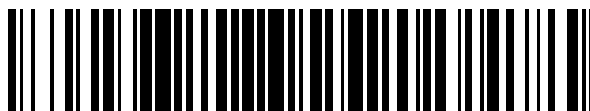


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 162**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/045** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 49/00** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2006.01)  
**A61K 47/44** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2006.01)  
**A61K 47/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **11151652 .2**  
96 Fecha de presentación: **28.06.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2311444**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.04.2011**

54 Título: **Método para preparar una emulsión de mentol estabilizada**

30 Prioridad:  
**30.06.2003 JP 2003186493**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.11.2012**

73 Titular/es:  
**NIHON PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**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**

ES 2 390 162 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

Método para preparar una emulsión de mentol estabilizada.

### Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una formulación que contiene L-mentol para inhibir contracción del músculo liso o peristaltismo, particularmente una formulación para inhibir la contracción del tubo digestivo, que permanece estable durante un largo tiempo, presenta alta transmitancia de luz y produce poca espuma cuando se pulveriza en una zona diana para inhibir la contracción para facilitar la observación de la zona en el examen endoscópico del tubo digestivo, etc.

### Antecedentes de la técnica

- 10 La contracción excesiva del tubo digestivo durante el examen endoscópico del tubo digestivo tal como estómago e intestino grueso impide el diagnóstico correcto y permite que se pase por alto una lesión mínima tal como un carcinoma de tamaño pequeño.

- 15 Como inhibidor de la contracción para el examen endoscópico del tubo digestivo, se ha prescrito convencionalmente un agente anticolinérgico, butilbromuro de escopolamina (nombre comercial: Buscopan Inyección, Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.) o glucagón. Sin embargo, el butilbromuro de escopolamina está contraindicado en un paciente con glaucoma, hipertrofia prostática o arritmia, y el glucagón tiene algunos problemas incluyendo su efecto muy débil en la inhibición de la contracción del tubo digestivo. El butilbromuro de escopolamina tiene que inyectarse inmediatamente antes o durante el examen porque ha de inyectarse por vía intravenosa o vía intramuscular.

- 20 Además, algunas de las formulaciones pueden provocar trastorno de acomodación o vértigo tras su administración, de modo que la persona que recibió la administración de una formulación de este tipo para el examen debe abstenerse de por ejemplo conducir un coche durante un tiempo tras la finalización del examen.

- 25 Por consiguiente, en un intento por resolver los problemas mencionados anteriormente, se hizo recientemente una investigación para producir una formulación inhibidora de la contracción del tubo digestivo usando aceite de menta piperita (Asao, T. *et al.* Gastrointestinal Endoscopy, vol. 53, n.º 2, 172-177(2001).

- 30 Para la producción de formulaciones de un inhibidor de este tipo, los métodos convencionales dados a conocer incluyen un método en que se mezclan aceite de menta piperita y agua mediante agitación y se dejan reposar a temperatura ambiente durante 24 horas y sólo se usa la parte transparente tras la eliminación del componente oleoso que flota sobre la superficie del agua, y un método en el que tras mezclar mediante agitación y dejar reposar a temperatura ambiente durante 24 horas, se filtra una capa acuosa para eliminar un componente oleoso antes de su uso. Las formulaciones producidas mediante estos métodos, sin embargo, tienen un riesgo de pérdida del aceite de menta piperita volátil por evaporación mientras que reposa a temperatura ambiente durante un largo tiempo, y por tanto tienen el problema de que el contenido de aceite de menta piperita en el momento de su administración a un paciente puede ser inconstante o indefinido. En consecuencia, una cantidad constante de un producto formulado convencionalmente puede no poder producir un efecto constante cuando se administra por ejemplo mediante pulverización como inhibidor de la contracción gástrica sobre la pared del estómago, lo que da como resultado un efecto inhibidor insuficiente sobre la contracción. Además, estos productos requieren la formulación justo antes de su uso debido a su dificultad de almacenamiento a largo plazo y la calidad de la formulación puede ser variable de un sitio a otro de la práctica médica.

- 40 Se dan a conocer ya emulsiones de L-mentol estables en el documento EP-A-1 506 774.

