

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4092748号  
(P4092748)

(45) 発行日 平成20年5月28日(2008.5.28)

(24) 登録日 平成20年3月14日(2008.3.14)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 9/107	(2006.01)	A 6 1 K 9/107
A 6 1 K 31/715	(2006.01)	A 6 1 K 31/715
A 6 1 K 31/74	(2006.01)	A 6 1 K 31/74
A 6 1 K 33/00	(2006.01)	A 6 1 K 33/00
A 6 1 K 33/04	(2006.01)	A 6 1 K 33/04

請求項の数 6 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-240538	(73) 特許権者	000135036 ニプロ株式会社 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号
(22) 出願日	平成9年9月5日(1997.9.5)	(72) 発明者	西山 要 大阪市北区本庄西3丁目9番3号 株式会 社ニッショー内
(65) 公開番号	特開平11-79974	(72) 発明者	村瀬 千恵 大阪市北区本庄西3丁目9番3号 株式会 社ニッショー内
(43) 公開日	平成11年3月23日(1999.3.23)	(72) 発明者	河中 伸代 大阪市北区本庄西3丁目9番3号 株式会 社ニッショー内
審査請求日	平成15年7月2日(2003.7.2)	審査官	福井 悟
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腸管洗浄液

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

水溶性高分子と電解質を主成分とし、さらにシリコン系消泡剤を拡散状態で含有することを特徴とする粉末形態である腸管洗浄用組成物。

【請求項2】

シリコン系消泡剤として0.4~800mgのジメチルポリシロキサンが含有されてなる請求項1に記載の腸管洗浄用組成物。

【請求項3】

水溶性高分子と電解質を主成分とし、さらにシリコン系消泡剤を拡散状態で含有する粉末形態である腸管洗浄用組成物を、水に溶解して乳化状態としたことを特徴とする腸管洗浄液。

【請求項4】

水溶性高分子がポリエチレングリコール、デキストラン、デキストリン、ヒドロキシエチルスターチ、ポリデキストロース、アラビアゴム、プルラン、ペクチン及びカルボキシメチルセルロースから成る群から選ばれる少なくとも一つである請求項3記載の腸管洗浄液。

【請求項5】

電解質が硫酸ナトリウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム及び炭酸水素ナトリウムから成る群から選ばれる少なくとも一つである請求項3または4記載の腸管洗浄液。

【請求項6】

シリコーン系消泡剤として0.2～400mg/lのジメチルポリシロキサンが含有されてなる請求項3～5の何れかに記載の腸管洗浄液。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は大腸内視鏡検査、大腸手術等の前処置において腸管内容物の排除等に使用される腸管洗浄液に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、腸管洗浄用組成物としては、例えば、ポリエチレングリコール又はマンニトールと電解質との組合せからなるもの〔Gastroenterology, 78, 991 (1980)〕、ポリエチレングリコールとキシロースと電解質との組合せからなるもの〔Gastroenterology, 79, 35 (1980)〕、ポリエチレングリコールと電解質との組合せからなるもの〔Gastroenterology, 84, 1512 (1981)、特表昭 63-500523号公報、特開平1-125319号公報、同1-132527号公報、同2-292223号公報〕、ポリエチレングリコール、デキストラン、デキストリン、ヒドロキシエチルスターチ、ポリデキストロース、アラビアゴム及びペクチンから選ばれる少なくとも一つの水性高分子と電解質との組合せからなるもの（特開平2-25424号公報、または、特開平3-206046号公報）、エリトリトール及びノ又はキシリトールと電解質との組合せからなるもの（特開平3-284620号公報）、フラクトオリゴ糖と電解質との組合せからなるもの（特開平3-291228号公報）、ラクチトール、マルチトール及びカルボキシメチルセルロースから選ばれる少なくとも一つと電解質との組合せからなるもの（特開平5-255092号公報）が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、これら腸管洗浄用組成物の液剤形態である腸管洗浄液は粘稠性液体であるため、その投与適用の際に腸管内に気泡が生じやすく、又発生した気泡が消失しにくいものであり、検査及び手術等において十分な観察が妨げられたり、或いはカメラレンズ面に付着して的確な診断が不可能になるなどの欠点を有するものであった。そのため、実際の臨床現場では、腸管洗浄液の使用時に発生する気泡を除去するために、検査及び手術の前に患者に消泡剤を服用させる必要があった。

