

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 176**

51 Int. Cl.:
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03752931 .0**
96 Fecha de presentación: **20.05.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1506774**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2005**

54

Título: **INHIBIDORES DEL PERISTALTISMO DEL MÚSCULO LISO.**

30

Prioridad:
22.05.2002 JP 2002147372
27.12.2002 JP 2002379522

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2012

73

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

72

Inventor/es:
HAMAWAKI, Tomonori

74

Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 372 176 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del peristaltismo del músculo liso

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un inhibidor de la contracción del músculo liso que contiene L-mentol, que tiene una transparencia mejorada y que comprende de una emulsión que es estable durante un periodo prolongado.

Antecedentes de la invención

- La contracción o peristaltismo de un músculo liso por ejemplo del tubo digestivo impide el diagnóstico correcto en una prueba endoscópica del tubo digestivo tal como del estómago o intestino grueso y permite que no se detecte una lesión diminuta tal como un carcinoma de pequeño tamaño.
- 10 Se ha prescrito convencionalmente como agente antiespasmódico en una prueba endoscópica del tubo digestivo, el 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 un paciente que tiene glaucoma, hipertrofia prostática, arritmia y similares, y glucagón tiene de manera problemática una baja capacidad de inhibir la contracción gástrica.
- 15 Además, algunas de estas formulaciones implican un riesgo de ocasionar insuficiencia reguladora oftálmica o vértigo con la administración, y plantea un problema en un individuo que recibe estas formulaciones en una prueba endoscópica debido a que el individuo debe abstenerse por ejemplo de conducir un coche durante un tiempo tras la finalización de la prueba.
- 20 Por consiguiente, en un intento por solucionar los problemas mencionados anteriormente, se realizó una investigación recientemente para producir un inhibidor de la contracción del tubo digestivo usando un aceite de menta piperita cuyo componente principal es L-mentol que tiene un efecto de inhibición de la contracción del tubo digestivo (GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, vol. 53, n.º 2, 172-177 (2001)). No obstante, una formulación convencional, que se ha propuesto para producir mezclando y agitando un aceite de menta piperita y agua en presencia de un homogeneizador seguido por dejar reposar a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente un día y extraer el componente oleoso que flota en la superficie del líquido para recoger sólo una parte solubilizada, o mezclando y agitando un aceite de menta piperita y agua en presencia de un homogeneizador seguido por dejar reposar a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas y luego filtrar la fase acuosa para extraer el componente oleoso, puede permitir separar mediante evaporación un L-mentol altamente volátil como componente principal del aceite de menta piperita cuando se deja reposar a temperatura ambiente durante varias horas o más tras la finalización de la formulación, dando como resultado un contenido reducido, que puede conducir a un contenido en L-mentol problemático no uniforme en la administración a pacientes. Por consiguiente, una cantidad constante de un producto formulado convencionalmente puede fracasar en proporcionar un efecto constante incluso cuando se administra por ejemplo mediante pulverización como inhibidor de la contracción gástrica en la pared interna del estómago, dando como resultado un efecto inhibidor insuficiente sobre la contracción.
- 35 Además, cualquiera de estos productos requiere de una preparación justo antes de su uso debido a una dificultad en su almacenamiento durante un periodo prolongado tras la formulación, y tal preparación es difícil prácticamente en cada fase de la medicina clínica.

- Habíamos desarrollado previamente un inhibidor de la contracción del tubo digestivo en una forma de aceite-en-agua que no mostraba ninguna precipitación de L-mentol incluso tras un almacenamiento prolongado emulsionando el L-mentol como componente principal de un aceite de menta piperita junto con un ácido graso y/o una grasa o un aceite usando un tensioactivo. No obstante, algunas de estas formulaciones es turbia, y una emulsión turbia de este tipo se concentra sobre un rebaje, ranura o arruga, si hay alguno, en la superficie del tubo digestivo, cuando se pulveriza sobre tal pared interna, dando como resultado una dificultad problemática en la observación de un extremo inferior o más profundo.

- 45 En tales circunstancias, es altamente deseado el desarrollo de un inhibidor de la contracción del tubo digestivo que tenga una volatilidad de L-mentol reducida y una transparencia mejorada, es decir, transmitancia de la luz mejorada, y también que consista en una emulsión que es estable durante un periodo prolongado.

