

(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
2020年1月2日(02.01.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/004192 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/05 (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 9/10 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)

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).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/024350

(22) 国際出願日: 2019年6月19日(19.06.2019)

(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 2018-122785 2018年6月28日(28.06.2018) JP

(71) 出願人: 小林製薬株式会社(KOBAYASHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目4番10号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 小森園正彦 (KOMORISONO, Masahiko); 〒5670057 大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 Osaka (JP). 宅見信哉(TAKUMI, Shinya); 〒5670057 大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 Osaka (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, JO, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,

(54) **Title:** AQUEOUS COMPOSITION CONTAINING ISOPROPYL METHYLPHENOL

(54) 発明の名称: イソプロピルメチルフェノールを含有する水性組成物

(57) **Abstract:** [Problem] To provide an aqueous composition prepared such that the added amount of isopropyl methylphenol can be determined accurately at an addition recovery rate of 90-110% for isopropyl methylphenol in an addition recovery test. [Solution] This aqueous composition contains isopropyl methylphenol, a diol having 3-6 carbon atoms, and an anhydrous silicate.

(57) 要約: 【課題】 添加回収試験において、イソプロピルメチルフェノールの添加回収率が90~110%と、イソプロピルメチルフェノールの添加量が正確に定量できるように調製された水性組成物を提供する。【解決手段】 イソプロピルメチルフェノール、炭素数3~6のジオール及び無水ケイ酸を含有する水性組成物。



WO 2020/004192 A1

明 細 書

発明の名称：

イソプロピルメチルフェノールを含有する水性組成物

技術分野

[0001] 本発明は広範囲にわたって殺菌作用を有するイソプロピルメチルフェノールを含有する水性組成物に関する。より詳細には、製品の品質管理に際して行われる添加回収試験において、イソプロピルメチルフェノールの添加回収率が90～110%と、イソプロピルメチルフェノールの添加量が正確に定量できるように調製された水性組成物に関する。また本発明は、イソプロピルメチルフェノールを含有する水性組成物について添加回収率を改善する方法に関する。さらに本発明は、イソプロピルメチルフェノールを含有する水性組成物の添加回収試験方法に関する。

背景技術

[0002] イソプロピルメチルフェノール（以下、単に「IPMP」と称する）は、幅広い抗菌スペクトルに加えて、高い安全性を有し、また環境負荷の低い抗菌剤（殺菌剤）であることから、従来より、医薬品（例えば、傷消毒薬、軟膏等）、及び医薬部外品（例えば、ハンドソープ、育毛トニック、デオドラント〔防臭剤〕、制汗剤、薬用化粧品、歯磨き剤等）の有効成分、並びに化粧品等の防腐剤等として、広く使用されている。しかし、IPMPは水への溶解性が極めて低く、また結晶性が高いため、水性組成物中で析出しやすいという問題がある。一方、エタノールには溶解性が高いため、IPMPを水に可溶化するためにエタノールを用いることも考えられるものの、医薬品、医薬部外品、及び化粧品によってはエタノールの使用が禁忌もしくはその配合量が制限されているものもある。またIPMPを水に可溶化するために界面活性剤を配合すると、界面活性剤の種類によってはIPMPの抗菌力が阻害される可能性があることが知られている。このため、一般にIPMPは水を多く含む水性組成物には適用が難しいとされている。

[0003] そこで、I P M Pを抗菌力の低下を抑えながら、簡便且つ安定に水に溶解するための方法が種々検討され、提案されている。その一つの方法として、特許文献1には、I P M Pに、特定の割合で炭素数3～6のジオール、エチレンオキサイドの平均付加モル数が30～120モルであるポリエチレン硬化ヒマシ油、及び水を混合した濃縮抗菌剤組成物が提案されており、これによれば、任意の水性組成物に対して難水溶性のI P M Pを結晶析出することなく、安定に配合することができることが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2017-114823号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明者らは、I P M Pを含有する水性組成物について、特に水への可溶性を高めるためにI P M Pとともに炭素数3～6のジオールを含有する水性組成物について、医薬品及び医薬部外品に求められている添加回収試験を行ったところ、配合したI P M Pの既知量が正確に測定できないという問題（添加回収率の低下）があることを知るにいたった。

[0006] そこで、本発明の課題は、I P M P及び炭素数3～6のジオールを含有する水性組成物について、添加回収率の低下という問題を解消するための方法を提供することである。具体的には、I P M P及び炭素数3～6のジオールを含有する水性組成物について、I P M Pの添加回収率が90～110%と、I P M Pの添加量が正確に定量できるように調製された水性組成物を提供することを目的とする。また本発明は、I P M Pを含有する水性組成物について添加回収率を改善する方法を提供することを目的とする。さらに本発明は、I P M Pを含有する水性組成物の添加回収試験方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討を重ねていたところ、IPMP及び炭素数3～6のジオールを含有する水性組成物に、さらに無水ケイ酸を配合しておくことで、IPMPの添加回収率の低下という問題が改善され、IPMPの添加回収率が90～110%とIPMPの添加量が正確に定量できることを見出した。本発明はかかる知見に基づいて、さらに検討を重ねて完成したものであり、下記の実施形態を包含するものである。

[0008] (I) IPMP含有水性組成物

(I-1) IPMP、炭素数3～6のジオール、及び無水ケイ酸を含有する水性組成物。

(I-2) さらに増粘剤を含有する(I-1)記載の水性組成物。

(I-3) IPMPの添加回収率が90～110%の範囲にあることを特徴とする(I-1)または(I-2)記載の水性組成物。

(I-4) 医薬品または医薬部外品である(I-1)～(I-3)のいずれかに記載の水性組成物。

(I-5) 添加回収試験用の水性組成物である(I-1)～(I-4)のいずれかに記載の水性組成物。

[0009] (II) IPMP含有水性組成物の添加回収率改善方法

(II-1) IPMP及び炭素数3～6のジオールを含有する水性組成物についてIPMPの添加回収率を改善する方法であって、IPMP及び炭素数3～6のジオールに加えて無水ケイ酸を配合して水性組成物を調製する工程を有する、前記方法。

(II-2) 前記水性組成物がさらに増粘剤を含有するものである、(II-1)記載の添加回収率改善方法。

(II-3) 前記水性組成物が医薬品または医薬部外品である(II-1)または(II-2)記載の添加回収率改善方法。

(II-4) IPMPの添加回収率が90～110%の範囲になるようにする、(II-1)～(II-3)のいずれかに記載の添加回収率改善方法。

[0010] (III) IPMP含有水性組成物の添加回収試験方法

(111-1) IPMP及び炭素数3～6のジオールを含有する水性組成物におけるIPMPの添加回収試験方法であって、被験試料として規定量のIPMP、及び炭素数3～6のジオールに加えて、無水ケイ酸を配合した水性組成物を用いることを特徴とする、添加回収試験方法。

