

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年5月23日(23.05.2024)



(10) 国際公開番号
WO 2024/106024 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 65/05 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
C07C 65/21 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)
C07C 211/63 (2006.01) A61K 47/24 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) C07F 9/54 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/035339

(22) 国際出願日: 2023年9月28日(28.09.2023)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2022-181575 2022年11月14日(14.11.2022) JP

(71) 出願人: 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 本白水 崇光 (MOTOSHIROMIZU Takahiro); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 中村正孝 (NAKAMURA Masataka); 〒5208558 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社 滋賀事業場内 Shiga (JP). 平形美樹人 (HIRAKATA Mikito); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 梶原由里 (KAJIWARA Yuri); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP).

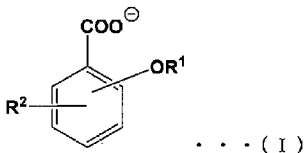
大信田 系裕 (OSHIDA Keiyu); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 須藤 真史 (SUDO Masafumi); 〒1038666 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 東レ株式会社 東京事業場内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

(54) Title: TEMPERATURE-RESPONSIVE IONIC LIQUID, TRANSDERMAL ABSORPTION ENHANCING AGENT OR TRANSDERMAL ABSORPTION-ENHANCING AID INCLUDING TEMPERATURE-RESPONSIVE IONIC LIQUID, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION INCLUDING TEMPERATURE-RESPONSIVE IONIC LIQUID

(54) 発明の名称: 温度応答性イオン液体、温度応答性イオン液体を含む経皮吸収促進剤又は経皮吸収促進助剤、及び温度応答性イオン液体を含む医薬組成物



(57) Abstract: The present invention provides a temperature-responsive ionic liquid that improves the permeability of various drugs in the skin, mucous membranes, etc. The present invention provides a temperature-responsive ionic liquid comprising an anion represented by general formula (I). [In general formula (I), R¹ represents a hydrogen atom or an acyl group, and R² represents an aryl group, an alkoxy group, or a fluorine atom.]

(57) 要約: 本発明は、皮膚や粘膜等において、様々な薬物の透過性を向上させる温度応答性イオン液体を提供する。本発明は下記一般式 (I) で示されるアニオンを含む、温度応答性イオン液体を提供する。 [一般式 (I) 中、R¹ は水素原子又はアシル基を表し、R² はアリール基、アルコキシ基又はフッ素原子を表す。]

WO 2024/106024 A1

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：

温度応答性イオン液体、温度応答性イオン液体を含む経皮吸収促進剤又は経皮吸収促進助剤、及び温度応答性イオン液体を含む医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、温度応答性イオン液体、経皮吸収促進剤又は経皮吸収促進助剤、及び医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 医薬品の投与経路としては、経口投与、静脈内投与、経皮投与等が知られており、有効成分の物性や特性等に合わせて適宜開発されている。

[0003] なかでも経皮投与は、高齢者や認知症患者等の嚥下困難な患者でも服薬が容易であること、経口・注射投与による医薬品の血中濃度上昇に起因する副作用を避けられること、更に、食事による影響を受けにくいため多忙で食生活が乱れがちな患者にも安定した薬効を得やすいこと等、患者の薬に関わるコンプライアンスを向上させるといったメリットがある。しかしながら、一般的に水溶性薬物や分子量の大きい薬物は、高いバリア機能を持つ皮膚の角質層に阻まれるために皮膚透過性が低く、経皮投与に適用できる薬物は限定的であった。

[0004] 経皮投与での薬物の皮膚透過性を向上させる技術としては、経皮吸収促進剤を添加する等の製剤処方がある。しかしながら、経皮吸収促進剤は薬物によって最適なものが異なるため汎用性に乏しいことや、薬物によっては経皮吸収促進剤と相溶せず、別の相溶化剤が必要になるといった課題があった。

[0005] 近年では、薬物との相溶性や薬物溶解性を改善し、かつ経皮吸収促進効果も期待できる技術として、イオン液体による経皮吸収技術が注目されている。イオン液体はカチオンとアニオンの組み合わせが無数に存在し、物性の設計自由度が高いことが利点である。

[0006] 例えば、特許文献1では、温度応答性イオン液体との混合により薬物の透

過性を向上させた医薬組成物が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第2021/070893号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] しかしながら、特許文献1には、ベンゼン環に置換基のないサリチル酸イオンを有する温度応答性イオン液体が主として開示され、ベンゼン環に置換基を持つサリチル酸イオンを有する温度応答性イオン液体についての開示は限られていた。特許文献1には、例えば、4-(トリフルオロメチル)サリチル酸イオンに代表されるベンゼン環に置換基を持つサリチル酸イオンを有する温度応答性イオン液体が、特定の薬物の透過性を向上させることが開示されているに過ぎなかった。

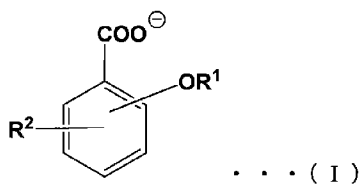
[0009] そこで本発明は、より好適な置換基をサリチル酸イオンのベンゼン環に導入することにより、皮膚や粘膜等において、様々な薬物の透過性を向上させる温度応答性イオン液体を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 上記課題を解決するための本発明の構成は以下の通りである

(1) 下記一般式(1)で示されるアニオンと、カチオンとを含む、温度応答性イオン液体。

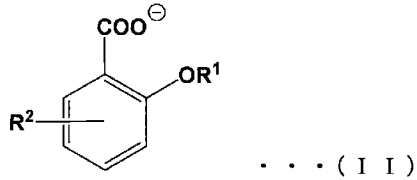
[化1]



[一般式(1)中、R¹は水素原子又はアシル基を表し、R²はアリール基、アルコキシ基又はフッ素原子を表す。

(2) 上記アニオンは、下記一般式 (I I) で示される、(1) 記載の温度応答性イオン液体。

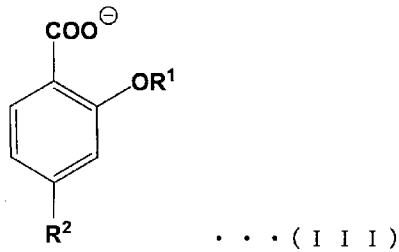
[化2]



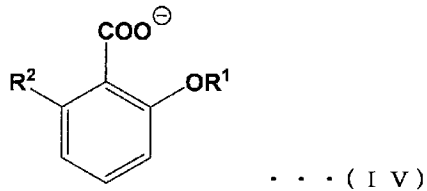
[一般式 (I I) 中、R¹は水素原子又はアシル基であり、R²はアリール基、アルコキシ基又はフッ素原子である。

(3) 上記アニオンは、下記一般式 (I I I) 又は一般式 (I V) で示される、(1) 又 (2) 記載の温度応答性イオン液体。

[化3]



[化4]



[一般式 (I I I) 及び一般式 (I V) 中、R¹は水素原子又はアシル基を表し、R²はアルコキシ基又はフッ素原子を表す。

(4) 下限臨界溶液温度を有する、(1) 又は (2) 記載の温度応答性イオン液体。

(5) 上記下限臨界溶液温度が、0℃以上40℃以下である、(4) 記載

の温度応答性イオン液体。

(6) 上記カチオンは、アンモニウムイオン又はホスホニウムイオンである、(1)又は(2)記載の温度応答性イオン液体。

(7) 上記カチオンは、テトラアルキルアンモニウムイオン又はテトラアルキルホスホニウムイオンである、(1)又は(2)記載の温度応答性イオン液体。

(8) (1)～(7)のいずれか記載の温度応答性イオン液体を含む、経皮吸収促進剤又は経皮吸収促進助剤。

(9) 塩基性薬物又はその塩の経皮吸収促進又は経皮吸収促進助用である、(8)記載の経皮吸収促進剤又は経皮吸収促進助剤。

(10) (1)～(7)のいずれか記載の温度応答性イオン液体を含む、可溶化剤

(11) 塩基性薬物又はその塩の可溶化用である、(10)記載の可溶化剤。

(12) (1)～(7)のいずれか記載の温度応答性イオン液体と、薬物とを含む、医薬組成物。

(13) 外用剤である、(12)記載の医薬組成物。

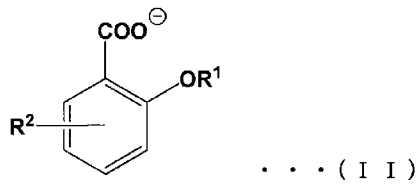
(14) 上記薬物は、塩基性薬物又はその塩である(12)又は(13)記載の医薬組成物。

