(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
2021年8月5日(05.08.2021)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2021/153635 A1

(51) 国際特許分類:

| | |
|---|---|
| *A61K 47/24* (2006.01) | *A61K 47/69* (2017.01) |
| *A61K 9/08* (2006.01) | *A61P 5/06* (2006.01) |
| *A61K 9/107* (2006.01) | *A61P 35/00* (2006.01) |
| *A61K 9/12* (2006.01) | *A61P 41/00* (2006.01) |
| *A61K 38/08* (2019.01) | *C07C 69/003* (2006.01) |
| *A61K 45/00* (2006.01) | *C07D 307/20* (2006.01) |
| *A61K 47/14* (2006.01) | *C07D 493/04* (2006.01) |

(21) 国際出願番号： PCT/JP2021/002917

(22) 国際出願日： 2021年1月27日(27.01.2021)

(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 2020-011237 2020年1月27日(27.01.2020) JP
特願 2020-211758 2020年12月21日(21.12.2020) JP

(71) 出願人: 株式会社ファルネックス(**FARNEX INCORPORATED**) [JP/JP]; 〒1450064 東京都大田区上池台二丁目１２番１４号 第５サンハイツ１０１ Tokyo (JP).

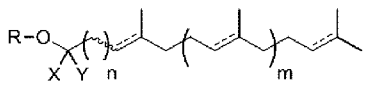
(72) 発明者: 田畑 泰彦(**TABATA Yasuhiko**); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町３６番地１ 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 村上 隆英(**MURAKAMI Takahide**); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町３６番地１ 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 藤堂 浩明(**TODO Hiroaki**); 〒3502206 埼玉県鶴ヶ島市藤金８９８－４８ Saitama (JP). 板倉 祥子(**ITAKURA Shoko**); 〒3502213 埼玉県鶴ヶ島市脚折１５６８－２－２０３ Saitama (JP). 杉林 堅次(**SUGIBAYASHI Kenji**); 〒3501123 埼玉県川越市脇田本町３１－１－４０３ Saitama (JP). 土黒 一郎(**HIJIKURO Ichiro**); 〒2268510 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 Kanagawa (JP). 田能村 昌久(**TANOMURA Masahisa**); 〒2268510 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 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人平木国際特許事務所(**HIRAKI & ASSOCIATES**); 〒1056232 東京都港区愛宕二丁目５－１ 愛宕グリーンヒルズＭＯＲＩタワー３２階 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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.

(54) **Title:** HIGHLY SAFE NON-LAMELLAR LIQUID CRYSTAL FORMING COMPOSITION

(54) 発明の名称： 安全性の高い非ラメラ液晶形成性組成物




(I)

(57) **Abstract:** The present invention provides a non-lamellar liquid crystal forming composition which is highly safe. The present invention relates to a non-lamellar liquid crystal forming composition that includes an amphipathic compound represented by general formula (I) and phospholipid, and that has improved biocompatibility because of the phospholipid. In the formula, X and Y are each a hydrogen bond or are combined to represent an oxygen atom, n is 1 or 2, m is 1 or 2, and R is a hydrophilic group having one or more hydroxyl groups.

(57) 要約：本発明は、安全性の高い非ラメラ液晶形成性組成物を提供する。本発明は、下記一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物とリン脂質とを含む、リン脂質により生体適合性が向上した非ラメラ液晶形成性組成物であって、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１又は２を表し、Ｒは１つ以上の水酸基を有する親水性基を表す、組成物に関する。

WO 2021/153635 A1

［続葉有］

(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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:
一 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則4.17(v))

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 ： 安全性の高い非ラメラ液晶形成性組成物

## 技術分野

[0001] 本発明は、安全性の高い非ラメラ液晶形成性組成物に関する。

## 背景技術

[0002] リポソームなどのリオトロピック液晶は、生体模倣性薬物送達システム（ＤＤＳ）キャリアとして、ＤＤＳ概念の提唱時期より有用性が数多く報告されている。近年では、リオトロピック液晶の１種である非ラメラ液晶（ＮＬＬＣ）について、従来のＤＤＳキャリアと比して、高い薬物含有率、調製容易性などの利点を有することが報告されている。

[0003] 様々な液晶形成化合物が化粧品分野、医薬品分野などで様々な用途に利用されている。近年、低温（６℃未満）においても高い安定性を示すキュービック液晶を形成可能なイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物が開発された（特許文献１）。非ラメラ液晶を安定に形成し、かつ、注射剤の基剤として有用な低粘度のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物も開発された（特許文献２）。特許文献３は、非ラメラ液晶を形成可能なイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物が癒着防止剤として有用であることを報告している。

[0004] 一方、食品添加物や皮膚・毛髪化粧品に使用されている液晶形成化合物（自己組織化脂質／ＳＯＬ）であるグリセリルモノオレート（ＧＭＯ）やフィタントリオール（ＰＨＹ）は、人間の体外適用や経口摂取では安全と認識されているが、体内での使用においては細胞毒性、溶血性など安全性に関する深刻な問題点が指摘されている（例えば、非特許文献１及び非特許文献２）。

[0005] しかし、液晶形成化合物を含む医薬製剤の有効性を保持しながら体内適用の際の安全性を向上させることができる汎用技術は確立されていない。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第２００６／０４３７０５号

特許文献2：国際公開第２０１１／０７８３８３号

特許文献3：国際公開第２０１４／１７８２５６号

## 非特許文献

[0007] 非特許文献1：Hinton T.M., et al., Toxicology Research, Vol. 3, (2014) p.11-22

非特許文献2：Wibroe P.P., et al., Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, Vol. 11 (2015) p.1909-1914

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、安全性の高い非ラメラ液晶形成性組成物を提供することを課題とする。本発明はまた、新たな両親媒性化合物を用いた非ラメラ液晶形成性組成物を提供することを課題とする。

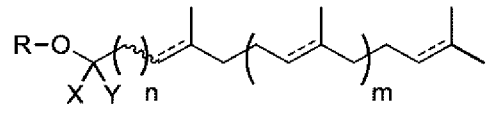
## 課題を解決するための手段

[0009] 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、所定のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物にリン脂質を添加することにより、体内適用が許容される高い安全性を有する、生体適合性が向上した非ラメラ液晶形成性組成物を作製できることを見出した。本発明者らは、さらに、非ラメラ液晶形成性組成物の調製に用いることができる、イソプレノイド型脂肪鎖を有する新たな両親媒性化合物の合成にも成功した。このようにして本発明者らは、本発明を完成するに至った。

[0010] すなわち、本発明は以下を包含する。

［１］ 下記一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物とリン脂質とを含む、リン脂質により生体適合性が向上した非ラメラ液晶形成性組成物。

[化1]




(I)

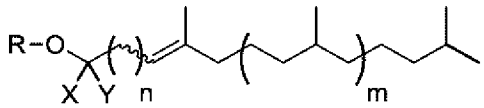
（式中、Ｘ及びＹはそれぞれ水素原子を表すか又は一緒になって酸素原子を表し、ｎは１又は２を表し、ｍは１又は２を表し、

------

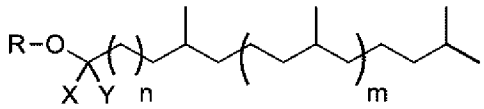
は一重結合又は二重結合を表し、Ｒは１つ以上の水酸基を有する親水性基を表す）

[0011] ［２］　前記両親媒性化合物が、以下の一般式（ＩＩＩ）又は（ＩＶ）で表される、上記［１］に記載の組成物。

[化2]




(III)




(IV)

（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１又は２を表す）

[0012] ［３］　前記一般式中、ｎ＝２、及びｍ＝２である、上記［１］又は［２］に記載の組成物。

［４］　前記両親媒性化合物とリン脂質の重量比が８０：２０～２０：８０、又は７０：３０～３０：７０である、上記［１］～［３］のいずれかに記載の組成物。

［５］　前記両親媒性化合物とリン脂質の重量比が５０：５０～３０：７０、又は４５：５５～３０：７０である、上記［４］に記載の組成物。

［６］　リン脂質がホスファチジルコリン又はホスファチジルエタノールアミンである、上記［１］～［５］のいずれかに記載の組成物。

［７］　リン脂質が大豆ホスファチジルコリン、卵黄ホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジオレイルホスファチジルコリン、及びジオレイルホスファチジルエタノールアミンからなる群から選択される、上記［１］～［６］のいずれかに記載の組成物。

［８］　前記一般式（Ｉ）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、ソルビタン、イソソルバイド、及びグリコ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、上記［１］～［７］のいずれかに記載の組成物。

[0013] ［９］　前記両親媒性化合物が以下：

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）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－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）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）

イソソルバイド、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）イソソルバイド、
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－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）ソルビタン、
モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカノイル）ソルビタン、
モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）プロピレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）プロピレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）プロピレングリコール、
モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）ソルビタン、
モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）イソソルバイド、
モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）プロピレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）エチレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）１，３－ブチレングリコール、及び
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）３－メチル－１，３－ブタンジオール
からなる群から選択される、上記［１］又は［２］に記載の組成物。
［１０］　前記の生体適合性の向上が、リン脂質を含まない対照組成物と比

較した毒性の低減又は消失により示される、上記［１］～［９］のいずれかに記載の組成物。

［１１］　油分及び有機溶媒のうち少なくとも一方を含む、上記［１］～［１０］のいずれかに記載の組成物。

[0014] ［１２］　水性媒体をさらに含む、非ラメラ液晶組成物である、上記［１］～［１１］のいずれかに記載の組成物。

［１３］　界面活性剤をさらに含む、非ラメラ液晶エマルション組成物である、上記［１２］に記載の組成物。

［１４］　水性媒体を含まず、かつ、水性媒体の存在下で非ラメラ液晶を形成可能である液晶前駆体組成物である、上記［１］～［１１］のいずれかに記載の組成物。

［１５］　上記［１］～［１４］のいずれかに記載の組成物を含む、医薬製剤。

［１６］　生体組織の癒着防止用の、上記［１５］に記載の医薬製剤。

［１７］　前記組成物が薬物をさらに含む、徐放性製剤である上記［１５］に記載の医薬製剤。

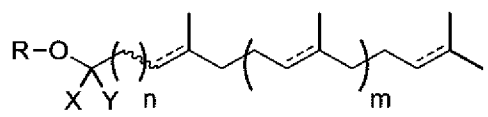
［１８］　薬物が、ゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニストである、上記［１７］に記載の医薬製剤。

［１９］　ＧｎＲＨアゴニストが、ロイプロリド又はその塩である、上記［１８］に記載の医薬製剤。

［２０］　スプレー剤、エアゾール剤、注射剤、又はデポ剤である、上記［１５］～［１９］のいずれかに記載の医薬製剤。

[0015] ［２１］　下記一般式（Ｉ’）で表される両親媒性化合物又はその塩。

[化3]




(I')

（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１又は２を表し、

------

は一重結合又は二重結合を表し、Ｒはソルビタン、イソソルバイド、及びグリコ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）

[0016] ［２２］　前記一般式（Ｉ’）中、ｎ＝２である、上記［２１］に記載の化合物又はその塩。

［２３］　前記両親媒性化合物が、下記：

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイド、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）イソソルバイド、

モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）プロピレングリコール、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）プロピレングリコール、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）プロピレングリコール、

モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）ソルビタン、

モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）イソソルバイド、

モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）プロピレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）エチレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）１，３－ブチレングリコール、及び
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）３－メチル－１，３－ブタンジオール
からなる群から選択される、上記［２１］若しくは［２２］に記載の化合物又はその塩。

[0017] 本明細書は本願の優先権の基礎となる日本国特許出願番号２０２０－０１１２３７号及び２０２０－２１１７５８号の開示内容を包含する。

## 発明の効果

[0018] 本発明によれば、安全性の高い非ラメラ液晶形成性組成物を提供することができる。本発明はまた、新たな両親媒性化合物を用いた非ラメラ液晶形成性組成物を提供することができる。

## 図面の簡単な説明

[0019] [図1]図１は製剤の投与により発生した膿瘍（のうよう）の外観を示す写真である。図１Ａ～Ｃ：製剤Ｎｏ．１の前駆体製剤。図１Ｄ：製剤Ｎｏ．７１の前駆体製剤。Ａは切開縫合創に沿って生じた膿瘍、Ｂは内部から取り出した一部の膿瘍、Ｃは膿瘍（一部）を取り出した後の膿瘍発生部位、Ｄは切開縫合創に沿って生じた膿瘍である。矢印は膿瘍（一部）を指す。

[図2]図２は各前駆体製剤からの酢酸ロイプロリドの放出率を示す。リン脂質として、前駆体製剤Ｎｏ．１２１はＤＭＰＣを含み、前駆体製剤Ｎｏ．１２２はＤＯＰＣを含み、前駆体製剤Ｎｏ．１２３はＤＯＰＥを含み、前駆体製剤Ｎｏ．１２４はＤＯＰＧ－Ｎａを含む。水溶液Ｎｏ．１２５はＣ１７グリセリンエステルもリン脂質も含まない。

[図3]図３はリン脂質としてＤＭＰＣ（図３Ａ）又はＤＯＰＣ（図３Ｂ）を含

む前駆体製剤を用いた皮下埋植試験の結果を示す写真である。

[図4]図４は各前駆体製剤からのＦＤ－４の放出率を示す。値は平均値±Ｓ．Ｄ．（ｎ＝３）を表す。

[図5]図５は各前駆体製剤からの酢酸ロイプロリドの放出率を示す。値は平均値±Ｓ．Ｄ．（ｎ＝３）を表す。

[図6]図６はイソプレノイド型脂質とリン脂質を含むエマルション又は前駆体製剤を用いた皮下埋植試験の結果を示す写真である。

[図7]図７はイソプレノイド型脂質とリン脂質を含む前駆体製剤を用いた皮下埋植試験の結果を示す写真である。

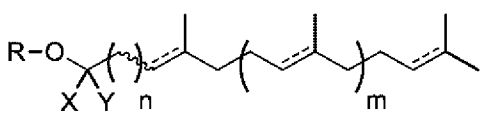
## 発明を実施するための形態

[0020] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0021] 本発明は、所定のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を含む、組成物、特に非ラメラ液晶形成性組成物に関する。一実施形態では、本発明は、所定のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物とリン脂質とを含む、非ラメラ液晶形成性組成物に関する。本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、特に、リン脂質により生体適合性が向上した非ラメラ液晶形成性組成物であることが好ましい。そのような非ラメラ液晶形成性組成物は、安全性が高いため、生体内適用が許容される。

[0022] 本発明では、下記一般式（Ｉ）で表される、イソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物（イソプレノイド型脂質）を、リン脂質と組み合わせて、非ラメラ液晶形成性組成物の製造に用いることができる。本発明は、一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物とリン脂質とを含む、組成物、特に非ラメラ液晶形成性組成物を提供する。

[化4]



(I)

[0023] 一実施形態では、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し、ｎは１又は２を表し（ｎ＝１又は２）、ｍは１又は２を表す（ｍ＝１又は２）。ｎとｍの組み合わせは、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が、ｎ＝２、ｍ＝１、及び、ｎ＝２、ｍ＝２の組み合わせが好ましく、ｎ＝２、ｍ＝２の組み合わせがさらに好ましい。一実施形態では、一般式（Ｉ）中、Ｘ及びＹは一緒になって酸素原子を表し、かつ、ｎ＝２、ｍ＝２；又はｎ＝２、ｍ＝１である。

[0024] 別の実施形態では、一般式（Ｉ）、及び後述の一般式（ＩＩ）～（ＩＶ）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を表す。

[0025] なお本発明に関して、両親媒性化合物を示す化学式中の：



は一重結合又は二重結合を表す。

[0026] 一般式（Ｉ）中のＲは１つ又は２つ以上（例えば、２つ、３つ、４つ、又は５つ）の水酸基を有する親水性基を表す。一般式（Ｉ）中のＲは、ポリオールから１つの水酸基（ＯＨ）が除かれた残基であってもよい。一般式（Ｉ）中のＲは、エーテル結合及び／又は環状構造を有していてもよい。一般式（Ｉ）中のＲは、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、キシリトール、ソルビタン、イソソルバイド、及びグリコール（例えば、プロピレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、１，３－ブチレングリコール等のブチレングリコール、及びイソプレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない）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（ＯＨ）が除かれた親水性基が挙げられる。なお、イソプレングリコールは、３－メチル－１，３－ブタンジオールとも称される。一般式（Ｉ）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、ソルビタン、イソソルバイド、又はグリコール（例えば、プロピレングリコール、エチレングリコール、１，３－ブチレングリコール等のブチレングリコール、又はイソプレングリコール等）から１つの水酸基（ＯＨ）が除かれた親水性基であることがより好ましい。一実施形態では、一般式（Ｉ）中のＲは、例えば、エーテル結合を有しないグリコールから１つの水酸基（ＯＨ）が除かれた、１つの水酸基を有する親水性基であってよく、そのような一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物は自己組織化脂質（ＳＯＬ）ではない。

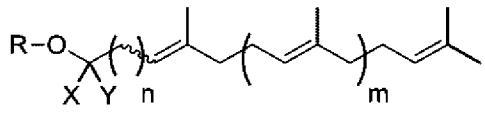
[0027] なお本発明に関して、両親媒性化合物を示す化学式中の：



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。

[0028] 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が挙げられる。

[化5]




(II)

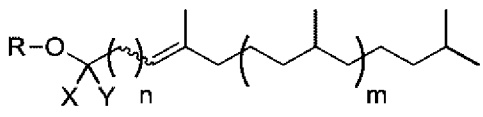
[0029] 一般式（ＩＩ）中、Ｘ及びＹはそれぞれ水素原子を表すか又は一緒になって酸素原子を表し、ｎは１又は２を表し（ｎ＝１又は２）、ｍは１又は２を表す（ｍ＝１又は２）。ｎとｍの組み合わせは、ｎ＝１、ｍ＝１；ｎ＝１、ｍ＝２；ｎ＝２、ｍ＝１；又はｎ＝２、ｍ＝２のいずれであってもよいが、ｎ＝２、ｍ＝１、及び、ｎ＝２、ｍ＝２の組み合わせが好ましく、ｎ＝２、ｍ＝２の組み合わせがさらに好ましい。一実施形態では、一般式（ＩＩ）中、Ｘ及びＹは一緒になって酸素原子を表し、かつ、ｎ＝２、ｍ＝２；又はｎ＝２、ｍ＝１である。

[0030] 一般式（ＩＩ）中のＲは１つ又は２つ以上の水酸基を有する親水性基を表す。一般式（ＩＩ）中のＲは一般式（Ｉ）中のＲと同様であってよい。一般

式（ＩＩ）中のＲは、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、キシリトール、ソルビタン、イソソルバイド、及びグリコール（例えば、プロピレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、１，３－ブチレングリコール等のブチレングリコール、及びイソプレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない）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（ＯＨ）が除かれた親水性基が挙げられる。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、ソルビタン、イソソルバイド、又はグリコール（例えば、プロピレングリコール、エチレングリコール、１，３－ブチレングリコール等のブチレングリコール、又はイソプレングリコール等）から１つの水酸基（ＯＨ）が除かれた親水性基であることがより好ましい。一実施形態では、一般式（ＩＩ）中のＲは、例えば、エーテル結合を有しないグリコールから１つの水酸基（ＯＨ）が除かれた、１つの水酸基を有する親水性基であってよい。

[0031] 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6]




(III)

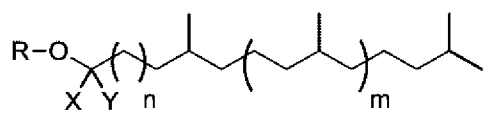
[0032] 一般式（ＩＩＩ）中、Ｘ及びＹはそれぞれ水素原子を表すか又は一緒になって酸素原子を表し、ｎは１又は２を表し（ｎ＝１又は２）、ｍは１又は２を表す（ｍ＝１又は２）。ｎとｍの組み合わせは、ｎ＝１、ｍ＝１；ｎ＝１、ｍ＝２；ｎ＝２、ｍ＝１；又はｎ＝２、ｍ＝２のいずれであってもよいが、ｎ＝２、ｍ＝１、及び、ｎ＝２、ｍ＝２の組み合わせが好ましく、ｎ＝２

、ｍ＝２の組み合わせがさらに好ましい。一実施形態では、一般式（ＩＩＩ）中、Ｘ及びＹは一緒になって酸素原子を表し、かつ、ｎ＝２、ｍ＝２；又はｎ＝２、ｍ＝１である。

[0033] 一般式（ＩＩＩ）中のＲは１つ又は２つ以上の水酸基を有する親水性基を表す。一般式（ＩＩＩ）中のＲは一般式（Ｉ）中のＲと同様であってよい。一般式（ＩＩＩ）中のＲは、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、キシリトール、ソルビタン、イソソルバイド、及びグリコール（例えば、プロピレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、１，３－ブチレングリコール等のブチレングリコール、及びイソプレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない）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（ＯＨ）が除かれた親水性基が挙げられる。一般式（ＩＩＩ）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、ソルビタン、イソソルバイド、又はグリコール（例えば、プロピレングリコール、エチレングリコール、１，３－ブチレングリコール等のブチレングリコール、又はイソプレングリコール等）から１つの水酸基（ＯＨ）が除かれた親水性基であることがより好ましい。一実施形態では、一般式（ＩＩ）中のＲは、例えば、エーテル結合を有しないグリコールから１つの水酸基（ＯＨ）が除かれた、１つの水酸基を有する親水性基であってよい。

[0034] 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7]




(IV)

[0035] 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なって酸素原子を表し、ｎは１又は２を表し（ｎ＝１又は２）、ｍは１又は２を表す（ｍ＝１又は２）。ｎとｍの組み合わせは、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が、ｎ＝２、ｍ＝１、及び、ｎ＝２、ｍ＝２の組み合わせが好ましく、ｎ＝２、ｍ＝２の組み合わせがさらに好ましい。一実施形態では、一般式（ＩＶ）中、Ｘ及びＹは一緒になって酸素原子を表し、かつ、ｎ＝２、ｍ＝２；又はｎ＝２、ｍ＝１である。

[0036] 一般式（ＩＶ）中のＲは１つ又は２つ以上の水酸基を有する親水性基を表す。一般式（ＩＶ）中のＲは一般式（Ｉ）中のＲと同様であってよい。一般式（ＩＶ）中のＲは、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、キシリトール、ソルビタン、イソソルバイド、及びグリコール（例えば、プロピレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、１，３－ブチレングリコール等のブチレングリコール、及びイソプレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない）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（ＯＨ）が除かれた親水性基が挙げられる。一般式（ＩＶ）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、ソルビタン、イソソルバイド、又はグリコール（例えば、プロピレングリコール、エチレングリコール、１，３－ブチレングリコール等のブチレングリコール、又はイソプレングリコール等）から１つの水酸基（ＯＨ）が除かれた親水性基であることがより好ましい。一実施形態では、一般式（ＩＶ）中のＲは、例えば、エーテル結合を有しないグリコールから１つの水酸基（ＯＨ）が除かれた、１つの水酸基を有する親水性基であってよい。

[0037] 本発明で用いられる一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物の好ましい例

として、

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）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－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）ソルビタン、モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイド、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）イソソルバイド

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－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカノイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）プロピレ

ングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）プロピレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）プロピレングリコール、
モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）ソルビタン、
モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）イソソルバイド、
モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）プロピレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）エチレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）１，３－ブチレングリコール、及び
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）３－メチル－１，３－ブタンジオール
が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0038] 一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物の別の例として、
モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）ソルビタン、
モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）イソソルバイド、
モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカノイル）ソルビタン、
モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）プロピレングリコール、及び
モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカノイル）プロピレ

ングリコール

も挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0039] 好ましい実施形態では、本発明で用いる一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物は、それ自体が低い粘度を示すものであってよい。具体的には、一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物自体が、２５℃での測定値で好ましくは１５．０Ｐａ・ｓ以下、より好ましくは１１．０Ｐａ・ｓ以下、さらに好ましくは６．０Ｐａ・ｓ以下の粘度を有する。この粘度は、例えば、粘度・粘弾性測定装置（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。

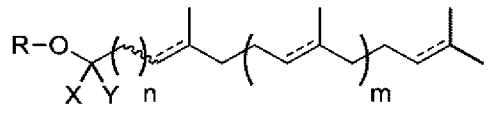
[0040] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、一般式（Ｉ）で表される、イソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を、１種又は２種以上含んでもよい。本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物が、イソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を複数種含む場合、それらの両親媒性化合物種の重量比は特に限定されない。しかしながら、一実施形態では、本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、重量比で、モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）ソルビタンとモノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）イソソルバイドを、５０：５０～９９：１の割合で含んでもよく、好ましくは６０：４０～９０：１０、７０：３０～９０：１０、又は８０：２０～９０：１０、例えば８：２、又は８５：１５の割合で含んでもよい。一実施形態では、本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカノイル）ソルビタンとモノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカノイル）イソソルバイドを、重量比で、５０：５０～９９：１の割合で含んでもよく、好ましくは６０：４０～９０：１０、７０：３０～９０：１０、又は８０：２０～９０：１０、例えば８：２、又は８５：１５の割合で含んでもよい。一実施形態では、本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）ソルビタンとモノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソ

ソルバイドを、重量比で、５０：５０～９９：１の割合で含んでもよく、好ましくは６０：４０～９０：１０、７０：３０～９０：１０、又は８０：２０～９０：１０、例えば８：２、又は８５：１５の割合で含んでもよい。一実施形態では、本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）ソルビタンとモノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）イソソルバイドを、重量比で、５０：５０～９９：１の割合で含んでもよく、好ましくは６０：４０～９０：１０、７０：３０～９０：１０、又は８０：２０～９０：１０、例えば８：２、又は８５：１５の割合で含んでもよい。一実施形態では、本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、２－Ｏ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイドと５－Ｏ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイドを、重量比で、５０：５０～９９：１の割合で含んでもよく、好ましくは５０：５０～７０：３０、又は５５：４５～６５：３５、例えば６０：４０の割合で含んでもよい。一実施形態では、本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）ソルビタンとモノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）イソソルバイドを、重量比で、５０：５０～９９：１の割合で含んでもよく、好ましくは６０：４０～９０：１０、７０：３０～９０：１０、又は８０：２０～９０：１０、例えば８：２、又は８５：１５の割合で含んでもよい。一実施形態では、非ラメラ液晶形成性組成物は、モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）ソルビタンとモノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）イソソルバイドを、重量比で、５０：５０～９９：１の割合で含んでもよく、好ましくは６０：４０～９０：１０、７０：３０～９０：１０、又は８０：２０～９０：１０、例えば８：２、又は８５：１５の割合で含んでもよい。

[0041] 本発明は、一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物の範囲に含まれる、下

記の一般式（Ｉ’）で表される新たに見出された両親媒性化合物も提供する。一般式（Ｉ’）で表される両親媒性化合物も、リン脂質と組み合わせて、非ラメラ液晶形成性組成物の製造に好適に用いることができる。

[化8]




(I')

[0042] 一実施形態では、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し、ｎは１又は２、好ましくはｎ＝２を表し、ｍは１又は２を表し、

------

は一重結合又は二重結合を表し、Ｒはソルビタン、イソソルバイド、又はグリコール（例えば、プロピレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、１，３－ブチレングリコール等のブチレングリコール、イソプレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない）から１つの水酸基が除かれた親水性基を表す。

[0043] 一般式（Ｉ’）中、ｎとｍの組み合わせは、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。一実施形態では、一般式（Ｉ’）中、Ｘ及びＹは一緒になって酸素原子を表し、かつ、ｎ＝２、ｍ＝２；又はｎ＝２、ｍ＝１である。

[0044] 別の実施形態では、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、

------

は一重結合又は二重結合を表し、Ｒはソルビタン、イソソルバイド、又はグリコール（例えば、プロピレングリコール等）から１つの水酸基が除かれた親水性基を表すものであってよい。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。一実施形態では、一般式（Ｉ’）中、Ｘ及びＹは一緒になって酸素原子を表し、かつ、ｎ＝２、ｍ＝２；又はｎ＝２、ｍ＝１である。

[0045] 一般式（Ｉ’）で表される両親媒性化合物は、上記の一般式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）又は（ＩＶ）で表される化合物であって、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、ｎ＝１又は２）を表し、ｍは１又は２を表し、Ｒはソルビタン、イソソルバイド、又はグリコール（例えば、プロピレングリコール等）から１つの水酸基が除かれた親水性基を表すものであってよい。

[0046] 一般式（Ｉ’）で表される両親媒性化合物の好ましい例として、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカノイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイド、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）イソソルバイド、

モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）プロピレングリコール、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）プロピレングリコール、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）プロピレングリコール、

モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）

ソルビタン、

モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）イソソルバイド、

モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）プロピレングリコール、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）エチレングリコール、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）１，３－ブチレングリコール、及び

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）３－メチル－１，３－ブタンジオール

が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0047] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物を含む。一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物は、一般式（Ｉ’）で表される両親媒性化合物を包含する。本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、一般式（Ｉ）又は（Ｉ’）で表される上記両親媒性化合物を、その塩の形態で含んでもよい。本発明に係る一般式（Ｉ）又は一般式（Ｉ’）で表される両親媒性化合物の塩は、任意の塩であってよく、例えば、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、これらに限定されない。本発明に係る一般式（Ｉ）又は一般式（Ｉ’）で表される両親媒性化合物の塩は、製薬上許容される塩であってよい。本発明に係る一般式（Ｉ）又は一般式（Ｉ’）で表される両親媒性化合物をその塩の形態で含む本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物も、本発明における一般式（Ｉ）又は一般式（Ｉ’）で表される両親媒性化合物を含む、非ラメラ液晶形成性組成物の範囲に含むものとする。