### Descripción de la invención

#### Problema que va a resolverse mediante la invención

- 45 Los presentes inventores tuvieron éxito en el desarrollo de una formulación inhibidora de la contracción del músculo liso o una formulación inhibidora de la contracción del tubo digestivo que contiene L-mentol que permanece estable durante un largo tiempo y transparente mediante la emulsificación de 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 producía formación de espuma durante el llenado de la formulación en un envase o durante la pulverización a través de un tubo en la zona afectada durante el examen endoscópico, y la espuma hace que la observación de la zona afectada sea difícil. En estas circunstancias, se ha deseado ardientemente el desarrollo de una formulación inhibidora de la contracción del tubo digestivo que contiene L-mentol que tenga buena transparencia, concretamente alta transmitancia de luz, y sea menos espumosa y permanezca estable durante un largo tiempo.

#### Medios para resolver el problema

Como resultado de la extensa investigación del inventor para obtener una formulación que contiene L-mentol para

5 inhibir la contracción del músculo liso, especialmente para inhibir la contracción del tubo digestivo que permanece estable durante un largo tiempo, presenta alta transmitancia de luz y apenas provoca la formación de espuma durante el llenado en un envase o la administración en una región diana, los inventores han encontrado que puede obtenerse una formulación que contiene L-mentol que apenas provoca formación de espuma durante el llenado o el uso de la formulación, es buena en transmitancia y permanece estable durante un largo tiempo 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 de partícula promedio de las partículas de la emulsión sea inferior a 100 nm, y finalmente han logrado la presente invención.

La presente invención se refiere a un método tal como se define en la reivindicación 1.

10 Realizaciones preferidas se reflejan en las reivindicaciones 2 a 12.

15 El L-mentol empleado en la invención no está particularmente limitado en cuanto a su origen, siendo generalmente un componente principal del aceite de menta piperita. El aceite de menta piperita se obtiene mediante destilación al vapor de una planta de por ejemplo *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 tal como está, pero también puede emplearse preferiblemente L-mentol altamente purificado obtenido por ejemplo por destilación fraccionada de aceite de menta piperita o aceite de menta. Más preferiblemente, se emplea L-mentol de una pureza del 90% o más en peso. Recientemente también se produce L-mentol mediante síntesis. De cualquier manera, es preferible el que cumple con la norma de la Farmacopea Japonesa de L-mentol.

20 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 basándose en el peso total de la formulación.

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

25 La cantidad del agente antiespumante empleada 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 basándose en la formulación total.

30 El tensioactivo empleado en la invención no está particularmente limitado siempre que sea un tensioactivo que pueda emplearse en un producto farmacéutico, y puede usarse una mezcla de dos o más tensioactivos. La cantidad del tensioactivo es del 0,1 al 10% en peso, preferiblemente del 0,5 al 5% en peso basándose en la formulación total. El tensioactivo de la invención contiene preferiblemente al menos aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno. La cantidad de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, cuando está contenido, es habitualmente del 1 al 3% en peso, preferiblemente del 1,5 al 2,5% en peso basándose en la formulación total. Puede usarse preferiblemente éster de ácido graso de sacarosa y polisorbato, y puede usarse de manera particularmente preferible polisorbato 80, etc.

Además del aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, otros tensioactivos que pueden emplearse en productos farmacéuticos, tales como tensioactivos iónicos y tensioactivos no iónicos comestibles, pueden emplearse solos o en combinación de los mismos.

40 Una formulación de la presente invención puede obtenerse agitando agua que contiene el L-mentol mencionado anteriormente, tensioactivo y agente antiespumante, y también la grasa o aceite, con calentamiento, o calentando la mezcla tras mezclar mediante agitación.

45 El efecto antiespumante de la emulsión así obtenida como formulación inhibidora de la contracción del músculo liso de la invención se evaluó basándose en el tiempo para la desaparición de la espuma tras 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., desplazamiento: 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 de manera particularmente preferible no más de 20 segundos.

50 El tamaño de partícula promedio de la emulsión como formulación inhibidora de la contracción del músculo liso de la invención es inferior a 100 nm, preferiblemente de no más de 70 nm, más preferiblemente no más de 50 nm y de manera particularmente preferible no más de 30 nm.

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

55 Una emulsión que tiene un tamaño de partícula promedio grande proporciona una formulación turbia blanca, y cuando una formulación de este tipo se pulveriza sobre la zona afectada para examen endoscópico del tubo

digestivo, etc., la observación de la zona puede ser difícil. En cambio, la emulsión obtenida en la invención es un líquido transparente o ligeramente turbio sin formación de espuma y por tanto está libre de los problemas mencionados anteriormente.