(111-2) 前記水性組成物がさらに増粘剤を含有するものである、(111-1)に記載の添加回収試験方法。

(111-3) 前記水性組成物が医薬品または医薬部外品である(111-1)または(111-2)に記載の添加回収試験方法。

発明の効果

[0011] 本発明のIPMP含有水性組成物、添加回収率改善方法、及び添加回収試験方法によれば、添加回収試験において、添加配合したIPMPについて添加回収率が90～110%もの高い正確性をもって測定することが可能になる。

発明を実施するための形態

[0012] (1) IPMP含有水性組成物

本発明の水性組成物（以下、単に「本水性組成物」と称する。）は、IPMP、炭素数3～6のジオール、及び無水ケイ酸を含有することを特徴とする。

[0013] (1) IPMP

IPMPは、チモールの異性体であり、化学名を3-メチル-4-イソプロピルフェノールという針状結晶形態を有する化合物である。広範囲の抗菌・抗真菌スペクトル（O-157、MRSA、セラチア、白癬菌など）を有し、各種の殺菌、酵母、カビ類に対して殺菌効果を発揮するとともに、低臭、低味性、低刺激、及び非感作性という特性を有するため、医薬品及び医薬部外品をはじめ、化粧品や日用品にも、殺菌剤、抗菌剤または防腐剤として広く使用されている。IPMPは商業的に入手することができ（例えば、大阪化成株式会社など）、また水性製品に容易に配合できる製品として販売されている「BIOSOL（登録商標）-LIQUID」（大阪化成株式会社製）を用いるこ

ともできる。

[0014] 本水性組成物中に含まれる I P M P の割合としては、対象とする本水性組成物が所望の抗菌効果（殺菌効果及び防腐効果を含む）を奏する範囲で、本水性組成物の種類、その用途、及び I P M P を添加する目的（I P M P に期待される効能効果）に応じて適宜設定することができる。例えば、0.001～2 質量%、好ましくは 0.01～1 質量%、より好ましくは 0.05～0.5 質量%の範囲を例示することができる。

[0015] (2) C 3－6 ジオール

炭素数 3～6 のジオール（以下、「C 3－6 ジオール」と称する）は、炭素数 3～6 であり、鎖式脂肪族炭化水素の 2 つの炭素原子に 1 つずつ水酸基が置換している構造を持つ化合物である。具体的には、1, 2－プロパンジオール、1, 3－プロパンジオール、1, 2－ブタンジオール、1, 3－ブタンジオール、1, 4－ブタンジオール、1, 2－ペンタンジオール、1, 5－ペンタンジオール、1, 2－ヘキサンジオール、1, 6－ヘキサンジオール、ジプロピレングリコールなどが挙げられる。好ましくは 1, 3－ブタンジオール、1, 2－ペンタンジオール、ジプロピレングリコールであり、より好ましくは 1, 3－ブタンジオールである。これらの炭素数 3～6 のジオールは、1 種単独で用いても、また 2 種以上を任意に組み合わせて用いることもできる。

[0016] 本水性組成物中に含まれる C 3－6 ジオールの割合としては、対象とする本水性組成物における I P M P の抗菌効果を妨げずに水に可溶化させる量であって、また本発明の効果を奏する範囲であればよく、例えば 0.1～50 質量%の範囲から適宜選択設定することができる。好ましくは 1～20 質量%、より好ましくは 5～15 質量%の範囲を例示することができる。

[0017] (3) 無水ケイ酸

無水ケイ酸は、二酸化ケイ素またはシリカと称されるケイ素の酸化物である。その形状（球状、針状、板状、不定形状、鱗片状、紡錘状など）、粒子径（煙霧状、微粒子、顔料級など）、粒子構造（多孔質、無孔質など）は問

わず、いずれのものをも使用することができる。好ましくは、粒子径7.0～10.0 μ mの多孔質非中空の球状の無水ケイ酸を例示することができる。

[0018] 本水性組成物中に含まれる無水ケイ酸の割合としては、対象とする本水性組成物のIPMPの抗菌効果を妨げず、また本発明の効果を奏する範囲であればよく、例えば0.01～20質量%の範囲から適宜選択設定することができる。好ましくは0.1～5質量%、より好ましくは0.2～1質量%の範囲を例示することができる。

[0019] (4) 本水性組成物

本発明の水性組成物は、前記IPMP、C3-6ジオール、及び無水ケイ酸を水性溶媒中に溶解、分散または乳濁した状態で含有するものである。ここで水性溶媒としては水を挙げることができる。水は医薬品、医薬部外品または化粧品の調製に使用されるものであればよく、例えば精製水、蒸留水、生理食塩水、または滅菌水等を制限なく使用することができる。本水性組成物における水性溶媒の含有量としては、配合成分の安定性（溶解性や分散性など）、製剤特性（粘度、浸透圧、pHなど）、製剤形状、及び投与形態などに応じて適宜設定することができる。通常50～99質量%、好ましくは60～95質量%、より好ましくは70～90質量%の範囲を例示することができる。

[0020] (その他の成分)

本水性組成物は、IPMPを可溶化する成分として前述するC3-6ジオールに加えてメチルポリシロキサンを含有していてもよい。本水性組成物におけるメチルポリシロキサンの配合割合としては、対象とする本水性組成物のIPMPの抗菌効果を妨げず、また本発明の効果を奏する範囲であればよく、例えば0.1～20質量%の範囲から適宜選択設定することができる。好ましくは0.5～10質量%、より好ましくは1～5質量%の範囲を例示することができる。

[0021] また、本水性組成物は、IPMPの抗菌効果を妨げず、また本発明の効果を

妨げないことを限度として、その用途や形態に応じて、医薬品、医薬部外品などに使用される様々な成分や添加物を適宜選択し、併用して製剤化することができる。例えば、液剤などの調製に一般的に使用される増粘剤、界面活性剤、等張化剤、緩衝剤、pH調整剤、キレート剤、香料または清涼化剤、防腐剤、安定剤、溶解剤、基剤などの各種添加剤を挙げることができる。またビタミン類；アミノ酸類；糖類、ガム質、多糖類などの高分子化合物；セルロース又はその誘導体又はそれらの塩等も配合して製剤化することができる。これらの添加物の一例として、例えば、次のような成分が挙げられる。但し、本水性組成物において、これらの成分はいずれも任意成分であり、配合しないこともできる。つまり、本発明の水性組成物は、下記成分の全てまたはいずれか1以上を含有することなく製造することができる。

