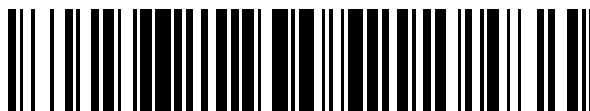


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 876**

51 Int. Cl.:
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04746565 .3**
96 Fecha de presentación: **28.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1640022**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

54 Título: **Preparación que contiene mentol**

30 Prioridad:
30.06.2003 JP 2003186493

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2012

73 Titular/es:
**NIHON PHARMACEUTICAL CO., LTD.
9-8, HIGASHIKANDA 1-CHOME, CHIYODA-KU
TOKYO 101-0031, JP**

72 Inventor/es:
**HAMAWAKI, Tomonori;
KATAOKA, Yosuke y
ISODA, Takako**

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 379 876 T3

DESCRIPCIÓN

Preparación que contiene mentol

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una formulación que contiene L-mentol para inhibir la contracción del músculo liso o peristaltismo, en particular una formulación para inhibir la contracción del aparato digestivo, que permanece estable durante un tiempo largo, muestra alta transmitancia de luz, y produce poca espuma cuando se rocía en un área diana para inhibir la contracción para facilitar la observación del área en exploración endoscópica del aparato digestivo, etc.

Antecedentes técnicos

15 La contracción excesiva del aparato digestivo durante la exploración endoscópica del aparato digestivo tal como el estómago e intestino grueso previene el diagnóstico correcto y permite que se pase por alto una lesión microscópica tal como un carcinoma de pequeño tamaño.

20 Como inhibidor de contracción para la exploración endoscópica del aparato digestivo, convencionalmente se han prescrito un agente anticolinérgico, butilbromuro de escopolamina (nombre comercial: Buscopan Injection, Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.), o glucagón. Sin embargo, el butilbromuro de escopolamina está contraindicado en pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática o arritmia, y el glucagón tiene algunos problemas incluyendo su efecto muy débil en la inhibición de la contracción del aparato digestivo. El butilbromuro de escopolamina se tiene que inyectar inmediatamente antes o durante la exploración porque se tiene que inyectar por vía intravenosa o intramuscular.

Además algunas de estas formulaciones pueden producir trastornos de adaptación o vértigo después de la administración, de modo que la persona que recibe la administración de tal formulación para la exploración debe abstenerse, por ejemplo, de conducir un coche durante un rato después de terminar la exploración.

30 Según esto, en un intento de resolver los problemas mencionados anteriormente, recientemente se hizo una investigación para producir una formulación inhibidora de la contracción del aparato digestivo usando aceite de menta piperita (ASAO T. ET AL; Gastrointestinal Endoscopy, Vol.53, No.2, 172-177(2001).

35 Para la producción de formulaciones de tal inhibidor, los métodos convencionales divulgados incluyen un método en que se mezclan aceite de menta piperita y agua mediante agitación y se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas y solo se usa la parte transparente después de eliminar el componente oleaginoso que flota en la superficie del agua, y un método en el que después de mezclar por agitación y dejar reposar a temperatura ambiente durante 24 horas, se filtra una fase acuosa para eliminar el componente oleaginoso antes de su uso. Las formulaciones producidas por estos métodos, sin embargo, tienen un riesgo de pérdida del aceite de menta piperita volátil por evaporación mientras está reposando a temperatura ambiente durante un tiempo largo, y por tanto tienen un problema de que el contenido de aceite de menta piperita en el momento de la administración a un paciente puede ser inconstante o indefinido. Por consiguiente, una cantidad constante de un producto formulado convencionalmente puede fallar para producir un efecto constante cuando se administra, por ejemplo, mediante rociado como un inhibidor de contracción gástrica sobre la pared del estómago, lo que produce un efecto inhibidor insuficiente sobre la contracción. Además, estos productos requieren la formulación justo antes de su uso debido a su dificultad en el almacenamiento a largo plazo y la calidad de la formulación puede ser variable de sitio a sitio de práctica médica.