Sumario de la invención

- Hicimos un esfuerzo por obtener un inhibidor de la contracción del músculo liso que contenga L-mentol, especialmente un inhibidor de la contracción del tubo digestivo que sea estable durante un periodo prolongado, menos volátil, muestre una volatilidad reducida del L-mentol, y también muestre una alta transmitancia de la luz, y finalmente descubrimos que mezclando L-mentol, una grasa o un aceite, un tensioactivo y agua seguido por calentar la emulsión en cualquier fase del proceso de fabricación puede obtenerse una emulsión que contiene L-mentol que tiene un tamaño de partícula promedio de tan pequeño como inferior a 100 nm, que muestra una alta transmitancia de la luz de líquido, que tiene una volatilidad de L-mentol reducida, y que es estable durante un periodo prolongado.

Esta emulsión era casi transparente, y no planteó ningún problema en un examen endoscópico incluso cuando se retiene un fluido en un rebaje, ranura o arruga en la pared interna gástrica sobre la cual se pulverizó. Realizamos un esfuerzo adicional basándonos en los hallazgos comentados anteriormente, y finalmente establecimos la presente invención.

5 Por tanto, la invención es:

(1) un inhibidor de la contracción del músculo liso que tiene una transmitancia de la luz mejorada que comprende una emulsión que contiene L-mentol, una grasa o un aceite y un tensioactivo y que tiene un tamaño de partícula de aceite promedio inferior a 100 nm, para su uso en la inhibición de la contracción del músculo liso.

10 (2) el inhibidor de la contracción del músculo liso según lo anteriormente mencionado en (1), en el que la tasa de transmitancia de la luz de la emulsión es del 50% o más,

(3) el inhibidor de la contracción del músculo liso según lo anteriormente mencionado en (1) o (2), en el que del 0,01 al 5% en peso del L-mentol basándose en toda la emulsión, de 0,5 a 10 veces el peso de la grasa o el aceite basándose en el L-mentol y de 0,1 a 10 veces el peso del tensioactivo basándose en el peso total del L-mentol y la grasa o aceite,

15 (4) el inhibidor de la contracción del músculo liso según lo anteriormente mencionado en (1), en el que la grasa o el aceite es al menos uno seleccionado de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos de ácidos grasos,

(5) el inhibidor de la contracción del músculo liso según lo anteriormente mencionado en (1), en el que la grasa o el aceite es al menos uno seleccionado de triglicéridos de cadena media (TCM), aceite de soja, aceite de colza, aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de palma, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite de semilla de algodón,

(6) el inhibidor de la contracción del músculo liso según lo anteriormente mencionado en (1), en el que el tensioactivo es un aceite de ricino hidrogenado polioxi-etileno,

25 (7) un método para producir un inhibidor de la contracción del músculo liso con una tasa de transmitancia de la luz mejorada que tiene un tamaño de partícula de aceite promedio inferior a 100 nm que comprende calentar una emulsión que contiene L-mentol, una grasa o un aceite y un tensioactivo a 60°C o superior,

(8) un método para inhibir la contracción del músculo liso que comprende poner en contacto una emulsión, que contiene L-mentol, una grasa o un aceite y un tensioactivo, que tiene un tamaño de partícula de aceite promedio inferior a 100 nm y que tiene también una transmitancia de la luz mejorada, con una superficie interna del músculo liso,

30 (9) el método para inhibir la contracción del músculo liso según lo anteriormente mencionado en (8), en el que la tasa de transmitancia de la luz de la emulsión es del 50% o más,

(10) el método para inhibir la contracción del músculo liso según lo anteriormente mencionado en (8), en el que la emulsión es una que comprende del 0,01 al 5% en peso del L-mentol basándose en toda la emulsión, de 0,5 a 10 veces el peso de la grasa o el aceite basándose en el L-mentol y de 0,1 a 10 veces el peso del tensioactivo basándose en el peso total del L-mentol y la grasa o el aceite,

35 (11) uso de una emulsión que comprende L-mentol, una grasa o un aceite y un tensioactivo y que tiene un tamaño de partícula de aceite promedio inferior a 100 nm para producir un inhibidor de la contracción del músculo liso cuya tasa de transmitancia de la luz está mejorada,

40 (12) el uso según lo anteriormente mencionado en (11), en el que la tasa de transmitancia de la luz de la emulsión es del 50% o más, y

(13) el uso según lo anteriormente mencionado en (11), en el que la emulsión es una que comprende del 0,01 al 5% en peso del L-mentol, de 0,5 a 10 veces el peso de la grasa o el aceite basándose en el L-mentol y de 0,1 a 10 veces el peso del tensioactivo basándose en el peso total del L-mentol y la grasa o el aceite.

