

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5867950号
(P5867950)

(45) 発行日 平成28年2月24日(2016.2.24)

(24) 登録日 平成28年1月15日(2016.1.15)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/23	(2006.01)
A 61 K 31/232	(2006.01)
A 61 P 41/00	(2006.01)
A 61 K 47/26	(2006.01)
A 61 K 47/44	(2006.01)
A 61 K	31/23
A 61 K	31/232
A 61 P	41/00
A 61 K	47/26
A 61 K	47/44

請求項の数 10 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-514792 (P2015-514792)
(86) (22) 出願日	平成26年4月2日(2014.4.2)
(86) 国際出願番号	PCT/JP2014/059785
(87) 国際公開番号	W02014/178256
(87) 国際公開日	平成26年11月6日(2014.11.6)
審査請求日	平成27年4月28日(2015.4.28)
(31) 優先権主張番号	特願2013-96499 (P2013-96499)
(32) 優先日	平成25年5月1日(2013.5.1)
(33) 優先権主張国	日本国(JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	514157456 株式会社ファルネックス 東京都大田区上池台二丁目12番14号 第5サンハイツ101
(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(74) 代理人	100170221 弁理士 小瀬村 晓子
(72) 発明者	田畠 泰彦 京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内

最終頁に続く

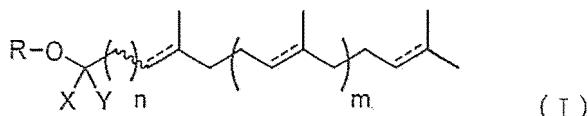
(54) 【発明の名称】 療着防止剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(I)で表される両親媒性化合物を含有する、療着防止剤。

【化 1】



(式中、X及びYはそれぞれ水素原子を表すか又は一緒になって酸素原子を表し、nは0～2の整数を表し、mは1又は2を表し、

10

は一重結合又は2重結合を表し、Rはグリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセロール、及びキシロースからなる群から選択されるいずれか1つから1つの水酸基が除かれた親水性基を表す)

【請求項 2】

前記式中のRがグリセロール、エリスリトール、又はジグリセロールから1つの水酸基が除かれた親水性基を表す、請求項1に記載の療着防止剤。

【請求項 3】

以下の両親媒性化合物：

20

モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4-エノイル)グリセロール、
モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4-エノイル)ジグリセロール、

モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカノイル)グリセロール、

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカノイル)エリスリトール、

1-O-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデシル)-D-キシロピラノシド、及び

モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエノイル)グリセロール

のいずれかを含む、癒着防止剤。

10

【請求項4】

製薬上許容される担体をさらに含む、請求項1~3のいずれか1項に記載の癒着防止剤。

【請求項5】

前記担体が液体担体及び/又はガス担体である、請求項4に記載の癒着防止剤。

【請求項6】

液体担体が、シリコーンオイル、アルコール及び水性媒体からなる群から選択される少なくとも1つを含む、請求項5に記載の癒着防止剤。

【請求項7】

製薬上許容される界面活性剤をさらに含む、請求項1~6のいずれか1項に記載の癒着防止剤。

20

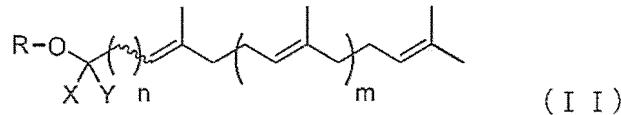
【請求項8】

ヒアルロン酸又はその塩を含む、請求項1~7のいずれか1項に記載の癒着防止剤。

【請求項9】

下記一般式(I I)で表される両親媒性化合物又はその塩。

【化2】



30

(式中、X及びYはそれぞれ水素原子を表すか又は一緒になって酸素原子を表し、nは1又は2を表し、mは2を表し、Rがグリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、及びジグリセロールからなる群から選択されるいずれか1つから1つの水酸基が除かれた親水性基を表す)

【請求項10】

前記化合物が以下のいずれかの化合物である、請求項9に記載の化合物又はその塩。

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)グリセロール、

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)エリスリトール、

40

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)ペンタエリスリトール、

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエニル)エリスリトール、及び

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエニル)ペンタエリスリトール

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、体内組織の癒着防止剤に関する。

50

【背景技術】**【0002】**

臓器・組織の癒着は、手術後に発生する典型的な合併症である。その発生頻度は腹部手術では55%以上であり、患者にとっては慢性的な腹部痛、腸閉塞、不妊症など深刻な病状が持続することになる。癒着は、腹部手術以外に、胸部外科や脳外科でも発生する手術後の普遍的な問題となっている。

【0003】

手術後の癒着を防止する目的で、医療現場においては、患部と癒着可能性のある臓器との間にフィルム状又はシート状の癒着防止材をバリアとして挿入する技術が使用されている。例えば、ジェンザイム社によって開発された、ヒアルロン酸ナトリウムとカルボキシメチルセルロースを2:1の割合で含有する半透明のフィルムであるセプラフィルム（登録商標）は、生体吸収性の癒着防止材として術後に使用されている。しかし臓器は平面でなく複雑に入り組んでおり、このようなフィルム状又はシート状の癒着防止材は、組織・臓器の凹凸のある部分や操作可能な範囲が狭い部位を完全に覆うように適用することは難しい。またフィルム状又はシート状の癒着防止材には、外科手袋に付着しやすいという問題や、外科手術の際に損傷部位に適切に貼付するのが難しく、破れたりずれたりしやすいため、取り扱いには高度な外科技術を要するという問題もある。

10

【0004】

近年、多糖類誘導体を含むハイドロゲルを用いた癒着防止剤が開発されている（特許文献1）。また、活性エステル基を導入した架橋性多糖誘導体からなる、ゲル状の癒着防止剤も知られている（特許文献2）。しかしそれらの癒着防止剤は、粘度が高いものが多く注入等の容易な適用手段が使用しにくいため、適用に大規模な装置が必要になったり、狭い部位に適用しにくいなどの問題がある。そこで、簡便に適用でき、狭い部位にも適用可能な、操作性が高いさらなる癒着防止剤の開発がなお望まれている。

20

【0005】

一方、様々な両親媒性化合物が、水中で液晶を形成することが知られており、化粧品分野、医薬品分野などで様々な用途に利用されている。例えば、両親媒性化合物を用いた薬物送達システム（DDS）の開発は非常に盛んであり、ラメラ液晶から作られるリポソーム内水相や脂質二重膜に薬剤を包埋した薬物送達システムを始めとして、多種多様な形態の薬物送達担体が製造されている。中でもキューピック液晶や逆ヘキサゴナル液晶等の非ラメラ液晶は、構造の安定性が高く、多様な薬剤を内部に安定に保持できることから、とりわけ有用な薬物送達担体として注目されている。例えば特許文献3には、非ラメラ液晶を形成する、大豆由来ホスファチジルコリン（SPC）とジアシルグリセロール（GDO）との混合脂質に界面活性剤とエタノールを加えた組成物を用いた薬物送達システムが開示されている。しかし、両親媒性化合物／水系で見出されるキューピック液晶の大多数は、狭い濃度や温度範囲でしか安定に存在できない。近年、低温（6未満）においても高い安定性を示すキューピック液晶を形成可能な両親媒性化合物が開発され、徐放性製剤におけるその液晶の利用についても報告された（特許文献4）。しかしこれらの液晶化合物は粘度が高く、細い注射針（例えば30ゲージ）を通すことができないため、注射剤には使用しにくい。そこで、キューピック液晶を安定に形成する、より低粘度の両親媒性化合物が注射剤の基剤として開発された（特許文献5）。しかし、これらの両親媒性化合物を薬物送達担体ではなく医用材料として用いる医薬は開発されていない。

30

【先行技術文献】**【特許文献】****【0006】**

【特許文献1】国際公開第2010/119994号

【特許文献2】国際公開第2005/087289号

【特許文献3】国際公開第2006/077362号

【特許文献4】国際公開第2006/043705号

【特許文献5】国際公開第2011/078383号

40

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、適用容易な癒着防止剤を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意検討を重ねた結果、所定の両親媒性化合物（脂質）がスプレー又は塗布などの簡便な適用方法により組織の癒着防止効果をもたらすことができるを見出し、本発明を完成するに至った。

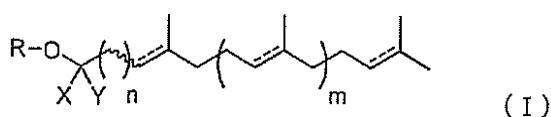
【0009】

すなわち、本発明は以下を包含する。

【0010】

[1] 下記一般式（I）で表される両親媒性化合物を含有する、癒着防止剤。

【化1】



（式中、X及びYはそれぞれ水素原子を表すか又は一緒になって酸素原子を表し、nは0～2の整数を表し、mは1又は2を表し、

は一重結合又は2重結合を表し、Rは2つ以上の水酸基を有する親水性基を表す）

【0011】

好ましい一実施形態では、前記式中、nは1又は2を表す。

好ましい一実施形態では、前記式中のRがグリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、トリグリセロール、キシロース、ソルビトール、アスコルビン酸、グルコース、ガラクトース、マンノース、ジペンタエリスリトール、マルトース、マンニトール、及びキシリトールからなる群から選択されるいずれか1つから1つの水酸基が除かれた親水性基を表す。

【0012】

好ましい一実施形態では、前記式中のRがグリセロール、エリスリトール、ジグリセロール、又はキシロースから1つの水酸基が除かれた親水性基を表す。

【0013】

前記両親媒性化合物の好ましい例としては、以下が挙げられる：

モノO-（5,9,13-トリメチルテトラデカ-4-エノイル）グリセロール、

モノO-（5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4-エノイル）ジグリセロール、

モノO-（5,9,13-トリメチルテトラデカノイル）グリセロール、

モノO-（5,9,13,17-テトラメチルオクタデカノイル）エリスリトール、

1-O-（3,7,11,15-テトラメチルヘキサデシル）- - D - キシロピラノシド、及び

モノO-（5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエノイル）グリセロール。

【0014】

好ましい一実施形態では、この癒着防止剤は、製薬上許容される担体をさらに含み得る。好ましい例では、前記担体は液体担体及び/又はガス担体である。液体担体は、シリコーンオイル、アルコール、及び水性媒体からなる群から選択される少なくとも1つを含むことが好ましい。本発明に係る癒着防止剤は、好ましくは、製薬上許容される界面活性剤をさらに含む。本発明に係る癒着防止剤は、ヒアルロン酸又はその塩を含んでもよい。

【0015】

[2] 下記一般式（II）で表される両親媒性化合物又はその塩。

10

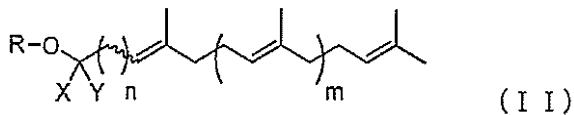
20

30

40

50

【化2】



(式中、X及びYはそれぞれ水素原子を表すか又は一緒になって酸素原子を表し、nは0～2の整数を表し、mは1又は2を表し、Rがグリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、及びキシロースからなる群から選択されるいすれか1つから1つの水酸基が除かれた親水性基を表す)

好ましい一実施形態では、前記式中、nは1又は2を表し、mは2を表す。

10

【0016】

前記両親媒性化合物の好ましい例としては、以下が挙げられる：

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)グリセロール、

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)エリスリトール、

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)ペンタエリスリトール、

モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエニル)エリスリトール、

モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエニル)ペンタエリスリトール、

モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエノイル)ペンタエリスリトール、

モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエニル)エリスリトール、

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエニル)エリスリトール、及び

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエニル)ペンタエリスリトール。

20

30

【0017】

[3] 上記[1]に記載の癒着防止剤を患部に適用することを含む、患部の癒着を防止する方法。

【0018】

本明細書は、本願の優先権主張の基礎となる特願2013-096499号の開示内容を包含する。

【発明の効果】

【0019】

本発明によれば、容易な適用方法により癒着防止効果を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

40

【0020】

【図1】図1は、モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエニル)グリセロールに関するSAXS測定の結果を示す図である。

【図2】図2は、モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)グリセロールに関するSAXS測定の結果を示す図である。

【図3】図3は、モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)エリスリトールに関するSAXS測定の結果を示す図である。

【図4】図4は、モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)ペンタエリスリトールに関するSAXS測定の結果を示す図

50

である。

【図5】図5は、試験サンプル18(C17グリセリンエステル(o/w))をスプレーすることによって組織がコーティングされたことを示す写真である。Aはスプレー前、Bはスプレー後のラット上腹部壁側腹膜である。Cはスプレー前、Dはスプレー後のラット肝臓である。

【図6】図6は、試験サンプル13(C17グリセリンエステル)及び生理食塩水をスプレーすることによって組織がコーティングされたことを示す写真である。Aはスプレー前、Bはスプレー後のラット肝臓である。

【図7】図7は、モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエニル)エリスリトールの液晶ゲルのSAXS測定の結果を示す図である。10

【図8】図8は、モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエニル)ペンタエリスリトールの液晶ゲルのSAXS測定の結果を示す図である。

【図9】図9は、モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエニル)エリスリトールの液晶ゲルのSAXS測定の結果を示す図である。

【図10】図10は、モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエノイル)ペンタエリスリトールの液晶ゲルのSAXS測定の結果を示す図である。

【図11】図11は、モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエニル)エリスリトールの液晶ゲルのSAXS測定の結果を示す図である。20

【図12】図12は、モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエニル)ペンタエリスリトールの液晶ゲルのSAXS測定の結果を示す図である。

【図13】図13は、C17グリセリンエステルを含むo/w分散剤のSAXS測定の結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

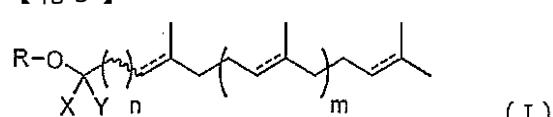
以下、本発明を詳細に説明する。

【0022】

1. 両親媒性化合物

本発明に係る癒着防止剤は、下記一般式(I)：

【化3】



で表される両親媒性化合物を含有する。

【0023】

一般式(I)中、X及びYはそれぞれ水素原子を表すか又は一緒になって酸素原子を表す。40

【0024】

一般式(I)中、nは0~2の整数(好ましくは、1又は2)を表し、mは1又は2を表す。一般式(I)で表される両親媒性化合物において、nとmの組み合わせは、n=0、m=1；n=0、m=2；n=1、m=1；n=1、m=2；n=2、m=1；又はn=2、m=2のいずれであってもよい。

【0025】

式中の：

は一重結合又は2重結合を表す。

10

20

30

40

50

〔 0 0 2 6 〕

さらに一般式(Ⅰ)中のRは2つ以上の水酸基を有する親水性基を表し、以下に限定するものではないが、例えば、グリセロール、エリスリトール、ペニタエリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、トリグリセロール、キシロース、ソルビトール、アスコルビン酸、グルコース、ガラクトース、マンノース、ジペニタエリスリトール、マルトース、マンニトール、及びキシリトールからなる群から選択されるいずれか1つから1つの水酸基が除かれた親水性基が挙げられる。一般式(Ⅰ)中のRは、グリセロール、エリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、又はキシロースから1つの水酸基が除かれた親水性基であることが特に好ましい。

〔 0 0 2 7 〕

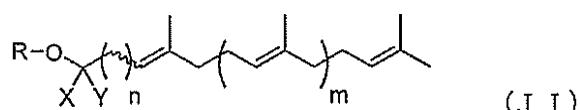
なお本発明において、一般式(Ⅰ)中の表記：

は当該両親媒性化合物が幾何異性体のE体(シス体)若しくはZ体(トランス体)又はそれらの混合物であることを意味する。

〔 0 0 2 8 〕

一般式 (I) で表される両親媒性化合物の例としては、下記一般式 (II) で表される両親媒性化合物（多価不飽和脂肪酸エステル）が挙げられる。

【化 4】



[0 0 2 9]

一般式 (II) 中、X 及び Y はそれぞれ水素原子を表すか又は一緒になって酸素原子を表し、n は 0 ~ 2 の整数 (好ましくは、1 又は 2) を表し、m は 1 又は 2 を表す。一般式 (II) 中の R はグリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、トリグリセロール、キシロース、ソルビトール、アスコルビン酸、グルコース、ガラクトース、マンノース、ジペンタエリスリトール、マルトース、マンニトール、及びキシリトールからなる群から選択されるいずれか 1 つから 1 つの水酸基が除かれた親水性基を表し、R の好ましい例はグリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、及びキシロースからなる群から選択されるいずれか 1 つから 1 つの水酸基が除かれた親水性基である。X 及び Y がそれぞれ水素原子を表す場合、R はグリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、及びキシロースからなる群から選択されるいずれか 1 つから 1 つの水酸基が除かれた親水性基であることが好ましい。X 及び Y が一緒になって酸素原子 (エステル結合) を表す場合には、R はグリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、及びジグリセロールからなる群から選択されるいずれか 1 つから 1 つの水酸基が除かれた親水性基であることが好ましい。但し n = 0 の場合、R はエリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセロール、及びキシロースからなる群から選択されるいずれか 1 つから 1 つの水酸基が除かれた親水性基であることが好ましい。

[0 0 3 0]

なお本発明において、一般式(II)中の表記：

は当該両親媒性化合物が幾何異性体のE体(シス体)若しくはZ体(トランス体)又はそれらの混合物であることを意味する。

105 09底口物

一般式(II)で表される両親媒性化合物の好ましい具体例としては、例えば以下のエフテル化合物が挙げられる。

八九九九四四四

・ n = 0、m = 1 の化合物

モノ - (3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 2, 6, 10 - トリエノイル) グリセロール

グリセリン酸 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 2, 6, 10 - トリエニル

・ n = 0、m = 2 の化合物

モノ - (3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 2, 6, 10, 14 - テトラエノイル) グリセロール

モノ - (3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 2, 6, 10, 14 - テトラエノイル) エリスリトール

モノ - (3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 2, 6, 10, 14 - テトラエノイル) ペンタエリスリトール 10

モノ - (3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 2, 6, 10, 14 - テトラエノイル) ジグリセロール

グリセリン酸 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 2, 6, 10, 14 - テトラエニル

・ n = 1、m = 1 の化合物

モノ - (4, 8, 12 - トリメチルトリデカ - 3, 7, 11 - トリエノイル) グリセロール

グリセリン酸 4, 8, 12 - トリメチルトリデカ - 3, 7, 11 - トリエニル

・ n = 1、m = 2 の化合物

モノ - (4, 8, 12, 16 - テトラメチルヘプタデカ - 3, 7, 11, 15 - テトラエノイル) グリセロール 20

モノ - (4, 8, 12, 16 - テトラメチルヘプタデカ - 3, 7, 11, 15 - テトラエノイル) エリスリトール

モノ - (4, 8, 12, 16 - テトラメチルヘプタデカ - 3, 7, 11, 15 - テトラエノイル) ペンタエリスリトール

モノ - (4, 8, 12, 16 - テトラメチルヘプタデカ - 3, 7, 11, 15 - テトラエノイル) ジグリセロール

グリセリン酸 4, 8, 12, 16 - テトラメチルヘプタデカ - 3, 7, 11, 15 - テトラエニル 30

・ n = 2、m = 1 の化合物

モノ - (5, 9, 13 - トリメチルテトラデカ - 4, 8, 12 - トリエノイル) グリセロール

モノ - (5, 9, 13 - トリメチルテトラデカ - 4, 8, 12 - トリエノイル) エリスリトール

モノ - (5, 9, 13 - トリメチルテトラデカ - 4, 8, 12 - トリエノイル) ペンタエリスリトール

モノ - (5, 9, 13 - トリメチルテトラデカ - 4, 8, 12 - トリエノイル) ジグリセロール

グリセリン酸 5, 9, 13 - トリメチルテトラデカ - 4, 8, 12 - トリエニル 40

・ n = 2、m = 2 の化合物

モノ - (5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカ - 4, 8, 12, 16 - テトラエノイル) グリセロール

モノ - (5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカ - 4, 8, 12, 16 - テトラエノイル) エリスリトール

モノ - (5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカ - 4, 8, 12, 16 - テトラエノイル) ペンタエリスリトール

モノ - (5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカ - 4, 8, 12, 16 - テトラエノイル) ジグリセロール

グリセリン酸 5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカ - 4, 8, 12, 16 - テ