50 El documento EP-A1-1 506 774 divulga un inhibidor de contracción de músculo liso que tiene una transmitancia de luz mejorada que comprende una emulsión que contiene L-mentol, una grasa o aceite y un tensioactivo y que tiene un tamaño medio de partícula de aceite de menos de 100 nm.

Divulgación de la invención

55 **El problema que tiene que resolver la invención**

Los presentes inventores tuvieron éxito en el desarrollo de una formulación inhibidora de la contracción de músculo liso o una formulación inhibidora de la contracción del aparato digestivo que contiene L-mentol, que permanece estable durante un tiempo largo y transparente, emulsionando L-mentol y una grasa o aceite con un tensioactivo, y presentaron una solicitud de patente. Sin embargo, esta formulación inhibidora requería un contenido relativamente alto del tensioactivo para la transparencia de modo que se produjo formación de espuma al durante el llenado de un envase con la formulación o durante el rociado a través de un tubo al área afectada para la exploración endoscópica, y la espuma hacía la observación del área afectada difícil. En estas circunstancias, se ha deseado con vehemencia el desarrollo de una formulación inhibidora de la contracción del aparato digestivo que contiene L-mentol que tiene

buena transparencia, es decir, alta transmitancia de luz y es menos espumosa y permanece estable durante un tiempo largo.

Medios para resolver el problema

Como resultado de la extensa investigación de los inventores para obtener una formulación que contiene L-mentol para inhibir la contracción del músculo liso, en especial para inhibir la contracción del aparato digestivo, que permanezca estable durante un tiempo largo, exhiba alta transmitancia de luz y apenas produzca espuma durante el llenado de un envase o la administración a una región diana, los inventores han encontrado que se puede obtener una formulación que contiene L-mentol que apenas produce espuma durante el llenado o el uso de la formulación, es buena en transmitancia y permanece estable durante un tiempo largo, mediante la adición de una pequeña cantidad de un agente antiespumante a una mezcla de L-mentol, un tensioactivo y agua, y haciendo que el tamaño medio de partícula de las partículas en emulsión sea menos de 100 nm y por último han acabado la presente invención.

Es decir, la invención se refiere a:

Formulación que contiene L-mentol que comprende del 0,01 al 5,0% en peso de L-mentol, del 0,1 al 10% en peso de un tensioactivo, del 0,1 al 10% en peso de una grasa o aceite y del 0,0001 al 0,01% en peso de un agente antiespumante de silicona, el % en peso se basa en el peso de la formulación entera, y que es una emulsión con un tamaño medio de partícula de menos de 100 nm y una transmitancia de luz del 70% o más para su uso en la inhibición de la contracción de músculo liso.

El L-mentol empleado en la invención no está particularmente limitado respecto a su origen, siendo en general un componente principal del aceite de menta piperita. El aceite de menta piperita se obtiene por destilación de vapor de una planta, por ejemplo, de *Mentha piperita* o *Mentha arvensis* y contiene el 30% o más en peso de L-mentol. El material que contiene L-mentol empleado puede ser aceite de menta piperita o aceite de menta como está, pero preferiblemente también se puede emplear L-mentol muy purificado obtenido, por ejemplo, por destilación fraccional de aceite de menta piperita o aceite de menta. Más preferiblemente, se emplea L-mentol de una pureza del 90% en peso o más. Recientemente el L-mentol se produce también mediante síntesis. En cualquier caso es preferible el que cumple con la norma de la farmacopea japonesa del L-mentol.

En la presente invención, el L-mentol está presente en una cantidad del 0,01 al 5,0% en peso, preferiblemente del 0,1 al 3,0% en peso, y más preferiblemente del 0,3 al 1,5% en peso basado en el peso entero de la formulación.

El agente antiespumante empleado en la invención no está particularmente limitado siempre que sea un agente antiespumante que se pueda emplear en un producto farmacéutico, y se puede usar una mezcla de dos o más agentes antiespumantes. Los agentes antiespumantes de silicona son preferibles, los agentes de la serie de polidimetilsiloxano son en particular preferibles y la mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona es más preferible.

La cantidad del agente antiespumante empleado en la invención es del 0,0001 al 0,01% en peso, preferiblemente del 0,0005 al 0,007% en peso, y más preferiblemente del 0,0007 al 0,005% en peso basado en la formulación entera.