【0004】

本発明者等は上記のような使用時の煩雑さを解消するために、従来の腸管洗浄液に消泡剤を添加した腸管洗浄液の開発を試みたが、液相が水相と油相とに分離し、消泡剤の効果が得られないといった問題があった。

本発明の課題は、より適用が容易で、使用時に気泡を発生しにくく、製剤学的に安定な腸管洗浄液を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決するため鋭意研究を重ねた結果、あらかじめシリコーン系消泡剤を水性高分子と電解質の粉末に拡散させると、溶解時、容易に乳化分散され、またこの乳化状態が維持されることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、水性高分子と電解質を主成分とする乳化液剤がシリコーン系消泡剤を含有することを特徴とする腸管洗浄液である。

【0006】

ここで、本発明腸管洗浄液の主成分の一つである水性高分子としては、ポリエチレングリコール、デキストラン、デキストリン、ヒドロキシエチルスターチ、ポリデキストロース、アラビアゴム、プルラン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース等が挙げられ、特にポリエチレングリコールが好適である。

また、本発明腸管洗浄液の主成分の一つである電解質としては、硫酸ナトリウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が好適である。

10

20

30

40

50

本発明の腸管洗浄液は、シリコーン系消泡剤を含有させることにより気泡が発生しにくいものである。本発明で用いられるシリコーン系消泡剤は、医薬品添加物あるいは食品添加物として従来より使用されているもので、シリコーン樹脂、シリコーン油から適宜選択でき、中でも特にジメチルポリシロキサンが好適である。シリコーン系消泡剤は、腸管洗浄液中に0.2～400mg/l含有されているのが好適である。

【0007】

本発明の腸管洗浄液において、水溶性高分子及び電解質イオンが以下の組成範囲から選ばれるのが好適である。

水溶性高分子	10～160	g/l	
Na <sup>+</sup>	30～150	meq/l	
K <sup>+</sup>	3～20	meq/l	
Cl <sup>-</sup>	20～70	meq/l	
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	10～30	meq/l	
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0～100	meq/l	

10

尚、本発明の腸管洗浄液には、一層飲みやすさを向上させるために、例えばサッカリンナトリウム等の矯味剤、フルーツエッセンス等の香料等を適宜添加配合されていてもよい。

【0008】

本発明の腸管洗浄液は、例えば上記所定量範囲の水溶性高分子及び電解質にシリコーン系消泡剤を添加し、よく混合し、溶液を1リットルとするに充分量の水及び必要に応じて他の添加剤成分を加えて混和することにより、液状に調製することができる。

20

本発明の腸管洗浄液は、散剤、顆粒剤、細粒剤等の固体形態を用時に溶解させて使用することもできる。

【0009】

【発明の実施の形態】

以下に本発明を更に詳しく説明するために本発明の腸管洗浄液の調製を実施例として挙げ、次いでその効果を明らかにする試験例及び本発明腸管洗浄液の急性毒性試験例を挙げる。

【0010】

[実施例1]

ポリエチレングリコール4000の粉末118g、塩化ナトリウム2.93g、塩化カリウム1.485g、炭酸水素ナトリウム3.37g及び硫酸ナトリウム11.37gからなる粉末にジメチルポリシロキサン14mgを添加し、よく混合し、粉末形態の腸管洗浄用組成物を調製した。次に、この粉末形態の腸管洗浄用組成物を2リットルのボトルに入れ、水を適量加えてよく振り完全に溶解させた後、水を追加して全量を2リットルとし、1回服用分の乳化液剤を調製した。

30

【0011】

[実施例2]

ポリエチレングリコール4000の粉末118gにジメチルポリシロキサン14mgを添加し、よく混合した。次いで、これに塩化ナトリウム2.93g、塩化カリウム1.485g、炭酸水素ナトリウム3.37g及び硫酸ナトリウム11.37gを加え、粉末形態の腸管洗浄用組成物を調製した。この粉末形態の腸管洗浄用組成物から実施例1と同様に1回服用分の乳化液剤を調製した。

40

【0012】

[実施例3]