(15) 上記塩基性薬物又はその塩は、骨格筋弛緩剤、抗てんかん剤、パーキンソン病治療薬、抗精神病薬、認知症治療薬、注意欠如・多動性治療薬、ヤヌスキナーゼ阻害剤及び片頭痛治療薬からなる群から選択される、(14)記載の医薬組成物。

[0011] また、上記課題を解決するための本発明の構成は以下の通りである

(16) 下記一般式(11)で示されるアニオンを含む、温度応答性イオン液体。

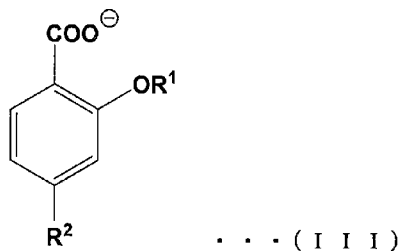
[化5]



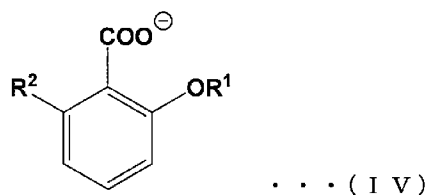
[一般式 (I) 中、R¹は水素原子又はアシル基を表し、R²はアリール基、アルコキシ基、又はフッ素原子を表す。

(1 7) 上記アニオンが、下記一般式 (I I I) 又は一般式 (I V) で示される、上記 (1 6) に記載の温度応答性イオン液体。

[化6]



[化7]



[一般式 (I I I) 及び一般式 (I V) 中、R¹は水素原子又はアシル基を表し、R²はアルコキシ基又はフッ素原子を表す。

(1 8) 下限臨界溶液温度を有する、上記 (1 6) 又は (1 7) に記載の温度応答性イオン液体。

(1 9) 上記下限臨界溶液温度が、40℃以下である、上記 (1 8) に記載の温度応答性イオン液体。

(2 0) カチオンが、テトラアルキルアンモニウムイオン又はテトラアル

キルホスホニウムイオンである、上記（１６）～（１９）のいずれかに記載の温度応答性イオン液体。

（２１） 上記（１６）～（２０）のいずれかに記載の温度応答性イオン液体を含む、経皮吸収促進剤又は経皮吸収促進助剤。

（２２） 上記（１６）～（２０）のいずれかに記載の温度応答性イオン液体を含む、医薬組成物。

（２３） 外用剤である、上記（２２）に記載の医薬組成物。

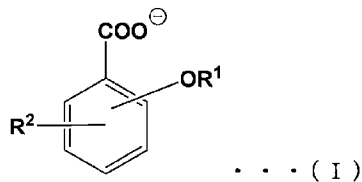
発明の効果

[0012] 本発明によれば、様々な薬物の透過性を向上させることができる。

発明を実施するための形態

[0013] 本発明の温度応答性イオン液体は、下記一般式（１）で示されるアニオンと、カチオンとを含むことを特徴とする。

[化8]



[一般式（１）中、R¹は、水素原子又はアシル基を表し、R²は、アリーール基、アルコキシ基又はフッ素原子を表す。]

[0014] 温度応答性イオン液体とは、カチオンとアニオンとから構成されるイオン液体であって、温度応答性を示すものをいう。なお、温度応答性イオン液体の融点については特に制限はない。

[0015] ここで、温度応答性とは、温度（熱）変化に応答し、形状及び／又は性質等が変化する性質をいう。イオン液体の温度応答性としては、例えば、膨張と収縮等の体積変化、下限臨界溶液温度（Lower Critical Solution Temperature：以下「LCST」という）や上限臨界溶液温度（Upper Critical Solution Temperature：以下「UCST」という）といった疎水性の変化等

がある。

[0016] 本発明の温度応答性イオン液体は、薬物の透過性を高めるため、LCSTを有することが好ましい。LCSTとは、温度応答性イオン液体の温度を上昇させた際に、ある温度を境に温度応答性イオン液体の疎水性が上昇し、水への溶解性が低下する温度を意味する。このとき、温度応答性イオン液体が水を含む場合、LCSTより低温側で温度応答性イオン液体が水と相溶しているかどうかは問わない。これは、LCSTより低温側であっても温度応答性イオン液体は水を一定量含む性質を有することから、LCSTより低温側で水と相分離しているイオン液体であっても、LCST以上に加熱した場合に、温度応答性イオン液体の疎水性が上昇する挙動を示すためである。

[0017] LCSTを有する温度応答性イオン液体（以下「LCST型の温度応答性イオン液体」ともいう。）であるかは、温度を徐々に上昇させながら、可視光領域の波長の吸光度を測定した際に、ある温度で疎水性の上昇による白濁が生じ、吸光度が上昇する現象が生じるかにより確認できる。具体的な手順は次の通りである。最初に、イオン液体と水の混合液を調製し、よく混合した後、測定セルに溶液を入れる。4℃で溶液が透明になるまで静置した後、4℃から95℃までの範囲で、0.5℃/分で昇温させた場合の450nmにおける吸光度変化を測定することで、測定したイオン液体がLCST型の温度応答性イオン液体かどうかを確認できる。また、得られた吸光度変化のデータをT_m（核酸融解温度）解析プログラムの微分法で解析することで、LCSTの値を求めることができる。

[0018] 薬物が投与される環境、すなわちヒトの平熱である37℃付近において、イオン液体が温度応答性を示すことにより、さらに効率的に薬物の透過性を高めることができる。そのため、温度応答性イオン液体のLCSTは、40℃以下が好ましく、35℃以下がより好ましく、30℃以下がさらに好ましい。一方で、下限値としては取り扱い性の観点から、5℃以上が好ましく、10℃以上がより好ましく、15℃以上がさらに好ましい。上限値と下限値は任意に組み合わせることができる。

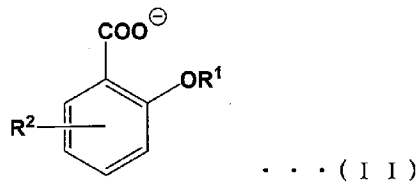
- [0019] UCSTを有する温度応答性イオン液体（以下「UCST型の温度応答性イオン液体」ともいう）であるかは、温度を徐々に上昇させながら、可視光領域の波長の吸光度を測定したときに、ある温度で親水性の上昇により溶液が透明になり、吸光度が減少する現象が生じるかにより確認できる。具体的には、上記のLCST型の温度応答性イオン液体の確認方法と同じ方法で吸光度変化を測定することで、UCST型の温度応答性イオン液体かどうかを確認できる。また、得られた吸光度変化のデータを T_m （核酸融解温度）解析プログラムの微分法で解析することで、UCSTの値を求めることができる。
- [0020] 本発明の温度応答性イオン液体は、温度応答性を示す組み合わせであれば、上記一般式（1）で示されるアニオンと任意のカチオンとを選択して組み合わせることができる。例えば、両者を等モルで組み合わせることができる。また、2種類以上のカチオンを含んでいてもよい。
- [0021] 本発明の温度応答性イオン液体を構成するアニオンにおいて、アシル基としては、例えば、アセチル基が挙げられ、アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、フェナントリル基、又はアントラセニル基が挙げられる。アリール基は置換されていてもよく、アリール基上の置換基の位置は任意の位置でよく、置換基の数や種類も特に制限はない。アリール基上の置換基としてヒドロキシ基やアミノ基等を含む場合は、該ヒドロキシ基や該アミノ基等はアシル基等でさらに置換されていてもよい。
- [0022] アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、アリルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、又は1-ナフチルオキシ基が挙げられる。アルコキシ基は置換されていてもよく、アルコキシ基上の置換基の位置は任意の位置でよく、置換基の数や種類も特に制限はない。アルコキシ基上の置換基としてヒドロキシ基やアミノ基等を含む場合は、該ヒドロキシ基や該アミノ基等はアシル基等でさらに置換されていてもよい。
- [0023] 本発明の温度応答性イオン液体は、上記一般式（1）で示されるアニオン

を少なくとも1種類含んでいればよく、2種類以上を含んでいてもよい。また、上記一般式(1)で示されるアニオンと異なる構造のアニオンを含んでいてもよい。

[0024] 本発明の温度応答性イオン液体の例としては、上記一般式(1)で示されるアニオンと、アンモニウムイオン(例えば、テトラブチルアンモニウムイオン)又はホスホニウムイオン(例えば、テトラアルキルホスホニウムイオン)とを含む温度応答性イオン液体が挙げられる。そのような温度応答性イオン液体としては、例えば、テトラブチルアンモニウム=4-メトキシサリチレート、テトラブチルアンモニウム=4-フルオロサリチレート、テトラブチルアンモニウム=6-フルオロサリチレート、テトラブチルホスホニウム=4-メトキシサリチレート、テトラブチルホスホニウム=4-フルオロサリチレート、テトラブチルホスホニウム=6-フルオロサリチレート、又はテトラブチルホスホニウム=3-フェニルサリチレート等が挙げられる。