10

20

30

40

50

トラエニル

【0033】

一般式(II)で表される両親媒性化合物としては、例えば以下のエーテル化合物又はグリコシド化合物が挙げられる。

【0034】

・n = 0、m = 1 の化合物

モノO-(3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエニル)グリセロール

モノO-(3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエニル)エリスリトール

10

モノO-(3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエニル)ペンタエリスリトール

1-O-(3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエニル)-D-キシロピラノシド

・n = 0、m = 2 の化合物

モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエニル)グリセロール

モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエニル)エリスリトール

モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエニル)ペンタエリスリトール

20

1-O-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエニル)-D-キシロピラノシド

モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエニル)ジグリセロール

・n = 1、m = 1 の化合物

モノO-(4,8,12-トリメチルトリデカ-3,7,11-トリエニル)グリセロール

モノO-(4,8,12-トリメチルトリデカ-3,7,11-トリエニル)エリスリトール

30

モノO-(4,8,12-トリメチルトリデカ-3,7,11-トリエニル)ペンタエリスリトール

1-O-(4,8,12-トリメチルトリデカ-3,7,11-トリエニル)-D-キシロピラノシド

・n = 1、m = 2 の化合物

モノO-(4,8,12,16-テトラメチルヘプタデカ-3,7,11,15-テトラエニル)グリセロール

モノO-(4,8,12,16-テトラメチルヘプタデカ-3,7,11,15-テトラエニル)エリスリトール

モノO-(4,8,12,16-テトラメチルヘプタデカ-3,7,11,15-テトラエノイル)ペンタエリスリトール

40

1-O-(4,8,12,16-テトラメチルヘプタデカ-3,7,11,15-テトラエニル)-D-キシロピラノシド

・n = 2、m = 1 の化合物

モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエニル)グリセロール

モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエニル)エリスリトール

モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエニル)ペンタエリスリトール

50

1 - O - (5 , 9 , 13 - トリメチルテトラデカ - 4 , 8 , 12 - トリエニル) - D - キシロピラノシド

モノ O - (5 , 9 , 13 - トリメチルテトラデカ - 4 , 8 , 12 - トリエニル) ジグリセロール

・ n = 2 、 m = 2 の化合物

モノ O - (5 , 9 , 13 , 17 - テトラメチルオクタデカ - 4 , 8 , 12 , 16 - テトラエニル) グリセロール

モノ O - (5 , 9 , 13 , 17 - テトラメチルオクタデカ - 4 , 8 , 12 , 16 - テトラエニル) エリスリトール

モノ O - (5 , 9 , 13 , 17 - テトラメチルオクタデカ - 4 , 8 , 12 , 16 - テトラエニル) ペンタエリスリトール 10

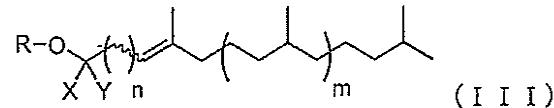
1 - O - (5 , 9 , 13 , 17 - テトラメチルオクタデカ - 4 , 8 , 12 , 16 - テトラエニル) - D - キシロピラノシド

モノ O - (5 , 9 , 13 , 17 - テトラメチルオクタデカ - 4 , 8 , 12 , 16 - テトラエニル) ジグリセロール

【0035】

一般式 (I) で表される両親媒性化合物の別の例としては、下記一般式 (III) で表される両親媒性化合物が挙げられる。

【化5】



20

【0036】

一般式 (III) 中、 X 及び Y はそれぞれ水素原子を表すか又は一緒になって酸素原子を表し、 n は 0 ~ 2 の整数 (好ましくは、 1 又は 2) を表し、 m は 1 又は 2 を表す。

【0037】

一般式 (III) 中の R は 2 つ以上の水酸基を有する親水性基を表し、以下に限定するものではないが、例えば、グリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、トリグリセロール、キシロース、ソルビトール、アスコルビン酸、グルコース、ガラクトース、マンノース、ジペンタエリスリトール、マルトース、マンニトール、及びキシリトールからなる群から選択されるいづれか 1 つから 1 つの水酸基が除かれた親水性基が挙げられる。

30

【0038】

なお本発明において、一般式 (III) 中の表記：

“ ”

は当該両親媒性化合物が幾何異性体の E 体 (シス体) 若しくは Z 体 (トランス体) 又はそれらの混合物であることを意味する。

【0039】

一般式 (III) で表される両親媒性化合物の好ましい具体例としては、例えば以下の化合物が挙げられる。

40

【0040】

モノ O - (5 , 9 , 13 - トリメチルテトラデカ - 4 - エノイル) グリセロール

モノ O - (5 , 9 , 13 , 17 - テトラメチルオクタデカ - 4 - エノイル) グリセロール

モノ O - (5 , 9 , 13 , 17 - テトラメチルオクタデカ - 4 - エノイル) エリスリトール

モノ O - (5 , 9 , 13 , 17 - テトラメチルオクタデカ - 4 - エノイル) ペンタエリスリトール

モノ O - (5 , 9 , 13 , 17 - テトラメチルオクタデカ - 4 - エノイル) ジグリセロ

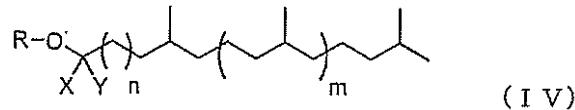
50

ール

【0041】

一般式(I)で表される両親媒性化合物のさらに別の例としては、下記一般式(IV)で表される両親媒性化合物が挙げられる。

【化6】



【0042】

10

一般式(IV)中、X及びYはそれぞれ水素原子を表すか又は一緒にになって酸素原子を表し、nは0~2の整数(好ましくは、1又は2)を表し、mは1又は2を表す。

【0043】

一般式(IV)中のRは2つ以上の水酸基を有する親水性基を表し、以下に限定するものではないが、例えば、グリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、トリグリセロール、キシロース、ソルビトール、アスコルビン酸、グルコース、ガラクトース、マンノース、ジペンタエリスリトール、マルトース、マンニトール、及びキシリトールからなる群から選択されるいずれか1から1つの水酸基が除かれた親水性基が挙げられる。

【0044】

20

一般式(IV)で表される両親媒性化合物の好ましい具体例としては、例えば以下の化合物が挙げられる。

【0045】

モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカノイル)グリセロール
1-O-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデシル)-D-キシロピラノシド

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカノイル)グリセロール
モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカノイル)エリスリトール
モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカノイル)ペンタエリスリトール

1-O-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカニル)-D-キシロピラノシド

【0046】

30

2. 両親媒性化合物の性質

本発明に係る癒着防止剤に用いる両親媒性化合物は、液晶化合物であり、水性媒体中で非ラメラ液晶を形成することができる。本発明に係る癒着防止効果は、両親媒性化合物によって形成された非ラメラ液晶が組織表面を被覆(コーティング)することによって、もたらされるものである。なお本明細書中、両親媒性化合物を含む水性媒体を「両親媒性化合物/水系」と表すことがある。

【0047】

40

本発明で用いる両親媒性化合物によって形成される非ラメラ液晶は、疎水基を外側に向けて配向したII型(油中水型)の液晶であることが好ましく、具体的には、キューピック液晶又は逆ヘキサゴナル液晶であることがより好ましい。

【0048】

キューピック液晶は、II型キューピック液晶であることが好ましい。キューピック液晶の構造は、一般にI型とII型に分類される。「水中油型」構造をとる場合をI型キューピック液晶、逆に「油中水型」構造をとる場合をII型キューピック液晶という。I型とII型は、両親媒性化合物/水系の相挙動から判定することができる。例えば、I型の場合、両親媒性化合物/水系の水含有量を増加させていくと、他の液晶(例えばラメラ液晶)から、さらにはミセルへと転移し、最終的には均一な水溶液となる。これに対し、I

50

I型液晶では、ある一定以上の水量となると、飽和量の水を含んだ液晶と過剰な水が共存する「液晶 + 過剰水」の二相となり、水量を増しても均一な水溶液となることはない。

【0049】

キュービック液晶はまた、結晶学的空間群 $I\ a\ 3\ d$ に属するキュービック液晶（以下、 $I\ a\ 3\ d$ キュービック液晶）、結晶学的空間群 $P\ n\ 3\ m$ に属するキュービック液晶（以下、 $P\ n\ 3\ m$ キュービック液晶）、又は結晶学的空間群 $I\ m\ 3\ m$ に属するキュービック液晶（以下、 $I\ m\ 3\ m$ キュービック液晶）であってよいが、 $P\ n\ 3\ m$ キュービック液晶であることがより好ましい。

【0050】

本発明に係る両親媒性化合物が非ラメラ液晶を形成できる水性媒体は、特に限定するものではないが、滅菌水、精製水、蒸留水、イオン交換水、超純水などの水；生理的食塩水、塩化ナトリウム水溶液、塩化カルシウム水溶液、塩化マグネシウム水溶液、硫酸ナトリウム水溶液、硫酸カリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液、酢酸ナトリウム水溶液等の電解質水溶液；リン酸緩衝溶液やトリス塩酸緩衝溶液などの緩衝溶液；グリセリン、エチレンギリコール、エタノール等の水溶性有機物を含有する水溶液；グルコース、スクロース、マルトース等の糖分子を含有する水溶液；ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール等の水溶性高分子を含む水溶液；オクチルグルコシド、ドデシルマルトシド、フルロニック（ポリエチレングリコール／ポリブロピレングリコール／ポリエチレングリコール共重合体）等の界面活性剤を含む水溶液；細胞内液、細胞外液、間質液、リンパ液、髄液、血液、胃液、血清、血漿、唾液、涙、精液、尿などの体液等が挙げられる。

【0051】

本発明に係る両親媒性化合物は、広範な環境条件下で高い安定性を示す。例えば、本発明に係る両親媒性化合物は疎水性基としてイソプレノイド鎖を有することを特徴とし、疎水性基としてオレイン酸などの直鎖脂肪鎖を有する両親媒性化合物と異なって、加水分解に対する耐性が高く、酸化安定性も比較的高い。本発明に係る両親媒性化合物はまた、液晶を取り得る温度領域が広く、クラフト温度が低く、低温（6以下、好ましくは0又はそれ以下）でも安定して液晶を形成することができる。

【0052】

本発明に係る両親媒性化合物は、生体内の組織上に適用されると、そこに存在する体液（限定するものではないが、細胞内液、細胞外液、間質液、リンパ液、髄液、血液、血清、血漿等）中でII型非ラメラ液晶を安定に形成し、被覆を形成することができる。本発明に係る両親媒性化合物はまた、上記のような水性媒体との混合液の状態で生体組織上に適用されることにより、組織上でII型非ラメラ液晶を安定に形成し、被覆を形成することができる。

【0053】

両親媒性化合物によって形成される液晶構造の解析は、常法により行うことができるが、例えば以下の方法で解析できる。

【0054】

（1）偏光顕微鏡による観察

両親媒性化合物が水性媒体中で液晶を形成するか否か、また、キュービック液晶であればII型かII型かを簡便に判定する方法として、ペネットレイション法が利用できる。少量（数mg）の両親媒性化合物を顕微鏡用スライドグラス上に置き、カバーガラスでそっと圧力を加え、スライドグラスとカバーガラスの間の間隙に10ミクロン程度の厚さの両親媒性化合物薄膜（直径1～5mm位）を形成する。スライドグラスとカバーガラス間隙側面から毛管現象で水又は水性媒体を加えると、水は両親媒性化合物薄膜の外縁部から徐々に内部に浸透し、両親媒性化合物薄膜／水界面から両親媒性化合物薄膜内部に向かって水含有量の勾配が形成される。これを偏光顕微鏡で観察すると、両親媒性化合物／水系の濃度に依存してどのような相ができるのかを判定でき、水領域と接して水領域と同じ等方性のテクスチャーを与える領域（キュービック液晶）、明るいテクスチャーを与える領域（ラメラ液晶）、及び等方性のテクスチャーを与える領域（ドライの両親媒性化合物）を観

10

20

30

40

50

察することにより、この両親媒性化合物がキュービック液晶を形成することを確認できる。また、キュービック液晶が過剰の水と両親媒性化合物の界面部に安定に形成されていることからⅠⅠ型であることを判断できる。

【0055】

(2) エックス線小角散乱 (SAXS) 測定による液晶構造の確認

液晶形成を確認するために、エックス線小角散乱 (SAXS) 法により、液晶構造が立方格子を有することを調べてもよい。まず、所定の濃度の両親媒性化合物 / 水系サンプルを例えば石英製エックス線キャピラリーチューブに入れた後、キャピラリーを酸素バーナーで封じ、SAXS 測定に供すればよい。

【0056】

SAXS 測定の結果、それぞれの液晶構造に特有の以下の散乱ピークの比 (ピーク間隔) を示すかどうかを確認することにより、液晶形成の確認を行うことができる。

【0057】

Pn3m キュービック液晶の比 :

【数1】

$\sqrt{2} : \sqrt{3} : \sqrt{4} : \sqrt{6} : \sqrt{8} : \sqrt{9} : \sqrt{10} : \dots$

【0058】

Ia3d キュービック液晶の比 :

【数2】

$\sqrt{3} : \sqrt{4} : \sqrt{7} : \sqrt{8} : \sqrt{10} : \sqrt{11} : \dots$

10

【0059】

Im3m キュービック液晶の比 :

【数3】

$\sqrt{2} : \sqrt{4} : \sqrt{6} : \sqrt{8} : \sqrt{10} : \sqrt{12} : \sqrt{14} : \dots$

20

【0060】

逆ヘキサゴナル液晶に特有の比 :

【数4】

$1 : \sqrt{3} : 2$

30

【0061】

また当業者に周知の方法に従って、SAXS データからピークの値を算出し、さらにそれらの逆数の比を求めれば容易に空間群と格子定数を決めることができる。

【0062】

また本発明に係る癒着防止剤に用いる両親媒性化合物は、それ自体が低い粘度を示す。具体的には、本発明に係る癒着防止剤に用いる両親媒性化合物は、化合物自体が、25 での測定値で好ましくは 15.0 Pa · s 以下、より好ましくは 11.0 Pa · s 以下、さらに好ましくは 6.0 Pa · s 以下の粘度を有する。この粘度は、例えば、粘度・粘弹性測定装置 (Gemini II、マルバーン社) を使用し、温度 25 にて測定することができる。

40

【0063】

3. 両親媒性化合物の合成

本発明で用いる上記両親媒性化合物は、後述の実施例の記載を参照して合成することができる。あるいは、一般式 (III) で表される両親媒性化合物は、例えば、国際公開 WO 2011/078383 に記載された合成法に従って合成することができる。さらに、一般式 (IV) で表される両親媒性化合物は、例えば、国際公開 WO 2006/043705 に記載された合成法に従って合成することができる。

【0064】

50

一般式(II)で表される両親媒性化合物は、より一般的には、1分子の多価アルコール(好ましくは、グリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、トリグリセロール、キシロース、ソルビトール、アスコルビン酸、グルコース、ガラクトース、マンノース、ジペンタエリスリトール、マルトース、マンニトール、又はキシリトールであり、より好ましくは、グリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、キシロースである)に、1分子の長鎖不飽和炭化水素(好ましくは、長鎖不飽和脂肪酸又は長鎖不飽和アルコール)がエーテル結合又はエステル結合若しくはグリコシド結合により結合したエーテル結合、又はエステル化合物若しくはグリコシド化合物である。

【0065】

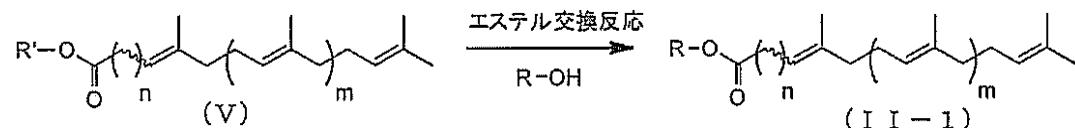
10

本発明に係る一般式(II)で表される両親媒性化合物は、例えば以下のようにして製造(合成)できる。

【0066】

第1に、上記の一般式(II)で表される化合物のうち、式中のXとYが一緒になって酸素原子を表しているエステル化合物(下記の一般式(II-1))は、例えば、下記一般式(V)で表されるエステル化合物と親水性化合物R-OHとのエステル交換反応により製造することができる。エステル交換反応の反応条件は特に限定されないが、例えば、酸若しくは塩基触媒を用いて実施される。

【化7】



【0067】

さらに、エステル化合物(一般式(II-1))は一般式(V)で表されるエステル化合物に対応するカルボン酸と親水性化合物R-OHとのエステル化により製造することができる。エステル化の反応条件は特に限定されないが、例えば、酸若しくは塩基触媒、塩化チオニルなどのハロゲン化剤又は縮合剤を用いて実施される。

【0068】

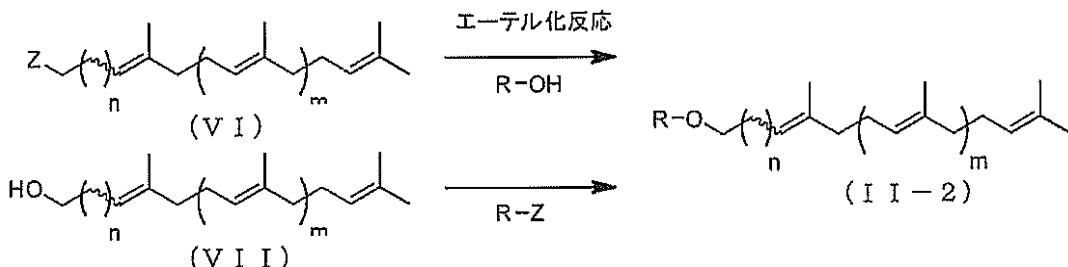
親水性化合物R-OHのR中の一部あるいは全ての水酸基を保護して、エステル交換反応あるいはエステル化反応を実施することがある。この場合、エステル交換反応あるいはエステル化反応後、脱保護することによりエステル化合物(V)を製造することができる。

【0069】

第2に、上記の一般式(II)で表される化合物のうち、式中のXとYがともに水素原子であるエーテル化合物(下記一般式(II-2)で表される化合物)は、例えば、下記一般式(VI)で表される脱離基Zを有する化合物と親水性化合物R-OHとのエーテル化反応、又は下記一般式(VII)で表されるアルコールと脱離基Zを有するR-Zとのエーテル化反応により製造することができる。エーテル化の反応条件は特に限定されないが、例えば、塩基を用いて実施される。親水性化合物R-OHのR中の一部あるいは全ての水酸基を保護して、エーテル化反応を実施してもよい。この場合、エーテル化反応後、脱保護することによりエーテル化合物(II-2)を製造することができる。

40

【化8】



【0070】

10

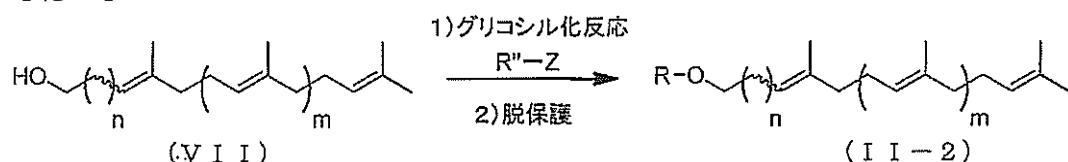
第3に、上記の一般式(II)で表される化合物のうち、XとYがともに水素原子でありRが糖残基である一般式(II-2)で表されるグリコシド化合物は、例えば、下記の通り、一般式(VIII)で表されるアルコールと、アノマー位を脱離基Zとして水酸基を保護した糖類R'-Zのグリコシル化反応を行い、脱保護(R'-R)することにより製造することができる。

【0071】

グリコシル化反応の反応条件は特に限定されないが、例えば、ルイス酸を用いて実施される。脱保護の反応条件も特に限定されないが、特定の保護基に対してグリコシド結合を損なわない脱離反応条件を選択して実施される。

【化9】

20



【0072】

30

さらに、上記の一般式(II)で表される化合物のうち、XとYがともに水素原子でありRがカルボキシル基である一般式(II-2)で表されるエステル化合物は、例えば、一般式(VIII)で表されるアルコールと、水酸基を保護したグリセリン酸エステルとのエステル交換又は水酸基を保護したグリセリン酸とのエステル化後、脱保護することにより製造することができる。

【0073】

上記の一般式(V)、(VI)、及び(VIII)の化合物は、限定するものではないが以下のようにして合成することができる。

【0074】

式中n=2、m=2であるエステル化合物(式(V))は、例えば、3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-1,6,10,14-テトラエン-3-オール(ゲラニルリナロール)から、オルト酢酸エステルを用いたジョンソン・クライゼン反応によって得られる。

【0075】

40

上記式中n=2、m=1であるエステル化合物(式(V))は、例えば、特開昭51-29431、特開昭51-29434、特開昭51-29435、特開昭51-29436、及び特開昭51-34108等に記載されているように、3,7,11-トリメチルドデカ-1,6,10-トリエン-3-オール(ネロリドール)から、オルト酢酸エステルを用いたジョンソン・クライゼン反応によって得られる。

【0076】

式中n=1、m=2であるエステル化合物(式(V))は、例えば、3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエン-1-オール(ゲラニルゲラニオール)の水酸基をプロモ化した後、金属マグネシウムを添加して得たグリニヤール試薬を二酸化炭素と作用させるか、又はシアン化物による置換反応を行い加水分解する

50

ことによってカルボン酸を得た後、さらにエステル化することによって得られる。

【0077】

式中 $n = 1$ 、 $m = 1$ であるエステル化合物（式（V））は、例えば、3, 7, 11-トリメチルドデカ-2, 6, 10-トリエン-1-オール（ファルネソール）の水酸基をブロモ化した後に金属マグネシウムを添加して得たグリニヤール試薬を二酸化炭素と作用させるか、又はシアン化物による置換反応を行い加水分解することによってカルボン酸を得た後、さらにエステル化することによって得られる。

【0078】

式中 $n = 0$ 、 $m = 2$ であるエステル化合物（式（V））は、例えば、3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデカ-2, 6, 10, 14-テトラエン酸（ゲラニルゲラノイン酸）をエステル化することによって得られる。

10

【0079】

式中 $n = 0$ 、 $m = 1$ であるエステル化合物（式（V））は、例えば、3, 7, 11-トリメチルドデカ-2, 6, 10-トリエン酸（ファルネシル酸）をエステル化することによって得られる。

【0080】

式中 $n = 2$ 、 $m = 2$ であるアルコール（式（VII））は、例えば、式中 $n = 2$ 、 $m = 2$ であるエステル化合物（式（V））又はそのカルボン酸を水素化アルミニウムリチウム等で還元することによって得られる。式中 $n = 2$ 、 $m = 1$ ； $n = 1$ 、 $m = 2$ ；又は $n = 1$ 、 $m = 1$ であるアルコール（式（VII））も、同様にして、それぞれ式中 $n = 2$ 、 $m = 1$ ； $n = 1$ 、 $m = 2$ ；若しくは $n = 1$ 、 $m = 1$ であるエステル化合物（式（V））又はそのカルボン酸を水素化アルミニウムリチウム等で還元することによって得られる。

