)

明細書中での「一実施形態」、「実施形態」などへの言及は、記載される実施形態が特定の態様、特徴、構造または特性を含み得ることを示す。さらに、このような句は、必ずしもそうではないが、明細書の他の部分で指されるのと同じ実施形態を指すことがある。さらに、特定の態様、特徴、構造または特性が実施形態に関連して記載される場合、明示的に記載されていようがまいが、この態様、特徴、構造または特性を他の実施形態と作用するまたは結びつけることは当業者の知識の範囲内にある。

【0102】

「含む (comprising)」、「有する」、「含む (including)」および「含有する」という用語は、オープン-エンドの用語(すなわち、「それだけに限らないが、~を含む」を意味する)として解釈されるべきであり、「~から本質的になる」、「~から本質的になっている」、「~からなる」または「~からなっている」のような用語もサポートされていると考えられる。

20

【0103】

「~から本質的になる」、「~から本質的になっている」という用語は、セミ-クローズドの用語(本発明の基本的および新規な特性(および任意選択的に、生理学的に許容される賦形剤および/または補助剤)に実質的に影響を及ぼす他の成分が含まれないことを意味する)と解釈されるべきである。

【0104】

「~からなる」、「~からなっている」という用語は、クローズドの用語と解釈されるべきである。

30

【0105】

単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上別段の意味を有することが明らかな場合を除き、複数の参照を含む。したがって、例えば、「化合物 (a compound)」への言及は、複数のこのような化合物を含む。任意の要素を除外するように請求項を起草してもよいことがさらに留意される。よって、この記載は、請求項の要素の列挙または「消極的」限定の使用と関連して「単に」、「のみ」などの排他的用語法の使用のための先立つ基礎として役立つことを意図している。

【0106】

「および/または」という用語は、この用語が関連する品目のいずれか1つ、品目の任意の組み合わせ、または全ての品目を意味する。

40

【0107】

本明細書に特に指示しない限り、「約」という用語は、個々の成分、組成または実施形態の機能性に関して同等である、列挙されている範囲に近似の値、例えば、重量百分率を含むことを意図している。

【0108】

当業者であれば、任意のおよび全ての目的のために、特に書面による明細の提供に関して、本明細書に列挙される全ての範囲は、任意のおよび全ての可能な部分範囲ならびにその部分範囲の組み合わせ、ならびに範囲を構成する個々の値、特に整数値も包含すること

50

を認識するだろう。列挙される範囲は、その範囲内に各特定の値、整数、小数、または同一物を含む。

【0109】

当業者であれば、メンバーをマーカッシュグループなどの一般的な様式で合わせてグループ分けする場合、本発明が全体として列挙されるグループ全体のみでなく、個々のグループのメンバーおよび主要な群の全ての可能な下位群も包含することを認識するだろう。さらに、全ての目的のために、本発明は、主要なグループだけでなく、グループメンバーの1または複数が存在しない主要なグループも包含する。そのため、本発明は、列挙されるグループのメンバーのいずれか1つまたは複数の明示的除外を想起する。したがって、例えば明示的な消極的限定において使用されるように、開示されるカテゴリまたは実施形態のいずれかに但し書きを適用することによって、列挙される要素、種または実施形態のいずれか1つまたは複数を、このようなカテゴリまたは実施形態から除外することができる。

10

【0110】

当技術分野で周知のように、「エマルジョン」という用語は、その一方が他方の全体にわたって均一に微小液滴として分散している2種の非混和性液体（慣習により油と水として記載される）で構成された不均質調製物を指す。小液滴として存在する相を分散、分散した、または内相と呼び、支持している液体は連続または外相として知られている。エマルジョンは、連続相が水性であるか油性であるかに応じて、水中油型（o/w）または油中水型（w/o）として、通常分類される。

20

【0111】

「マイクロエマルジョン」は、界面活性剤分子の界面薄膜によって安定化された油と水の熱力学的に安定で、透明の（または半透明の）分散液である。界面活性剤は、純粋、混合物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、その透明度、低い粘度、ならびにより根本的にはその熱力学的安定性および自発的に形成する能力によって通常のエマルジョンから容易に識別される。しかしながら、マイクロエマルジョンは極めて不安定な系であり、マイクロエマルジョン液滴は瞬時に消滅して、別の液滴が系のどこかで自発的に形成するが、膨張したミセル（約10~140nm）と微小エマルジョン液滴（約100~600nm）のサイズの境界線は十分に定義されていない。「エマルジョン」と「マイクロエマルジョン」の上記定義は、非特許文献5からとったものである。

30

【0112】

「内視鏡的粘膜切除術」（EMR）という用語は、GI管の表層（粘膜および粘膜下層）に限定された固着性のまたは平坦なネオプラズマを除去するために開発された内視鏡技術を指す。

【0113】

「内視鏡的粘膜下層剥離術」（ESD）という用語は、より大きな病変を除去するために特異的に開発された内視鏡技術を指す。

【0114】

「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」という名称でも知られている「内視鏡用注射針」は、最大約230cmと長く、遠位注射針を有する内側注入管がスライド可能に配置された比較的長いカテーテルを含む装置である。一般的に、近位作動ハンドルが、必要に応じて互いに対して移動するためにカテーテルと注入管に連結している。針は一般的に伸縮自在である。注入管への流体通路は、典型的にはハンドル上のルーアコネクタを介して提供される。内視鏡用注射針装置は、典型的には内視鏡の作業チャンネルを通して注入部位に送達される。内視鏡作業チャンネルの腔を損傷から保護するために、装置を内視鏡に挿入する前に、注入針装置のハンドルを操作して遠位注射針をカテーテルの腔に引っ込める。装置を内視鏡の腔を通して移動させるので、注射針の鋭い部分の露出を防ぐためにこれが重要である。内視鏡用注射針装置の遠位端が注入部位に位置したら、ハンドルを再度操作して注射針をカテーテルの腔から遠位に移動させる。

