

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年10月3日(03.10.2024)



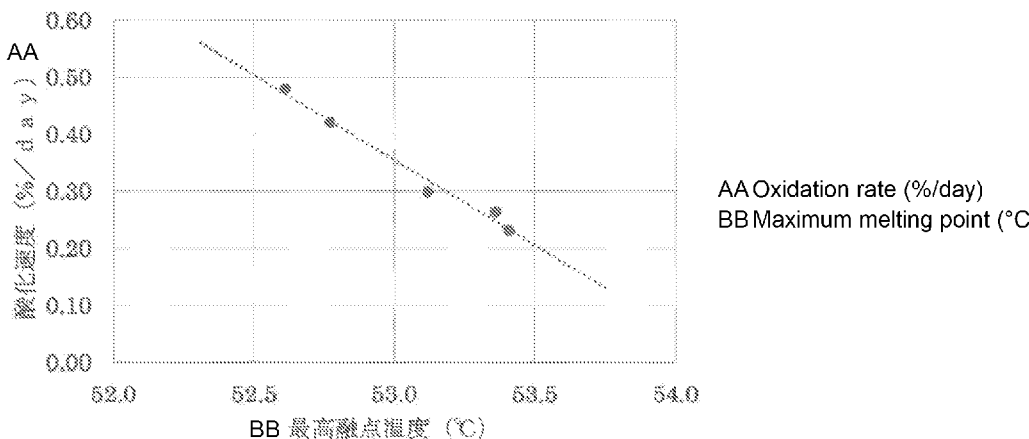
(10) 国際公開番号
WO 2024/204380 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 43/23 (2006.01) 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 株式会社カネカ内 Hyogo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2024/012301 (74) 代理人: 弁理士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 3 2階 Tokyo (JP).
- (22) 国際出願日: 2024年3月27日(27.03.2024)
- (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 2023-056001 2023年3月30日(30.03.2023) JP
- (71) 出願人: 株式会社カネカ (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島二丁目 3 番 1 8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 橋本 貴識 (HASHIMOTO Takanori); 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 株式会社カネカ内 Hyogo (JP). 山口 貴生 (YAMAGUCHI Takao); 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 株式会社カネカ内 Hyogo (JP). 谷崎 昂 (TANIZAKI Subaru);
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS,

(54) Title: CRYSTAL AND PREPARATION OF REDUCED COENZYME Q10

(54) 発明の名称: 還元型補酵素Q10の結晶及び製剤

[図1]



(57) Abstract: Provided is a crystal of reduced coenzyme Q10 having excellent oxidation stability. This crystal of reduced coenzyme Q10 has a maximum melting point of 53.0 °C or higher when measured at a temperature rising rate of 1 °C/min by differential scanning calorimetry (DSC).

(57) 要約: 酸化安定性に優れた還元型補酵素Q10の結晶を提供する。示差走査熱量測定(DSC)により、昇温速度1°C/分で測定をおこなった場合の最高融点が、53.0°C以上である還元型補酵素Q10の結晶。



WO 2024/204380 A1

MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：還元型補酵素Q10の結晶及び製剤

技術分野

[0001] 本発明はサプリメント素材として有用な還元型補酵素Q10、とりわけその結晶及び製剤に関する。

背景技術

[0002] 補酵素Qは、細菌から哺乳動物まで広く生体に分布する必須成分であり、生体内の細胞中におけるミトコンドリアの電子伝達系構成成分として知られている。ヒトでは、補酵素Qの側鎖が繰り返し構造を10個持つ補酵素Q10が主成分であり、生体内においては、通常、40～90%程度が還元型として存在している。

[0003] 補酵素Q10は、ミトコンドリア賦活作用によるエネルギー生産の活性化、心機能の活性化、細胞膜の安定化効果、抗酸化作用による細胞の保護効果等の広範な生理活性作用が報告されており、医薬やサプリメント素材として利用されている。