[0022] 増粘剤：例えば、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸、ポリビニルアルコール（完全、又は部分ケン化物）、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、コンドロイチン硫酸ナトリウムなど。

[0023] 界面活性剤：例えば、アルキルジアミノエチルグリシンなどのグリシン型両性界面活性剤；例えば、ポリオキシエチレン（POE）-ポリオキシプロピレン（POP）ブロックコポリマー（例えば、ポロキサマー407、ポロキサマー235、ポロキサマー188など）；エチレンジアミンのポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー付加物（例えば、ポロキサミン）；モノラウリル酸POE（20）ソルビタン（ポリソルベート20）、モノオレイン酸POE（20）ソルビタン（ポリソルベート80）、ポリソルベート60等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類；POE（60）硬化ヒマシ油等のPOE硬化ヒマシ油；POE（9）ラウリルエーテル等のPOEアルキルエーテル類；POE（20）POP（4）セチルエーテル等のPOE・POPアルキルエーテル類；POE（10）ノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類；POE（10）ノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類など。括弧内の数字

は付加モル数を示す。

- [0024] 等張化剤：例えば、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、グリセリン、プロピレングリコールなど。
- [0025] 緩衝剤：公知のホウ酸緩衝剤（ホウ酸及びその塩（ホウ酸ナトリウム、テトラホウ酸カリウム、メタホウ酸カリウム、ホウ酸アンモニウム、ホウ砂など））、リン酸緩衝剤（リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム）、炭酸緩衝剤（炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム）、クエン酸緩衝剤（クエン酸、クエン酸ナトリウム）、酢酸緩衝剤（酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム）、グッド緩衝剤（MES、MOPS、PIPES、HEPES、BES、TESなど）など。
- [0026] pH調整剤：塩酸、硫酸、リン酸、ポリリン酸、ホウ酸、アミノエチルスルホン酸、イプシロン-アミノカプロン酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、グルコン酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、グルコノラクトン、酢酸アンモニウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、トリエタノールアミン、モノエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミンなど。
- [0027] キレート剤：エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、エチレンジアミン二酢酸（EDDA）、ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）、N-（2-ヒドロキシエチル）エチレンジアミン三酢酸（HEDTA）、N-（2-ヒドロキシエチル）イミノ二酢酸（HIDA）、アスコルビン酸、クエン酸、フィチン酸、ポリリン酸、メタリン酸、コハク酸、酒石酸又はそれらの塩（ナトリウムなどのアルカリ金属塩）など。エチレンジアミン四酢酸又はその塩は、水和物の形態で使用することもできる。
- [0028] 香料又は清涼化剤：例えば、カンフル、ゲラニオール、ボルネオール、メ

ントール、リュウノウ、ウイキョウ油、ケイヒ油、クールミント油、スペアミント油、ハッカ水、ハッカ油、ペパーミント油、ベルガモット油、ユーカリ油、ローズ油など。これらはd体、l体又はd l体のいずれでもよい。

[0029] 防腐剤：塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、安息香酸ナトリウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、硫酸オキシキノリン、フェネチルアルコール、フェノキシエタノール、ベンジルアルコール、ビグアニド化合物（具体的には、ポリヘキサメチレンビグアニドなど）、グローキル（ローディア社製 商品名）など。

[0030] 安定剤：ジブチルヒドロキシルエン、トロメタモール、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート（ロンガリット）、トコフェロール、ピロ亜硫酸ナトリウム、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウムなど。

[0031] 溶解剤、基剤：オクチルドデカノール、オリーブ油、ゴマ油、臭化カリウム、ダイズ油、ツバキ油、トウモロコシ油、ナタネ油、綿実油、パラフィン、ヒマシ油、プラスチックベース、ラッカセイ油、ラノリン、ワセリン、プロピレングリコールなど。

[0032] 糖類：例えばグルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノース、リボース、アロース、リブロース、アラビノース、キシロース、リキソース、デオキシリボース、マルトース、トレハロース、スクロース、セロビオース、グルコビオース、ビシアノース、ルチノース、ラクトース、プルラン、ラクツロース、ラフィノース、マルチトール、スタキオース、シクロデキストリン、キシリトール、ソルビトール、マンニトールなど。

[0033] ガム質、多糖類などの高分子化合物：例えば、アラビアゴム、カラヤガム、キサンタンガム、キャロブガム、グアーガム、グアヤク脂、クインスシード、ダルマンガム、トラガント、ベンゾインゴム、ローカストビーンガム、カゼイン、寒天、アルギン酸、デキストリン、デキストラン、ガラギーナン

、ゼラチン、コラーゲン、ペクチン、デンプン、ポリガラクトロン酸、キチンおよびその誘導体、キトサンおよびその誘導体、エラスチン、ヘパリン、ヘパリノイド、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、セラミド、ポリビニルアルコール（完全、又は部分ケン化物）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメタアクリレート、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレンイミン、リボ核酸、デオキシリボ核酸など、およびその薬学上許容される塩類など。

[0034] セルロース又はその誘導体又はそれらの塩：例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、ニトロセルロースなど。

[0035] 本水性組成物は、I P M P の抗菌効果を妨げず、本発明の効果を妨げない限り、対象とする本水性組成物の目的や用途（効能）に応じて、上記成分の他に、種々の成分（薬理活性成分や生理活性成分を含む）を組み合わせる含有することができる。このような成分の種類は特に制限されず、例えば、美白成分；保湿成分；ビタミン類；ペプチドまたはその誘導体；アミノ酸またはその誘導体；細胞賦活化成分；老化防止成分；血行促進成分；角質軟化成分；抗炎症成分または収斂成分；抗ヒスタミン成分又は抗アレルギー成分；充血除去成分；局所麻酔薬成分；ステロイド成分などが例示できる。

[0036] 美白成分：プラセンタ；アルブチン；コウジ酸；エラグ酸；フィチン酸；トラネキサム酸；ルシノール；カモミラ E T；ハイドロキノン、ハイドロキノンの塩、ハイドロキノン誘導体；システイン；グルタチオン、グルタチオンの塩、N－アシルグルタチオン、グルタチオンのエステル；フェルラ酸、フェルラ酸塩；グラブリジン；アスコルビン酸、アスコルビン酸塩、アスコルビン酸 2－グルコシド等のアスコルビン酸誘導体；酢酸トコフェロール、トコフェロール誘導体、ビタミン A 又はその誘導体、パントテン酸又はその誘導体等のビタミン類；ポリフェノール類；および美白作用を有する植物抽出物など。