40

50

最も遠位の位置に達したら、注射針の露出部分の長さは約 4 ~ 6 mm となる。

【 0 1 1 5 】

本明細書で使用される「実験室試験条件（下）」または「実験室条件で」または「実験室試験で」とは、組成物の物理 - 化学的特徴付けを行うための実験室試験に一般的に使用される方法、機器および器具などのインビトロ条件を指す。この用語は、実験室で使用され、実施される方法、機器および器具を指す。例えば、組成物が液相であるかゲル相であるかを確認するために以下で報告および使用される実施例 6 および実施例 7 で記載される粘度試験または気候室の試験は実験室で行われるので、これらは「実験室試験条件」で行われる。

【 0 1 1 6 】

「40 まで」または「40 までの温度」は、5 ~ 40 の間に含まれる任意の温度、好ましくは約 5 、約 20 、約 25 、約 30 および / または 37 を指す。

【 0 1 1 7 】

「体温」は、体の過程によって産生および維持される熱のレベルを指す。熱は、栄養素の代謝を通して体内で産生され、放射、対流および発汗の蒸発を通して体表面から損失する。熱産生および損失は、視床下部および脳幹で調節および制御される。一日中わずかな変動は通常記録されるが、経口で測定される正常な成人の体温は 37 である。

【 0 1 1 8 】

「室温」(RT)は、一般的にどのような環境を所与の処置に使用しようとも周囲空気温度として定義される。周囲温度は、その性質上、この範囲に入らない場合があるので、より具体的には、これは 20 ~ 25 と定義される。一般的には、ステップを室温で行うために要求するプロトコルは、温度が 18 未満に下がらず、27 を超えないことを要する。

【 0 1 1 9 】

逆感熱性ポリマーを含有する組成物についての「臨界ゲル化濃度」(CGC)は、それより高い濃度で、組成物が温度の上昇に反応して液相からゲル相に転移することができるポリマーの濃度を表す。

【 0 1 2 0 】

「臨界ゲル化温度」(CGT)は、それより高い温度で、臨界ゲル化濃度以上の濃度の逆感熱性ポリマーを含有する組成物が液相からゲル相に転移する温度を表す。

【 0 1 2 1 】

「ルゴール液」は、元素ヨウ素およびヨウ化カリウムの水中溶液である。

【 0 1 2 2 】

「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。液体または半固体の流れは、粘度、またはより正確にはせん断粘度 によって記載される。流体のせん断粘度は、隣接層が異なる速度で互いに平行に移動するせん断流に対するその抵抗を表す。粘度の測定一般的な単位は、パルカル・秒 (Pa · s)、ポアズ (P) および「cP」センチポアズである。1ポアズ (P) は 0.1 パスカル・秒 (Pa · s) に相当し、1センチポアズ (cP) は 1 ミリパスカル・秒 (mPa · s) に相当する。

【 0 1 2 3 】

「組成物の重量に対する重量パーセント (w/w)」および「組成物の体積に対する重量パーセント (w/v)」は、組成物中の成分または物質のパーセント量を定義する。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密度が水の密度 (1.0 g/mL) に等しいことを考慮すると、組成物の重量に対する重量パーセント (w/w) は、組成物の体積に対する重量パーセント (w/v) に等しいとみなされる。そのため、本発明の目的のために、2つの定義は互換性がある。

【 0 1 2 4 】

PEG: ポリエチレングリコール。

【 0 1 2 5 】

以下の実施例は、本発明の一定の態様および実施形態を説明する目的で含まれており、

10

20

30

40

50

本発明を限定することを意図していない。

【実施例】

【0126】

(実施例1) エマルジョン

【0127】

【表1】

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188	10.0000
大豆油	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
注射用水	適量100.0g

10

【0128】

組成物の製造を以下に記載する(最終組成物10.00Kgについて)：

a. スターラーを備えた適当な容器に、注射用水8600mLを充填し、次いで、塩化ナトリウム90.00gを添加する。完全な溶解が達成されるまで、混合物を攪拌下に保つ。得られた溶液を5 ~ 10 の間に及ぶ温度で冷却し、次いで、ポロキサマー188 1000.00gを攪拌下で添加する。完全な溶解が達成されるまで、混合物を攪拌下に保つ。

20

b. スターラーを備えた適当な容器に、注射用水約181mLを充填し、温度を80 に上昇させる。卵レシチン2.40g、グリセロール0.50gおよびオレイン酸ナトリウム0.06gを攪拌下で添加する。完全に均質化するまでスターラーを作動させ、次いで、大豆油16.00gを添加する。均質なエマルジョンが得られるまで、混合物を攪拌下 T = 80 に保つ。次いで、エマルジョンを30 未満の温度で冷却する。

c. ステップb)で得られたエマルジョンを、攪拌下でステップa)で得られた混合物に添加する。次いで、メチレンブルー0.10gを攪拌下で添加する。均質化するまで混合物を攪拌下に保つ。