[0048] 本発明における一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物は、リン脂質と組み合わせて用いることができる。一般式（Ｉ）の両親媒性化合物が毒性を有

する場合、リン脂質は、両親媒性化合物の毒性を低減させて、非ラメラ液晶形成性組成物の生体適合性を向上させ、それを生体内に適用する際の安全性を高めることができる。すなわち、本発明に係る一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物とリン脂質とを含む非ラメラ液晶形成性組成物は、リン脂質を含まない対照組成物と比較して、リン脂質により生体適合性が向上したものであることが好ましい。本発明において「生体適合性」とは、体内適用の際、生体における有害反応（副作用）を生じにくいか又は生じない性質を指す。本発明に係る一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物とリン脂質とを含む非ラメラ液晶形成性組成物におけるリン脂質による生体適合性の向上は、リン脂質を含まない対照組成物と比較した当該組成物の体内適用の際の毒性の低減又は消失によって確認することができる。本発明に関して「リン脂質を含まない対照組成物」とは、リン脂質を含まない点以外は同じ組成を有する非ラメラ液晶形成性組成物を意味する。本発明に関する「毒性」としては、以下に限定するものではないが、肝毒性などの全身毒性、膿瘍発生などの異物反応や出血、変色などの組織障害を生じる局所毒性等が挙げられる。肝毒性は、例えば、腹水の発生、肝臓の肥大化、肝臓周辺の癒着（特に非損傷・非炎症部位の癒着）、肝臓の白色化などから選ばれる、肝臓障害を示す少なくとも１つの症状の発生により確認することができる。一実施形態では、本発明の非ラメラ液晶形成性組成物における毒性の低減又は消失は、マウスやラット等のげっ歯類をはじめとする小型実験動物において、リン脂質を含まない対照組成物と比較して、当該非ラメラ液晶形成性組成物の体内適用後の死亡率の減少をもたらすものであってもよい。本発明に係る一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物とリン脂質とを含む非ラメラ液晶形成性組成物は、体内適用（好ましくは、腹腔内投与、筋肉内投与、皮下投与などの非経口投与）が許容される。本発明において「体内適用が許容される」とは、生体内に投与したとき（典型的には、体内に、腹腔内投与、筋肉内投与、皮下投与などの非経口投与をしたとき）に毒性を生じないか又は医薬上許容される程度に低いレベルでしか生じないことを意味する。しかしながら、本発明に係

る非ラメラ液晶形成性組成物は、体内に適用される目的のものに限定されるものではない。

[0049] 本発明で用いるリン脂質としては、以下に限定するものではないが、例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセリン、ホスファチジン酸、及びスフィンゴミエリン、並びにそれらの塩からなる群から選択される１種若しくは２種以上のリン脂質、又はそれを含むリン脂質製剤若しくは画分等が挙げられる。ホスファチジルコリンの例として、ジオレイルホスファチジルコリン（ＤＯＰＣ）、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、大豆ホスファチジルコリン（ＳＰＣ；大豆レシチンとも称される）、及び卵黄ホスファチジルコリン（ＥＰＣ；卵黄レシチンとも称される）等が挙げられるが、これらに限定されない。ホスファチジルエタノールアミンの例として、ジオレイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）が挙げられるが、これに限定されない。ホスファチジルグリセリンの例として、ジオレイルホスファチジルグリセリンが挙げられ、ホスファチジルグリセリンの塩の例として、ジオレイルホスファチジルグリセリンナトリウム（ＤＯＰＧ－Ｎａ）が挙げられるが、これらに限定されない。本発明で用いるリン脂質は、合成物であっても、天然由来であってもよい。一実施形態では、本発明で用いるリン脂質は、ホスファチジルコリンであってよく、例えば、大豆ホスファチジルコリン又は卵黄ホスファチジルコリンであってよい。別の実施形態では、本発明で用いるリン脂質はホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、若しくはホスファチジルグリセリン、又はそれらの塩であってよい。一実施形態では、本発明で用いるリン脂質は、大豆ホスファチジルコリン（ＳＰＣ、及び卵黄ホスファチジルコリン（ＥＰＣ）、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、ジオレイルホスファチジルコリン（ＤＯＰＣ）、ジオレイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）からなる群から選択されるものであってよい。本発明に係る非ラメラ液晶形成性

組成物は、１種又は２種以上のリン脂質を含んでもよい。

[0050] 両親媒性化合物の生体適合性を向上させて非ラメラ液晶形成性組成物の安全性を高める目的では、本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物に含まれる一般式（Ｉ）で表されるイソプレノイド型両親媒性化合物とリン脂質の重量比は、以下に限定されるものではないが、当該両親媒性化合物：リン脂質＝９０：１０～１０：９０であることが好ましく、例えば、当該両親媒性化合物：リン脂質＝８０：２０～２０：８０、８０：２０～３０：７０、７０：３０～１０：９０、７０：３０～２０：８０、７０：３０～３０：７０、６０：４０～１０：９０、６０：４０～２０：８０、６０：４０～３０：７０、６０：４０～４０：６０、４５：５５～１０：９０、４５：５５～２０：８０、４５：５５～３０：７０、４５：５５～３５：６５、４５：５５：４５、５０：５０～２０：８０、５０：５０～３０：７０、４０：６０～１０：９０、４０：６０～２０：８０、４０：６０～３０：７０、３５：６５～２０：８０、又は３５：６５～２５：７５であってもよい。

[0051] 一実施形態では、一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物（式中、ｎ＝２及びｍ＝２であり、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、ソルビタン、イソソルバイド、及びグリコール（例えば、プロピレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、１，３－ブチレングリコール等のブチレングリコール、及びイソプレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない）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）とリン脂質とを含む非ラメラ液晶形成性組成物において、重量比で、当該両親媒性化合物：リン脂質＝９０：１０～１０：９０であることが好ましく、例えば、当該両親媒性化合物：リン脂質＝８０：２０～２０：８０、８０：２０～３０：７０、７０：３０～１０：９０、７０：３０～２０：８０、７０：３０～３０：７０、６０：４０～１０：９０、６０：４０～２０：８０、６０：４０～３０：７０、６０：４０～４０：６０、４５：５５～１０：９０、４５：５５～２０：８０、４５：５５～３０：７０、４５：５５～３５：６５、４

５：５５～５５：４５、５０：５０～２０：８０、５０：５０～３０：７０、４０：６０～１０：９０、４０：６０～２０：８０、４０：６０～３０：７０、３５：６５～２０：８０、又は３５：６５～２５：７５であってもよい。

[0052] 一実施形態では、一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物（式中、ｎ＝１及びｍ＝２であり、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、ソルビタン、イソソルバイド、及びグリコール（例えば、プロピレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、１，３－ブチレングリコール等のブチレングリコール、及びイソプレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない）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）とリン脂質とを含む非ラメラ液晶形成性組成物において、重量比で、当該両親媒性化合物：リン脂質＝９０：１０～１０：９０であることが好ましく、例えば、当該両親媒性化合物：リン脂質＝８０：２０～２０：８０、８０：２０～３０：７０、７０：３０～１０：９０、７０：３０～２０：８０、７０：３０～３０：７０、６０：４０～１０：９０、６０：４０～２０：８０、６０：４０～３０：７０、６０：４０～４０：６０、４５：５５～１０：９０、４５：５５～２０：８０、４５：５５～３０：７０、４５：５５～３５：６５、４５：５５～５５：４５、５０：５０～２０：８０、５０：５０～３０：７０、４０：６０～１０：９０、４０：６０～２０：８０、４０：６０～３０：７０、３５：６５～２０：８０、又は３５：６５～２５：７５であってもよい。

[0053] 一実施形態では、一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物（式中、ｎ＝２及びｍ＝１であり、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、ソルビタン、イソソルバイド、及びグリコール（例えば、プロピレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、１，３－ブチレングリコール等のブチレングリコール、及びイソプレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない）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）とリン脂質とを含む非ラメラ液晶形成性組成物において、重量比で、当該両親媒性化合物：リン脂質＝９０：１０～１０：９０であることが好ましく、例えば、当該両親媒性化合物：リン脂質＝８０：２０～２０：８０、８０：２０～３０：７０、７０：３０～１０：９０、７０：３０～２０：８０、７０：３０～３０：７０、６０：４０～１０：９０、６０：４０～２０：８０、６０：４０～３０：７０、６０：４０～４０：６０、４５：５５～１０：９０、４５：５５～２０：８０、４５：５５～３０：７０、４５：５５～３５：６５、４５：５５～５５：４５、５０：５０～２０：８０、５０：５０～３０：７０、４０：６０～１０：９０、４０：６０～２０：８０、４０：６０～３０：７０、３５：６５～２０：８０、又は３５：６５～２５：７５であってもよい。

[0054] 一実施形態では、一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物（式中、ｎ＝０～２の整数であり、ｍ＝１又は２であり、Ｒがソルビタン、イソソルバイド、又はグリコール（例えば、プロピレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、１，３－ブチレングリコール等のブチレングリコール、及びイソプレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない）から１つの水酸基が除かれた親水性基を表す）とリン脂質とを含む非ラメラ液晶形成性組成物において、重量比で、当該両親媒性化合物：リン脂質＝９０：１０～１０：９０であることが好ましく、例えば、当該両親媒性化合物：リン脂質＝８０：２０～２０：８０、８０：２０～３０：７０、７０：３０～１０：９０、７０：３０～２０：８０、７０：３０～３０：７０、６０：４０～１０：９０、６０：４０～２０：８０、６０：４０～３０：７０、６０：４０～４０：６０、４５：５５～１０：９０、４５：５５～２０：８０、４５：５５～３０：７０、４５：５５～３５：６５、４５：５５～５５：４５、５０：５０～２０：８０、５０：５０～３０：７０、４０：６０～１０：９０、４０：６０～２０：８０、４０：６０～３０：７０、３５：６５～２０：８０、又は３５：６５～２５：７５であってもよい。

[0055] なお上記の両親媒性化合物とリン脂質の重量比は、一般式（Ｉ）で表されるイソプレノイド型両親媒性化合物を複数種用いる場合にはその合計量（重量）、リン脂質を複数種用いる場合はその合計量（重量）を用いて算出する。なお本明細書において用語「重量」と「質量」は互換的に使用される。

[0056] 代替的実施形態では、本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、用途、剤形、組成等次第で、十分に高い生体適合性（すなわち、安全性）を有する限り、リン脂質を含まなくてもよい。したがって本発明は、一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物を含む、組成物、特に非ラメラ液晶形成性組成物にも関する。そのような非ラメラ液晶形成性組成物は、例えば薬物を含む場合、徐放性製剤として使用することもできる。

[0057] 本発明において「非ラメラ液晶形成性組成物」とは、非ラメラ液晶構造を形成している組成物（非ラメラ液晶組成物）、又はそれ自体は非ラメラ液晶構造を形成していないが水の存在下で（すなわち、水性媒体との接触により）非ラメラ液晶構造を形成する能力を有する組成物（液晶前駆体組成物）を意味する。

[0058] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、液晶前駆体組成物である場合、水性媒体を含まないか、又は非ラメラ液晶構造を形成するのに十分な量の水性媒体を含まない。本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、非ラメラ液晶組成物である場合、水性媒体、好ましくは、非ラメラ液晶構造を形成するのに十分な量の水性媒体を含む。水性媒体は特に限定されず、滅菌水、精製水、蒸留水、イオン交換水、超純水、注射用水、生理食塩水、リン酸緩衝液等であってもよい。本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、液晶エマルション（より具体的には、非ラメラ液晶エマルション組成物）であってもよい。液晶エマルションである本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、界面活性剤をさらに含むことが好ましい。なお非ラメラ液晶エマルション組成物は分散剤とも称される。上記両親媒性化合物及びリン脂質を含む本発明に係る非ラメラ液晶エマルション組成物は、高い安定性も示す。

[0059] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物において用いる界面活性剤の例と

して、Ｐ８０（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（２０Ｅ．Ｏ．）が挙げられる。界面活性剤の別の例として、親水性のエチレンオキシドと疎水性のプロピレンオキシドのブロック共重合体（ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油をはじめとする、非イオン性界面活性剤が挙げられる。非イオン性界面活性剤としては、分子量が１０００以上（より好ましくは、５０００以上）のものがより好ましい。エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロック共重合体としては、ポリオキシエチレン（２００）ポリオキシプロピレン（７０）グリコール、ポリオキシエチレン（１９６）ポリオキシプロピレン（６７）グリコール、ポリオキシエチレン（１６０）ポリオキシプロピレン（３０）グリコール、ポリオキシエチレン（１２０）ポリオキシプロピレン（４０）グリコールなどが挙げられる。これらエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロック共重合体は、プルロニック(R)、ポロキサマー(R)、ユニルーブ(R)、プロノン(R)などの様々な名称で市販されている。非イオン性界面活性剤の特に好ましい例として、ポリオキシエチレン（２００）ポリオキシプロピレン（７０）グリコール、ポリオキシエチレン（１９６）ポリオキシプロピレン（６７）グリコール（別名：プルロニック(R)Ｆ１２７；ユニルーブ７０ＤＰ－９５０Ｂ、ポロキサマー(R)４０７）等が挙げられる。なお、本発明において、本発明で用いる一般式（Ｉ）及び（Ｉ’）で表される両親媒性化合物は界面活性剤の範囲に含めないものとする。本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物はこのような界面活性剤を１種又は２種以上含んでもよい。

[0060] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、油分及び有機溶媒のうちの少なくとも一方を含んでもよい。

[0061] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物において用いる油分の例として、ゴマ油、ダイズ油、トウモロコシ油、ヤシ油、サフラワー油、エゴマ油、オリーブ油、ヒマシ油、綿実油等の植物油、卵黄油、魚油、ラノリンなどの動物油、中鎖脂肪酸トリグリセリド（ＭＣＴ）、トリグリセリド、流動パラフ

ィンなどの鉱物油、スクアレン、スクワランなどの炭化水素油、ミリスチン酸イソプロピル（ＩＰＭ）などのエステル油、コレステロール、トコフェロール、酢酸トコフェロール、グリセリルジオレエート（ＧＤＯ）、ゲル化炭化水素、テトラヒドロファルネシル酢酸メチル、ヘキサヒドロゲラニルゲラニル酢酸メチル等が挙げられるが、これらに限定されない。油分は、製薬上許容されるものであることが好ましい。

[0062] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、一般式（Ｉ）で表されるイソプレノイド型両親媒性化合物とリン脂質と油分をその合計量で、以下に限定されるものではないが、液晶前駆体組成物の場合は、組成物全体の量の３０％以上、典型的には６０～１００％、好ましくは６５～９５％、例えば７５～９５％、７５～９３％、又は８０～９５％程度含んでもよく、液晶エマルション組成物の場合は、用途等によって異なるが、組成物全体の量の０．０１～４０％、好ましくは１～３０％程度、例えば２０～３０％、２０～２３％、又は２５～３０％含んでもよい。

[0063] なお本明細書における、非ラメラ液晶形成性組成物中の成分に関する割合（％）は、重量％を意味し、ｗ／ｗ％の単位で表すことができる。

[0064] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物において用いる有機溶媒の例としては、エタノール、プロピレングリコール、イソプロパノール等のアルコール、ジエチルエーテル、ポリエチレングリコール等のエーテル、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、Ｎ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）、ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）等が挙げられるが、これらに限定されない。有機溶媒は、製薬上許容されるものであることが好ましい。本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物では、プロトン性有機溶媒又は非プロトン性有機溶媒を単独で、又はプロトン性有機溶媒と非プロトン性有機溶媒を組み合わせて使用し得る。プロトン性有機溶媒としては、エタノール、プロピレングリコール等のアルコール、ポリエチレングリコール等が挙げられ、非プロトン性有機溶媒としては、ジエチルエーテル等のエーテル、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、Ｎ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）、ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）

等が挙げられる。

[0065] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、水溶性高分子を含んでもよい。水溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、カーボポール、カラギーナン、キトサン、コンドロイチン酸塩、キサンタンガム、ヒアルロン酸塩（ヒアルロン酸ナトリウムなど）、アルギン酸塩（アルギン酸ナトリウムなど）、ゼラチン、デキストラン等が挙げられるが、これらに限定されない。ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）としては、例えば、日本曹達株式会社（日本）から市販されている、ＨＰＣ－ＳＳＬ（分子量４０，０００程度、粘度２～２．９ｍＰａ・ｓ）、ＨＰＣ－ＳＬ（分子量１００，０００程度、粘度３～５．９ｍＰａ・ｓ）、ＨＰＣ－Ｌ（分子量１４０，０００程度、粘度６～１０ｍＰａ・ｓ）、ＨＰＣ－Ｍ（分子量６２０，０００程度、粘度１５０～４００ｍＰａ・ｓ）、及びＨＰＣ－Ｈ（分子量９１０，０００程度、粘度１０００～４０００ｍＰａ・ｓ）の、５種類のグレードのＨＰＣが挙げられる。一実施形態では、ヒドロキシプロピルセルロースは、分子量１０００，０００以下、又は８００，０００以下、例えば１０，０００～７００，０００又は１０，０００～８０，０００のものであってもよい。

[0066] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、抗酸化剤を含んでもよい。抗酸化剤としては、アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0067] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、水を含むか、又は水の存在下で、ゲルを形成することができる。このゲル形成は、非ラメラ液晶（液晶ゲル）が形成されたことを意味する。非ラメラ液晶は薬物等の物質を内部に保持し、徐放することができる。本発明は、本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物を含むゲル（ゲル状組成物）にも関する。

[0068] 非ラメラ液晶は、ラメラ液晶ではない液晶構造体であり、具体的には、例えば、キュービック液晶、逆ヘキサゴナル液晶（ＨＩＩ）、逆ミセルキュービック相（Ｆｄ３ｍ）、又はスポンジ相（Ｌ３）でありうる。非ラメラ液晶

は、２種類以上の非ラメラ液晶相を含んでもよい。

[0069] キュービック液晶は、結晶学的空間群Ｉａ３ｄに属するキュービック液晶（以下、Ｉａ３ｄキュービック液晶）、結晶学的空間群Ｐｎ３ｍに属するキュービック液晶（以下、Ｐｎ３ｍキュービック液晶）、又は結晶学的空間群Ｉｍ３ｍに属するキュービック液晶（以下、Ｉｍ３ｍキュービック液晶）であり得る。

[0070] 液晶構造の解析は、常法により行うことができるが、例えば以下の方法を用いた小角エックス線散乱（ＳＡＸＳ）測定により解析できる。

[0071] 測定サンプルがエマルションの場合は、例えば、サンプルをソーダガラス製や石英製などの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。ＳＡＸＳ測定は、市販の機器を用いて行うことができ、例えば、ＮＡＮＯ Ｖｉｅｗｅｒナノスケールエックス線構造評価装置（Ｒｉｇａｋｕ製）を用いて測定を行うことができる。

[0072] 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、本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物が形成しているか又は水の存在下で形成する液晶構造を確認することができる。

Ｐｎ３ｍキュービック液晶の比：

√２：√３：√４：√６：√８：√９：√１０： ，，，，

Ｉａ３ｄキュービック液晶の比：

√３：√４：√７：√８：√１０：√１１： ，，，，

Ｉｍ３ｍキュービック液晶の比：

√２：√４：√６：√８：√１０：√１２：√１４： ，，，，

Ｆｄ３ｍキュービック液晶の比：

√３：√８：√１１：√１２：√１６：√１９：√２４：√２７： ，，，，

逆ヘキサゴナル液晶に特有の比：

１：√３：２：　，，，，

また当業者に周知の方法に従って、ＳＡＸＳの強度分布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。

[0073] 一方、スポンジ相（Ｌ３相）のＳＡＸＳ測定においては、ブロードな散乱ピークが観測される。

[0074] 最も小角側に位置するピークの散乱ベクトル値ｑ１［ｎｍ－１］をはじめとした測定サンプルの有するピークの散乱ベクトル値を解析することによって、液晶相の種類だけでなくその面間隔や格子定数を求めることができる。そのような解析結果に基づき、非ラメラ液晶形成性組成物の組成を変更することにより、液晶相や単位格子の大きさを変化させることができ、その結果、非ラメラ液晶形成性組成物と薬物を含む組成物や製剤（例えば、前駆体製剤、エマルション）からの薬物の徐放性（徐放速度）を制御することができる。例えば、一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物、リン脂質、及びその他成分、並びにそれらの比率（重量比）に応じて液晶相や単位格子の大きさを変化させることにより、それらに応じた徐放速度を得ることができる。類似のＲと同じ炭素鎖長（ｎ及びｍの数値が同一）又は近い炭素鎖長（ｍの数値のみ同一）と同じＲを有する一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物同士は、同じリン脂質と組み合わせてリン脂質に対し同程度の重量比で非ラメラ液晶形成性組成物において使用した場合、同じ又は類似した液晶相を示し、同様の徐放特性（徐放速度など）を示す。通常、徐放速度は（低い方から）逆ミセルキュービック相（Ｆｄ３ｍ）、逆ヘキサゴナル液晶（ＨＩＩ）、キュービック液晶の順番で速くなる。

[0075] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、体内適用するための医療用基材として用いることができる。本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、生体組織の癒着防止作用を有することから、生体組織の癒着防止のために用いることができる。したがって本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、生体組織の癒着防止用であってよい。本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成

物は、生体組織の癒着防止剤として生体内に適用（投与）することができる。

[0076] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、癒着の恐れがある生体組織に適用することにより、生体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、癒着の恐れがある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。したがって本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、生体組織の癒着防止用に用いることができる。

[0077] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物の癒着防止効果は、非ラメラ液晶形成性組成物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妨げることで、癒着が軽減される。

[0078] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物の癒着防止効果は、例えば、開腹した動物モデルの組織切開部に非ラメラ液晶形成性組成物を適用し、閉腹した後、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、左右の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する。その後、左右のいずれかの腹膜切開部に対し、切開縫合部を覆うように非ラメラ液晶形成性組成物サンプルを適用する。非ラメラ液晶形成性組成物が液晶前駆体組成物の場合は、液晶形成を誘導するため、サンプル適用部位に対して水性媒体（注射用水など）を、噴霧するなどしてさらに添加してもよい。他方の腹膜切開部に対しては何も適用しない。次いで、腹壁を２層で閉腹する。この手術の一定期間後（例えば７日後）に開腹し、切開縫合部に癒着がみられるかどうかを評価すればよい。

[0079] 非ラメラ液晶形成性組成物の適用は、その剤形に応じた方法で実施すればよい。この評価における非ラメラ液晶形成性組成物の適用量は、典型的には、上記両親媒性化合物換算量で５～５０ｍｇとなる量とすることが好ましい

。

[0080] 癒着評価は、例えば以下の癒着強度に関する評価スコアをつけることによって行うことができる。

[0081] ・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（組織損傷を伴わない）

・グレード２　強い牽引で剥離可能な癒着（組織損傷を伴わない）

・グレード３　強い牽引の剥離により組織損傷を伴う癒着

非ラメラ液晶形成性組成物サンプル適用切開部において、同一動物個体の非適用切開部と比較して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。

[0082] また、例えば、各切開部の癒着範囲率を、約２０ｍｍの切開縫合部に対する癒着長さの割合（％）として算出し、それに基づき、非適用切開部に対する非ラメラ液晶形成性組成物サンプル適用切開部の癒着範囲の割合（サンプル適用側の癒着範囲率／非適用側の癒着範囲率×１００）が、４０％以下はＡ、４１～６０％はＢ＋、６１～８０％はＢ－、８１％以上はＣと判定することができる。この場合、Ａ又はＢ＋の判定であることが、癒着防止効果として好ましい。

[0083] 本発明において「癒着防止」は、非ラメラ液晶形成性組成物の適用（処置）により、無処置の対照と比較して、適用部位における癒着の頻度及び／又は程度が低減することによって判断することができる。

[0084] なお一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物の多くは、特許文献３等において癒着防止効果をもたらすことが実証されている。

[0085] 本発明は、本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物を、生体組織に適用することを含む、生体組織の癒着を防止する方法も提供する。より具体的には、本発明は、本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物を、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、本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、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。本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、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。

[0086] 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、剤形に応じた方法を用いればよい。例えば、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、非ラメラ液晶形成性組成物を損傷部位（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非ラメラ液晶形成性組成物を損傷部位（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。非ラメラ液晶形成性組成物が塗布剤であれば、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。非ラメラ液晶形成性組成物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非ラメラ液晶形成性組成物を注入すればよい。

[0087] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、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。本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物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、１０ｍｇ～１００ｇ、又は５０ｍｇ～５０ｇ（より好ましくは０．１ｇ～１０ｇ）である。

[0088] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物が十分量の水性媒体を含む場合（例えば、液晶エマルションである場合）、非ラメラ液晶形成性組成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。本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物が十分量の水性媒体を含まない場合（例えば、液晶前駆体組成物である場合）、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、非ラメラ液晶形成性組成物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、例えば、滅菌水、精製水、蒸留水、イオン交換水、超純水、注射用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；リン酸緩衝液やトリス塩酸緩衝液などの緩衝溶液；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。

[0089] 液晶前駆体組成物である非ラメラ液晶形成性組成物の適用後に、水性媒体を、非ラメラ液晶形成性組成物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、非ラメラ液晶形成性組成物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。

[0090] 本発明の非ラメラ液晶形成性組成物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。

[0091] 本発明の非ラメラ液晶形成性組成物は、毒性が顕著に低減又は消失していることから、本発明に係る癒着防止方法は処置を受ける患者において高い安全性を有する。

[0092] 本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物は、一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物、及び必要に応じてリン脂質等の上述の成分に加えて、薬物を含むこともできる。本発明において、薬物とは、非ラメラ液晶形成性組成物に含有させることにより非ラメラ液晶構造中に保持し徐放（制御放出）させるための、生体に投与すべき任意の物質（有効成分）である。但し薬物は、一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物それ自体ではない。薬物は、有機化合物であっても無機化合物であってもよい。薬物は、水溶性薬物であっても脂溶性（親油性、水不溶性又は水難溶性）薬物であってもよい。薬物は、生理活性物質であってよい。薬物は、例えば、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、核酸等であってよいが、これらに限定されない。薬物は、以下に限定されないが、例えばゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニストであり得る。ゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニストは、以下に限定されないが、例えばロイプロリド又はその塩であってよい。ロイプロリドの塩は、製薬上許容される任意の塩であってよく、例えば、酢酸塩（すなわち、酢酸ロイプロリド）をはじめとするカルボン酸塩が挙げられるが、これに限定されない。なお酢酸ロイプロリドは、リュープロレリン酢酸塩などの別名で呼ばれることもある。このような非ラメラ液晶形成性組成物は、薬物の徐放のために用いることができる。

[0093] 本発明はまた、本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物を含む、医薬製剤

も提供する。本発明に係る医薬製剤は、好ましくは、一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物とリン脂質とを含む、リン脂質により生体適合性が向上した非ラメラ液晶形成性組成物を含む。一実施形態では、本発明に係る医薬製剤は、一般式（Ｉ）で表される両親媒性化合物とリン脂質と薬物とを含む、非ラメラ液晶形成性組成物を含む。本発明における「医薬製剤」は、医薬組成物であり得る。本発明における医薬製剤又は医薬組成物は、非ラメラ液晶形成能を維持できる限り、製薬上許容される添加剤（例えば、担体、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、湿潤剤、緩衝剤、矯味剤、保存剤、着色剤、着香剤、噴射剤等）などの他の物質をさらに含んでもよい。

[0094] 本発明に係る医薬製剤は、任意の剤形に製剤化されたものであってよいが、例えば、スプレー剤、エアゾール剤、注射剤、又はデポ剤等であり得る。

[0095] 本発明に係る医薬製剤は、生体組織の癒着防止用のものであってもよい。本発明に係る医薬製剤はまた、上記のような薬物をさらに含む、デポ剤などの徐放性製剤であってもよい。

[0096] 本発明はまた、本発明に係る薬物を含む医薬製剤、又は薬物を含む本発明に係る非ラメラ液晶形成性組成物を、対象（患者）などの生体、例えば体内（特に、体内の生体組織）又は体表面に、又は生細胞若しくは生組織に適用することを含む、生体（体内）又は生細胞若しくは生組織内に薬物を徐放送達する方法も提供する。液晶前駆体組成物である非ラメラ液晶形成性組成物又はそれを含む医薬製剤を用いる場合には、その適用後に、水性媒体を、非ラメラ液晶形成性組成物又は医薬製剤の上から適用してもよいが、それに限定されず、生体中の水分による液晶形成を利用してもよい。ここで生体（体内又は体表面等）又は生細胞若しくは生組織への適用は、非経口投与（例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、又は皮内等）により行うことが好ましい。本発明の方法によれば、高い安全性で、薬物を体内又は生細胞若しくは生組織内に徐放送達することができる。

## 実施例

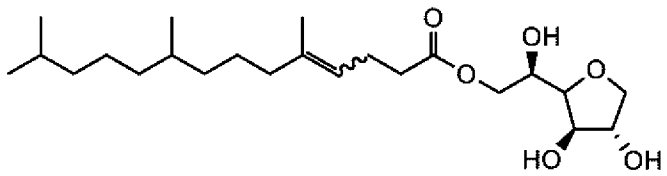
[0097] 以下、実施例を用いて本発明をさらに具体的に説明する。但し、本発明の

技術的範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

[0098] ［実施例１］　両親媒性化合物の合成（１）

（１）モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）ソルビタンの合成

[0099] [化9]