5 La transmitancia de luz de la formulación de la invención es del 50% o más y de manera particularmente preferible 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 medición.

La formulación de la invención puede obtenerse por medio de una emulsificación o solubilización conocida. Un método preferido es uno de los enumerados a continuación, a los que no se limita.

10 i) En primer lugar, se disuelve L-mentol en una grasa o 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 aceite a agua que contiene un tensioactivo que se ha dispersado bien agitando por ejemplo con un agitador tal como Homomixer, y la mezcla se agita meticulosamente usando un agitador tal como un Homomixer. Si es necesario, puede emplearse adicionalmente un tratamiento ultrasónico adicional o el uso de un emulsionante de alta presión para garantizar partículas finas y uniformes de la emulsión. Después de eso, la emulsión así preparada se esteriliza en autoclave a 115°C durante 30 minutos.

ii) En otro método, se prepara una formulación mediante el método descrito anteriormente, y se almacena a 60°C o una temperatura superior durante aproximadamente 1 semana en lugar de la esterilización en autoclave.

20 iii) Todavía en otro método, se añade un tensioactivo a agua y se dispersa usando un agitador tal como un Homomixer, y después de eso se añaden L-mentol y una grasa o aceite, y la mezcla se agita a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 10 minutos con un Homomixer.

25 Para la formulación para inhibir la contracción del músculo liso de la presente invención, se usa una grasa o aceite. La grasa o aceite que va a usarse no está limitada particularmente en tanto que sea una grasa o aceite farmacéuticamente aceptable, pero puede usarse preferiblemente un triglicérido de ácido graso de cadena media (MCT) o un triglicérido de ácido graso de cadena larga (LCT) tal como aceite de soja, aceite de oliva y aceite de coco.

El MCT que puede usarse incluye aquellos con un resto de ácido graso C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, y puede usarse una mezcla de aquellos con números de carbono diferentes (por ejemplo, "Panasate 800" fabricado por NOF Corporation, "Coconad RK" fabricado por KAO Corporation).

30 La grasa o aceite puede usarse como disolvente para L-mentol, pudiéndose 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, basándose en el peso de la emulsión total.

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

40 El tratamiento térmico puede lograrse mediante un método que no está limitado específicamente, y que es aceptable para calentar una emulsión que contiene L-mentol, que contiene L-mentol, una grasa o aceite, un tensioactivo, y un agente antiespumante, en cualquier fase durante el transcurso de la fabricación. Ejemplos del tratamiento térmico pueden ser un procedimiento en que la emulsificación de la mezcla se realiza por ejemplo con un Homomixer en una condición de calentamiento, en el que se realiza la emulsificación de la mezcla usando un emulsionante de alta presión en una condición de calentamiento, en el que la emulsión se llena en un envase que luego se esteriliza mediante calentamiento, en el que la emulsión se llena en un envase que luego se almacena a una alta temperatura, o en el que la emulsificación se realiza en una condición de calentamiento seguido por esterilización también en 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 de 1 minuto a 14 días, preferiblemente durante de 5 minutos a 6 horas.

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

Puede añadirse otro principio activo, un agente espesante, un estabilizador, un conservante, etc. apropiadamente según sea necesario.

El agente espesante puede ser carragenanos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma guar, pectina o similares.

La adición del agente espesante puede ajustar la velocidad de caída de la formulación pulverizada dentro del tubo digestivo a una velocidad deseable.

La cantidad del agente espesante que va a añadirse puede variar según el tipo del agente espesante y habitualmente se seleccionada del intervalo desde el 0,01 hasta el 5% en peso.

- 5 El estabilizador puede ser edetato sódico y el conservante puede ser ácido sórbico, cloruro de benzalconio, un parabeno o similares, en una cantidad adecuada.

10 La formulación que contiene L-mentol de la invención se pulveriza directamente sobre la zona diana, por ejemplo el lado interno del tubo digestivo, mediante un pulverizador o una guía de fórceps endoscópica, en cirugía laparotómica o endoscópica del tubo digestivo, en examen endoscópico del tubo digestivo, o en cualquier atención médica que requiera inhibición de la contracción del tubo digestivo. Para la administración directa de una cantidad constante de emulsión mediante un pulverizador o una guía de fórceps endoscópica, es deseable llenar la dosis unitaria de la emulsión que se ha preparado tal como se describió anteriormente en un recipiente extrusivo tal como una jeringuilla llenada previamente. Por supuesto, es una norma que el producto de la invención pueda llenarse y almacenarse en un envase tal como un vial o una ampolla.