El tensioactivo empleado en la invención no está particularmente limitado siempre que sea un tensioactivo que se pueda emplear en un producto farmacéutico y se puede usar una mezcla de dos o más tensioactivos. La cantidad de tensioactivo es del 0,1 al 10% en peso, preferiblemente del 0,5 al 5% en peso basado en la formulación entera. El tensioactivo de la invención preferiblemente contiene al menos aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado. La cantidad de aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, cuando está contenido, habitualmente es del 1 al 3% en peso, preferiblemente del 1,5 al 2,5% en peso basado en la formulación entera. Preferiblemente se pueden usar ésteres de ácidos grasos y sacarosa, y polisorbato, y particularmente preferible se puede usar polisorbato 80, etc.

Además de aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, otros tensioactivos que se pueden emplear en productos farmacéuticos, tales como tensioactivos no iónicos y tensioactivos iónicos comestibles, se pueden emplear solos o en combinaciones de los mismos.

Se puede obtener una formulación de la presente invención agitando agua que contiene el L-mentol, tensioactivo y agente antiespumante mencionados anteriormente, y, si es necesario, también la grasa o aceite, con calentamiento, o calentando la mezcla después de mezclar por agitación.

Se evaluó el efecto antiespumante de la emulsión obtenida de esta manera como formulación inhibidora de la contracción de músculo liso basado en el tiempo de desaparición de la espuma después de 1 minuto de agitación de 20 ml de una muestra en una botella de vidrio de 30 ml de 33 mm de diámetro en un agitador (170 agitaciones/min, recorrido: 40 mm). El tiempo para la desaparición de la espuma de la formulación de la invención es preferiblemente de no más de 3 minutos, más preferiblemente no más de 30 segundos, y en particularmente preferible no más de 20 segundos.

El tamaño medio de partícula de la emulsión como una formulación inhibidora de la contracción de músculo liso de la invención es menos de 100 nm, preferiblemente no más de 70 nm, más preferiblemente no más de 50 nm, y particularmente preferible no más de 30 nm.

El tamaño medio de partícula de la emulsión se determinó colocando unas pocas gotas de la muestra en una celda de 10 mm y añadiendo agua destilada para obtener una solución muestra, seguido por la medida usando un fotómetro de dispersión de luz (ELS8000, OTSUKA ELECTRONICS CO., LTD).

Una emulsión que tiene un tamaño medio de partícula grande da una formulación turbia blanca, y cuando tal formulación se rocía sobre el área afectada para la exploración endoscópica del aparato digestivo, etc., la observación del área puede ser difícil. En contraste, la emulsión obtenida en la invención es un líquido transparente o ligeramente turbio con la formación de espuma suprimida y por tanto está libre de los problemas mencionados anteriormente.

La transmitancia de luz de la formulación de la invención es del 70% o más.

La transmitancia de luz se midió colocando una muestra en una celda de 10 mm usando un espectrofotómetro de doble haz Modelo U-2001 (HITACHI, LTD.) a 900 nm como longitud de onda de medida.

La formulación de la invención se puede obtener por medio de una emulsión o solubilización conocida. Un método preferido es uno de los enumerados a continuación, a los que no está limitado.

- i) Primero, se disuelve L-mentol en una grasa o aceite. La disolución se puede realizar a temperatura ambiente o con calentamiento. Después la mezcla uniforme resultante del L-mentol y la grasa o aceite se añade a agua que contiene un tensioactivo que se ha dispersado bien por agitación, por ejemplo, con un agitador tal como un homogenizador-mezclador, y la mezcla se agita por completo usando un agitador tal como un homogenizador-mezclador. Si es necesario se puede emplear además un tratamiento ultrasónico adicional o el uso de un emulsionante de alta presión para asegurar partículas uniformes y finas de la emulsión. Después de ello, la emulsión preparada de esta manera se esteriliza en autoclave a 115°C durante 30 minutos.
- ii) En otro método, se prepara una formulación por el método descrito anteriormente y se almacena a 60°C o una temperatura mayor durante aproximadamente 1 semana en lugar de la esterilización en autoclave.
- iii) En aún otro método, se añade un tensioactivo a agua y se dispersa usando un agitador tal como un homogenizador-mezclador, y después de ello se añaden el L-mentol y una grasa o aceite, y la mezcla se agita a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 minutos con un homogenizador-mezclador.