[0100] ５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エン酸メチル１４．１ｇ（５０．０ｍｍｏｌ）及び９０重量％ソルビタン水溶液１０．９ｇ（６０．０ｍｍｏｌ、ソルビタンＭ－９０、三光化学工業株式会社、固形分９０％に水分１０％を含む、固形分中の含有量：ソルビタン７９～８４％、イソソルバイド１５～１８％）を反応容器に室温で添加した後、１２０℃、８ｋＰａで１時間撹拌した。窒素で減圧解除してナトリウムメトキシド０．２７ｇ（５．０ｍｍｏｌ）及びホスフィン酸ナトリウム一水和物０．０１ｇを加えた後、１６０℃、８ｋＰａで１時間撹拌した。窒素で減圧解除してナトリウムメトキシド０．２７ｇ（５．０ｍｍｏｌ）を添加した後、さらに１６０℃、８ｋＰａで１時間撹拌した。６０℃まで冷却した後、酢酸エチル５０ｍＬ、０．５Ｍ塩酸５０ｍＬを撹拌しながら添加した。得られた反応液に酢酸エチル１５０ｍＬを添加して、抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、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（移動相：酢酸エチル／ヘキサン混液）で精製することにより、表題の化合物を含む画分８．９６ｇ（収率４３％）を薄茶色透明液体として得た。得られた画分は、約８：２の割合（重量比）でモノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）ソルビタンとモノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）イソソルバイドを含んでいた（イオンモードＥＩ＋でのＧＣ－ＭＳ測定によるＴＩＣの面積値から算出）。得られた画分は、さらに、ソルビタン由来のジエス

テル体を少量含んでいた（ＧＣ－ＭＳ測定とＴＬＣ分析による推測）。得られた画分について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲを測定した結果は以下の通りである。

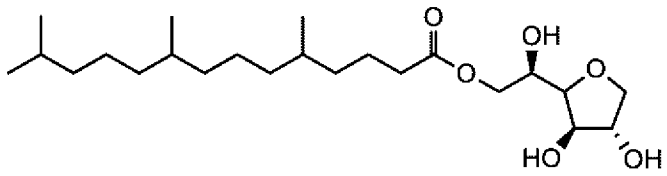
[0101] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．７－０．９（ｍ，９Ｈ），０．９－１．７（ｍ，１５Ｈ），１．８－２．０（ｍ，２Ｈ），２．２－２．５（ｍ，４Ｈ），３．５－４．９（ｍ，６．１Ｈ），５．０４（ｍ，１Ｈ），５．０－５．２（ｍ，０．６Ｈ）

[0102] モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）ソルビタンを、Ｃ１７ソルビタンエステルとも称する。

[0103] 得られた画分を、後述の実施例においてモノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）ソルビタン画分（Ｃ１７ソルビタンエステル画分）として用いた。

[0104] （２）モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカノイル）ソルビタンの合成

[0105] [化10]




[0106] 窒素雰囲気下、モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）ソルビタン４．１４ｇ（１０．０ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１２ｍＬ）溶液に５％パラジウム炭素０．４８ｇを添加した。系内の窒素を水素で置換した後、常圧水素雰囲気下、室温で２日間撹拌した。系内の水素を窒素で置換した後、５％パラジウム炭素をろ別した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：酢酸エチル）で精製することにより、表題の化合物を含む画分４．０２ｇ（収率９７％）を無色透明液体として得た。得られた画分は、約８：２の割合（重量比）でモノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカノイル）ソルビタンとモノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカノイル）イソソルバイドを含んでいた（イオンモードＥＩ＋でのＧＣ－ＭＳ測定によるＴＩＣの面積値から算出）。得られた画分は、さらに

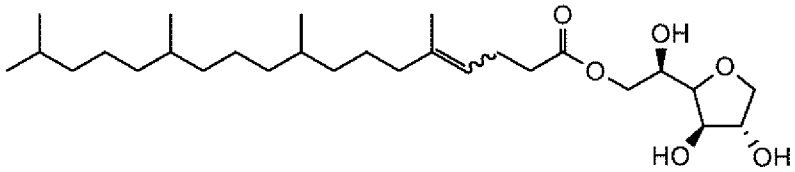
、ソルビタン由来のジエステル体を少量含んでいた（ＧＣ－ＭＳ測定とＴＬＣ分析による推測）。得られた画分について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲを測定した結果は以下の通りである。

[0107] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．７－０．９（ｍ，１２Ｈ），０．９－１．７（ｍ，１９Ｈ），２．２－２．４（ｍ，２Ｈ），３．５－４．９（ｍ，６．４Ｈ），５．０－５．２（ｍ，０．６Ｈ）

[0108] モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカノイル）ソルビタンを、飽和Ｃ１７ソルビタンエステルとも称する。

[0109] （３）モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）ソルビタンの合成

[0110] [化11]




[0111] ５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エン酸メチル７０．５ｇ（２００ｍｍｏｌ）及び９０重量％ソルビタン水溶液５４．７ｇ（３００ｍｍｏｌ、ソルビタンＭ－９０、三光化学工業株式会社、固形分９０％に水分１０％を含む、固形分中の含有量：ソルビタン７９～８４％、イソソルバイド１５～１８％）を反応容器に室温で添加した後、１２０℃、８ｋＰａで１時間撹拌した。窒素で減圧解除してナトリウムメトキシド２．２ｇ（４０ｍｍｏｌ）及びホスフィン酸ナトリウム一水和物０．０４ｇを加えた後、１６０℃、８ｋＰａで１時間撹拌した。窒素で減圧解除してナトリウムメトキシド１．１ｇ（２０ｍｍｏｌ）を添加した後、さらに１６０℃、８ｋＰａで１時間撹拌した。窒素で減圧解除して再びナトリウムメトキシド１．１ｇ（２０ｍｍｏｌ）を添加した後、さらに１６０℃、８ｋＰａで１．５時間撹拌した。６０℃まで冷却した後、酢酸エチル２００ｍＬ、０．５Ｍ塩酸２００ｍＬを撹拌しながら添加した。得られた反応液に酢酸エチル６００ｍＬを

添加して、抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、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（移動相：酢酸エチル／ヘキサン混液）で精製することにより、表題の化合物を含む画分３６．１ｇ（収率３７％）を薄茶色透明液体として得た。得られた画分は、約８：２の割合（重量比）でモノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）ソルビタンとモノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイドを含んでいた（イオンモードＥＩ＋でのＧＣ－ＭＳ測定によるＴＩＣの面積値から算出）。得られた画分は、さらに、ソルビタン由来のジエステル体を少量含んでいた（ＧＣ－ＭＳ測定とＴＬＣ分析による推測）。得られた画分について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲを測定した結果は以下の通りである。

[0112] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）$\delta$：０．７－０．９（ｍ，１２Ｈ），０．９－１．８（ｍ，２２Ｈ），１．８５－２．０（ｍ，２Ｈ），２．０－２．５（ｍ，４Ｈ），３．５－４．９（ｍ，６．４Ｈ），５．０４（ｍ，１Ｈ），５．０－５．２（ｍ，０．６Ｈ）

[0113] モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）ソルビタンを、Ｃ２２ソルビタンエステルとも称する。

[0114] 得られた画分を、後述の実施例においてモノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）ソルビタン画分（Ｃ２２ソルビタンエステル画分）として用いた。

[0115] さらに、前記Ｃ２２ソルビタンエステル画分１３．００ｇのシリカゲルカラム精製（移動相：酢酸エチル／ヘキサン混液）を行い、Ｃ２２ソルビタンエステル画分からソルビタン由来のジエステル体などの低極性成分やモノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイドを除去することによって、精製画分６．７８ｇを微黄色透明液体として得た。その純度は、モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカノイル）ソルビタン９９％以上であった（イオンモードＥＩ＋でのＧＣ－ＭＳ測定によるＴＩＣの面積値から算出）。また、ソルビタン由来のジエステル

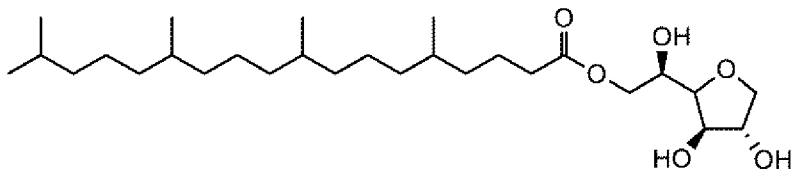
体などの低極性成分はほとんど含まれなかった（ＧＣ－ＭＳ測定とＴＬＣ分析による推測）。得られた化合物について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲを測定した結果は以下の通りである。

[0116] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．８－０．９（ｍ，１２Ｈ），０．９－１．７（ｍ，２２Ｈ），１．９－２．０（ｍ，２Ｈ），２．２－２．５（ｍ，４Ｈ），２．９３（ｂｒｓ，ＯＨ），３．６－４．５（ｍ，７．５Ｈ），５．０６（ｂｒｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９－５．２（ｍ，０．５Ｈ）

[0117] 上記のようにして得られた精製画分を、高純度モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）ソルビタン、又は高純度Ｃ２２ソルビタンエステルと称する。

[0118] （４）モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）ソルビタンの合成

[0119] [化12]




[0120] 窒素雰囲気下、前記Ｃ２２ソルビタンエステル画分５．８２ｇ（１２．０ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１７．４ｍＬ）溶液に５％パラジウム炭素０．７０ｇを添加した。系内の窒素を水素で置換した後、常圧水素雰囲気下、室温で２日間撹拌した。系内の水素を窒素で置換した後、５％パラジウム炭素をろ別した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：酢酸エチル）で精製することにより、表題の化合物を含む画分５．６９ｇ（収率９７％）を無色透明液体として得た。得られた画分は、約８：２の割合（重量比）でモノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）ソルビタンとモノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）イソソルバイドを含んでいた（イオンモードＥＩ＋でのＧＣ－ＭＳ測定によるＴＩＣの面積値から算出）。得られた画分は、さらに、ソルビタン由来の

ジエステル体を少量含んでいた（ＧＣ－ＭＳ測定とＴＬＣ分析による推測）。得られた画分について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲを測定した結果は以下の通りである。

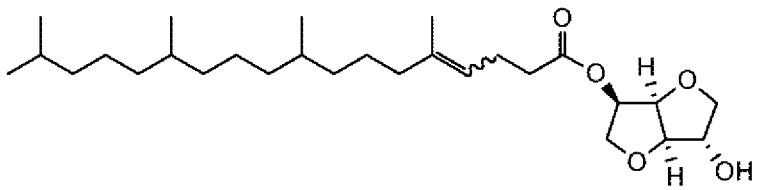
[0121] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．７－０．９（ｍ，１５Ｈ），０．９－１．７（ｍ，２６Ｈ），２．２－２．４（ｍ，２Ｈ），３．５－４．９（ｍ，６．４Ｈ），５．０－５．２（ｍ，０．６Ｈ）

[0122] モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）ソルビタンを、飽和Ｃ２２ソルビタンエステルとも称する。

[0123] 得られた画分を、後述の実施例においてモノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）ソルビタン画分（飽和Ｃ２２ソルビタンエステル画分）として用いた。

[0124] （５）モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイドの合成

[0125] [化13]




[0126] ５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エン酸メチル３５．３ｇ（１００ｍｍｏｌ）及びイソソルバイド２９．２ｇ（２００ｍｍｏｌ、三光化学工業株式会社、純度９８．０％以上、水分１．０％以下）を反応容器に室温で添加した。８ｋＰａで撹拌しながら１２０℃まで昇温した後、窒素で減圧解除してナトリウムメトキシド１．１ｇ（２０ｍｍｏｌ）及びホスフィン酸ナトリウム一水和物０．０２ｇを加えた。窒素雰囲気下、１８０℃に昇温した後、８ｋＰａまで減圧して１時間撹拌した。窒素で減圧解除してナトリウムメトキシド０．５４ｇ（１０ｍｍｏｌ）を添加した後、さらに１８０℃、８ｋＰａで１時間撹拌した。窒素で減圧解除して再びナトリウムメトキシド０．５４ｇ（１０ｍｍｏｌ）を添加した後、さらに１８０℃、８ｋＰａで１時間撹拌した。６０℃まで冷却した後、酢酸エチル１００ｍＬ、０

．５Ｍ塩酸１００ｍＬを撹拌しながら添加した。得られた反応液に酢酸エチル３００ｍＬを添加して、抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、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（移動相：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１７．９ｇ（収率３８％）を薄茶色透明液体として得た。

[0127] 本化合物は、さらに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、６０：４０の割合（重量比）で２－Ｏ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイドと５－Ｏ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイドに分離することができた。得られた２つの化合物について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲを測定した結果は以下の通りである。

[0128] ＜２－Ｏ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイド＞

$^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．７－０．９（ｍ，１２Ｈ），０．９－１．７（ｍ，２２Ｈ），１．８５－２．０（ｍ，２Ｈ），２．２－２．４（ｍ，４Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，ＯＨ），３．５５（ｄｄ，Ｊ＝６．０，９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄｄ，Ｊ＝６．０，９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｍ，２Ｈ），４．２９（ｍ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｍ，１Ｈ），５．２１（ｓ，１Ｈ）

[0129] ＜５－Ｏ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイド＞

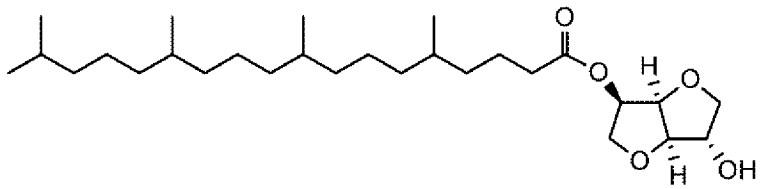
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．７－０．９（ｍ，１２Ｈ），０．９－１．７（ｍ，２２Ｈ），１．８３（ｂｒｓ，ＯＨ），１．８５－２．０（ｍ，２Ｈ），２．２－２．４（ｍ，４Ｈ），２．２－２．４（ｍ，４Ｈ），２．２－２．４（ｍ，４Ｈ），３．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝２．１．５．２，９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．９３（ｍ，３Ｈ），４．３１（ｓ，１

Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｍ，１Ｈ），５．１３（ｍ，１Ｈ）

[0130] モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイドを、Ｃ２２イソソルバイドエステルとも称する。

[0131] （６）モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）イソソルバイドの合成

[0132] [化14]

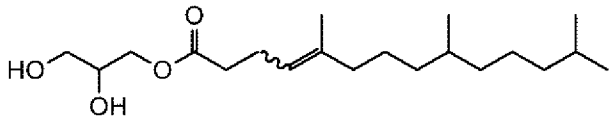


[0133] 窒素雰囲気下、モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイド４．６６ｇ（１０．０ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１４ｍＬ）溶液に５％パラジウム炭素０．５６ｇを添加した。系内の窒素を水素で置換した後、常圧水素雰囲気下、室温で２日間撹拌した。系内の水素を窒素で置換した後、５％パラジウム炭素をろ別した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：酢酸エチル）で精製することにより、表題の化合物４．６５ｇ（収率９９％）を無色透明液体として得た。

[0134] モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）イソソルバイドを、飽和Ｃ２２イソソルバイドエステルとも称する。

[0135] （７）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

[0136] [化15]



[0137] 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５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エン酸メチル（

テトラヒドロファルネシル酢酸メチル）１．０ｇ（３．５ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した。１００℃で１８時間撹拌した後、反応液に１Ｍ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（移動相：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。得られた化合物について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ測定及び粘度測定を行った結果は以下の通りである。

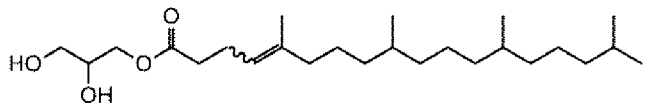
[0138] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．８０－０．９０（ｍ，９Ｈ），１．００－１．７０（ｍ，１５Ｈ），１．９７（ｔｄ，Ｊ＝７．８，１７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１３（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ，ＯＨ），２．２５－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ，ＯＨ），３．５０－４．００（ｍ，３Ｈ），４．１０－４．２５（ｍ，２Ｈ），５．０８（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ）

粘度：０．４８Ｐａ・ｓ（せん断速度９２　１／ｓ）

[0139] 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、Ｃ１７グリセリンエステルとも称する。

[0140] （８）モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）グリセロールの合成

[0141] [化16]




[0142] ６０～７０ｍｍＨｇの減圧かつ窒素気流下、グリセロール２３．５ｇ（２５５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム０．５５ｇ（４．０ｍｍｏｌ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４８ｍＬ）溶液に、８０℃で５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エン酸メチル２８．２ｇ（８０．０ｍｍｏｌ）を徐々に滴下し、同一温度で３時間撹拌した。得られた反応溶液を酢酸エチル／ヘキサン混合溶媒（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

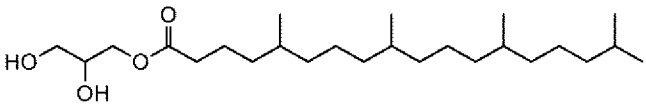
過後濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン／酢酸エチル＝１００：０～３０：７０）で精製することにより、表題の化合物１３．３ｇ（収率４０％）を微黄色透明液体として得た。得られた化合物について、$^1$Ｈ－ＮＭＲ測定を行った結果は以下の通りである。

[0143] $^1$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$，ＴＭＳ）δ：０．８０－０．９５（ｍ，１２Ｈ），１．００－１．７０（ｍ，２２Ｈ），１．８５－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．５５（ｍ，４Ｈ），３．５３－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．８０－４．００（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．２５（ｍ，２Ｈ），５．０８（ｄｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）

[0144] モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）グリセロールを、Ｃ２２グリセリンエステルとも称する。

[0145] （９）モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）グリセロールの合成

[0146] [化17]




[0147] 窒素雰囲気下、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２０．６ｇ（５０．０ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（６２ｍＬ）溶液に５％パラジウム炭素２．５ｇを添加した。系内の窒素を水素で置換した後、常圧水素雰囲気下、室温で４２時間撹拌した。系内の水素を窒素で置換した後、５％パラジウム炭素をろ別した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、表題の化合物２０．２ｇ（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、$^1$Ｈ－ＮＭＲ測定を行った結果は以下の通りである。

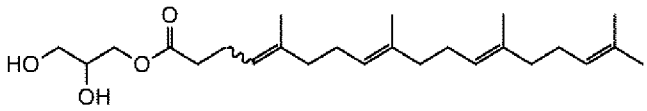
[0148] $^1$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$，ＴＭＳ）δ：０．７－０．９（ｍ，１５Ｈ），０．９５－１．７５（ｍ，２６Ｈ），２．１３（

ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，ＯＨ），２．３４（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，ＯＨ），３．５５－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１１．７Ｈｚ，１Ｈ）

[0149] モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）グリセロールを、飽和Ｃ２２グリセリンエステルとも称する。

[0150] （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）グリセロールの合成

[0151] [化18]



[0152] 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）５８．１ｇ（２００ｍｍｏｌ）、オルト酢酸トリメチル１９ｍＬ（０．１５ｍｏｌ）の溶液に、１３５℃でオルト酢酸トリメチル５３ｍＬ（０．４２ｍｏｌ）とｎ－ヘキサン酸５．０ｍＬ（４０ｍｍｏｌ）の溶液を８時間かけて滴下した。同一温度で６時間撹拌した後、さらにオルト酢酸トリメチル５．３ｍＬ（４２ｍｍｏｌ）とｎ－ヘキサン酸０．５ｍＬ（４ｍｍｏｌ）の溶液を滴下し、さらに同一温度で２時間撹拌した。得られた反応溶液を酢酸エチル／ヘキサン混合溶媒（３：１，３００ｍＬ）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、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）６７．２４ｇ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。

[0153] ２００～２５０ｍｍＨｇの減圧下、グリセロール７．４ｇ（８０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム５．５ｇ（４０ｍｍｏｌ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１６ｍＬ）溶液に、８５℃で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）１３．９ｇ（４０．０ｍｍｏｌ）を徐々に滴下し、同一温度で６時間撹拌した。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（移動相：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、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ測定及び粘度測定を行った結果は以下の通りである。

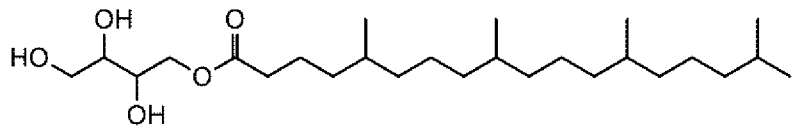
[0154] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（２７０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：１．５５－１．７２（ｍ，１５Ｈ），１．９－２．２（ｍ，１３Ｈ），２．２７－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．５３（ｂｒｓ，１Ｈ，ＯＨ），３．５９（ｄｄ，Ｊ＝５．４，１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄｄ，Ｊ＝３，１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０５－５．１５（ｍ，４Ｈ）

粘度：０．３７Ｐａ・ｓ（せん断速度９２　１／ｓ）

[0155] 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）グリセロールを、ゲラニルゲラニル酢酸グリセリルとも称する。

[0156] （１１）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

[0157] [化19]




[0158] 窒素雰囲気下、５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカン酸１０ｇ、塩化メチレン２０ｍｌにピリジンを１滴加え、室温で塩化チオニル５．２ｇ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ロリドを１０．５ｇ得た。

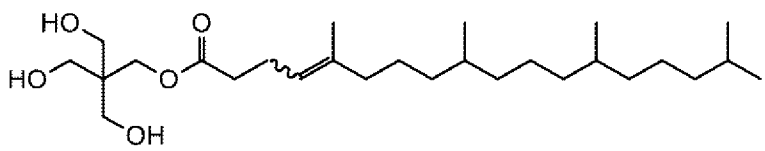
[0159] エリスリトール２．５６ｇ、ピリジン２．２１ｇ、乾燥ＤＭＦ７０ｍｌを混合し加熱溶解させた。室温まで冷却し、上記で得られた５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカン酸クロリド５ｇを塩化メチレン１０ｍｌに溶解した溶液を滴下し、滴下後１時間室温で攪拌した。得られた反応液に塩化メチレン１００ｍｌを加え、飽和食塩水で３回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、透明半固体状の表題の化合物を２．８３ｇ得た。ＨＰＬＣ分析により、表題化合物は、１－Ｏ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）エリスリトール９１．６％、２－Ｏ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）エリスリトール８．４％を含むことが示された。また、得られた化合物について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ測定の結果は以下の通りであった。

[0160] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（２７０ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）$\delta$：０．８－０．９（ｍ，１５Ｈ），１．０－１．７（ｍ，２６Ｈ），２．１１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），２．３３（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），２．７５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），３．６－３．９（ｍ，４Ｈ），４．２９－４．３６（ｍ，２Ｈ）

[0161] 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、飽和Ｃ２２エリスリトールエステルとも称する。

[0162] （１２）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の合成

[0163] [化20]




[0164] ６０～７０ｍｍＨｇの減圧かつ窒素気流下、ペンタエリスリトール１５７ｇ（１．１５ｍｏｌ）及び炭酸カリウム１．５８ｇ（１．１５ｍｍｏｌ）の

乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７００ｍＬ）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２５０ｇ（０．７１ｍｏｌ）を徐々に滴下した。同一温度で１０時間撹拌した後、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（１．５Ｌ）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（８ｇ）で処理し脱色した。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（移動相：ヘキサン／酢酸エチル混液）で精製することにより、表題の化合物を得た。

[0165] 得られた化合物について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ測定、赤外分光法による赤外吸収（ＩＲ）スペクトル測定、及び、粘度測定を行った。それら結果は以下の通りである。

[0166] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．８０－０．９５（ｍ，１２Ｈ），１．００－１．７０（ｍ，２２Ｈ），１．９０－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．４５（ｍ，４Ｈ），３．６４（ｓ，６Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），５．０７（ｂｒｓ，１Ｈ）

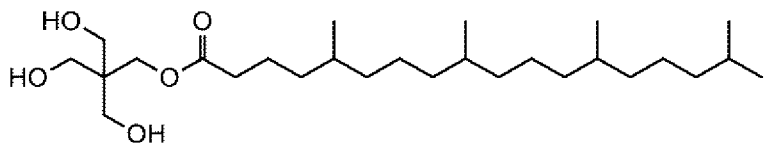
ＩＲスペクトル（ＮａＣｌ薄膜法）：３３８７，２９２６，２８６６，１７３９，１４６１，１３７８，１２６７，１１３９，１０５１

粘度：１．７Ｐａ・ｓ

[0167] 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を、Ｃ２２ペンタエリスリトールエステルとも称する。

[0168] （１３）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の合成

[0169] [化21]



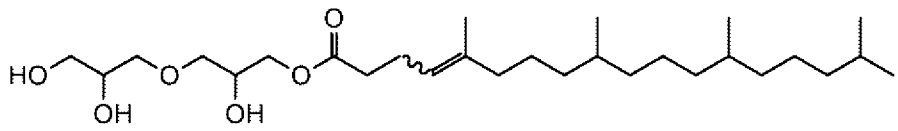
[0170] ペンタエリスリトール３．８１ｇ、ピリジン２．２１ｇ、乾燥ＤＭＦ１２０ｍＬを混合し加熱溶解させた。室温まで冷却し、モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）エリスリトール（１１）の合成工程において得られた５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカン酸クロリド５ｇを塩化メチレン５ｍＬに溶解した溶液を滴下し、滴下後１時間室温で撹拌した。得られた反応液に塩化メチレン１００ｍＬを加え、飽和食塩水で３回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有するモノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）ペンタエリスリトールを２．５０ｇ得た。ＨＰＬＣ分析による本品の純度は、９９．５％以上であった。またＮＭＲ測定の結果は以下の通りであった。

[0171] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（２７０ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．８－０．９（ｍ，１５Ｈ），１．０－１．７（ｍ，２６Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｂｒｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ）

[0172] 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を、飽和Ｃ２２ペンタエリスリトールエステルとも称する。

[0173] （１４）モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）ジグリセロールの合成

[0174] [化22]




[0175] ６０～７０ｍｍＨｇの減圧かつ窒素気流下、ジグリセロール２５９ｇ（１．５６ｍｏｌ）及び炭酸カリウム１．５８ｇ（１．１５ｍｍｏｌ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７００ｍＬ）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１９９ｇ（０．５６４ｍｏｌ）を徐々に滴下した。同一温度で１０時間撹拌した後、７５℃

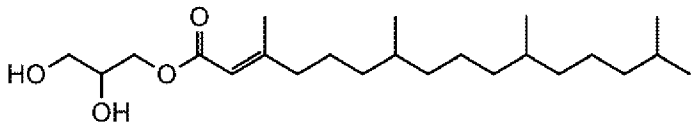
でギ酸を添加しｐＨを４に調整した。得られた溶液を減圧濃縮した後、ｔ－ブチルメチルエーテル（１．５Ｌ）で希釈し、生じた不溶物を濾別した。得られた濾液を１０％重曹水で２回洗浄した後、活性炭（８ｇ）で処理し脱色した。濾過後濃縮して得られた残渣をエタノールで溶解し、セルロースパウダーで濾過した。濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン／酢酸エチル混液）で精製することにより、表題の化合物を透明粘性液体として得た。得られた化合物について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲを測定した結果は以下の通りである。

[0176] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．８０－０．９０（ｍ，１２Ｈ），１．００－１．７０（ｍ，２２Ｈ），１．９７（ｄｄｄ，Ｊ＝６．９，７．８，１７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２０－２．４５（ｍ，４Ｈ），３．５０－４．１０（ｍ，８Ｈ），４．１０－４．２５（ｍ，２Ｈ），５．０８（ｄｄ，Ｊ＝６．６，６．６Ｈｚ，１Ｈ）

[0177] 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、Ｃ２２ジグリセリンエステルとも称する。

[0178] （１５）モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）グリセロールの合成

[0179] [化23]




[0180] グリセロール０．５７ｇ（６．２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム０．８５ｇ（６．２ｍｍｏｌ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）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１．０ｇ（３．１ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した。１００℃で１２時間撹拌した後、反応液に１Ｍ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（移動相：酢

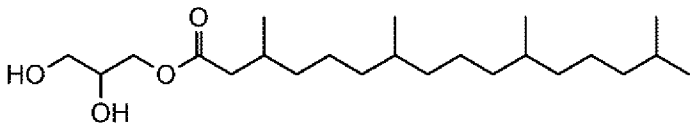
酸エチル／ヘキサン混液）で精製することにより、表題の化合物４５９ｍｇ（収率３５％）を無色粘体として得た。得られた化合物について、$^1$Ｈ－ＮＭＲ測定を行った結果は以下の通りである。

[0181] $^1$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$，ＴＭＳ）δ：０．８０－０．９５（ｍ，１２Ｈ），１．００－１．８０（ｍ，１９Ｈ），１．９０－２．２０（ｍ，５Ｈ），３．５０－４．００（ｍ，３Ｈ），４．１０－４．３０（ｍ，２Ｈ），５．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）

[0182] モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）グリセロールを、Ｃ２０グリセリンエステル、又はフィテン酸グリセリルとも称する。

[0183] （１６）モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカノイル）グリセロールの合成

[0184] [化24]




[0185] 窒素雰囲気下、Ｃ２０グリセリンエステル２．５２ｇ（６．１０ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１５ｍＬ）溶液に５％パラジウム炭素０．２６ｇを添加した。系内の窒素を水素で置換した後、常圧水素雰囲気下、室温で１日間撹拌した。系内の水素を窒素で置換した後、５％パラジウム炭素をろ別した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：酢酸エチル）で精製することにより、表題の化合物２．５０ｇ（収率９９％）を無色透明液体として得た。得られた化合物について、$^1$Ｈ－ＮＭＲを測定した結果は以下の通りである。