20

【0081】

式中 $n = 0$ 、 $m = 2$ であるアルコール（式（VII））は 3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデカ-2, 6, 10, 14-テトラエン-1-オール（ゲラニルゲラニオール）であり市販されているが、例えば、式中 $n = 0$ 、 $m = 2$ であるエステル化合物（式（V））又はそのカルボン酸を水素化アルミニウムリチウム等で還元することによって得られる。

【0082】

式中 $n = 0$ 、 $m = 1$ であるアルコール（式（VII））は 3, 7, 11-トリメチルドデカ-2, 6, 10-トリエン-1-オール（ファルネソール）であり市販されているが、例えば、式中 $n = 0$ 、 $m = 1$ であるエステル化合物（式（V））又はそのカルボン酸を水素化アルミニウムリチウム等で還元することによって得られる。

30

【0083】

式中 $n = 2$ 、 $m = 2$ である脱離基 Z を有する化合物（V I）は、例えば $n = 2$ 、 $m = 2$ であるアルコール（式（VII））をトシリル基若しくはメシリル基等のスルホニルオキシ基、又は塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子などの脱離基に変換することによって得られる。式中 $n = 2$ 、 $m = 1$ ； $n = 1$ 、 $m = 2$ ； $n = 1$ 、 $m = 1$ ； $n = 0$ 、 $m = 2$ ；又は $n = 0$ 、 $m = 1$ である脱離基 Z を有する化合物（V I）も、同様にして、それぞれ $n = 2$ 、 $m = 1$ ； $n = 1$ 、 $m = 2$ ； $n = 1$ 、 $m = 1$ ； $n = 0$ 、 $m = 2$ ；又は $n = 0$ 、 $m = 1$ であるアルコール（式（VII））を脱離基に変換することによって得られる。

40

【0084】

合成された化合物については、NMR測定等の常法により、目的の化合物が得られたことを確認しておくことが好ましい。

【0085】

4. 癒着防止剤の調製

本発明に係る癒着防止剤は、上記両親媒性化合物を有効量で含む。本発明に係る癒着防止剤に含まれる上記両親媒性化合物の濃度は、限定するものではないが、例えば、癒着防止剤の総量に対して 1 ~ 80%、好ましくは 10 ~ 50% であってよい。

50

【0086】

本発明に係る癒着防止剤は、任意の剤形（典型的には、非経口剤形）であってよいが、エアゾール剤やポンプスプレー剤などのスプレー剤、塗布剤、注射剤等の、組織上に直接適用することができ、かつ操作性がよい剤形に製剤化されることが好ましい。本発明において、スプレー剤とは、手動、動力又は噴射剤（ガス）によって圧力をかけることにより目的物質を液滴状、霧状、微粒子状、又は泡状等に噴出させる剤形の医薬をいう。本発明においてエアゾール剤とは、同一容器内に目的物質とともに充填した噴射剤の圧力により目的物質を噴出させる剤形の医薬をいう。本発明においてポンプスプレー剤とは、霧吹き器や動力式の噴霧機などを用いて、噴射剤を利用せずに目的物質を噴出させる剤形の医薬をいう。本発明において「医薬」は医用材料であってもよい。本発明は本発明に係る癒着防止剤を含む医薬、例えば癒着防止用医用材料にも関する。

10

【0087】

本発明に係る癒着防止剤は、製薬上許容される担体をさらに含む組成物であることが好ましい。製薬上許容される担体は、使用する剤形に合わせて当業者が適切なものを選択することができ、ガス担体又は液体担体等でありうる。ガス担体としては、以下に限定するものではないが、例えば液化ガス（ブタンガス、ジメチルエーテル、L P ガス、炭酸ガス、窒素ガス等又はそれらの混合物など）、圧縮ガス、分解ガス等の不活性ガスを用いることができる。このようなガス担体はエアゾール剤に好適に用いられる。液体担体としては、以下に限定するものではないが、例えばシリコーンオイル（好ましくはジメチコンなど）等のオイル、イソプロピルミリストート等のエステル、アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）、生理学的に許容される有機溶媒（ジメチルスルホキシド（D M S O ）など）及び水性媒体などを用いることができる。このような液体担体はスプレー剤、塗布剤又は注射剤等において好適に用いられる。

20

【0088】

本発明に係る癒着防止剤は、水性媒体を含むことにより、両親媒性化合物による非ラメラ液晶形成を促進し、癒着防止作用を効果的に引き出すことができる。水性媒体は、使用する剤形により、身体への適用前に液晶ゲルが形成されない程度の量とすることも好ましいが、液晶ゲルが形成される程度の量としてもよい。水性媒体は、滅菌水、精製水、蒸留水、イオン交換水、超純水などの水であってもよいし、生理学的に許容される水溶液であってもよい。生理学的に許容される水溶液としては、例えば、生理食塩水；塩化ナトリウム水溶液、塩化カルシウム水溶液、塩化マグネシウム水溶液、硫酸ナトリウム水溶液、硫酸カリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液、酢酸ナトリウム水溶液等の電解質水溶液；リン酸緩衝溶液やトリス塩酸緩衝溶液などの緩衝溶液；グルコース、スクロース、マルトース、ヒアルロン酸等の糖分子を含有する水溶液；ポリエチレングリコール、ポリビニアルコール等の水溶性高分子を含む水溶液等が挙げられる。生理学的に許容される水溶液の好ましい例としては、ヒアルロン酸又はその塩（ヒアルロン酸ナトリウムなど）を含むヒアルロン酸水溶液が挙げられる。ヒアルロン酸水溶液は、以下に限定するものではないが、例えば0.01%～5%、好ましくは0.1～1%ヒアルロン酸水溶液でありうる。このように本発明に係る癒着防止剤は、ヒアルロン酸又はその塩を含むことも好ましい。

30

【0089】

本発明に係る癒着防止剤は、水性媒体を含む場合、o / w 分散剤（水中油型）又はw / o 分散剤（油中水型）であってもよい。

40

【0090】

本発明に係る癒着防止剤はまた、製薬上許容される界面活性剤をさらに含んでもよい。製薬上許容される界面活性剤としては、製薬又は化粧品分野で使用される任意のものを使用することができ、以下に限定するものではないが、例えば、ブルロニック（ブルロニックF 127；ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン（200 E O ）（70 P O ））、ポリソルベート80（オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン；T w e e n 80）、炭酸プロピレン等を用いることができる。

【0091】

50

癒着防止剤の好ましい一実施形態としては、シリコーンオイル（好ましくはジメチコンなど）等のオイル、イソプロピルミリストート等のエステル、アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）、及び生理学的に許容される有機溶媒（ジメチルスルホキシド（DMSO）など）からなる群から選択される少なくとも1つの液体担体と、1種以上の両親媒性化合物との混合物が挙げられる。癒着防止剤の好ましい一実施形態としてはまた、シリコーンオイル（好ましくはジメチコンなど）等のオイル、イソプロピルミリストート等のエステル、アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）、及び生理学的に許容される有機溶媒（ジメチルスルホキシド（DMSO）など）からなる群から選択される少なくとも1つの液体担体と、1種以上の両親媒性化合物と、水性媒体（水など）との混合物も挙げられる。これらの混合物はヒアルロン酸又はその塩を含んでもよい。

10

【0092】

癒着防止剤の好ましい一実施形態としては、より具体的には例えば、両親媒性化合物とシリコーンオイル（好ましくはジメチコン）との混合物、又は両親媒性化合物とシリコーンオイル（好ましくはジメチコン）及び水との混合物が挙げられる。

【0093】

癒着防止剤の好ましい別の実施形態としては、両親媒性化合物、アルコール（好ましくはエタノール）、水性媒体（好ましくは、水又はヒアルロン酸水溶液）及び界面活性剤（好ましくはブルロニック）の混合物が挙げられる。

【0094】

癒着防止剤の好ましいさらに別の実施形態としては、両親媒性化合物、水性媒体（好ましくは、水又はヒアルロン酸水溶液）及び界面活性剤（好ましくはブルロニック）の混合物が挙げられる。

20

【0095】

なお本発明に係る癒着防止剤が水性媒体を含まない場合又は身体への適用前には液晶ゲルが形成されない程度の量の水性媒体のみを含む場合には、組織に適用した後に、水性媒体を適用部位にさらに適用することが好ましい。水性媒体の追加的な適用により、癒着防止剤に含まれる両親媒性化合物は適用部位においてより良好に液晶ゲルを形成する。

【0096】

本発明に係る癒着防止剤はまた、製薬上一般に使用される安定化剤、緩衝剤、保存剤、芳香剤、着色剤などの添加剤を含有してもよい。

30

【0097】

本発明に係る両親媒性化合物を含む癒着防止剤は、通常の製剤化手法を用いて、エアゾール剤、スプレー剤、塗布剤、注射剤等の任意の剤形にて製造することができる。

【0098】

5. 癒着防止効果の評価

本発明に係る癒着防止剤は、癒着の恐れがある組織に適用することにより、組織の癒着を防止することができる。本発明において「癒着防止効果」とは、組織が他の組織又は臓器と癒着して剥離困難になる状態を防止し、癒着を完全に又は低レベルに抑える効果をいう。

【0099】

本発明に係る癒着防止剤の癒着防止効果は、癒着防止剤に含まれる上記両親媒性化合物が、適用された組織表面において、非ラメラ液晶形成に基づく被膜を形成することにより、もたらされるものである。形成された被膜が、組織と他の組織又は臓器との接触を阻げることで、癒着が軽減される。

40

【0100】

本発明に係る癒着防止剤の癒着防止効果は、例えば、開腹した動物モデルの組織切開部に癒着防止剤を適用し、腹を閉じた後、経過を観察することにより確認することができる。具体的には、ラットを腹部正中切開（例えば約30mm）で開腹し、上腹部壁側腹膜に約20mmの切開を加え、完全に止血した後、（例えば5-0絹糸を用いて）腹膜切開部を連続縫合閉鎖した後、腹膜縫合部を覆うように癒着防止剤を適用し、被膜形成後、腹壁

50

を縫合閉鎖し、この手術の一定期間後（例えば7日後）に開腹し、腹膜縫合部に癒着がみられるかどうかを評価すればよい。

【0101】

癒着防止剤の適用は、その剤形に応じた方法で実施すればよい。この評価における癒着防止剤の適用量は、典型的には、脂質換算量で10mgとなる量とすることが好ましい。

【0102】

癒着評価は、例えば以下の評価スコアをつけることによって行うことができる。

【0103】

- ・グレード0 癒着なし
- ・グレード1 軽い牽引で剥離可能な癒着
- ・グレード2 強い牽引で剥離可能な癒着（軽い牽引では剥離できない）
- ・グレード3 剥離により組織損傷を伴う（強い脂肪の癒着）が他臓器との癒着なし
- ・グレード4 他臓器との癒着が認められ、剥離不可能を含む剥離困難な状態にある

無処置群と比較して癒着評価スコアが低い場合、癒着防止効果が認められると判断することができる。すなわち、本発明において「癒着防止」とは、無処置群と比較して癒着の頻度及び／又は程度を低減することを指す。

【0104】

6. 癒着防止方法

本発明は、本発明に係る癒着防止剤を、患者の患部、具体的には癒着のおそれがある部位、具体的には組織修復が起こると想定される部位（例えば体内の炎症部位又は損傷部位）に有効量で適用することを含む、患部における組織の癒着を防止する方法も提供する。そのような癒着のおそれがある部位の具体例としては、体内の外因性又は内因性の炎症部位、手術における切開部位などの創傷部位、手術中に触れるなどの人為的処理によって組織表面が損傷した部位などが挙げられる。本発明において「損傷部位」とは、手術、外傷、疾患等により損傷を受けた組織又は臓器の部分をいう。癒着防止剤を適用する組織又は臓器の例としては、腹膜、小腸、大腸、直腸、胃、十二指腸、盲腸、肝臓、子宮、卵管、リンパ管、心臓、心膜、肺、脳、卵巣、腱等が挙げられるが、これらに限定するものではない。典型例では、本発明に係る癒着防止剤は、手術の際、切開部、切開部周囲、又は切開部を有する臓器全体に適用される。本発明に係る癒着防止剤は、創傷部位や炎症部位などに接触する体内の部位に適用してもよい。

【0105】

損傷部位（例えば、創傷部位）や炎症部位などの患部への適用は、癒着防止剤の剤形に応じた方法を用いればよい。例えば、癒着防止剤がエアゾール剤であれば、ガス噴射式エアゾール容器を用いて、損傷部位（例えば、創傷部位）や炎症部位などの患部に癒着防止剤をスプレーすればよい。また癒着防止剤がポンプスプレー剤であれば、例えば汎用的な手動式などの非ガス噴射式のスプレー容器を用いて、癒着防止剤を損傷部位（例えば、創傷部位）や炎症部位などの患部にスプレーすることができる。内視鏡下手術や腹腔鏡下手術の場合には、内視鏡下手術や腹腔鏡下手術の際に用いるスプレーノズル等を用いて癒着防止剤を損傷部位（例えば、創傷部位）などの患部にスプレーすることもできる。本発明において「スプレーする」とは、圧力をかけて目的物質を液滴状、霧状、微粒子状、又は泡状等に噴出させる（噴霧及び／又は噴射させる）ことをいう。癒着防止剤が塗布剤であれば、適量を取り、損傷部位（例えば、創傷部位）や炎症部位などの患部に塗布すればよい。癒着防止剤が注射剤の場合には、損傷部位（例えば、創傷部位）や炎症部位などの患部に癒着防止剤を注入すればよい。

【0106】

本発明に係る癒着防止剤は、損傷部位（例えば、創傷部位）や炎症部位などの患部を十分に被覆することができる量で損傷部位（例えば、創傷部位）や炎症部位などの患部に適用することが好ましい。本発明に係る癒着防止剤の具体的な適用量は、好ましい一実施形態では、ヒトの場合、50mg～50g（より好ましくは600mg～1500mg）である。

10

20

30

40

50

【0107】

本発明に係る癒着防止剤が十分量の水性媒体を含む場合、癒着防止剤に含まれる両親媒性化合物は適用された組織表面で非ラメラ液晶を形成することができる。本発明に係る癒着防止剤が十分量の水性媒体を含まない場合も、体内の水分によって非ラメラ液晶は形成されるが、被膜形成を促進するためには、癒着防止剤に加えて水性媒体を損傷部位（例えば、創傷部位）や炎症部位などの患部に適用することが好ましい。水性媒体は、癒着防止剤の成分として記載したものと同様であり、例えば、滅菌水、精製水、蒸留水、イオン交換水、超純水などの水であってもよいし、生理学的に許容される水溶液であってもよい。生理学的に許容される水溶液としては、例えば、生理食塩水；塩化ナトリウム水溶液、塩化カルシウム水溶液、塩化マグネシウム水溶液、硫酸ナトリウム水溶液、硫酸カリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液、酢酸ナトリウム水溶液等の電解質水溶液；リン酸緩衝溶液やトリス塩酸緩衝溶液などの緩衝溶液；グルコース、スクロース、マルトース、ヒアルロン酸等の糖分子を含有する水溶液；ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール等の水溶性高分子を含む水溶液等が挙げられる。生理学的に許容される水溶液の好ましい例としては、ヒアルロン酸又はその塩（ヒアルロン酸ナトリウムなど）を含むヒアルロン酸水溶液が挙げられる。ヒアルロン酸水溶液は、以下に限定するものではないが、例えば0.01%～5%、好ましくは0.1～1%ヒアルロン酸水溶液でありうる。

10

【0108】

水性媒体は、癒着防止剤の適用後に、癒着防止剤の上から適用することが好ましいが、これに限定されない。水性媒体は、癒着防止剤と同様の適用方法により、例えば噴霧、塗布又は注入等により適用することができる。そのようにして水性媒体を組織又は臓器に適用した後、所定時間（限定するものではないが、例えば、1～30分間、好ましくは5～10分間）そのまま置いて、被膜形成を促進することが好ましい。

20

【0109】

本発明の癒着防止剤を用いた癒着防止方法を施す対象（患者）は、典型的には、ヒト、家畜、愛玩動物、実験動物等などの哺乳動物である。外科手術、外傷、疾患等により組織（臓器）が損傷を受けたか又は受けると見込まれる対象が特に好ましい。外科手術には、開腹手術の他、内視鏡下手術や腹腔鏡下手術なども含まれる。

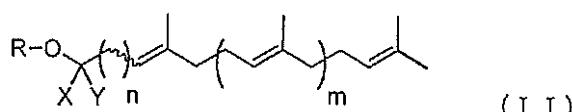
【0110】

7. 多価不飽和脂肪酸エステル及びその用途

30

本発明は、本発明に係る両親媒性化合物のうち、一般式（II）で表される上記両親媒性化合物（多価不飽和脂肪酸エステル）それ自体にも関する。

【化10】



【0111】

この一般式（II）中、X及びYはそれぞれ水素原子を表すか又は一緒にになって酸素原子を表し、nは0～2の整数を表し、mは1又は2を表す。好ましい一実施形態では、一般式（II）中、nは1又は2を表し、mは2を表す。Rはグリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、トリグリセロール、キシロース、ソルビトール、アスコルビン酸、グルコース、ガラクトース、マンノース、ジペンタエリスリトール、マルトース、マンニトール、及びキシリトールからなる群から選択されるいずれか1から1つの水酸基が除かれた親水性基を表し、Rの好ましい例はグリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、及びキシロースからなる群から選択されるいずれか1つから1つの水酸基が除かれた親水性基を表す。X及びYがそれぞれ水素原子を表す場合、Rはグリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、及びキシロースからなる群から選択されるいずれか1つから1つの水酸基が除かれた親水性基であることが好ましい。X及

40

50

びYが一緒になって酸素原子を表す場合には、Rはグリセロール、エリスリトール、ペニタエリスリトール、及びジグリセロールからなる群から選択されるいずれか1つから1つの水酸基が除かれた親水性基であることが好ましい。但し n = 0 の場合、Rはエリスリトール、ペニタエリスリトール、ジグリセロール、グリセリン酸、及びキシロースからなる群から選択されるいずれか1つから1つの水酸基が除かれた親水性基であることが好ましい。癒着防止効果の点では、Rはグリセロール、エリスリトール、ペニタエリスリトール、及びジグリセロールからなる群から選択されるいずれか1つから1つの水酸基が除かれた親水性基であることが特に好ましい。この化合物の具体例は上述のとおりである。

【0112】

本発明はまた、このような一般式(II)で表される両親媒性化合物の、塩にも関する。本発明に係る一般式(II)で表される上記両親媒性化合物の塩は、任意の塩であってよく、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属などの塩が挙げられるが、ナトリウム塩、カリウム塩が好ましい。本発明の一般式(II)で表される上記両親媒性化合物の塩は、用途に応じて、食品、化粧料、医薬品又は農薬製造上許容される塩、例えば、薬学上許容される塩であってよい。

10

【0113】

この両親媒性化合物は、脂質自体の粘度に加え、水分を加えて形成されるゲル(液晶ゲル)の粘度もかなり低い。その液晶ゲルの粘度は、限定するものではないが、粘度・粘弹性測定装置(Gemini II、マルバーン社)を使用し、せん断速度およそ100 1/sで測定した場合、好ましくは100 Pa·s(Pas·sec)以下、より好ましくは50 Pa·s以下である。したがって注射剤などの各種製剤の製剤化が容易であり、製剤の基剤として有利に使用できる。さらに、この両親媒性化合物は、低粘度であるため、使用感を向上させる目的で化粧品に使用することもできる。

20

【0114】

一般式(II)で表される両親媒性化合物の好ましい例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)グリセロール、

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)エリスリトール、

30

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)ペニタエリスリトール、

モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエニル)エリスリトール、

モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエニル)ペニタエリスリトール、

モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエノイル)ペニタエリスリトール、

モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエニル)エリスリトール、

40

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエニル)エリスリトール、及び

モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエニル)ペニタエリスリトール。

【実施例】

【0115】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。但し、本発明はこれら実施例にその技術的範囲が限定されるものではない。

【0116】

なお、下記実施例1～7に記載した各化合物自体の粘度は粘度・粘弹性測定装置(Ge

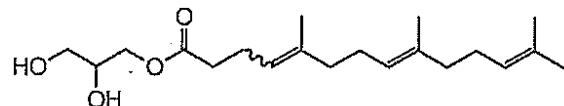
50

mini II、マルバーン社)を使用し、温度25にて測定した。

【0117】

[実施例1] モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエノイル)グリセロールの合成

【化11】



【0118】

200~250mmHgの減圧下、グリセロール9.2g(0.10mol)及び炭酸カリウム0.28g(2.0mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液に、85で5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエン酸メチル(ファルネシル酢酸メチル)13.9g(50.0mmol)を徐々に滴下し、同一温度で3時間攪拌した。この間、反応で生じたメタノールは留去した。得られた反応溶液を酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒(1:1, 150mL)で希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水(2回)で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=100:0~0:100)で精製することにより、表題の化合物8.22g(収率49%)を無色透明液体として得た。得られた化合物について¹H-NMR測定及び粘度測定を行った結果は以下の通りである。

【0119】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.5-1.8(m, 12H), 1.9-2.1(m, 8H), 2.1(brs, 1H, OH), 2.25-2.45(m, 4H), 2.56(brs, 1H, OH), 3.59(dd, J=5.6, 11.2Hz, 1H), 3.68(dd, J=3.6, 11.6Hz, 1H), 3.92(m, 1H), 4.14(dd, J=6.0, 11.6Hz, 1H), 4.21(dd, J=4.8, 11.6Hz, 1H), 5.02-5.16(m, 3H)

