

(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
2023年6月29日(29.06.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/120553 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/122 (2006.01) A61P 39/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01) B65D 81/22 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01) C07C 46/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) C07C 50/06 (2006.01)
A61P 17/18 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/047012

(22) 国際出願日: 2022年12月21日(21.12.2022)

(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 2021-210678 2021年12月24日(24.12.2021) JP
特願 2022-152299 2022年9月26日(26.09.2022) 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18号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 横地 佑一 (YOKOCHI Yuichi); 〒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). 北村 志郎 (KITAMURA Shiro); 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島二丁目3番18号 株式会社カネカ内 Osaka (JP). 福山 裕香 (FUKUYAMA Yuka); 〒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).

(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, 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, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

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

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR STORING REDUCED COENZYME Q10

(54) 発明の名称: 還元型補酵素Q10の保存方法

(57) Abstract: The present description discloses a preferred means for preventing the oxidation of reduced coenzyme Q10 (QH) without requiring the formulation of QH into a preparation. One or more embodiments of the present invention relates to: a method for storing QH, the method including storing a composition comprising QH in a solid form and water; a method for preventing the oxidation of QH, the method including storing a composition comprising QH in a solid form and water; and a liquid composition in which QH in a solid form is contained in water. The QH in a solid form is preferably selected from a FormI-type crystal, a FormII-type crystal, an amorphous solid, and a cocrystal composed of QH and at least one another compound.

(57) 要約: 本明細書は、還元型補酵素Q10 (QH) の製剤化を必要とせずにQHの酸化を抑制するための好ましい手段を開示する。本発明の一以上の実施形態は、固体状のQHと水とを含む組成物を保存することを含むQHの保存方法、固体状のQHと水とを含む組成物を保存することを含むQHの酸化を抑制する方法、並びに、固体状のQHを水中に含む液状組成物に関する。ここで、固体状のQHは、FormI型結晶、FormII型結晶、非晶質固体、及び、QHとその他1以上の化合物からなる共結晶、から選択される1以上であることが好ましい。

WO 2023/120553 A1

明 細 書

発明の名称：還元型補酵素Q10の保存方法

技術分野

[0001] 本発明の一以上の実施形態は、還元型補酵素Q10の保存方法、還元型補酵素Q10の酸化を抑制する方法、及び、還元型補酵素Q10を含む液状組成物に関する。

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。補酵素Qの生理的作用としては、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が挙げられている。

[0003] 現在製造・販売されている補酵素Q10の多くは酸化型補酵素Q10であるが、近年では、酸化型補酵素Q10に比べて高い経口吸収性を示す還元型補酵素Q10（以下「QH」と称する場合がある）も市場に登場し、用いられている。

[0004] 還元型補酵素Q10は酸化され易いため、保存コストが高い、商品形態の適用範囲が制限されるという問題がある。

[0005] 還元型補酵素Q10を得る一般的な方法は既に開示されている（特許文献1）。一方、特許文献2には、還元型補酵素Q10に結晶多形現象が見られることが記載されており、新たに出現した結晶形（以下、この結晶を「還元型補酵素Q10のForm II型結晶」又は「QHForm II型結晶」と称する）は従来の還元型補酵素Q10（以下、この結晶を「還元型補酵素Q10のForm I型結晶」又は「QHForm I型結晶」と称する）より非常に安定で、その他の物理特性にも優れていると報告されている。

[0006] 還元型補酵素Q10の酸化を抑制し安定に保存するための技術を開示する文献として、例えば、特許文献3、特許文献4及び特許文献5が例示できる。これらの特許文献では、高い酸化安定性と高い生体内吸収性を有する還元型補酵素Q10として、水溶性賦形剤を含むマトリックス又は水溶性賦形剤と水溶性アスコルビン酸類を含むマトリックス中に、還元型補酵素Q10を含有する油性成分又は還元型補酵素Q10と親油性抗酸化剤を含有する油性成分がドメインを形成して多分散している粒子状組成物が記載されており、この粒子状組成物を、周囲の相対湿度90%以下の環境におくことを特徴とする粒子状組成物の安定化方法が記載されている。水溶性賦形剤としてはアラビアガム、ゼラチン等が例示されている。特許文献3～5は、いずれも、アラビアガム、ゼラチン等のガスバリア性素材の被膜によりQHを被覆して酸化安定性を高める技術である。

[0007] 有機化合物は一般的に相対湿度が高いほど安定性が低下することが知られている（非特許文献1、2）。

[0008] 補酵素Q10（コエンザイムQ10）は、疎水性化合物である。飲料等の水性液状組成物に補酵素Q10を配合するために、補酵素Q10を水中に可溶化する技術が従来から開発されている。例えば特許文献6では、コエンザイムQ10を乳化により水溶化した水溶性組成物が記載されている。特許文献7では、オクテニルコハク酸澱粉とデキストリンからなる水溶性物質及びグリセリンを含有する水性液体中で分散・乳化して得られたコエンザイムQ10含有液体組成物が記載されている。特許文献8では、コエンザイムQ10を中鎖トリグリセライド、界面活性剤及び多価アルコールとともに水中で乳化した乳化組成物が記載されている。特許文献9では、コエンザイムQ、親水性ポリグリセリン脂肪酸エステル、親油性シヨ糖脂肪酸エステル、及び水相成分を含有してなるコエンザイムQ含有水溶性組成物が記載されている。