[0004] 従来、サプリメント等に使用される補酵素Q10の多くは酸化型補酵素Q10であったが、還元型補酵素Q10が酸化型補酵素Q10に比べて高い経口吸収性を有することから（特許文献1）、還元型補酵素Q10の利用が広まってきている。

[0005] 一方で、還元型補酵素Q10は空気中の酸素により酸化されやすく、還元型補酵素Q10を主成分とするサプリメントとして、還元型補酵素Q10を含む油脂をゼラチンカプセル等に充填したソフトカプセル形態が主体となっている。

[0006] 錠剤やハードカプセル等への適用には、還元型補酵素Q10の酸化安定性向上が必要であり、種々の検討がなされている。例えば、特許文献2では、還元型補酵素Q10を含有する固形組成物に、シェラック、ゼラチン、アラビアガム等の被覆媒体により被覆することで、安定化することが報告されて

いる。

[0007] また、近年では、還元型補酵素Q10の結晶には結晶多形が存在することが確認され、従来型の結晶（Form I型結晶）よりも酸化安定性に優れた結晶（Form II型結晶）が見いだされている（特許文献3）。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：国際公開98/07417号

特許文献2：国際公開2008/129980号

特許文献3：国際公開2012/176842号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明者らが、還元型補酵素Q10のForm II型結晶を用いて、錠剤型のサプリメントを試作したところ、加工中の酸化が抑制され、高い還元型補酵素Q10含有量を示す製剤が得られた一方、製剤の流通・保存を考慮すると、更なる酸化安定性の向上が望ましいことが確認された。

[0010] 本発明は、上記に鑑み、酸化安定性に優れた還元型補酵素Q10結晶及び製剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らが鋭意検討を行った結果、Form II型結晶と称される還元型補酵素Q10結晶にも、製造条件等によって融点に幅があり、高い融点の結晶ほど高い酸化安定性を示すことを見出し、以下に示す本発明の各形態を完成するに至った。

[0012] [1] 還元型補酵素Q10の結晶であって、示差走査熱量測定（DSC）により、昇温速度1℃/分で測定をおこなった場合の最高融点が、53.0℃以上である結晶。

[0013] [2] 40℃、75%RHの環境下で1ヶ月保存した際の、下記式で表される酸化速度が0.35以下である前記[1]の結晶。

[0014] [3] 粉末エックス線 (Cu-K α) 回析において、回析角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 11.5° 、 18.2° 、 19.3° 、 22.3° 、 23.0° 、 33.3° に特徴的なピークを示す、前記 [1] または [2] に記載の結晶。

[0015] [4] 還元型補酵素Q10の結晶を含む固体状の製剤であり、
製剤 30 ± 1 mg に対して、示差走査熱量測定 (DSC) により、昇温速度 $1^\circ\text{C}/\text{分}$ で測定をおこなった場合の最高融点 (y) ($^\circ\text{C}$) と、製剤 30 ± 1 mg 中に含まれる還元型補酵素Q10の結晶の量 (x) (mg) とが下記式 (1) を満たす、製剤。

[0016] (1) : $y \geq 0.1441x + 51.737$

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2023-056001号の開示内容を包含する。

発明の効果

[0017] 本発明によれば、酸化安定性に優れ、種々の形態のサプリメントに適用可能な還元型補酵素Q10の結晶及び製剤が提供される。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]還元型補酵素Q10結晶の融点と酸化速度の関係を近似直線で表したグラフである。

発明を実施するための形態

[0019] 以下、本発明について詳細を説明する。

[0020] 上述したように、還元型補酵素Q10には、Form I型とForm II型の2種の結晶多形が存在する。具体的には、融点が 48°C 付近で、粉末エックス線 (Cu-K α) 回析において、回析角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 3.1° 、 18.7° 、 19.0° 、 20.2° 、 23.0° に特徴的なピークを示す還元型補酵素Q10の結晶形をForm I型結晶と称し、融点が 52°C 付近で、粉末エックス線 (Cu-K α) 回析において、回析角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 11.5° 、 18.2° 、 19.3° 、 22.3° 、 23.0° 、 33.3° に特徴的なピークを示す還元型補酵素Q10の結晶形をForm II型結晶と称する。