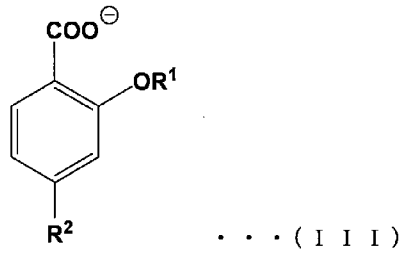
[0025] 本発明の温度応答性イオン液体が含むアニオンは、薬物の透過性をさらに高めるため、下記一般式(11)で示されるアニオンであることが好ましく、より好ましくは、下記一般式(111)又は(1V)で示されるアニオンである。

[化9]

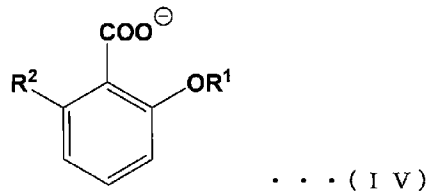


[一般式(11)中、R¹は水素原子又はアシル基を表し、R²はアルコキシ基又はフッ素原子を表す。

[化10]



[化11]



[一般式 (I I I) 又は一般式 (I V) 中、R¹は水素原子又はアシル基を表し、R²はアルコキシ基又はフッ素原子を表す。]

[0026] カルボン酸に対して4位又は6位に置換基があることにより、カルボン酸の電子密度が変化し、薬物との相互作用を起こしやすくなり、薬物の透過性が向上すると推定される。

[0027] 本発明の温度応答性イオン液体を構成するカチオンとしては、例えば、窒素原子をイオン中心とするもの、リン原子をイオン中心とするもの、硫黄原子をイオン中心とするもの、又はイオン中心として窒素原子と硫黄原子とを持つもの等が挙げられる。

[0028] 窒素原子をイオン中心とするカチオンとしては、例えば、イミダゾリウムイオン、アンモニウムイオン、ピリジニウムイオン、キノリニウムイオン、ピロリジニウムイオン、ペリジニウムイオン、ペラジニウムイオン、モルホリニウムイオン、ピリダジニウムイオン、ピリミジニウムイオン、ピラジニウムイオン、ピラゾリウムイオン、チアゾリウムイオン、オキサゾリウムイオン、トリアゾリウムイオン、グアニジウムイオン又は4-アザ-1-アゾニア-ビシクロ-[2, 2, 2]オクタニウムイオン等が挙げられる。

また、これらのカチオンにおいては任意の位置にアルキル基等の置換基を有していてもよく、置換基の数は複数でもよい。

[0029] なかでも窒素原子をイオン中心とするカチオンとしては、入手や構造変換が容易であるためイミダゾリウムイオン、アンモニウムイオン、ピリジニウムイオン、ピロリジニウムイオン又はピペリジニウムイオンが好ましい。

[0030] イミダゾリウムイオンとしては、例えば、1-メチルイミダゾリウムイオン、1-エチルイミダゾリウムイオン、1-プロピルイミダゾリウムイオン、1-ブチルイミダゾリウムイオン、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムイオン、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムイオン、1-アリル-3-メチルイミダゾリウムイオン、1,3-ジアリルイミダゾリウムイオン、1-ベンジル-3-メチルイミダゾリウムイオン、1-メチル-3-オクチルイミダゾリウムイオン、1-エチル-2,3-ジメチルイミダゾリウムイオン、1-ブチル-2,3-ジメチルイミダゾリウムイオン、1,2-ジメチル-3-プロピルイミダゾリウムイオン、1-シアノプロピル-3-メチルイミダゾリウムイオン、1,3-ビスシアノメチルイミダゾリウムイオン、1,3-ビス(3-シアノプロピル)イミダゾリウムイオン、1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルイミダゾリウムイオン、1-メトキシエチル-3-メチルイミダゾリウムイオン、1-[2-(2-メトキシエトキシ)-エチル]-3-メチルイミダゾリウムイオン、1,3-ジエトキシイミダゾリウムイオン、1,3-ジメトキシイミダゾリウムイオン、1,3-ジヒドロキシイミダゾリウムイオン、1-メチル-3-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-トリデカフルオロオクチル)イミダゾリウムイオン又は1-メチル-3-[(トリエトキシシリル)プロピル]イミダゾリウムイオン等が挙げられる。

[0031] アンモニウムイオンとしては、例えば、テトラメチルアンモニウムイオン、テトラエチルアンモニウムイオン、テトラプロピルアンモニウムイオン、テトラブチルアンモニウムイオン、テトラヘキシルアンモニウムイオン、若しくはトリヘキシルテトラデシルアンモニウムイオン等のテトラアルキルア

ンモニウムイオン、(2-ヒドロキシエチル)トリメチルアンモニウムイオン、N,N-ジエチル-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアンモニウムイオン、トリス(2-ヒドロキシエチル)メチルアンモニウムイオン、トリメチル(1H,1H,2H,2H-ヘプタデカフルオロデシル)アンモニウムイオン、トリメチル-(4-ビニルベンジル)アンモニウムイオン、トリブチル-(4-ビニルベンジル)アンモニウムイオン、2-(メタクリロイルオキシ)エチルトリメチルアンモニウムイオン、ベンジルジメチル(オクチル)アンモニウムイオン又はN,N-ジメチル-N-(2-フェノキシエチル)-1-ドデシルアンモニウムイオン等が挙げられる。

[0032] ピリジニウムイオンとしては、例えば、1-エチルピリジニウムイオン、1-ブチルピリジニウムイオン、1-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジニウムイオン、1-エチル-3-メチルピリジニウムイオン、1-ブチル-3-メチルピリジニウムイオン、1-ブチル-4-メチルピリジニウムイオン又は1-(3-シアノプロピル)ピリジニウムイオン等が挙げられる。

[0033] ピロリジニウムイオンとしては、例えば、1-メチル-1-プロピルピロリジニウムイオン、1-ブチル-1-メチルピロリジニウムイオン、1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチルピロリジニウムイオン又は1-エチル-1-メチルピロリジニウムイオン等が挙げられる。

[0034] ピペリジニウムイオンとしては、例えば、1-メチル-1-プロピルピペリジニウムイオン、1-ブチル-1-メチルピペリジニウムイオン、1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチルピペリジニウムイオン又は1-エチル-1-メチルピペリジニウムイオン等が挙げられる。

[0035] リン原子をイオン中心とするカチオンは、一般的にホスホニウムイオンと呼ばれ、例えば、テトラプロピルホスホニウムイオン、テトラブチルホスホニウムイオン、テトラヘキシルホスホニウムイオン、トリヘキシルテトラデシルホスホニウムイオン、トリフェニルメチルホスホニウムイオン、トリイソブチルメチルホスホニウムイオン、トリエチルメチルホスホニウムイオン、トリブチルメチルホスホニウムイオン、若しくはトリブチルヘキサデシル

ホスホニウムイオン等のテトラアルキルホスホニウムイオン、（２－シアノエチル）トリエチルホスホニウムイオン、（３－クロロプロピル）トリオクチルホスホニウムイオン、トリブチル（４－ビニルベンジル）ホスホニウムイオン又は３－（トリフェニルホスホニオ）プロパン－１－スルホン酸イオン等が挙げられる。

[0036] 硫黄原子をイオン中心とするカチオンは、一般的にスルホニウムイオンと呼ばれ、例えば、トリエチルスルホニウムイオン、トリブチルスルホニウムイオン、１－エチルテトラヒドロチオフェニウムイオン、又は１－ブチルテトラヒドロチオフェニウムイオン等が挙げられる。

[0037] 適度な脂溶性を持ち、温度応答性と薬剤の溶解性を両立する観点から、本発明の温度応答性イオン液体を構成するカチオンは、アンモニウムイオン又はホスホニウムイオンであることが好ましく、テトラアルキルアンモニウムイオン又はテトラアルキルホスホニウムイオンであることがより好ましい。

[0038] また、温度応答性イオン液体とするために、適度な脂溶性を付与する観点から、温度応答性イオン液体を構成するカチオンが有する４つのアルキル基の合計の炭素数は、１３以上３５以下であることが好ましい。