- 15 La formulación de la invención permanece estable incluso tras almacenamiento durante un largo plazo. Por ejemplo, el tamaño de partícula promedio de la emulsión no supera los 100 nm y la transmitancia de luz no se vuelve inferior al 50% tras almacenamiento a 25°C durante 1 mes.

#### Efecto de la invención

20 La formulación para inhibir la contracción del músculo liso, la emulsión de la invención permanece estable durante un largo tiempo, presenta una alta transmitancia de luz y provoca poca espuma durante el llenado en un envase o en uso, concretamente en administración. Por tanto, la formulación es útil como inhibidor de la contracción que va a usarse particularmente en examen endoscópico del tubo digestivo.

#### Mejor modo de llevar a cabo la invención

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

##### Ejemplo 1

30 Se añadieron a 200 ml de agua 4,0 g de polisorbato 80 (Tween 80, Rheodol TW-O120V, KAO Corporation) y 0,02 g de una mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicona (KS-69, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), seguido por emulsificación con un Homomixer (temperatura del líquido: 60°C) dando un fluido de mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicona. Se añadieron a 1600 ml de agua 20,0 g de un éster de ácido graso de sacarosa (Surfhope J1616, Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation), 36,0 g de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 60, (NIKKOL HCO-60, Nikko Chemicals Co., Ltd.) y se añadieron 30,0 g de MCT (Coconad RK, Kao Corporation) y se dispersaron con un Homomixer. Se añadieron a este líquido 16,0 g de L-menthol que era según la norma de la Farmacopea Japonesa (L-Menthol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y el fluido de mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicona, seguido por emulsificación con un Homomixer a una temperatura del líquido de 80°C. Se añadió agua a este líquido para constituir un volumen total de 2.000 ml dando la emulsión deseada. El tamaño de partícula promedio de esta emulsión era de 28,5 nm con una transmitancia de luz del 96,09%.

##### Ejemplo 2

40 Se añadieron a 200 ml de agua 4,0 g de Tween 80 (Rheodol TW-O120V, KAO Corporation) y 0,06 g de una mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicona (KS-69, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), seguido por emulsificación con un Homomixer (temperatura del líquido: 60°C) dando un fluido de mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicona. Se añadieron a 1600 ml de agua 20,0 g de un éster de ácido graso de 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 MCT (Coconad RK, Kao Corporation) y se dispersaron con un Homomixer. Se añadieron a este líquido 16,0 g de L-mentol que era según la norma de la Farmacopea Japonesa (L-Menthol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y el fluido de mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicona, seguido por emulsificación con un Homomixer a una temperatura del líquido de 80°C. Se añadió agua a este líquido para constituir un volumen total de 2000 ml dando la emulsión deseada. El tamaño de partícula promedio de esta emulsión era de 28,8 nm con una transmitancia de luz del 94,68%.

##### Ejemplo 3

50 Se añadieron a 200 ml de agua 4,0 g de Tween 80 (Rheodol TW-O120V, KAO Corporation) y 0,10 g de una mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicona (KS-69, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), seguido por emulsificación con un Homomixer (temperatura del líquido: 60°C) dando un fluido de mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicona. Se añadieron a 1600 ml de agua 20,0 g de un éster de ácido graso de 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 MCT (Coconad

RK, Kao Corporation) y se dispersaron con un Homomixer. Se añadieron a este líquido 16,0 g de L-mentol que era según la norma de la Farmacopea Japonesa (L-Menthol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y el fluido de mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicón, seguido por emulsificación con un Homomixer a una temperatura del líquido de 80°C. Se añadió agua a este líquido para constituir un volumen total de 2000 ml dando la emulsión deseada. El tamaño de partícula promedio de esta emulsión era de 27,7 nm con una transmitancia de luz del 93,72%.

#### Ejemplo 4

Se añadieron a 200 ml de agua 4,0 g de Tween 80 (Rheodol TW-O120V, KAO Corporation) y 0,02 g de una mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicón (KS-66, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), seguido por emulsificación con un Homomixer (temperatura del líquido: 60°C) dando un fluido de mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicón. Se añadieron a 1600 ml de agua 20,0 g de un éster de ácido graso de 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 MCT (Coconad RK, Kao Corporation) y se dispersaron con un Homomixer. Se añadieron a este líquido 16,0 g de L-mentol que era según la norma de la Farmacopea Japonesa (L-Menthol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y el fluido de mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicón, seguido por emulsificación con un Homomixer a una temperatura del líquido de 80°C. Se añadió agua a este líquido para constituir un volumen total de 2000 ml dando la emulsión deseada. El tamaño de partícula promedio de esta emulsión era de 27,6 nm con una transmitancia de luz del 95,75%.