[0021] 本発明者らが検討を行った結果、Form II型結晶と称する結晶のなかにも、製造条件等によって融点にある程度の幅があり、高融点の結晶ほど酸化安定性が高い傾向にあることが確認された。

[0022] 具体的には、示差走査熱量測定（DSC）により、昇温速度1℃/分で測定をおこなった場合の最高融点が53.0℃以上である結晶は、融点が前記温度未満の結晶に比べ、顕著な酸化安定性の向上が見られ、40℃、75%RHの環境下で1ヶ月保存した際の、下記式で表される酸化速度が0.35以下となることが確認された。なお、本開示において、結晶の融点は、示差走査熱量測定（DSC）において、サンプル量が8±1mgで測定した際の融点を意味する。

酸化速度（%/day）=（100 - 保存後の相対QH比）/保存日数

ここで、「QH比」とは、結晶中に存在する補酵素Q10総量に対する還元型補酵素Q10の割合を意味し、下記式で計算される値である。

QH比（%）=還元型補酵素Q10の含有量/（酸化型補酵素Q10の含有量+還元型補酵素Q10の含有量）

「保存後の相対QH比」とは、保存開始前と保存後に測定したそれぞれの上記QH比に基づき、保存前のQH比を100として保存後のQH比を相対化した値である。具体的には下記式により計算される。

保存後の相対QH比（%）=保存後のQH比/保存開始前のQH比×100

本発明の結晶の融点は、前述の通り、昇温速度1℃/分で測定をおこなった場合の最高融点が53.0℃以上であり、より好ましくは、53.1℃以上、53.2℃以上、53.3℃以上、53.4℃以上である。

[0023] 固体として支障なく取扱い/保存が可能な限り、本発明の結晶の融点の上限は特に制限されないが、昇温速度1℃/分で測定をおこなった場合の最高融点は、例えば、55.0℃以下であり、好ましくは54.5℃以下であり、より好ましくは54.0℃以下であり、更に好ましくは53.5℃以下である。

[0024] 本発明の結晶の40℃、75%RHの環境下で1ヶ月保存した際の、酸化

速度は、前述の通り0.35以下であり、より好ましくは0.30以下、0.28以下、0.26以下、0.24以下、0.23以下である。

[0025] 還元型補酵素Q10の結晶であり、かつ、前述の融点及び／又は酸化速度を示す結晶であれば本発明の結晶に属するが、Form II型結晶に特徴的なXRD回折パターンを示す結晶であることが好ましい。すなわち、本発明の結晶は、粉末エックス線(Cu-K α)回折において、回折角(2 θ ±0.2°)11.5°、18.2°、19.3°、22.3°、23.0°、33.3°に特徴的なピークを示す結晶であることが好ましい。

[0026] 本発明の結晶は、還元型補酵素Q10 Form II型結晶の晶析工程(冷却晶析法)において、例えば、晶析槽内の温度を一時的に上昇させて、析出した結晶の一部を溶解させる操作を組み込みことで、効率的に取得することができる。

[0027] 補酵素Q10 Form II型結晶の晶析は、例えば、還元型補酵素Q10を含むエタノール溶液に、種晶として予め取得しておいたForm II型結晶を添加し、冷却することで実施することができる。冷却は、冷却速度が速くなりすぎるとForm I型結晶が混入するおそれがあることから、冷却速度を適切に制御することが好ましい。