[0039] テトラアルキルアンモニウムイオンとしては、例えば、テトラブチルアンモニウムイオン、テトラペンチルアンモニウムイオン、テトラヘキシルアンモニウムイオン、テトラヘプチルアンモニウムイオン、テトラオクチルアンモニウムイオン、トリオクチルメチルアンモニウムイオンが挙げられ、テトラアルキルホスホニウムイオンとしては、例えば、テトラブチルホスホニウムイオン、テトラペンチルホスホニウムイオン、テトラオクチルホスホニウムイオン、トリブチルヘキシルホスホニウムイオン、トリブチルヘプチルホスホニウムイオン、トリブチルオクチルホスホニウムイオン、トリブチルドデシルホスホニウムイオン、トリブチルトリデシルホスホニウムイオン、トリブチルペンタデシルホスホニウムイオン、トリブチルヘキサデシルホスホニウムイオン又はトリヘキシルテトラデシルホスホニウムイオンが挙げられる。なお、テトラアルキルアンモニウムイオン又はテトラアルキルホスホニ

ウムイオンが有する、4つのアルキル基は、それぞれ同一でも異なってもよい。

[0040] 本発明の温度応答性イオン液体は、一般的なイオン液体の合成法に準じて合成することができる。例えば、温度応答性イオン液体がアンモニウム塩である場合、(1) アミンをハロゲン化アルキル化合物等と反応させて得られるアンモニウム塩に対して、金属塩を用いたアニオン交換を行い、精製処理を行うことで、目的のアンモニウム塩を得る方法（アニオン交換法）や、(2) アミン又はアンモニウムヒドロキシドと酸を直接反応させて中和することで目的のアンモニウム塩を得る方法（中和法）が挙げられる。温度応答性イオン液体がホスホニウム塩である場合にも、上記のアニオン交換法と中和法のいずれの方法でも合成することができる。中和法の場合は、ホスホニウムヒドロキシドと酸を直接反応させて中和することで目的のホスホニウム塩を得ることができる。

[0041] 温度応答性イオン液体の合成には、1種類のカチオンと2種類以上のアニオン、2種類以上のカチオンと1種類のアニオン、又は2種類以上のカチオンと2種類以上のアニオンを使用してもよい。例えば、カチオンであるテトラブチルホスホニウムヒドロキシド1モルに対して、アニオンであるサリチル酸と4-メトキシサリチル酸との合計が1モルになるように両者を任意の割合で混合することで、1種類のカチオンと2種類のアニオンを含む温度応答性イオン液体を得ることができる。

[0042] 温度応答性イオン液体を構成するカチオン及び／又はアニオンを2種類以上使用することで、LCSTを任意の値に制御することができる。例えば、LCSTが低い温度応答性イオン液体が得られるアニオンと、LCSTが高い温度応答性イオン液体が得られるアニオンとの、2種類のアニオンを含むイオン液体では、それぞれのアニオンのみを有する温度応答性イオン液体のLCSTの間にLCSTを有する温度応答性イオン液体を得ることができる。

[0043] 本発明の温度応答性イオン液体は、表皮だけではなく粘膜に対する薬物の

透過性を向上させることができる。また、薬物の溶解度を向上させることができるため、可溶化剤、溶解補助剤、経皮吸収促進剤、経皮吸収促進助剤として利用することができる。

- [0044] 本発明の温度応答性イオン液体は上記の性質から、医薬品、医薬部外品、化粧品等に使用することができる。
- [0045] 本発明の温度応答性イオン液体は、薬物を包含した医薬組成物として利用することができる。医薬組成物に用いる有効成分である薬物は、特に制限はなく、公知の薬物の中から適宜選択して用いることができる。
- [0046] 薬物としては、例えば、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸クロベタゾン及びコハク酸プレドニゾン等のステロイド系抗炎症剤、インドメタシン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルフェナム酸、ケトロラク、フルルビプロフェン、フェルビナク、スプロフェン、プラノプロフェン、チアプロフェン及びロキソプロフェン等の非ステロイド系抗炎症剤若しくはそのエステル誘導体、トラニラスト、アゼラスチン、ケトチフェン、イブジラスト、オキサトミド及びエメダスチン等の抗アレルギー剤、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、プロメタジン及びトリペレナミン等の抗ヒスタミン剤、クロルプロマジン、ニトラゼパム、ジアゼパム、フェノパルピタール及びレセルピン等の中枢神経作用薬、インシュリン、テストステロン、ノルエチステロン、メチルテストステロン、プロゲステロン及びエストラジオール等のホルモン剤、クロニジン、レセルピン及び硫酸グアネチジン等の抗高血圧症剤、ジギトキシン及びジゴキシン等の強心剤、塩酸プロプラノロール、塩酸プロカインアミド、アジマリン、ピンドロール及び塩酸ツロブテロール等の抗不整脈用剤、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、塩酸パパベリン及びニフェジピン等の冠血管拡張剤、リドカイン、ベンゾカイン、塩酸プロカイン及びテトラカイン等の局所麻酔剤、モルヒネ、アスピリン、コデイン、トラマドール、プレガバリン、ミロガバリン、アセトアニリド、アミノピリン及びエトドラク等の鎮痛剤

、エペリゾン、チザニジン、トルペリゾン、イナペリゾン及びメシル酸プリジノール等の骨格筋弛緩剤、アセトフェニルアミン、ニトロフラゾン、ペントマイシン、ナフチオメート、ミコナゾール、オモコナゾール、クロトリマゾール、塩酸ブテナフィン及びビフォナゾール等の抗真菌剤、5-フルオロウラシル、ブスルファン、アクチノマイシン、ブレオマイシン及びマイトマイシン等の抗悪性腫瘍剤、塩酸テロジリン及び塩酸オキシブチニン等の排尿障害剤、ニトラゼパム及びメプロバメート等の抗てんかん剤、ロチゴチン、ロピニロール、クロルゾキサゾン及びレボドパ等のパーキンソン病治療薬、ベンラファキシン及びブロナンセリン等の抗精神病薬、メマンチン、ドネペジル及びリバスチグミン等の認知症治療薬、メチルフェニデート、アンフェタミン、モダフィニル、アトモキセチン及びグアンファシン等の注意欠如・多動症治療薬、バリシチニブ、トファシチニブ、ルキシロチニブ、ペフィシチニブ、フィルゴチニブ、デルコシチニブ及びアブロシチニブ等のヤヌスキナーゼ阻害剤、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン及びナラトリプタン等の片頭痛治療薬、リユープロレリン、オクトレオチド及びオキシトシン等のペプチド医薬品、ニコチン等の禁煙補助剤、ビタミン類、又は、プロスタグランジン類等が挙げられる。

[0047] 上記の薬物の中でも外用剤に好適に使用できることから、塩基性薬物が好ましく、より好ましくは、骨格筋弛緩剤、抗てんかん剤、パーキンソン病治療薬、抗精神病薬、認知症治療薬、注意欠如・多動性治療薬、ヤヌスキナーゼ阻害剤及び片頭痛治療薬からなる群から選択される塩基性薬物である。

[0048] 上記の薬物は、その薬理学上許容される塩やそれらの溶媒和物であっても構わない。ここで、薬理学上許容される塩としては、例えば、無機酸との塩又は有機酸との塩が挙げられる。無機酸との塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩又はリン酸塩等が挙げられる。有機酸との塩としては、例えば、シュウ酸塩、マロン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、アスコルビン

酸塩、グルタル酸塩、マンデル酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩又はケイ皮酸塩等が挙げられる。溶媒和物としては、例えば、水和物が挙げられる。

[0049] 本発明の温度応答性イオン液体を含む医薬組成物は、温度応答性イオン液体を含むことで、薬物の溶解度を向上させることができる。また、表皮だけではなく粘膜に対する薬物の透過性を向上させることができるため、経口投与若しくは経鼻投与、静脈内投与、経肺投与又は経皮投与等の非経口投与といった一般に知られる投与経路を用いることができる。

[0050] 本発明の温度応答性イオン液体を含む医薬組成物を経口投与する場合の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠及びフィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤及びマイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤又は懸濁剤が挙げられる。

[0051] 経口投与製剤の調製は、製剤分野で一般的に用いられている公知の製造方法に従って行うことができ、製剤分野において一般的に用いられる、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤又は乳化剤等の薬理的に許容しうる添加剤を適宜含有させて製造することができる。

[0052] 本発明の温度応答性イオン液体を含む医薬組成物を非経口投与する場合の剤形としては、例えば、経鼻剤、点眼剤、注射剤、注入剤、点滴剤、外用剤又は坐剤が挙げられる。本発明の温度応答性イオン液体を含む医薬組成物は、角質への透過促進効果を有することから、非侵襲な投与方法である外用剤が好ましい。

[0053] 上記外用剤は、従来使用されている任意の剤形、例えば、軟膏、クリーム、ゲル、ゲル状クリーム、ローション、スプレー、パップ剤、テープ剤又はリザーバー型パッチ等を使用することができる。