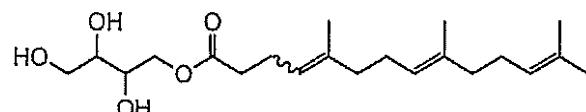
粘度: 0.26Pa·s(せん断速度921/s)

合成されたモノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエノイル)グリセロールを以下、ファルネシル酢酸グリセリルとも称する。

【0120】

[実施例2] モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエノイル)エリスリトールの合成

【化12】



【0121】

実施例1と同様の手順に従い、グリセロール9.2g(0.10mol)をエリスリトール12.2g(0.100mol)に置き換えて合成及び測定を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題化合物(6.68g, 収率36%)を無色透明液体として得た。

【0122】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.58-1.74(m, 12H), 1.92-2.14(m, 8H), 2.3-2.5(m, 5H), 2.80(m, 1H, OH), 2.98(m, 1H, OH), 3.63(m, 1H), 3.81(m, 2H), 3.88(m, 1H), 4.29(dd, J=3.4, 11.9Hz, 1H), 4.34(dd, J=5.6, 11.9Hz, 1H), 5.05-5.15(m, 3H)

10

20

30

50

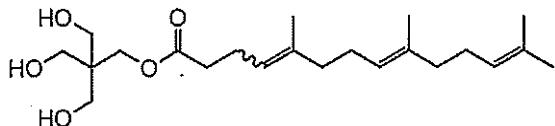
粘度：4.7 Pa·s (せん断速度92 1/s)

合成されたモノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエノイル)エリスリトールは低い粘度を示した。

【0123】

【実施例3】モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエノイル)ペンタエリスリトールの合成

【化13】



【0124】

実施例1と同様の手順に従い、グリセロール9.2 g (0.10 mol)をペンタエリスリトール13.6 g (0.100 mol)に置き換えて合成及び測定を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題化合物 (6.97 g, 収率36%)を無色透明液体として得た。

【0125】

¹H-NMRスペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.58 - 1.72 (m, 12H), 1.9 - 2.15 (m, 8H), 2.28 - 2.45 (m, 4H), 2.66 (brs, 3H, OH), 3.63 (s, 6H), 4.22 (s, 2H), 5.05 - 5.15 (m, 3H)

粘度：2.5 Pa·s (せん断速度92 1/s)

合成されたモノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエノイル)ペンタエリスリトールは低い粘度を示した。

【0126】

【実施例4】モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)グリセロールの合成

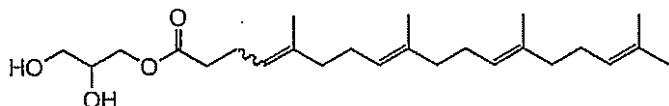
(1) 5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエン酸メチル(ゲラニルゲラニル酢酸メチル)の合成

窒素雰囲気下、3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-1,6,10,14-テトラエン-3-オール(ゲラニルリナロール)58.1 g (200 mmol)、オルト酢酸トリメチル19 mL (0.15 mol)の溶液に、135でオルト酢酸トリメチル53 mL (0.42 mol)とn-ヘキサン酸5.0 mL (40 mmol)の溶液を8時間かけて滴下した。同一温度で6時間攪拌した後、さらにオルト酢酸トリメチル5.3 mL (42 mmol)とn-ヘキサン酸0.5 mL (4 mmol)の溶液を滴下し、さらに同一温度で2時間攪拌した。得られた反応溶液を酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒(3:1, 300 mL)で希釈し、飽和重曹水(2回)、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後濃縮することによって、表題の化合物67.24 gを粗生成物の液体として得た。本粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

【0127】

(2) モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)グリセロールの合成

【化14】



【0128】

200~250 mmHgの減圧下、グリセロール7.4 g (80 mmol)及び炭酸カリウム5.5 g (40 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(16 mL)溶液に、85で実施例4(1)で合成した5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-

10

30

40

50

4, 8, 12, 16-テトラエン酸メチル(ゲラニルゲラニル酢酸メチル)13.9g(40.0mmol)を徐々に滴下し、同一温度で6時間攪拌した。この間、反応で生じたメタノールは留去した。得られた反応溶液を酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒(1:1, 200mL)で希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水(2回)で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=100:0~0:100)で精製することにより、表題の化合物5.44g(収率33%)を透明液体として得た。得られた化合物について¹H-NMR測定及び粘度測定を行った結果は以下の通りである。

【0129】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.55-1.72(m, 15H), 1.9-2.2(m, 13H), 2.27-2.45(m, 4H), 2.53(brs, 1H, OH), 3.59(dd, J=5.4, 11.4Hz, 1H), 3.68(dd, J=3, 11.4Hz, 1H), 3.92(m, 1H), 4.15(dd, J=6.0, 11.6Hz, 1H), 4.21(dd, J=4.8, 11.6Hz, 1H), 5.05-5.15(m, 4H)

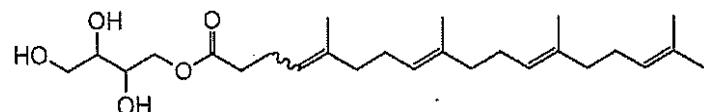
粘度: 0.37Pa·s(せん断速度92 1/s)

合成されたモノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)グリセロールは非常に低い粘度を示した。

【0130】

[実施例5] モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)エリスリトールの合成

【化15】



【0131】

実施例4(2)と同様の手順に従い、グリセロール7.4g(80mmol)をエリスリトール9.8g(80mmol)に置き換えて合成及び測定を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題化合物(4.01g, 収率23%)を透明液体として得た。

30

【0132】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.55-1.75(m, 15H), 1.9-2.15(m, 12H), 2.27-2.46(m, 5H), 2.81(m, 1H, OH), 2.99(m, 1H, OH), 3.63(m, 1H), 3.81(m, 2H), 3.87(m, 1H), 4.29(dd, J=3.4, 11.9Hz, 1H), 4.34(dd, J=5.6, 11.9Hz, 1H), 5.05-5.15(m, 4H)

粘度: 5.8Pa·s(せん断速度92 1/s)

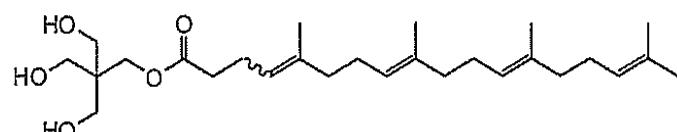
合成されたモノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)エリスリトールは低い粘度を示した。

40

【0133】

[実施例6] モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)ペンタエリスリトールの合成

【化16】



【0134】

50

実施例4(2)と同様の手順に従い、グリセロール7.4g(80mmol)をペンタエリスリトール10.9g(80mmol)に置き換えて合成及び測定を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題化合物(2.53g、収率14%)を透明液体として得た。

【0135】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.57-1.71(m, 15H), 1.9-2.13(m, 12H), 2.27-2.45(m, 4H), 2.64(brs, 3H, OH), 3.62(s, 6H), 4.20(s, 2H), 5.04-5.16(m, 4H)

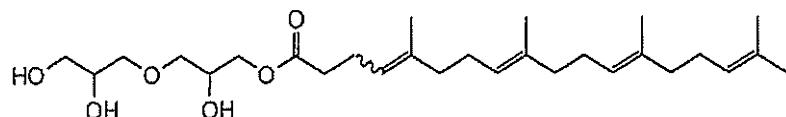
粘度: 3.3Pa·s(せん断速度92 1/s)

合成されたモノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)ペンタエリスリトールは低い粘度を示した。

【0136】

[実施例7] モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)ジグリセロールの合成

【化17】



10

20

【0137】

実施例4(2)と同様の手順に従い、グリセロール7.4g(80mmol)をジグリセロール13.3g(80mmol)に置き換えて合成及び測定を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題化合物(3.34g、収率17%)を透明液体として得た。

【0138】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.55-1.71(m, 15H), 1.88-2.21(m, 12H), 2.22-2.4(m, 4H), 3.4-3.8(m, 8H), 3.8-4.1(m, 2H), 4.11(m, 2H), 4.3-4.5(m, 1H), 5.02-5.14(m, 4H)

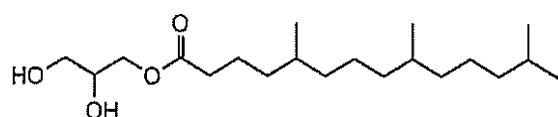
粘度: 2.6Pa·s(せん断速度92 1/s)

合成されたモノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)ジグリセロールは低い粘度を示した。

【0139】

[実施例8] モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカノイル)グリセロールの合成

【化18】



30

40

【0140】

5,9,13-トリメチルテトラデカン酸メチル50.3g(177mmol)に2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノール70g(0.53mol)と炭酸カリウム36.7g(266mmol)を添加し、200~250mmHgの減圧下、85度3時間攪拌した。この間、反応で生じたメタノールは留去した。得られた反応溶液を減圧濃縮(50 210、1.4kPa 0.38kPa)した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより、5,9,13-トリメチルテトラデカン酸(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル43.0g(収率63%)を得た。

50

【0141】

5, 9, 13-トリメチルテトラデカン酸(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチル32.7g(85.0mmol)のテトラヒドロフラン(340mL)溶液に、室温で3M塩酸85mLを添加し、同一温度で5時間攪拌した。この反応溶液を酢酸エチル(300mL)、飽和重曹水(400mL)に加えて分液した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより、表題の化合物28.7g(収率98%)を無色透明液体として得た。得られた化合物について¹H-NMRを測定した結果は以下の通りである。

【0142】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 0.7-0.9(m, 12H), 0.95-1.45(m, 16H), 1.45-1.75(m, 3H), 3.60(dd, J=5.8, 11.5Hz, 1H), 3.70(dd, J=4.0, 11.5Hz, 1H), 3.94(m, 1H), 4.15(dd, J=5.9, 11.7Hz, 1H), 4.21(dd, J=4.7, 11.7Hz, 1H)

合成されたモノO-(5, 9, 13-トリメチルテトラデカノイル)グリセロールを以下、飽和C17グリセリンエステルとも称する。

【0143】

[実施例9] モノO-(5, 9, 13-トリメチルテトラデカ-4, 8, 12-トリエノイル)グリセロールによる液晶の形成及び解析

実施例1で得られたモノO-(5, 9, 13-トリメチルテトラデカ-4, 8, 12-トリエノイル)グリセロールの濃度が50質量%(水過剰条件)となるように、モノO-(5, 9, 13-トリメチルテトラデカ-4, 8, 12-トリエノイル)グリセロールと純水を混合デバイス中に加え、両者を室温(25)で混合操作を行い、24時間静置することで均一に混合し、分離した水分を除いた。その結果、外観上は白濁~無色透明なゲル状組成物であるモノO-(5, 9, 13-トリメチルテトラデカ-4, 8, 12-トリエノイル)グリセロール/水系サンプルを得た(以下、ゲル状サンプルと呼ぶ)。

【0144】

次に、ゲル状サンプルについてエックス線小角散乱(SAXS)により液晶構造を解析した。SAXS測定には、NANO Viewerナノスケールエックス線構造評価装置(Rigaku製)を使用し、室温(25)、40kV、50mA、波長=0.1542nm(Cu-k)にてエックス線を照射して行った。

【0145】

その結果、少なくとも6本のシャープな散乱ピークが観測され、ピークの比は結晶学的空间群Pn3mに属するキュービック液晶に特有の比:

【数5】

$\sqrt{2}:\sqrt{3}:\sqrt{4}:\sqrt{6}:\sqrt{8}:\sqrt{9}$

を示した。これにより、ゲル状サンプルは結晶学的空间群Pn3mに属するキュービック液晶であることが確認できた。図1にはそのSAXS測定結果を示す。

【0146】

[実施例10] モノO-(5, 9, 13, 17-テトラメチルオクタデカ-4, 8, 12, 16-テトラエノイル)グリセロールによる液晶の形成及び解析

実施例4で得られたモノO-(5, 9, 13, 17-テトラメチルオクタデカ-4, 8, 12, 16-テトラエノイル)グリセロールと水を実施例9と同様の手順に従って均一に混合し、外観上は白濁したゲル状組成物であるモノO-(5, 9, 13, 17-テトラメチルオクタデカ-4, 8, 12, 16-テトラエノイル)グリセロール/水系サンプルを得た。このゲル状サンプルについて実施例9と同様にしてSAXS測定を行ったところ、少なくとも3本の散乱ピークが観測され、ピークの比は逆ヘキサゴナル液晶に特有の比:

10

20

30

40

50

【数6】

1: $\sqrt{3}$:2

を示した。これにより、モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)グリセロール／水系サンプルは逆ヘキサゴナル液晶であることが確認できた。図2にはそのSAXS測定結果を示す。

【0147】

[実施例11] モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)エリスリトールによる液晶の形成及び解析

実施例5で得られたモノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)エリスリトールと水を実施例9と同様の手順に従って均一に混合し、外観上は無色透明なゲル状組成物であるモノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)エリスリトール／水系サンプルを得た。このゲル状サンプルについて実施例9と同様にしてSAXS測定を行ったところ、少なくとも6本の散乱ピークが観測され、ピークの比は結晶学的空間群Pn3mに属するキューピック液晶に特有の比：

【数7】

√2:√3:√4:√6:√8:√9

を示した。これにより、モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)エリスリトール／水系サンプルは結晶学的空間群Pn3mに属するキューピック液晶であることが確認できた。図3にはそのSAXS測定結果を示す。

【0148】

[実施例12] モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)ペンタエリスリトールによる液晶の形成及び解析

実施例6で得られたモノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)ペンタエリスリトールと水を実施例9と同様の手順に従って均一に混合し、外観上は白濁したゲル状組成物であるモノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)ペンタエリスリトール／水系サンプルを得た。このゲル状サンプルについて実施例9と同様にしてSAXS測定を行ったところ、少なくとも6本の散乱ピークが観測され、ピークの比は結晶学的空間群Pn3mに属するキューピック液晶に特有の比：

【数8】

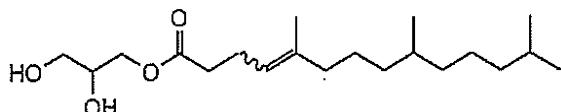
√2:√3:√4:√6:√8:√9

を示した。これにより、モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエノイル)ペンタエリスリトール／水系サンプルは結晶学的空間群Pn3mに属するキューピック液晶であることが確認できた。図4にはそのSAXS測定結果を示す。

【0149】

[実施例13] モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4-エノイル)グリセロールの合成

【化19】



【0150】

グリセロール0.65g(7.1mmol)及び炭酸カリウム0.59g(4.3mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)溶液に、80で5,9,1

10

20

30

40

50

3 - トリメチルテトラデカ - 4 - エン酸メチル 1.0 g (3.5 mmol) をゆっくり滴下した。100 で 18 時間攪拌した後、反応液に 1 M 塩酸を添加し、エーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル / ヘキサン混液）で精製することにより、表題の化合物を無色透明液体として得た。

【0151】

得られた化合物について、¹H - NMR 測定及び粘度測定を行った結果は以下の通りである。

【0152】

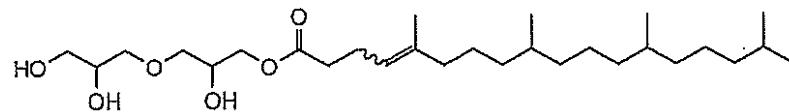
¹H - NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, TMS) : 0.80 - 0.90 (m, 9 H), 1.00 - 1.70 (m, 15 H), 1.97 (td, J = 7.8, 17.0 Hz, 2 H), 2.13 (t, J = 6.1 Hz, 1 H, OH), 2.25 - 2.45 (m, 4 H), 2.55 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, OH), 3.50 - 4.00 (m, 3 H), 4.10 - 4.25 (m, 2 H), 5.08 (t, J = 6.7 Hz, 1 H)
粘度: 0.48 Pa·s (せん断速度 92 1/s)

合成されたモノ O - (5, 9, 13 - トリメチルテトラデカ - 4 - エノイル) グリセロールを以下、C17 グリセリンエステルとも称する。

【0153】

【実施例 14】 モノ O - (5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカ - 4 - エノイル) ジグリセロール

【化 20】



【0154】

60 ~ 70 mmHg の減圧かつ窒素気流下、ジグリセロール 259 g (1.56 mol) 及び炭酸カリウム 1.58 g (1.15 mmol) の乾燥 N, N - デミチルホルムアミド (700 mL) 溶液に、78 ~ 83 で 5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカ - 4 - エン酸メチル 199 g (0.564 mol) を徐々に滴下した。同一温度で 10 時間攪拌した後、75 で ギ酸を添加し pH を 4 に調整した。得られた溶液を減圧濃縮した後、t - ブチルメチルエーテル (1.5 L) で希釈し、生じた不溶物を濾別した。得られた濾液を 10 % 重曹水で 2 回洗浄した後、活性炭 (8 g) で処理し脱色した。濾過後濃縮して得られた残渣をエタノールで溶解し、セルロースパウダーで濾過した。濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / 酢酸エチル混液）で精製することにより、表題の化合物を透明粘性液体として得た。

【0155】

得られた化合物について、¹H - NMR 測定を行った結果は以下の通りである。

【0156】

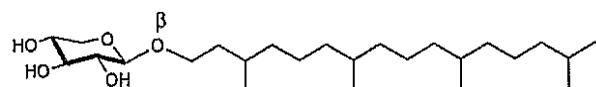
¹H - NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, TMS) : 0.80 - 0.90 (m, 12 H), 1.00 - 1.70 (m, 22 H), 1.97 (ddd, J = 6.9, 7.8, 17.4 Hz, 2 H), 2.20 - 2.45 (m, 4 H), 3.50 - 4.10 (m, 8 H), 4.10 - 4.25 (m, 2 H), 5.08 (dd, J = 6.6, 6.6 Hz, 1 H)
粘度: 0.48 Pa·s (せん断速度 92 1/s)

合成されたモノ O - (5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカ - 4 - エノイル) ジグリセロールを以下、C22 ジグリセリンエステルとも称する。

【0157】

【実施例 15】 1 - O - (3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデシル) - - D - キシロピラノシドの合成

【化21】



【0158】

アルゴン雰囲気下、乾燥させたモレキュラーシープ4A (2 g) に、減圧乾燥したテトラ-O-アセチル- - - D - キシロピラノシド (5 g、15.7 mM)、100 mLの塩化メチレンを加え、10~30分攪拌した。5~8に冷却後、1M塩化スズの塩化メチレン溶液16 mLを滴下し、室温で20分攪拌した。-10まで冷却した後、3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカノール (4.69 g、15.7 mM) の16 mL塩化メチレン溶液を30分程かけて滴下し、そのまま4時間攪拌を続けた。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレン100 mLで3回抽出した後に、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濃縮した。次いで混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶出溶媒: ヘキサン - �酢酸エチル混合溶媒)。

【0159】

得られた1-O-(3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデシル) - - - D - キシロピラノシドトリアセテートをメタノール5.5 mLに溶解し、これに0.05 Mのナトリウムメチラート2.5 mLを加えた。室温で4.5時間攪拌した後、等量の1N塩酸を加えて中和した。溶液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (溶出溶媒: クロロホルム - メタノール混合溶媒) した後、減圧乾燥し、表題の化合物1-O-(3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデシル) - - - D - キシロピラノシドを、白色ワックス状の固体として得た。¹H-NMR測定により、1-O-(3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデシル) - - - D - キシロピラノシドは混入していないことがわかった。

【0160】

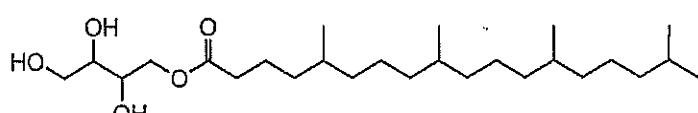
¹H-NMRスペクトル (270 MHz、CDCl₃, TMS) : 0.8-0.9 (m, 15H), 0.95-1.75 (m, 24H), 2.71 (brs, 1H, OH), 2.87 (brs, 1H, OH), 3.26 (brs, 1H, OH), 3.37 (dd, J = 8.0, 11.9 Hz, 1H), 3.4-3.65 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 4.2, 11.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H)

なお、合成された1-O-(3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデシル) - - - D - キシロピラノシドを以下、-XPとも称する。

【0161】

[実施例16] モノO-(5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカノイル)エリスリトールの合成

【化22】



【0162】

窒素雰囲気下、5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカン酸10 g、塩化メチレン20 mLにピリジンを1滴加え、室温で塩化チオニル5.2 gを滴下した。滴下終了後、1時間還流し、減圧下に濃縮して5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカン酸クオリドを10.5 g得た。

【0163】

エリスリトール2.56 g、ピリジン2.21 g、乾燥DMF70 mLを混合し加熱溶解させた。室温まで冷却し、上記で得られた5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデ

10

20

30

40

50

カン酸クロリド 5 g を塩化メチレン 10 ml に溶解した溶液を滴下し、滴下後 1 時間室温で攪拌した。得られた反応液に塩化メチレン 100 ml を加え、飽和食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、透明半固体状のモノ O - (5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカノイル) エリスリトールを 2.83 g 得た。HPLC 分析による本品の純度は、1 - O - (5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカノイル) エリスリトール 91.6%、2 - O - (5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカノイル) エリスリトール 8.4% であった。また ¹H - NMR 測定の結果は以下の通りであった。

【0164】

¹H - NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 0.8 - 0.9 (m, 15 H), 1.0 - 1.7 (m, 26 H), 2.11 (br. s, 1 H), 2.33 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 2.66 (br. s, 1 H), 2.75 (br. s, 1 H), 3.6 - 3.9 (m, 4 H), 4.29 - 4.36 (m, 2 H)