[0028] 具体的な条件は、国際公開2022/202215号公報に開示される条件を適用することができ、例えば、還元型補酵素Q10を含むエタノール溶液を、37℃として種晶を添加し、その後は晶析槽内のホルマジン濁度(FTU/min)を指標として、少なくとも1,000FTUから10,000FTUまでの期間については濁度変化率を45FTU/min以下に冷却速度を制御することで、Form I型結晶の混入を抑え高品質のForm II型結晶を得ることができる。なお、濁度変化率を濁度変化速度とも記す。

[0029] 本発明の結晶を得るための一方法としては、上記晶析工程において、析出した結晶の一部を溶解させる操作を追加する。具体的には、晶析槽内の濁度上昇、すなわち結晶析出が確認できた後のある時点において、晶析槽内の温度を上昇させて、析出した結晶の一部を溶解させる。「結晶の一部を溶解」

は、濁度の減少（ただし0にはならない）により検出することができる。結晶の一部を溶解したあとは、再度晶析槽内の温度を下げ、冷却晶析を再開する。

[0030] 昇温を開始する時点は、晶析槽内に析出結晶が存在していれば特に制限されないが、昇温により析出結晶の全てが溶解することを避ける観点からは、ある程度の量の結晶が存在していることが望ましく、また、一部溶解を濁度変化で確認する場合には、濁度計の測定範囲内（測定上限以下）であることが望ましい。一般に、濁度を指標とすれば8000～10000FTUの期間内、槽内温度でいえば33～37℃の期間内であることが好ましい。

[0031] 昇温の程度は、析出結晶の全てが溶解しない限り特に制限されないが、濁度変化を指標とすれば、濁度が0とならないことを前提として、濁度減少幅が350～8000FTUとなる程度、槽内温度を指標とすれば、昇温幅が0.5～6.5℃程度であることが好ましい。

[0032] なお、当該昇温（析出結晶の一部溶解）操作は、通常1回で良いが、必要に応じて2回以上実施しても良い。

[0033] 上述のような工程を経て析出した還元型補酵素Q10の結晶は、従来の還元型補酵素Q10と結晶と同様に、ろ過や遠心分離により固液分離処理の後、乾燥され本発明の結晶として単離・回収される。固液分離や乾燥の方法、条件については、還元型補酵素Q10結晶の固液分離、乾燥方法として公知の条件を適用することができる。

[0034] 次に、本発明の製剤について説明する。本発明の製剤の一実施形態は、還元型補酵素Q10の結晶を含む固体状の製剤であり、製剤30±1mgに対して、示差走査熱量測定（DSC）により、昇温速度1℃/分で測定をおこなった場合の最高融点（y）（℃）と、製剤30±1mg中に含まれる還元型補酵素Q10の結晶の量（x）（mg）とが下記式（1）を満たす。

[0035] (1) : $y \geq 0.1441x + 51.737$

本発明者らの検討によると、還元型補酵素Q10結晶を含む製剤は、還元型補酵素Q10結晶単独の場合と比べて、DSCにより観察される還元型補

酵素Q10結晶の融点がる傾向にあるが、前記式(1)を満たす製剤は、還元型補酵素Q10の酸化安定性に優れるため、種々の形態のサプリメント等に適用可能であることを複数の実験により見出した。前記式(1)を満たす製剤は、例えば還元型補酵素Q10結晶として、本発明の還元型補酵素Q10結晶を用いることにより、得ることができる。すなわち、本発明の製剤の別の実施形態としては、本発明の還元型補酵素Q10の結晶を含む固体状の製剤が挙げられる。

[0036] 製剤の前記最高融点(y)(°C)としては特に制限はないが、例えば51.5°C以上であり、より好ましくは、51.6°C以上、51.7°C以上、51.8°C以上、51.9°C以上である。また、製剤の前記最高融点(y)(°C)としては、例えば54.0°C以下であり、好ましくは53.5°C以下であり、より好ましくは53.0°C以下であり、更に好ましくは52.5°C以下である。