[0037] 保湿成分としては、例えば、グリセリン、ポリエチレングリコール、ジグリセリントレハロース等のC 3～6 ジオール以外の多価アルコール；ヒアルロン酸ナトリウム、ヘパリン類似物質、コンドロイチン硫酸ナトリウム、コラーゲン、エラスチン、ケラチン、キチン、キトサン等の高分子化合物；グリシン、アスパラギン酸、アルギニン等のアミノ酸；乳酸ナトリウム、尿素、ピロリドンカルボン酸ナトリウム等の天然保湿因子；セラミド、コレステロール、リン脂質等の脂質；カミツレエキス、ハマメリスエキス等の植物抽出エキスなど。

[0038] ビタミン類：例えば、リボフラビン、フラビンモノヌクレオチド、フラビンアデニンジヌクレオチド、リボフラビン酪酸エステル、リボフラビントトラ酪酸エステル、リボフラビン5' - リン酸エステルナトリウム、リボフラビントトラニコチン酸エステル等のビタミンB₂類；ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコチン酸d l - α - トコフェロール、ニコチン酸ベンジル、ニコチン酸メチル、ニコチン酸 β - ブトキシエチル、ニコチン酸1 - (4 - メチルフェニル) エチル等のニコチン酸類；メチルヘスペリジン、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール等のビタミンD類；フィロキノン、ファルノキノン等のビタミンK類； γ - オリザノール、ジベンゾイルチアミン、ジベンゾイルチアミン塩酸塩、チアミン塩酸塩、チアミンセチル塩酸塩、チアミンチオシアン酸塩、チアミンラウリル塩酸塩、チアミン硝酸塩、チアミンモノリン酸塩、チアミンリジン塩、チアミントリリン酸塩、チアミンモノリン酸エステルリン酸塩、チアミンモノリン酸エステル、チアミンジリン酸エステル、チアミンジリン酸エステル塩酸塩、チアミントリリン酸エステル、チアミントリリン酸エステルモノリン酸塩等のビタミンB₁類；塩酸ピリドキシン、酢酸ピリドキシン、塩酸ピリドキサー、5' - リン酸ピリドキサー、塩酸ピリドキサミン等のビタミンB₆類；シアノコバラミン、ヒドロキソコバラミン、デオキシアデノシルコバラミン等のビタミンB₁₂類；葉酸、プテロイルグルタミン酸等の葉酸類；パントテン酸、パントテン酸ナトリウム、パントテン酸カルシウム、パントテニルアルコール（パンテノール）、D

ーパンテサイン、Dーパンテチン、補酵素A、パントテニルエチルエーテル等のパントテン酸類；ビオチン、ビオチシン等のビオチン類；アスコルビン酸、アスコルビン酸塩、アスコルビン酸2ーグルコシド等のビタミンC類；酢酸トコフェロール、トコフェロール誘導体等のビタミンE類；ビタミンA又はその誘導体；およびカルニチン、フェルラ酸、 α ーリボ酸、オロット酸等のビタミン様作用因子など。

[0039] ペプチドまたはその誘導体：例えば、ケラチン分解ペプチド、加水分解ケラチン、コラーゲン、魚由来コラーゲン、アテロコラーゲン、ゼラチン、エラスチン、エラスチン分解ペプチド、コラーゲン分解ペプチド、加水分解コラーゲン、塩化ヒドロキシプロピルアンモニウム加水分解コラーゲン、エラスチン分解ペプチド、コンキオリン分解ペプチド、加水分解コンキオリン、シルク蛋白分解ペプチド、加水分解シルク、ラウロイル加水分解シルクナトリウム、大豆蛋白分解ペプチド、加水分解大豆蛋白、小麦蛋白、小麦蛋白分解ペプチド、加水分解小麦蛋白、カゼイン分解ペプチド、およびアシル化ペプチド（パルミトイルオリゴペプチド、パルミトイルペンタペプチド、パルミトイルテトラペプチド等）など。

[0040] アミノ酸またはその誘導体：例えば、ベタイン（トリメチルグリシン）、プロリン、ヒドロキシプロリン、アルギニン、リジン、セリン、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、 β ーアラニン、スレオニン、グルタミン酸、グルタミン酸ナトリウム、グルタミン酸マグネシウム、グルタミン、アスパラギン、アスパラギン酸、アスパラギン酸ナトリウム、アスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウム、アスパラギン酸カルシウム、アスパラギン酸マグネシウム・カリウム混合物、シスチン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、ヒスチジン、タウリン、 γ ーアミノ酪酸、 γ ーアミノー β ーヒドロキシ酪酸、 γ ーアミノ吉草酸、イプシロンアミノカプロン酸、カルニチン、カルノシン、クレアチンなど。

[0041] 細胞賦活化成分：例えば、 γ ーアミノ酪酸、及び ϵ ーアミノプロン酸などのアミノ酸類；レチノール、チアミン、リボフラビン、塩酸ピリドキシン、パ

ントテン酸類等のビタミン類；グリコール酸、乳酸等の α -ヒドロキシ酸類；タンニン；フラボノイド；サポニン；および感光素301号など。

[0042] 老化防止成分：例えば、パンガミン酸、カイネチン、ウルソール酸、スフィンゴシン誘導体、ケイ素、ケイ酸、N-メチル-L-セリン、メバロノラクトンなど。

[0043] 血行促進作用成分：例えば、植物（例えば、オタネニンジン、アシタバ、アルニカ、イチョウ、ウイキョウ、エンメイソウ、オランダカシ、カミツレ、ローマカミツレ、カロット、ゲンチアナ、ゴボウ、サンザシ、シイタケ、セイヨウネズ、センキュウ、センブリ、タイム、チョウジ、チンピ、トウガラシ、トウキ、トウニン、トウヒ、ニンジン、ニンニク、ブッチャーブルーム、ボタン、マロニエ、メリッサ、ユズ、ヨクイニン、ローズマリー、ローズヒップ、モモ、アンズ、クルミ、トウモロコシ等）に由来する成分；およびグルコシルヘスペリジンなど。

[0044] 角質軟化成分：例えば、尿素、サリチル酸、グリコール酸、フルーツ酸、フィチン酸、イオウなど。

[0045] 抗炎症成分または収斂成分：例えば、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、パラフェノールスルホン酸亜鉛、酸化亜鉛、グリチルリチン酸二カリウム、アラントイン、インドメタシン、塩化リゾチーム、硝酸銀、アズレンスルホン酸ナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ブロムフェナクナトリウム、塩化リゾチーム、ピロキシカムなど。