[0054] 上記外用剤の調製は、製剤分野で一般的に用いられている公知の製造方法に従って行うことができ、製剤分野において一般的に用いられる薬理的に許容しうる添加剤を適宜含有させて製造することができる。以下に代表的な

剤形であるパップ剤とテープ剤について説明するが、これらに限定されるものではない。

- [0055] パップ剤の調製には、薬理的に許容しうる添加剤として、例えば、水溶性高分子又は多価アルコールを用いることができる。
- [0056] 水溶性高分子としては、例えば、ゼラチン、カゼイン、プルラン、デキストラン、アルギン酸ナトリウム、可溶性デンプン、カルボキシデンプン、デキストリン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキサイド、ポリアクリル酸、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルエーテル、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、N-ビニルアセトアミド、N-ビニルアセトアミド、アクリル酸又はアクリル酸塩共重合体等が挙げられる。
- [0057] 多価アルコールとしては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、1, 4-ブチレングリコール、イソブチレングリコール、グリセリン、ジグリセリン又はソルビトール等が挙げられる。
- [0058] テープ剤の調製には、薬理的に許容しうる添加剤として、例えば、粘着性基剤、粘着付与剤を用いることができる。
- [0059] ここで、粘着性基剤としては、皮膚安全性、薬効成分放出性、皮膚への付着性等を考慮して公知のものより適宜選択でき、例えば、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤又はシリコン系粘着剤等が挙げられる。
- [0060] アクリル系粘着剤としては、例えば、(メタ)アクリル酸アルキルエステルの単独重合体若しくは共重合体又は上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体等が挙げられる。
- [0061] ゴム系粘着剤としては、例えば、天然ゴム、合成イソプレングム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリイソブレン、ポリブ

タジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソプレン共重合体又はスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体等が挙げられる。

[0062] シリコン系粘着剤としては、例えば、ポリオルガノシロキサン又はポリジメチルシロキサン等が挙げられる。

[0063] 粘着付与剤としては、ロジン系のものとして、ロジン若しくは水添、不均化、重合又はエステル化されたロジン誘導体が挙げられ、それ以外のものとして、 α -ピネン若しくは β -ピネン等のテルペン樹脂、テルペン-フェノール樹脂、脂肪族系、芳香族系、脂環族系若しくは共重合系の石油樹脂、アルキル-フェニル樹脂又はキシレン樹脂等が挙げられる。

[0064] 本発明の温度応答性イオン液体を含む医薬組成物における温度応答性イオン液体の含有量は、薬物の溶解度や透過性を向上させ得る量を含有することが好ましく、例えば、薬物の質量に対して1質量%以上1000000質量%以下が好ましい。

実施例

[0065] 以下、実施例により本発明を具体的に詳述するが、本発明はこれによって限定されるものではない。また、実施例及び比較例の化合物の合成に使用される化合物で合成法の記載のないものについては、市販の化合物を使用した。なお、試薬は特に断りのない限り、市販のものを精製することなく反応に用いた。まず、測定方法及び試験方法を以下に示す。

[0066] <イオン液体のLCST測定>

イオン液体と水の混合液を調製し、よく混合した後、測定セルに溶液を注入した。このとき、室温で水と相溶しているイオン液体（後述するサンプル1、サンプル5及びサンプル7）については、イオン液体水溶液のまま注入し、室温で水と分離しているイオン液体（後述するサンプル2~4、サンプル6及びサンプル8）については、サンプルをよく混合した後の懸濁状態の溶液を測定セルに注入した。次に、4℃で溶液が透明になるまで静置した後、以下に示す条件で吸光度を測定した。得られた吸光度変化のデータを T_m （核酸融解温度）解析プログラムの微分法で解析し、LCSTを算出した。

小数点第2位を四捨五入した値をLCSTとした。

[0067] 測定機器：日本分光製分光光度計V-750

検出波長：450nm

初期待機時間：10分

昇温条件：4℃→60℃（0.5℃/分）

解析方法：解析プログラムを用いて微分法（ $y = f'(x)$ ）で算出）

[0068] <¹H-NMR測定>

得られた化合物の¹H-NMRは、以下に示す条件で測定した。

測定機器：JNM-ECS400型核磁気共鳴装置（日本電子株式会社製）

測定溶媒：重クロロホルム（以下「CDCl₃」という）又は重ジメチルスルホキシド（以下「重DMSO」という）

基準物質：テトラメチルシラン

[0069] ケミカルシフトはテトラメチルシランを基準として、 δ （単位：ppm）で表し、シグナルはそれぞれs（一重線）、d（二重線）、t（三重線）、q（四重線）、sext（六重線）、m（多重線）、br（幅広）又はそれらの組合せで示した。水酸基やアミノ基等のプロトンが非常に緩やかなピークであった場合は、解析しなかった。

[0070] <FT-IR測定>

得られた化合物のFT-IRは、以下に示す条件で測定した。

測定装置：FT/IR-6800（日本分光株式会社製）

測定法：全反射測定法（ATR）

[0071] <カチオン及びアニオンのMS測定>

得られた化合物のカチオン及びアニオンのMSは、以下の装置で測定した。

質量分析計（MS/MS）：QTRAP-5500（サイエックス社製）

[0072] <ヒト培養表皮モデルを用いたバリシチニブの透過性試験>

ヒト培養表皮モデル（LabCyte EPI-MODEL12、株式会

社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング)を用い、角質層側をドナー相、基底層側をレセプター相として、バリシチニブ (Baricitinib) のドナー相からレセプター相への透過性試験を行った。該試験は37°Cのインキュベーター中で行った。バリシチニブを25 mg/mLになるようにジメチルスルホキシドに溶解させた溶液を、バリシチニブの濃度が0.25 mg/mLになるように、水又は5%の温度応答性イオン液体の水溶液若しくは水分散液で希釈した溶液を調製した。調製したバリチニブ含有溶液をドナー相として300 µ添加し、24時間後にレセプター液をサンプリングした。バリシチニブの透過量は、以下に示す条件でLC-MS/MSを測定し、求めた。なお、レセプター液にはハックス平衡塩溶液を用いた。

[0073] 液体クロマトグラフ (LC) : ACQUITY UPLC I-Class (Waters社製)

質量分析計 (MS/MS) : QTRAP-5500 (サイエックス社製)

カラム : CAPCELL PAK C18 MGII, 5 µm, 2.0 mm ID × 50 mm (株式会社大阪ソーダ)

移動相 : A : 5 mmol/Lギ酸アンモニウム水溶液 B : メタノール

グラジエント条件 : A : B = 100 : 0 → 0 : 100

カラム温度 : 40°C

流速 : 0.5 mL/分

測定時間 : 5分

サンプル注入量 : 10 µL

[0074] <ヒト培養表皮モデルを用いた各種薬物の透過性試験>

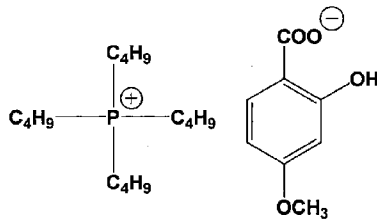
以下の通り、試験薬物の溶液を調製した以外は、「ヒト培養表皮モデルを用いたバリシチニブの透過試験」と同様の方法で、透過性試験を実施した。各種薬物の透過量は、以下に示す条件でLC-MS/MS測定を測定し、求めた。

[0075] メマンチン塩酸塩 : 水又は5%の温度応答性イオン液体水溶液でメマンチン塩酸塩の濃度が1 mg/mLになるように溶液を調製した。

- [0076] アトモキセチン塩酸塩：水又は5%の温度応答性イオン液体水溶液でアトモキセチン塩酸塩の濃度が1 mg/mLになるように溶液を調製した。
スマトリプタンコハク酸塩：水又は5%の温度応答性イオン液体水溶液でアトモキセチン塩酸塩の濃度が1 mg/mLになるように溶液を調製した。
- [0077] ベンラファキシン塩酸塩：水又は5%の温度応答性イオン液体水溶液でベンラファキシン塩酸塩の濃度が1 mg/mLになるように溶液を調製した。
- [0078] グアンファシン塩酸塩：20 mg/mLのエタノール溶液を調製した後、水又は5%の温度応答性イオン液体水溶液で希釈して、グアンファシン塩酸塩の濃度が0.2 mg/mLになるように溶液を調製した。
- [0079] リュープロレリン酢酸塩：水又は5%の温度応答性イオン液体水溶液でリュープロレリン酢酸塩の濃度が5 mg/mLになるように溶液を調製した。
- [0080] オクトレオチド酢酸塩：水又は5%の温度応答性イオン液体水溶液でオクトレオチド酢酸塩の濃度が5 mg/mLになるように溶液を調製した。
- [0081] オキシトシン酢酸塩：水又は5%の温度応答性イオン液体水溶液でオキシトシン酢酸塩の濃度が5 mg/mLになるように溶液を調製した。
- [0082] 液体クロマトグラフ (LC) : ACQUITY UPLC I-Class (Waters社製)
質量分析計 (MS/MS) : QTRAP-5500 (サイエックス社製)
カラム : CAPCELL PAK C18 MGII, 5 μ m, 2.0 mm ID \times 50 mm (株式会社大阪ソーダ)
移動相 : A : 0.1 質量%ギ酸水溶液 B : 0.1 質量%ギ酸含有アセトニトリル
グラジエント条件 : A : B = 100 : 0 \rightarrow 0 : 100
カラム温度 : 40 $^{\circ}$ C
流速 : 0.5 mL/分
測定時間 : 5分
サンプル注入量 : 10 μ
- [0083] [実施例1]