30

d. ステップc)の混合物のpHを測定し、必要に応じて、これを5.0 ~ 7.0の範囲内にもっていく。

e. 注射用水を添加することによって、混合物を最終重量10.00Kgにする。

f. 最終組成物を、0.45μmフィルタを通して濾過し、ゴムキャップおよびアルミニウムリングで蓋をした20mLバイアルに詰める。バイアルを121 で20分間滅菌する。

【0129】

(実施例2) エマルジョン

【0130】

40

【表 2】

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	9.0000
大豆油	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
注射用水	適量100.0g

10

## 【0131】

組成物を、実施例1に記載される方法と同様の方法によって得た。

## 【0132】

(実施例3) エマルジョン

## 【0133】

【表 3】

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188	10.0000
大豆油	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
注射用水	適量100.0g

20

## 【0134】

組成物を、実施例1に記載される方法と同様の方法によって得た。

30

## 【0135】

(実施例4) エマルジョン

## 【0136】

【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407	9.0000
大豆油	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
注射用水	適量100.0g

40

## 【0137】

組成物を、実施例1に記載される方法と同様の方法によって得た。

## 【0138】

(実施例5) エマルジョン

50

【 0 1 3 9 】

【 表 5 】

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	10.000g
大豆油	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以内にもっていくための適量
注射用水	100.0gまでの適量

10

【 0 1 4 0 】

組成物の製造を以下に記載する（最終組成物 10.00 Kg について）：

a) スターラーを備えた適当な容器に、注射用水 8600 mL を充填し、次いで、塩化ナトリウム 90.00 g を添加する。完全な溶解が達成されるまで、混合物を攪拌下に保つ。得られた溶液を 5 ~ 10 の間に及ぶ温度で冷却し、次いで、ポロキサマー 188 1000.00 g を攪拌下で添加する。完全な溶解が達成されるまで、混合物を攪拌下に保つ。

20

b) スターラーを備えた適当な容器に、注射用水約 181 mL を充填し、温度を 80 に上昇させる。卵レシチン 2.40 g、グリセロール 0.50 g およびオレイン酸ナトリウム 0.06 g を攪拌下で添加する。完全に均質化するまでスターラーを作動させ、次いで、大豆油 16.00 g を添加する。均質なエマルジョンが得られるまで、混合物を攪拌下 T = 80 に保つ。次いで、エマルジョンを 30 未満の温度で冷却する。

c) ステップ b) で得られたエマルジョンを、攪拌下でステップ a) で得られた混合物に添加する。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。均質化するまで混合物を攪拌下に保つ。

30

d) ステップ c) の混合物の pH を測定し、注射用水中 10% NaOH を添加することによって、これを 5.0 ~ 7.0 の範囲内にもっていく。

e) 注射用水を添加することによって、混合物を最終重量 10.00 Kg にする。

f) 最終組成物を、0.45 μm フィルタを通して濾過し、ゴムキャップおよびアルミニウムリングで蓋をした 20 mL バイアルに詰める。バイアルを 121 で 20 分間滅菌する。

【 0 1 4 1 】

(実施例 6) 実験室試験での粘度測定

実施例 1 から 4 による医薬組成物の粘度を 3 つの異なる温度：T = 25、T = 30 および T = 37 で、実験室条件で測定した。測定は、Brookfield Small Sample Adapter (商標) 装置を備えた Brookfield LVD V-III Ultra Programmable Rheometer (商標) を用いて行った。Brookfield Small Sample Adapter (商標) は、循環サーモスタット水浴によって正確な温度制御が達成されるように水ジャケットにはめ込まれた試料室を備えていた。測定のために、粘度値に応じて 2 つの異なる軸を使用した：低粘度値（実施例 1 から 4 による組成物に対して T = 25、30 および 37

40

ならびに参考例に対して T = 25 および 30 で記録) については、Brookfield (商標) 軸 N. 31 を使用した；高粘度値（参考例に対して T = 37 で記録) については、Brookfield (商標) 軸 N. 25 を使用した。

50

## 【 0 1 4 2 】

ポロキサマー 407 の生理食塩水中溶液を参考例として使用した。ポロキサマー 407 を生理食塩水に溶解して、その臨界ゲル化濃度（溶液の総重量に対して約 15 重量％）に等しいポロキサマー 407 の最終濃度を得て、参考例を調製した。参考例溶液の組成を以下に報告する：

## 【 0 1 4 3 】

## 【表 6】

成分	g/100g
塩化ナトリウム	0.9000
ポロキサマー-407	15.0000
注射用水	適量100.0g

10

## 【 0 1 4 4 】

実施例 1 から 4 による組成物の粘度を参考例溶液に対して以下の表に報告する：

## 【 0 1 4 5 】

## 【表 7】

組成物	粘度 (cP)		
	25°Cでの粘度	30°Cでの粘度	37°Cでの粘度
参考例(溶液)	60	88	1044
実施例1の組成物	5.70	5.45	4.95
実施例2の組成物	6.45	6.80	6.30
実施例3の組成物	5.70	5.60	5.00
実施例4の組成物	6.70	6.75	6.25

20

## 【 0 1 4 6 】

参考例溶液は、実験室条件で 25 から体温（すなわち、37）に加熱するとゲル形成能力を示し、約 60 cP の粘度を有する液体状態から 1044 cP の粘度を有するゲル状態へと移行した。実施例 1 から 4 による医薬組成物は、その粘度が 25 から体温（すなわち、37）に加熱してもまったく一定のままであったので、いかなるゲル形成能力も示さなかった。