[0009] 特許文献10には、さらなる還元型補酵素Q10の形態として、還元型補酵素Q10と3,4-ジヒドロキシ安息香酸等の化合物を含む共結晶が見出

されたことが記載されている。また、特許文献11には、還元型補酵素Q10とニコチンアミドとが共結晶を形成することが記載されている。なお、還元型補酵素Q10とその他1以上の化合物とを共結晶化することで、還元型補酵素Q10の酸化安定性が向上することがあるが、その場合も完全に酸化から防護することはできない。

先行技術文献

特許文献

- [0010] 特許文献1：特開平10-109933号公報
特許文献2：国際公開WO2012/176842
特許文献3：国際公開WO2007/148798
特許文献4：国際公開WO2008/129980
特許文献5：特開2009-149584号公報
特許文献6：特開2004-196781号公報
特許文献7：国際公開WO2006/022187
特許文献8：国際公開WO2006/035900
特許文献9：国際公開WO2006/134970
特許文献10：国際公開WO2019/162429
特許文献11：中国特許出願公開113024362A

非特許文献

- [0011] 非特許文献1：Evaluating Stability of Vitamin C in Fortified Formula Using Water Activity and Glass Transition, Sablani SS, Al-Belushi K, Al-Marhubi I, and Al-Belushi R, International Journal of Food Properties, 2007, 10(1):61-71
非特許文献2：Preformulation Studies of a Prodrug of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Thumma S, Majumdar S, ElSohly MA, Gul W, and Repka MA, 2008, AAPS Pharm Sci Tech, 9(3):982-990

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0012] 特許文献3～5は、還元型補酵素Q10（QH）の酸化を防ぎ安定に保存することが可能なQH製品を開示する。しかし特許文献3～5では、いずれもQHを特定の成分とともに製剤化することを必要とするためQHの用途が限定される。
- [0013] 特許文献6～9は、コエンザイムQ10を、界面活性剤等を用いて水中で可溶化した液状組成物を開示する。しかし可溶化したコエンザイムQ10を再び固体として回収することはできないため、コエンザイムQ10の用途が限定される。また、特許文献6～9に記載の可溶化技術及び液状組成物は、（酸化型）コエンザイムQ10の吸収性向上を目的としたものであり、QHの酸化安定性については全く考慮されていない。
- [0014] そこで本発明の一以上の実施形態は、QHの製剤化を必要とせずにQHの酸化を抑制することができるQHの保存方法、QHの酸化を抑制する方法、及び、QHを含む液状組成物を提供する。

課題を解決するための手段

- [0015] 上記の通り、有機化合物は湿度が高いほど安定性が低いことが一般的である。ところが本発明者らは、固体状のQHは水の存在下において酸化安定性が高いという予想外の知見を得て、本発明の以下の各形態を完成させた。
- [0016] （1）還元型補酵素Q10の保存方法であって、
固体状の還元型補酵素Q10と水とを含む組成物を保存することを含む方法。
- （2）前記固体状の還元型補酵素Q10が、還元型補酵素Q10のForm I型結晶、還元型補酵素Q10のForm II型結晶、還元型補酵素Q10とその他1以上の化合物からなる共結晶、及び、還元型補酵素Q10の非晶質固体から選択される1以上である、
（1）に記載の方法。
- （3）前記組成物が、前記固体状の還元型補酵素Q10を水中に含む液状組成物、又は、水により湿潤した前記固体状の還元型補酵素Q10を含む固体

状組成物である、

(1) 又は (2) に記載の方法。

(4) 還元型補酵素 Q10 の酸化を抑制する方法であって、
固体状の還元型補酵素 Q10 と水とを含む組成物を保存することを含む方法。

(5) 前記固体状の還元型補酵素 Q10 が、還元型補酵素 Q10 の Form I 型結晶、還元型補酵素 Q10 の Form II 型結晶、還元型補酵素 Q10 とその他 1 以上の化合物からなる共結晶、及び、還元型補酵素 Q10 の非晶質固体から選択される 1 以上である、

(4) に記載の方法。

(6) 前記組成物が、前記固体状の還元型補酵素 Q10 を水中を含む液状組成物、又は、水により湿潤した前記固体状の還元型補酵素 Q10 を含む固体状組成物である、

(4) 又は (5) に記載の方法。

(7) 固体状の還元型補酵素 Q10 を水中を含む液状組成物。

(8) 1 質量部の前記固体状の還元型補酵素 Q10 に対し、10 質量部以上の水を含む、(7) に記載の液状組成物。

(9) 界面活性剤を更に含む、

(7) 又は (8) に記載の液状組成物。

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 2021-210678 号、2022-152299 号の開示内容を包含する。