[0046] 抗ヒスタミン成分又は抗アレルギー成分：例えば、アシタザノラスト、アンレキサノクス、イブジラスト、タザノラスト、トラニラスト、イソチペンジル、ジフェテロール、ジフェニルピラリン、トリプロリジン、トリペレナミン、トンジルアミン、プロメタジン、メトジラジン、カルビノキサミン、アリメマジン、プロメタジン、メブヒドロリン、フェネタジン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、セチリジン、ロラタジン (loratadine)、フェキソフェナジン (fexofenadine)、スプラタスト、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸レボカバスチン、

フマル酸ケトチフェン、クロモグリク酸ナトリウム、ペミロラストカリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸エメダスチン、フマル酸クレマスチン、塩酸アゼラスチン、塩酸イプロヘプチン、塩酸オロパタジンなど。

[0047] 充血除去成分：例えば、 α -アドレナリン作動薬、具体的にはエピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸メチルエフェドリン、酒石酸水素エピネフリン、硝酸ナファゾリンなど。これらはd体、l体又はd l体のいずれでもよい。

[0048] 抗菌成分または殺菌成分：例えば、アルキルポリアミノエチルグリシン、ポリヘキサメチレンビグアニド、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、硫酸アミノデオキシカナマイシン、硫酸カナマイシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸シソマイシン、硫酸ストレプトマイシン、トブラマイシン、硫酸ミクロノマイシン、クロラムフェニコール、スルファメトキサゾール、スルフィソキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフィソキサゾールジエタノールアミン、スルフィソキサゾールモノエタノールアミン、スルフィソメゾールナトリウム、スルフィソミジンナトリウム、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、塩酸シプロフロキサシンスルベニシンナトリウム、塩酸セフメノキシム、ベンジルペニシリンカリウム、硫酸ベルベリン、塩化ベルベリン、コリスチンメタスルホン酸ナトリウム、エリスロマイシン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、キタサマイシン、スピラマイシン、硫酸フラジオマイシン、硫酸ポリミキシン、ジベカシン、アミカシン、硫酸アミカシン、アシクロビル、イオドデオキシサイチジン、イドクスウリジン、シクロサイチジン、シトシンアラビノシド、トリフルオロチミジン、プロモデオキシウリジン、ポリビニルアルコールヨウ素、ヨウ素、アムホテリシンB、イソコナゾール、エコナゾール、クロトリマゾール、ナイスタチン、ピマリシン、フルオロシトシン、ミコナゾール、アクリノール、塩化ポリドロニウム、Glokil (商品名、ローディア社製、例

えば、Glokil PQ)、ポリ[オキシエチレン(ジメチルイミノ)エチレンー(ジメチルイミノ)エチレンジクロリド]など。

[0049] 局所麻酔薬成分：例えば、塩酸オキシブプロカイン、塩酸コカイン、塩酸コルネカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル、塩酸ピペロカイン、塩酸プロカイン、塩酸プロパラカイン、塩酸ヘキソチオカイン、塩酸リドカインなど。

[0050] ステロイド成分：例えば、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、ヒドロキシメステロン(hydroxymesterone)、カプロン酸ヒドロコルチゾン、カプロン酸プレドニゾン、酢酸コルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸プレドニゾン、デキサメタゾンメタスルホベンゾエートナトリウム、デキサメタゾン硫酸ナトリウム、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、トリアムシノロンアセトニド、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム、メチルプレドニゾンなど。

[0051] これらの成分の配合量は、本水性組成物の目的や用途などに応じて選択でき、例えば、水性組成物全体に対して0～20質量%、好ましくは0.001～10質量%程度の範囲から選択できる。

[0052] (pH)

本水性組成物は、IPMPの抗菌活性からpH5～8の範囲に調整されていることが好ましい。より好ましくはpH5～7程度である。

[0053] (用法及び形態)

本水性組成物は、本発明の効果を奏すれば特に限定されないが、IPMPの抗菌作用に基づいて医薬品または医薬部外品などとして広く利用することができる。その用法は、本水性組成物の目的、製剤形態、及び投与経路に応じて、定法に従って用いることができる。また本水性組成物の形態は、水を50質量%以上配合し、液状または半固形剤(ゾル剤またはゲル剤)とすることができるが、好ましくは液剤またはゲル剤(ジェル)である。これらの製剤は常法により調製して得られ、その際、上述の成分に加えてその製剤に

応じた慣用の添加剤（ゲル剤の場合は増粘剤やガム質など）を使用することができる。液剤としては、均一溶液であっても懸濁液（分散液、乳液）であっても、混合又は溶解して使用する組成物であっても良い。

[0054] （製造方法）

本水性組成物は、前述するように I P M P、C 3－6 ジオール、無水ケイ酸及び水性溶媒を配合すること以外は、公知の方法により製造できる。例えば、蒸留水又は精製水等の水性溶媒に、I P M P、C 3～6 ジオール、及び無水ケイ酸を溶解または分散し、所定の pH に調整し、無菌環境下、ろ過滅菌処理し、洗浄滅菌済みの容器に無菌充填することにより製造することができる。本水性組成物の目的や製剤形態に応じて、前述する（その他の成分）を適宜配合することができる。例えば、本水性組成物をゲル剤（ジェル）として調製する場合は、前述する増粘剤を配合して定法に従ってゲル状にすることで調製することができる。

[0055] 本水性組成物は、添加回収試験において I P M P 添加回収率が 90～110% の範囲にあることを特徴とする。好ましくは I P M P 添加回収率が 95～105% の範囲にあることが好ましい。医薬品または医薬部外品において、添加回収試験は製造した製品の品質を管理し保証するために重要な試験である。I P M P 添加回収率とは、既知量の I P M P を添加した水性組成物（製品）に対して、I P M P に関して添加回収試験を行い、試験結果として得られた水性組成物（製品）中の I P M P の量と、水性組成物（製品）の製造に際して添加配合した I P M P の既知量との百分率（%）であり、下記の式から求めることができる。

[0056] [数 1]

$$\text{I P M P の添加回収率 (\%)} = \left(\frac{\text{試験結果として得られた I P M P 量}}{\text{添加した I P M P 既知量}} \right) \times 100$$