塩化ナトリウム2.93g、塩化カリウム1.485g、炭酸水素ナトリウム3.37g及び硫酸ナトリウム11.37gからなる粉末にジメチルポリシロキサン14mgを添加し、よく混合した。次いで、ポリエチレングリコール4000の粉末118gを加え、粉末形態の腸管洗浄用組成物を調製した。この粉末形態の腸管洗浄用組成物から実施例1と同様に1回服用分の乳化液剤を調製した。

【0013】

[比較例1]

ポリエチレングリコール4000の粉末118g、塩化ナトリウム2.93g、塩化カリウム1.485g、

50

炭酸水素ナトリウム3.37g 及び硫酸ナトリウム11.37gからなる粉末を2リットルのボトルに入れ、水を適量加えてよく振り完全に溶解させた後、水を追加して全量を2リットルとした。この液にジメチルポリシロキサン14mgを添加し振り混ぜて混合したが、ジメチルポリシロキサンの分散した安定な乳化液剤を調製することが容易ではなかった。

#### 【0014】

[試験例1] ラウリル硫酸ナトリウムを用いた消泡性試験：

実施例1と同様に調製した腸管洗浄用組成物（ジメチルポリシロキサン添加量10、25、50、95、190、380、750mg）の乳化液剤及び市販の腸管洗浄液（ポリエチレングリコール4000の粉末118g、塩化ナトリウム2.93g、塩化カリウム1.485g、炭酸水素ナトリウム3.37g 及び硫酸ナトリウム11.37gからなる粉末を水に溶解し2リットルとしたもの：比較群）各40mlを100mlの共栓付きメスシリンダーに容れる。これらにヒドロキシエチルセルロース0.25重量/体積（w/v）%及びラウリル硫酸ナトリウム0.01w/v%を含有する発泡媒体を10mlずつ添加する。メスシリンダーに栓をした後、20回振とうし泡立たせる。メスシリンダーを静置して15秒後、各液面上に残った泡の体積を測定した。得られた結果を図1に示す。図1から明らかな様に、本発明の腸管洗浄液は比較群と比べて気泡発生を大幅に減少させることが判る。図におけるプロットは平均値を示し、\*\*印は比較群に対して $p < 0.01$ を示す。

10

#### 【0015】

[試験例2] 血清アルブミンを用いた消泡性試験：

実施例1と同様に調製した腸管洗浄用組成物（ジメチルポリシロキサン添加量0.14、0.42、1.4、4.2、14、42mg）の乳化液剤、試験例1と同様の市販の腸管洗浄液（比較群）及び水（コントロール群）を各試験管に0.4mlずつ取り、1%BSA液（ウシ血清アルブミン（Sigma社製）を生理食塩水で1w/v%に調製）0.4mlを前記各試験管に添加して混和した。この液にインフュージョンポンプ（（株）ニプロ製）を用い、ポリエチレンチューブを介して3.3ml/分の流量で60秒間空気を送り泡立たせ、液面から泡の先端までの長さ（mm）を測定した。得られた結果を図2に示す。図2から明らかな様に、本発明の腸管洗浄液は比較群及びコントロール群と比べて気泡発生を大幅に減少させることが判る。図におけるプロットは平均値を示し、\*\*印は比較群に対して $p < 0.01$ を、##印はコントロール群に対して $p < 0.01$ を示す。

20

#### 【0016】

[急性毒性試験例]

雄性SD系ラット（6週齢）に実施例1と同様に調製した腸管洗浄用組成物（ジメチルポリシロキサン添加量412.37mg/l）の乳化液剤及び試験例1と同様の市販の腸管洗浄液を、それぞれ20ml/kgの用量で30分間隔で4回経口投与した。投与後1時間おきに、翌日からは1日1回、14日間にわたり一般状態の観察を行った。また、投与日及び投与後1、3、7、14日目の体重観察を行った。体重観察の結果を図3に示す。

30

両投与群において、投与後3～5時間で全例に下痢症状を示したが、この症状は投与翌日には回復し、以後14日目までに異常所見は認められなかった。両投与群全例に認められた下痢症状は、薬理効果に基づくものであり、毒性作用はないものと考えられる。図3から明らかな様に、両投与群において体重推移に有意差は認められない。従って、本発明急性毒性試験例で調製した腸管洗浄液と市販品である腸管洗浄液は、毒性に関しては差が無い。