Para la formulación para inhibir la contracción de músculo liso de la presente invención, se puede usar una grasa o aceite. La grasa o aceite que se va a usar no está particularmente limitada siempre que sea una grasa o aceite farmacéuticamente aceptable, pero preferiblemente se puede usar un triglicérido de ácido graso de cadena media (TCM) o triglicérido de ácido graso de cadena larga (TCL) tal como aceite de soja, aceite de oliva y aceite de coco.

El TCM que se puede usar incluye esos con grupo de ácido graso de C6 a C12, y se puede usar una mezcla de esos con diferentes números de carbonos (por ejemplo, 'Panaset 800' fabricado por NOF Corporation, 'Coconad RK' fabricado por Kao Corporation).

La grasa o aceite se puede usar como un solvente para L-mentol, donde se puede usar de 0,5 a 10 veces en peso, preferiblemente de 1 a 5 veces en peso de la grasa o aceite, por peso de L-mentol. La grasa o aceite se usa en una cantidad habitualmente del 0,1 al 5% en peso, preferiblemente del 0,5 al 3% en peso, basado en el peso de la emulsión entera.

La formulación inhibidora de la contracción que contiene una grasa o aceite se puede preparar agitando L-mentol, una grasa o aceite, un tensioactivo y agua que contiene un agente antiespumante, y calentar mientras se agita o calentar después de agitar puede producir una formulación más estable.

El tratamiento con calor se puede lograr por un método que no está específicamente limitado, y es aceptable calentar una emulsión que contiene L-mentol, que contiene L-mentol, una grasa o aceite, un tensioactivo y agente antiespumante, en cualquier fase durante el curso de producción. Ejemplos del tratamiento por calor puede ser un procedimiento en el que la emulsión de la mezcla se realiza, por ejemplo, con un homogenizador-mezclador con una condición de calentamiento, en el que la emulsión de la mezcla se realiza usando un emulsionante de alta presión con una condición de calentamiento, en el que con la emulsión se rellena un envase que después se esteriliza por calor, en el que con la emulsión se rellena un envase que después se almacena a alta temperatura, o en el que la emulsión se realiza con una condición de calentamiento seguido por esterilización también con una condición de

calentamiento. El tiempo de calentamiento puede variar dependiendo de la condición de agitación, y es deseable mantener la condición de calentamiento durante 1 minuto a 14 días, preferiblemente durante 5 minutos a 6 horas.

La temperatura de calentamiento puede ser 60°C o mayor, preferiblemente de 70°C a 130°C, especialmente preferible de 80°C a 121°C. Se obtiene un resultado satisfactorio cuando se realiza esterilización por calor en la condición de calentamiento habitualmente empleada para una emulsión de grasa normal (de 110 a 121°C).

Se puede añadir otro ingrediente activo, un agente espesante, un estabilizante, un conservante, etc., de forma apropiada según se necesite.

El agente espesante puede ser un carragenano, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma guar, pectina o similares. La adición del agente espesante puede ajustar la velocidad de caída de la formulación rociada dentro del aparato digestivo a una velocidad deseable.

La cantidad del agente espesante que se va a añadir puede variar según el tipo de agente espesante y habitualmente se selecciona del intervalo del 0,01 al 5% en peso.

El estabilizante puede ser edetato de sodio y el conservante puede ser ácido sórbico, cloruro de benzalconio, un parabeno, o similares, en una cantidad adecuada.

La formulación que contiene L-mentol de la invención se rocía directamente en el área diana, por ejemplo, la parte interior del aparato digestivo, a través de un aerosol o una guía de pinzas endoscópicas, en laparotomía o cirugía endoscópica del aparato digestivo, en exploración endoscópica del aparato digestivo, o en cualquier asistencia médica que requiera la inhibición de la contracción del aparato digestivo. Para la administración directa de una cantidad constante de emulsión a través de un aerosol o una guía de pinzas endoscópicas, es deseable rellenar con la dosis unitaria de la emulsión que se ha preparado como se ha descrito anteriormente un vaso extrusor tal como una jeringuilla ya rellena. Es cosa normal que con el producto de la invención se puede rellenar un envase y almacenar, tal como un vial o una ampolla.