[0186] $^1$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$，ＴＭＳ）δ：０．８－０．９（ｍ，１２Ｈ），０．９－１．０（ｍ，３Ｈ），１．０－２．０（ｍ，２２Ｈ），２．１－２．４（ｍ，２Ｈ），３．４－４．０（ｍ，３Ｈ），４．０５－４．２５（ｍ，２Ｈ）

[0187] モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカノイル）グリセロールを、飽和Ｃ２０グリセリンエステル、又はフィタン酸グリセリルとも称する。

[0188] ［実施例２］ 前駆体製剤の調製、ゲル形成試験、及び、液晶構造の解析（１）

後掲の表１に示す配合比に従って、自己組織化脂質（以下、ＳＯＬとも称する；表中では略称ＳＯＬを使用）である実施例１で合成した炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物（イソプレノイド型脂質）、リン脂質（ＳＰＣ）として大豆ホスファチジルコリン（ＬＩＰＯＩＤ Ｓ１００、リポイド社。以下及び表中では略称ＳＰＣも使用）、油分、及びアルコールを混合した。なお自己組織化脂質（ＳＯＬ）は単独で水と混合したときにゲルを形成可能な脂質である。なお表中の「ＥｔＯＨ」はエタノール、「ＰＧ」はプロピレングリコールである（表１～５、８～１２について同じ）。一部の製剤では、界面活性剤であるＰ８０（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（２０Ｅ．Ｏ．）、ＮＩＫＫＯＬ ＴＯ－１０ＭＶ、日光ケミカルズ株式会社）、水溶性高分子であるＨＰＣ（ヒドロキシプロピルセルロース、ＨＰＣ－ＳＳＬ、日本曹達株式会社）をさらに加えた。得られた混合物を４０℃以下の水浴中で溶解することによって、表１に示すＮｏ．１～６１の前駆体製剤を調製した。

[0189] また、リン脂質として、ＳＰＣの代わりに、ＥＰＣ（ホスファチジルコリン、卵黄由来、１６３－２１１８１、富士フィルム和光純薬株式会社）、ＤＭＰＣ（ジミリストイルホスファチジルコリン、ＣＯＡＴＳＯＭＥ ＭＣ－４０４０、日油株式会社）、又はＤＰＰＣ（ジパルミトイルホスファチジルコリン、ＣＯＡＴＳＯＭＥ ＭＣ－６０６０、日油株式会社）を用いて、表２に示す配合比に従って、上記と同様にして、Ｎｏ．６２～６４の前駆体製剤を調製した。

[0190] さらに、炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物の代わりに、実施例１で合成した炭素数１７のイソプレノイド型脂肪鎖を有す

る両親媒性化合物、又は直鎖状オレイン酸を脂肪鎖として有するグリセリルモノオレート（リケマールＸＯ－１００、日油株式会社）を用いて、あるいは、イソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を用いずに、表３に示す配合比に従って、上記と同様にして、Ｎｏ．６５～７５の前駆体製剤を調製した。

[0191] このようにして得たＮｏ．１～７５の前駆体製剤について、ゲル形成試験を行った。各前駆体製剤の一部（１００～３００ｍｇ程度）を、バイアル中の過剰な水性媒体（Ｎｏ．１～６１及び６４～７５では注射用水、Ｎｏ．６２、６３ではｐＨ　７．４のリン酸緩衝生理食塩液（ＰＢＳ）を０．５～２ｍＬ程度）に対して添加し、室温（２５℃）で薬匙及び／又はボルテックスミキサーによって混合操作を行った。その結果、Ｎｏ．１～７５の全ての前駆体製剤において、過剰な水性媒体中に分離した、外観上は無色透明～白濁のゲル状組成物が得られた。

[0192] Ｎｏ．１～７０の前駆体製剤から得られたゲル状組成物は、そのままピンホールスリットに埋め込み、小角Ｘ線散乱（ＳＡＸＳ）装置（リガク社製、Ｎａｎｏ－Ｖｉｅｗｅｒ）を用いて小角Ｘ線散乱回折測定を行うことによって、非ラメラ液晶構造を解析した。

[0193] 得られた液晶相、及び、最も小角側に位置するピークの散乱ベクトル値ｑ１［ｎｍ－１］を表１～３に示した。なお、ＨＩＩは逆ヘキサゴナル液晶、Ｐｎ３ｍは結晶学的空間群Ｐｎ３ｍに属する逆キュービック液晶、Ｉｍ３ｍは結晶学的空間群Ｉｍ３ｍに属する逆キュービック液晶、Ｆｄ３ｍは結晶学的空間群Ｆｄ３ｍに属する逆キュービック液晶を意味する。ゲル状組成物によっては、同一の液晶相で２つの大きさ（散乱ベクトル値ｑ１）を有するゲル組成物や異なる２種類の液晶相を有するゲル組成物も存在した。

[0194] 表１、２に示したように、実施例１で合成したＳＯＬである炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を用いた場合、当該両親媒性化合物、リン脂質、及び、油分の種類を問わず、ＳＯＬ：リン脂質比（重量比）が１００：０から少なくとも３０：７０の幅広い比率において、ＳＯ

Ｌ含有前駆体製剤は非ラメラ液晶を形成することができた。また、ＳＯＬ＋リン脂質（ＳＯＬとリン脂質の合計量）：油分比（重量比）が１００：０から少なくとも２０：８０の幅広い比率においてＳＯＬ含有前駆体製剤は非ラメラ液晶を形成することができた。また、添加剤として、Ｐ８０やＨＰＣを一定量加えてもＳＯＬ含有前駆体製剤は良好に液晶ゲルを形成した。当該両親媒性化合物、リン脂質、及び油分の様々な配合によって、結晶学的空間群がＰｎ３ｍ、Ｉｍ３ｍ、又はＦｄ３ｍに属する逆キュービック液晶や逆ヘキサゴナル液晶といった多様な液晶構造が発現し、格子定数に起因するｑ１値は非常に幅広い数値を取ることが明らかとなった。

[0195] なお、リン脂質としてＳＰＣ、油分としてゴマ油（トリグリセリド）を用いた場合、ＳＯＬなしではリン脂質：油分比＝８５：１５又は７５：２５（重量比）において液晶ゲルを形成しなかったため（表には不記載）、これらの比率でゴマ油（トリグリセリド）を用いる場合にリン脂質を配合して液晶ゲルを形成させるにはＳＯＬ又はイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物（イソプレノイド型脂質）の添加が必要と思われた。

[0196]

[表1]

| 製剤No. | 使用したSOL | 組成 | | | | | | 水による液晶形成 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 脂質及び油分 | | | 添加物[%] | アルコール | | SAXS | |
| | | SOL+SPC+油分[%] | SOL:SPC[重量比] | (SOL+SPC):油分[重量比]* | | EtOH[%] | PG[%] | 液晶相 | q1 [nm-1] |
| 1 | C22グリセリンエステル | 85 | 100:0 | 100:0 | | 10 | 5 | HII | 1.43 |
| 2 | | 92.6 | 80:20 | 100:0 | | 7.4 | | HII | 1.29 |
| 3 | | 92.6 | 60:40 | 100:0 | | 7.4 | | HII | 1.14 |
| 4 | | 92.6 | 40:60 | 100:0 | | 7.4 | | Pn3m | 0.77 |
| 5 | | 85 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | | 10 | 5 | HII | 0.82 |
| 6 | | 80.75 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | P80 4.25% | 10 | 5 | HII | 0.71 |
| 7 | 飽和C22グリセリンエステル | 92.6 | 60:40 | 100:0 | | 7.4 | | HII | 1.08 |
| 8 | | 92.6 | 40:60 | 100:0 | | 7.4 | | Pn3m | 0.59 |
| 9 | ゲラニルゲラニル酢酸グリセリル | 92.6 | 100:0 | 100:0 | | 7.4 | | HII | 1.52 |
| 10 | | 92.6 | 40:60 | 100:0 | | 7.4 | | Pn3m | 0.72 |
| 11 | 飽和C22エリスリトールエステル | 92.6 | 60:40 | 100:0 | | 7.4 | | Im3m | 0.35 |
| 12 | | 92.6 | 60:40 | 90:10 ダイズ油 | | 7.4 | | HII | 0.76 |
| 13 | C22ペンタエリスリトールエステル | 92.6 | 100:0 | 100:0 | | 7.4 | | Pn3m+Im3m | 0.79+0.62 |
| 14 | | 92.6 | 80:20 | 100:0 | | 7.4 | | Im3m | 0.57 |
| 15 | | 92.6 | 60:40 | 100:0 | | 7.4 | | Im3m | 0.46 |
| 16 | | 92.6 | 50:50 | 100:0 | | 7.4 | | Im3m | 0.32 |
| 17 | | 85 | 60:40 | 90:10 ゴマ油 | | 10 | 5 | Pn3m | 0.79 |
| 18 | | 80.75 | 60:40 | 90:10 ゴマ油 | P80 4.25% | 10 | 5 | Pn3m | 0.69 |
| 19 | 飽和C22ペンタエリスリトールエステル | 85 | 60:40 | 90:10 ゴマ油 | | 10 | 5 | Pn3m | 0.74 |
| 20 | C22ジグリセリンエステル | 85 | 40:60 | 85:15 IPM | | 10 | 5 | HII | 0.69 |
| 21 | | 85 | 40:60 | 85:15<br>酢酸トコフェロール | | 10 | 5 | HII<br>(サイズ2種) | 0.65+(小)0.54 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22 | C22ソルビタンエステル画分 | 92.6 | 100:0 | 100:0 | | 7.4 | | HII | 1.36 |
| 23 | | 92.6 | 70:30 | 100:0 | | 7.4 | | HII | 1.17 |
| 24 | | 92.6 | 50:50 | 100:0 | | 7.4 | | Pn3m+HII | 0.81+1.06 |
| 25 | | 92.6 | 40:60 | 100:0 | | 7.4 | | Pn3m | 0.74 |
| 26 | | 93.7 | 70:30 | 90:10 ゴマ油 | | 6.3 | | HII | 1.20 |
| 27 | | 93.7 | 70:30 | 85:15 ゴマ油 | | 6.3 | | Fd3m | 0.57 |
| 28 | | 93.7 | 60:40 | 90:10 ゴマ油 | | 6.3 | | HII | 1.15 |
| 29 | | 93.7 | 50:50 | 80:20 ゴマ油 | | 6.3 | | HII | 0.99 |
| 30 | | 93.7 | 50:50 | 60:40 ゴマ油 | | 6.3 | | HII | 0.96 |
| 31 | | 85 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | | 10 | 5 | HII | 0.80 |
| 32 | | 84 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | HPC 1% | 10 | 5 | HII | 0.80 |
| 33 | | 80.75 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | P80 4.25% | 10 | 5 | HII | 0.72 |
| 34 | | 79.75 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | HPC 1%<br>P80 4.25% | 10 | 5 | HII | 0.72 |
| 35 | | 92.6 | 40:60 | 70:30 ゴマ油 | | 7.4 | | HII | 0.77 |
| 36 | | 92.6 | 40:60 | 50:50 ゴマ油 | | 7.4 | | HII | 0.74 |
| 37 | | 92.6 | 40:60 | 20:80 ゴマ油 | | 7.4 | | HII | 0.68 |
| 38 | | 85 | 30:70 | 85:15 ゴマ油 | | 10 | 5 | Pn3m+HII | 0.55+0.68 |
| 39 | | 93.7 | 70:30 | 90:10 スクアレン | | 6.3 | | HII | 1.16 |
| 40 | | 93.7 | 70:30 | 70:30 スクアレン | | 6.3 | | Fd3m | 0.55 |
| 41 | | 93.7 | 50:50 | 85:15 スクアレン | | 6.3 | | HII | 0.93 |
| 42 | | 93.7 | 70:30 | 90:10 スクワラン | | 6.3 | | HII | 1.16 |
| 43 | | 93.7 | 70:30 | 85:15 IPM | | 6.3 | | Fd3m | 0.62 |
| 44 | | 93.7 | 70:30 | 90:10<br>酢酸トコフェロール | | 6.3 | | HII | 1.21 |
| 45 | | 93.7 | 70:30 | 80:20<br>酢酸トコフェロール | | 6.3 | | Fd3m | 0.58 |
| 46 | | 93.7 | 50:50 | 85:15<br>酢酸トコフェロール | | 6.3 | | HII | 1.07 |
| 47 | | 93.7 | 50:50 | 70:30<br>酢酸トコフェロール | | 6.3 | | Fd3m | 0.49 |
| 48 | | 92.6 | 40:60 | 93.2:6.8 コレステロール | | 7.4 | | HII | 1.03 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 49 | 高純度C22ソルビタンエステル | 92.6 | 100:0 | 100:0 | | 7.4 | | Pn3m | 0.69 |
| 50 | | 92.6 | 60:40 | 90:10 ゴマ油 | | 7.4 | | Pn3m | 0.72 |
| 51 | | 92.6 | 50:50 | 80:20 ゴマ油 | | 7.4 | | Pn3m | 0.63 |
| 52 | 飽和C22ソルビタンエステル画分 | 92.6 | 100:0 | 100:0 | | 7.4 | | HII | 1.32 |
| 53 | | 92.6 | 90:10 | 100:0 | | 7.4 | | HII | 1.25 |
| 54 | | 92.6 | 70:30 | 100:0 | | 7.4 | | HII | 1.13 |
| 55 | | 92.6 | 60:40 | 100:0 | | 7.4 | | HII | 1.06 |
| 56 | | 92.6 | 50:50 | 100:0 | | 7.4 | | Pn3m+HII | 0.81+1.02 |
| 57 | | 92.6 | 40:60 | 100:0 | | 7.4 | | Pn3m+HII | 0.63+0.98 |
| 58 | | 85 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | | 10 | 5 | HII | 0.74 |
| 59 | | 80.75 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | P80 4.25% | 10 | 5 | HII | 0.68 |
| 60 | C22イソソルバイドエステル | 92.6 | 100:0 | 100:0 | | 7.4 | | HII | 1.58 |
| 61 | | 85 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | | 10 | 5 | HII | 0.74 |

*使用した油分を重量比の後ろに記載した。

[0197]

[表2]

| 製剤No. | 組成 | | | | | | PBS又は水による液晶形成 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 使用したSOL | 脂質及び油分 | | | 添加物[%] | アルコール | SAXS | | |
| | | SOL+リン脂質+油分[%] | SOL:リン脂質[重量比]* | (SOL+リン脂質):油分[重量比] | | EtOH[%] | 液晶相 | q1 [nm-1] | |
| 62 | C22グリセリンエステル | 88 | 70:30 DMPC | 100:0 | P80 2% | 10 | HII | 1.11 | |
| 63 | | 88 | 60:40 DPPC | 100:0 | P80 2% | 10 | HII | 1.05 | |
| 64 | 飽和C22ソルビタンエステル画分 | 92.6 | 60:40 EPC | 100:0 | | 7.4 | HII | 1.03 | |

*使用したリン脂質を重量比の後ろに記載した。

[0198]

[表3]

| 製剤No. | 組成 | | | | | | | 水による液晶形成 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 使用したSOL | 脂質及び油分 | | | 添加物[%] | アルコール | | SAXS | | |
| | | SOL+SPC+油分[%] | SOL:SPC[重量比] | (SOL+SPC):油分[重量比]* | | EtOH[%] | PG[%] | 液晶相 | q1 [nm-1] | |
| 65 | C17グリセリンエステル | 85 | 100:0 | 100:0 | | 10 | 5 | Pn3m | 1.31 | |
| 66 | | 85 | 60:40 | 85:15 ゴマ油 | | 10 | 5 | HII | 1.17 | |
| 67 | | 85 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | | 10 | 5 | HII | 0.82 | |
| 68 | C17ソルビタンエステル画分 | 85 | 100:0 | 100:0 | | 10 | 5 | HII | 1.61 | |
| 69 | | 85 | 40:60 | 92.8:7.2 ゴマ油 | | 10 | 5 | HII | 0.93 | |
| 70 | | 85 | 40:60 | 92.8:7.2 IPM | | 10 | 5 | HII | 1.01 | |
| 71 | グリセリルモノオレート | 85 | 100:0 | 100:0 | | 10 | 5 | ゲル形成 | | |
| 72 | — | 85 | 0:100 | 35:65 GDO | | 10 | 5 | ゲル形成 | | |
| 73 | | 85 | 0:100 | 45:55 GDO | | 10 | 5 | ゲル形成 | | |
| 74 | | 85 | 0:100 | 30:70 トコフェロール | | 10 | 5 | ゲル形成 | | |
| 75 | | 85 | 0:100 | 70:30 IPM | | 10 | 5 | ゲル形成 | | |

*使用した油分を重量比の後ろに記載した。

[0199] ［実施例３］　エマルション（分散剤）の調製、及び、液晶構造の解析（１）

後掲の表４に示す配合比に従って、自己組織化脂質（表中では略称ＳＯＬを使用）である実施例１で合成した炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を

有する両親媒性化合物、リン脂質として大豆ホスファチジルコリン（ＬＩＰＯＩＤ　Ｓ１００、リポイド社。表中ではＳＰＣの略称を使用）、油分、及びアルコールを混合して、油性溶液を得た。一方、界面活性剤としてプルロニックＦ１２７（ユニルーブ(R)７０ＤＰ－９５０Ｂ、日油株式会社）と注射用水（大塚蒸留水）を混合して、プルロニック水溶液を得た。一部の製剤では、界面活性剤であるＰ８０を上記油性溶液に加えるか、又は酸化防止剤であるアスコルビン酸及び亜硫酸ナトリウムをプルロニック水溶液に加えた。このようにして調製した油性溶液とプルロニック水溶液をそれぞれ３０℃以下の水浴中で完全に溶解した後、室温で１つに混合し薬匙又はスターラーチップで撹拌して、懸濁液とした。さらに、この懸濁液を高圧ホモジナイザー（スターバストｍｉｎｉｍｏ、スギノマシン製）で分散させることによって、微粒子を含有する白色のエマルション（製剤Ｎｏ．７６～１０５）を調製した。これらエマルションは、それぞれ７～３０ｇの量で調製した。

[0200] さらに、炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物の代わりに、実施例１で合成した炭素数１７若しくは２０のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物、直鎖状オレイン酸を脂肪鎖として有するモノオレイン酸ソルビタン（ＮＩＫＫＯＬ　ＳＯ－１０Ｖ、日光ケミカルズ株式会社）、又は精製モノオレイン酸ソルビタン（ＮＩＫＫＯＬ　ＳＯ－１０Ｖからオレイン酸、ジオレイン酸ソルビタンなどの低極性成分をシリカゲルカラム精製によって除去したもの）を用いて、あるいは、ＳＯＬを用いずに、表５に示す配合比に従って、上記と同様にして、製剤Ｎｏ．１０６～１１６のエマルションを調製した。

[0201] このようにして得た製剤Ｎｏ．７６～１１６のエマルションについて、ＮＡＮＯ　Ｖｉｅｗｅｒナノスケールエックス線構造評価装置（Ｒｉｇａｋｕ製）を使用して、小角エックス線散乱（ＳＡＸＳ）による構造解析を行った。各エマルションを大気圧下にてキャピラリーに導入し、減圧状態の装置内で測定（試料自体は大気圧下）した。製剤Ｎｏ．７６、７７、８１～８６、８８、８９、９２～１０３、１０５～１０９、及び１１５のエマルションか

ら得られた散乱強度分布では、少なくとも２本の散乱ピークが観測された。ピークの比は逆ヘキサゴナル液晶に特有の比１：√３：２を示したことから、それらのエマルションは逆ヘキサゴナル液晶の微粒子が水相に分散した液晶エマルション（ヘキサソーム）であることが示された。そのうち、製剤Ｎｏ．７７、８３～８６、８８、８９、９２、１０３、及び１０５のエマルションから得られた散乱強度分布には、逆ヘキサゴナル液晶に特有の散乱ピークとともに、ブロードな散乱ピークが観測され、それらのエマルションはスポンジ相（Ｌ３相）を含む液晶エマルションであると考えられた。製剤Ｎｏ．７９、８７、９０、９１、１０４、及び１１０～１１４のエマルションから得られた散乱強度分布では、ブロードな散乱ピークが観測され、それらのエマルションはスポンジ相（Ｌ３相）の微粒子が水相に分散した液晶エマルションであると考えられた。製剤Ｎｏ．７８のエマルションから得られた散乱強度分布では、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Ｉｍ３ｍに属するキュービック液晶に特有の比√２：√４：√６を示したことから、そのエマルションは結晶学的空間群Ｉｍ３ｍに属するキュービック液晶の微粒子が水相に分散した液晶エマルションであることが示された。さらに、製剤Ｎｏ．８０及び１１６のエマルションから得られた散乱強度分布では、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Ｆｄ３ｍに属するキュービック液晶に特有の比√３：√８：√１１：√１２：√１６：√１９を示したことから、そのエマルションは結晶学的空間群Ｆｄ３ｍに属するキュービック液晶の微粒子が水相に分散した液晶エマルションであることが示された。

[0202] ＳＯＬである実施例１で合成した炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を用いた場合、実施例２に示した前駆体製剤から得られる液晶ゲル及び流動物と同様に、表４に示す幅広いＳＯＬ：リン脂質比及びＳＯＬ＋リン脂質：油分比において、非ラメラ液晶を有する液晶エマルションを調製することができた。また、添加剤として、Ｐ８０や酸化防止剤を一定量加えても良好に液晶エマルションを調製することができた。

[0203] [表4]

| 製剤No. | 使用したSOL | 組成 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 脂質及び油分 | | | 添加物 [%] | アルコール | | プルロニック F127 [%] | 注射用水 [%] |
| | | SOL+SPC+油分[%] | SOL:SPC [重量比] | (SOL+SPC):油分 [重量比]* | | EtOH [%] | PG [%] | | |
| 76 | C22グリセリンエステル | 27.5 | 100:0 | 91:9 IPM | | 2 | | 6.25 | 64.25 |
| 77 | | 25 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | | 2 | | 5.5 | 67.5 |
| 78 | C22ペンタエリスリトールエステル | 20 | 100:0 | 100:0 | | 4 | | 4.4 | 71.6 |
| 79 | | 20 | 50:50 | 85:15 ゴマ油 | | 4 | | 4.4 | 71.6 |
| 80 | C22ソルビタンエステル画分 | 25 | 100:0 | 90:10 IPM | | 2 | | 5.5 | 67.5 |
| 81 | | 25 | 90:10 | 100:0 | | 2 | | 5.5 | 67.5 |
| 82 | | 25 | 70:30 | 100:0 | | 2 | | 5.5 | 67.5 |
| 83 | | 25 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | | 2 | | 4.125 | 68.875 |
| 84 | | 25 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | | 2 | | 5.5 | 67.5 |
| 85 | | 25 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | | 2 | | 6.875 | 66.125 |
| 86 | | 30 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | | 2 | | 6.6 | 61.4 |
| 87 | | 25 | 40:60 | 70:30 ゴマ油 | | 2 | | 5.5 | 67.5 |
| 88 | | 21 | 30:70 | 85:15 ゴマ油 | | 2 | | 4.62 | 72.38 |
| 89 | | 21 | 30:70 | 85:15 ゴマ油 | | 4 | | 4.62 | 70.38 |
| 90 | | 21 | 30:70 | 85:15 ゴマ油 | | 2 | 3 | 4.62 | 69.38 |
| 91 | | 21 | 30:70 | 85:15 ゴマ油 | P80 1% | 2 | | 4.62 | 71.38 |
| 92 | | 21 | 30:70 | 85:15 ゴマ油 | アスコルビン酸 0.1%<br>亜硫酸Na 0.05% | 2 | | 4.62 | 72.23 |
| 93 | | 25 | 40:60 | 85:15 IPM | | 2 | | 4.125 | 68.875 |
| 94 | | 25 | 40:60 | 85:15 IPM | | 2 | | 4.8125 | 68.1875 |
| 95 | | 25 | 40:60 | 85:15 IPM | | 2 | | 5.5 | 67.5 |
| 96 | | 25 | 40:60 | 70:30 IPM | | 2 | | 5.5 | 67.5 |
| 97 | | 30 | 70:30 | 90:10 スクアレン | | 2 | | 6.6 | 61.4 |
| 98 | | 25 | 40:60 | 70:30 スクアレン | | 2 | | 5.5 | 67.5 |
| 99 | | 25 | 40:60 | 85:15 酢酸トコフェロール | | 2 | | 5.5 | 67.5 |
| 100 | | 30 | 40:60 | 85:15 酢酸トコフェロール | | 2 | | 6.6 | 61.4 |
| 101 | | 25 | 40:60 | 93.2:6.8 コレステロール | | 2 | | 5.5 | 67.5 |
| 102 | 飽和C22ソルビタンエステル画分 | 20 | 70:30 | 100:0 | | 2 | | 5.5 | 67.5 |
| 103 | | 25 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | | 2 | | 5.5 | 67.5 |
| 104 | C22イソソルバイドエステル | 21 | 30:70 | 85:15 ゴマ油 | | 4 | | 4.62 | 70.38 |
| 105 | | 25 | 40:60 | 70:30 ゴマ油 | | 2 | | 5.5 | 67.5 |

*使用した油分を重量比の後ろに記載した。

[0204] [表5]

| 製剤No. | 使用したSOL | 組成 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 脂質及び油分 | | | 添加物[%] | アルコール | プルロニック | 注射用水[%] |
| | | SOL+SPC+油分[%] | SOL:SPC[重量比] | (SOL+SPC):油分[重量比]* | | EtOH[%] | F127[%] | |
| 106 | C17グリセリンエステル | 27.5 | 100:0 | 91:9 IPM | | 2 | 6.25 | 64.25 |
| 107 | C17ソルビタンエステル画分 | 25 | 40:60 | 92.8:7.2 ゴマ油 | | 2 | 5.5 | 67.5 |
| 108 | C20グリセリンエステル | 27.5 | 100:0 | 91:9 IPM | | 2 | 6.25 | 64.25 |
| 109 | 飽和C20グリセリンエステル | 27.5 | 100:0 | 91:9 IPM | | 2 | 6.25 | 64.25 |
| 110 | モノオレイン酸ソルビタン(NIKKOL SO-10V) | 25 | 40:60 | 92.8:7.2 ゴマ油 | | 2 | 5.5 | 67.5 |
| 111 | | 25 | 40:60 | 80:20 ゴマ油 | | 2 | 5.5 | 67.5 |
| 112 | | 25 | 40:60 | 60:40 ゴマ油 | | 2 | 5.5 | 67.5 |
| 113 | 精製モノオレイン酸ソルビタン | 23 | 30:70 | 85:15 ゴマ油 | | 2 | 3.795 | 71.205 |
| 114 | | 21 | 30:70 | 85:15 ゴマ油 | | 2 | 4.62 | 72.38 |
| 115 | — | 25 | 0:100 | 60:40 GDO | | 2 | 5.5 | 67.5 |
| 116 | | 25 | 0:100 | 30:70 トコフェロール | | 2 | 5.5 | 67.5 |

*使用した油分を重量比の後ろに記載した。

[0205] ［実施例４］　体内における安全性評価（１）

実施例２で調製した製剤Ｎｏ．１～６、８～１０、１２～１６、１９、２１～２４、２７、３１、３４、３８、５０、５２～５４、５７、５９、６１、６５～６７、６９、及び７１の前駆体製剤、及び実施例３で調製した製剤Ｎｏ．７６～８５、８８、８９、９１～９３、１０２、１０３、１０６、１０８、及び１０９のエマルションについて、以下のとおり、腹腔内投与によって体内における安全性を評価した。評価には８～１０週齢雌Ｗｉｓｔａｒラットを用いた。

[0206] なお、前駆体製剤は、体内投与後に非ラメラ液晶を形成してバルクのゲル状態となるため、異物反応を惹起する場合、直接目視可能なレベルの大きさで異物反応に関わる現象（白色の膿である膿瘍など）を観察することができる。なお本発明に関して生じる膿瘍は、非感染性の無菌的な異物反応に基づいて白血球などが貯留した嚢胞状組織である。一方、エマルションは、非ラメラ液晶の微粒子を含む溶液状態のため、腹腔内全体に行き渡ることができることから、組織障害が誘導される場合には、腹腔内全体における組織障害を観察することができる。さらに、エマルションでは、腹膜等を通じた血中への吸収移行性は、微粒子であるがゆえにバルクのゲル状態より速く、全身毒性（主に肝毒性）を顕著に観察しやすい。

[0207] （１）前駆体製剤の安全性評価

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３０ｍｍの腹部正中切開で開腹した。上腹部壁側腹膜に約２０ｍｍの切開を加え、完全に止血した。５－０絹糸を用いて腹膜切開部を６針で連続縫合閉鎖した。前駆体製剤約２３ｍｇ（目盛３０μＬに設定したピペッターを使用）を切開縫合創に沿って滴下・展開した。サンプル適用部位に対して、手動式簡易スプレーボトル（スプレーバイアルＮｏ．２、マルエム製）を用いて注射用水（大塚蒸留水）を噴霧した後（５プッシュ、約１８０ｍｇ）、すぐに、腹壁を２層で縫合閉鎖して手術を終了した。

[0208] 手術７日後、再度全身麻酔を施行し、開腹した。腹腔内所見を観察することで適用した前駆体製剤の安全性を評価した。

[0209] 炭素数やイソプレノイド型脂肪鎖か直鎖状脂肪鎖かを問わず、リン脂質を含まないか又は含有量が少ない製剤Ｎｏ．１、２、９、１３、１４、２２、５２、５３、６５、６６、及び７１の前駆体製剤においては、形成したゲルを取り囲むように発生した膿瘍が確認された。この膿瘍は、感染とは無関係な白血球浸潤であり、投与した前駆体製剤に対する異物反応によって生じた白色の膿であった。生じた膿瘍を示す写真の例を図１に示す（図１Ａ～Ｃ：製剤Ｎｏ．１の前駆体製剤を適用；図１Ｄ：製剤Ｎｏ．７１の前駆体製剤を適用）。図１Ａ～Ｄ中の矢印は膿瘍を指す。