40

#### 【0017】

【発明の効果】

本発明の腸管洗浄液は市販品と比べて気泡発生を大幅に減少させることができ、腸管洗浄後の腸内の観察、測定に極めて有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 試験例1のラウリル硫酸ナトリウムを用いた消泡性試験において液面上に発生した泡の体積変化を示すグラフである。

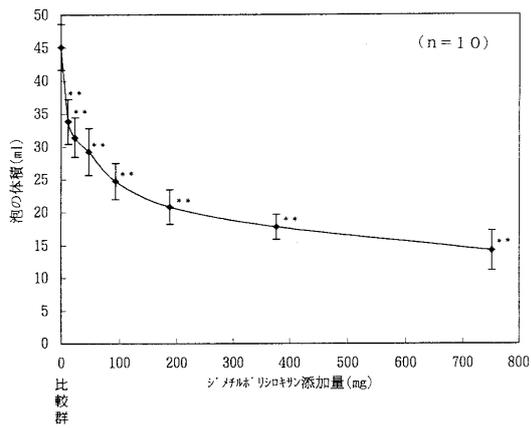
【図2】 試験例2の血清アルブミンを用いた消泡性試験において液面上に発生した泡の

50

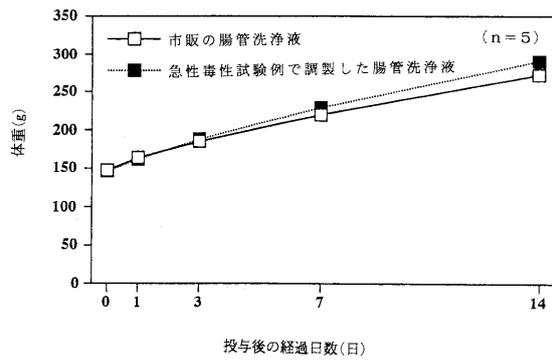
長さを示すグラフである。

【図3】 急性毒性試験例においてラットの体重変化を示すグラフである。

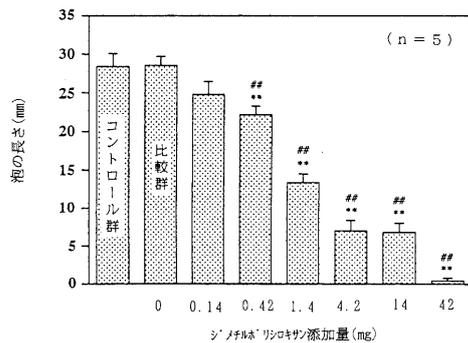
【図1】



【図3】



【図2】



## フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I  
A 6 1 K 33/14 (2006.01) A 6 1 K 33/14

(56) 参考文献 特開平 03 - 206046 ( J P , A )  
特表昭 63 - 500523 ( J P , A )  
特開平 05 - 255092 ( J P , A )  
特開平 01 - 125319 ( J P , A )  
特開平 01 - 132527 ( J P , A )  
特開平 02 - 292223 ( J P , A )  
特開平 06 - 116170 ( J P , A )  
英国特許第 00892787 ( G B , B )  
特表平 06 - 507419 ( J P , A )  
特表平 04 - 503800 ( J P , A )  
特開平 06 - 166627 ( J P , A )  
特開昭 61 - 260021 ( J P , A )  
特開昭 62 - 171715 ( J P , A )  
特公昭 43 - 006695 ( J P , B 1 )  
特開平 03 - 284620 ( J P , A )  
特開平 03 - 291228 ( J P , A )

GORELASHVILI, G. P. et al. , "X-ray contrast agents for the large intestine containing siloxanes and gum arabic and barium sulfate" , Chemical Abstracts , 米国 , 1989年 4月 10日 , Vol.110, No.15, p.364, clm.2, Abstract No.131477y; SU1424847, Otkrytiya, I zobret. , (1988), (35), 22

(58) 調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A61K 9/00 ~ 9/72  
A61K 47/00 ~ 47/48  
A61K 31/00 ~ 33/44  
CA (STN)  
REGISTRY (STN)