45 El L-mentol empleado en la presente invención es un componente principal de un aceite de menta piperita o aceite de menta contenido en el mismo en una cantidad habitualmente del 30% en peso o más, que se obtiene mediante destilación al vapor de una planta por ejemplo de *Mentha piperita* o *Mentha arvensis*. Mientras que un material que contiene L-mentol puede ser un aceite de menta piperita o aceite de menta tal como es, un aceite de menta piperita o aceite de menta de este tipo puede someterse adicionalmente por ejemplo a una destilación fraccionada para obtener uno altamente purificado, que también puede emplearse preferiblemente. Se prefiere especialmente usar uno tan altamente puro como uno que tiene un contenido en L-mentol del 90% en peso o superior. Recientemente, también se emplea un producto sintético. De cualquier modo, puede emplearse preferiblemente uno conforme con las normas de la farmacopea japonesa del L-mentol.

50

En la presente invención, el L-mentol está presente en una cantidad del 0,01 al 5% en peso, preferiblemente del 0,1 al 3% en peso, más preferiblemente del 0,3 al 1,5% en peso basándose en toda la cantidad de la emulsión.

5 La grasa o el aceite empleado en la presente invención no está limitado particularmente, siempre y cuando se trate de una grasa o un aceite que puede emplearse en un producto farmacéutico, y es preferiblemente triglicérido de ácido graso de cadena media (TCM) así como un triglicérido de ácido graso de cadena larga (TCL) tal como un aceite de soja, aceite de oliva, aceite de palma y similares.

Como el TCM, puede emplearse uno que tiene de 6 a 12 átomos de carbono en su resto de ácido graso, y también puede emplearse una mezcla de aquellos que tienen diferentes números de carbono (por ejemplo, "Panasate 800" de NOF Corp., "Coconard RT" de Kao Corp.).

10 Una grasa o un aceite de este tipo pueden emplearse como disolvente para el L-mentol, en una cantidad de 0,5 a 10 veces el peso, preferiblemente de 1 a 5 veces el peso basándose en el L-mentol. La grasa o el aceite pueden emplearse habitualmente en una cantidad del 0,1 al 5% en peso, preferiblemente del 0,5 al 3% en peso basándose en todo el peso de la emulsión.

15 El tensioactivo empleado en la invención no está limitado particularmente, siempre y cuando se trate de un tensioactivo que puede emplearse en un producto farmacéutico, y es preferiblemente un aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, éster de ácido graso de sacarosa, polisorbato y similares. Se trata, por supuesto de que puede emplearse una mezcla de estos tensioactivos. Entre los enumerados anteriormente, se emplea preferiblemente un aceite de ricino hidrogenado polioxietileno.

20 La cantidad del tensioactivo basándose en el peso total del L-mentol y la grasa o el aceite puede variar dependiendo del tipo de tensioactivo, y puede ser habitualmente de 0,1 a 10 veces el peso, preferiblemente de 0,5 a 5,0 veces el peso. Se emplea habitualmente este tensioactivo en una cantidad del 0,1 al 20% en peso, preferiblemente del 0,5 al 15% en peso basándose en todo el peso de la emulsión.

25 También es posible emplear, además del tensioactivo mencionado anteriormente, otro tensioactivo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un tensioactivo no iónico comestible. Una emulsión de la presente invención puede obtenerse agitando el agua que contiene el L-mentol, la grasa o el aceite y el tensioactivo mencionados anteriormente mientras se calienta o calentando tras agitar o mezclar el agua.

30 Tal como se usa en el presente documento, puede lograrse un tratamiento térmico mediante un método que no está limitado específicamente, y es aceptable calentar una emulsión que contiene L-mentol que contiene el L-mentol, una grasa o un aceite y un tensioactivo en cualquier fase durante el transcurso de la fabricación. Un ejemplo del tratamiento térmico puede ser un procedimiento en el que la emulsificación de una mezcla se realiza por ejemplo mediante una mezcladora Homomixer en condiciones de calentamiento, o en el que la emulsificación de una mezcla se realiza usando un homogeneizador de alta presión en condiciones de calentamiento, en el que se carga una emulsión en un recipiente que luego se esteriliza mediante calentamiento, en el que se carga una emulsión en un recipiente que luego se almacena a una alta temperatura, o en el que se realiza la emulsificación con calentamiento
35 seguido por una esterilización también mediante calentamiento. Mientras que el tiempo de calentamiento puede variar dependiendo de la condición de agitación, se mantiene la condición de calentamiento durante de 1 minuto hasta 14 días, preferiblemente de 5 minutos hasta 6 horas.