La formulación de la invención permanece estable incluso después de su almacenamiento a largo plazo. Por ejemplo, el tamaño medio de partícula de la emulsión no supera 100 nm y la transmitancia de luz no se hace por debajo del 50% después del almacenamiento a 25°C durante 1 mes.

Efecto de la invención

La formulación para inhibir la contracción de músculo liso, la emulsión de la invención permanece estable durante un tiempo largo, muestra un alta transmitancia de luz y produce poca espuma durante el llenado de un envase o en su uso, es decir en la administración. Por tanto la formulación es útil como inhibidor de la contracción que se va a usar particularmente en exploración endoscópica del aparato digestivo.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el porcentaje de cambio del área de ondas de contracción peristáltica del cuerpo del estómago de perro en el ejemplo experimental 2.

La figura 2 muestra el porcentaje de cambio del área de ondas de contracción peristáltica de la parte pilórica de estómago de perro en el ejemplo experimental 2.

Descripción de cifras de referencia

La línea continua con las marcas● indica un gráfico para la composición en el ejemplo 7, y la línea de puntos con las marcas × indica una gráfico para el caso sin tratar.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La invención se describe en más detalle en los siguientes ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos experimentales.

Ejemplo 1

A 200 ml de agua se añadieron 4,0 g de polisorbato 80 (Tween 80, Rheodol TW-O120V, KAO Corporation) y 0,02 g de una mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona (KS-69, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), seguido por emulsión con un homogenizador-mezclador (temperatura del líquido: 60°C) para dar un fluido mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona. A 1600 ml de agua se añadieron 20,0 g de éster de ácido graso y sacarosa (Surfhope J1616, Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation), 36,0 g de aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 60 (NIKKOL HCO-60, Nikko Chemicals Co., Ltd.) y 30,0 g de TCM (Coconad RK, Kao Corporation) se añadieron y dispersaron con un

homogenizador-mezclador. A este líquido se añadieron 16,0 g de L-mentol que cumplía con la norma de la farmacopea japonesa (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y el fluido mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona, seguido por emulsión con un homogenizador-mezclador a una temperatura del líquido de 80°C. Se añadió agua a este líquido para hacer el volumen total 2000 ml para dar una emulsión deseada. El tamaño medio de partícula de esta emulsión fue 28,5 nm con la transmitancia de luz del 96,09%.

Ejemplo 2

A 200 ml de agua se añadieron 4,0 g de Tween 80 (Rheodol TW-O120V, KAO Corporation) y 0,06 g de una mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona (KS-69, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), seguido por emulsión con un homogenizador-mezclador (temperatura del líquido: 60°C) para dar un fluido mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona. A 1600 ml de agua se añadieron 20,0 g de éster de ácido graso y sacarosa (Surfhope J1616, Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation), 36,0 g de HCO-60 (NIKKOL HCO-60, Nikko Chemicals Co., Ltd.) y 30,0 g de TCM (Coconad RK, Kao Corporation) y se dispersaron con un homogenizador-mezclador. A este líquido se añadieron 16,0 g de L-mentol que cumplía con la norma de la farmacopea japonesa (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y el fluido mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona, seguido por emulsión con un homogenizador-mezclador a una temperatura del líquido de 80°C. Se añadió agua a este líquido para hacer el volumen total 2000 ml para dar una emulsión deseada. El tamaño medio de partícula de esta emulsión fue 28,8 nm con la transmitancia de luz del 94,68%.