[0210] 一方、一定量以上のリン脂質を含むＮｏ．３～６、８、１０、１２、１５、１６、１９、２１、２３、２４、２７、３１、３４、３８、５０、５４、５７、５９、６１、６７、及び６９の前駆体製剤においては、膿瘍を含め副作用に関連した腹腔内所見は一切認められなかった。

[0211] Ｃ１７グリセリンエステルを含み、リン脂質を含まないＮｏ．６５の前駆体製剤においては、上述した膿瘍だけでなく、肝臓のわずかな肥大化、及び、肝臓と大網との癒着が観察された。

[0212] 以上の結果から、実施例２で調製した前駆体製剤において、油分、界面活性剤、及び水溶性高分子の有無を問わず、一定量以上のリン脂質を含むことによって、異物反応やそれに起因した副作用は生じないことが明らかとなった。特に、Ｃ２２ソルビタンエステル又は飽和Ｃ２２ソルビタンエステルを用いた場合、ＳＯＬ：リン脂質比でリン脂質を少なくとも３０％含む製剤では異物反応を含む副作用は全く生じなかった。

[0213] このように、実施例１で合成した炭素数１７及び２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物にリン脂質を加えることによって、その前駆体製剤の安全性が高まることが確認された。また炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を用いた製剤はより高用量でも副作用を生じにくいと考えられた。

[0214] （２）エマルションの安全性評価

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、実施例３で調製した一定量のエマルションを２６Ｇの針を備えたシリンジ（テルモシリンジ１ｍＬ）を用いて腹腔内に投与した。また、粘性が高く２６Ｇの針の通過が困難なエマルションの場合は、一定量のエマルションを針なしのシリンジ（テルモシリンジ１ｍＬ）を用いて、約１ｃｍの腹部正中切開による開腹部位から腹腔内に投与した。投与後、腹壁を２層で縫合閉鎖して手術を終了した。

[0215] 手術７日後、再度全身麻酔を施行し、開腹した。腹腔内所見を観察することで適用したエマルションの安全性を評価した。

[0216] その結果、炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を含み、かつ、リン脂質を含まないか又は含有量が少ない製剤Ｎｏ．７６、７８、８０、及び８１のエマルションにおいて、副作用に関連した所見が見られた。例えば、Ｃ２２グリセリンエステルを含み、かつ、リン脂質を含まない製剤Ｎｏ．７６のエマルションにおいて、投与量３６０μＬでは３例中１例でわずかな腹水が観察され、投与量７２０μＬでは３例中１例が３日後に死亡し、残り２例で肝臓のわずかな肥大化が観察された。また、炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性脂質として、Ｃ２２ペンタエリスリトールエステル、又はＣ２２ソルビタンエステルを含み、リン脂質を含まないか又は含有量が少ない製剤Ｎｏ．７８、８０、及び８１のエマルションにおいても、Ｃ２２グリセリンエステルを用いたＮｏ．７６のエマルションと同様な程度のわずかな肝肥大、及び／又は肝臓周辺の癒着が観察された。

[0217] 炭素数２０のイソプレノイド型脂肪鎖を有するＣ２０グリセリンエステル又は飽和Ｃ２０グリセリンエステルを含み、かつ、リン脂質を含まない製剤Ｎｏ．１０８及び１０９のエマルションにおいても、副作用に関連した所見が見られた。例えば、Ｃ２０グリセリンエステルを含み、かつ、リン脂質を含まない製剤Ｎｏ．１０８のエマルションにおいては、投与量２２０μＬで３例中３例が１日後に死亡した。飽和Ｃ２０グリセリンエステルを含み、かつ、リン脂質を含まない製剤Ｎｏ．１０９のエマルションにおいても、投与

量２２０μＬで３例中１例が３日後に死亡し、残り２例で腹水、肝臓の肥大化、肝臓周辺の癒着、肝臓表面の白色化など、複数の副作用に関連した所見が観察された。仮にリン脂質を配合しても、Ｃ２０グリセリンエステル又は飽和Ｃ２０グリセリンエステルを用いたエマルションの安全性は明らかに低いことが示された。一方、炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を含み、かつ、リン脂質を一定量以上含む製剤Ｎｏ．７７、７９、８２～８５、８８、８９、９１～９３、１０２、及び１０３のエマルションにおいては、少なくとも投与量７２０μＬでも、腹腔内全体に渡って副作用に関連した所見は見られなかった。例えば、製剤Ｎｏ．８２及び１０２のエマルションにおけるＳＯＬ：リン脂質比は７０：３０である。なお、７２０μＬのエマルションに含まれる脂質（ＳＯＬ及びリン脂質）と油分の合計重量は、製剤Ｎｏ．７７、８２～８５、９３、及び１０３で０．１８ｇ、製剤Ｎｏ．８８、８９、９１、及び９２で０．１５ｇ、製剤Ｎｏ．７９及び１０２で０．１４ｇであり、ヒトへの投与量に換算すると、それぞれ６０ｇ、５０ｇ、４８ｇに相当する（ラット体重１５０ｇ、ヒト体重５０ｋｇと仮定した場合）。

[0218] 炭素数１７のイソプレノイド型脂肪鎖を有するＣ１７グリセリンエステルを含み、かつ、リン脂質を含まない製剤Ｎｏ．１０６のエマルションにおいては、投与量７２μＬから副作用に関連した所見が見られ始め、投与量２２０μＬでは３例中３例で肝肥大と肝臓周辺の癒着、うち１例ではわずかな腹水が観察され、投与量７２０μＬでは３例中３例が１日後に死亡した。Ｃ１７グリセリンエステルを用いたエマルションは、リン脂質を含まない場合、炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を用いたエマルションよりも、肝臓への副作用が強いことが明らかとなった。

[0219] 以上の結果から、実施例３で調製したエマルションにおいて、油分、界面活性剤、及び抗酸化剤の有無を問わず、一定量以上のリン脂質を含むことによって、安全性が高まることが明らかとなった。その傾向は、炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を用いたエマルションで顕

著であり、高投与量であっても極めて安全であった。炭素数２０のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性脂質を用いたエマルションは、炭素数１７又は２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を用いたエマルションと比較して体内適用時の安全性に優位性はなかった。

[0220] なお、リン脂質を含まずに、本実施例で例示した油分、界面活性剤、抗酸化剤、及び水溶性高分子（ＨＰＣ）からなる群から選択される添加物を添加した製剤は、それらを添加しない製剤と比較して、安全性が改善することはなかった。

[0221] ＳＯＬとしてグリセリルモノオレートを用いた場合、負電荷を有する界面活性剤として知られるシトレム（例えば、Ｄａｎｉｓｃｏ Ａ／Ｓ社（デンマーク）よりＧｒｉｎｄｓｔｅｄ(R) Ｃｉｔｒｅｍ ＬＲ１０、ＢＣ－ＦＳＳＧなどが市販される）を添加すると安全性が向上するという報告（例えば、非特許文献２）がある。しかし、Ｃ１７グリセリンエステルを含む製剤Ｎｏ．１０６のＣ１７グリセリンエステルをＣ１７グリセリンエステル：シトレム比が８０：２０、６０：４０、又は４０：６０の混合物に置き換えたエマルションで上述した安全性評価を実施したところ、いずれも製剤Ｎｏ．１０６のエマルションと同等の副作用に関連した所見が観察された。また、Ｃ１７グリセリンエステル：シトレム比が６０：４０の前駆体製剤で安全性を評価した場合も、リン脂質を含まないＮｏ．６５の前駆体製剤と同様の副作用に関連した所見が観察された。したがって、シトレムの添加によって、本願発明に係るイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性脂質を用いた製剤の安全性が改善することはないことが示された。

[0222] 以上の結果から、剤型（例えば、前駆体製剤、エマルション）を問わず、リン脂質を一定量以上含む、イソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を含む製剤は、安全性が高いことが明らかとなった。特に、炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を含む製剤は、リン脂質を含まない場合には副作用が生じるリスクが高いが、リン脂質を一定量以上含むことによって、極めて安全性が高くなり、高投与量であっても体内に安全

に使用できることが証明された。

[0223] ［実施例５］　エマルションの粒子径、及び、その安定性評価（１）

実施例３で調製した、リン脂質を含む製剤Ｎｏ．７７、７９、８１～１０５、１０７、及び１１０～１１６のエマルションに対して、ゼータサイザーＮａｎｏ－ＺＳ（マルバーン製）を使用して、動的光散乱法により粒子径分布を測定した。測定サンプルは、調製直後（室温で２日以内）又は室温で一定期間経過後の各エマルションを蒸留水で２００倍希釈することにより調製した。表６に、各測定サンプルから得られた平均粒子径（ｎｍ）（Ｚ－Ａｖｅｒａｇｅ）、室温で一定期間経過したエマルションについては調製日からの経過期間、及び、その平均粒子径の変化量（ｎｍ）（一定期間経過後のエマルションの平均粒子径－調製直後のエマルションの平均粒子径）を示す。

[0224] 室温での経時的安定性に関して、実施例１で合成した炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を用いた製剤Ｎｏ．８３、８４、８６～８８、９２、９４、９５、及び９８～１００のエマルションでは、長期に渡って平均粒子径はほとんど変化しなかった。なお、それら外観もほとんど変化しなかった。

[0225] それに対して、直鎖状オレイン酸を脂肪鎖として有するモノオレイン酸ソルビタン（ＮＩＫＫＯＬ　ＳＯ－１０Ｖ）又は精製モノオレイン酸ソルビタンを用いたＮｏ．１１０～１１４のエマルションでは、平均粒子径は大きく上昇した。なお、それらの外観は白色が強くなり、明らかに凝集塊が発生しているサンプルもあった。このように、モノオレイン酸ソルビタンを含む製剤は、モノオレイン酸ソルビタンの純度にかかわらず、不安定であった。

[0226] よって、炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物とリン脂質を含むエマルションは、直鎖状オレイン酸を脂肪鎖として有する両親媒性化合物とリン脂質を用いたエマルションより、経時的安定性が格段に優れることが明らかとなった。

[0227]

[表6]

| 製剤No. | 調製直後の粒子径 | 室温で一定期間経過後の粒子径 | | |
|---|---|---|---|---|
| | 平均粒子径(nm) | 平均粒子径(nm) | 経過期間 | 変化量(nm) |
| 77 | 133 | | | |
| 79 | 95 | | | |
| 81 | 149 | | | |
| 82 | 135 | | | |
| 83 | 145 | 143 | 5.5ヵ月 | -2 |
| 84 | 136 | 138 | 12ヵ月 | 2 |
| 85 | 109 | | | |
| 86 | 127 | 128 | 12ヵ月 | 1 |
| 87 | 105 | 109 | 9ヵ月 | 4 |
| 88 | 115 | 113 | 3.5ヵ月 | -2 |
| 89 | 103 | | | |
| 90 | 87 | | | |
| 91 | 89 | | | |
| 92 | 97 | 105 | 6.5ヵ月 | 8 |
| 93 | 128 | | | |
| 94 | 113 | 116 | 6ヵ月 | 3 |
| 95 | 110 | 108 | 8ヵ月 | -2 |
| 96 | 108 | | | |
| 97 | 147 | | | |
| 98 | 119 | 124 | 1.5ヵ月 | 5 |
| 99 | 144 | 148 | 6.5ヵ月 | 4 |
| 100 | 122 | 122 | 4ヵ月 | 0 |
| 101 | 115 | | | |
| 102 | 201 | | | |
| 103 | 141 | | | |
| 104 | 93 | | | |
| 105 | 101 | | | |
| 107 | 117 | | | |
| 110 | 112 | 181 | 8ヵ月 | 69 |
| 111 | 107 | 169 | 7ヵ月 | 62 |
| 112 | 114 | 219 | 7ヵ月 | 105 |
| 113 | 128 | 146 | 1ヵ月 | 18 |
| 114 | 123 | 144 | 1週間 | 21 |
| 115 | 139 | | | |
| 116 | 213 | | | |

[0228] ［実施例６］　噴霧性能の確認

実施例３で調製した、炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物とリン脂質を含む製剤Ｎｏ．７７、７９、８１～８４、８７～９０、９２～９９、及び１０１～１０５の各エマルション１～５ｍＬを、それぞれ、手動式簡易スプレーボトル（スプレーバイアルＮｏ．２、マルエム製

）に充填することによって、ポンプスプレー剤を作製した。

[0229] 上記のいずれの製剤のエマルションも霧状又は棒状でスプレー可能であり、試験面まで約２ｃｍの距離を離して１回スプレーして、エマルションが付着した範囲はいずれも略円形となった。

[0230] ［実施例７］ 癒着防止効果に関する有効性評価

１０週齢雌Ｗｉｓｔａｒラットを用いて、Ｎｏ．３１及び７２～７５の前駆体製剤、及び、Ｎｏ．８３～９７、９９～１０１、１０４、１０５、１１５、及び１１６のエマルションの癒着防止効果を評価した。

[0231] 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３０ｍｍの腹部正中切開で開腹した。左右の上腹部壁側腹膜に約２０ｍｍの切開を加え、完全に止血した。５－０絹糸を用いて左右の腹膜切開部を６針で連続縫合閉鎖した。

[0232] 続いて、腹膜右側の切開縫合部に対して、前駆体製剤の場合は約２３ｍｇ（目盛３０μＬに設定したピペッターを使用）、エマルションの場合は約７２ｍｇを滴下・展開して、縫合部を被覆した（サンプル適用側）。前駆体製剤の場合は、液晶形成を誘導するため、さらにサンプル適用部位に対して、手動式簡易スプレーボトル（スプレーバイアルＮｏ．２、マルエム製）を用いて注射用水（大塚蒸留水）を噴霧した（５プッシュ、約１８０ｍｇ）。腹膜左側の切開縫合部には何も適用しなかった（非適用側／対照）。腹膜右側の切開縫合部にサンプルを適用して、すぐに、腹壁を２層で縫合閉鎖（閉腹）して手術を終了した。

[0233] 手術７日後、再度全身麻酔を施行し、開腹した。下記の癒着強度スコアリング及び癒着範囲率の定義に従って、サンプル適用側と非適用側の切開縫合部における癒着を評価した。なお、本評価において、前記の全ての製剤で副作用に関連した所見は見られなかった。

[0234] 癒着強度：

・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（組織損傷を伴わない）

・グレード２　強い牽引で剥離可能な癒着（組織損傷を伴わない）

・グレード３　強い牽引の剥離により組織損傷を伴う癒着

癒着範囲率：

約２０ｍｍの切開縫合部に対する癒着長さの割合（％）

判定：

非適用切開部に対するサンプル適用切開部の癒着範囲の割合（サンプル適用側の癒着範囲率／非適用側の癒着範囲率×１００）が、４０％以下はＡ、４１～６０％はＢ＋、６１～８０％はＢ－、８１％以上はＣ

[0235] 癒着防止効果の評価結果を表７に示す。

[0236] ＳＯＬとしてソルビタンエステルとリン脂質の両方を含むＮｏ．３１の前駆体製剤とＮｏ．８３～９７、９９～１０１、１０４、及び１０５のエマルションは、いずれも、非適用側と比較して、サンプル適用側で高い癒着防止（低減）効果を示した。一方、ＳＯＬを含まないＮｏ．７２～７５の前駆体製剤とＮｏ．１１５及び１１６のエマルションの癒着防止（低減）効果は低かった。

[0237] よって、ＳＯＬとリン脂質の両方を含む前駆体製剤及びエマルションは、腹腔内において外観上確認できる副作用がなく、癒着防止（低減）効果を有することが明らかとなった。

[0238]

[表7]

| 製剤No. | ラット数 | 非適用側 | | サンプル適用側 | | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 癒着強度 平均±標準偏差 | 癒着範囲率(%) 平均±標準偏差 | 癒着強度 平均±標準偏差 | 癒着範囲率(%) 平均±標準偏差 | |
| 31 | 3 | 2.7±0.6 | 30±17 | 0.0±0.0 | 0±0 | A |
| 72 | 3 | 3.0±0.0 | 60±36 | 3.0±0.0 | 87±23 | C |
| 73 | 3 | 3.0±0.0 | 100±0 | 3.0±0.0 | 80±20 | C |
| 74 | 3 | 3.0±0.0 | 100±0 | 2.8±0.3 | 80±35 | C |
| 75 | 3 | 2.0±1.7 | 20±17 | 2.7±0.6 | 57±42 | C |
| 83 | 5 | 1.5±1.4 | 56±52 | 1.0±1.4 | 28±44 | B+ |
| 84 | 10 | 2.1±1.2 | 54±40 | 2.0±1.4 | 24±26 | B+ |
| 85 | 5 | 2.7±0.4 | 68±28 | 2.6±0.5 | 40±37 | B+ |
| 86 | 5 | 2.2±1.3 | 58±40 | 0.4±0.9 | 2±4 | A |
| 87 | 5 | 3.0±0.1 | 82±19 | 1.2±1.6 | 24±36 | A |
| 88 | 5 | 2.8±0.4 | 68±23 | 1.0±1.4 | 12±18 | A |
| 89 | 5 | 2.8±0.4 | 78±29 | 1.2±1.6 | 12±18 | A |
| 90 | 5 | 3.0±0.0 | 66±24 | 2.2±1.3 | 30±30 | B+ |
| 91 | 5 | 2.6±0.5 | 66±47 | 1.2±1.6 | 22±30 | A |
| 92 | 5 | 2.8±0.4 | 74±17 | 2.4±1.3 | 38±33 | B+ |
| 93 | 4 | 2.5±0.6 | 68±33 | 2.2±1.5 | 35±44 | B+ |
| 94 | 5 | 3.0±0.0 | 70±16 | 1.8±1.6 | 20±21 | A |
| 95 | 5 | 2.9±0.3 | 66±36 | 1.8±1.6 | 34±36 | B+ |
| 96 | 5 | 2.2±1.3 | 50±43 | 1.8±1.6 | 30±31 | B+ |
| 97 | 5 | 2.7±0.6 | 84±18 | 2.2±1.3 | 40±34 | B+ |
| 99 | 3 | 3.0±0.0 | 73±21 | 2.0±1.7 | 37±47 | B+ |
| 100 | 5 | 3.0±0.0 | 76±34 | 2.1±1.2 | 42±38 | B+ |
| 101 | 3 | 3.0±0.0 | 67±35 | 3.0±0.0 | 40±30 | B+ |
| 104 | 5 | 2.6±0.5 | 82±11 | 1.2±1.6 | 30±41 | A |
| 105 | 5 | 2.8±0.3 | 88±16 | 2.4±1.3 | 38±37 | B+ |
| 115 | 3 | 3.0±0.0 | 73±17 | 2.0±1.7 | 53±50 | B- |
| 116 | 3 | 2.0±1.7 | 53±50 | 2.8±0.3 | 67±31 | C |

[0239] さらに、Ｗｉｓｔａｒラットの代わりにニュージーランドホワイト種ウサギ（雌、手術時１３週齢）において、ＳＯＬとリン脂質を含む上記非ラメラ液晶製剤の癒着防止効果の評価試験を行った。麻酔下においてウサギの腹部を切開後、右側腹壁上の約４×５ｃｍの腹膜及び右側内腹斜筋を切除し（ｓｉｄｅ－ｗａｌｌ切除部位）、また、ガーゼを用いて盲腸膨起６節を擦過し白熱灯下で約６０分間乾燥させ（盲腸擦過部位）、盲腸・腹膜癒着モデルを作製した。試験群ではｓｉｄｅ－ｗａｌｌ切除部位及び盲腸擦過部位に非ラメラ液晶製剤を８００μＬずつ適用し、閉腹した。対照として、生理食塩水群ではｓｉｄｅ－ｗａｌｌ切除部位及び盲腸擦過部位に生理食塩水を５ｍＬずつ適用後に閉腹した。実験期間中は毎日１回（手術日は手術前と手術後）

、個々のウサギの一般状態を観察するとともに、手術日及び解剖日に体重を測定した。術後７日にウサギを安楽死させ、開腹して製剤適用部位及び腹腔内臓器を肉眼的に観察するとともに、製剤適用部位における癒着を評価した。ラットを用いた場合と同様に癒着防止効果が示され、例えば、製剤Ｎｏ．８８等では、対照の生理食塩水群と比較して、より高い癒着防止効果が示された。いずれの製剤を投与した場合も、各動物個体の体重推移に明らかな異常は認められず、全身毒性は認められなかった。また製剤適用部位や腹腔内臓器（肝臓、脾臓等）にも異常所見（炎症、肥大化、臓器癒着等）は見られず、腹水や胸水の貯留も認められなかった。

[0240] ［実施例８］　酢酸ロイプロリドのインビトロ放出試験（１）

実施例２と同様に、後掲の表８に示す配合比に従って、自己組織化脂質（表中ではＳＯＬの略称を使用）である実施例１で合成した炭素数１７のイソプレノイド型脂肪鎖を有するＣ１７グリセリンエステル、界面活性剤であるＰ８０（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（２０Ｅ．Ｏ．））、及びエタノールを混合した後、６０℃で５分間撹拌した。得られた溶液に対して、リン脂質としてＤＭＰＣ（ジミリストイルホスファチジルコリン、ＣＯＡＴＳＯＭＥ　ＭＣ－４０４０、日油株式会社）、ＤＯＰＣ（ジオレイルホスファチジルコリン、ＣＯＡＴＳＯＭＥ　ＭＣ－８１８１、日油株式会社）、ＤＯＰＥ（ジオレイルホスファチジルエタノールアミン、ＣＯＡＴＳＯＭＥ　ＭＥ－８１８１、日油株式会社）、又はＤＯＰＧ－Ｎａ（ジオレイルホスファチジルグリセリンナトリウム、ＣＯＡＴＳＯＭＥ　ＭＧ－８１８１ＬＳ、日油株式会社）を添加し、６０℃で１時間撹拌することによって、Ｎｏ．１１７～１２０の前駆体製剤を調製した。

[0241] 大過剰のｐＨ７．４のＰＢＳにＮｏ．１１７～１２０の前駆体製剤を加えると、いずれもゲル状組成物が得られた。各ゲル状組成物について実施例２と同様に小角Ｘ線散乱回折測定を行うことによって、いずれのゲル状組成物も非ラメラ液晶構造を有することが確認された。得られた液晶相、及び、最も小角側に位置するピークの散乱ベクトル値ｑ１［ｎｍ－１］を表８に示す

。

[0242] [表8]

| 製剤No. | 組成 | | | | | | PBSIによる液晶形成 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 使用したSOL | 脂質及び油分 | | | 添加物[%] | アルコール | SAXS | | |
| | | SOL+リン脂質+油分[%] | SOL：リン脂質[重量比]* | (SOL+リン脂質)：油分[重量比] | | EtOH[%] | 液晶相 | q1 [nm-1] |
| 117 | C17グリセリンエステル | 88 | 40:60 DMPC | 100:0 | P80 2% | 10 | Pn3m | 0.90 |
| 118 | | 88 | 40:60 DOPC | 100:0 | P80 2% | 10 | Pn3m | 0.95 |
| 119 | | 88 | 40:60 DOPE | 100:0 | P80 2% | 10 | HII | 1.20 |
| 120 | | 88 | 73:27 DOPG-Na | 100:0 | P80 2% | 10 | Im3m | 0.57 |

*使用したリン脂質を重量比の後ろに記載した。

[0243] 続いて、酢酸ロイプロリドを含む前駆体製剤Ｎｏ．１２１～１２４（それぞれＮｏ．１１７～１２０から調製）を、以下のように調製した。まず、透析チューブ（Ｐｕｒ－Ａ－Ｌｙｚｅｒ™ ＭＩＮＩ １２０００、シグマアルドリッチ）に酢酸ロイプロリド３．７５ｍｇ（Ｌ０２４９、東京化成工業株式会社）を加え、ジメチルスルホキシド５ｍｇで溶解した後、Ｎｏ．１１７～１２０の前駆体製剤９１．２５ｍｇを加えた。得られた各混合物をペレットペッスルで２分間撹拌することによって、酢酸ロイプロリドを含む前駆体製剤Ｎｏ．１２１～１２４ １００ｍｇを得た。また、比較対照として、透析チューブに酢酸ロイプロリド３．７５ｍｇを加え、ｐＨ７．４のＰＢＳ９６．２５ｍｇで溶解することによって、酢酸ロイプロリドを含む水溶液Ｎｏ．１２５ １００ｍｇを得た。

[0244] 酢酸ロイプロリドを含む前駆体製剤Ｎｏ．１２１～１２４（１００ｍｇ）と水溶液Ｎｏ．１２５（１００ｍｇ）について、インビトロ放出試験を行った。０．０２％のＰ８０を含むｐＨ７．４のＰＢＳ溶液２０ｍＬが入った１つのバイアル（サイズ２５ｍＬ）に対して、内部に入れた前駆体製剤が十分にＰＢＳ溶液に浸るようフローティングラックを上部に接続した１つの透析チューブを入れ、室温（２５℃）で静置した。次いで７日間に渡って試験開始から０、１、３、６、１２、２４、４８、７２、１２０、１６８時間後にバイアル中のＰＢＳ溶液から５００μＬずつ採取した。なお、上記ＰＢＳ溶液に添加された前駆体製剤Ｎｏ．１２１～１２４は、いずれもゲル状組成物になったことが目視により観察された。

[0245] 前記ＰＢＳ溶液から採取した試料中の酢酸ロイプロリドの定量は、予め作成した検量線を用いることによって、ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ分析によって実施した。分析条件は、以下の通りである。

[0246] ・分析カラム；Ｓｈｏｄｅｘ ＯＤＰ２ＨＰ－２Ｂ ２．０ｍｍＩ．Ｄ×５０ｍｍ（昭和電工株式会社）

・移動相；水（０．１％ギ酸含有）：アセトニトリル＝７０：３０

・流速；０．１ｍＬ、カラム温度；４０℃、注入量；１０μＬ

・プリカーサーイオン;６０５．３　ｍ／ｚ，　プロダクトイオン；２４９．０　ｍ／ｚ

[0247] 図２に、酢酸ロイプロリドを含む前駆体製剤Ｎｏ．１２１～１２４と水溶液Ｎｏ．１２５からのインビトロ放出データを示す。図２中、横軸が時間［日数］、縦軸が試験開始時の前駆体製剤に含まれる酢酸ロイプロリド量に対する各時点のＰＢＳ溶液中への酢酸ロイプロリドの放出率［％］（ｎ＝３～６の平均値）を示す。水溶液Ｎｏ．１２５では、１又は２日間で速やかに全ての酢酸ロイプロリドが放出されたのに対して、前駆体製剤Ｎｏ．１２１～１２４では、いずれも初期バースト放出がなく、酢酸ロイプロリドが徐放されることが示された。そのうち、前駆体製剤Ｎｏ．１２２は徐放速度がやや速く、前駆体製剤Ｎｏ．１２４は徐放速度がやや遅いなど、リン脂質の種類を変化させることによって、酢酸ロイプロリドの徐放速度を制御可能であることも示された。この結果から、前駆体製剤Ｎｏ．１２１～１２４を始めとする本発明の製剤はデポ剤として有用であることが示された。

[0248] ［実施例９］　皮下埋植試験（１）

７～８週齢雄Ｗｉｓｔａｒラットに対し三種混合麻酔（塩酸メデトミジン＋ミダゾラム＋酒石酸ブトルファノール）を用いて全身麻酔を施行し、背部を剃毛した後、実施例８と同様に調製した前駆体製剤Ｎｏ．１１７及び１１８（Ｃ１７グリセリンエステルと、リン脂質としてＤＭＰＣ又はＤＯＰＣとを含む）各１００μＬについて、２３Ｇの針を備えたシリンジ（テルモシリンジ１ｍＬ）を用いて背部皮下に投与した。

[0249] 投与２日後、再度全身麻酔を施行し、皮下の製剤投与部位を含む皮膚を摘出した。皮下脂肪を簡単に取り除いた後、製剤投与部位の肉眼的観察を行った。

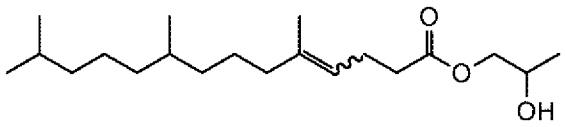
[0250] 図３に観察した製剤投与部位の写真を示す（図３Ａ：前駆体製剤Ｎｏ．１１７、図３Ｂ：前駆体製剤Ｎｏ．１１８）。いずれも、製剤投与部位には、投与した製剤が、変色することなくゲル状組成物として存在していた。また、いずれの製剤を投与したラットにおいても、製剤投与部位の周囲組織にお

いて、製剤に由来する炎症に起因した所見は観察されず、出血、被包形成、変色などの異常な所見も観察されなかった。

[0251] ［実施例１０］　両親媒性化合物の合成（２）

（１）モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）プロピレングリコールの合成

[0252] [化25]



[0253] ６０～７０ｍｍＨｇの減圧かつ窒素気流下、プロピレングリコール２４．３ｇ（３１７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム０．３０ｇ（２．２ｍｍｏｌ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７０ｍＬ）溶液に、８５℃で５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エン酸メチル２８．２ｇ（１００ｍｍｏｌ）を徐々に滴下し、同一温度で５時間撹拌した。得られた反応溶液を酢酸エチル／ヘキサン混合溶媒（１：１，１６０ｍＬ）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（移動相：ヘキサン／酢酸エチル＝１００：０～７０：３０）で精製することにより、表題の化合物２６．１ｇ（収率８０％）を薄黄色透明液体として得た。得られた化合物について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ測定を行った結果は以下の通りである。