合成されたモノ O - (5, 9, 13, 17 - テトラメチルオクタデカノイル) エリスリトールを以下、飽和 C22 エリスリトールエステルとも称する。

【0165】

[実施例 17] 塗布剤サンプルの調製

(1) 試験サンプル 1 ~ 5 : 脂質 / 水 / 0.65 cs ジメチコン

表 1 に示す量に従い、上記実施例において合成した化合物（脂質）を蒸留水と混合した後、0.65 cs ジメチコン (Dow Corning Q7-9180 Silicon Fluid 0.65 CST) を添加して攪拌することにより、塗布剤として試験サンプル 1 ~ 5 を調製した。

【表 1】

	脂質	蒸留水	0.65cs ジメチコン
試験サンプル1	C17グリセリンエステル 2.50 g	0.70 g	7.60 g
試験サンプル2	C22ジグリセリンエステル 2.50 g	0.51 g	7.60 g
試験サンプル3	飽和C17グリセリンエステル 2.50 g	0.80 g	7.60 g
試験サンプル4	β-XP 2.50 g	1.25 g	7.60 g
試験サンプル5	飽和C22エリスリトールエステル 2.50 g	0.36 g	7.60 g

【0166】

(2) 試験サンプル 7 ~ 12 : 脂質 / プルロニック / EtOH / 水

表 2 に示す量に従い、上記実施例において合成した化合物（脂質）にプルロニック（ユニループ 70 DP - 950 B、日油株式会社）及びエタノール (EtOH) を添加し、スターラーチップで 1 時間攪拌した後、蒸留水を添加してさらに 1 時間攪拌することによって、塗布剤として試験サンプル 7 ~ 12 を調製した。

【表 2】

	脂質	プルロニック	EtOH	蒸留水
試験サンプル7	C17グリセリンエステル 1.00 g	0.25 g	0.139 g	6.00 g
試験サンプル8	C17グリセリンエステル 1.00 g	0.25 g	0.417 g	2.00 g
試験サンプル9	C22ジグリセリンエステル 1.00 g	0.25 g	0.417 g	2.00 g
試験サンプル10	飽和C17グリセリンエステル 1.00 g	0.25 g	0.417 g	2.00 g
試験サンプル11	β-XP 1.00 g	0.25 g	0.417 g	2.00 g
試験サンプル12	飽和C22エリスリトールエステル 1.00 g	0.25 g	0.417 g	2.00 g

10

20

30

40

50

【0167】

[実施例18] ポンプスプレー剤サンプルの調製

(1) 試験サンプル17、18、22、24、25： 脂質 / プルロニック / EtOH / 水

表3に示す量に従い、上記実施例において合成した化合物（脂質）にプルロニック（ユニループ70DP-950B、日油株式会社）及びエタノールを添加し、スターラーチップで1時間攪拌した後、蒸留水を添加してさらに1時間攪拌した。得られた各溶液をそれぞれ2~4mLずつ、市販の手動式簡易スプレーボトルに充填することによりポンプスプレー剤として試験サンプル17、18、22、24及び25を調製した。

【0168】

各試験サンプルを、試験面まで約2cmの距離を離して、1回スプレーしたところ、溶液が付着した範囲は、いずれも、略円形となった。それら略円形の直径及び噴出量並びに含まれる脂質換算量も表3に示した。

【表3】

	脂質	プルロニック	EtOH	蒸留水	直径 (噴出量)	脂質 換算量
試験サンプル18	C17グリセリンエステル 1.00 g	0.25 g	0.139 g	6.00 g	2.5 cm (38.2 mg)	5.1 mg
試験サンプル24	C22ジグリセリンエステル 1.00 g	0.25 g	1.68 g	4.46 g	2 cm (37.3 mg)	5.0 mg
試験サンプル22	ファルネシル酢酸グリセリル 1.00 g	0.25 g	0.139 g	6.00 g	3 cm (31.4 mg)	4.2 mg
試験サンプル25	飽和C17グリセリンエステル 1.00 g	0.25 g	0.139 g	6.00 g	2.2 cm (33.5 mg)	4.5 mg
試験サンプル17	β-XP 1.00 g	0.25 g	0.139 g	6.00 g	2.5 cm (33.5 mg)	4.5 mg

【0169】

(2) 試験サンプル19及び20： 脂質 / プルロニック / EtOH / 水 / ヒアルロン酸ナトリウム

表4に示す量に従い、上記実施例において合成した化合物（脂質）にプルロニック（ユニループ70DP-950B、日油株式会社）及びエタノールを添加し、スターラーチップで1時間攪拌した後、予め調製したヒアルロン酸ナトリウム（ヒアルロン酸FCH（FCH-80）、キッコーマンバイオケミファ株式会社）の水溶液を添加してさらに1時間攪拌した。得られた各溶液をそれぞれ2~4mLずつ、市販の手動式簡易スプレーボトルに充填することによりポンプスプレー剤として試験サンプル19及び20を調製した。

【0170】

各試験サンプルを、試験面まで約2cmの距離を離して、1回スプレーしたところ、溶液が付着した範囲は、いずれも、略円形となった。それら略円形の直径及び噴出量、並びに含まれる脂質換算量も表4に示した。

【表4】

	脂質	プルロニック	EtOH	蒸留水	ヒアルロン酸ナトリウム	直径 (噴出量)	脂質 換算量
試験サンプル19	C17グリセリンエステル 1.00 g	0.25 g	0.139 g	5.99 g	7.4 mg	2.5 cm (42.1 mg)	5.7 mg
試験サンプル20	C17グリセリンエステル 1.00 g	0.25 g	0.139 g	5.96 g	37 mg	2.5 cm (44.2 mg)	6.0 mg

【0171】

(3) 試験サンプル13、14、21、23： 脂質 / ジメチコンの調製

10

20

30

40

50

表5に示す量に従い、上記実施例において合成した化合物（脂質）に0.65csジメチコン（Dow Corning Q7-9180 Silocan Fluid 0.65CST）を添加して攪拌した。得られた各溶液をそれぞれ2~4mLずつ、市販の手動式簡易スプレーボトルに充填することによりポンプスプレー剤として試験サンプル13、14、21、23を調製した。

【0172】

各試験サンプルを、試験面まで約2cmの距離を離して、1回スプレーしたところ、溶液が付着した範囲は、いずれも、略円形となった。それら略円形の直径及び噴出量、並びに含まれる脂質換算量も表5に示した。

【表5】

10

	脂質	0.65csジメチコン	直径 (噴出量)	脂質換算量
試験サンプル13	C17グリセリンエステル 1.00 g	2.33 g	3 cm (26 mg)	7.9 mg
試験サンプル23	C22ジグリセリンエステル 1.00 g	2.33 g	2.3 cm (24.5 mg)	7.3 mg
試験サンプル14	β -XP 1.00 g	2.33 g	2.5 cm (30 mg)	9.0 mg
試験サンプル21	β -XP 1.00 g	5.67 g	2.6 cm (24 mg)	4.2 mg

20

【0173】

(4) 生理食塩水の調製

生理食塩水（大塚生食注、株式会社大塚製薬工場）2~4mLを市販の手動式簡易スプレーボトルに充填することにより、生理食塩水のポンプスプレー剤を調製した。

【0174】

(5) ヒアルロン酸ナトリウム水溶液の調製

ヒアルロン酸ナトリウム（ヒアルロン酸FCH（FCH-80）、キッコーマンバイオケミファ株式会社）50mgを蒸留水9.95gで溶解し、2~4mLの溶液を市販の手動式簡易スプレーボトルに充填することにより、0.5%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液のポンプスプレー剤を調製した。

30

【0175】

さらに、0.5%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液2.00gを蒸留水8.00gで希釈し、同様にスプレーボトルに充填することにより、同様に0.1%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液のポンプスプレー剤も調製した。

【0176】

[実施例19] エアゾール剤の調製

(1) C17グリセリンエステル/n-ブタン = 5:95

正立用定量バルブ及びストレートボタン（孔径0.9mm）を備えた容器に、C17グリセリンエステル 1.2g、液化石油ガス、0.15MPa、20℃ 22.8gを充填してエアゾール剤を調製した。このエアゾール剤の内圧（25℃）は0.17MPaであった。

40

【0177】

試験面まで10cmの距離を離して、このエアゾール剤を1回スプレーしたところ、溶液が付着した範囲は、直径2.5cmの略円形となり、液化石油ガスが十分揮発した後のC17グリセリンエステルの量は3.3mgであった。

【0178】

(2) C17グリセリンエステル/n-ブタン = 10:90

正立用定量バルブ及びストレートボタン（孔径0.9mm）を備えた容器に、C17グリセリンエステル 2.4g、液化石油ガス（0.15MPa、20℃）21.6gを充填してエアゾール剤を調製した。このエアゾール剤の内圧（25℃）は0.23MPaで

50

あった。

【0179】

試験面まで 10 cm の距離を離して、1 回スプレーしたところ、溶液が付着した範囲は、直径 2.5 cm の略円形となり、液化石油ガスが十分揮発した後の C17 グリセリンエステルの量は 6.7 mg であった。

【0180】

[実施例 20] ポンプスプレー剤による組織のコーティング

10 週齢雄 Wistar ラットの上腹部壁側腹膜及び肝臓に対して、試験サンプル 18 を 5 回スプレーした。その結果、腹膜及び肝臓の組織表面がコーティングされたことが観察された。図 5 に試験サンプル 18 のスプレー前後の腹膜（図 5 A 及び B）並びに肝臓（図 5 C 及び D）の写真を示す。

【0181】

また、10 週齢雄 Wistar ラットの肝臓に対して、水を含まない試験サンプル 13 を 5 回スプレーした後、十分に生理食塩水をスプレーした。その結果、肝臓の組織表面がコーティングされたことが観察された。図 6 に試験サンプル 13 のスプレー前後の肝臓（図 6 A 及び B）の写真を示す。

【0182】

これらの図に示されるとおり、スプレー前の組織表面は水分で覆われて強く光反射しているのに対し、スプレー後の組織表面は液晶の被膜で覆われることによって光反射が弱く観察された。

【0183】

[実施例 21] 癒着防止効果の評価

(1) 評価方法

本実施例では 10 週齢雄 Wistar ラットを用いて各試験サンプルの癒着防止効果を評価した。まず、ラットに対しペントバルビタールを用いて全身麻酔を施行し、仰臥位とし、約 30 mm の腹部正中切開で開腹した。左右上腹部壁側腹膜に約 20 mm の切開を加え、完全に止血した。5-0 紺糸を用いて腹膜切開部を 6 針で連続縫合閉鎖した。

【0184】

続いて、試験サンプルを腹膜右側の縫合部を覆うように適用した（下記（2）～（4）参照）。被膜を形成した（コーティングされた）ことを確認後、腹壁を 2 層で縫合閉鎖して手術を終了した。

【0185】

手術 7 日後、再度全身麻酔を施行し、開腹した。下記の癒着評価スコアに従って、腹膜縫合部の癒着を評価した。

【0186】

癒着評価スコア：

- ・グレード 0 癒着なし
 - ・グレード 1 軽い牽引で剥離可能な癒着
 - ・グレード 2 強い牽引で剥離可能な癒着（軽い牽引では剥離できない）
 - ・グレード 3 剥離により組織損傷を伴う（強い脂肪の癒着）が他臓器との癒着なし
 - ・グレード 4 他臓器との癒着が認められ、剥離不可能を含む剥離困難な状態にある
- なお、ラット無処置群（10 検体）での癒着評価の平均スコアは平均 ± 標準偏差 2.9 0 ± 1.10 であった。

【0187】

(2) 塗布剤の適用及び癒着評価

実施例 17 で調製した試験サンプル 1～12 の溶液から、脂質換算量で 10 mg となる量をピペットで測りとり、縫合部に滴下後、ラテックス製手袋をはめた指で直径 2.5 ～ 3 cm の略円形を描くように広げて塗布することにより、試験サンプル 1～12 を縫合部に適用した。

【0188】

10

20

30

40

50

このようにして適用された試験サンプル 1 ~ 12 について、他臓器との癒着（グレード 4）は認められなかった。

【0189】

各ラット 3 検体で得られた癒着評価の平均スコアは、例えば、試験サンプル 1 で平均 \pm 標準偏差 2.67 ± 1.15 、試験サンプル 4、5 及び 7 でそれぞれ平均 \pm 標準偏差 2.33 ± 0.58 、 2.67 ± 0.58 、及び 2.00 ± 1.73 であった。また試験サンプル 10 及び 11 でそれぞれ平均 \pm 標準偏差 2.33 ± 0.58 及び 1.0 ± 1.73 であった。

【0190】

（3）ポンプスプレー剤の適用と癒着評価

10

実施例 18 (1) ~ (3) で調製した各試験サンプル（ポンプスプレー剤）について、縫合部まで約 2 cm の距離を離して、所定回数（1 ~ 3 回のいずれか）をスプレーし、溶液が付着した範囲が縫合部を略円形に覆うように試験サンプルを適用した。

【0191】

なお実施例 18 (1) 及び (2) で調製した試験サンプル 17 ~ 20、22、24、及び 25 については、縫合部に対してスプレーした後、5 ~ 10 分間そのままの状態で置いてから、腹壁を 2 層で縫合閉鎖して手術を終了した。

【0192】

また実施例 18 (3) で調製した試験サンプル 13、14、21、及び 23 については、縫合部に対してスプレーした後、2 分間そのままの状態で置き、さらに実施例 18 (4) で調製した生理食塩水を縫合部に十分にスプレーした後、5 ~ 10 分間そのままの状態で置いてから、腹壁を 2 層で縫合閉鎖して手術を終了した。

20

【0193】

さらに、試験サンプル 13 のスプレー後、生理食塩水の代わりに実施例 18 (5) で調製した 0.1% 又は 0.5% ヒアルロン酸ナトリウム水溶液を縫合部にスプレーし、同様の評価を行った。

【0194】

その結果、これらのポンプスプレー剤を用いた試験では、ラット 3 検体又は 6 検体で、他臓器との癒着（グレード 4）は認められなかった。特に、試験サンプル 18 (C17 グリセリンエステル (o/w)、2 回スプレー) 及び試験サンプル 22 (ファルネシル酢酸グリセリル (o/w)、2 回スプレー) では、癒着評価の平均スコアはそれぞれ平均 \pm 標準偏差 1.17 ± 0.75 、 1.33 ± 1.15 であり、癒着が高レベルに防止（低減）されていた。またスプレー後に生理食塩水をスプレーした試験サンプル 13 についても、癒着評価の平均スコアは平均 \pm 標準偏差 1.67 ± 0.82 であり、良好な癒着防止効果が示された。また試験サンプル 19 及び 20 についても、癒着評価の平均スコアはそれぞれ平均 \pm 標準偏差 2.67 ± 1.15 、 2.67 ± 0.58 であり、癒着が明らかに防止（低減）されていた。

30

【0195】

（4）エアゾール剤の適用と癒着評価

実施例 19 (1) 及び (2) で調製した各試験サンプル（エアゾール剤）について、縫合部まで約 10 cm の距離を離して、所定回数（1 ~ 3 回のいずれか）をスプレーし、腹膜右側の縫合部を覆うように試験サンプルを適用した。2 分間そのままの状態で置き、続いて実施例 18 (4) で調製した生理食塩水を縫合部に十分にスプレーした後、5 ~ 10 分間そのままの状態で置いてから、腹壁を 2 層で縫合閉鎖して手術を終了した。

40

【0196】

これらエアゾール剤を用いた試験では、他臓器との癒着（グレード 4）は認められなかった。10% C17 グリセリンエステル (C17 グリセリンエステル / n-ブタン = 10 : 90) のエアゾール剤の癒着評価の平均スコアはそれぞれ平均 \pm 標準偏差 2.67 ± 0.58 であり、癒着が明らかに防止（低減）されていた。

【0197】

50

[比較例 1] グリセリルモノオレート (G M O) の調製

G M O (リケマール X O - 1 0 0 L 、理研ビタミン株式会社) 1 . 0 0 g に 0 . 6 5 c s ジメチコン (D o w C o r n i n g Q 7 - 9 1 8 0 S i l o c o n F l u i d 0 . 6 5 C S T) 2 . 3 3 g を添加して攪拌することによって溶液を調製した。

【 0 1 9 8 】

しかしながら、本溶液は結晶が析出し、白濁溶液～半固体となったことから、癒着評価の対象としては不適切であった。

【 0 1 9 9 】

なお、G M O を用いて上述の試験サンプル 1 8 と同一組成で o / w 分散剤を調製し、冷蔵 (7) で保管したところ、流動性の全くないゲルになった。これに対して試験サンプル 1 8 (o / w 分散剤) では室温に比べて冷蔵温度でも状態変化が見られなかった。また G M O の o / w 分散剤は、 8 0 にサンプルを昇温させると、細かい凝集塊が生じた。このように G M O の o / w 分散剤は温度安定性が低いことが示された。

【 0 2 0 0 】

[比較例 2] 液晶前駆体組成物の調製

特表 2 0 0 8 - 5 2 8 4 6 3 公報の実施例 1 4 の記載に従って、 G D O (4 . 3 0 g) 、 S P C (レシノール S - 1 0 E 、 2 . 9 0 g) 、 P 8 0 (1 . 8 0 g) 、 エタノール (1 . 0 0 g) を混合することによって、液晶前駆体組成物 G D O / S P C / P 8 0 / E t O H = 4 3 : 2 9 : 1 8 : 1 0 を調製した。

【 0 2 0 1 】

この液晶前駆体組成物 1 . 3 8 8 g に蒸留水 6 m L を添加して 1 時間攪拌することにより、 G D O / S P C / P 8 0 / E t O H / 水 = 1 0 . 8 : 2 . 7 : 3 . 4 : 1 . 9 : 8 1 . 2 の試験サンプル 6 を調製した。

【 0 2 0 2 】

しかし、試験サンプル 6 中の成分である G D O / S P C はジメチコンと相分離して溶解せず、試験サンプル 1 3 、 1 4 、 2 1 、 2 3 のような脂質 / ジメチコンを調製することができなかった。また、試験サンプル 6 をスプレー ボトル (W O 0 0 / 4 7 0 7 9) に充填してスプレーを試みたが、均一にスプレーすることが不可能であった。これはサンプルの粘度の高さによるものと思われる。

【 0 2 0 3 】

[比較例 3] セプラフィルムによる癒着防止効果の評価

実施例 2 1 (1) に示した方法を用い、試験サンプルの代わりに、セプラフィルム (科研製薬株式会社) を貼付して癒着防止効果を評価 (ラット 1 0 検体) したところ、癒着評価の平均スコアは平均 \pm 標準偏差 2 . 3 0 \pm 1 . 7 0 であった。

【 0 2 0 4 】

[実施例 2 2] ゲルの粘度測定

実施例 1 、 4 、及び 5 で合成した化合物について、水を加えて調製したゲルの状態で粘度を測定した。具体的には、実施例 9 と同様の手順に従って均一に混合して得たゲル状サンプルについて、粘度・粘弾性測定装置 (G e m i n i I I 、マルバーン社 ; コーンブレート 2 5 、コーン角度 1 °) を使用し、温度 2 5 でせん断粘度測定を行った。

【 0 2 0 5 】

せん断速度 1 2 1 / s 、及び 1 0 0 . 8 1 / s における測定結果を表 6 に示す。

10

20

30

40

【表6】

化合物	せん断速度 (1/s)	粘度 (Pas·sec)
実施例1	12	461
	100.8	37
実施例4	12	39
	100.8	1.4
実施例5	12	333
	100.8	17

10

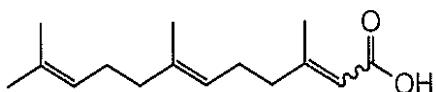
【0206】

これらの化合物は、液晶ゲルとしてはかなり低い粘性を示した。一方で、脂質化合物自身の粘度（実施例1、4、及び5を参照）と比較するとゲルの粘度は大きく増加したことから、現に液晶ゲルが形成されたことが裏付けられた。

【0207】

[実施例23] 3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン酸の合成

【化23】



20

【0208】

窒素雰囲気下、塩化オキサリル23.7mL (276mmol) を塩化メチレン(460mL)に溶解させ、-78℃でジメチルスルホキシド49mL (0.69mol) をゆっくり滴下した。15分攪拌後、ファルネソール51.1g (230mmol) を添加し同温で1時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン128mL (0.920mol) を加えて室温まで昇温し、1時間攪拌した。ヘキサン460mLで希釈し、水、1M塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、濃縮して3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン-1-アールの粗生成物47.84gを得た。

【0209】

30

上記3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン-1-アールの粗生成物をt-ブタノール(326mL)、水(217mL)に溶解させ、2-メチル-2-ブテン69mL (0.65mol)、リン酸二水素ナトリウム二水和物67.7g (434mmol)、亜塩素酸ナトリウム39.3g (434mmol) を順次添加した。室温で2時間攪拌した後、反応液を酢酸エチル/ヘキサン(1:3, 434mL)と水(217mL)で希釈した。分離して得られた有機層を1M塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン混液)で精製することにより、下記¹H-NMRスペクトルを有する表題の化合物33.52g (2工程収率62%) を黄色透明液体として得た。

40

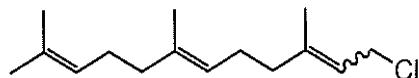
【0210】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.6-1.7 (m, 9H), 1.9-2.2 (m, 11H), 5.09 (brs, 2H), 5.69 (s, 1H)