[0037] また製剤に対してXRD回折パターンの観察を行った場合、製剤中の還元型補酵素Q10結晶がForm I型結晶に特徴的なパターンを示すのが好ましい。すなわち、製剤中の還元型補酵素Q10結晶が、粉末エックス線(Cu-K α)回折において、回折角(2 θ ±0.2°)11.5°、18.2°、19.3°、22.3°、23.0°、33.3°に特徴的なピークを示すことが好ましい。

[0038] 本発明の製剤は、還元型補酵素Q10の結晶以外の成分を含むが、還元型補酵素Q10の結晶以外の成分としては特に制限はなく、製剤の用途等によって、適宜還元型補酵素Q10の結晶以外の成分を選定すればよい。また、本発明の製剤の製造方法については、特に制限はなく、製剤の用途等に応じて、公知の方法を用いて製造すればよい。

[0039] 還元型補酵素Q10の結晶以外の成分としては、滑沢剤、基材等が挙げられる。

[0040] 滑沢材としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、シヨ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。基材としては、微結晶セルロース、

結晶セルロース、マルチトール、デンプン、HPC（ヒドロキシプロピルセルロース）、パラチノース等が挙げられる。

- [0041] 製剤に含まれる、還元型補酵素Q10の結晶の量としては特に制限されず、製剤加工に支障のない範囲で用途等に応じて適宜選択できる。製剤に含まれる、還元型補酵素Q10の結晶の量は、通常は1wt%以上であり、好ましくは2wt%以上、5wt%以上、10wt%以上である。製剤に含まれる、還元型補酵素Q10の結晶の量は、通常30wt%以下、好ましくは25wt%以下、20wt%以下、15wt%以下、10wt%以下である。

実施例

- [0042] 以下、実施例を挙げて本実施形態を説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。また、実施例中においては、還元型補酵素Q10をQHと記す。

（比較例1）通常の冷却晶析（途中昇温なし）で得た結晶

純度99.5wt%以上エタノールにQHが10wt%溶解した36℃の容液（QH反応液）中に、種晶として別途調整しておいたForm I型QH結晶を、溶解しているQH重量に対して2wt%添加し、10000FTUに到達するまで15.8FTU/minの濁度変化速度で結晶の析出速度を制御した。10000FTU到達後、25℃まで1℃/hr、1℃まで10℃/hrで冷却制御した。得られた反応液中のQH結晶を減圧濾過にて取得した後、24時間真空乾燥し、乾燥したQH結晶を調製した。

- [0043] 得られた結晶につき、以下に示す条件でDSC分析し融点を測定した結果、最高融点温度は52.6℃であった（吸熱ピークの頂点を最高融点温度とした）。

（DSC測定条件）

装置：DSC200（日立ハイテク製）

サンプル容器：アルミ製パン&カバー（GCA-0052）

昇温速度：1℃/min

サンプル量：8±1mg

サンプル粒度：53～74 μm

(比較例2) 通常の冷却晶析(途中昇温なし)で得た結晶

37℃のQH反応液に、溶解しているQH重量に対して8wt%の種晶を添加した以外は、比較例1と同様にしてQH結晶を調製した。

[0044] 得られたQH結晶につき、比較例1と同条件でDSC融点を測定した結果、最高融点温度は52.8℃であった。

(実施例1) 途中昇温ありの冷却晶析で得た結晶

純度99.5wt%以上エタノールにQHが10wt%溶解した反応液(QH反応液)が37℃の時点で、溶解しているQH重量に対して8wt%のForm II型QH結晶を種晶として添加し、10000FTUに到達するまで15.8FTU/minの濁度変化速度で結晶の析出速度を制御した。10000FTU到達後、38.5℃まで昇温し、後濁度の減少を確認後、再び濁度値を基に、10000FTUまで25FTU/minの速度で結晶を析出させた。10000FTU到達後、25℃まで1℃/hr、1℃まで10℃/hrで冷却した。得られた反応液中のQH結晶を減圧濾過にて取得した後、24時間真空乾燥し、乾燥したQH結晶を調製した。