#### Ejemplo 5

Se añadieron a 200 ml de agua 4,0 g de Tween 80 (Rheodol TW-O120V, KAO Corporation) y 0,06 g de una mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicón (KS-66, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), seguido por emulsificación con un Homomixer (temperatura del líquido: 60°C) dando un fluido de mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicón. Se añadieron a 1600 ml de agua 20,0 g de un éster de ácido graso de 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 MCT (Coconad RK, Kao Corporation) y se dispersaron con un Homomixer. Se añadieron a este líquido 16,0 g de L-mentol que era según la norma de la Farmacopea Japonesa (L-Menthol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y el fluido de mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicón, seguido por emulsificación con un Homomixer a una temperatura del líquido de 80°C. Se añadió agua a este líquido para constituir un volumen total de 2000 ml dando la emulsión deseada. El tamaño de partícula promedio de esta emulsión era de 26,3 nm con una 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 un polidimetilsiloxano-dióxido de silicón (KS-66, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) a 200 ml de agua, seguido por emulsificación con un Homomixer (temperatura del líquido: 60°C) dando un fluido de mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicón. Se añadieron a 1600 ml de agua 20,0 g de un éster de ácido graso de 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 MCT (Coconad RK, Kao Corporation) y se dispersaron con un Homomixer. Se añadieron a este líquido 16,0 g de L-mentol que era según la norma de la Farmacopea Japonesa (L-Menthol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y el fluido de mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicón, seguido por emulsificación con un Homomixer a una temperatura del líquido de 80°C. Se añadió agua a este líquido para constituir un volumen total de 2000 ml dando la emulsión deseada. El tamaño de partícula promedio de esta emulsión era de 27,2 nm con una transmitancia de luz del 92,58%.

#### Ejemplo 7

Se añadieron a 200 ml de agua 4,0 g de Tween 80 (Rheodol TW-O120V, KAO Corporation) y 0,02 g de una mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicón (KS-66, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), seguido por emulsificación con un Homomixer (temperatura del líquido: 60°C) dando un fluido de mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicón. Se añadieron a 1600 ml de agua 20,0 g de un éster de ácido graso de 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 MCT (Coconad RK, Kao Corporation) y se dispersaron con un Homomixer. Se añadieron a este líquido 16,0 g de L-mentol que era según la norma de la Farmacopea Japonesa (L-Menthol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y el fluido de mezcla de polidimetilsiloxano-dióxido de silicón, seguido por emulsificación con un Homomixer a la temperatura del líquido de 80°C. Se añadió agua a este líquido para constituir un volumen total de 2000 ml dando la emulsión deseada. El tamaño de partícula promedio de esta emulsión era de 23,2 nm con una transmitancia de luz del 97,34%.

#### Ejemplo comparativo 1

Se mezclaron 1,12 g de L-mentol que era según la norma de la Farmacopea Japonesa (L-menthol, The SUZUKI Menthol CO., LTD.) y 2,8 g de MCT (Coconad RK, Kao Corporation) y se disolvieron en un baño de agua a 60°C dando una disolución de L-mentol. Se añadió agua, 60 ml, a 0,28 g de Tween 80 (Rheodol TW-O120V, KAO Corporation), 1,68 g de un éster de ácido graso de 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 Homomixer (60°C en un baño de agua). Se añadió a este líquido la disolución de L-mentol, seguido por emulsificación con un Homomixer (60°C en un baño de agua). Entonces se añadió agua a este líquido para constituir

un volumen total de 140 ml, seguido por emulsificación ultrasónica durante 10 minutos dando una emulsión. Entonces se esterilizó en autoclave la emulsión a 115°C durante 20 minutos dando la emulsión deseada. El tamaño de partícula promedio de esta emulsión era de 30,3 nm con una transmitancia de luz del 97,48%.

Ejemplo experimental 1

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

Tras 1 minuto de agitación, se midió el tiempo para la desaparición de la espuma. Los resultados de la medición se muestran junto con los tamaños de partícula promedio y la transmitancia de luz en la tabla 1.