【0211】

[実施例24] 1-クロロ-3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエンの合成

【化24】



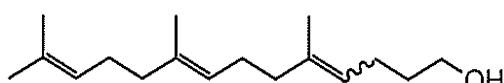
【0212】

N-クロロスクシイミド 24.0 g (160 mmol) を塩化メチレン (180 mL) に懸濁させ、0 度ジメチルスルフィド 14.0 mL (192 mmol) を添加して 20 分攪拌した。ファルネソール 26.7 g (120 mmol) を添加して 0 度 30 分間、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えてヘキサン (240 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、濃縮して表題の化合物 28.32 g (収率 98%) を薄橙色透明液体として得た。 10

【0213】

[実施例 25] 5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエン-1-オールの合成

【化25】



【0214】

窒素雰囲気下、水素化アルミニウムリチウム 12.5 g (330 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (600 mL) に懸濁させ、0 度 ファルネシル酢酸メチル 167 g (600 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を少しづつ添加した。0 度 30 分間攪拌した後、60 度 4 時間攪拌した。得られた反応溶液に 0 度 硫酸ナトリウムと水を添加して、室温で 3 時間攪拌した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過、濃縮して、下記 ¹H-NMRスペクトルを有する表題の化合物 132.3 g (収率 88%) を微黄色透明液体として得た。 20

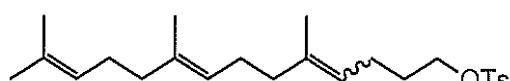
【0215】

¹H-NMRスペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) 1.5-1.8 (m, 14H), 1.9-2.2 (m, 10H), 3.65 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.15 (m, 3H) 30

【0216】

[実施例 26] 5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエン-1-イル p-トルエンスルホネートの合成

【化26】



【0217】

窒素雰囲気下、5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエン-1-オール 70.1 g (280 mmol)、トリエチルアミン 43 mL (0.31 mol)、トリメチルアミン塩酸塩 0.80 g (8.4 mmol) の乾燥塩化メチレン (140 mL) 溶液に対して、0 度 p-トルエンスルホニルクロリド 58.7 g (308 mmol) を少しづつ添加した。0 度 1 時間攪拌した後、反応液に N,N-ジメチル-1,3-ブロパンジアミン 7.0 mL (56 mmol) を添加した。同一温度で 10 分間攪拌した後、ヘキサン (470 mL) で希釈した。得られた溶液を水、1M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、濃縮して、下記 ¹H-NMRスペクトルを有する表題の化合物 108.2 g (収率 96%) を薄黄色透明液体として得た。 40

【0218】

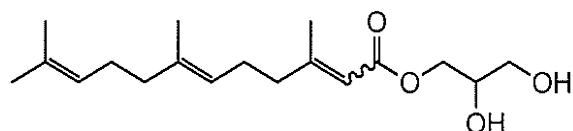
¹H-NMRスペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.4-1.8 (50

m, 1.4 H), 1.8-2.1 (m, 10 H), 2.45 (s, 3 H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.9-5.2 (m, 3 H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2 H)

【0219】

[実施例27] モノO-(3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエニル)グリセロールの合成

【化27】



10

【0220】

窒素雰囲気下、3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン酸9.45 g (40.0 mmol)、ピリジン0.16 mL (2.0 mmol)の乾燥塩化メチレン(64 mL)溶液に対して、室温で塩化チオニル4.36 mL (60.0 mmol)を注意深く滴下し、55°で1時間攪拌した。この溶液を濃縮した後、塩化メチレン36 mLで希釈することによって、3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン酸クロリド溶液を得た。

【0221】

グリセロール5.53 g (60.0 mmol)、ピリジン6.44 mL (80.0 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(200 mL)溶液に対して、0°で上記の3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン酸クロリド溶液を滴下し、室温で一終夜攪拌した。得られた反応溶液を塩化メチレン(400 mL)で希釈し、水(400 mL)で洗浄後、水層をさらに塩化メチレン(400 mL)で抽出した。合わせた抽出液を1 M塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン混液)で精製し、表題の化合物5.07 g (収率41%)を薄褐色透明液体として得た。得られた化合物について¹H-NMR測定及び粘度測定を行った結果は以下の通りである。

20

【0222】

30

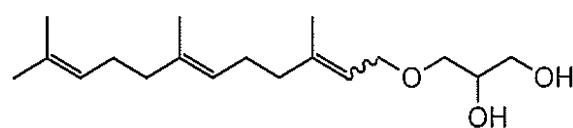
¹H-NMRスペクトル(270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.4-1.8 (m, 12 H), 1.8-2.3 (m, 8 H), 2.65 (brs, OH), 3.5-4.0 (m, 3 H), 4.0-4.25 (m, 2 H), 4.9-5.2 (m, 2 H), 5.70 (brs, 1 H)

粘度: 3.0 Pa·s (せん断速度92 1/s)

【0223】

[実施例28] モノO-(3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエニル)グリセロールの合成

【化28】



40

【0224】

グリセロール5.03 g (54.6 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド/テトラヒドロフラン(1:1、54 mL)溶液に対して、氷冷しながら水素化ナトリウム2.38 g (55%、54.6 mmol)を添加した。50°で30分攪拌した後、1-クロロ-3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン8.77 g (36.4 mmol)を添加し、同一温度で一終夜攪拌した。0°で飽和塩化アンモニウム水溶液(73 mL)を添加した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で

50

順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン混液）で精製し、表題の化合物 2.16 g（収率 20%）を薄黄色透明液体として得た。得られた化合物について ¹H-NMR 測定及び粘度測定を行った結果は以下の通りである。

【0225】

¹H-NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.5-1.8 (m, 12H), 1.8-2.2 (m, 8H), 2.22 (brs, OH), 2.66 (brs, OH), 3.45-3.9 (m, 5H), 4.0-4.2 (m, 2H), 5.10 (brs, 2H), 5.33 (m, 1H)

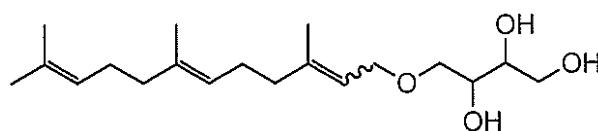
粘度: 0.20 Pa·s (せん断速度 92 1/s)

10

【0226】

[実施例 29] モノ O-(3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエニル)エリスリトールの合成

【化29】



【0227】

実施例 28 のグリセロール 5.03 g (54.6 mmol) をエリスリトール 7.33 g (60 mmol) に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例 28 と同様に合成を行うことによって、下記 ¹H-NMR スペクトルを有する表題の化合物 0.803 g (収率 6.1%) を薄黄色透明液体として得た。

20

【0228】

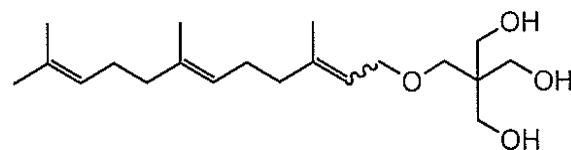
¹H-NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.5-1.8 (m, 12H), 1.8-2.2 (m, 8H), 2.56 (brs, OH), 2.83 (brs, OH), 2.96 (brs, OH), 3.59 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 4H), 4.05 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.09 (m, 2H), 5.33 (t, J = 6.8 Hz, 1H)

【0229】

30

[実施例 30] モノ O-(3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエニル)ペンタエリスリトールの合成

【化30】



【0230】

実施例 28 のグリセロール 5.03 g (54.6 mmol) をペンタエリスリトール 8.17 g (60 mmol) に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例 28 と同様に合成を行うことによって、下記 ¹H-NMR スペクトル及び粘度を有する表題の化合物 2.75 g (収率 20%) を薄黄色透明液体として得た。

40

【0231】

¹H-NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.6-1.8 (m, 12H), 1.9-2.2 (m, 8H), 2.69 (brs, 3OH), 3.46 (s, 2H), 3.72 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 3.99 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.09 (m, 2H), 5.30 (t, J = 6 Hz, 1H)

粘度: 1.6 Pa·s (せん断速度 92 1/s)

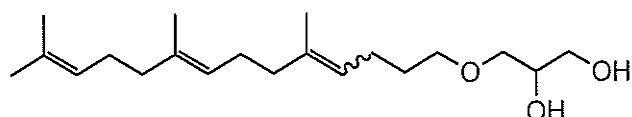
【0232】

[実施例 31] モノ O-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリ

50

エニル)グリセロールの合成

【化31】



【0233】

実施例28の1-クロロ-3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン8.77g(36.4mmol)、グリセロール5.03g(54.6mmol)を、それぞれ5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエン-1-イルp-トルエンスルホネート16.2g(40.0mmol)、グリセロール5.53g(60.0mmol)に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例28と同様に合成を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題の化合物2.19g(収率17%)を無色透明液体として得た。

【0234】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.55-1.7(m, 14H), 1.95-2.15(m, 10H), 2.23(t, J=6Hz, OH), 2.66(d, J=5Hz, OH), 3.4-3.9(m, 7H), 5.10(brs, 3H)

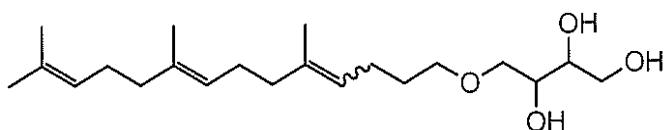
粘度: 0.23Pa·s(せん断速度92 1/s)

20

【0235】

[実施例32] モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエニル)エリスリトールの合成

【化32】



【0236】

実施例28の1-クロロ-3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン8.77g(36.4mmol)、グリセロール5.03g(54.6mmol)を、それぞれ5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエン-1-イルp-トルエンスルホネート16.2g(40.0mmol)、エリスリトール7.33g(60mmol)に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例28と同様に合成を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題の化合物2.05g(収率14%)を無色透明液体として得た。

30

【0237】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.55-1.8(m, 14H), 1.9-2.1(m, 10H), 2.49(brs, OH), 2.78(d, J=5Hz, OH), 2.90(m, OH), 3.4-3.9(m, 8H), 5.10(brs, 3H)

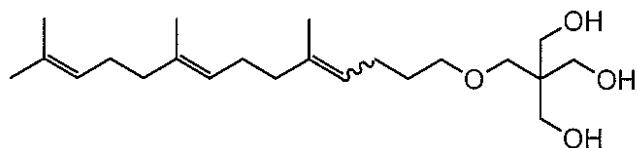
40

粘度: 1.2Pa·s(せん断速度92 1/s)

【0238】

[実施例33] モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエニル)ペンタエリスリトールの合成

【化33】



【0239】

実施例28の1-クロロ-3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン8.77g(36.4mmol)、グリセロール5.03g(54.6mmol)を、それぞれ5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエン-1-イルp-トルエンスルホネート16.2g(40.0mmol)、ペンタエリスリトール8.17g(60mmol)に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例28と同様に合成を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題の化合物3.09g(収率21%)を無色透明液体として得た。

【0240】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.55-1.7(m, 14H), 1.9-2.15(m, 10H), 2.60(m, 3OH), 3.42(t, J=6.5Hz, 2H), 3.46(s, 2H), 3.72(d, J=4.8Hz, 6H), 5.10(t, J=6.6Hz, 3H)

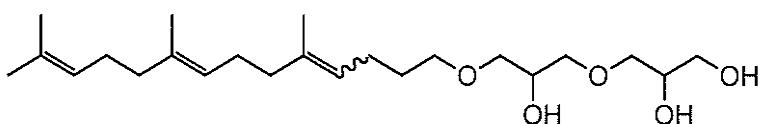
粘度: 0.63Pa·s(せん断速度92 1/s)

20

【0241】

[実施例34] モノO-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエニル)ジグリセロールの合成

【化34】



【0242】

実施例28の1-クロロ-3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン8.77g(36.4mmol)、グリセロール5.03g(54.6mmol)を、それぞれ5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエン-1-イルp-トルエンスルホネート16.2g(40.0mmol)、ジグリセロール10.0g(60mmol)に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例28と同様に合成を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題の化合物3.97g(収率25%)を薄黄色透明液体として得た。

30

【0243】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.5-1.8(m, 14H), 1.9-2.15(m, 10H), 2.2-2.8(m, 3OH), 3.4-4.0(m, 12H), 5.10(brs, 3H)

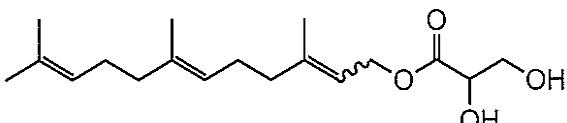
粘度: 0.37Pa·s(せん断速度92 1/s)

40

【0244】

[実施例35] グリセリン酸3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエニルの合成

【化35】



【0245】

50

10 ファルネソール 0.222 g (1.00 mmol)、(±)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸メチル 0.109 mL (0.75 mmol) 及び炭酸カリウム 0.138 g (1.00 mmol) の乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液を減圧下 (60-70 kPa)、95°で2時間攪拌した。その後、同一圧力と温度で、(±)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボン酸メチル 0.109 mL (0.75 mmol) の添加と2時間の攪拌を2回繰り返した。室温まで冷却した後、酢酸エチル/ヘキサン混液 (1:2) で希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン混液) で精製し、アセトニドで保護したグリセリン酸エステル 0.283 g (収率 81%) を得た。

【0246】

上記アセトニドで保護したグリセリン酸エステル 0.283 g (0.80 mmol) の 3 M 塩酸 0.80 mL (2.4 mmol) とテトラヒドロフラン (3.2 mL) 溶液を室温で 10 時間攪拌した。得られた反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン混液) で精製し、表題の化合物 58.1 mg (収率 23%) を薄黄色透明液体として得た。得られた化合物について ¹H-NMR 測定を行った結果は以下の通りである。

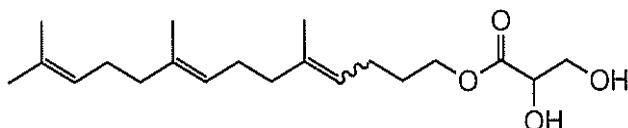
【0247】

¹H-NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.5-1.8 (m, 12H), 1.9-2.2 (m, 8H + OH), 3.12 (d, J = 4.7 Hz, OH), 3.87 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 5.09 (m, 2H), 5.36 (t, J = 7 Hz, 1H)

【0248】

[実施例 36] グリセリン酸 5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエンの合成

【化36】



【0249】

実施例 35 のファルネソール 0.222 g (1.00 mmol) を 5,9,13-トリメチルテトラデカ-4,8,12-トリエン-1-オール 5.01 g (20.0 mmol) に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例 35 と同様に合成を行うことによって、下記 ¹H-NMR スペクトル及び粘度を有する表題の化合物 1.81 g (2 工程収率 27%) を薄黄色透明液体として得た。

【0250】

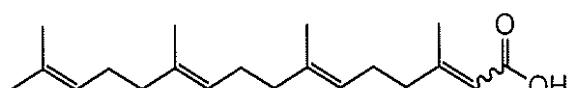
¹H-NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.55-1.8 (m, 14H), 1.9-2.15 (m, 10H), 2.20 (brs, OH), 3.20 (brs, OH), 3.89 (m, 2H), 4.22 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 5.09 (m, 3H)

粘度: 0.16 Pa·s (せん断速度 92 1/s)

【0251】

[実施例 37] ゲラニルゲラニル酸 (3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエン酸) の合成

【化37】



10

20

30

40

50

【0252】

実施例23のファルネソール51.1g(230mmol)をゲラニルゲラニオール20.3g(70.0mmol)に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例23と同様に合成を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトルを有する表題の化合物16.6g(2工程収率78%)を薄黄色透明液体として得た。

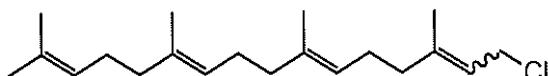
【0253】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.55-1.75(m, 12H), 1.9-2.2(m, 15H), 5.10(m, 3H), 5.68(s, 1H)

【0254】

[実施例38] 1-クロロ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエンの合成

【化38】



【0255】

実施例24のファルネソール26.7g(120mmol)をゲラニルゲラニオール17.4g(60.0mmol)に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例24と同様に合成を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトルを有する表題の化合物18.8g(収率100%)を橙色透明液体として得た。

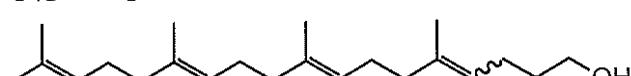
【0256】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.5-1.9(m, 15H), 1.9-2.2(m, 12H), 4.11(d, J = 7.9Hz, 2H), 5.11(m, 3H), 5.45(t, J = 7.9Hz, 1H)

【0257】

[実施例39] 5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエン-1-オールの合成

【化39】



【0258】

実施例25のファルネシル酢酸メチル16.7g(600mmol)を5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエン酸メチル(ゲラニルゲラニル酢酸メチル)138.6g(400.0mmol)に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例25と同様に合成を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトルを有する表題の化合物105.47g(収率83%)を無色透明液体として得た。

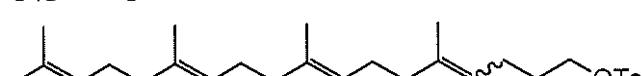
【0259】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) 1.55-1.7(m, 17H), 1.9-2.15(m, 14H), 3.65(t, J = 6.4Hz, 2H), 5.12(m, 4H)

【0260】

[実施例40] 5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエン-1-イルp-トルエンスルホネートの合成

【化40】



【0261】

10

30

40

50

実施例 26 の 5, 9, 13-トリメチルテトラデカ-4, 8, 12-トリエン-1-オール 7.0 g (280 mmol) を 5, 9, 13, 17-テトラメチルオクタデカ-4, 8, 12, 16-テトラエン-1-オール 4.1 g (130 mmol) に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例 26 と同様に合成を行うことによって、下記 ¹H-NMR スペクトルを有する表題の化合物 5.4 g (収率 100%) を得た。

【0262】

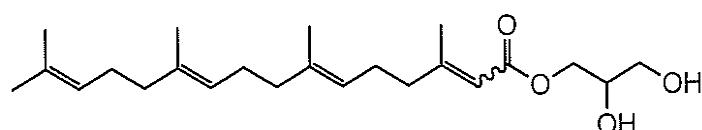
¹H-NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.55-1.7 (m, 17H), 1.9-2.15 (m, 14H), 2.45 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.9-5.2 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H)

10

【0263】

[実施例 41] モノ O-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエノイル)グリセロールの合成

【化41】



【0264】

実施例 27 の 3, 7, 11-トリメチルドデカ-2, 6, 10-トリエン酸 9.45 g (40.0 mmol)、グリセロール 5.53 g (60.0 mmol) を、それぞれゲラニルゲラニル酸 (3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデカ-2, 6, 10, 14-テトラエン酸) 4.57 g (15.0 mmol)、グリセロール 2.07 g (22.5 mmol) に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例 27 と同様に合成を行うことによって、下記 ¹H-NMR スペクトル及び粘度を有する表題の化合物 1.38 g (収率 24%) を褐色透明液体として得た。

20

【0265】

¹H-NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.4-1.8 (m, 15H), 1.8-2.3 (m, 12H), 2.62 (m, OH), 3.5-4.0 (m, 3H), 4.0-4.25 (m, 2H), 4.9-5.2 (m, 3H), 5.70 (brs, 1H)

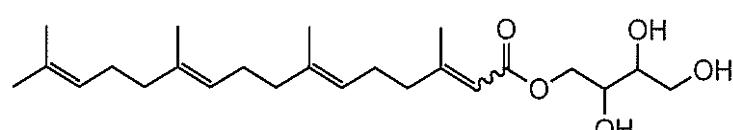
30

粘度: 3.8 Pa·s (せん断速度 92 1/s)

【0266】

[実施例 42] モノ O-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエノイル)エリスリトールの合成

【化42】



40

【0267】

実施例 27 の 3, 7, 11-トリメチルドデカ-2, 6, 10-トリエン酸 9.45 g (40.0 mmol)、グリセロール 5.53 g (60.0 mmol) を、それぞれゲラニルゲラニル酸 (3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデカ-2, 6, 10, 14-テトラエン酸) 4.57 g (15.0 mmol)、エリスリトール 2.75 g (22.5 mmol) に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例 27 と同様に合成を行うことによって、下記 ¹H-NMR スペクトルを有する表題の化合物 1.25 g (収率 20%) を褐色透明液体として得た。

【0268】

¹H-NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.4-1.8 (m, 15H), 1.8-2.3 (m, 12H), 2.62 (m, OH), 3.5-4.0 (m, 3H), 4.0-4.25 (m, 2H), 4.9-5.2 (m, 3H), 5.70 (brs, 1H)

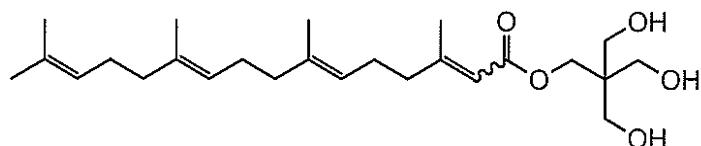
50

m, 1.5 H), 1.8-2.3 (m, 12 H), 2.66 (t, J = 10 Hz, OH), 2.78 (m, OH), 2.93 (br s, OH), 3.63 (m, 1 H), 3.7-4.0 (m, 3 H), 4.29 (dd, J = 2.9, 12.2 Hz, 1 H), 4.39 (d d, J = 5.4, 12.2 Hz, 1 H), 4.9-5.2 (m, 3 H), 5.72 (br s, 1 H)

【0269】

[実施例43] モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエノイル)ペンタエリスリトールの合成

【化43】



10

【0270】

実施例27の3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン酸9.45 g (40.0 mmol)、グリセロール5.53 g (60.0 mmol)を、それぞれグラニルグラニル酸(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエン酸)4.57 g (15.0 mmol)、ペンタエリスリトール3.06 g (22.5 mmol)に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例27と同様に合成を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題の化合物1.53 g (収率24%)を褐色透明液体として得た。