[0045] 得られたQH結晶につき、比較例1と同条件でDSC融点を測定した結果、最高融点温度は53.1℃であった。

(実施例2) 途中昇温ありの冷却晶析で得た結晶

昇温、濁度減少を確認したあと、濁度が再度10000FTUに達するまでの結晶析出速度を15FTU/minとした以外は、実施例1と同様にしてQH結晶を調製した。

[0046] 得られたQH結晶につき、比較例1と同条件でDSC融点を測定した結果、最高融点温度は53.4℃であった。

(実施例3) 途中昇温ありの冷却晶析で得た結晶

昇温、濁度減少を確認したあと、濁度が再度10000FTUに達するまでの結晶析出速度を15FTU/minとした以外は、実施例1と同様にしてQH結晶を調製した。

[0047] 得られたQH結晶につき、比較例1と同条件でDSC融点を測定した結果、最高融点温度は53.4℃であった。

(実施例4、比較例3)

上記実施例1～3、比較例1、2で調製したQH結晶を、40℃、75%RHの恒温槽で約1ヶ月保存した。保存の前後でHPLC（高速液体クロマトグラフ法）で結晶中の還元型補酵素Q10含量、酸化型補酵素Q10含量を測定し、測定結果をもとに、以下に説明する、QH比、保存後の相対QH比、酸化速度を算出した。

(HPLC条件)

カラム：AS12S05-1546WT（YMC製）150mm（長さ）4.6mm（内径）

移動相：C₂H₃N：CH₃OH=1：9（v：v）

検出波長：290nm

流速：1ml/min

「QH比」とは、結晶中に存在する補酵素Q10総量に対する還元型補酵素Q10の割合を意味し、下記式で計算される。

QH比（%）=還元型補酵素Q10の含有量／（酸化型補酵素Q10の含有量+還元型補酵素Q10の含有量）

「保存後の相対QH比」とは、保存開始前と保存後に測定したそれぞれの上記QH比に基づき、保存前のQH比を100として保存後のQH比を相対化した値であり下記式により計算される。

保存後の相対QH比（%）=保存後のQH比／保存開始前のQH比×100

「酸化速度」は、保存期間中の相対QH比の変化（減少幅）を保存日数で割った値で、下記式で計算される。

酸化速度（%/day）=（100 - 保存後の相対QH比）／保存日数

各実施例、比較例で調製した結晶についての測定結果を下記の表1にまとめた。また、表1の結果から作成した融点と酸化速度の近似直線を図1に示す。

[0048] [表1]

QH 結晶	最高融点温度 (°C)	相対 QH 比 (%)	酸化速度 (%/day)
比較例 1	52.6	86.1 (保存 29 日)	0.48
比較例 2	52.8	88.2 (保存 28 日)	0.42
実施例 1	53.1	91.6 (保存 28 日)	0.30
実施例 2	53.4	92.6 (保存 28 日)	0.26
実施例 3	53.4	93.5 (保存 28 日)	0.23

[0049] 表 1 および図 1 から、F o r m I I 型結晶のなかでも融点が 53.0°C 以上の結晶は特に優れた酸化安定性を有することがわかる。

(実施例 5)

実施例 1 で得られた QH 結晶 (最高融点温度は 53.1°C) と、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロースとを、下記表 2 に示す割合で混合し、粉末状の製剤を得た。

[0050] 得られた製剤につき、以下に示す条件で D S C 分析し融点を測定し、最高融点温度を求めた (吸熱ピークの頂点を最高融点温度とした)。最高融点を下記表 2 に示す。

(D S C 測定条件)

装置 : D S C 2 0 0 (日立ハイテック製)

サンプル容器 : アルミ製パン & カバー (C V B - 0 0 0 8)

昇温速度 : 1°C / m i n

サンプル量 : 30 ± 1 m g

測定温度 : 35°C ~ 60°C

[0051]

[表2]