[0057] （I I）I P M P 含有水性組成物の添加回収率改善方法

また本発明は、I P M P を含有する水性組成物について I P M P の添加回収率を改善する方法に関する。

[0058] 具体的には、本発明は I P M P 及び炭素数 3～6 のジオールを含有する水性組成物について、I P M P の添加回収率を改善する方法であって、当該方法は I P M P 及び炭素数 3～6 のジオールに加えて無水ケイ酸を配合して水性組成物を調製する工程を有することで実施することができる。水性組成物に添加配合する I P M P、炭素数 3～6 のジオール、無水ケイ酸、及び水性溶媒の種類やその配合割合などは、前記（I）にて説明した通りであり、この記載に援用することができる。また、対象とする水性組成物には、（I）にて説明した通り、他の成分が含まれていてもよく、例えば I P M P の水への溶解性を上げるための成分として、さらにメチルポリシロキサンが配合されていてもよい。また、対象とする水性組成物がゲル（ジェル）形状を有するものである場合、前述する増粘剤やガム質などを配合することもできる。

[0059] 本発明の方法において、発明の効果を損なわない限り、I P M P 含有水性組成物には種々の成分（薬理活性成分や生理活性成分を含む）を組み合わせ合わせて配合してもよい。このような成分の種類は特に制限されないが、具体例については、（I）で説明した通りである。

[0060] 本発明の方法によれば、I P M P 及び炭素数 3～6 のジオールを含有する水性組成物について、I P M P の添加回収率を改善し、さらに好適には、医薬品または医薬部外品の品質規格として求められる添加回収率（90～110%）を満たすことが可能になる。なお、I P M P の添加回収率の求め方は（I）で説明した通りである。

[0061] 本発明の方法によって I P M P 添加回収率が改善されたか否かは、I P M P 及び炭素数 3～6 のジオールを含有する水性組成物について、無水ケイ酸の配合の有無で I P M P 添加回収率を比較することによって実施することができる。具体的には、I P M P、炭素数 3～6 のジオール、及び無水ケイ酸を含有する水性組成物（被験試料）と、無水ケイ酸を配合しない以外は上記被験試料と同じ組成からなる水性組成物（対照試料）について、I P M P 添加回収率を比較し、被験試料の I P M P 添加回収率が対照試料の I P M P 添

加回収率よりも基準となる「100%」により近くなった場合に、IPMP添加回収率が改善したと判断することができる。より好ましくは、無水ケイ酸を配合することで、IPMP添加回収率が90～110%の範囲外（90%未満または110%超）であったものが90～110%の範囲内になる場合や、さらに「100%」に近づいて95～105%の範囲内になる場合は、無水ケイ酸の配合により、IPMP含有水性組成物についてIPMP添加回収率が改善されたと判断することができ、医薬品または医薬部外品の品質に適合した製品として提供することができる。

[0062] (111) IPMP含有水性組成物の添加回収試験方法

本発明は、IPMP含有水性組成物に対して行われる添加回収試験方法に関する。具体的には、本発明はIPMP及び炭素数3～6のジオールを含有する水性組成物におけるIPMPの添加回収試験方法であって、当該方法は被験試料として規定量のIPMP、及び炭素数3～6のジオールに加えて、無水ケイ酸を配合した水性組成物を用いることで実施することができる。

[0063] 水性組成物に添加配合するIPMP、炭素数3～6のジオール、無水ケイ酸、及び水性溶媒の種類やその配合割合などは、前記(1)にて説明した通りであり、この記載に援用することができる。また、対象とする水性組成物には、(1)にて説明した通り、他の成分が含まれていてもよく、例えばIPMPの水への溶解性を上げるための成分として、さらにメチルポリシロキサンが配合されていてもよい。また、対象とする水性組成物がゲル（ジェル）形状を有するものである場合、前述する増粘剤やガム質などを配合することもできる。

[0064] 本発明の方法において、発明の効果を損なわない限り、IPMP含有水性組成物には種々の成分（薬理活性成分や生理活性成分を含む）を組み合わせ合わせて配合してもよい。このような成分の種類は特に制限されないが、具体例については、(1)で説明した通りである。

[0065] 本発明の添加回収試験方法によれば、IPMP及び炭素数3～6のジオールを含有する水性組成物について、IPMPの添加回収率が改善されている

ため、実際に添加した I P M P の量を正確に反映した状態で定量することができ、I P M P 含有水性組成物、特に医薬品または医薬部外品として、安定した品質管理を行うことが可能になる。なお、I P M P の添加回収率の求め方は (1) で説明した通りである。また I P M P 含有水性組成物に対して行われる添加回収試験方法は、後述する実験例にて詳細に説明する。

実施例

[0066] 以下に、実施例を挙げて、本発明の構成及び効果を詳細に説明するが、当該実施例は一例であり、本発明はこれらの実施例に制限されるものではない。以下の実施例において、特に言及しない限り、「%」は「質量%」を、「部」は「質量部」を意味する。また、特に言及しない限り、製造及び実験は常圧（大気圧）及び常温（25℃）条件下で行った。

[0067] 実験例 1 添加回収試験（その 1）

以下に説明するように、表 1 に記載する水性組成物（被験試料：実施例 1 及び比較例 1、pH 6.6）について添加回収試験を行い、被験試料中のイソプロピルメチルフェノール（I P M P）の量を分析（定量）した。

[0068] (1) 試験方法

(1-1) 試料の調製

(a) 内標準溶液の調製

内標準物質として 4-メトキシベンズアルデヒドを用いて内標準溶液を調製した。具体的には 4-メトキシベンズアルデヒド 7 mg にエタノール（95）を加えて 200 mL としたものを内標準溶液とした（0.0035w/v%）。なお、エタノール（95）とは純度（密度による）が 94.8~95.8vol% のエタノールを意味する（以下、同じ）。

(b) 標準溶液の調製

定量用 I P M P 約 40 mg を精密に量り、エタノール（95）を加えて正確に 100 mL としたものを標準原液とした。この標準原液 5 mL を正確に量り、これに内標準溶液 5 mL を正確に加えて、エタノール（95）を加えて正確に 50 mL としたものを標準溶液とした。

(c) 試料溶液の調製

表 1 に記載する各成分をその割合で量り取り、全成分を攪拌混合することで溶解して被験試料（実施例 1、比較例 1）を調製した。この被験試料をよくかき混ぜ、約 2 g を精密に量り、これに内標準溶液 5 mL を正確に加えて、エタノール（95）を加えて正確に 50 mL とした。これに超音波を 10 分間照射し、メンブランフィルター（孔径 0.45 μ m、「ACRODISC 25mm」Pall Corporation 製）で濾過したものを試料溶液とした。

[0069] (1-2) 定量方法

試料溶液及び標準溶液のそれぞれ 20 μ L を、下記条件の液体クロマトグラフィー（HPLC）に供して、試料溶液及び標準溶液のそれぞれについて、内標準物質のピーク面積に対する IPMP のピーク面積の比（ Q_T 、 Q_S ）を求めた。