Ejemplo 3

A 200 ml de agua se añadieron 4,0 g de Tween 80 (Rheodol TW-O120V, KAO Corporation) y 0,10 g de una mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona (KS-69, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), seguido por emulsión con un homogenizador-mezclador (temperatura del líquido: 60°C) para dar un fluido mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona. A 1600 ml de agua se añadieron 20,0 g de éster de ácido graso y sacarosa (Surfhope J1616, Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation), 36,0 g de HCO-60 (NIKKOL HCO-60, Nikko Chemicals Co., Ltd.) y 30,0 g de TCM (Coconad RK, Kao Corporation) y se dispersaron con un homogenizador-mezclador. A este líquido se añadieron 16,0 g de L-mentol que cumplía con la norma de la farmacopea japonesa (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y el fluido mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona, seguido por emulsión con un homogenizador-mezclador a una temperatura del líquido de 80°C. Se añadió agua a este líquido para hacer el volumen total 2000 ml para dar una emulsión deseada. El tamaño medio de partícula de esta emulsión fue 27,7 nm con la transmitancia de luz del 93,72%.

Ejemplo 4

A 200 ml de agua se añadieron 4,0 g de Tween 80 (Rheodol TW-O120V, KAO Corporation) y 0,02 g de una mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona (KS-66, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), seguido por emulsión con un homogenizador-mezclador (temperatura del líquido: 60°C) para dar un fluido mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona. A 1600 ml de agua se añadieron 20,0 g de éster de ácido graso y sacarosa (Surfhope J1616, Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation), 36,0 g de HCO-60 (NIKKOL HCO-60, Nikko Chemicals Co., Ltd.) y 30,0 g de TCM (Coconad RK, Kao Corporation) y se dispersaron con un homogenizador-mezclador. A este líquido se añadieron 16,0 g de L-mentol que cumplía con la norma de la farmacopea japonesa (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y el fluido mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicona, seguido por emulsión con un homogenizador-mezclador a una temperatura del líquido de 80°C. Se añadió agua a este líquido para hacer el volumen total 2000 ml para dar una emulsión deseada. El tamaño medio de partícula de esta emulsión fue 27,6 nm con la transmitancia de luz del 95,75%.

Ejemplo 5

A 200 ml de agua se añadieron 4,0 g de Tween 80 (Rheodol TW-O120V, KAO Corporation) y 0,06 g de una mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona (KS-66, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), seguido por emulsión con un homogenizador-mezclador (temperatura del líquido: 60°C) para dar un fluido mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona. A 1600 ml de agua se añadieron 20,0 g de éster de ácido graso y sacarosa (Surfhope J1616, Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation), 36,0 g de HCO-60 (NIKKOL HCO-60, Nikko Chemicals Co., Ltd.) y 30,0 g de TCM (Coconad RK, Kao Corporation) y se dispersaron con un homogenizador-mezclador. A este líquido se añadieron 16,0 g de L-mentol que cumplía con la norma de la farmacopea japonesa (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y el fluido mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona, seguido por emulsión con un homogenizador-mezclador a una temperatura del líquido de 80°C. Se añadió agua a este líquido para hacer el volumen total 2000 ml para dar una emulsión deseada. El tamaño medio de partícula de esta emulsión fue 26,3 nm con la transmitancia de luz del 94,16%.

Ejemplo 6

Se añadió una mezcla de 4,0 g de Tween 80 (Rheodol TW-O120V, KAO Corporation) y 0,10 g de polidimetilsiloxano-dióxido de silicona (KS-66, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) a 200 ml de agua seguido por emulsión con un

homogenizador-mezclador (temperatura del líquido: 60°C) para dar un fluido mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona. A 1600 ml de agua se añadieron 20,0 g de éster de ácido graso y sacarosa (Surfhope J1616, Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation), 36,0 g de HCO-60 (NIKKOL HCO-60, Nikko Chemicals Co., Ltd.) y 30,0 g de TCM (Coconad RK, Kao Corporation) y se dispersaron con un homogenizador-mezclador. A este líquido se añadieron 16,0 g de L-mentol que cumplía con la norma de la farmacopea japonesa (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y el fluido mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona, seguido por emulsión con un homogenizador-mezclador a una temperatura del líquido de 80°C. Se añadió agua a este líquido para hacer el volumen total 2000 ml para dar una emulsión deseada. El tamaño medio de partícula de esta emulsión fue 27,2 nm con la transmitancia de luz del 92,58%.