20

【0271】

¹H-NMRスペクトル(270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.4-1.8 (m, 15 H), 1.8-2.3 (m, 12 H), 2.65 (m, 3 OH), 3.65 (m, 6 H), 4.24 (m, 2 H), 4.9-5.2 (m, 3 H), 5.70 (br s, 1 H)

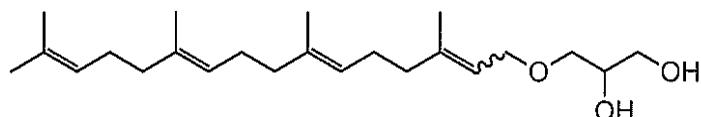
粘度: 1.4 Pa·s (せん断速度92 1/s)

【0272】

[実施例44] モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエニル)グリセロールの合成

30

【化44】



【0273】

実施例28の1-クロロ-3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン8.77 g (36.4 mmol)、グリセロール5.03 g (54.6 mmol)を、それぞれ1-クロロ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエン5.56 g (18.0 mmol)、グリセロール2.49 g (27.0 mmol)に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例28と同様に合成を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題の化合物1.12 g (収率17%)を薄黄色透明液体として得た。

40

【0274】

¹H-NMRスペクトル(270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.5-1.8 (m, 15 H), 1.9-2.2 (m, 12 H), 2.2 (m, OH), 2.64 (br s, OH), 3.45-3.9 (m, 5 H), 4.0-4.2 (m, 2 H), 5.10 (br s, 3 H), 5.33 (m, 1 H)

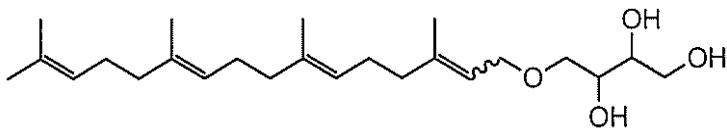
粘度: 0.26 Pa·s (せん断速度92 1/s)

50

【0275】

[実施例45] モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエニル)エリスリトールの合成

【化45】



【0276】

実施例28の1-クロロ-3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン 10
 8.77 g (36.4 mmol)、グリセロール5.03 g (54.6 mmol)を、それぞれ1-クロロ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエン6.18 g (20.0 mmol)、エリスリトール3.66 g (30.0 mmol)に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例28と同様に合成を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題の化合物1.47 g (収率19%)を薄黄色透明液体として得た。

【0277】

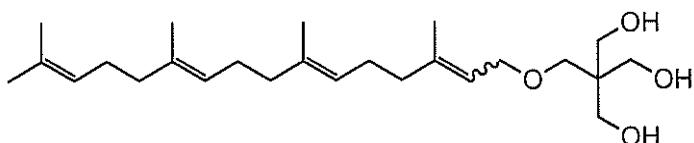
¹H-NMRスペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.5-1.8 (m, 15H), 1.8-2.2 (m, 12H), 2.38 (m, OH), 2.70 (d, J = 5 Hz, OH), 2.82 (d, J = 5 Hz, OH), 3.4-3.7 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 4H), 4.0-4.2 (m, 2H), 5.10 (brs, 3H), 5.33 (m, 1H) 20

粘度: 1.9 Pa·s (せん断速度92 1/s)

【0278】

[実施例46] モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエニル)ペンタエリスリトールの合成

【化46】



30

【0279】

実施例28の1-クロロ-3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン 8.77 g (36.4 mmol)、グリセロール5.03 g (54.6 mmol)を、それぞれ1-クロロ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエン6.18 g (20.0 mmol)、ペンタエリスリトール4.08 g (30.0 mmol)に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例28と同様に合成を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題の化合物1.62 g (収率20%)を薄黄色透明液体として得た。

【0280】

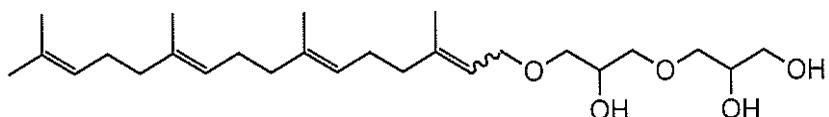
¹H-NMRスペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.55-1.8 (m, 15H), 1.8-2.2 (m, 12H), 2.58 (t, J = 5 Hz, 3OH), 3.46 (s, 2H), 3.72 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 3.98 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.10 (m, 3H), 5.30 (t, J = 6.8 Hz, 1H) 40

粘度: 2.9 Pa·s (せん断速度92 1/s)

【0281】

[実施例47] モノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエニル)ジグリセロールの合成

【化47】



【0282】

実施例28の1-クロロ-3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン8.77g(36.4mmol)、グリセロール5.03g(54.6mmol)を、それぞれ1-クロロ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエン0.31g(1.0mmol)、ジグリセロール0.25g(1.5mmol)に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例28と同様に合成を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトルを有する表題の化合物13.4mg(収率3.0%)を薄黄色透明液体として得た。

【0283】

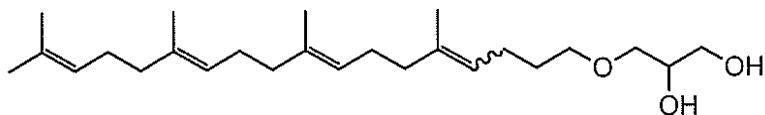
¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.5-1.8(m, 15H), 1.85-2.2(m, 12H), 3.4-4.5(m, 12H), 5.09(m, 3H), 5.33(brs, 1H)

【0284】

[実施例48] モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエニル)グリセロールの合成

20

【化48】



【0285】

実施例28の1-クロロ-3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン8.77g(36.4mmol)、グリセロール5.03g(54.6mmol)を、それぞれ5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエン-1-イルp-トルエンスルホネート11.8g(25.0mmol)、グリセロール3.45g(37.5mmol)に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例28と同様に合成を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題の化合物309mg(収率3.1%)を微黄色透明液体として得た。

30

【0286】

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS) : 1.55-1.75(m, 17H), 1.9-2.2(m, 14H+OH), 2.58(d, J=5Hz, OH), 3.4-3.6(m, 4H), 3.68(m, 2H), 3.85(m, 1H), 5.14(m, 4H)

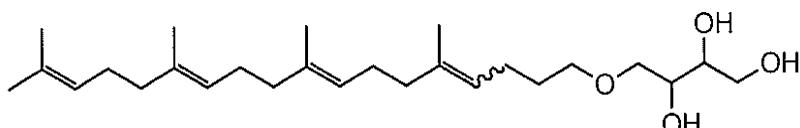
粘度: 0.16Pa·s(せん断速度921/s)

【0287】

40

[実施例49] モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエニル)エリスリトールの合成

【化49】



【0288】

実施例28の1-クロロ-3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン8.77g(36.4mmol)、グリセロール5.03g(54.6mmol)を、そ

50

それ故 5 , 9 , 13 , 17 - テトラメチルオクタデカ - 4 , 8 , 12 , 16 - テトラエン - 1 - イル p - トルエンスルホネート 7.09 g (15.0 mmol) 、エリスリトル 2.75 g (22.5 mmol) に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例 28 と同様に合成を行うことによって、下記 ^1H - NMR スペクトルを有する表題の化合物 26 5 mg (収率 4.2 %) を微黄色透明液体として得た。

〔 0 2 8 9 〕

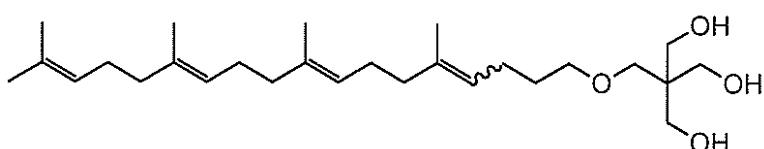
¹ H - N M R スペクトル (2 7 0 M H z , C D C l ₃ , T M S) : 1 . 5 - 1 . 8 (m , 1 7 H) , 1 . 9 - 2 . 2 (m , 1 4 H) , 2 . 4 2 (b r s , O H) , 2 . 7 4 (b r s , O H) , 2 . 8 5 (b r s , O H) , 3 . 4 - 3 . 6 5 (m , 4 H) , 3 . 6 5 - 3 . 9 (m , 4 H) , 5 . 1 1 (m , 4 H)

10

〔 0 2 9 0 〕

[実施例50] モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエニル)ペンタエリスリトールの合成

[化 5 0]



[0 2 9 1]

20

実施例28の1-クロロ-3,7,11-トリメチルドデカ-2,6,10-トリエン8.77g(36.4mmol)、グリセロール5.03g(54.6mmol)を、それぞれ5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエン-1-イルp-トルエンスルホネート11.8g(25.0mmol)、ペンタエリスリトール5.11g(37.5mmol)に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例28と同様に合成を行うことによって、下記¹H-NMRスペクトル及び粘度を有する表題の化合物2.26g(収率21%)を微黄色透明液体として得た。

〔 0 2 9 2 〕

¹ H - N M R スペクトル (2 7 0 M H z , C D C l ₃ , T M S) : 1 . 5 5 - 1 . 7 5 (m , 1 7 H) , 1 . 9 - 2 . 1 5 (m , 1 4 H) , 2 . 6 1 (b r s , 3 O H) , 3 . 4 2 (t , J = 6 . 5 H z , 2 H) , 3 . 4 6 (s , 2 H) , 3 . 7 2 (b r s , 6 H) , 5 . 1 0 (b r s , 4 H)

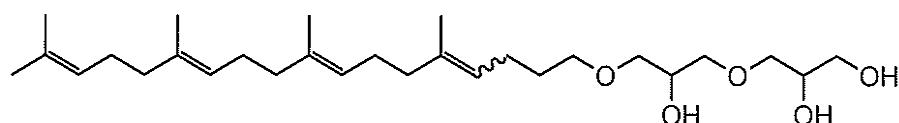
80

粘度: 0.78 Pa·s (せん断速度 92 1/s)

[0 2 9 3]

[実施例51] モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエニル)ジグリヤロールの合成

【化 5.1】



48

〔 0 2 9 4 〕

実施例 2 8 の 1 - クロロ - 3 , 7 , 11 - トリメチルドデカ - 2 , 6 , 10 - トリエン 8 . 77 g (36 . 4 mmol) 、グリセロール 5 . 03 g (54 . 6 mmol) を、それぞれ 5 , 9 , 13 , 17 - テトラメチルオクタデカ - 4 , 8 , 12 , 16 - テトラエン - 1 - イル p - トルエンスルホネート 11 . 8 g (25 . 0 mmol) 、ジグリセロール 6 . 25 g (37 . 5 mmol) に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例 2 8 と同様に合成を行うことによって、下記 ¹ H - NMR スペクトル及び粘度を有する表題の化合物 2 . 32 g (収率 20 %) を微黄色透明液体として得た。

【0295】

50

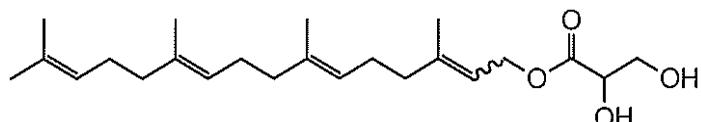
¹ H - NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.55 - 1.75 (m, 17H), 1.9 - 2.15 (m, 14H), 3.4 - 4.0 (m, 12H), 5.11 (m, 4H)

粘度: 1.4 Pa·s (せん断速度 92 1/s)

【0296】

[実施例 52] グリセリン酸 3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエニルの合成

【化52】



10

【0297】

実施例 35 のファルネソール 0.222 g (1.00 mmol) をゲラニルゲラニオール 5.81 g (20.0 mmol) に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例 35 と同様に合成を行うことによって、下記 ¹ H - NMR スペクトル及び粘度を有する表題の化合物 2.88 g (2 工程収率 39%) を薄黄色透明液体として得た。

【0298】

¹ H - NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.5 - 1.8 (m, 15H), 1.9 - 2.2 (m, 12H + OH), 3.14 (m, OH), 3.88 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 5.10 (brs, 3H), 5.36 (t, J = 7 Hz, 1H)

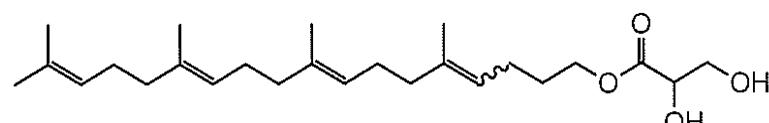
粘度: 0.23 Pa·s (せん断速度 92 1/s)

20

【0299】

[実施例 53] グリセリン酸 5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエニルの合成

【化53】



30

【0300】

実施例 35 のファルネソール 0.222 g (1.00 mmol) を 5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4,8,12,16-テトラエン-1-オール 6.37 g (20.0 mmol) に置き換えて同じ相対量の試薬を用いて実施例 35 と同様に合成を行うことによって、下記 ¹ H - NMR スペクトル及び粘度を有する表題の化合物 2.99 g (2 工程収率 37%) を薄黄色透明液体として得た。

【0301】

¹ H - NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.55 - 1.8 (m, 17H), 1.95 - 2.15 (m, 14H + OH), 3.13 (d, J = 5 Hz, OH), 3.88 (m, 2H), 4.2 - 4.3 (m, 3H), 5.10 (m, 4H)

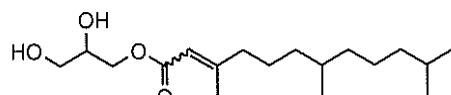
粘度: 0.21 Pa·s (せん断速度 92 1/s)

40

【0302】

[実施例 54] モノO-(3,7,11-トリメチルドデカ-2-エノイル)グリセロールの合成

【化54】



【0303】

50

グリセロール 0.59 g (6.4 mmol) 及び炭酸カリウム 0.88 g (6.4 mmol) の乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、100 で 3,7,11-トリメチルドデカ-2-エン酸メチル 0.90 g (3.5 mmol) をゆっくり滴下した。100 で 18 時間攪拌した後、反応液に 1 M 塩酸を添加し、エーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン混液) で精製することにより、表題の化合物 318 mg (収率 29%) を透明液体として得た。得られた化合物について、¹H-NMR 測定及び粘度測定を行った結果は以下の通りである。

【0304】

¹H-NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, TMS) : 0.80-0.95 (m, 9H), 1.00-1.80 (m, 12H), 1.91 and 2.16 (s, 3H, 3-CH₃), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.61 (brs, OH), 3.50-4.00 (m, 3H), 4.10-4.30 (m, 2H), 5.70 (brs, 1H)

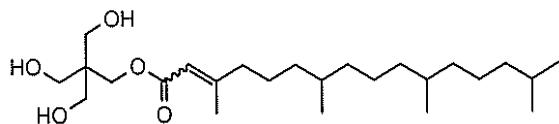
粘度: 0.45 Pa·s (せん断速度 92 1/s)

合成されたモノ O-(3,7,11,15-トリメチルドデカ-2-エノイル)グリセロールを以下、C15 グリセリンエステルとも称する。

【0305】

[実施例 55] モノ O-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2-エノイル)ペンタエリスリトールの合成

【化55】



【0306】

ペンタエリスリトール 0.84 g (6.2 mmol) 及び炭酸カリウム 0.85 g (6.2 mmol) の乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、80 で 3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2-エン酸メチル 1.0 g (3.1 mmol) をゆっくり滴下した。100 で 12 時間攪拌した後、反応液に 1 M 塩酸を添加し、エーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン混液) で精製することにより、表題の化合物 537 mg (収率 37%) を透明粘性液体として得た。得られた化合物について、¹H-NMR 測定及び粘度測定を行った結果は以下の通りである。

【0307】

¹H-NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, TMS) : 0.80-0.95 (m, 12H), 1.00-1.60 (m, 19H), 1.90-2.20 (m, 5H), 2.71 (brs, 3OH), 3.65 (s, 6H), 4.25 (brs, 2H), 5.70 (brs, 1H)

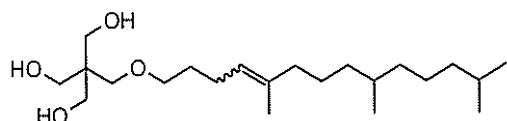
粘度: 10.6 Pa·s (せん断速度 92 1/s)

合成されたモノ O-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2-エノイル)ペンタエリスリトールを以下、C20 ペンタエリスリトールエステルとも称する。

【0308】

[実施例 56] モノ O-(5,9,13-トリメチルテトラデカ-4-エニル)ペンタエリスリトールの合成

【化56】



【0309】

5, 9, 13 - トリメチルテトラデカ - 4 - エン - 1 - オール 1.0 g (3.9 mmol) の乾燥塩化メチレン (3 mL) 溶液に対して、0 度でトリエチルアミン 0.82 mL (5.9 mmol) 、p - トルエンスルホニルクロリド 0.90 g (4.7 mmol) 、トリメチルアミン塩酸塩 38 mg (0.39 mmol) を順次添加して、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 0 度で N, N - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン 0.12 mL (1.0 mmol) を添加し 30 分攪拌した後、酢酸エチルで希釈した。この溶液を水、1 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、濃縮して (5, 9, 13 - トリメチルテトラデカ - 4 - エニル) トシラートの粗生成物を得た。

【0310】

ペンタエリスリトール 0.80 g (5.9 mmol) の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に対して、氷冷しながら水素化ナトリウム 0.26 g (55%、5.9 mmol) を添加した。50 度で 30 分攪拌した後、上記 (5, 9, 13 - トリメチルテトラデカ - 4 - エニル) トシラートを滴下し、さらに同一温度で 18 時間攪拌した。0 度で水を添加した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン混液) で精製し、表題の化合物 375 mg (2 工程收率 26%) を透明液体として得た。得られた化合物について ¹H - NMR 測定及び粘度測定を行った結果は以下の通りである。

【0311】

¹H - NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, TMS) : 0.8 - 0.9 (m, 9 H), 1.00 - 1.70 (m, 17 H), 1.90 - 2.10 (m, 4 H), 2.59 (brs, 3 OH), 3.42 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.47 (s, 2 H), 3.73 (d, J = 4.5 Hz, 6 H), 5.09 (t, J = 7.0 Hz, 1 H)

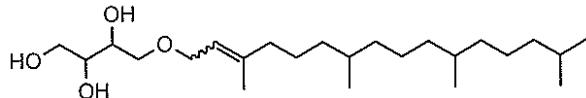
粘度: 0.98 Pa·s (せん断速度 92 1/s)

合成されたモノ O - (5, 9, 13 - トリメチルテトラデカ - 4 - エニル) ペンタエリスリトールを以下、C17 ペンタエリスリトールエーテルとも称する。

【0312】

[実施例 57] モノ O - (3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 2 - エニル) エリスリトールの合成

【化57】



【0313】

N - クロロスクシイミド 0.90 g (6.7 mmol) を塩化メチレン (8 mL) に懸濁させ、0 度でジメチルスルフィド 0.52 mL (7.1 mmol) を添加して 20 分攪拌した。フィトール 1.0 g (3.4 mmol) を添加して 0 度で 1 時間、室温で 6 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮して 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 2 - エン - 1 - クロリドの粗生成物を得た。

【0314】

エリスリトール 0.62 g (5.1 mmol) の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド / テトラヒドロフラン (1:1、4 mL) 溶液に対して、氷冷しながら水素化ナトリウム 0

.20 g (60%、5.1 mmol)を添加した。50で30分攪拌した後、上記3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2-エン-1-クロリドを滴下し、同一温度で20時間攪拌した。0で水を添加した後、エーテルで抽出した。抽出液を水、1M塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン混液)で精製し、表題の化合物を透明液体として得た。得られた化合物について¹H-NMR測定を行った結果は以下の通りである。

【0315】

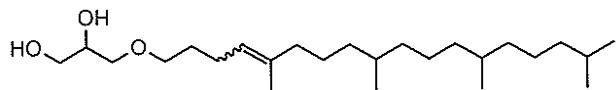
¹H-NMRスペクトル(300MHz, CDCl₃, TMS) : 0.80-0.90 (m, 12H), 1.00-1.80 (m, 22H), 2.00 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.34 (brs, 1H, OH), 2.68 (brd, 1H, OH), 2.78 (brd, 1H, OH), 3.50-3.90 (m, 6H), 4.00-4.20 (m, 2H), 5.32 (brs, 1H)

合成されたモノO-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2-エニル)エリスリトールを以下、C20エリスリトールエーテルとも称する。

【0316】

[実施例58] モノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4-エニル)グリセロールの合成

【化58】



20

【0317】

5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4-エン-1-オール1.50 g (4.63 mmol)の乾燥塩化メチレン(9mL)溶液に対して、0でトリエチルアミン1.28 mL (9.23 mmol)、p-トルエンスルホニルクロリド1.06 g (5.56 mmol)、トリメチルアミン塩酸塩43 mg (0.45 mmol)を順次添加して、室温で3時間攪拌した。反応液に0でN,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン0.14 mL (1.1 mmol)を添加し3時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈した。この溶液を水、1M塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濃縮して(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4-エニル)トシラートの粗生成物を得た。

30

【0318】

グリセロール0.851 g (9.24 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(6mL)溶液に対して、氷冷しながら水素化ナトリウム0.37 g (60%、9.2 mmol)を添加した。50で1時間攪拌した後、上記(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4-エニル)トシラートを滴下し、さらに60で20時間攪拌した。0で水を添加した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1M塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/塩化メチレン混液)で精製し、表題の化合物494 mg (2工程収率19%)を透明液体として得た。得られた化合物について¹H-NMR測定及び粘度測定を行った結果は以下の通りである。