40 La temperatura de calentamiento puede ser 60°C o superior, preferiblemente de 70°C hasta 130°C, especialmente de 80°C hasta 121°C. Realizando la esterilización con calentamiento en condiciones de calentamiento para una emulsión de lípidos habitual (de 110 a 121°C), se obtiene un resultado satisfactorio.

La emulsión como el inhibidor de la contracción del músculo liso de esta invención así obtenida tiene un tamaño de partícula promedio inferior a 100 nm, preferiblemente 70 nm o inferior, más preferiblemente 50 nm o inferior.

45 Se realizó la medición del tamaño de partícula promedio colocando 0,1 ml de una muestra en una celda de 10 mm y añadiendo agua destilada para obtener una disolución de muestra que se midió usando un fotómetro de dispersión de luz (ELS8000, OTSUKA ELECTRONICS CO., LTD.). Cuando la concentración de la emulsión era demasiado baja o alta, entonces la medición se realizó tras añadir o diluir la muestra.

50 Una emulsión convencional que tiene un tamaño de partícula promedio grande se somete a reducción en el contenido de L-mentol del fluido durante el almacenamiento, dando como resultado una variación problemática en la calidad, y tiende a ser turbia, dando como resultado una dificultad problemática para identificar una lesión cuando se pulveriza sobre la lesión en un examen endoscópico por ejemplo del tubo digestivo. Por otro lado, la emulsión de la presente invención es transparente o ligeramente blanca debido a sus partículas de aceite extremadamente finas, tiene una alta transmitancia de la luz, y puede impedir que el contenido en L-mentol se reduzca durante el almacenamiento debido al uso de un aceite o una grasa, evitando de ese modo los problemas mencionados anteriormente.

55 La transmitancia de la luz de una emulsión de la invención es preferiblemente del 50% o superior, más

preferiblemente del 70% o superior, lo más preferiblemente del 90% o superior.

Se realizó la medición de la transmitancia de la luz colocando una disolución de muestra en una celda de 10 mm que se sometió a un espectrofotómetro de doble haz modelo U-2001 (HITACHI, LTD.) a 900 nm como longitud de onda de medición.

- 5 La emulsión de esta invención puede obtenerse por medio de una combinación de una emulsificación o solubilización conocidas con un calentamiento del líquido. Un método preferido es uno de los enumerados a continuación, a los que no está limitado.

10 [1] En primer lugar, se disuelve L-mentol en una grasa o un aceite. La disolución puede realizarse a temperatura ambiente o con calentamiento. Luego, se añade la mezcla uniforme resultante del L-mentol y la grasa o el aceite a una dispersión de agua que contiene un tensioactivo que se ha obtenido agitando por ejemplo mediante una Homomixer, y se agita meticulosamente la mezcla usando un agitador tal como una Homomixer. Si es necesario, puede realizarse una ultrasonificación adicional o el uso de un homogeneizador de alta presión para garantizar una partícula fina y uniforme de la emulsión. Después de eso, la emulsión así preparada se esteriliza mediante un autoclave a 115°C durante de 5 a 30 minutos.

15 [2] Se prepara una emulsión mediante el método descrito anteriormente, y el calentamiento se realiza a aproximadamente 60°C en lugar de la esterilización en autoclave, durante un periodo de almacenamiento de aproximadamente 1 semana.

20 [3] Se añade un tensioactivo al agua y se dispersa usando un agitador tal como una Homomixer, y después de eso se añade L-mentol y una grasa o un aceite y se agita la mezcla a 80°C o superior durante 10 minutos o más mediante una Homomixer.

Una emulsión también puede contener apropiadamente si es necesario otros componentes activos, así como agente espesante, estabilizador, conservante, agente antiespumante y similares.