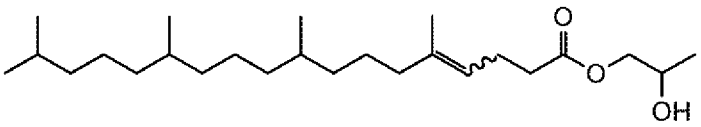
[0254] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）$\delta$：０．７５－０．９０（ｍ，９Ｈ），０．９５－１．７０（ｍ，１８Ｈ），１．９７（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１８Ｈｚ，２Ｈ），２．０７（ｂｒｓ，ＯＨ），２．２５－２．４２（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．７０（ｍ，０．７Ｈ），３．８５－４．１５（ｍ，１．９５Ｈ），４．９８（ｍ，０．３５Ｈ），５．０８（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ）

[0255] モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）プロピ

レングリコールを、Ｃ１７プロピレングリコールエステルとも称する。

[0256] （２）モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）プロピレングリコールの合成

[0257] [化26]



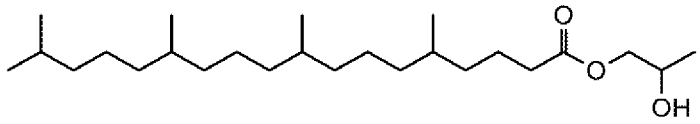
[0258] ６０～７０ｍｍＨｇの減圧かつ窒素気流下、プロピレングリコール２０．６ｇ（２７１ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム０．２１１ｇ（１．５３ｍｍｏｌ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６０ｍＬ）溶液に、８５℃で５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エン酸メチル３０．０ｇ（８５．０ｍｍｏｌ）を徐々に滴下し、同一温度で３時間撹拌した。得られた反応溶液を酢酸エチル／ヘキサン混合溶媒（１：１，１２０ｍＬ）で希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水（２回）で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン／酢酸エチル＝１００：０～７０：３０）で精製することにより、表題の化合物２１．６ｇ（収率６３％）を薄黄色透明液体として得た。得られた化合物について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ測定を行った結果は以下の通りである。

[0259] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．８０－０．９５（ｍ，１２Ｈ），０．９５－１．７０（ｍ，２５Ｈ），１．９６（ｔｄ，Ｊ＝７．５，１８Ｈｚ，２Ｈ），２．１（ｂｒｓ，ＯＨ），２．２５－２．４２（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．７０（ｍ，０．７Ｈ），３．８５－４．１５（ｍ，１．９５Ｈ），４．９８（ｍ，０．３５Ｈ），５．０８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）

[0260] モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）プロピレングリコールを、Ｃ２２プロピレングリコールエステルとも称する。

[0261] （３）モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）プロピレングリコールの合成

[0262] [化27]



[0263] 窒素雰囲気下、モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）プロピレングリコール３．９６ｇ（１０．０ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１２ｍＬ）溶液に５％パラジウム炭素０．４８ｇを添加した。系内の窒素を水素で置換した後、常圧水素雰囲気下、室温で４８時間撹拌した。系内の水素を窒素で置換した後、５％パラジウム炭素をろ別した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、表題の化合物３．９４ｇ（収率９９％）を無色透明液体として得た。得られた化合物について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ測定を行った結果は以下の通りである。

[0264] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．７５－０．９（ｍ，１５Ｈ），０．９５－１．７（ｍ，２９Ｈ），２．２８（ｂｒｓ，ＯＨ），２．３０（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．６７（ｍ，０．６２Ｈ），３．８８－４．１（ｍ，２．０７Ｈ），４．９７（ｍ，０．３１Ｈ）

[0265] モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）プロピレングリコールを、飽和Ｃ２２プロピレングリコールエステルとも称する。

[0266] ［実施例１１］ 前駆体製剤の調製、ゲル形成試験、及び、液晶構造の解析（２）

後掲の表９に示す配合比に従って、実施例１又は１０で合成したイソプレノイド型脂質である両親媒性化合物、リン脂質としてＳＰＣ、ＤＭＰＣ、ＤＰＰＣ、ＤＯＰＣ、ＤＯＰＥ、ＤＯＰＧ－Ｎａ（いずれも実施例２又は８で使用したものと同じ製品）又はＥＰＣ（精製卵黄レシチン、ＰＬ－１００Ｍ、キューピー株式会社）、油分、及び場合によりアルコールを混合した。得

られた混合物を４０℃以下の水浴中で溶解することによって、表９に示すＮｏ．１２６～１５２の前駆体製剤を調製した。使用したイソプレノイド型脂質のうち、Ｃ１７プロピレングリコールエステル、及びＣ２２プロピレングリコールエステルは粘性の低い液体であり、アルコールを混合せずとも前駆体製剤の調製が可能であった（例えば、製剤Ｎｏ．１４７）。

[0267] なお、Ｃ１７プロピレングリコールエステル、Ｃ２２プロピレングリコールエステル、及び飽和Ｃ２２プロピレングリコールエステルは、それ単独では、水との混合でゲルを形成しないことから、自己組織化脂質（ＳＯＬ）ではないが、イソプレノイド型脂質である。

[0268] Ｎｏ．１２６～１５２の前駆体製剤について、ゲル形成試験を行った。各前駆体製剤の一部（１００～３００ｍｇ程度）を、バイアル中の過剰量の注射用水（０．５～２ｍＬ程度）に対して添加し、室温（２５℃）で薬匙及び／又はボルテックスミキサーによって混合操作を行った。その結果、Ｎｏ．１２６～１５２の全ての前駆体製剤において、過剰な注射用水（水性媒体）中に分離した、外観上は無色透明～白濁のゲル状組成物が得られた。

[0269] Ｎｏ．１２６～１５２の前駆体製剤から得られたゲル状組成物について、実施例２と同様の方法で小角Ｘ線散乱回折による非ラメラ液晶構造の解析を行い、液晶相、及び、最も小角側に位置するピークの散乱ベクトル値ｑ１［ｎｍ－１］を決定した。表９に示したように、自己組織化脂質（ＳＯＬ）であるイソプレノイド型脂質だけでなく、ＳＯＬではないイソプレノイド型脂質を用いた場合でも、イソプレノイド型脂質とリン脂質と組み合わせて含む前駆体製剤は、水存在下で非ラメラ液晶を形成することができることが示された。

[0270] なお、上記のイソプレノイド型脂質の代わりに、医薬品添加物であり直鎖状ステアリン酸を脂肪鎖として有するモノステアリン酸プロピレングリコール（ＮＩＫＫＯＬ　ＰＭＳ－１ＣＶ、日光ケミカルズ株式会社）を用いて、上記と同様の前駆体製剤を調製した場合、モノステアリン酸プロピレングリコール：リン脂質比（重量比）が１００：０～０：１００となる範囲全体で

液晶ゲルを形成しなかった。

[0271]

[表9]

| 製剤No. | 使用したインプレノイド型脂質 | 組成 | | | | | 水による液晶形成 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 脂質及び油分 | | | アルコール | | SAXS | |
| | | インプレノイド型脂質+リン脂質+油分[%] | インプレノイド型脂質:リン脂質[重量比]* | (インプレノイド型脂質+リン脂質):油分[重量比]** | EtOH[%] | PG[%] | 液晶相 | q1 [nm-1] |
| 126 | C22グリセリンエステル | 92.6 | 50:50 SPC | 100:0 | 7.4 | | Pn3m+HII | 0.84+1.05 |
| 127 | C22ペンタエリスリトールエステル | 86.2 | 80:20 SPC | 75:25 ゴマ油 | 13.8 | | HII | 1.00 |
| 128 | C22ソルビタンエステル画分 | 92.6 | 80:20 SPC | 100:0 | 7.4 | | HII | 1.24 |
| 129 | C17グリセリンエステル | 92.6 | 50:50 SPC | 100:0 | 7.4 | | Pn3m | 0.91 |
| 130 | | 85 | 50:50 SPC | 85:15 ゴマ油 | 10 | 5 | HII | 1.03 |
| 131 | 飽和C22ソルビタンエステル画分 | 92.6 | 60:40 EPC | 100:0 | 7.4 | | HII | 1.06 |
| 132 | | 92.6 | 40:60 EPC | 100:0 | 7.4 | | Im3m+HII | 0.42+0.99 |
| 133 | | 85 | 40:60 EPC | 85:15 ゴマ油 | 10 | 5 | HII | 0.80 |
| 134 | | 86.2 | 60:40 DMPC | 100:0 | 13.8 | | Pn3m | 0.76 |
| 135 | | 86.2 | 60:40 DPPC | 100:0 | 13.8 | | Pn3m | 0.76 |
| 136 | | 86.2 | 60:40 DOPC | 100:0 | 13.8 | | HII | 1.06 |
| 137 | | 86.2 | 60:40 DOPE | 100:0 | 13.8 | | HII | 1.22 |
| 138 | | 86.2 | 60:40 SPC+DOPG-Na(9:1混合物) | 100:0 | 13.8 | | HII | 1.05 |
| 139 | C17プロピレングリコールエステル | 92.6 | 60:40 SPC | 100:0 | 7.4 | | Fd3m | 0.67 |
| 140 | | 92.6 | 40:60 SPC | 100:0 | 7.4 | | HII | 1.12 |
| 141 | | 92.6 | 30:70 SPC | 100:0 | 7.4 | | Im3m+HII | 0.56+1.07 |
| 142 | | 92.6 | 40:60 SPC | 70:30 ゴマ油 | 7.4 | | HII | 0.89 |
| 143 | | 92.6 | 30:70 SPC | 85:15 ゴマ油 | 7.4 | | HII | 0.74 |
| 144 | C22プロピレングリコールエステル | 92.6 | 70:30 SPC | 100:0 | 7.4 | | Fd3m | 0.71 |
| 145 | | 92.6 | 60:40 SPC | 100:0 | 7.4 | | Fd3m | 0.64 |
| 146 | | 92.6 | 50:50 SPC | 100:0 | 7.4 | | HII | 1.19 |
| 147 | | 100 | 50:50 SPC | 100:0 | 0 | | HII | 1.19 |
| 148 | | 92.6 | 40:60 SPC | 100:0 | 7.4 | | HII | 1.04 |
| 149 | | 92.6 | 30:70 SPC | 100:0 | 7.4 | | Pn3m+HII | 0.65+0.99 |
| 150 | | 92.6 | 40:60 SPC | 70:30 ゴマ油 | 7.4 | | HII | 0.81 |
| 151 | | 92.6 | 30:70 SPC | 85:15 ゴマ油 | 7.4 | | HII | 0.70 |
| 152 | 飽和C22プロピレングリコールエステル | 92.6 | 50:50 SPC | 100:0 | 7.4 | | HII | 1.15 |

*使用したリン脂質を重量比の後ろに記載した。
**使用した油分を重量比の後ろに記載した。

[0272] ［実施例１２］　エマルション（分散剤）の調製、及び、液晶構造の解析（２）

後掲の表１０に示す配合比に従って、実施例１及び１０でそれぞれ合成したＣ１７グリセリンエステルとＣ２２プロピレングリコールエステルを用いて、実施例３と同様の方法により、微粒子を含有する白色のエマルションＮｏ．１５３及び１５４（各８ｇ）を調製した。

[0273] 製剤Ｎｏ．１５３及び１５４のエマルションについて、実施例３と同様の方法で、小角エックス線散乱（ＳＡＸＳ）による構造解析を行った。製剤Ｎｏ．１５３のエマルションから得られた散乱強度分布では、ブロードな散乱ピークが観測されたことから、このエマルションはスポンジ相（Ｌ３相）の微粒子が水相に分散した液晶エマルションであると考えられた。また、製剤Ｎｏ．１５４のエマルションから得られた散乱強度分布では、少なくとも３本の散乱ピークが観測された（最も小角側に位置するピークの散乱ベクトル値ｑ１は１．０８ｎｍ－１）。そのピークの比は逆ヘキサゴナル液晶に特有の比１：√３：２を示したことから、このエマルションは逆ヘキサゴナル液晶の微粒子が水相に分散した液晶エマルション（ヘキサソーム）であることが示された。

[0274]

[表10]

| 製剤No. | 使用したインプレノイド型脂質 | 組成 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 脂質及び油分 | | | アルコール | プルロニック F127 [%] | 注射用水 [%] |
| | | インプレノイド型脂質+SPC+油分[%] | インプレノイド型脂質:SPC[重量比] | (インプレノイド型脂質+SPC):油分[重量比]* | EtOH [%] | | |
| 153 | C17 グリセリンエステル | 25 | 40:60 | 85:15 ゴマ油 | 2 | 5.5 | 67.5 |
| 154 | C22 プロピレングリコールエステル | 25 | 40:60 | 100:0 | 2 | 5.5 | 67.5 |

*使用した油分を重量比の後ろに記載した。

[0275] ［実施例１３］　体内における安全性評価（２）

実施例１１で調製した製剤Ｎｏ．１２７、１２８、１３０、１３１、１３４、１３６、１３７、１３９、１４３、１４５、１４６、及び１５２の前駆体製剤、及び実施例１２で調製した製剤Ｎｏ．１５３及び１５４のエマルションについて、実施例４と同様の方法で、腹腔内投与によって体内における安全性を評価した。

[0276] （１）前駆体製剤の安全性評価結果

リン脂質の含有量が少ない製剤Ｎｏ．１２７及び１３９の前駆体製剤においては、形成したゲルを取り囲むように発生した膿瘍が確認された。一方、リン脂質の含有量がより多い製剤Ｎｏ．１２８、１３０、１３１、１３４、１３６、１３７、１４３、１４５、１４６、及び１５２の前駆体製剤においては、異物反応としての膿瘍を含め副作用に関連した腹腔内所見は一切認められなかった。

[0277] 膿瘍が発生した製剤Ｎｏ．１２７の前駆体製剤の組成は、実施例４で膿瘍が発生しなかった製剤Ｎｏ．１５に含まれるリン脂質の６２．５％分を油分に置き換えた組成（イソプレノイド型脂質（表１中のＳＯＬ）：リン脂質：油分＝６０：１５：２５）に相当し、また、実施例４で膿瘍が発生した製剤Ｎｏ．１４と同じイソプレノイド型脂質（表１中のＳＯＬ）：リン脂質比＝８０：２０を有する。よって、本結果は、体内における安全性の確保において、イソプレノイド型脂質に対して、油分ではなく、リン脂質が一定量以上必要であることを改めて示した。

[0278] 皮下埋植（実施例９）よりも高い安全性が求められる腹腔内投与においても、リン脂質の種類にかかわらず、異物反応やその他の副作用は生じなかった。特に、製剤Ｎｏ．５５のＳＰＣを他の各種リン脂質（ＥＰＣ、ＤＭＰＣ、ＤＯＰＣ、又はＤＯＰＥ）に置き換えた製剤Ｎｏ．１３１、１３４、１３６、及び１３７の安全性評価でいずれも副作用なしという結果が示されたことは重要である。

[0279] また、一般式（Ｉ）のＲが１つの水酸基を有する親水性基であるイソプレ

ノイド型脂質として、Ｒがイソソルバイド由来のイソプレノイド型脂質を用いた場合だけでなく、プロピレングリコール由来のイソプレノイド型脂質を用いた場合においても、一定量以上のリン脂質と組み合わせることによって、異物反応やその他の副作用は生じないことが示された（製剤Ｎｏ．１４３、１４５、１４６、及び１５２を参照のこと）。

[0280] Ｒがプロピレングリコールエステル由来のイソプレノイド型脂質では、グリセリンエステル由来のものと同様に、より炭素数の多い炭素数２２のイソプレノイド型脂質の方が炭素数１７のイソプレノイド型脂質よりも副作用が生じにくかった（製剤Ｎｏ．１３９　ｖｓ．製剤Ｎｏ．１４５）。

[0281]（２）エマルションの安全性評価結果

Ｃ１７グリセリンエステルを用い、かつ、イソプレノイド型脂質：リン脂質比でのリン脂質の比率が６０％と多い製剤Ｎｏ．１５３のエマルションを、投与量４３μＬでラットに投与した場合、腹腔内全体に渡って副作用に関連した所見は見られなかった。なお投与量４３μＬに含まれるイソプレノイド型脂質、リン脂質及び油分の合計重量を、ラット体重１５０ｇ、ヒト体重５０ｋｇと仮定して体重当たり投与量が等しくなるようにヒト投与量に換算すると３．６ｇになる。但し製剤Ｎｏ．１５３はさらに多い投与量３６０μＬ（同３０ｇ）ではわずかな肝肥大、投与量７２０μＬ（同６０ｇ）では肝肥大の程度が高まった。よって、炭素数１７のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を含み、かつ、リン脂質を一定量以上含むエマルションは、炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を含み、かつ、リン脂質を一定量以上含むエマルションと比べて、腹腔内に安全に投与可能な投与量が少ないことが示された。

[0282] Ｃ２２プロピレングリコールエステルを用いた製剤Ｎｏ．１５４のエマルションにおいては、実施例４に示した他の炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有する両親媒性化合物を含み、かつ、リン脂質を一定量以上含むエマルション（例えば、製剤Ｎｏ．７７、７９、８２～８５、８８、８９、９１～９３、１０２、及び１０３）と同様に、投与量７２０μＬ（上記のヒト投

与量換算値で６０ｇ）でも、腹腔内全体に渡って副作用に関連した所見は見られなかった。

[0283] ［実施例１４］　ＦＤ－４のインビトロ放出試験

実施例２と同様に、後掲の表１１に示す配合比に従って、実施例１で合成した炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有するＣ２２グリセリンエステル、界面活性剤であるＰ８０（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（２０Ｅ．Ｏ．））、及びエタノールを混合した後、６０℃で５分間撹拌した。得られた溶液に対して、リン脂質としてＤＭＰＣ、ＤＰＰＣ、又はＤＯＰＣ（いずれも実施例２又は８で使用したものと同じ製品）を添加し、６０℃で１時間撹拌することによって、Ｎｏ．１５５～１５８の前駆体製剤を調製した。

[0284] 大過剰のｐＨ７．４のＰＢＳにＮｏ．１５５～１５８の前駆体製剤を加えると、いずれもゲル状組成物が得られた。各ゲル状組成物について実施例２と同様に小角Ｘ線散乱回折測定を行うことによって、いずれのゲル状組成物も非ラメラ液晶構造を有することが確認された。得られた液晶相、及び、最も小角側に位置するピークの散乱ベクトル値ｑ１［ｎｍ－１］を表１１に示す。

[0285]

[表11]

| 製剤No. | 組成 | | | | | | PBSによる液晶形成 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 使用したイソプレノイド型脂質 | 脂質及び油分 | | | 添加物[%] | アルコール | SAXS | |
| | | イソプレノイド型脂質+リン脂質+油分[%] | イソプレノイド型脂質:リン脂質[重量比]* | (イソプレノイド型脂質+リン脂質):油分[重量比] | | EtOH[%] | 液晶相 | q1 [nm-1] |
| 155 | C22グリセリンエステル | 88 | 86:14 DMPC | 100:0 | P80 2% | 10 | HII | 1.36 |
| 156 | | 88 | 59:41 DMPC | 100:0 | P80 2% | 10 | Pn3m | 0.85 |
| 157 | | 88 | 59:41 DPPC | 100:0 | P80 2% | 10 | HII | 1.06 |
| 158 | | 88 | 45:55 DOPC | 100:0 | P80 2% | 10 | Pn3m | 0.82 |

*使用したリン脂質を重量比の後ろに記載した。

[0286] 続いて、Ｎｏ．１５５～１５８の前駆体製剤に対して、それぞれ、ＦＤ－４（フルオレセインイソチオシアネート－デキストラン平均分子量４，０００、シグマアルドリッチ、製品番号４６９４４）を１５．６ｍｇ／ｍＬ製剤となるよう添加し、ペレットペッスルで３分間撹拌することによって、ＦＤ－４を含む前駆体製剤Ｎｏ．１５９～１６２を得た。また、比較対照として、Ｃ２２グリセリンエステルのみに対してＦＤ－４を１５．６ｍｇ／ｍＬ製剤となるよう添加・溶解することによって、ＦＤ－４を含みリン脂質を含まないＣ２２グリセリンエステルの前駆体製剤Ｎｏ．１６３を得た。

[0287] ＦＤ－４を含む前駆体製剤Ｎｏ．１５９～１６３について、インビトロ放出試験を行った。予めＰＢＳで水和した透析チューブ（Ｐｕｒ－Ａ－Ｌｙｚｅｒ™ ＭＩＮＩ １２０００、シグマアルドリッチ）に製剤１００μＬを加えた。０．０１％のアジ化ナトリウムを含むｐＨ７．４のＰＢＳ溶液２０ｍＬが入った１つのバイアル（サイズ２５ｍＬ）に対して、内部に入れた前駆体製剤が十分にＰＢＳ溶液に浸るようフローティングラックを上部に接続した１つの透析チューブを入れ、室温（２５℃）で静置した。次いで試験開始の直後から４８時間後に渡って経時的にバイアル中のＰＢＳ溶液から５００μＬずつ採取した（採取の都度、同量のＰＢＳを加えた）。なお、上記ＰＢＳ溶液に添加された前駆体製剤Ｎｏ．１５９～１６３は、いずれもゲル状組成物になったことが目視により観察された。

[0288] 前記ＰＢＳ溶液から採取した試料中のＦＤ－４の定量は、蛍光分光光度計（ＲＦ－５３００ＰＣ：株式会社島津製作所、日本）を用いて実施した（励起波長：４９０ｎｍ、蛍光波長：５１５ｎｍ）。

[0289] 図４に、ＦＤ－４を含む前駆体製剤Ｎｏ．１５９～１６３からのインビトロ放出グラフを示す。図４中、横軸が時間［時間］、縦軸が試験開始時の前駆体製剤に含まれるＦＤ－４量に対する各時点のＰＢＳ溶液中へのＦＤ－４の放出率［％］（ｎ＝３の平均値）を示す。試験開始４８時間後のＦＤ－４の放出率は、製剤Ｎｏ．１５９で１％、Ｎｏ．１６０で３５％、Ｎｏ．１６１で２４％、Ｎｏ．１６２で３９％、Ｎｏ．１６３で１％であった。

[0290] ＦＤ－４を含む前駆体製剤はいずれも、初期バースト放出はなく緩やかにＦＤ－４の放出を開始した。リン脂質を含まない前駆体製剤Ｎｏ．１６３及びリン脂質の含有量が少ない製剤Ｎｏ．１５９の放出速度は遅かったのに対して、リン脂質の含有量が多い前駆体製剤Ｎｏ．１６０～１６２の放出速度はより速かった。

[0291] これらの結果から、イソプレノイド型脂質として炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有するＣ２２グリセリンエステルに各種リン脂質を加えた前駆体製剤において、リン脂質の種類と含有量に応じた薬物の放出制御が可能であることが示された。

[0292] ［実施例１５］ 酢酸ロイプロリドのインビトロ放出試験（２）

実施例２と同様に、後掲の表１２に示す配合比に従って、イソプレノイド型脂質として炭素数１７のイソプレノイド型脂肪鎖を有するＣ１７グリセリンエステル、炭素数２２のイソプレノイド型脂肪鎖を有するＣ２２プロピレングリコールエステル（一般式（Ｉ）中のＲが１つの水酸基を有する）、Ｃ２２グリセリンエステル（一般式（Ｉ）中のＲが２つの水酸基を有する）、Ｃ２２ソルビタンエステル画分（一般式（Ｉ）中のＲが３つの水酸基を有する）、又は飽和Ｃ２２ソルビタンエステル画分（一般式（Ｉ）中のＲが３つの水酸基を有する）を使用し、リン脂質として大豆ホスファチジルコリン（ＬＩＰＯＩＤ Ｓ１００、リポイド社。表中ではＳＰＣの略称を使用）、界面活性剤であるＰ８０（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（２０Ｅ．Ｏ．））、及びエタノールを用いることによって、Ｎｏ．１６４～１６９の前駆体製剤を調製した。

[0293] 大過剰のｐＨ７．４のＰＢＳにＮｏ．１６４～１６９の前駆体製剤を加えると、いずれもゲル状組成物が得られた。各ゲル状組成物について実施例２と同様に小角Ｘ線散乱回折測定を行うことによって、いずれのゲル状組成物も非ラメラ液晶構造を有することが確認された。得られた液晶相、及び、最も小角側に位置するピークの散乱ベクトル値ｑ１［ｎｍ－１］を表１２に示す。

[0294] [表12]

| 製剤No. | 使用したインプレノイド型脂質 | 組成 | | | | | PBSによる液晶形成 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 脂質及び油分 | | | 添加物[%] | アルコール | SAXS | |
| | | インプレノイド型脂質+SPC+油分[%] | インプレノイド型脂質:SPC[重量比] | (インプレノイド型脂質+SPC):油分[重量比] | | EtOH[%] | 液晶相 | q1 [nm-1] |
| 164 | C17グリセリンエステル | 88 | 45:55 | 100:0 | P80 2% | 10 | Pn3m | 0.76 |
| 165 | C22プロピレングリコールエステル | 88 | 45:55 | 100:0 | P80 2% | 10 | HII | 1.22 |
| 166 | C22グリセリンエステル | 88 | 45:55 | 100:0 | P80 2% | 10 | Pn3m+HII | 0.81+1.06 |
| 167 | C22ソルビタンエステル画分 | 88 | 45:55 | 100:0 | P80 2% | 10 | Pn3m+HII | 0.73+1.05 |
| 168 | 飽和C22ソルビタンエステル画分 | 88 | 45:55 | 100:0 | P80 2% | 10 | Pn3m | 0.73 |
| 169 | 飽和C22ソルビタンエステル画分 | 88 | 73:27 | 100:0 | P80 2% | 10 | HII | 1.12 |

[0295] 続いて、実施例８と同様の方法で、酢酸ロイプロリドのジメチルスルホキシド溶液にＮｏ．１６４～１６９の前駆体製剤をそれぞれ加えることによって、酢酸ロイプロリドを含む前駆体製剤Ｎｏ．１７０～１７５（１００ｍｇ）を調製し、酢酸ロイプロリドの７日間に渡ったインビトロ放出試験を行った。なお、ＰＢＳ溶液に添加された前駆体製剤Ｎｏ．１７０～１７５は、いずれもゲル状組成物になったことが目視により観察された。

[0296] 図５に、酢酸ロイプロリドを含む前駆体製剤Ｎｏ．１７０～１７５からのインビトロ放出データを示す。図５中、横軸が時間［日数］、縦軸が試験開始時の前駆体製剤に含まれる酢酸ロイプロリド量に対する各時点のＰＢＳ溶液中への酢酸ロイプロリドの放出率［％］（ｎ＝３の平均値）を示す。試験開始７日後の酢酸ロイプロリドの放出率は、Ｎｏ．１７０で６２％、Ｎｏ．１７１で７％、Ｎｏ．１７２で６４％、Ｎｏ．１７３で４５％、Ｎｏ．１７４で６９％、Ｎｏ．１７５で１６％であった。

[0297] 酢酸ロイプロリドを含む前駆体製剤はいずれも、初期バースト放出はなく緩やかに酢酸ロイプロリドの放出を開始した。イソプレノイド型脂質以外は同一組成の前駆体製剤Ｎｏ．１７０～１７４において、最も疎水性のＣ２２プロピレングリコールエステルを含む前駆体製剤Ｎｏ．１７１の放出速度は遅かったのに対して、近いＨＬＢ値を有するＣ１７グリセリンエステル、Ｃ２２グリセリンエステル、Ｃ２２ソルビタンエステル画分、飽和Ｃ２２ソルビタンエステル画分をそれぞれ含む前駆体製剤Ｎｏ．１７０、及び１７２～１７４の放出速度は速かった。なお製剤Ｎｏ．１７１に対応する製剤Ｎｏ．１６５はＰＢＳ添加で逆ヘキサゴナル液晶を形成し、製剤Ｎｏ．１７０及び１７４に対応する製剤Ｎｏ．１６４及び１６８はＰＢＳ添加でＰｎ３ｍキュービック液晶を形成し、製剤Ｎｏ．１７２及び１７３に対応する製剤Ｎｏ．１６６及び１６７はＰＢＳ添加でＰｎ３ｍキュービック液晶と逆ヘキサゴナル液晶を形成する。とりわけ、飽和脂肪鎖を有する飽和Ｃ２２ソルビタンエステル画分を含む前駆体製剤Ｎｏ．１７４の放出速度が最も速かった。さらに、飽和Ｃ２２ソルビタンエステル画分を含む前駆体製剤Ｎｏ．１７５の放

出速度は、リン脂質比の高い前駆体製剤Ｎｏ．１７４と比べて遅かった。製剤Ｎｏ．１７５に対応する製剤Ｎｏ．１６９はＰＢＳ添加で逆ヘキサゴナル液晶を形成する。

[0298] これらの結果から、一般式（Ｉ）で表されるイソプレノイド型脂質にリン脂質を加えた前駆体製剤において、イソプレノイド型脂質の種類とリン脂質の含有量に応じた薬物の放出制御が可能であることが示された。

[0299] ［実施例１６］ 皮下埋植試験（２）

７週齢雄Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙ（ＳＤ）系ラット（Ｃｒｌ：ＣＤ（ＳＤ）、ＳＰＦ）に対して、実施例３で調製した製剤Ｎｏ．８７のエマルション７２μＬ、並びに実施例２及び１１で調製した製剤Ｎｏ．３５、１２９、１４５、１４６、３、１２６、２３、２４、５４、５６からなる１０種類のいずれかの前駆体製剤１００μＬを、２２Ｇの注射針を装着したシリンジを用いて肩甲骨間の皮下に投与した（各製剤につきｎ＝３）。