Ejemplo 7

A 200 ml de agua se añadieron 4,0 g de Tween 80 (Rheodol TW-O120V, KAO Corporation) y 0,02 g de una mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona (KS-66, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), seguido por emulsión con un homogenizador-mezclador (temperatura del líquido: 60°C) para dar un fluido mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona. A 1600 ml de agua se añadieron 20,0 g de éster de ácido graso y sacarosa (Surfhope J1616, Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation), 36,0 g de HCO-60 (NIKKOL HCO-60, Nikko Chemicals Co., Ltd.) y 24,0 g de TCM (Coconad RK, Kao Corporation) y se dispersaron con un homogenizador-mezclador. A este líquido se añadieron 16,0 g de L-mentol que cumplía con la norma de la farmacopea japonesa (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y el fluido mezcla polidimetilsiloxano-dióxido de silicona, seguido por emulsión con un homogenizador-mezclador a una temperatura del líquido de 80°C. Se añadió agua a este líquido para hacer el volumen total 2000 ml para dar una emulsión deseada. El tamaño medio de partícula de esta emulsión fue 23,2 nm con la transmitancia de luz del 97,34%.

Ejemplo comparativo 1

1,12 g de L-mentol que cumplía con la norma de la farmacopea japonesa (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y 2,8 g de MCT (Coconad RK, Kao Corporation) se mezclaron y disolvieron en un baño de agua a 60°C para dar una solución de L-mentol. Se añadió agua, 60 ml, a 0,28 g de Tween 80 (Rheodol TW-O120V, KAO Corporation), 1,68 g de éster de ácido graso y sacarosa (Surfhope J1616, Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation) y 2,8 g de HCO-60 (NIKKOL HCO-60, Nikko Chemicals Co., Ltd.), seguido por dispersión con un homogenizador-mezclador (60°C en un baño de agua). A este líquido se añadió la solución de L-mentol, seguido por emulsión con un homogenizador-mezclador (60°C en un baño de agua). Después se añadió agua a este líquido para hacer el volumen total 140 ml seguido por emulsión ultrasónica durante 10 minutos para dar una emulsión. Después la emulsión se esterilizó en autoclave a 115°C durante 20 minutos para dar una emulsión deseada. El tamaño medio de partícula de esta emulsión fue 30,3 nm con la transmitancia de luz del 97,48%.

Ejemplo experimental 1

En una botella de 30 ml, se colocaron 20 ml de una muestra y la botella se agitó durante 1 minuto en un agitador SR-IIW (Taiyo Kagaku Kogyo Co., Ltd., 170 agitaciones/minuto, recorrido de 40 nm).

Después de 1 minuto de agitación, se midió el tiempo de desaparición de la espuma. Los resultados de la medida se muestran junto con los tamaños medios de partícula y transmitancia de luz en la tabla 1.

[Tabla1]

Ejemplo o ejemplo comparativo	Tamaño medio de partícula al inicio (nm)	Transmitancia de la luz al inicio (%)	Tamaño medio de partícula después de almacenar durante 1 mes a 25°C (nm)	Transmitancia de la luz después de almacenar durante 1 mes a 25°C (%)	Tiempo de desaparición de espumas
Ejemplo 1	28,5	96,09	33,7	93,80	4 s
Ejemplo 2	28,8	94,68	34,4	92,46	4 s
Ejemplo 3	27,7	93,72	37,6	90,11	4 s
Ejemplo 4	27,6	95,75	31,0	94,11	3 s
Ejemplo 5	26,3	94,16	30,7	91,82	3 s
Ejemplo 6	27,2	92,58	32,5	98,62	3 s
Ejemplo 7	23,2	97,34	25,9	96,16	6 s
Ejemplo comparativo 1	30,2	97,48	-	-	6,5 h

Como es evidente de la tabla 1, todas las formulaciones obtenidas en los ejemplos de la invención tenían un tamaño medio de partícula aproximadamente 1,2 veces mayor que el tamaño de partícula inicial no solo inmediatamente después de la formulación sino también incluso después del almacenamiento a 25°C durante 1 mes, con una transmitancia de luz del 95% o más del valor inicial, y la espuma desapareció en un tiempo muy corto, el tiempo para

la desaparición fue de 6 segundos o menos. En contraste el tamaño medio de partícula y la transmitancia de luz inicial de la emulsión obtenida en el ejemplo comparativo 1 no fueron muy diferentes de los de las emulsiones obtenidas en los ejemplos, pero se requirieron 6 horas y 30 minutos para la desaparición de la espuma.