25 Un agente espesante puede ser por ejemplo un carragenano, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma guar, pectina y similares. Añadiendo un agente espesante de este tipo, la tasa de caída de la emulsión tras pulverizarse sobre la pared interna del tubo digestivo puede ajustarse apropiadamente.

La cantidad del agente espesante puede variar dependiendo del tipo del agente espesante, y es habitualmente del 0,01 al 5% en peso basándose en la emulsión.

30 El estabilizador puede ser por ejemplo edetato de sodio, el conservante puede ser por ejemplo ácido sórbico, cloruro de benzalconio, parabeno y similares, y el agente antiespumante puede ser por ejemplo un aceite de silicona tal como dimetilpolisiloxano, cada uno de los cuales puede añadirse en una cantidad apropiada.

35 El sitio en el que el presente inhibidor de la contracción del músculo liso puede ser por ejemplo el músculo liso del tubo digestivo tal como esófago, estómago, duodeno, conducto biliar, intestino delgado, intestino grueso, colon, recto y similares. La presente emulsión de inhibición de la contracción puede emplearse por ejemplo en cirugía endoscópica o de laparotomía del tubo digestivo, o en la observación endoscópica del tubo digestivo o también en cualquier atención médica que requiera la inhibición de la contracción del músculo liso del tubo digestivo, pulverizándola directamente sobre el lado interno del tubo digestivo por medio de un pulverizador o un canal fórceps endoscópico, o cargándola en un órgano digestivo tal como estómago o intestino por medio de un tubo, mediante lo cual se pone en contacto la emulsión con el músculo liso. Cuando se administra directamente una cierta cantidad de la emulsión por medio del pulverizador o del canal fórceps endoscópico, es preferible cargar una dosis unitaria de la emulsión que se ha preparado tal como se describió anteriormente dentro de un recipiente de extrusión tal como una jeringuilla cargada previamente. Se trata, por supuesto, de que el presente producto puede cargarse y almacenarse en un recipiente tal como un vial o una ampolla.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos.

45 Ejemplo 1

50 Se mezclaron 1,12 g de L-mentol (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y 2,8 g de un TCM (Coconard RT, KAO CORP.) y se disolvieron en un baño de agua a 60°C para obtener una disolución de L-mentol. Se combinaron 0,28 g de polisorbato 80 (Rheodol TW-O120V KAO CORP.), 2,1 g de éster de ácido graso de sacarosa (SURFHOPE J1616, MITSUBISHI-KAGAKU FOODS CORP.) y 4,2 g de HCO-60 (NIKKOL HCO-60, NIKKO CHEMICALS CO., LTD.) con 60 ml de agua, y se dispersaron mediante una Homomixer. A este fluido, se le añadió el L-mentol y se emulsionó mediante una Homomixer (POLYTRON PT 1000, KINEMATICA CORP.). Luego, se combinó el fluido con agua para hacer un volumen total de 140 ml, que se emulsionó adicionalmente mediante un homogeneizador de ultrasonidos (SINIHIER 250, BRANSON SONIC POWER COMPANY) durante 10 minutos, para obtener una emulsión. Luego, se esterilizó esta emulsión mediante un autoclave durante 20 minutos a 115°C para obtener una

emulsión deseada. Se midió el tamaño de partícula promedio de esta emulsión mediante un medidor de tamaño de partícula (ELS 8000, OTSUKA DENSHI CO., LTD.), que reveló que el tamaño de partícula promedio era de 25,9 nm.

Ejemplo 2

5 Se mezclaron 1,12 g de L-mentol (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y 2,8 g de un TCM (Coconard RT, KAO CORP.) y se disolvieron en un baño de agua a 60°C para obtener una disolución de L-mentol. Se combinaron 0,28 g de polisorbato 80 (Rheodol TW-O120V KAO CORP.), 1,68 g de éster de ácido graso de sacarosa (SURFHOPE J1616, MITSUBISHI-KAGAKU FOODS CORP.) y 2,8 g de HCO-60 (NIKKOL HCO-60, NIKKO CHEMICALS CO., LTD.) con 60 ml de agua, y se dispersaron mediante una Homomixer. A este fluido, se le añadió el L-mentol y se emulsionó mediante una Homomixer. Luego, se combinó el fluido con agua para hacer un volumen total de 140 ml, que se emulsionó adicionalmente mediante una ultrasonificación durante 10 minutos para obtener una emulsión. Luego, se esterilizó esta emulsión mediante un autoclave durante 20 minutos a 115°C para obtener una emulsión deseada. El tamaño de partícula promedio de esta emulsión era de 30,3 nm.