[Tabla 1]

Ejemplo o ejemplo comparativo	Tamaño de partícula promedio al inicio (nm)	Transmitancia de luz al inicio (%)	Tamaño de partícula promedio tras almacenamiento durante 1 mes a 25°C (nm)	Transmitancia de luz tras almacenamiento durante 1 mes a 25°C (%)	Tiempo para la 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	30,3	97,48	-	-	6,5 h

10 Tal como resulta evidente a partir de la tabla 1, todas las formulaciones obtenidas en los ejemplos de la invención tenían un tamaño de partícula promedio aproximadamente 1,2 veces tan grande como el tamaño de partícula inicial no solo inmediatamente tras la formulación sino también incluso tras almacenamiento a 25°C durante 1 mes, con una transmitancia de luz del 95% o más del valor inicial, y la espuma desaparecía en un tiempo muy corto, siendo el tiempo para la desaparición de 6 segundos o menos. En cambio, el tamaño de partícula promedio 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 requerían 6 horas y 30 minutos para la desaparición de la espuma.

**Aplicabilidad industrial**

20 La formulación que contiene L-mentol para inhibir la contracción del músculo liso de la invención permanece estable durante un largo tiempo tras su preparación, presenta una alta transmitancia de luz y apenas provoca formación de espuma cuando se administra al tubo digestivo, y por tanto puede usarse favorablemente para examen endoscópico del tubo digestivo tal como esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y recto.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Método para preparar una emulsión que contiene L-mentol estabilizada que comprende calentar una emulsión a 60°C o superior, en el que la emulsión comprende del 0,01 al 5,0% en peso de L-mentol, del 0,1 al 10% en peso de una grasa o aceite, del 0,1 al 10% en peso de un tensioactivo y del 0,0001 al 0,01% en peso de un agente antiespumante basándose en el peso de toda la formulación, y en el que la emulsión tiene un tamaño de partícula promedio de menos de 100 nm y una transmitancia de luz del 50% o más.
2. Método para preparar la emulsión que contiene L-mentol estabilizada según la reivindicación 1, en el que el calentamiento de la emulsión se realiza a de 70°C a 130°C durante de 5 minutos a 6 horas.
- 10 3. Método para preparar la emulsión que contiene L-mentol estabilizada según la reivindicación 2, en el que el calentamiento de la emulsión se realiza a de 80°C a 121°C.
4. Método para preparar la emulsión que contiene L-mentol estabilizada según la reivindicación 1, en el que la grasa o aceite es al menos un miembro seleccionado de un grupo que consiste en un triglicérido de ácido graso de cadena media y un triglicérido de ácido graso de cadena larga.
- 15 5. Método para preparar la emulsión que contiene L-mentol estabilizada según la reivindicación 1, en el que el tensioactivo comprende un aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, éster de ácido graso de sacarosa o polisorbato.
6. Método de preparación de la emulsión que contiene L-mentol estabilizada según la reivindicación 1, en el que el tensioactivo comprende un aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno y otro tensioactivo no iónico comestible que puede emplearse en un producto farmacéutico.
- 20 7. Método para preparar la emulsión que contiene L-mentol estabilizada según la reivindicación 1, en el que el agente antiespumante es un agente antiespumante de silicona.
8. Método para preparar la emulsión que contiene L-mentol estabilizada según la reivindicación 1, en el que la grasa o aceite es al menos un miembro seleccionado de un grupo que consiste en un triglicérido de ácido graso de cadena media y un triglicérido de ácido graso de cadena larga, el tensioactivo comprende un aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, éster de ácido graso de sacarosa o polisorbato, el agente antiespumante es un agente antiespumante de silicona y el calentamiento de la emulsión se realiza a de 70°C a 130°C durante de 5 minutos a 6 horas.
- 25 9. Método para preparar la emulsión que contiene L-mentol estabilizada según la reivindicación 1, en el que la transmitancia de luz de la emulsión es del 70% o más.
- 30 10. Método para preparar la emulsión que contiene L-mentol estabilizada según la reivindicación 1, en el que la grasa o aceite es un triglicérido de ácido graso de cadena media.
11. Método para preparar la emulsión que contiene L-mentol estabilizada según la reivindicación 1, en el que la emulsión tiene un tamaño de partícula promedio de menos de 70 nm.
- 35 12. Método para preparar la emulsión que contiene L-mentol estabilizada según la reivindicación 1, en el que la emulsión tiene un tamaño de partícula promedio de menos de 50 nm.