	QH 結晶		ステアリン酸 Mg		微結晶セルロース		最高融点 (°C)
	(wt%)	(mg)	(wt%)	(mg)	(wt%)	(mg)	
QH1wt% 含有粉末	1	3	2	6	97	291	51.78
QH2.5wt% 含有粉末	2.5	7.5	2	6	95.5	286.5	51.90
QH5wt% 含有粉末	5	15	2	6	93	279	52.02
QH7.5wt% 含有粉末	7.5	22.5	2	6	90.5	271.5	52.11
QH10wt% 含有粉末	10	30	2	6	88	264	52.17

[0052] (実施例 6)

実施例 1 で得られた QH 結晶 (最高融点温度は 53.1°C) 5 mg と、ステアリン酸マグネシウム 2 mg、下記表 3 に示す各種基材 93 mg とを混合し、粉末状の製剤 (QH5wt% 含有粉末) を得た。なお、表 3 において HPC はヒドロキシプロピルセルロースを意味する。

[0053] 得られた製剤につき、以下に示す条件で DSC 分析し融点を測定し、最高融点温度を求めた (吸熱ピークの頂点を最高融点温度とした)。最高融点を下記表 3 に示す。

(DSC 測定条件)

装置 : DSC200 (日立ハイテク製)

サンプル容器 : アルミ製パン&カバー (CVB-0008)

昇温速度 : 1°C/min

サンプル量 : 30 ± 1 mg

測定温度 : 35°C ~ 60°C

[0054]

[表3]

基材	DSCサンプル量	最高融点
	(mg)	(°C)
結晶セルロース	29.8	52.0
マルチトール	30.9	52.0
デンプン	30.5	52.0
HPC	30.8	52.1

[0055] 本明細書中に記載した数値範囲の上限値及び／又は下限値は、それぞれ任意に組み合わせて好ましい範囲を規定することができる。例えば、数値範囲の上限値及び下限値を任意に組み合わせて好ましい範囲を規定することができ、数値範囲の上限値同士を任意に組み合わせて好ましい範囲を規定することができ、また、数値範囲の下限値同士を任意に組み合わせて好ましい範囲を規定することができる。

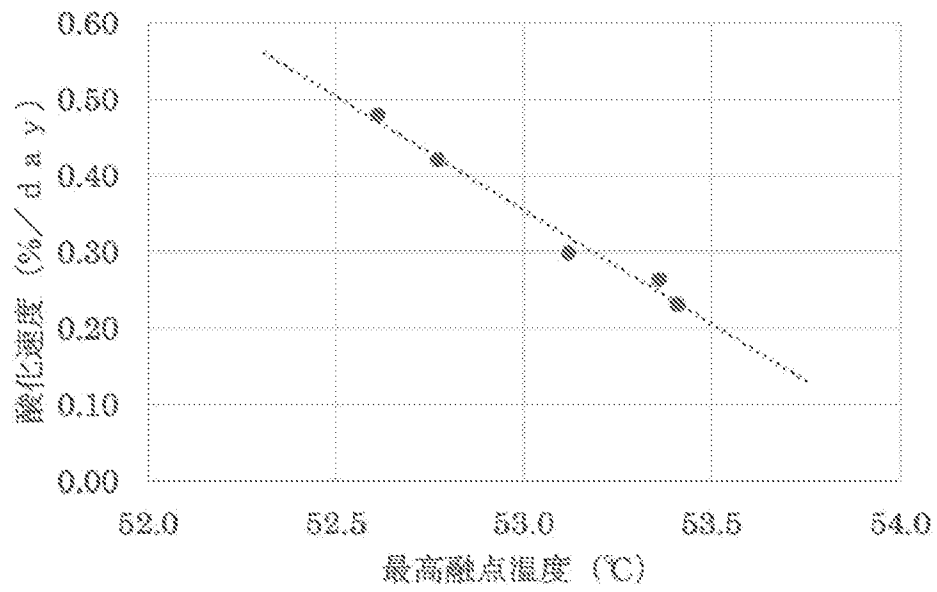
[0056] 本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。したがって、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」等）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。