Ejemplo 3

15 Se combinaron 4,0 g de polisorbato 80 (Rheodol TW-O120V KAO CORP.), 24,0 g de éster de ácido graso de sacarosa (SURFHOPE J1616, MITSUBISHI-KAGAKU FOODS CORP.) y 40,0 g de HCO-60 (NIKKOL HCO-60, NIKKO CHEMICALS CO., LTD.) con 1600 ml de agua, y se dispersaron mediante una Homomixer. A este fluido, se le añadieron 40,0 g de un TCM (Coconard RT, KAO CORP.) y 16,0 g de L-mentol (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.), y se emulsionó a 80°C mediante una Homomixer durante 10 minutos. Luego, se combinó el fluido con agua para hacer un volumen total de 2000 ml para obtener una emulsión pretendida. El tamaño de partícula promedio de esta emulsión era de 29,7 nm.

Ejemplo 4

25 Se combinaron 4,0 g de polisorbato 80 (Rheodol TW-O120V, KAO CORP.), 20,0 g de éster de ácido graso de sacarosa (SURFHOPE J1616, MITSUBISHI-KAGAKU FOODS CORP.) y 36,0 g de HCO-60 (NIKKOL HCO-60, NIKKO CHEMICALS CO., LTD.) con 1600 ml de agua, y se dispersaron mediante una Homomixer. A este fluido, se le añadieron 40,0 g de un TCM (Coconard RT, KAO CORP.) y 16,0 g de L-mentol (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.), y se emulsionó a 80°C mediante una Homomixer durante 10 minutos. Luego, se combinó el fluido con agua para hacer un volumen total de 2000 ml para obtener una emulsión deseada. El tamaño de partícula promedio de esta emulsión era de 32,3 nm.

Ejemplo comparativo 1

30 Se combinaron 0,28 g de polisorbato 80 (Rheodol TW-O120V KAO CORP.), 2,1 g de éster de ácido graso de sacarosa (SURFHOPE J1616, MITSUBISHI-KAGAKU FOODS CORP.) y 4,2 g de HCO-60 (NIKKOL HCO-60, NIKKO CHEMICALS CO., LTD.) con 60 ml de agua, y se dispersaron mediante una Homomixer. A este fluido, se le añadieron 2,80 g de un TCM (Coconard RT, KAO CORP.) y 1,12 g de L-mentol (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.), y se emulsionó a temperatura ambiente (temperatura de formulación tras iniciar la emulsificación: 22,7°C) usando una Homomixer. Luego, se combinó el fluido con agua para hacer un volumen total de 140 ml para obtener una emulsión. El tamaño de partícula promedio de esta emulsión era de 2075,4 nm.

Ejemplo comparativo 2

40 Se combinaron 0,28 g de polisorbato 80 (Rheodol TW-O120V, KAO CORP.), 1,68 g de éster de ácido graso de sacarosa (SURFHOPE J1616, MITSUBISHI-KAGAKU FOODS CORP.) y 2,8 g de HCO-60 (NIKKOL HCO-60, NIKKO CHEMICALS CO., LTD.) con 60 ml de agua, y se dispersaron mediante una Homomixer. A este fluido, se le añadieron 2,80 g de un TCM (Coconard RT, KAO CORP.) y 1,12 g de L-mentol (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.), y se emulsionó a temperatura ambiente (temperatura de formulación tras iniciar la emulsificación: 23,2°C) usando una Homomixer. Luego, se combinó el fluido con agua para hacer un volumen total de 140 ml para obtener una emulsión. El tamaño de partícula promedio de esta emulsión era de 8911,6 nm.

Ejemplo comparativo 3

45 Se mezclaron 16 g de L-mentol (L-mentol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y 16 g de un éster de ácido graso de propilenglicol (RIKEMAL PO-100, RIKEN VITAMIN CO., LTD.) y se disolvieron en un baño de agua a 60°C para obtener una disolución de L-mentol. Se combinaron 6 g de polisorbato 80 (IONET T-80PA, SANYO CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) y 6 g de éster de ácido graso de glicerina (EXCEL P-40S, KAO CORP.) con 1600 ml de agua, y se dispersaron mediante una Homomixer. A este fluido, se le añadió la disolución de L-mentol y se emulsionó a 60°C durante 10 minutos mediante una Homomixer. Luego, se combinó el fluido con agua para hacer un volumen total de 1920 ml, que se emulsionó adicionalmente 5 veces usando un homogeneizador de alta presión (310 bar) para obtener una emulsión.