30

## 【 0 1 4 7 】

（実施例 7）気候室試験による相の特徴付け

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が液相であるかゲル相であるかを特徴付けるために、実施例 6 に記載される粘度試験に加えて、気候室試験を行った。実施例 1 から 4 による医薬組成物および実施例 6 に記載される参考例溶液（生理食塩水中ポロキサマー 407 15％）を密閉バイアルに詰め、次いで、これを 40 にサーモスタットした気候室に入れた。2 時間後、バイアルをひっくり返すことによる組成物の相（液体またはゲル）のチェックは容易であった：実施例 1 から 4 による組成物の場合、バイアルをひっくり返している間、液体の流動があった；これに反して、参考例溶液（生理食塩水中ポロキサマー 407 15％）の場合、バイアル中での液体の流動はなく、ゲル相の組成物がバイアルの上部に残っていた。

40

## 【 0 1 4 8 】

（実施例 8）実施例 1 による組成物の、生体外ブタ胃の粘膜下層への注入

生体外ブタ胃を、校正したサーモスタットによって 37.0 ± 0.5 に維持した水浴に入れた。いったん胃が所望の温度（37 ± 0.5）に達したら、次いで、これを試験カウチに置いた。実施例 1 による組成物を内視鏡用注射針によって胃の粘膜下層に注入した。視覚的に十分な粘膜下層上昇を得るために、注人体積を 5.0 mL ± 0.5 mL とした。2 回の注入を行った；両方の場合で、生成された粘膜下層クッション（図 1 および図 2）が、EMD および ESD などの典型的な内視鏡的切除処置による、スネアまたは

50

電気メス (electrosca l p e l) によるポリープの典型的な切除を可能にするのに適した方法で粘膜壁を上昇させることができた。クッションの1つを、注入直後にメスによって切断した。切断後、組成物は、粘膜下層中において、優れた稠度を有する粘性生成物となったように見えた (図3)。粘膜の標本を切除し、視覚的に調べた：実施例1による組成物によって形成された生成物は、切除片に付着したままであった (図4)。他のクッションを切断前注入から15分間固定した。この時間中、クッションは、形状および高さのいかなる変化も示さなかった (図5)。15分後、第2のクッションを第1のクッションと同様に切断した (図6)。切断後の標本を視覚的に調べることによって、粘膜下層中の第1のクッションで得られたものと類似した稠度を有する粘性生成物の存在が明らかになった (図7)。試験によって、実験室試験条件で25 から体温 (すなわち、37 ) に加熱して液相からゲル相に転移することができなかつた実施例1による組成物 (実施例6および実施例7に報告される) が、これに反していったんブタ胃の粘膜下層に注入すると、高く、長持ちする粘膜下層クッションを生成することができることが明らかになった。このようなクッションの切断によって、実施例1による組成物が、驚くべきことに、粘膜下層中に粘性生成物を形成することが明らかになった；クッションから粘膜の標本を除去した後、このような生成物は10分間標本に付着したままであった。

10

【0149】

(実施例9) マイクロエマルジョン

【0150】

【表8】

20

成分	g/100ml
メチレンブルー	0.0010
塩化ナトリウム	0.5000
ポロキサマー188	10.0000
大豆油	0.0050
PEG-15ヒドロキシステアレート	0.1000
注射用水	100.0mlまでの適量

【0151】

組成物の製造を以下に記載する。

30

- a. スターラーを備えた適当な容器に、親油性化合物および非イオン性界面活性剤を充填し、混合し、次いで、適量の温注射用水を攪拌下で油相に注ぎ入れる。マイクロエマルジョンが得られるまで、混合物を攪拌し加温したままにする。
- b. 第2の槽で、残りの量の注射用水を加温し、次いで、ステップa) で調製したマイクロエマルジョンを攪拌下で滴加する。
- c. ポリマーをステップb) のマイクロエマルジョンに添加し、完全な溶解が達成されるまで、混合物を攪拌下に保つ。
- d. 完全な溶解が達成されるまで、攪拌下で塩化ナトリウムを添加する。
- e. 完全な溶解が達成されるまで、激しい攪拌下で色素を添加する。
- f. ステップe) の混合物のpHを測定する (規格：5.0 ~ 7.5)。
- g. 注射用水を添加することによって、混合物を最終体積にする。
- h. 最終組成物を、マイクロエマルジョンの極めて小さい液滴サイズ (100nm未満) のおかげで滅菌濾過によって滅菌する；例えば、これを、0.22µmフィルタを通して濾過し、ゴムキャップおよびアルミニウムリングで蓋をしたバイアルに無菌工程によって詰める。

40

【0152】

(実施例10) マイクロエマルジョン

【0153】

【表 9】

成分	g/100ml
メチレンブルー	0.0010
塩化ナトリウム	0.5000
ポロキサマー188	10.0000
中鎖トリグリセリド	0.0200
PEG-15ヒドロキシステアレート	0.0800
注射用水	適量100.0ml

【0154】

10

組成物を、実施例9に記載される方法と同様の方法によって得た。

【0155】

(実施例11) マイクロエマルジョン

【0156】

【表10】

成分	g/100ml
メチレンブルー	0.0010
塩化ナトリウム	0.5000
ポロキサマー188	10.0000
大豆油	0.2000
ポリオキシル-35ヒマシ油	3.0000
注射用水	100.0mlまでの適量