[0300] 投与７日後、ラットをセボフルラン(マイラン製薬）吸入麻酔下で放血し安楽死させた後、皮下の製剤投与部位を含む皮膚を摘出した。皮下脂肪を簡単に取り除いた後、製剤投与部位の肉眼的観察を行った。

[0301] 図６及び７に観察した製剤投与部位の写真を示す（図６Ａ：エマルションＮｏ．８７、図６Ｂ：前駆体製剤Ｎｏ．３５、図６Ｃ：前駆体製剤Ｎｏ．１２９、図６Ｄ：前駆体製剤Ｎｏ．１４５、図６Ｅ：前駆体製剤Ｎｏ．１４６、図６Ｆ：前駆体製剤Ｎｏ．３、図７Ａ：前駆体製剤Ｎｏ．１２６、図７Ｂ：前駆体製剤Ｎｏ．２３、図７Ｃ：前駆体製剤Ｎｏ．２４、図７Ｄ：前駆体製剤Ｎｏ．５４、図７Ｅ：前駆体製剤Ｎｏ．５６）。

[0302] いずれの製剤を投与したラットにおいても、製剤投与部位の周囲組織において、製剤に由来する炎症に起因した所見は観察されず、出血、変色などの異常な所見も観察されなかった。

[0303] 製剤Ｎｏ．８７のエマルションの投与部位には、製剤は残存していなかった。上述した１０種類の前駆体製剤のうち、Ｃ２２プロピレングリコールエステル、Ｃ２２ソルビタンエステル画分、又は飽和Ｃ２２ソルビタンエステ

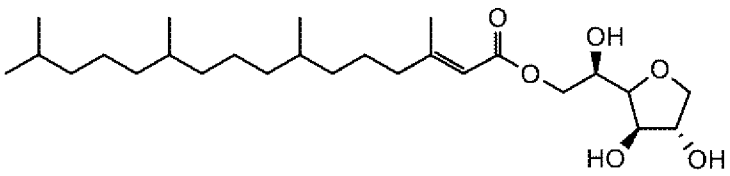
ル画分を用いた前駆体製剤Ｎｏ．３５、前駆体製剤Ｎｏ．１４５、前駆体製剤Ｎｏ．１４６、前駆体製剤Ｎｏ．２３、前駆体製剤Ｎｏ．２４、前駆体製剤Ｎｏ．５４、前駆体製剤Ｎｏ．５６の投与部位には、製剤の投与量と同様または少ない体積のゲル状組成物がゲル形成試験時に観察されたゲル状組成物と同様な状態で存在していた。一方、Ｃ１７グリセリンエステル、Ｃ２２グリセリンエステルを用いた前駆体製剤Ｎｏ．１２９、前駆体製剤Ｎｏ．３、前駆体製剤Ｎｏ．１２６の投与部位には、前記ゲル組成物と比してより大きな体積のゲル状組成物が存在しており、組成物への生体成分の浸潤が示された。

[0304] 以上の結果から、Ｃ１７グリセリンエステル、Ｃ２２プロピレングリコールエステル、Ｃ２２グリセリンエステル、Ｃ２２ソルビタンエステル画分、及び飽和Ｃ２２ソルビタンエステル画分をはじめとするイソプレノイド型脂質と、ＳＰＣをはじめとするリン脂質を含む製剤（例えば、前駆体製剤、エマルション）は、腹腔内投与による安全性評価（実施例４及び１３）と同様に、皮下投与でも同様に安全に使用できることが示された。

[0305] ［実施例１７］ 両親媒性化合物の合成（３）

（１）モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）ソルビタンの合成

[0306] [化28]




[0307] ３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エン酸メチル６．４９ｇ（２０ｍｍｏｌ）及び９０重量％ソルビタン水溶液５．４７ｇ（３０．０ｍｍｏｌ、ソルビタンＭ－９０、三光化学工業株式会社、固形分９０％に水分１０％を含む、固形分中の含有量：ソルビタン７９～８４％、イソソルバイド１５～１８％）を反応容器に室温で添加した後、１２０℃、８ｋＰａで１時間撹拌した。窒素で減圧解除してナトリウムメトキシド０．２２ｇ（

４．０ｍｍｏｌ）及びホスフィン酸ナトリウム一水和物４ｍｇを加えた後、１６０℃、８ｋＰａで１時間撹拌した。窒素で減圧解除してナトリウムメトキシド０．１１ｇ（２．０ｍｍｏｌ）を添加した後、さらに１６０℃、８ｋＰａで１時間撹拌した。窒素で減圧解除して再びナトリウムメトキシド０．１１ｇ（２．０ｍｍｏｌ）を添加した後、さらに１６０℃、８ｋＰａで１．５時間撹拌した。６０℃まで冷却した後、酢酸エチル２０ｍＬ、０．５Ｍ塩酸２０ｍＬを撹拌しながら添加した。得られた反応液に酢酸エチル６０ｍＬを添加して、抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、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（移動相：酢酸エチル／ヘキサン混液）で精製することにより、表題の化合物を含む画分３．８３ｇ（収率４２％）を薄茶色透明液体として得た。得られた画分は、約８：２の割合（重量比）でモノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）ソルビタンとモノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）イソソルバイド、さらに、ソルビタン由来のジエステル体を少量含んでいた。得られた画分について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲを測定した結果は以下の通りである。

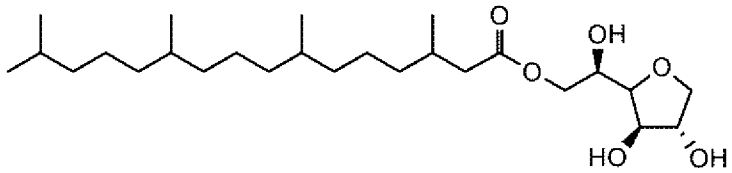
[0308] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．８０－０．９５（ｍ，１２Ｈ），１．００－１．８０（ｍ，１９Ｈ），１．９０－２．２０（ｍ，５Ｈ），３．６－４．９（ｍ，６．４Ｈ），５．１－５．３（ｍ，０．６Ｈ），５．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）

[0309] モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）ソルビタンを、Ｃ２０ソルビタンエステルとも称する。

[0310] 得られた画分を、後述の実施例においてモノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）ソルビタン画分（Ｃ２０ソルビタンエステル画分）として用いた。

[0311] （２）モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカノイル）ソルビタンの合成

[0312] [化29]



[0313] 窒素雰囲気下、前記Ｃ２０ソルビタンエステル画分２．５０ｇ（５．４８ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（７．５ｍＬ）溶液に５％パラジウム炭素０．３０ｇを添加した。系内の窒素を水素で置換した後、常圧水素雰囲気下、室温で１日間撹拌した。系内の水素を窒素で置換した後、５％パラジウム炭素をろ別した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：酢酸エチル）で精製することにより、表題の化合物を含む画分２．４９ｇ（収率９９％）を無色透明液体として得た。得られた画分について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲを測定した結果は以下の通りである。

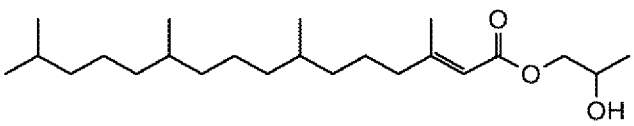
[0314] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．８－０．９（ｍ，１２Ｈ），０．９－１．０（ｍ，３Ｈ），１．０－２．０（ｍ，２２Ｈ），２．１－２．４（ｍ，２Ｈ），３．５－４．９（ｍ，６．４Ｈ），５．０－５．２（ｍ，０．６Ｈ）

[0315] モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカノイル）ソルビタンを、飽和Ｃ２０ソルビタンエステルとも称する。

[0316] 得られた画分を、後述の実施例においてモノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカノイル）ソルビタン画分（飽和Ｃ２０ソルビタンエステル画分）として用いた。

[0317] （３）モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）プロピレングリコールの合成

[0318] [化30]



[0319] ６０～７０ｍｍＨｇの減圧かつ窒素気流下、プロピレングリコール７．５

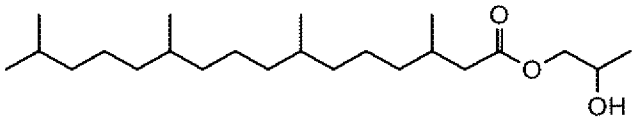
ｇ（９９ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム６０ｍｇ（０．４４ｍｍｏｌ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２２ｍＬ）溶液に、８５℃で３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エン酸メチル１０．０ｇ（３０．８ｍｍｏｌ）を徐々に滴下し、同一温度で３時間撹拌した。得られた反応溶液を酢酸エチル／ヘキサン混合溶媒（１：１，５０ｍＬ）で希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水（２回）で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン／酢酸エチル＝１００：０～７０：３０）で精製することにより、表題の化合物８．１８ｇ（収率７２％）を粘性の低い薄黄色透明液体として得た。得られた化合物について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ測定を行った結果は以下の通りである。

[0320] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．８０－０．９５（ｍ，１２Ｈ），１．００－１．８０（ｍ，２２Ｈ），１．９０－２．２０（ｍ，６Ｈ），３．６－３．７０（ｍ，０．７２Ｈ），３．８５－４．２（ｍ，１．９３Ｈ），５．０（ｍ，０．３６Ｈ），５．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）

[0321] モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）プロピレングリコールを、Ｃ２０プロピレングリコールエステルとも称する。

[0322] （４）モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカノイル）プロピレングリコールの合成

[0323] [化31]




[0324] 窒素雰囲気下、モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカ－２－エノイル）プロピレングリコール３．００ｇ（８．１４ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（９ｍＬ）溶液に５％パラジウム炭素０．３６ｇを添加した。系内の窒素を水素で置換した後、常圧水素雰囲気下、室温で１日間撹拌した。

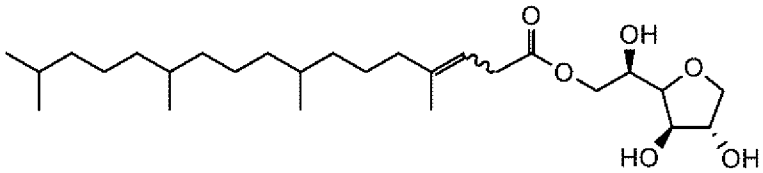
系内の水素を窒素で置換した後、５％パラジウム炭素をろ別した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、表題の化合物２．９６ｇ（収率９８％）を粘性の低い無色透明液体として得た。得られた化合物について、$^1$Ｈ－ＮＭＲ測定を行った結果は以下の通りである。

[0325] $^1$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$，ＴＭＳ）δ：０．８－０．９（ｍ，１２Ｈ），０．９－１．０（ｍ，３Ｈ），１．０－２．０（ｍ，２５Ｈ），２．１－２．４（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．７０（ｍ，０．７２Ｈ），３．８５－４．１５（ｍ，１．９３Ｈ），４．９８（ｍ，０．３６Ｈ）

[0326] モノＯ－（３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカノイル）プロピレングリコールを、飽和Ｃ２０プロピレングリコールエステルとも称する。

[0327] （５）モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）ソルビタンの合成

[0328] [化32]




[0329] ４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エン酸メチル３．３９ｇ（１０ｍｍｏｌ）及び９０重量％ソルビタン水溶液２．７４ｇ（１５．０ｍｍｏｌ、ソルビタンＭ－９０、三光化学工業株式会社、固形分９０％に水分１０％を含む、固形分中の含有量：ソルビタン７９～８４％、イソソルバイド１５～１８％）を反応容器に室温で添加した後、１２０℃、８ｋＰａで１時間撹拌した。窒素で減圧解除してナトリウムメトキシド０．１１ｇ（２．０ｍｍｏｌ）及びホスフィン酸ナトリウム一水和物４ｍｇを加えた後、１６０℃、８ｋＰａで１時間撹拌した。窒素で減圧解除してナトリウムメトキシド５４ｍｇ（１．０ｍｍｏｌ）を添加した後、さらに１６０℃、８ｋＰａで１時間撹拌した。窒素で減圧解除して再びナトリウムメトキシド５４ｍ

ｇ（１．０ｍｍｏｌ）を添加した後、さらに１６０℃、８ｋＰａで１．５時間撹拌した。６０℃まで冷却した後、酢酸エチル１０ｍＬ、０．５Ｍ塩酸１０ｍＬを撹拌しながら添加した。得られた反応液に酢酸エチル５０ｍＬを添加して、抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、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（移動相：酢酸エチル／ヘキサン混液）で精製することにより、表題の化合物を含む画分１．７９ｇ（収率３８％）を薄茶色透明液体として得た。得られた画分は、約８：２の割合（重量比）でモノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）ソルビタンとモノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）イソソルバイド、さらに、ソルビタン由来のジエステル体を少量含んでいた。得られた画分について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲを測定した結果は以下の通りである。

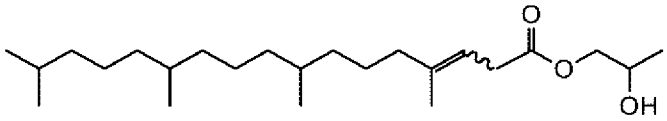
[0330] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．８０－０．９０（ｍ，１２Ｈ），１．００－１．６０（ｍ，１９Ｈ），１．６４　ａｎｄ　１．７２（ｓ，３Ｈ），２．００（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５－４．９（ｍ，６．４Ｈ），５．０－５．２（ｍ，０．６Ｈ），５．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）

[0331] モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）ソルビタンを、Ｃ２１ソルビタンエステルとも称する。

[0332] 得られた画分を、後述の実施例においてモノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）ソルビタン画分（Ｃ２１ソルビタンエステル画分）として用いた。

[0333] （６）モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）プロピレングリコールの合成

[0334] [化33]



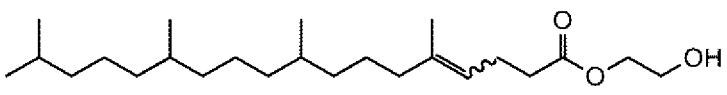
[0335] ６０～７０ｍｍＨｇの減圧かつ窒素気流下、プロピレングリコール２．４ｇ（３２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム１９ｍｇ（０．１４ｍｍｏｌ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７ｍＬ）溶液に、８５℃で４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エン酸メチル３．３９ｇ（１０ｍｍｏｌ）を徐々に滴下し、同一温度で３時間撹拌した。得られた反応溶液を酢酸エチル／ヘキサン混合溶媒（１：１，３０ｍＬ）で希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水（２回）で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン／酢酸エチル＝１００：０～７０：３０）で精製することにより、表題の化合物２．９１ｇ（収率７６％）を粘性の低い薄黄色透明液体として得た。得られた化合物について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ測定を行った結果は以下の通りである。

[0336] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．８０－０．９０（ｍ，１２Ｈ），１．００－１．６０（ｍ，２２Ｈ），１．６２ ａｎｄ １．７４（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５５－３．７０（ｍ，０．７２Ｈ），３．８５－４．１５（ｍ，１．９２Ｈ），４．９８（ｍ，０．３６Ｈ），５．３１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ）

[0337] モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）プロピレングリコールを、Ｃ２１プロピレングリコールエステルとも称する。

[0338] （７）モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）エチレングリコールの合成

[0339] [化34]




[0340] ６０～７０ｍｍＨｇの減圧かつ窒素気流下、エチレングリコール２．０ｇ（３２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム１９ｍｇ（０．１４ｍｍｏｌ）の乾燥Ｎ

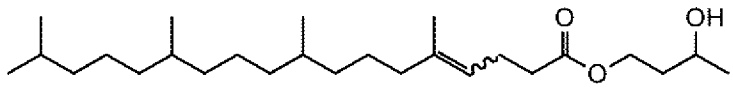
，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７ｍＬ）溶液に、８５℃で５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エン酸メチル３．５３ｇ（１０．０ｍｍｏｌ）を徐々に滴下し、同一温度で３時間撹拌した。得られた反応溶液を酢酸エチル／ヘキサン混合溶媒（１：１，３０ｍＬ）で希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水（２回）で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン／酢酸エチル＝１００：０～７０：３０）で精製することにより、表題の化合物２．８５ｇ（収率７４％）を粘性の低い薄黄色透明液体として得た。得られた化合物について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ測定を行った結果は以下の通りである。

[0341] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．８０－０．９５（ｍ，１２Ｈ），０．９５－１．７０（ｍ，２２Ｈ），１．９６（ｔｄ，Ｊ＝７．５，１８Ｈｚ，２Ｈ），２．２５－２．４（ｍ，４Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），５．０８（ｍ，１Ｈ）

[0342] モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）エチレングリコールを、Ｃ２２エチレングリコールエステルとも称する。

[0343] （８）モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）１，３－ブチレングリコールの合成

[0344] [化35]




[0345] ６０～７０ｍｍＨｇの減圧かつ窒素気流下、１，３－ブチレングリコール２．９ｇ（３２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム１９ｍｇ（０．１４ｍｍｏｌ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７ｍＬ）溶液に、８５℃で５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エン酸メチル３．５３ｇ（１０．０ｍｍｏｌ）を徐々に滴下し、同一温度で３時間撹拌した。得られた反応溶液を酢酸エチル／ヘキサン混合溶媒（１：１，３０ｍＬ）で希釈し、水、

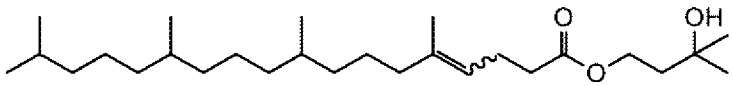
飽和重曹水、飽和食塩水（２回）で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：ヘキサン／酢酸エチル＝１００：０～７０：３０）で精製することにより、表題の化合物３．０２ｇ（収率７３％）を粘性の低い薄黄色透明液体として得た。得られた化合物について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ測定を行った結果は以下の通りである。

[0346] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．８０－０．９５（ｍ，１２Ｈ），０．９５－１．８０（ｍ，２５Ｈ），１．９６（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１８．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２５－２．３５（ｍ，４Ｈ），３．５－３．７（ｍ，０．５Ｈ），３．８６（ｍ，０．７５Ｈ），４．１２（ｍ，０．７５Ｈ），４．３５（ｄｄｄ，Ｊ＝５．４，８．３，１３．７Ｈｚ，０．７５Ｈ），５．０８（ｍ，１．２５Ｈ）

[0347] モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）１，３－ブチレングリコールを、Ｃ２２ブチレングリコールエステルとも称する。

[0348] （９）モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）３－メチル－１，３－ブタンジオールの合成

[0349] [化36]




[0350] ６０～７０ｍｍＨｇの減圧かつ窒素気流下、３－メチル－１，３－ブタンジオール３．３ｇ（３２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム１９ｍｇ（０．１４ｍｍｏｌ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７ｍＬ）溶液に、８５℃で５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エン酸メチル３．５３ｇ（１０．０ｍｍｏｌ）を徐々に滴下し、同一温度で３時間撹拌した。得られた反応溶液を酢酸エチル／ヘキサン混合溶媒（１：１，３０ｍＬ）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（移動相：ヘキサン／酢酸エチル＝１００：０～７０：３０）で精製することにより、表題の化合物２．９４ｇ（収率６９％）を粘性の低い薄黄色透明液体として得た。得られた化合物について、$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ測定を行った結果は以下の通りである。

[0351] $^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトル（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，ＴＭＳ）δ：０．８０－０．９５（ｍ，１２Ｈ），０．９５－１．７０（ｍ，２８Ｈ），１．８４（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．９６（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１８．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２５－２．３５（ｍ，４Ｈ），４．２５（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），５．０８（ｍ，１Ｈ）

[0352] モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）３－メチル－１，３－ブタンジオールを、Ｃ２２イソプレングリコールエステルとも称する。

[0353] ［実施例１８］ 前駆体製剤の調製、ゲル形成試験、及び、液晶構造の解析（３）

後掲の表１３に示す配合比に従って、実施例１７で合成したイソプレノイド型脂質である両親媒性化合物、リン脂質としてＳＰＣ（ＬＩＰＯＩＤ Ｓ１００、リポイド社）、及びアルコールを混合した。得られた混合物を４０℃以下の水浴中で溶解することによって、表１３に示すＮｏ．１７６～１８４の前駆体製剤を調製した。

[0354] なお、Ｃ２０プロピレングリコールエステル、飽和Ｃ２０プロピレングリコールエステル、Ｃ２１プロピレングリコールエステル、Ｃ２２エチレングリコールエステル、Ｃ２２ブチレングリコールエステル、及びＣ２２イソプレングリコールエステルは、それぞれ単独では、水との混合でゲルを形成しないことから、自己組織化脂質（ＳＯＬ）ではない。

[0355] Ｎｏ．１７６～１８４の前駆体製剤について、ゲル形成試験を行った。各前駆体製剤の一部（１００～３００ｍｇ程度）を、バイアル中の過剰量の注射用水（０．５～２ｍＬ程度）に対して添加し、室温（２５℃）で薬匙及び／又はボルテックスミキサーによって混合操作を行った。その結果、Ｎｏ．

１７６～１８４の全ての前駆体製剤において、過剰な注射用水（水性媒体）中に分離した、外観上は無色透明～白濁のゲル状組成物が得られた。

[0356] Ｎｏ．１８２～１８４の前駆体製剤から得られたゲル状組成物は、製剤Ｎｏ．１４６及び１４７と同様にＨＩＩの液晶相を示すと考えられる。

[0357]

[表13]

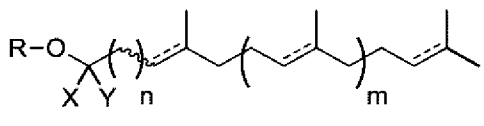
| 製剤No. | 使用したイソプレノイド型脂質 | 組成 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 脂質及び油分 | | | アルコール |
| | | イソプレノイド型脂質+SPC+油分[%] | イソプレノイド型脂質:SPC[重量比] | (イソプレノイド型脂質+SPC):油分[重量比] | EtOH[%] |
| 176 | C20ソルビタンエステル画分 | 92.6 | 50:50 | 100:0 | 7.4 |
| 177 | 飽和C20ソルビタンエステル画分 | 92.6 | 50:50 | 100:0 | 7.4 |
| 178 | C20プロピレングリコールエステル | 92.6 | 50:50 | 100:0 | 7.4 |
| 179 | 飽和C20プロピレングリコールエステル | 92.6 | 50:50 | 100:0 | 7.4 |
| 180 | C21ソルビタンエステル画分 | 92.6 | 50:50 | 100:0 | 7.4 |
| 181 | C21プロピレングリコールエステル | 92.6 | 50:50 | 100:0 | 7.4 |
| 182 | C22エチレングリコールエステル | 92.6 | 50:50 | 100:0 | 7.4 |
| 183 | C22プチレングリコールエステル | 92.6 | 50:50 | 100:0 | 7.4 |
| 184 | C22イソプレングリコールエステル | 92.6 | 50:50 | 100:0 | 7.4 |

[0358] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願はそのまま引用により本明細書に組み入れられるものとする。

# 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とリン脂質とを含む、リン脂質により生体適合性が向上した非ラメラ液晶形成性組成物。

[化1]



(I)

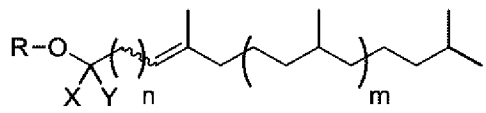
（式中、Ｘ及びＹはそれぞれ水素原子を表すか又は一緒になって酸素原子を表し、ｎは１又は２を表し、ｍは１又は２を表し、



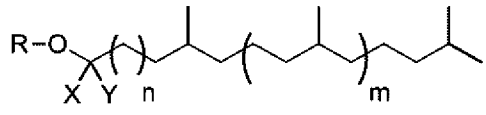
は一重結合又は二重結合を表し、Ｒは１つ以上の水酸基を有する親水性基を表す）

[請求項2] 前記両親媒性化合物が、以下の一般式（ＩＩＩ）又は（ＩＶ）で表される、請求項１に記載の組成物。

[化2]



(III)



(IV)

（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１又は２を表す）

[請求項3] 前記一般式中、ｎ＝２、及びｍ＝２である、請求項１又は２に記載の組成物。

[請求項4] 前記両親媒性化合物とリン脂質の重量比が８０：２０～２０：８０、又は７０：３０～３０：７０である、請求項１～３のいずれか１項に記載の組成物。

[請求項5] 前記両親媒性化合物とリン脂質の重量比が５０：５０～３０：７０

、又は４５：５５～３０：７０である、請求項４に記載の組成物。

[請求項6] リン脂質がホスファチジルコリン又はホスファチジルエタノールアミンである、請求項１～５のいずれか１項に記載の組成物。

[請求項7] リン脂質が大豆ホスファチジルコリン、卵黄ホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジオレイルホスファチジルコリン、及びジオレイルホスファチジルエタノールアミンからなる群から選択される、請求項１～６のいずれか１項に記載の組成物。

[請求項8] 前記一般式（Ｉ）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、ソルビタン、イソソルバイド、及びグリコ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１～７のいずれか１項に記載の組成物。

[請求項9] 前記両親媒性化合物が以下：

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）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－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）ソルビタン、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）ソルビタン、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイド、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）イソソルバイド、
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－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）ソルビタン、モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカノイル）ソルビタン、
モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）プロピレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）プロピレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）プロピレングリコール、
モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）ソルビタン、
モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）イソソルバイド、
モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）プロピレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）エチレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）１，３－ブチレングリコール、及び

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）３－メチル－１，３－ブタンジオール

からなる群から選択される、請求項１又は２に記載の組成物。

[請求項10] 前記の生体適合性の向上が、リン脂質を含まない対照組成物と比較した毒性の低減又は消失により示される、請求項１～９のいずれか１項に記載の組成物。

[請求項11] 油分及び有機溶媒のうち少なくとも一方を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の組成物。

[請求項12] 水性媒体をさらに含む、非ラメラ液晶組成物である、請求項１～１１のいずれか１項に記載の組成物。

[請求項13] 界面活性剤をさらに含む、非ラメラ液晶エマルション組成物である、請求項１２に記載の組成物。

[請求項14] 水性媒体を含まず、かつ、水性媒体の存在下で非ラメラ液晶を形成可能である液晶前駆体組成物である、請求項１～１１のいずれか１項に記載の組成物。

[請求項15] 請求項１～１４のいずれか１項に記載の組成物を含む、医薬製剤。

[請求項16] 生体組織の癒着防止用の、請求項１５に記載の医薬製剤。

[請求項17] 前記組成物が薬物をさらに含む、徐放性製剤である請求項１５に記載の医薬製剤。

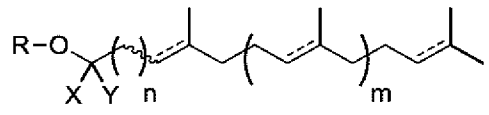
[請求項18] 薬物が、ゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニストである、請求項１７に記載の医薬製剤。

[請求項19] ＧｎＲＨアゴニストが、ロイプロリド又はその塩である、請求項１８に記載の医薬製剤。

[請求項20] スプレー剤、エアゾール剤、注射剤、又はデポ剤である、請求項１５～１９のいずれか１項に記載の医薬製剤。

[請求項21] 下記一般式（Ｉ’）で表される両親媒性化合物又はその塩。

[化3]




(I')

（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１又は２を表し、



は一重結合又は二重結合を表し、Ｒはソルビタン、イソソルバイド、及びグリコ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22] 前記一般式（Ｉ’）中、ｎ＝２である、請求項２１に記載の化合物又はその塩。

[請求項23] 前記両親媒性化合物が、下記：

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）ソルビタン、モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカノイル）ソルビタン、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）イソソルバイド、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）イソソルバイド、

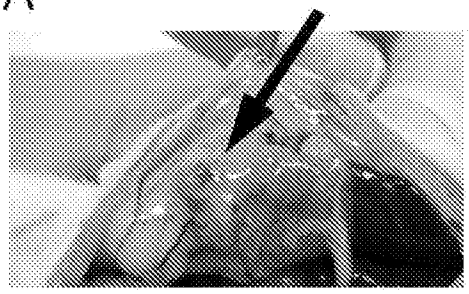
モノＯ－（５，９，１３－トリメチルテトラデカ－４－エノイル）プロピレングリコール、

モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）プロピレングリコール、

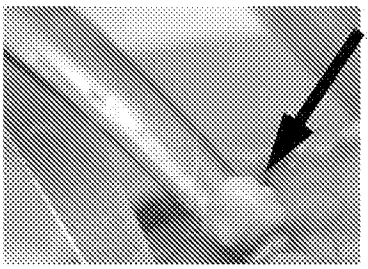
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカノイル）プロピレングリコール、
モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）ソルビタン、
モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）イソソルバイド、
モノＯ－（４，８，１２，１６－テトラメチルヘプタデカ－３－エノイル）プロピレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）エチレングリコール、
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）１，３－ブチレングリコール、及び
モノＯ－（５，９，１３，１７－テトラメチルオクタデカ－４－エノイル）３－メチル－１，３－ブタンジオール
からなる群から選択される、請求項２１若しくは２２に記載の化合物又はその塩。

[図1]