カチオン成分として、テトラブチルホスホニウムヒドロキシド40質量%水溶液3.46g(5mmol)、アニオン成分として、4-メトキシサリチル酸0.84g(5mmol)をそれぞれ計量し、ガラス製のバイアル瓶に仕込んだ。室温で2時間攪拌し、4-メトキシサリチル酸が完全に溶解していることを確認して、反応を終了することで、テトラブチルホスホニウム=4-メトキシサリチレートと水の混合溶液(以下「サンプル1」という)を定量的に得た。

[化12]



[0084] 得られたサンプル1の一部をスクリー瓶に移し、デシゲーター中で数日間真空引きして水分を蒸発させることで、粘性液体であるテトラブチルホスホニウム=4-メトキシサリチレート(以下「化合物1」という)を得た。得られた化合物1の $^1\text{H-NMR}$ 、FT-IR及びMSの測定結果は次の通りであり、目的のイオン液体が得られたことを確認した。

[0085] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.84 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.37 (1H, dd, $J=2.7, 0.9\text{ Hz}$), 6.30 (1H, dd, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 3.77 (3H, s), 2.30–2.22 (8H, m), 1.51–1.43 (16H, m), 0.95 (12H, t, $J=6.9\text{ Hz}$).

FT-IR: 3398 cm^{-1} (OH伸縮)、 1581 cm^{-1} (C=O伸縮)

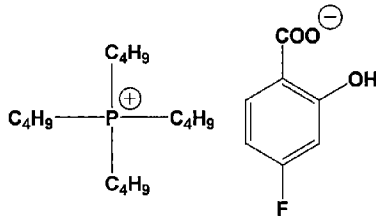
MS: $[\text{M}]^+ = 259$ 、 $[\text{M-H}]^- = 167$

[0086] 得られたサンプル1について、LCST測定、バリシチニブの透過性試験、及び各種薬物の透過性試験の結果を表1～3に示す。

[0087] [実施例2]

アニオン成分として、4-フルオロサリチル酸0.78g (5mmol) を使用した以外は実施例1と同様の操作を行い、テトラブチルホスホニウム=4-フルオロサリチレートと水の混合溶液（以下「サンプル2」という）を定量的に得た。

[化13]



[0088] 得られたサンプル2の一部をスクリー瓶に移し、デシゲーター中で数日間真空引きして水分を蒸発させることで、粘性液体であるテトラブチルホスホニウム=4-フルオロサリチレート（以下「化合物2」という）を得た。得られた化合物2の¹H-NMR、FT-IR及びMSの測定結果は次の通りであり、目的のイオン液体が得られたことを確認した。

[0089] ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.90 (1H, dd, J=8.7, 7.3 Hz), 6.51 (1H, dd, J=11.0, 2.3 Hz), 6.41 (1H, td, J=8.6, 2.4 Hz), 2.29-2.22 (8H, m), 1.54-1.43 (16H, m), 0.95 (12H, t, J=7.1 Hz).

FT-IR : 3406 cm⁻¹ (OH伸縮)、1581 cm⁻¹ (C=O伸縮)

MS : [M]⁺=259、[M-H]⁻=155

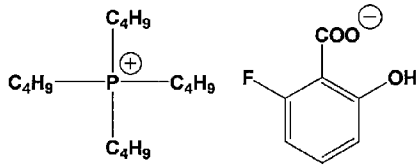
[0090] 得られたサンプル2について、LCST測定、バリシチニブの透過性試験の結果を表1~2に示す。

[0091] [実施例3]

アニオン成分として、6-フルオロサリチル酸0.78g (10mmol) を使用した以外は実施例1と同様の操作を行い、テトラブチルホスホニウム6-フルオロサリチレートと水の混合溶液（以下「サンプル3」という）

を定量的に得た。

[化14]



[0092] 得られたサンプル3の一部をスクリー瓶に移し、デシゲーター中で数日間真空引きして水分を蒸発させることで、粘性液体であるテトラブチルホスホニウム＝6－フルオロサリチレート（以下「化合物3」という）を得た。得られた化合物3の¹H-NMR、FT-IR及びMSの測定結果は次の通りであり、目的のイオン液体が得られたことを確認した。

[0093] ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.09 (1H, td, J=8.2, 6.4 Hz), 6.63 (1H, dd, J=8.5, 1.0 Hz), 6.39 (1H, dd, J=11.0, 8.2 Hz), 2.34-2.26 (8H, m), 1.54-1.44 (16H, m), 0.95 (12H, t, J=6.9 Hz) .

FT-IR : 3410 cm⁻¹ (OH伸縮)、1593 cm⁻¹ (C=O伸縮)

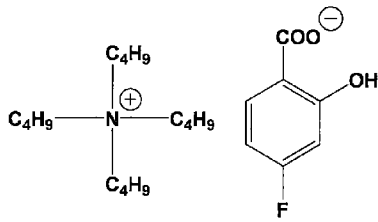
MS : [M]⁺ = 259、[M-H]⁻ = 155

[0094] 得られたサンプル3について、LCST測定、バリシチニブの透過性試験の結果を表1～2に示す。

[0095] [実施例4]

カチオン成分として、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド40質量%水溶液3.24g (5mmol)を使用した以外は実施例2と同様の操作を行い、テトラブチルアンモニウム＝4－フルオロサリチレートと水の混合溶液（以下「サンプル4」という）を定量的に得た。

[化15]



[0096] 得られたサンプル4の一部をスクリュウ瓶に移し、デシゲーター中で数日間真空引きして水分を蒸発させることで、粘性液体であるテトラブチルホスホニウム=4-フルオロサリチレート（以下「化合物4」という）を得た。得られた化合物4の $^1\text{H-NMR}$ 、FT-IR及びMSの測定結果は次の通りであり、目的のイオン液体が得られたことを確認した。

[0097] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.93–7.89 (1H, m), 6.49 (1H, dt, $J=11.0, 2.5\text{ Hz}$), 6.40 (1H, tt, $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$), 3.19–3.13 (8H, m), 1.60–1.51 (8H, m), 1.42–1.33 (8H, m), 0.96 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$).

FT-IR: 3406 cm^{-1} (OH伸縮)、 1581 cm^{-1} (C=O伸縮)

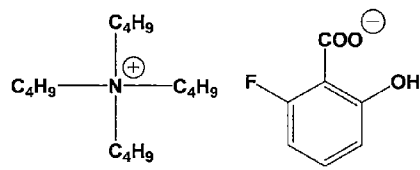
MS: $[\text{M}]^+ = 242$ 、 $[\text{M-H}]^- = 155$

[0098] 得られたサンプル4について、LCST測定、バリシチニブの透過性試験の結果を表1～2に示す。

[0099] [実施例5]

カチオン成分として、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド40質量%水溶液3.24g (5mmol)を使用した以外は、実施例3と同様の操作を行い、テトラブチルアンモニウム=6-フルオロサリチレートと水の混合溶液（以下「サンプル5」という）を定量的に得た。

[化16]



[0100] 得られたサンプル5の一部をスクリー瓶に移し、デシゲーター中で数日間真空引きして水分を蒸発させることで、粘性液体であるテトラブチルホスホニウム=4-フルオロサリチレート（以下「化合物5」という）を得た。得られた合成例5の化合物の $^1\text{H-NMR}$ 、FT-IR及びMSの測定結果は次の通りであり、目的のイオン液体が得られたことを確認した。

[0101] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.08 (1H, td, $J=8.2, 6.4$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J=8.2, 0.9$ Hz), 6.39 (1H, ddd, $J=11.0, 8.2, 0.9$ Hz), 3.24–3.19 (8H, m), 1.63–1.55 (8H, m), 1.39 (8H, sext, $J=7.5, 7.5$ Hz), 0.96 (12H, t, $J=7.5$ Hz).