55 Se repitió el mismo procedimiento otra vez para producir la misma formulación, y se combinaron la 1ª y la 2ª formulaciones para hacer un volumen total de 4000 ml, obteniendo de ese modo la emulsión pretendida. El tamaño

de partícula promedio de esta emulsión era de 148,7 nm.

Ejemplo experimental 1

5 Se colocaron cada 20 ml de las emulsiones obtenidas en los ejemplos 1 a 4 y los ejemplo comparativos 1 y 2 en un vial de 20 ml y se almacenó a 20°C durante 1 mes, y luego se examinaron para determinar el tamaño de partícula promedio, la transmitancia de la luz (%) y el aspecto. Los resultados se muestran en la tabla 1 junto con sus valores iniciales respectivos.

Se midió la transmitancia de la luz colocando una muestra en una celda de 10 mm de un espectrofotómetro de doble haz modelo U-2001 (HITACHI, LTD.) fijado a 900 nm como longitud de onda de medición.

Tabla 1

Ejemplo o ejemplo comparativo	Inmediatamente tras la preparación			Tras el almacenamiento durante un mes a temperatura ambiente (20°C)		
	Tamaño de partícula promedio (nm)	Transmitancia de la luz (%)	Aspecto	Tamaño de partícula promedio (nm)	Transmitancia de la luz (%)	Aspecto
Ejemplo 1	25,9	97,21	Blanco ligeramente azulado y transparente	25,1	96,82	Blanco ligeramente azulado y transparente
Ejemplo 2	30,3	97,48	Blanco ligeramente azulado y transparente	29,5	96,21	Blanco ligeramente azulado y transparente
Ejemplo 3	29,7	97,48	Blanco ligeramente azulado y transparente	34,5	94,68	Blanco ligeramente azulado y transparente
Ejemplo 4	32,3	95,63	Blanco ligeramente azulado y transparente	48,1	90,06	Blanco ligeramente azulado y transparente
Ejemplo comparativo 1	2075,4	0,00	Blanco, Opaco	-	-	-
Ejemplo comparativo 2	8911,6	0,02	Blanco, Opaco	-	-	-

10

Como es evidente a partir de la tabla 1, cada emulsión obtenida en los ejemplos 1 a 4 mostraba una alta transmitancia de la luz no sólo justo tras la preparación sino también tras el almacenamiento durante 1 mes a temperatura ambiente, siendo casi transparente. Por otro lado, cada emulsión obtenida en los ejemplo comparativos 1 y 2 era blanca y opaca incluso justo tras su preparación, siendo su transmitancia de la luz cero o casi cero.

15 Ejemplo experimental 2

Se colocaron cada 20 ml de las emulsiones obtenidas en el ejemplo 2 y el ejemplo comparativo 3 descritos anteriormente en un recipiente de 20 ml de capacidad hecho de polipropileno y se almacenó a 25°C durante 1 mes, y luego se examinó para determinar la tasa residual de L-mentol. Los resultados se muestran en la tabla 2 junto con sus valores iniciales respectivos.

20 Se midió la tasa residual de L-mentol según el ensayo de mentol del aceite de mentol prescrito en la Farmacopea japonesa mediante una cromatografía de gases (cromatógrafo de gases modelo GC-14A, Shimadzu Corp.).

Tabla 2

Ejemplo o ejemplo comparativo	Inmediatamente tras la preparación			Tras el almacenamiento durante un mes a temperatura ambiente (25°C)
	Tamaño de partícula promedio (nm)	Aspecto	Tasa residual de L-mentol	Tasa residual de L-mentol
Ejemplo 1	25,9	Blanco ligeramente azulado y transparente	100	99,1
Ejemplo comparativo 3	148,7	Blanco ligeramente azulado y transparente	100	93,3

- 5 Como es evidente a partir de la tabla 2, la emulsión obtenida en el ejemplo 2 (tamaño de partícula promedio: 25,9 nm) presentaba una tasa residual de L-mentol tan extremadamente alta como el 99,1% incluso tras el almacenamiento durante 1 mes, mientras que la emulsión obtenida en el ejemplo comparativo 3 (tamaño de partícula promedio: 148,7 nm) exhibió una tasa residual de L-mentol bastante baja como el 93,3%.