20

【0157】

組成物を、実施例9に記載される方法と同様の方法によって得た。

【0158】

(実施例12) マイクロエマルジョン

【0159】

【表11】

成分	% w/v
メチレンブルー	0.001
塩化ナトリウム	0.440
ポロキサマー188	10.000
ポリオキシル-15ヒドロキシステアレート	0.500
中鎖トリグリセリド	0.100
WFI	100mlまでの適量

30

【0160】

40

組成物を、実施例9に記載される方法と同様の方法によって得た。

【0161】

(実施例13) マイクロエマルジョン

【0162】

【表 1 2】

成分	g/100ml
メチレンブルー	0.0010
塩化ナトリウム	0.5000
ポロキサマー188	10.0000
中鎖トリグリセリド	1.0000
PEG-15ヒドロキシステアレート	4.0000
注射用水	100ml までの適量

【0163】

10

組成物を、実施例 9 に記載される方法と同様の方法によって得た。

【0164】

(実施例 14) マイクロエマルジョン

【0165】

【表 1 3】

成分	g/100ml
インジゴカルミン	0.001
塩化ナトリウム	0.500
ポロキサマー188	10.000
ポリオキシル-15ヒドロキシステアレート	0.600
中鎖トリグリセリド	0.100
注射用水	100ml までの適量

20

【0166】

組成物を、実施例 9 に記載される方法と同様の方法によって得た。

【0167】

(実施例 15) マイクロエマルジョン

【0168】

30

【表 1 4】

成分	g/100ml
メチレンブルー	0.001
塩化ナトリウム	0.500
ポロキサマー188	10.000
ポリオキシル-15ヒドロキシステアレート	0.500
中鎖トリグリセリド	0.100
注射用水	100ml までの適量

40

【0169】

組成物を、実施例 9 に記載される方法と同様の方法によって得た。

【0170】

(実施例 16) マイクロエマルジョン

【0171】

【表 15】

成分	g/100ml
塩化ナトリウム	0.500
ポロキサマー188	10.000
ポリオキシル-35-ヒマシ油	3.000
大豆油	0.200
注射用水	100ml までの適量

## 【0172】

10

組成物を、ステップ e) を用いないで実施例 9 に記載される方法と同様の方法によって得た。

## 【0173】

(実施例 17) 動的光散乱法 (DLS) によるマイクロエマルジョン液滴径の特徴付け

本発明の水中油型マイクロエマルジョンは、熱力学的に安定で、自発的な調製が可能であり、透明である。

動的光散乱法 (DLS) 技術を使用してマイクロエマルジョン液滴径を特徴付けた。

器具：Malvern Instruments 製の Zetasizer Nano (登録商標) ZSP

試料調製：なし、試料を希釈しなかった

20

測定の設定：

測定型：サイズ

試料：

材料：設定なし (材料の光学特性は強度に基づく分布に必要とされない)

分散剤：25 での体積粘性を有する水

一般的なオプション：試料粘度として分散剤粘度を使用

温度：60 秒の平衡化時間を有する 25

セル：使い捨てキュベット DTS0012

測定：

測角：173° 後方散乱 (NIBS デフォルト)

30

測定期間：自動

測定回数：少なくとも 3 回

・器具：なし

・上級：

大きな粒子のために期間を拡張：なし

位置決め法：最適位置を探索

自動減衰選択：あり

以下に、実施例 15 のマイクロエマルジョンの DLS 分析を示す。

2 つの試料をステップ a) およびステップ d) の最後に取り出し、次いで、上に報告される器具パラメータを使用して分析した。

40

## 【0174】

以下の表 A で、ステップ a) の試料の DLS 分析の結果を報告する。関連するグラフを図 8 に示す

## 【0175】

## 【表 16】

表A

			粒径 (直径nm):	強度%:	標準偏差 (直径nm)
Z平均 (直径nm)	14.61	ピーク1	15.41	100.0	3.790
PdI	0.036	ピーク2	0.000	0.0	0.000
切片	0.949	ピーク3	0.000	0.0	0.000

## 【0176】

10

結果は、Z平均が約14nmで多分散指数が極めて低い単分散粒子の分布を示している。

## 【0177】

以下の表Bで、ステップd)の試料のDLS分析の結果を報告する。関連するグラフを図9に示す。

## 【0178】

## 【表 17】

表B

			粒径 (直径nm):	強度%:	標準偏差 (直径nm)
Z平均 (直径nm)	14.16	ピーク1	18.25	100.0	5.764
PdI	0.269	ピーク2	0.000	0.0	0.000
切片	0.960	ピーク3	0.000	0.0	0.000

20

## 【0179】

チャートは、Z平均が約14nmで多分散指数が低い粒子の独特な分布を示している。相関関数の優れた切片(0.96)で測定は再現可能である。

## 【0180】

以下の表Cで、ステップa)とステップd)で得られた結果の比較を報告する。関連するグラフを図10に示す。

30

## 【0181】

## 【表 18】

表C

試料	Z平均 (nm)	PdI
ステップa)の試料	14.39	0.24
ステップd)の試料	14.43	0.27

## 【0182】

40

粒径分布および二次元データの重ね合わせから、2つの試料は等しい：これらの間の小さな差は有意でなく、実験的変動に起因し得る。したがって、2つの試料は、分布とZ平均の両方に関して等しい。