Q_T ：試料溶液について内標準物質のピーク面積に対する IPMP のピーク面積の比

Q_S ：標準溶液について内標準物質のピーク面積に対する IPMP のピーク面積の比

[0070] (a) HPLC の測定条件

カラム：Inertsil ODS-3 (4.6mm $\times$ 250nm、5 μ m)（ジーエルサイエンス株式会社）

カラム温度：40 $^{\circ}$ C または 40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル／ラウリル硫酸ナトリウムの薄めた酢酸（100）（1 $\rightarrow$ 1000）混合液（13:12）。なお、これは酢酸（100）2 mL に水を加えて 2000 mL としたものに、ラウリル硫酸ナトリウム 11.6 g を加えて混和して調製した。

流量（流速）：IPMP の保持時間が約 11 分になるよう調整。

注入量：20 μ L

分析時間：20 分

溶出挙動：4-メトキシベンズアルデヒド（内標準物質）、及び IPMP の

順に溶出する。

[0071] (b) 添加回収率の算出

上記試料溶液について得られたHPLC分析結果から、試料溶液に含まれているIPMPの量として試験結果として得られたIPMP量（定量値）を求め、成分として実際に添加した既知量（配合値）から下式に従って、添加回収率を算出した。

[数2]

$$\text{IPMPの添加回収率（\%）} = \left(\frac{\text{定量値}}{\text{配合値}} \right) \times 100$$

具体的には、添加回収率（%）は下式により算出することができる。

$$\left(\frac{Q_T}{Q_S} \right) \times \left(\frac{\text{定量用IPMP秤取量(mg)}}{\text{試料の秤取量 (g)}} \right) \div 400 \div \text{処方100g中のIPMP配合量（実施例1では0.1g）} \times 100$$

[0072] (2) 試験結果

結果を表1に併せて示す。

なお、添加回収率が「90%未満または110%超」である場合を不良「×」、「90%～110%超」である場合を良「○」、その中でも特に「95%～105%」である場合を最良「◎」として判定した。

[表1]

	実施例1	比較例1
IPMP	0.1	0.1
無水ケイ酸	0.5	—
1,3-ブチレングリコール	8.0	8.0
メチルポリシロキサン	2.6	2.6
カルボキシメチルビニルポリマー	0.7	0.7
ヒドロキシアロビルメチルセルロース	0.5	0.5
水酸化カリウム (pH5になるように配合)	適量	適量
精製水	残部	残部
全量	100	100
添加回収率%	97.0%	63.0%
判定	◎	×

表1に示すように、無水ケイ酸を配合しない水性組成物におけるIPMP

の添加回収率は非常に悪く、水性組成物中の I P M P の含有量を正確に測定することは出来なかった（比較例 1）。しかし、その水性組成物中に無水ケイ酸を配合することで I P M P の添加回収率は顕著に改善することが確認された（実施例 1）。

[0073] 実験例 2 添加回収試験（その 2）

表 2 に記載する水性組成物（被験試料：実施例 2～5 及び比較例 2、p H 6.6）について、実験例 1 と同様に、添加回収試験を行い、被験試料中のイソプロピルメチルフェノール（I P M P）の量を分析（定量）した。結果を表 2 に併せて示す。

[表2]

	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例2
I P M P	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
無水ケイ酸	0.5	0.5	0.5	0.5	—
1,2-ヘンタンジオール	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
1,3-ブチレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
メチルポリシロキサン	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
(ジメチコン/ビニルジメチコン)クロス ポリマー/ジメチコン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
カルボキシメチルビニルポリマー	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
シ-アスコルビン酸 2-グルコシド	2	2	2	2	2
ポリソルベート 60	—	0.5	—	0.5	—
ポリソルベート 80	—	1	1	—	—
クエン酸	適量	適量	適量	適量	適量
クエン酸 Na	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化カルウム (pH6.6 になるように配合)	適量	適量	適量	適量	適量
フェノキシエタノール	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
精製水	残部	残部	残部	残部	残部
全量	100	100	100	100	100
添加回収率%	97.0%	95.8%	103.9%	95.5%	63.0%
判定	◎	◎	◎	◎	×

実験例 1 と同様に、表 2 に示すように、無水ケイ酸を配合しない水性組成物における I P M P の添加回収率は非常に悪く、水性組成物中の I P M P の

含有量を正確に測定することは出来なかった（比較例 2）。しかし、その水性組成物中に無水ケイ酸を配合することで I P M P の添加回収率は顕著に改善することが確認された（実施例 2 ～ 5）。

[0074] 実施例 6 ジェル剤（p H 6. 6）

イソプロピルメチルフェノール	0. 1
無水ケイ酸	0. 5
メチルポリシロキサン	2. 6
1, 2-ペンタンジオール	3. 0
1, 3-ブチレングリコール	5. 0
Ｌ-アスコルビン酸 2-グルコシド	2. 0
グリチルリチン酸二カリウム	0. 05
エリスリトール	2. 0
ヘパリン類似物質	0. 1
酢酸トコフェロール	0. 1
カルボキシビニルポリマー	0. 7
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0. 5
（ジメチコン／ビニルジメチコン）クロスポリマー／ジメチコン	0. 5
ポリソルベート 80	2. 0
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンデシルテトラデシルエーテル	0. 5
エデト酸二ナトリウム	0. 1
メチルパラベン	0. 1
クエン酸	適 量
クエン酸ナトリウム	適 量
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	残 部
合 計	100. 00%

請求の範囲

- [請求項1] イソプロピルメチルフェノール、炭素数3～6のジオール及び無水ケイ酸を含有する水性組成物。
- [請求項2] イソプロピルメチルフェノールの添加回収率が90～110%の範囲にあることを特徴とする請求項1に記載する水性組成物。
- [請求項3] イソプロピルメチルフェノール及び炭素数3～6のジオールを含有する水性組成物についてイソプロピルメチルフェノールの添加回収率を改善する方法であって、イソプロピルメチルフェノール及び炭素数3～6のジオールに加えて無水ケイ酸を配合して水性組成物を調製する工程を有する、前記方法。
- [請求項4] 前記水性組成物が医薬品または医薬部外品である、請求項3に記載する添加回収率改善方法。
- [請求項5] イソプロピルメチルフェノール及び炭素数3～6のジオールを含有する水性組成物におけるイソプロピルメチルフェノールの添加回収試験方法であって、被験試料として規定量のイソプロピルメチルフェノール、及び炭素数3～6のジオールに加えて、無水ケイ酸を配合した水性組成物を用いることを特徴とする、添加回収試験方法。
- [請求項6] 前記水性組成物が医薬品または医薬部外品である、請求項5に記載する添加回収試験方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/024350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K31/05 (2006.01) i, A61K9/10 (2006.01) i, A61K47/04 (2006.01) i,
A61K47/10 (2006.01) i, A61P17/00 (2006.01) i, A61P31/04 (2006.01) i