40

【0319】

¹H-NMRスペクトル(300MHz, CDCl₃, TMS) : 0.80-0.90 (m, 12H), 1.00-1.70 (m, 24H), 1.90-2.10 (m, 4H), 2.19 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1H, OH), 2.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H, OH), 3.40-3.90 (m, 7H), 5.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H)

粘度: 0.444 Pa·s (せん断速度92 1/s)

合成されたモノO-(5,9,13,17-テトラメチルオクタデカ-4-エニル)グ

50

リセロールを以下、C 22 グリセリンエーテルとも称する。

【0320】

[実施例 59] 液晶の形成及び解析

(1) 液晶ゲル

実施例 32、33、43、45、49 及び 50 で合成した化合物について、それぞれの化合物と水を実施例 9 と同様の手順に従って均一に混合し、ゲル状の外観を有するそれぞれの化合物 / 水系サンプルを得た。これらゲル状サンプルについて実施例 9 と同様にして SAXS 測定を行った。

【0321】

実施例 32、33 及び 45 で合成した化合物では、少なくとも 3 本の散乱ピークが観測され、ピークの比は結晶学的空間群 Pn3m に属するキュービック液晶に特有の比：

【数 9】

$$\sqrt{2} : \sqrt{3} : \sqrt{4} : \sqrt{6} : \sqrt{8} : \sqrt{9}$$

を示した。これにより、それぞれの化合物 / 水系サンプルは結晶学的空間群 Pn3m に属するキュービック液晶であることが確認できた。実施例 32 の化合物 / 水系サンプルは図 7、実施例 33 の化合物 / 水系サンプルは図 8、実施例 45 の化合物 / 水系サンプルは図 9 にそれらの SAXS 測定結果を示す。

【0322】

実施例 43、49 及び 50 で合成した化合物については、少なくとも 3 本の散乱ピークが観測され、ピークの比は逆ヘキサゴナル液晶に特有の比：

【数 10】

$$1 : \sqrt{3} : 2$$

を示した。これにより、それぞれの化合物 / 水系サンプルは逆ヘキサゴナル液晶であることが確認できた。実施例 43 の化合物 / 水系サンプルは図 10、実施例 49 の化合物 / 水系サンプルは図 11、実施例 50 の化合物 / 水系サンプルは図 12 にそれらの SAXS 測定結果を示す。

【0323】

(2) o / w 分散剤 (液晶エマルション)

C17 グリセリンエステルに、ブルロニック (ユニループ 70 DP - 950B、日油株式会社) 及びエタノールを添加し、スターラーチップで 1 時間攪拌した後、蒸留水を添加してさらに 1 時間攪拌することにより、o / w 分散剤を調製した。なお C17 グリセリンエステル : ブルロニック : エタノール : 蒸留水の混合比 (重量比) は 13.5 : 3.4 : 1.9 : 80.2 とした。

【0324】

調製した o / w 分散剤について実施例 9 と同様にして SAXS 測定を行った。その結果を図 13 に示す。図 13 より、この o / w 分散剤は、結晶学的空間群 Pn3m に属するキュービック液晶の液晶エマルションであることが示された。

【0325】

[実施例 60] ゲルの粘度測定

実施例 45 及び 50 で合成した化合物並びに実施例 13 で合成した C17 グリセリンエステルについて、水を加えて調製したゲルの状態で粘度を測定した。具体的には、実施例 9 と同様の手順に従って均一に混合して得たゲル状サンプルについて、粘度・粘弹性測定装置 (Gemini II、マルバーン社; コーンプレート 25、コーン角度 1°) を使用し、温度 25 でせん断粘度測定を行った。

【0326】

せん断速度 10 1 / s、及び 105 1 / s における測定結果を表 7 に示す。

【表7】

化合物	せん断速度 (1/s)	粘度 (Pas·sec)
実施例45	10	314
	105	4.3
実施例50	10	81
	105	14
C17グリセリンエステル	10	1878
	105	166

10

【0327】

脂質化合物自体の粘度（実施例45及び50、並びに実施例13を参照）と比較すると、ゲルの粘度が大きく増加したことから、現に液晶ゲルが形成されたことが裏付けられた。

【0328】

[実施例61] エタノール不使用のポンプスプレー剤の調製

エタノールを用いないこと以外は実施例18(1)と同様の手順により、脂質としてC17グリセリンエステルを使用したo/w分散剤をポンプスプレー剤として調製した(o/w分散剤1)。C17グリセリンエステル：フルロニック：蒸留水の混合比（重量比）を6:2:92とした。

20

【0329】

さらに、エタノールを用いないこと以外は実施例18(2)と同様の手順により、脂質としてC17グリセリンエステルを使用したo/w分散剤をポンプスプレー剤サンプルとして調製した(o/w分散剤2)。C17グリセリンエステル：フルロニック：蒸留水：ヒアルロン酸ナトリウムの混合比（重量比）は13.5:3.375:83.025:0.1とした。

【0330】

[実施例62] 癒着防止効果の評価

実施例61で調製したo/w分散剤1をポンプスプレー剤として用い、実施例21と同様にしてラット腹膜縫合部に適用し、癒着評価を行った。ラット無処置群についても実施例21と同様に癒着評価を行った。実施例61で調製したo/w分散剤2についても同様に実施例21に従って癒着評価を行った。なおo/w分散剤1は9検体、o/w分散剤2は12検体に適用し、評価した。

30

【0331】

その結果、o/w分散剤1の癒着評価の平均スコアが2.22であったのに対し、無処置群の癒着評価の平均スコアは2.89であった。またo/w分散剤2の癒着評価の平均スコアが2.08であったのに対し、無処置群の癒着評価の平均スコアは2.83であった。したがって、エタノールを使用しない分散剤も良好な癒着防止効果をもたらすことが示された。

40

【0332】

[実施例63] 組織切片の解析

試験群では、実施例18で調製した試験サンプル18及び試験サンプル13をそれぞれ用いて、実施例18(3)と同様にして縫合部への適用を行った。無処置群では、切開創をつけるのみで縫合部への適用は行わなかった。さらに、比較群では、比較例3と同様にしてセプラフィルムを適用した。

【0333】

手術7日後の縫合部の組織切片を解析した組織所見は以下のとおりであった。なお+、++、及び+++は、+<++<+++の順で線維化/炎症/血管新生レベルが増加することを表す。

【表8】

試験サンプル13 (C17グリセリンエステル ジメチコン製剤)			
線維化	+	1例	++ : 6例
炎症	+	1例	++ : 4例
血管新生	+	1例	++ : 5例
試験サンプル18 (C17グリセリンエステル o/w分散剤)			
線維化	+	1例	++ : 4例
炎症	+	1例	++ : 5例
血管新生	+	1例	++ : 5例
セプラフィルム (比較群)			
線維化	+	1例	++ : 7例
炎症	+	2例	++ : 5例
血管新生	+	1例	++ : 4例
無処置群			
線維化	+	1例	++ : 5例
炎症	+	1例	++ : 5例
血管新生	+	1例	++ : 5例

【0334】

いずれの群でも局所にある程度の線維化、炎症及び血管新生の所見をほぼ同等に認めた。したがって本発明に係る脂質化合物それ自体は、生体反応（炎症反応）を阻害せず、炎症も惹起しないことが示された。炎症の原因は、試験サンプルやセプラフィルムを適用したことではなく、腹膜切開による侵襲や、縫合用の縫糸による異物反応と考えられた。そしてこのように炎症が認められるにもかかわらず、試験サンプル13及び18の適用により実施例21に示されるように癒着防止効果が確認されたことから、本発明に係る脂質化合物を含む液晶ゲルの被膜が物理的なバリア機能をはたすことで炎症由来の癒着を抑制することが示された。

【0335】

[実施例64] 生体接着性試験

本発明に係る脂質化合物（癒着防止剤）は水とともに非ラメラ液晶の被膜を形成する。本発明に係る癒着防止剤により患部で形成された液晶被膜は、生体接着性により、流れ落ちずに患部に一定期間留まると思われた。非ラメラ液晶が癒着防止効果を発揮する上で、その生体接着性は重要である。

【0336】

そこで、ラット腹膜切片における本発明に係る脂質化合物によって形成される液晶ゲルの生体接着性を評価した。

【0337】

具体的には、まず、ラット腹膜切片（約1.5cm × 1.5cmの正方形）をシャーレ内のゴム板に4隅をピンで留め、PBS（+）1mL（Aldrichから市販）をかけて5分間放置し、腹膜上に溜まったPBS（+）を流してから、評価脂質（20mg）を塗布した。次いで塗布部に1mLのPBS（+）をゆっくりかけ、10分間放置することにより、腹膜上で液晶ゲルを形成させた。このようにして調製した腹膜切片とシャーレ内のPBS（+）溶液を、攪拌子とPBS（+）5mLの入ったNo.7スクリューパーに加え、37の湯浴中で1時間穩やかに攪拌（400rpm）した。

【0338】

腹膜切片を取り除き、No.7スクリュー管内に残った水溶液に酢酸エチル2.5mLを添加して、分液抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮するこ

10

20

30

40

50

とによって得られた残渣を酢酸エチル 0.1 mL で希釈した。本溶液の TLC 分析を実施し、評価脂質の検出を行った。

【0339】

用いた評価脂質及び TLC 分析の結果を以下の表に示す。

【表9】

評価脂質	TLC 分析
エステル	
C15グリセリンエステル (実施例54)	S
飽和C17グリセリンエステル (実施例8)	N
C17グリセリンエステル (実施例13)	N
ファルネシル酢酸グリセリル (実施例1)	S
モノO-(5, 9, 13, 17-テトラメチルオクタデカ-4, 8, 12, 16-テトラエノイル) グリセロール (実施例4)	S
C22ペントエリスリトールエステル (実施例55)	N
モノO-(5, 9, 13, 17-テトラメチルオクタデカ-4, 8, 12, 16-テトラエノイル) エリスリトール (実施例5)	N
C22ジグリセリンエステル (実施例14)	N
エーテル・グリコシド	
C22グリセリンエーテル (実施例58)	N
C17ペントエリスリトールエーテル (実施例56)	N
モノO-(5, 9, 13, 17-テトラメチルオクタデカ-4, 8, 12, 16-テトラエニル) ペントエリスリトール (実施例50)	N
C20エリスリトールエーテル (実施例57)	N
モノO-(3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデカ-2, 6, 10, 14-テトラエニル) エリスリトール (実施例45)	S
β-XP (実施例15)	N

N : ほぼ検出されず

S : 少量のみ検出

10

20

30

【0340】

表9に示すとおり、評価脂質は、TLC 分析においてほぼ検出されないか、又は少量が検出されたのみであった。すなわち本発明に係る評価脂質は塗布量の大半が腹膜切片に留まったことが示された。したがって本発明に係る脂質化合物が、高い生体接着性を示す液晶ゲル被膜を形成することが示された。

【0341】

また比較のため、脂質の代わりにヒアルロン酸ナトリウム 5 % 水溶液ゲル 1.8 . 0 mg を用いて上記と同様にラット腹膜切片に塗布し、PBS (+) をかけた。なおヒアルロン酸ナトリウム 5 % 水溶液ゲルは、ヒアルロン酸ナトリウム (ヒアルロン酸 FCH (FCH-80)、キッコーマンバイオケミファ株式会社) を滅菌水に溶解することにより調製した。この処理後の腹膜切片を観察したところ、外観上、ゲルは残存しておらず、スパチュラで搔きとってもサンプルは全く回収できなかった。

40

【産業上の利用可能性】

【0342】

本発明の癒着防止剤は、癒着防止の目的で、組織の癒着が懸念される部位にスプレー方式、塗布方式などの簡易な方法で適用することができる。これにより、従来の癒着防止剤のような操作性に難があるフィルム又はシート状の形態を用いずに、簡単な容器を使用してスプレー、塗布等による適用が可能になる。このことから、例えば内視鏡下手術や腹腔鏡下手術における利用が容易になる。さらに本発明の化合物は、低粘度であるためスプレ

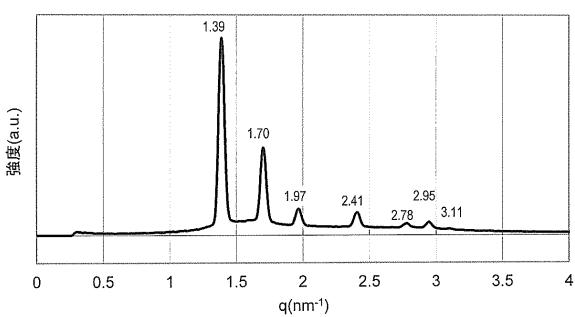
50

一剤や注射剤等に有利に利用できる。本発明の化合物は、低分子化合物であり濾過滅菌が可能であることから、癒着防止剤の製造工程をより簡略化する上でも有用である。

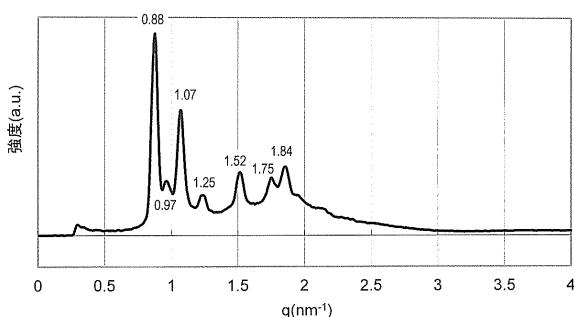
【0343】

本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願はその全体を参照により本明細書中に組み入れるものとする。

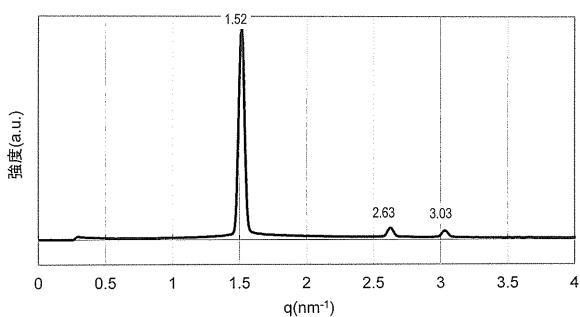
【図1】



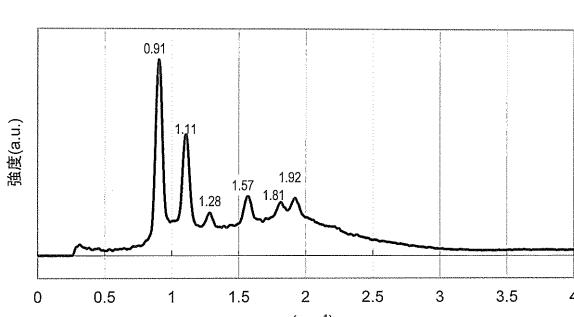
【図3】



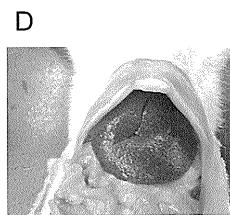
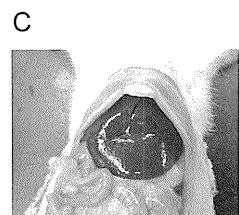
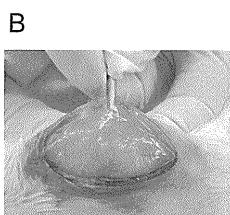
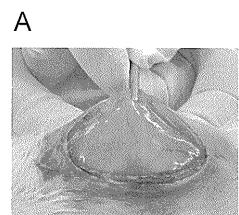
【図2】



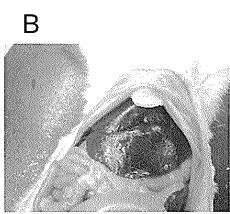
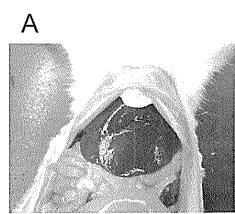
【図4】



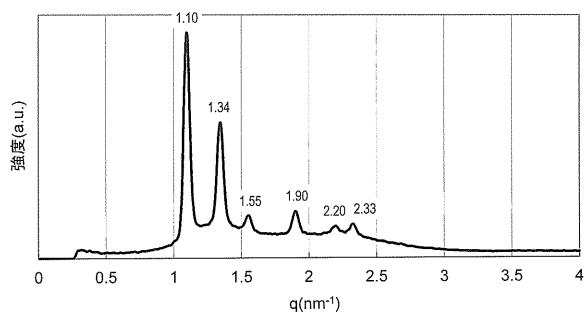
【図5】



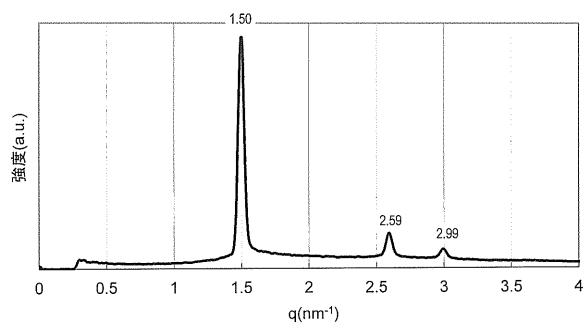
【図6】



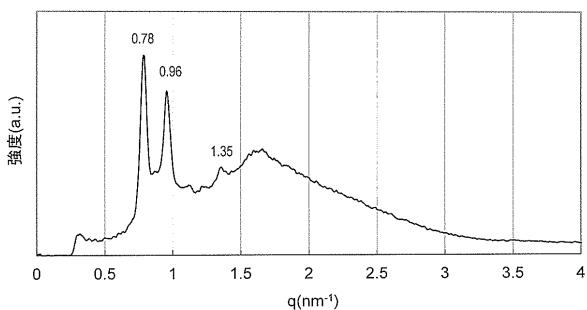
【図9】



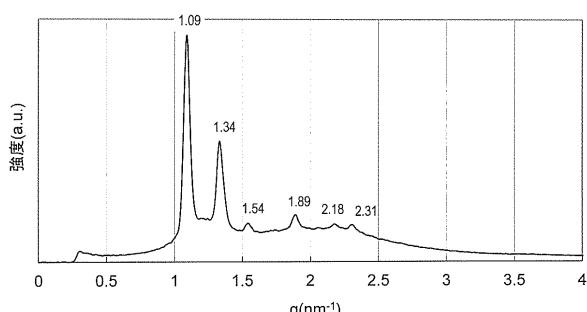
【図10】



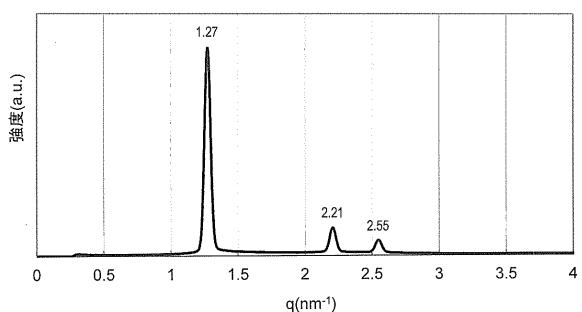
【図7】



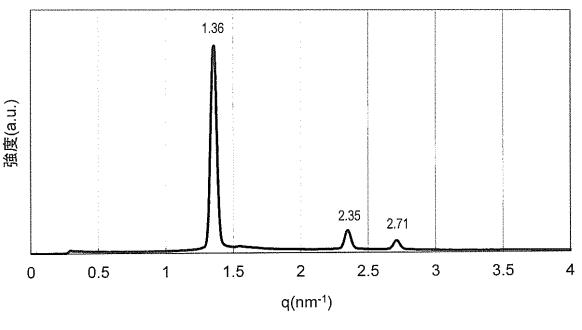
【図8】



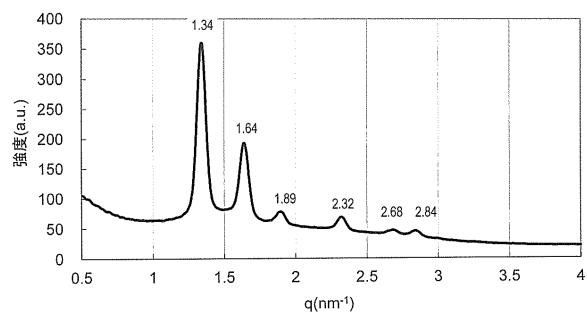
【図11】



【図12】



【図13】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K	47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 L	31/00 (2006.01)	A 6 1 L 31/00
C 0 7 C	69/587 (2006.01)	C 0 7 C 69/587 C S P
C 0 7 C	43/178 (2006.01)	C 0 7 C 43/178 D
C 0 7 C	69/675 (2006.01)	C 0 7 C 69/675
A 6 1 K	8/37 (2006.01)	A 6 1 K 8/37

(72)発明者 平井 健次郎

京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内

(72)発明者 土黒 一郎

神奈川県横浜市緑区長津田町4259-3 株式会社ファルネックス内

(72)発明者 田能村 昌久

神奈川県横浜市緑区長津田町4259-3 株式会社ファルネックス内

(72)発明者 森 紗也香

神奈川県横浜市緑区長津田町4259-3 株式会社ファルネックス内

審査官 小森 潔

(56)参考文献 国際公開第2011/078383 (WO, A1)

特開2012-017318 (JP, A)

国際公開第2006/043705 (WO, A1)

特開2004-059470 (JP, A)

特開昭60-028946 (JP, A)

特開昭60-028945 (JP, A)

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003年, Vol. 13, No. 1, p 43-46

Tetrahedron: Asymmetry, 1999年, Vol. 10, No. 7, p 263-1273

Journal of Biological Chemistry, 1991年, Vol. 266, No. 11, p 6674-6677

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/23

A 6 1 K 31/232

A 6 1 L 31/00

JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDreamIII)

Caplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)