Ejemplo experimental 3

Efecto de L-mentol sobre la contracción gástrica en un perro anestesiado

Materiales y métodos para la prueba

- 10 Cada perro que estuvo en ayunas durante un día y una noche completos (pesando aproximadamente 10 kg) recibió sulfato de atropina como fármaco de anestesia previa por vía intravenosa seguido por tiopental sódico intravenoso para efectuar la anestesia. Se insertó un tubo intratraqueal y se fijó. Se introdujo una mezcla gaseosa de óxido nitroso y oxígeno. Usando un vaporizador de isoflurano se introdujo el isoflurano. Se aumentó la concentración del isoflurano gradualmente a partir del 0,5%, manteniendo de ese modo la anestesia.
- 15 Este perro anestesiado se fijó en una posición recostada sobre la izquierda y se realizó una endoscopia gástrica mediante un método convencional. Luego, se pulverizaron 10 ml de la emulsión preparada en el ejemplo 2 que se ha almacenado durante 1 mes tras la preparación sobre la región del píloro por medio del canal fórceps endoscópico, y luego se aplicaron 10 ml de aire inmediatamente para extraer la emulsión que permanecía en el canal fórceps. Se midió el periodo de tiempo desde la administración de la emulsión hasta la interrupción de la contracción del píloro, y se representaron los resultados en la tabla 3 mostrada a continuación. Puesto que el fluido pulverizado era casi transparente en cualquier caso, no se produjo ningún problema en la observación endoscópica tras la pulverización en la pared interna del estómago.
- 20

Tabla 3

Emulsión administrada	Numero de animales	Periodo de tiempo hasta la interrupción de la contracción	Duración de la interrupción de la contracción
Ejemplo 2	1	62 segundos	12 minutos
	2	55 segundos	16 minutos
	3	63 segundos	15 minutos
Grupo sin tratamiento	1	No se observó inhibición de la contracción	No se observó inhibición de la contracción
	2	No se observó inhibición de la contracción	No se observó inhibición de la contracción

Como es evidente a partir de la tabla 3, se demostró que las emulsiones de la invención podían interrumpir la contracción digestiva dentro de un periodo de tiempo corto, y la interrupción de la contracción se mantuvo durante un periodo de tiempo extremadamente apropiado para el examen.

Aplicabilidad industrial

- 5 Los inhibidores de la contracción del músculo liso líquidos según la invención tienen una transparencia líquida mejorada, evitan la volatilización del L-mentol, y son estables durante un periodo prolongado incluso cuando se almacenan a temperatura habitual (25°C). Por consiguiente, éstos pueden emplearse preferiblemente para inhibir la contracción del tubo digestivo de manera transitoria por ejemplo en un examen endoscópico del tubo digestivo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Emulsión que contiene L-mentol, una grasa o aceite y un tensioactivo, que tiene un tamaño de partícula de aceite promedio inferior a 100 nm y en la que la transmitancia de la luz de la emulsión es del 50% o más cuando se realiza la medición de la transmitancia de la luz colocando una emulsión de muestra en una celda de 10 mm de un espectrofotómetro de doble haz a 900 nm como longitud de onda de medición para su uso en la inhibición de la contracción del músculo liso.
2. Emulsión según la reivindicación 1, en la que la emulsión comprende del 0,01 al 5% en peso del L-mentol basándose en toda la emulsión, de 0,5 a 10 veces el peso de la grasa o el aceite basándose en el L-mentol y de 0,1 a 10 veces el peso del tensioactivo basándose en el peso total del L-mentol y la grasa o el aceite.
- 10 3. Emulsión según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo es al menos un miembro seleccionado de aceites de ricino hidrogenados polioxietilenados, éster de ácido graso de sacarosa y polisorbatos.
4. Emulsión según la reivindicación 1, en la que la grasa o el aceite es un triglicérido de ácido graso.
- 15 5. Método para producir una emulsión que tiene un tamaño de partícula de aceite promedio inferior a 100 nm y que tiene también una tasa de transmitancia de la luz mejorada que comprende calentar una emulsión que contiene L-mentol, una grasa o un aceite y un tensioactivo a 60°C o más.
6. Método para producir una emulsión según la reivindicación 5, en la que la emulsión se calienta a 70 - 130°C.