[0057] 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] 還元型補酵素Q10の結晶であって、示差走査熱量測定（DSC）により、昇温速度1℃/分で測定をおこなった場合の最高融点が、53.0℃以上である結晶。
- [請求項2] 40℃、75%RHの環境下で1ヶ月保存した際の、下記式で表される酸化速度が0.35以下である、請求項1に記載の結晶。
酸化速度（%/day）＝（100－保存後の相対QH比）/保存日数
- [請求項3] 粉末エックス線（Cu-K α ）回析において、回析角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）11.5°、18.2°、19.3°、22.3°、23.0°、33.3°に特徴的なピークを示す、請求項1または2に記載の結晶。
- [請求項4] 還元型補酵素Q10の結晶を含む固体状の製剤であり、
製剤30±1mgに対して、示差走査熱量測定（DSC）により、昇温速度1℃/分で測定をおこなった場合の最高融点（y）（℃）と、製剤30±1mg中に含まれる還元型補酵素Q10の結晶の量（x）（mg）とが下記式（1）を満たす、製剤。
（1）： $y \geq 0.1441x + 51.737$

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/012301

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07C 43/23(2006.01) FI: C07C43/23 C		
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) C07C43/23		
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 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JST 7580/JSTChina (JDreamIII), CAlplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/176842 A1 (KANEKA CORP.) 27 December 2012 (2012-12-27) claims, paragraphs [0022], [0055], [0067]	1-4
X	WO 2021/161807 A1 (KANEKA CORP.) 19 August 2021 (2021-08-19) paragraph [0013]	1-4
X	WO 2020/045571 A1 (KANEKA CORP.) 05 March 2020 (2020-03-05) paragraph [0014]	1-4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 03 June 2024		Date of mailing of the international search report 11 June 2024
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/JP2024/012301

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2012/176842	A1	27 December 2012	US 2014/0120073 A1 claims, paragraphs [0030], [0064], [0097] EP 2725004 A1 CN 103635452 A KR 10-2014-0061350 A	

WO	2021/161807	A1	19 August 2021	US 2023/0339836 A1 paragraph [0041] EP 4105194 A1 CN 115087631 A	

WO	2020/045571	A1	05 March 2020	US 2021/0317057 A1 paragraph [0030] EP 3845515 A1 CN 112839921 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07C 43/23(2006.01)i FI: C07C43/23 C		
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）） C07C43/23		
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 - 2024年 日本国実用新案登録公報 1996 - 2024年 日本国登録実用新案公報 1994 - 2024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/JST7580/JSTChina (JDreamIII), CPlus/REGISTRY (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	WO 2012/176842 A1 (株式会社カネカ) 27.12.2012 (2012 - 12 - 27) [請求の範囲], [0022], [0055], [0067]	1-4
X	WO 2021/161807 A1 (株式会社カネカ) 19.08.2021 (2021 - 08 - 19) [0013]	1-4
X	WO 2020/045571 A1 (株式会社カネカ) 05.03.2020 (2020 - 03 - 05) [0014]	1-4
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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 “D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献 “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 03.06.2024	国際調査報告の発送日 11.06.2024	
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） ▲来▼田 優来 4H 5281 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

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/JP2024/012301

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2012/176842	A1	27.12.2012	US	2014/0120073	A1	
					[claim], [0030], [0064], [0097]		
				EP	2725004	A1	
				CN	103635452	A	
				KR	10-2014-0061350	A	

WO	2021/161807	A1	19.08.2021	US	2023/0339836	A1	
					[0041]		
				EP	4105194	A1	
				CN	115087631	A	

WO	2020/045571	A1	05.03.2020	US	2021/0317057	A1	
					[0030]		
				EP	3845515	A1	
				CN	112839921	A	