## 【0183】

以下の表Dで、ステップe)の試料のDLS分析の結果を報告する。関連するグラフを図11に示す。

## 【0184】

## 【表 19】

表D

			粒径 (直径nm):	強度%:	標準偏差 (直径nm)
Z平均 (直径nm)	28.02	ピーク1	44.82	100.0	22.21
PdI	0.303	ピーク2	0.000	0.0	0.000
切片	0.147	ピーク3	0.000	0.0	0.000

## 【0185】

グラフは、Z平均が約28nmの粒子の単分布を示す。

## 【0186】

実施例11～13および実施例14のステップe)の試料のマイクロエマルジョンのDLS分析を以下の表Eに報告する。

## 【0187】

## 【表20】

表E

実施例番号	Z平均(直径nm)	PdI
11	9.61	0.20
13	15.15	0.11
14	27.51	0.223

## 【0188】

実施例12のステップa)、d)の試料のマイクロエマルジョンのDLS分析を以下の表Fに報告する。

## 【0189】

## 【表21】

表F

実施例番号	Z平均(直径nm)	PdI
ステップa)の後の12	13.98	0.159
ステップd)の後の12	16.68	0.305

## 【0190】

(実施例18)細胞毒性

実施例15による組成物を、ISO10993-5にしたがって、哺乳動物線維芽細胞ATCC BalbC 3T3におけるインビトロ細胞毒性試験に供した。

## 【0191】

試験の24時間後、以下の結果が得られた：

実施例15の組成物のウェルにおける細胞の生命力の低下は14.68%であり、組成物に細胞毒性はないと判断された。

## 【0192】

(実施例19)細胞毒性

実施例10による組成物を、ISO10993-5にしたがって、哺乳動物線維芽細胞ATCC BalbC 3T3におけるインビトロ細胞毒性試験に供した。

## 【0193】

試験の24時間後、以下の結果が得られた：

実施例10の組成物のウェルにおける細胞の生命力の低下は6.22%であり、組成物に細胞毒性はないと判断された。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 9 4 】

(実施例 2 0 ) 生体外ブタ胃に対する試験

製品開発中、生体外ブタ胃に対するいくつかの試験を用いて、異なる原型配合物のクッション形成能力を評価した。ブタ胃はヒト消化管粘膜の広く受け入れられたモデルであるので、これを試験系として選択した。さらに、科学文献において、粘膜下層注入剤に対する多くの公開された研究が、粘膜下層クッションの高さおよび持続期間に関して異なる剤の性能を評価するためのこのモデルの使用を記載している。

## 【 0 1 9 5 】

本発明による医薬組成物の有効性を、適当な体積の注入後の粘膜下層クッションの高さおよび持続期間に関して生体外試験で評価した。

10

## 【 0 1 9 6 】

方法の簡潔な説明を以下に報告する。

(材料)

- ・凍結したブタ胃
- ・プレキシガラス支持体
- ・10 mL ルアー - ロック型注射器
- ・標準的な内視鏡用注射針

(方法)

凍結したブタ胃を解凍し、次いで、熱ブランケット中で37℃に保つ。外科用メスを用いて胃を切開し、ペーパータオルを用いて内部粘膜を洗浄する。10 cm x 10 cmの正方形部分を胃から切り取り、プレキシガラス支持体にはめ込む。適当な体積の医薬組成物を内視鏡用注射針を通してブタ胃の切除した正方形標本の粘膜下層に注入する。粘膜下層クッション形成が完了したら、針を標本から除去する。得られた粘膜下層クッションの性能の高さおよび時間を目視検査によって評価する。クッションを15分毎に最大1時間監視する。

20

(結果)

図12に示されるように、適量の実施例11の組成物の注入後に形成された粘膜下層クッションは、高さが1.6 cmから1.4 cmに移行したので、注入から1時間で損失したのはわずか0.2 cmであった。

30

## 【 0 1 9 7 】

実施例9、11および13の組成物についての結果を以下の表Gに報告する：

## 【 0 1 9 8 】

## 【表22】

表G

実施例番号	T 0分での高さ	T 60分での高さ
11(図12参照)	1.6cm	1.4cm
9	1.1cm	1.1cm
13	1.2cm	1.1cm

40

## 【 0 1 9 9 】

(実施例 2 1 ) インビボで、ミニブタに対する予備的試験

ミニブタに対する予備的忍容性試験を、実施例5による組成物に対して行った。

(目的)

試験の目的は、胃粘膜下層投与後のミニブタにおける生成物の忍容性を検討することであった。

(方法)

体重が約20 kgで齢が約10カ月の1匹の雄ゲッチングンミニブタをこの試験に使用した。Electronic Video Endoscopes Fujinon EV E 2 0 0 System、および、Upper Gastrointestinal E

50

l e c t r o n i c V i d e o E n d o c o p e s E G - 2 0 1 F P を使用して内視鏡処置を行った。内視鏡用注射針を使用して、内視鏡により粘膜下層注入剤を送達した。各内視鏡処置の前に動物を麻酔した。内視鏡用注射針 ( M e d w o r k ( 登録商標 ) 注射針、230cm×2.3mm、針直径0.7mm、参照番号 I N J I - A 1 - 0 7 - 5 - 2 3 - 2 3 0 ) を用いて、内視鏡粘膜下層注入によって試験品を投与した ( 約 5 m l ) 。動物に約 5 5 秒で粘膜下層注入によって 1 回投薬し、引き続いて 2 4 時間観察した。投与後、注入部位の粘膜および周囲の未処理粘膜を 2 5 分間連続的に試験し、この間、試験品が粘膜と粘膜下層との間の剥離を伴う十分な膨張を引き起こした。この剥離は注入 2 5 分後にまだ持続性であった。6 0 分および 2 4 時間でさらなる試験を行った。