5 Ejemplo experimental 2

Efecto inhibidor sobre la contracción del estómago de perros anestesiados

Materiales y métodos

10 A un perro (aproximadamente 10 kg) que se había mantenido en ayunas durante un día y una noche, se le inyectó por vía intravenosa sulfato de atropina como medicación preanestésica seguido por la inyección intravenosa de tiopental sódico para la inducción de anestesia. Se insertó y fijó un tubo intratraqueal. Se introdujo una mezcla de gas de óxido nitroso y oxígeno. Se envió isoflurano a través del vaporizador de isoflurano. La concentración de isoflurano se elevó gradualmente desde el 0,5% para el mantenimiento de la anestesia. El perro anestesiado se sometió a laparotomía en la línea medial y se fijó un transductor de fuerza tensómetro (SGT) en el cuerpo del estómago y en la parte pilórica del estómago según el procedimiento convencional.

20 Diez minutos después de la terminación de la CMI (contracción migratoria interdigestiva), se administró por vía intravenosa eritromicina a 6 mg/animal para inducir el movimiento peristáltico del estómago. Otros diez minutos después, se administraron 10 ml de la formulación del ejemplo 7, que se había almacenado a 25°C durante 1 mes, a través de un catéter del estómago al cuerpo del estómago o a la parte pilórica del estómago y se registró la contracción. Se evaluó el efecto inhibidor de la contracción a partir del cambio de porcentaje del área de ondas cada 10 minutos después de la administración de la formulación. Los resultados se muestran en la figura 1 y la figura 2.

25 Como control, también se determinó el porcentaje de cambio del área de ondas sin tratamiento.

Como se muestra en la figura 1 y la figura 2, la formulación inhibidora de la contracción de la invención, cuando se roció sobre el cuerpo o la parte pilórica del estómago después de la inducción de la contracción por administración de eritromicina, inhibió significativamente más intensamente comparado con el estómago sin tratar. No apareció espuma en la endoscopia después de rociar la formulación inhibidora de la contracción, sin perturbaciones para la observación del área.

Aplicabilidad industrial

35 La formulación que contiene L-mentol para inhibir la contracción de músculo liso de la invención permanece estable durante un tiempo largo después de la preparación, muestra una alta transmitancia de luz, y apenas produce espuma cuando se administra en el aparato digestivo, y por tanto, se puede usar favorablemente para la exploración endoscópica del aparato digestivo tal como esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y recto.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación que contiene L-mentol que comprende del 0,01 al 5,0% en peso de L-mentol, del 0,1 al 10% en peso de un tensioactivo, del 0,1 al 10% en peso de una grasa o aceite y del 0,0001 al 0,01% en peso de un agente antiespumante de silicona, el % en peso está basado en el peso de la formulación entera,
- 10 y que es una emulsión con un tamaño medio de partícula de menos de 100 nm y una transmitancia de luz del 70% o más para su uso en la inhibición de la contracción de músculo liso.
- 15 2. La formulación que contiene L-mentol para su uso según la reivindicación 1, en donde la formulación tiene un tiempo para la desaparición de espumas después de 1 minuto de agitación de 20 ml de la formulación en una botella de vidrio de 30 ml de 33 mm de diámetro a 170 agitaciones/minuto y un recorrido de 40 mm de no más de 3 minutos.
- 20 3. La formulación que contiene L-mentol para su uso según la reivindicación 1, en donde el agente antiespumante es un agente antiespumante de la serie de polidimetilsiloxano.
4. La formulación que contiene L-mentol para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el tensioactivo es al menos un miembro seleccionado de aceites de ricino hidrogenados polioxietilenados, éster de ácido graso y sacarosa y polisorbatos.