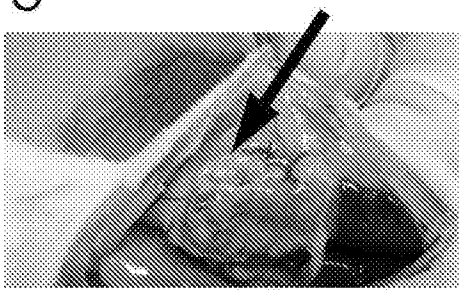
A



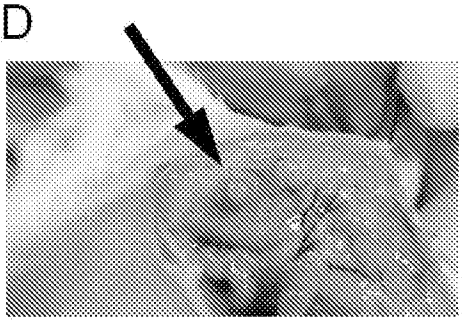
B



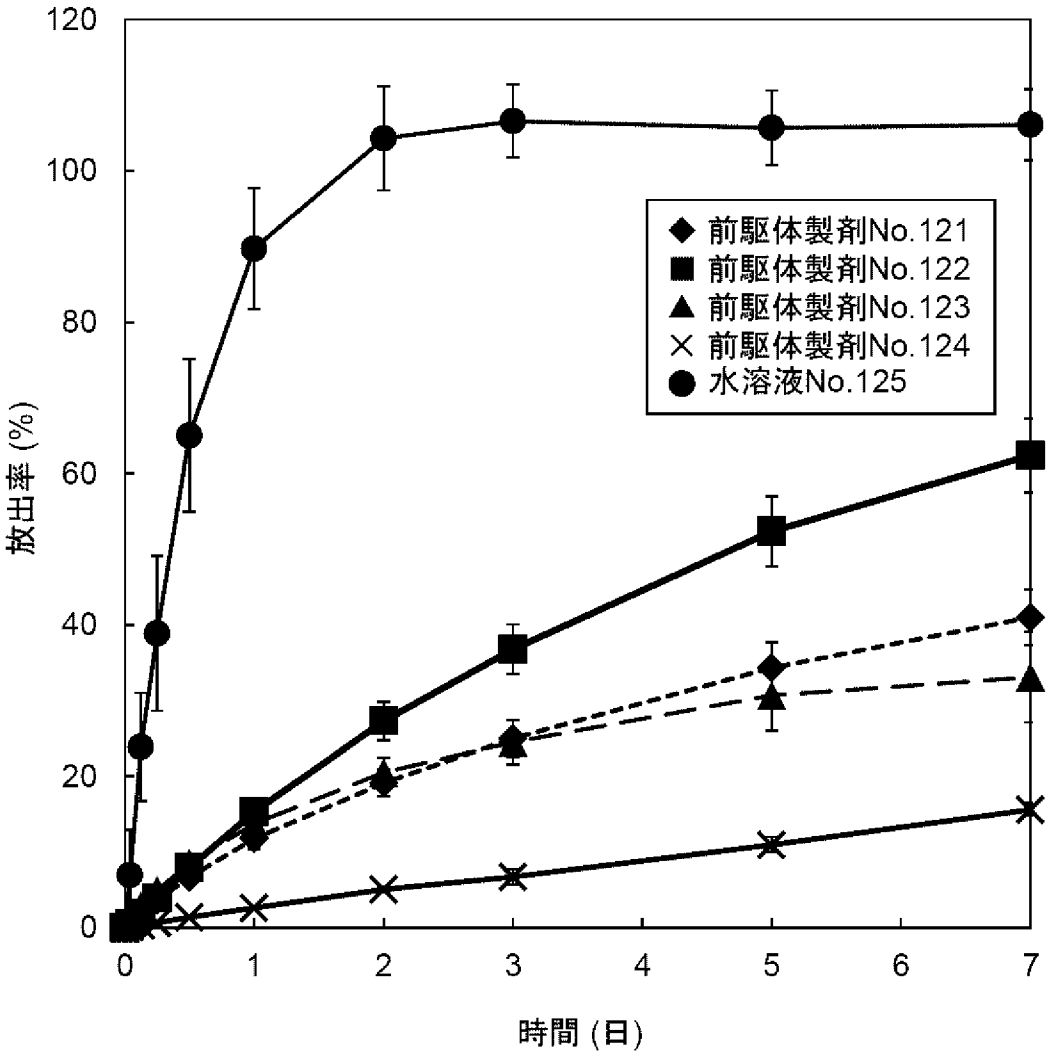
C



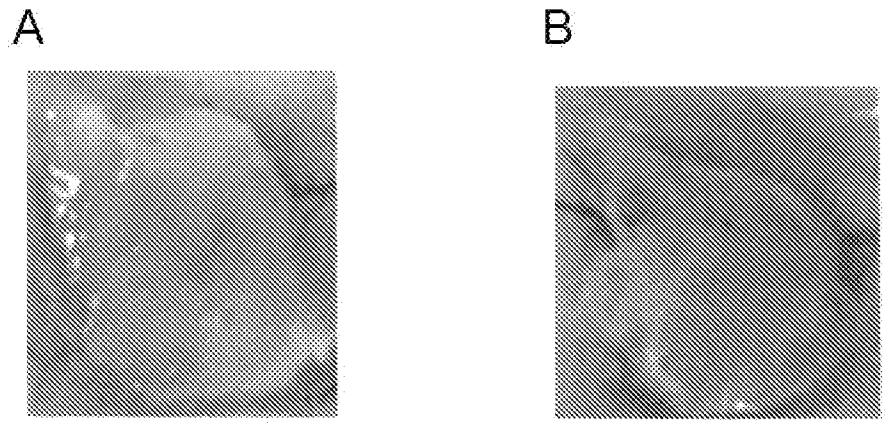
D



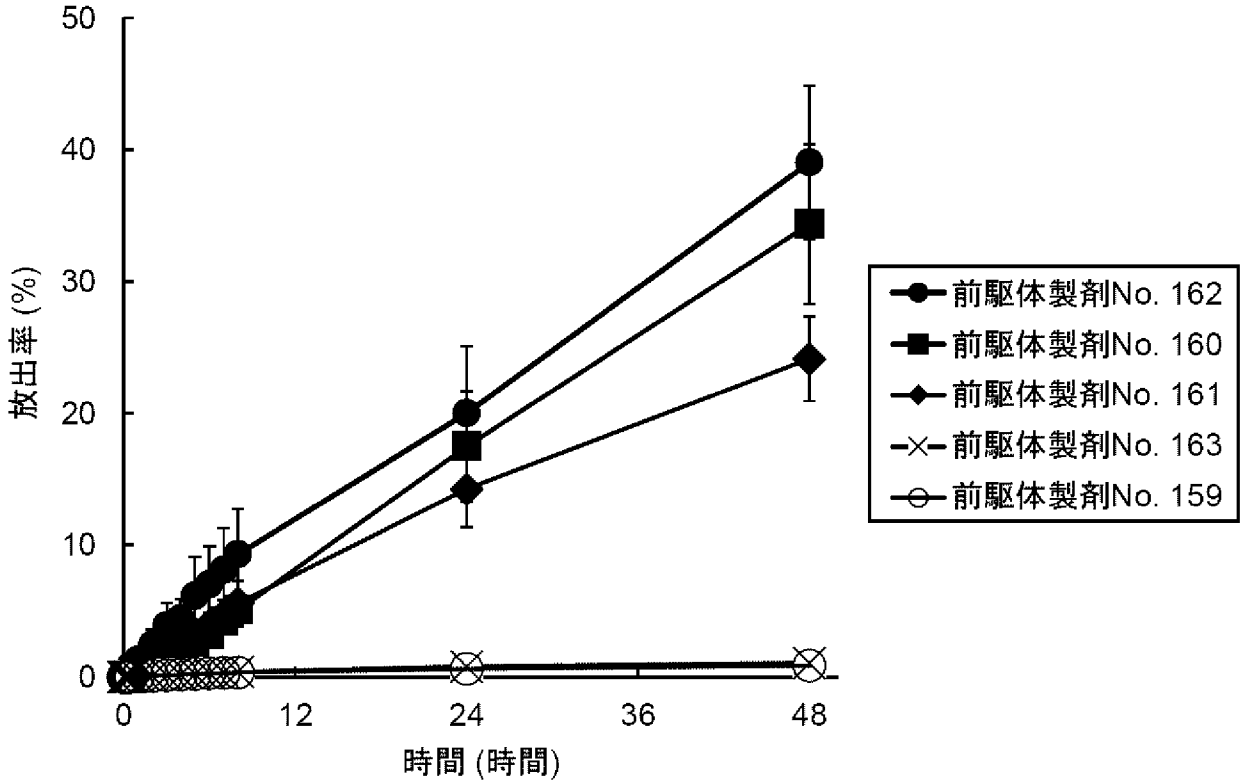
[図2]


120
100
80
60
40
20
0
放出率 (%)
0
1
2
3
4
5
6
7
時間 (日)
前駆体製剤No.121
前駆体製剤No.122
前駆体製剤No.123
前駆体製剤No.124
水溶液No.125

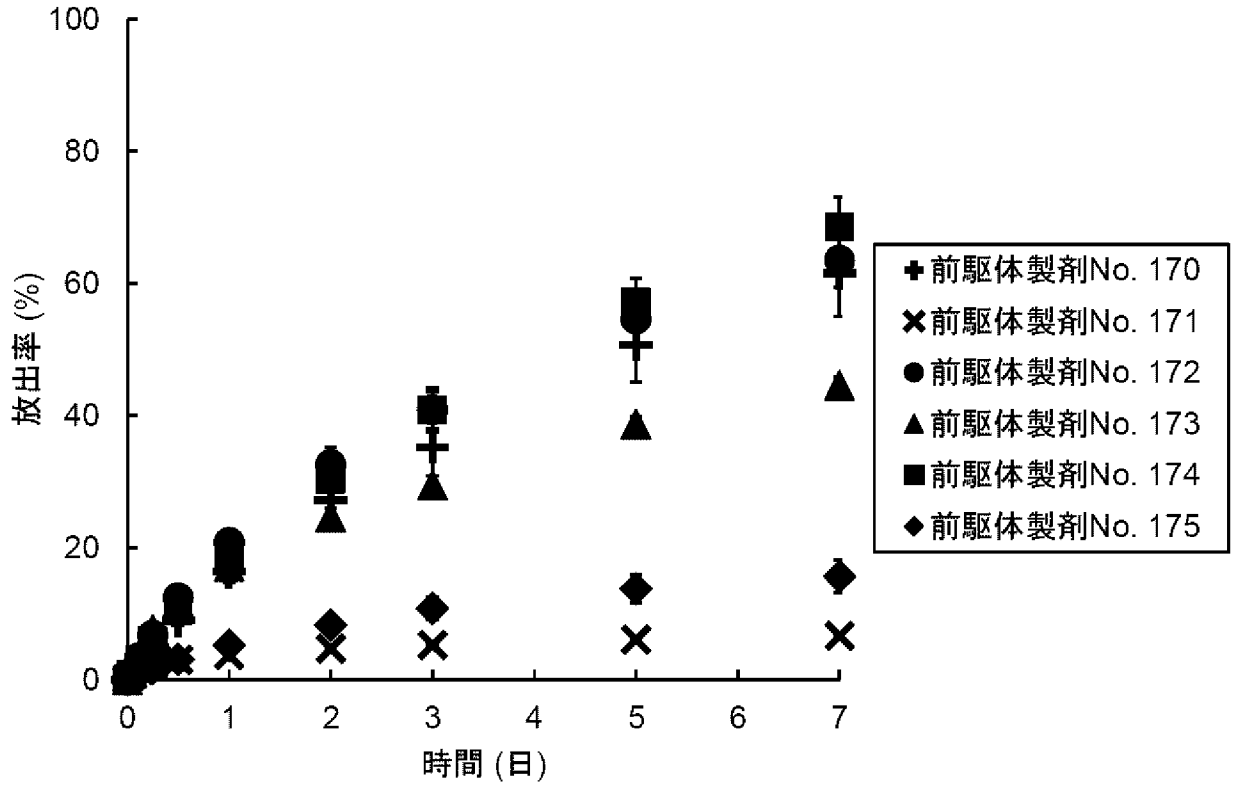
[図3]


A
B

[図4]

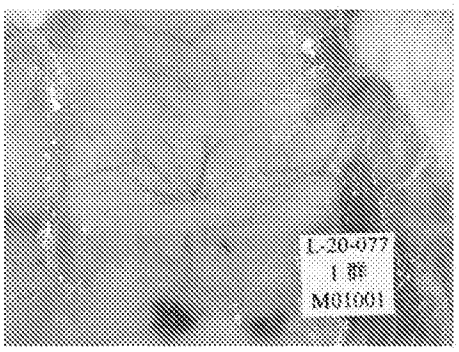

50
40
30
20
10
0
放出率 (%)
0
12
24
36
48
時間 (時間)
前駆体製剤No. 162
前駆体製剤No. 160
前駆体製剤No. 161
前駆体製剤No. 163
前駆体製剤No. 159

[図5]

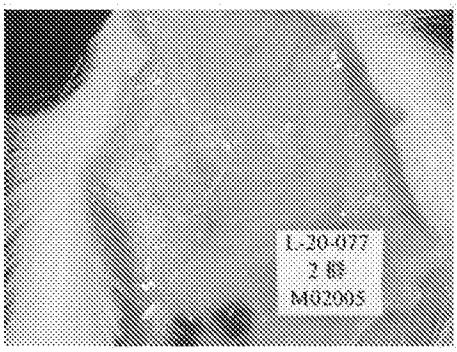

100
80
60
40
20
0
放出率 (%)
0
1
2
3
4
5
6
7
時間 (日)
前駆体製剤No. 170
前駆体製剤No. 171
前駆体製剤No. 172
前駆体製剤No. 173
前駆体製剤No. 174
前駆体製剤No. 175

[図6]

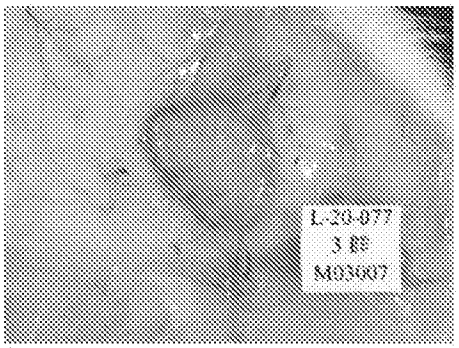
A


L-20-077
1 群
M01001

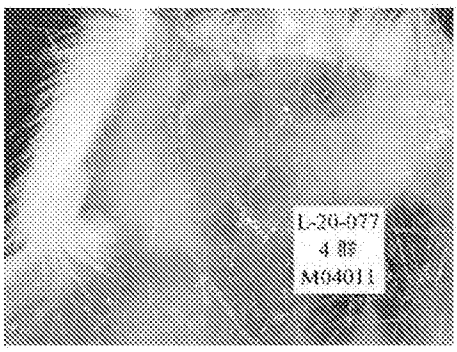
B


L-20-077
2 群
M02005

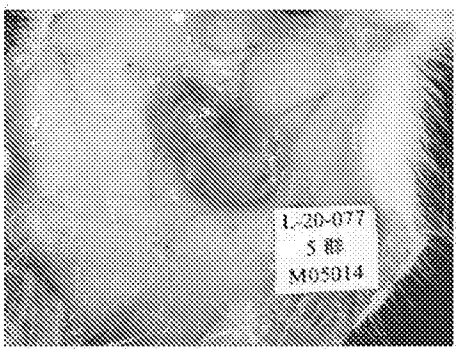
C


L-20-077
3 群
M03007

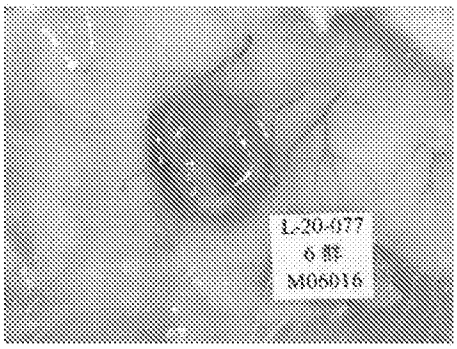
D


L-20-077
4 群
M04011

E

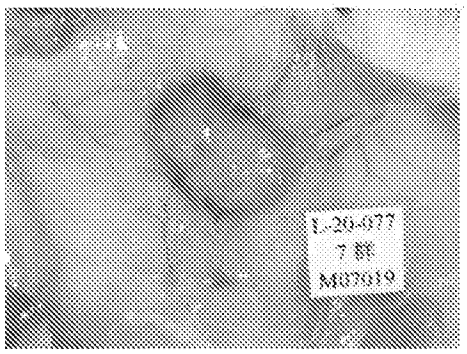

L-20-077
5 群
M05014

F

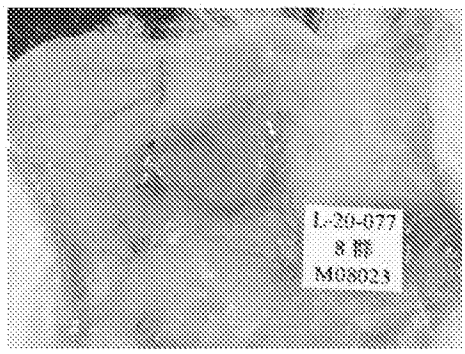

L-20-077
6 群
M06016

[図7]

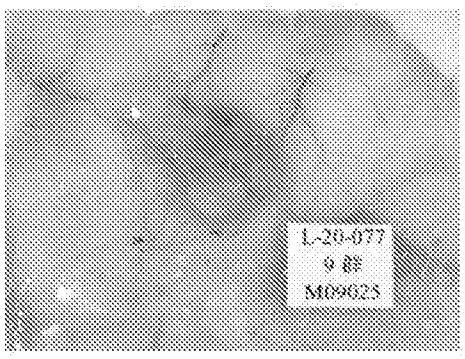
A


L-20-077
7 群
M07019

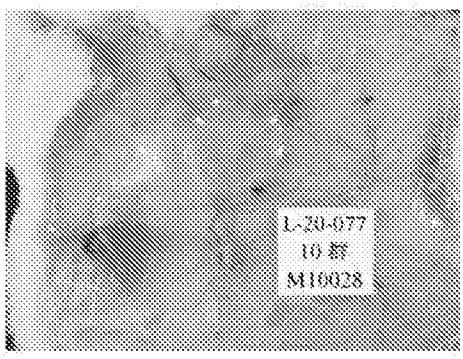
B


L-20-077
8 群
M08023

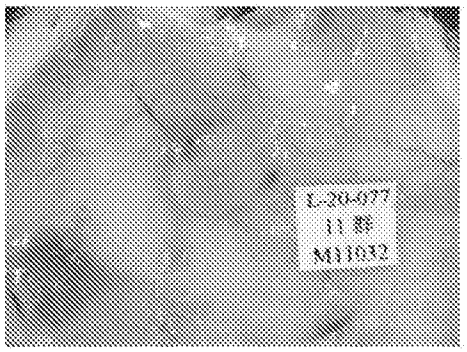
C


L-20-077
9 群
M09025

D


L-20-077
10 群
M10028

E


L-20-077
11 群
M11032

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2021/002917

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K 47/24(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 9/107(2006.01)i; A61K 9/12(2006.01)i; A61K 38/08(2019.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61K 47/14(2006.01)i; A61K 47/69(2017.01)i; A61P 5/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 41/00(2006.01)i; C07C 69/003(2006.01)i; C07D 307/20(2006.01)i; C07D 493/04(2006.01)i
FI: A61K47/24; A61K9/107; A61K47/14; A61K47/69; A61K45/00; A61K38/08; A61P35/00; A61P5/06; A61K9/12; A61K9/08; A61P41/00; C07D307/20; C07D493/04 101D; C07C69/003 A CSP

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)
A61K47/24; A61K9/08; A61K9/107; A61K9/12; A61K38/08; A61K45/00; A61K47/14; A61K47/69; A61P5/06; A61P35/00; A61P41/00; C07C69/003; C07D307/20; C07D493/04

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 | 1971-2021 |
| Registered utility model specifications of Japan | 1996-2021 |
| Published registered utility model applications of Japan | 1994-2021 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII);
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | OKADA, A. et al., "Controlled release of a model hydrophilic high molecular weight compound from injectable non-lamellar liquid crystal formulations containing different types of phospholipids", International Journal of Pharmaceutics, 21 December 2019, 577 (2020), 118944, 1-9, https://doi.org/10.1016/j-ijpharm.2019.118944, entire text | 1-20 |

☒ 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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 24 March 2021 (24.03.2021) | 06 April 2021 (06.04.2021) |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| Japan Patent Office<br>3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,<br>Tokyo 100-8915, Japan | Telephone No. |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2021/002917

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| P, X | 岡田 明恵他，26P-pm165S 非ラメラ液晶脂質を用いたデポ製剤の開発，日本薬学会第 140 年会（京都）の Web 要旨集，05 March 2020, https://confit.atlas.jp/guide/event/pharm140/subject/2P449-486-08/advanced, entire text, (OKADA, Akie et al., "26P-pm165S Development of depot formulations using non-lamellar liquid crystalline lipids", Web abstracts of the 140th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan (Kyoto)) | 1-20 |
| P, X | 岡田 明恵 他， 1-4-22* 非ラメラ液晶脂質を基剤としたデポ製剤の検討，日本薬剤学会第 35 年会講演要旨集，08 May 2020, entire text, (OKADA, Akie et al., "1-4-22* Development of depot formulations based on non-lamellar liquid crystalline forming lipids", Lecture abstracts of the 35th Annual Meeting of the Academy of Pharmaceutical Science and Technology, Japan) | 1-20 |
| P, X | 岡田 明恵 他，P-EiEi* 中分子薬物放出制御を可能とする非ラメラ液晶製剤の調製，第 36 回日本 DDS 学会学術集会プログラム予稿集，10 August 2020, page 192, entire text, non-official translation (OKADA, Akie et al., "P-EiEi* Preparation of non-lamellar liquid crystalline formulations that enable control of middle-molecule drug release", Program preprints of the 36th Annual Meeting of the Japan Society of Drug Delivery System) | 1-20 |
| X | JP 2004-59470 A (KANEBO LTD.) 26 February 2004 (2004-02-26) claim 1, table on page 7 | 21, 22 |
| A | entire text | 23 |
| X | JP 2012-502922 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 02 February 2012 (2012-02-02) synthesis examples XIV-XVII | 21, 22 |
| A | entire text | 23 |
| A | WO 2011/078383 A1 (CYTOPATHFINDER, INC.) 30 June 2011 (2011-06-30) entire text | 1-23 |
| A | JP 2019-99478 A (FARNEX INCORPORATED) 24 June 2019 (2019-06-24) entire text | 1-23 |
| | WO 2014/178256 A1 (FARNEX INCORPORATED) 06 November 2014 (2014-11-06) entire text | 1-23 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2021/002917

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | 白石 盛裕 他, P-67* 非ラメラ液晶リン脂質混合体からの FD-4 放出性に及ぼすリン脂質添加の影響, 第 36 回日本 DDS 学会学術集会プログラム予稿集, 15 June 2019, page 192, entire text, non-official translation (SHIRAISHI, Morihiro et al., "P-67* Effect of phospholipid addition on FD-4 release from phospholipid mixture of non-lamellar liquid crystalline", Program preprints of the 36th Annual Meeting of the Japan Society of Drug Delivery System) | 1-23 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/002917

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|---|---|---|---|
| JP 2004-59470 A | 26 Feb. 2004 | (Family: none) | |
| JP 2012-502922 A | 02 Feb. 2012 | JP 2012-503023 A | |
| | | US 2010/0105958 A1 | |
| | | synthesis examples XIV-XVII | |
| | | US 2010/0137649 A1 | |
| | | US 2011/0034363 A1 | |
| | | US 2012/0010432 A1 | |
| | | US 2012/0010423 A1 | |
| | | WO 2010/033976 A2 | |
| | | WO 2010/033979 A2 | |
| | | EP 2328856 A1 | |
| | | EP 2334628 A1 | |
| | | EP 2650275 A1 | |
| | | EP 2650280 A1 | |
| | | CA 2735688 A | |
| | | CN 102159529 A | |
| | | CN 102159530 A | |
| WO 2011/078383 A1 | 30 Jun. 2011 | JP 2013-129660 A | |
| | | US 2012/0264923 A1 | |
| | | US 2014/0194536 A1 | |
| | | EP 2518040 A1 | |
| | | CN 102762528 A | |
| JP 2019-99478 A | 24 Jun. 2019 | (Family: none) | |
| WO 2014/178256 A1 | 06 Nov. 2014 | JP 2016-40339 A | |
| | | US 2016/0067208 A1 | |
| | | EP 2992910 A1 | |
| | | CN 105358190 A | |

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2021/002917

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 47/24(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 9/107(2006.01)i; A61K 9/12(2006.01)i; A61K 38/08(2019.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61K 47/14(2006.01)i; A61K 47/69(2017.01)i; A61P 5/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 41/00(2006.01)i; C07C 69/003(2006.01)i; C07D 307/20(2006.01)i; C07D 493/04(2006.01)i

FI: A61K47/24; A61K9/107; A61K47/14; A61K47/69; A61K45/00; A61K38/08; A61P35/00; A61P5/06; A61K9/12; A61K9/08; A61P41/00; C07D307/20; C07D493/04 101D; C07C69/003 A CSP

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K47/24; A61K9/08; A61K9/107; A61K9/12; A61K38/08; A61K45/00; A61K47/14; A61K47/69; A61P5/06; A61P35/00; A61P41/00; C07C69/003; C07D307/20; C07D493/04

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

| | |
|---|---|
| 日本国実用新案公報 | １９２２－１９９６年 |
| 日本国公開実用新案公報 | １９７１－２０２１年 |
| 日本国実用新案登録公報 | １９９６－２０２１年 |
| 日本国登録実用新案公報 | １９９４－２０２１年 |

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); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 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 | OKADA, A. et al., Controlled release of a model hydrophilic high molecular weight compound from injectable non-lamellar liquid crystal formulations containing different types of phospholipids, International Journal of Pharmaceutics, 2019.12.21, 577 (2020), 118944, 1-9, https://doi.org/10.1016/j-ijpharm.2019.118944<br>全文 | 1-20 |
| P, X | 岡田　明恵　他，２６Ｐ－ｐｍ１６５Ｓ　非ラメラ液晶脂質を用いたデポ製剤の開発，日本薬学会第１４０年会（京都）のＷｅｂ要旨集，2020.03.05, https://confit.atlas.jp/guide/event/pharm140/subject/2P449-486-08/advanced<br>全文 | 1-20 |
| P, X | 岡田　明恵　他，１－４－２２＊　非ラメラ液晶脂質を基剤としたデポ製剤の検討，日本薬剤学会第３５年会講演要旨集，2020.05.08<br>全文 | 1-20 |

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“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
“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）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“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
“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
“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
“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
“&” 同一パテントファミリー文献

| 国際調査を完了した日 | 国際調査報告の発送日 |
|---|---|
| 24.03.2021 | 06.04.2021 |

名称及びあて先
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

権限のある職員（特許庁審査官）
伊藤　幸司 4U 9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C.　関連すると認められる文献

| 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 |
|---|---|---|
| P, X | 岡田　明恵　他，Ｐ－５５＊　中分子薬物放出制御を可能とする非ラメラ液晶製剤の調製，第３６回日本ＤＤＳ学会学術集会プログラム予稿集，2020.08.10，第１９２頁<br>全文 | 1-20 |
| X | JP 2004-59470 A (カネボウ株式会社) 26.02.2004 (2004-02-26)<br>請求項１，第７頁の表 | 21,22 |
| A | 全文 | 23 |
| X | JP 2012-502922 A (ザ　プロクター　アンド　ギャンブル　カンパニー) 02.02.2012 (2012-02-02)<br>合成実施例XIV－XVII | 21,22 |
| A | 全文 | 23 |
| A | WO 2011/078383 A1 (株式会社サイトパスファインダー) 30.06.2011 (2011-06-30)<br>全文 | 1-23 |
| A | JP 2019-99478 A (株式会社ファルネックス) 24.06.2019 (2019-06-24)<br>全文 | 1-23 |
| A | WO 2014/178256 A1 (株式会社ファルネックス) 06.11.2014 (2014-11-06)<br>全文 | 1-23 |
| A | 白石　盛裕　他，Ｐ－６７＊　非ラメラ液晶リン脂質混合体からのＦＤ－４放出性に及ぼすリン脂質添加の影響，第３５回日本ＤＤＳ学会学術集会プログラム予稿集，2019.06.15，第１９２頁<br>全文 | 1-23 |

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/JP2021/002917

| 引用文献 | 公表日 | パテントファミリー文献 | 公表日 |
|---|---|---|---|
| JP 2004-59470 A | 26.02.2004 | （ファミリーなし） | |
| JP 2012-502922 A | 02.02.2012 | JP 2012-503023 A | |
| | | US 2010/0105958 A1 | |
| | | 合成実施例XIV－XVII | |
| | | US 2010/0137649 A1 | |
| | | US 2011/0034363 A1 | |
| | | US 2012/0010432 A1 | |
| | | US 2012/0010423 A1 | |
| | | WO 2010/033976 A2 | |
| | | WO 2010/033979 A2 | |
| | | EP 2328856 A1 | |
| | | EP 2334628 A1 | |
| | | EP 2650275 A1 | |
| | | EP 2650280 A1 | |
| | | CA 2735688 A | |
| | | CN 102159529 A | |
| | | CN 102159530 A | |
| WO 2011/078383 A1 | 30.06.2011 | JP 2013-129660 A | |
| | | US 2012/0264923 A1 | |
| | | US 2014/0194536 A1 | |
| | | EP 2518040 A1 | |
| | | CN 102762528 A | |
| JP 2019-99478 A | 24.06.2019 | （ファミリーなし） | |
| WO 2014/178256 A1 | 06.11.2014 | JP 2016-40339 A | |
| | | US 2016/0067208 A1 | |
| | | EP 2992910 A1 | |
| | | CN 105358190 A | |