【 0 2 0 0 】

注入後約 6 0 分における注入部位のその後の全体的な観察によって、明らかな膨潤の持続が示された。

【 0 2 0 1 】

2 4 時間の観察期間で、胃粘膜膨潤はもはや存在しなくなり、胃粘膜は試験品に関連する著しい肉眼的変化を示さなかった。

【 0 2 0 2 】

図 1 3、1 4 および 1 5 は、試験品の投与、粘膜下層クッション、および投与 2 4 時間後の注入部位の外観を示している。

( 実施例 2 2 ) レオロジー

温度の関数としての粘度変動を、回転式レオメータ、K i n e x u s p r o + を使用することによって、実施例 1 6 の組成物で測定した。

【 0 2 0 3 】

K i n e x u s p r o + は、制御されたせん断変形を試料に加える回転式レオメータであり、これは通常、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンとしての組成物のレオロジー的特徴付け ( 粘度 ) を評価および試験するために使用される。

【 0 2 0 4 】

測定を進めるために、実施例 1 6 の組成物に、制御されたせん断および一定の応力、0 . 5 P a で、コーンプレート C P 6 0 - 2 ° を装備し、温度範囲は 2 5 ~ 5 0 の間に設定した。

【 0 2 0 5 】

図 1 6 のグラフに報告されるように、レオグラム粘度対温度は、組成物の粘度が温度の上昇とともに低下することを示している。

10

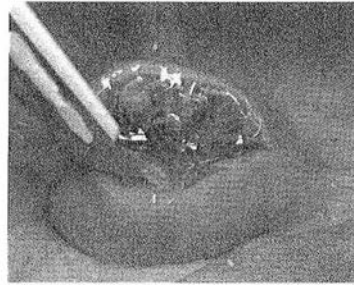
20

30

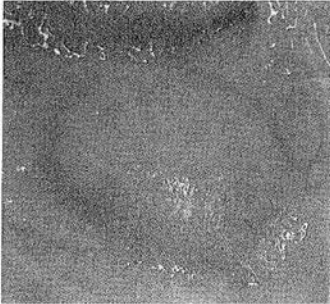
【 図 1 】



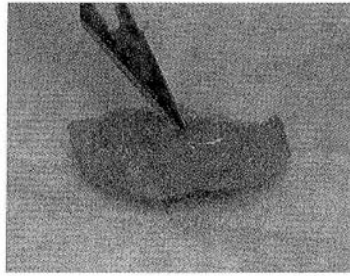
【 図 3 】



【 図 2 】



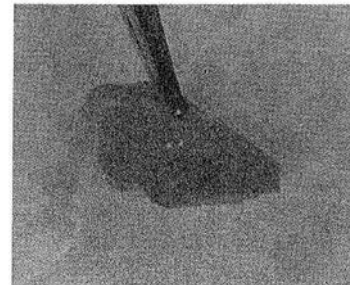
【 図 4 】



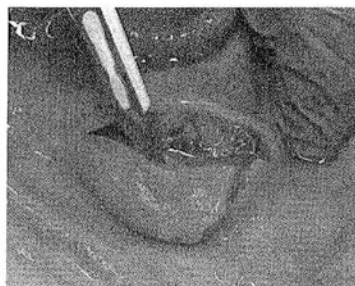
【 図 5 】



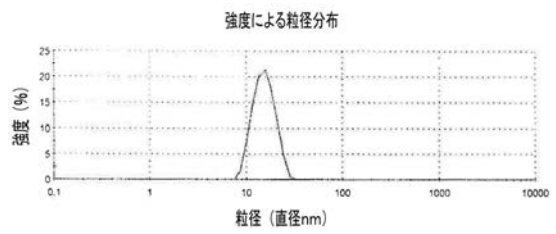
【 図 7 】



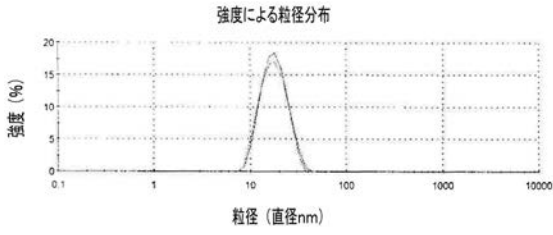
【 図 6 】



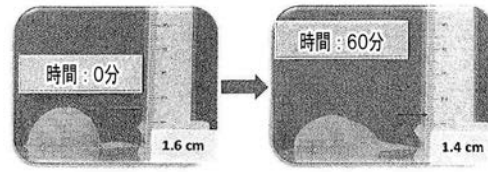
【 図 8 】



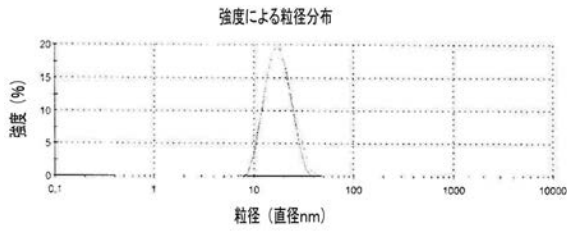
【 図 9 】



【 図 1 2 】



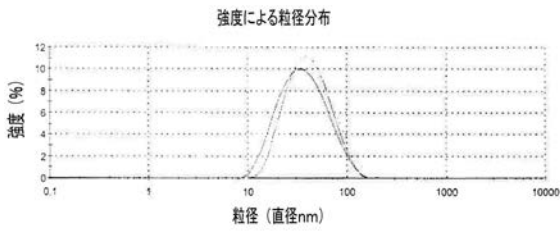
【 図 1 0 】



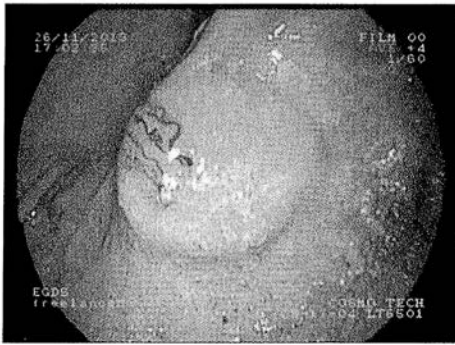
【 図 1 3 】



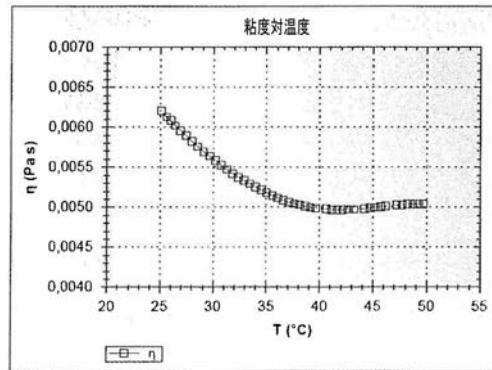
【 図 1 1 】



【 図 1 4 】



【 図 1 6 】



【 図 1 5 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/074886

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. A61L24/00 A61L24/04 A61K49/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
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) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, INSPEC, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
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 ----- -/--	1-5,7-9, 13-17, 19-21, 27-34, 36-38, 42-46, 48-50
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" 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		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 4 December 2014		Date of mailing of the international search report 12/12/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 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/EP2014/074886

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  -----	1-5,7-9, 13-22, 27-34, 36-38, 42-50
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  -----	1-10,13, 17-21, 27-39, 42,46-50