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)

Int.Cl. A61K31/05, A61K9/10, A61K47/04, A61K47/10, A61P17/00, A61P31/04

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	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2017-214297 A (LION CORP.) 07 December 2017,	1-4
Y	paragraphs [0029]-[0031], [0038], examples 1-17, treatment examples 1-2 (Family: none)	1-6
X	JP 2011-201861 A (SUNSTAR INC.) 13 October 2011,	1-4
Y	claims 1-2, 4-5, paragraphs [0012], [0017]-[0018], [0020], [0023], treatment example 7 (Family: none)	1-6

☒ 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

"I" 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
28 August 2019 (28.08.2019)

Date of mailing of the international search report
10 September 2019 (10.09.2019)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/024350

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2016/084615 A1 (MANDOM CORPORATION) 02 June 2016, treatment example 5 & KR 10-2017-0029619 A & CN 106659670 A	1-3 1-6
X Y	JP 2014-70127 A (KOBAYASHI PHARMACEUT CO., LTD.) 21 April 2014, claims 1-2, paragraphs [0022]-[0023], examples 1-19 (Family: none)	1-4 1-6
X Y	JP 2012-136455 A (KAO CORP.) 19 July 2012, treatment examples 1-2 (Family: none)	1-3 1-6
X Y	JP 2006-45163 A (KOSÉ CORPORATION) 16 February 2006, claim 1, example 13 (Family: none)	1-3 1-6
X Y	JP 2004-231591 A (MANDOM CORPORATION) 19 August 2004, treatment example 3 (Family: none)	1-3 1-6
X Y	JP 2003-27094 A (KANEBO LTD.) 29 January 2003, examples 2-5 (Family: none)	1-3 1-6
X Y	JP 2002-241279 A (KANEBO LTD.) 28 August 2002, paragraph [0002], example 6 (Family: none)	1-3 1-6
Y	立川 孟 他, 化粧品における配合成分の検査結果 (平成 26 年度), Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. Pub. Health, 2016, vol. 67, pp. 101-109, http://www.tokyo-eiken.go.jp/files/archive/issue/kenkyunenpo/nenpou67/17tachikawa.pdf , page 101, left column, line 4 to page 101, right column, line 5, right column, pp. 11-15, table 1, (TACHIKAWA, Takeshi et al., "Analysis of Ingredients in Cosmetics (2014)")	1-6
Y	沢辺 善之 他, HPLC を用いた化粧品中の防腐剤の定量法, 大阪府立公衆衛生研究所報, 2009, vol. 47, pp. 33-36, http://www.iph.osaka.jp/s005/H21-07k.pdf , section of "5. Addition and Recovery Test", (SAWABE, Yoshiyuki et al., "Determination of Antiseptics in Cosmetics by HPLC", Bulletin of Osaka Prefectural Institute of Public Health)	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/024350

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 56-11431 B2 (NISSHIN FLOUR MILLING INC.) 14 March 1981, column 2, lines 3-5, example 2 (Family: none)	1-6
Y	JP 2009-201478 A (IDEMITSU KOSAN CO., LTD.) 10 September 2009, claims 1-3, examples 3-4 (Family: none)	1-6
A	JP 2017-114823 A (NOF CORPORATION) 29 June 2017, claim 1 (Family: none)	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/05(2006.01)i, A61K9/10(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i

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))

Int.Cl. A61K31/05, A61K9/10, A61K47/04, A61K47/10, A61P17/00, A61P31/04

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	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019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)

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 Y	JP 2017-214297 A (ライオン株式会社) 2017.12.07, 段落[0029]-[0031]、[0038]、実施例 1-17、処方例 1-2 (ファミリーなし)	1-4 1-6
X Y	JP 2011-201861 A (サンスター株式会社) 2011.10.13, 請求項 1-2、4-5、段落[0012]、[0017]-[0018]、[0020]、[0023]、処 方例 7 (ファミリーなし)	1-4 1-6

☑ 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矛盾するものではなく、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

28.08.2019

国際調査報告の発送日

10.09.2019

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 清子

4 C

3779

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 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 Y	WO 2016/084615 A1 (株式会社マンドム) 2016. 06. 02, 処方例 5 & KR 10-2017-0029619 A & CN 106659670 A	1-3 1-6
X Y	JP 2014-70127 A (小林製薬株式会社) 2014. 04. 21, 請求項 1-2、段落[0022]-[0023]、実施例 1-19 (ファミリーなし)	1-4 1-6
X Y	JP 2012-136455 A (花王株式会社) 2012. 07. 19, 処方例 1-2 (ファミリーなし)	1-3 1-6
X Y	JP 2006-45163 A (株式会社コーセー) 2006. 02. 16, 請求項 1、実施例 13 (ファミリーなし)	1-3 1-6
X Y	JP 2004-231591 A (株式会社マンドム) 2004. 08. 19, 処方例 3 (ファミリーなし)	1-3 1-6
X Y	JP 2003-27094 A (カネボウ株式会社) 2003. 01. 29, 実施例 2-5 (ファミリーなし)	1-3 1-6
X Y	JP 2002-241279 A (カネボウ株式会社) 2002. 08. 28, 段落[0002]、実施例 6 (ファミリーなし)	1-3 1-6
Y	立川 孟 他, 化粧品における配合成分の検査結果(平成 26 年度), Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. Pub. Health, 2016, Vol.67, pp. 101-109, http://www.tokyo-eiken.go.jp/files/archive/issue/kenkyunenpo/nenpou67/17tachikawa.pdf 第 101 ページ左第 4 行-同ページ右欄第 5 行、同欄第 11-15 行、表 1	1-6
Y	沢辺 善之 他, HPLC を用いた化粧品中の防腐剤の定量法, 大阪府 立公衆衛生研究所報, 2009, Vol. 47, pp. 33-36, http://www.iph.osaka.jp/s005/H21-07k.pdf “5. 添加回収実験” の項	1-6

C (続き) . 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
Y	JP 56-11431 B2 (日清製粉株式会社) 1981.03.14, 第2欄第3-5行、実施例2 (ファミリーなし)	1-6
Y	JP 2009-201478 A (出光興産株式会社) 2009.09.10, 請求項1-3、実施例3-4 (ファミリーなし)	1-6
A	JP 2017-114823 A (日油株式会社) 2017.06.29, 請求項1 (ファミリーなし)	1-6