FT-IR: 3410 cm^{-1} (OH伸縮)、 1593 cm^{-1} (C=O伸縮)

MS: $[\text{M}]^+ = 259$ 、 $[\text{M-H}]^- = 155$

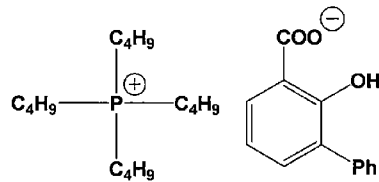
[0102] 得られたサンプル5について、LCST測定、バリシチニブの透過性試験の結果を表1～2に示す

[0103] [実施例6]

カチオン成分として、テトラブチルホスホニウムヒドロキシド40質量%水溶液3.46g (5mmol)、アニオン成分として、3-フェニルサリチル酸1.07g (5mmol)をそれぞれ計量し、ガラス製のバイアル瓶に仕込んだ。ボルテックスミキサーで固形分を粉砕しながら、室温で1時間攪拌した。その後、4℃に冷却した状態で静置し、溶液の濁りがなくなったら4℃のまま攪拌する。4℃で本工程を繰り返し、3-フェニルサリチル酸

が完全に溶解していることを確認して、反応を終了することで、テトラブチルホスホニウム＝3－フェニルサリチレートと水の混合溶液（以下「サンプル6」という）を定量的に得た。

[化17]



[0104] 得られたサンプル6の一部をスクリーフ瓶に移し、デシゲーター中で数日間真空引きして水分を蒸発させることで、粘性液体であるテトラブチルホスホニウム＝3－フェニルサリチレート（以下「化合物6」という）を得た。得られた化合物6の $^1\text{H-NMR}$ 及びMSの測定結果は次の通りであり、目的のイオン液体が得られたことを確認した。

[0105] $^1\text{H-NMR}$ (重DMSO) δ : 7.69–7.66 (1H, m), 7.62–7.59 (3H, m), 7.38–7.33 (2H, m), 7.26–7.21 (2H, m), 6.63 (1H, t, J 7.6 Hz), 2.21–2.13 (8H, m), 1.51–1.35 (16H, m), 0.91 (12H, t, J = 7.1 Hz).

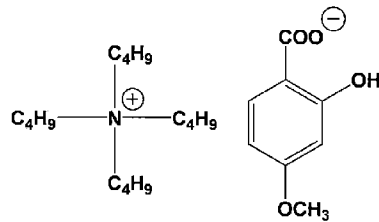
MS : $[\text{M}]^+ = 259$ 、 $[\text{M-H}]^- = 213$

[0106] 得られたサンプル6について、LCST測定の結果を表1に示す

[0107] [実施例7]

カチオン成分として、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド40質量%水溶液3.24g (5mmol) を使用した以外は、実施例1と同様の操作を行い、テトラブチルアンモニウム＝4－メトキシサリチレートと水の混合溶液（以下「サンプル7」という）を定量的に得た。

[化18]



[0108] 得られたサンプル7の一部をスクリュウ瓶に移し、デシゲーター中で数日間真空引きして水分を蒸発させることで、粘性液体であるテトラブチルアンモニウム=4-メトキシサリチレート（以下「化合物7」という）を得た。得られた化合物7の $^1\text{H-NMR}$ 、 FT-IR 及び MS の測定結果は次の通りであり、目的のイオン液体が得られたことを確認した。

[0109] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.84 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.34 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=8.0, 2.7\text{ Hz}$), 3.76 (3H, s), 3.17–3.12 (8H, m), 1.58–1.50 (8H, m), 1.37 (8H, sext, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.96 (12H, t, $J=7.3\text{ Hz}$).

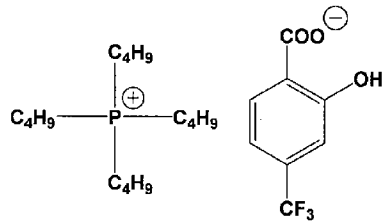
FT-IR : 3398 cm^{-1} (OH伸縮)、 1581 cm^{-1} (C=O伸縮)

[0110] 得られたサンプル7について、 LCST 測定の結果を表1に示す。

[0111] [比較例1]

特許文献1に記載の方法に従い、カチオン成分として、テトラブチルホスホニウムヒドロキシド40質量%水溶液3.46g (5mmol)、アニオン成分として、4-(トリフルオロメチル)サリチル酸1.03g (5mmol)をそれぞれ計量し、ガラス製のバイアル瓶に仕込んだ。室温で2時間攪拌し、4-(トリフルオロメチル)サリチル酸が完全に溶解していることを確認して、反応を終了することで、テトラブチルホスホニウム=4-(トリフルオロメチル)サリチレートと水の混合液（以下「サンプル8」という）を定量的に得た。

[化19]



[0112] [表1]

【表1】

	イオン液体	LCST (°C)
実施例 1	テトラブチルホスホニウム＝ 4-メトキシサリチレート	28.0
実施例 2	テトラブチルホスホニウム＝ 4-フルオロサリチレート	24.0
実施例 3	テトラブチルホスホニウム＝ 6-フルオロサリチレート	23.8
実施例 4	テトラブチルアンモニウム＝ 4-フルオロサリチレート	23.8
実施例 5	テトラブチルアンモニウム＝ 6-フルオロサリチレート	33.4
実施例 6	テトラブチルホスホニウム＝ 3-フェニルサリチレート	22.8
実施例 7	テトラブチルアンモニウム＝ 4-メトキシサリチレート	48.5
比較例 1	テトラブチルホスホニウム＝ 4-(トリフルオロメチル)サリチレート	23.0

[0113]

[表2]

【表2】

	温度応答性イオン液体	24時間 累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例1	テトラブチルホスホニウム＝ 4-メトキシサリチレート	55.1
実施例2	テトラブチルホスホニウム＝ 4-フルオロサリチレート	22.1
実施例3	テトラブチルホスホニウム＝ 6-フルオロサリチレート	53.5
実施例4	テトラブチルアンモニウム＝ 4-フルオロサリチレート	30.2
実施例5	テトラブチルアンモニウム＝ 6-フルオロサリチレート	32.3
比較例1	テトラブチルホスホニウム＝ 4-(トリフルオロメチル)サリチレート	9.2
比較例2	なし	2.1

[0114] [表3]

【表3】

薬物	24時間累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				
	メマンチン 塩酸塩	アモキシセチン 塩酸塩	スマトリプタン コハク酸塩	ベンラファキシ ン塩酸塩	グアンファシ ン塩酸塩
実施例1	229.1	233.8	250.3	325.1	24.6
比較例2	37.0	34.0	19.1	52.6	5.5

[0115] [表4]

【表4】

薬物	24時間累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
	リユープロレリン酢酸塩	オクトレオチド酢酸塩	オキシトシン酢酸塩
実施例2	13.6	9.6	68.3
比較例1	0.8	1.3	39.9

- [0116] 表 1 に示す通り、実施例 1 ～ 7 及び比較例 1 に記載のサンプル 1 ～ 8 は、LCST を有する温度応答性イオン液体であることを確認した。
- [0117] 表 2 に示す通り、実施例 1 ～ 5 の温度応答性イオン液体は、比較例 1 の温度応答性イオン液体や、比較例 2 の水と比べて、バリシチニブの透過量が顕著に増加し、バリシチニブのより高い皮膚透過性の亢進が認められた。
- [0118] 表 3 に示す通り、実施例 1 の温度応答性イオン液体は、比較例 2 の水と比べて、いずれの薬物も透過性が顕著に増加し、様々な薬物に対する皮膚透過性の亢進が認められた。
- [0119] 表 4 に示す通り、実施例 2 の温度応答性イオン液体は、比較例 1 の温度応答性イオン液体と比較して、3 種類の全てのペプチド化合物の皮膚透過性の亢進が認められた。
- [0120] 以上の結果から、特定の構造のアニオンを有する温度応答性イオン液体を用いることにより、様々な薬物の透過性が向上することが明らかになった。

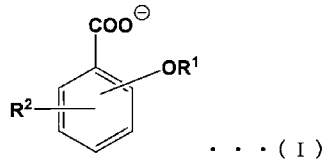
産業上の利用可能性

- [0121] 本発明の温度応答性イオン液体及びそれを含む医薬組成物は、皮膚や粘膜等での薬物の透過性を向上させることができるため、外用剤等の医薬品として利用できる。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式 (I) で示されるアニオンと、カチオンとを含む、温度応答性イオン液体。

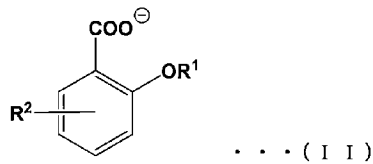
[化1]