X	WO 93/18852 A1 (YISSAM RESEARCH DEV COMPANY OF [IL]) 30 September 1993 (1993-09-30)  examples 14,16 table VI  -----	1-5,7-9, 13,14, 17, 19-21, 23,24, 27-34, 36-38, 42,43, 46,49,50
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, 15-17, 20,23, 24, 27-38, 42-46,49
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  -----  -/--	11,12, 22,25, 26,40, 41,51,52

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/074886

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>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</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p>11,12, 22,25, 26,40, 41,51,52</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/074886

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 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00	3 0 0 G
A 6 1 B 17/3209 (2006.01)	A 6 1 B 1/00	3 3 4 D
	A 6 1 B 17/3209	

(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 - 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 - 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 BB29 DD07 DD09 DD41 DD45 DD46 DD60 DD61  
 DD63 EE23 EE53 FF04 FF35 FF53 FF70  
 4C160 FF19 MM32 MM43  
 4C161 AA01 AA04 FF43 GG15

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2016540754A5</a>	公开(公告)日	2017-12-28
申请号	JP2016533027	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	ルイーザマリアロンゴ ルイーザモーロ エンリコフリモンティ アレッサンドロレピシ		
发明人	ルイーザ マリア ロンゴ ルイーザ 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	A61K47/10 A61K9/10 A61K47/04 A61K47/44 A61K47/14 A61K47/12 A61K47/24 A61K47/22 A61B1/00 A61B17/3209		
CPC分类号	A61K9/0019 A61K9/107 A61K9/1075 A61K47/10 A61K47/22 A61K49/006 A61L31/06 A61L31/14 A61L2300/442 A61L2400/06 A61P41/00 C08L71/02 A61L24/0005 A61L24/001 A61L24/046 A61K47/02 A61K47/14 A61K47/34		
FI分类号	A61K47/10 A61K9/10 A61K47/04 A61K47/44 A61K47/14 A61K47/12 A61K47/24 A61K47/22 A61B1/00. 300.G A61B1/00.334.D A61B17/3209		
F-TERM分类号	4C076/AA17 4C076/BB21 4C076/BB29 4C076/DD07 4C076/DD09 4C076/DD41 4C076/DD45 4C076 /DD46 4C076/DD60 4C076/DD61 4C076/DD63 4C076/EE23 4C076/EE53 4C076/FF04 4C076/FF35 4C076/FF53 4C076/FF70 4C160/FF19 4C160/MM32 4C160/MM43 4C161/AA01 4C161/AA04 4C161 /FF43 4C161/GG15		
优先权	102013902209513 2013-11-20 IT		
其他公开文献	JP2016540754A JP6675981B2		

#### 摘要(译)

本发明提供了用于所述内窥镜治疗的乳剂或微乳剂形式的药物组合物，所述内窥镜治疗优选将所述组合物施用于人。它包括执行步骤。本发明公开的发明提供了一种用于进行内窥镜检查的方法，所述方法优选包括以乳剂或微乳剂的形式将药物组合物给予人。。