[一般式 (I) 中、R¹は水素原子又はアシル基を表し、R²はアリール基、アルコキシ基又はフッ素原子を表す。]

[請求項2] 前記アニオンは、下記一般式 (I I) で示される、請求項 1 記載の温度応答性イオン液体。

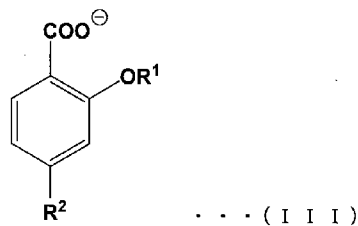
[化2]



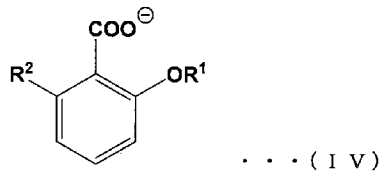
[一般式 (I I) 中、R¹は水素原子又はアシル基を表し、R²はアリール基、アルコキシ基又はフッ素原子を表す。]

[請求項3] 前記アニオンは、下記一般式 (I I I) 又は一般式 (I V) で示される請求項 1 又は 2 記載の温度応答性イオン液体。

[化3]



[化4]



[一般式 (I I I) 及び一般式 (I V) 中、R¹は水素原子又はアシル基を表し、R²はアルコキシ基又はフッ素原子を表す。]

- [請求項4] 下限臨界溶液温度を有する、請求項 1 又は 2 記載の温度応答性イオン液体。
- [請求項5] 前記下限臨界溶液温度が、0℃以上40℃以下である、請求項 4 記載の温度応答性イオン液体。
- [請求項6] 前記カチオンは、アンモニウムイオン又はホスホニウムイオンである、請求項 1 又は 2 記載の温度応答性イオン液体。
- [請求項7] 前記カチオンは、テトラアルキルアンモニウムイオン又はテトラアルキルホスホニウムイオンである、請求項 1 又は 2 記載の温度応答性イオン液体。
- [請求項8] 請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の温度応答性イオン液体を含む、経皮吸収促進剤又は経皮吸収促進助剤。
- [請求項9] 塩基性薬物又はその塩の経皮吸収促進又は経皮吸収促進助用である、請求項 8 記載の経皮吸収促進剤又は経皮吸収促進助剤。
- [請求項10] 請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の温度応答性イオン液体を含む、可溶化剤。
- [請求項11] 塩基性薬物又はその塩の可溶化用である、請求項 10 記載の可溶化剤。
- [請求項12] 請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の温度応答性イオン液体と、薬物とを含む、医薬組成物。
- [請求項13] 外用剤である、請求項 12 記載の医薬組成物。
- [請求項14] 前記薬物は、塩基性薬物又はその塩である、請求項 12 又は 13 記

載の医薬組成物。

[請求項15] 前記塩基性薬物又はその塩は、骨格筋弛緩剤、抗てんかん剤、パーキンソン病治療薬、抗精神病薬、認知症治療薬、注意欠如・多動性治療薬、ヤヌスキナーゼ阻害剤及び片頭痛治療薬からなる群から選択される、請求項14記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/035339

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 65/05(2006.01)i; **C07C 65/21**(2006.01)i; **C07C 211/63**(2006.01)i; **A61K 9/08**(2006.01)i; **A61K 47/12**(2006.01)i; **A61K 47/18**(2017.01)i; **A61K 47/24**(2006.01)i; **C07F 9/54**(2006.01)i

FI: C07C65/05; A61K9/08; A61K47/12; A61K47/24; A61K47/18; C07F9/54; C07C65/21 E; C07C211/63

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C65/05; C07C65/21; C07C211/63; A61K9/08; A61K47/12; A61K47/18; A61K47/24; C07F9/54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STOJANOVIC, A. et al. Phosphonium and Ammonium Ionic Liquids with Aromatic Anions: Synthesis, Properties, and Platinum Extraction. Australian Journal of Chemistry. 2010, vol. 63, no. 3, pp. 511-524 abstract, table 1	1, 4-7, 10
X	XU, A. et al. Recyclable Choline Nicotinate and Ferulate Aqueous Solutions as Efficient Lignin Solvents. Polymers (Basel, Switzerland). 2018, vol. 10, no. 8, pp. 840/1-840/10, URL: http://www.mdpi.com/journal/polymers/ abstract, table 1	1, 4-6, 10
A	WO 2021/070893 A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.) 15 April 2021 (2021-04-15) claims, paragraph [0014], examples	1-15
A	JP 2008-044849 A (TOKYO UNIV. OF AGRICULTURE & TECHNOLOGY) 28 February 2008 (2008-02-28) claims, examples	1-15

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 2023

Date of mailing of the international search report

05 December 2023

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/JP2023/035339

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2021/070893	A1	15 April 2021	EP 4043007 A1 claims, paragraph [0014], examples	
				CN 114502142 A	
				KR 10-2022-0080076 A	

JP	2008-044849	A	28 February 2008	(Family: none)	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07C 65/05(2006.01)i; C07C 65/21(2006.01)i; C07C 211/63(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 47/12(2006.01)i; A61K 47/18(2017.01)i; A61K 47/24(2006.01)i; C07F 9/54(2006.01)i FI: C07C65/05; A61K9/08; A61K47/12; A61K47/24; A61K47/18; C07F9/54; C07C65/21 E; C07C211/63</p>																	
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07C65/05; C07C65/21; C07C211/63; A61K9/08; A61K47/12; A61K47/18; A61K47/24; C07F9/54</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2023年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年							
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																
日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年																
日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年																
日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年																
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>STOJANOVIC, A et al., Phosphonium and Ammonium Ionic Liquids with Aromatic Anions: Synthesis, Properties, and Platinum Extraction, Australian Journal of Chemistry, 2010, Vol.63, No.3, pp.511-524 Abstract, Table 1</td> <td>1, 4-7, 10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>XU, A et al., Recyclable choline nicotinate and ferulate aqueous solutions as efficient lignin solvents, Polymers (Basel, Switzerland), 2018, Vol.10, No.8, pp.840/1-840/10, URL: http://www.mdpi.com/journal/polymers/ Abstract, Table 1</td> <td>1, 4-6, 10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021/070893 A1 (東レ株式会社) 15.04.2021 (2021-04-15) 請求の範囲、[0014]、実施例</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2008-044849 A (国立大学法人東京農工大学) 28.02.2008 (2008-02-28) 特許請求の範囲、実施例</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	STOJANOVIC, A et al., Phosphonium and Ammonium Ionic Liquids with Aromatic Anions: Synthesis, Properties, and Platinum Extraction, Australian Journal of Chemistry, 2010, Vol.63, No.3, pp.511-524 Abstract, Table 1	1, 4-7, 10	X	XU, A et al., Recyclable choline nicotinate and ferulate aqueous solutions as efficient lignin solvents, Polymers (Basel, Switzerland), 2018, Vol.10, No.8, pp.840/1-840/10, URL: http://www.mdpi.com/journal/polymers/ Abstract, Table 1	1, 4-6, 10	A	WO 2021/070893 A1 (東レ株式会社) 15.04.2021 (2021-04-15) 請求の範囲、[0014]、実施例	1-15	A	JP 2008-044849 A (国立大学法人東京農工大学) 28.02.2008 (2008-02-28) 特許請求の範囲、実施例	1-15
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号															
X	STOJANOVIC, A et al., Phosphonium and Ammonium Ionic Liquids with Aromatic Anions: Synthesis, Properties, and Platinum Extraction, Australian Journal of Chemistry, 2010, Vol.63, No.3, pp.511-524 Abstract, Table 1	1, 4-7, 10															
X	XU, A et al., Recyclable choline nicotinate and ferulate aqueous solutions as efficient lignin solvents, Polymers (Basel, Switzerland), 2018, Vol.10, No.8, pp.840/1-840/10, URL: http://www.mdpi.com/journal/polymers/ Abstract, Table 1	1, 4-6, 10															
A	WO 2021/070893 A1 (東レ株式会社) 15.04.2021 (2021-04-15) 請求の範囲、[0014]、実施例	1-15															
A	JP 2008-044849 A (国立大学法人東京農工大学) 28.02.2008 (2008-02-28) 特許請求の範囲、実施例	1-15															
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																	
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“&” 同一パテントファミリー文献</p>																	
<p>国際調査を完了した日</p> <p>13.11.2023</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>05.12.2023</p>																
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>吉森 晃 4H 2565</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3443</p>																

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/035339

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2021/070893	A1	15.04.2021	EP	4043007	A1	
				請求の範囲、[0014]、実施例			
				CN	114502142	A	
				KR	10-2022-0080076	A	

JP	2008-044849	A	28.02.2008	(ファミリーなし)			