発明の効果

[0017] 本明細書に開示する、還元型補酵素 Q10 (QH) の保存方法によれば、QH の酸化を防ぎ安定に保存することができる。

本明細書に開示する、QH の酸化を抑制する方法によれば、効果的に QH の酸化を防ぐことができる。

本明細書に開示する、QH を含む液状組成物によれば、QH の酸化を防ぎ安定に保存することができる。更に、前記液状組成物から、固体状の QH を

容易に回収することができる。

発明を実施するための形態

[0018] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0019] <還元型補酵素Q10>

本発明の一以上の実施形態における「還元型補酵素Q10」とは、還元型補酵素Q10を主成分とする限り、その一部に酸化型補酵素Q10を含んでいてもよい。なお、ここで主成分とは、例えば50重量%以上、通常60重量%以上、好ましくは70重量%以上、より好ましくは80重量%以上、さらに好ましくは90重量%以上、特に好ましくは95重量%以上、とりわけ98重量%以上含まれていることを意味する。ここで前記割合は、補酵素Q10の総量に対する、還元型補酵素Q10の割合である。

[0020] なお、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℃付近で、粉末エックス線(Cu-K α)回析において、回析角(2 θ ±0.2°)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の結晶形がForm I型結晶であり、融点が52℃付近で、粉末エックス線(Cu-K α)回析において、回析角(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還元型補酵素Q10の結晶形がForm II型結晶である。

[0021] 本発明の一以上の実施形態において「固体状の還元型補酵素Q10」とは、好ましくは、還元型補酵素Q10のForm I型結晶、還元型補酵素Q10のForm II型結晶、還元型補酵素Q10とその他1以上の化合物からなる共結晶、及び、還元型補酵素Q10の非晶質固体から選択される1以上であることができ、特に好ましくは、還元型補酵素Q10のForm I型結晶、及び、還元型補酵素Q10のForm II型結晶から選択される1以上である。固体状の還元型補酵素Q10は、還元型補酵素Q10以外の成分を更に含む固体であってもよいが、好ましくは、還元型補酵素Q10からなる

固体である。

[0022] 前記QHとその他1以上の化合物からなる共結晶に含まれる、その他1以上の化合物としては、QHと共結晶を形成可能な化合物であれば特に限定されないが、例えば、安息香酸やその誘導体等を含む有機カルボン酸類、レゾルシノール、ベンジルアルコール、及びフェノールやその誘導体等を含む有機アルコール類、尿素、及びニコチンアミド等が挙げられる。その他1以上の化合物としては1種以上であればよく、1種でも、2種以上でもよく、好ましくは1～3種の化合物である。

[0023] 本発明の一以上の実施形態において固体状の還元型補酵素Q10は、粒子固体であることが好ましい。固体状の還元型補酵素Q10のサイズは特に限定されないが、固体状の還元型補酵素Q10の平均粒子径は、例えば1 μ m以上、通常2 μ m以上、好ましくは5 μ m以上、より好ましくは10 μ m以上、さらに好ましくは30 μ m以上であることができ、通常1mm以下、好ましくは0.5mm以下、より好ましくは0.2mm以下であることができる。当該平均粒子径は、レーザ回折／散乱式粒子径分布測定装置によって測定することができる。

[0024] 本発明の一以上の実施形態に用いる固体状の還元型補酵素Q10（QH）は、予め製剤化されている必要がない。また、固体状のQHと水とを含む組成物から、固体状のQHは、ろ過、遠心分離、乾燥等の方法により容易に分離し回収することができるため、保存後にQHを幅広い用途に利用できるように好ましい。より好ましくは、固体状のQHは、予め製剤化されたQH（例えば、QHのシクロデキストリンによる包接体、粒子状組成物中で水溶性賦形剤を含むマトリックスに分散したQH、固形製剤中で被覆媒体により被覆されたQH、又は、QHのカプセル剤）ではない。

[0025] 前記水溶性賦形剤は、例えば、水溶性高分子、界面活性剤、糖、及び酵母細胞壁からなる群より選択される1種以上であることができる。

[0026] 前記被覆媒体は、例えば、油溶性被覆媒体又は水溶性被覆媒体であることができる。前記油溶性被覆媒体は、例えば、高級脂肪酸の糖エステル、シェ

ラック、セルロース誘導体、脂肪酸類及びそのエステル誘導体、油脂類、ツェイン等であることができる。前記水溶性被覆媒体は、例えば、ゼラチン、糖、アラビアガム、高級脂肪酸の糖エステル、トラガント、ペクチン、プルラン、アルギン酸、乾燥卵白、ミルク、カードラン、セルロース誘導体、カゼイン、カゼイン化合物、デンプン、酵母細胞壁等であることができる。

[0027] 前記カプセル剤とは、例えば、ソフトカプセル、ハードカプセル、マイクロカプセル等により、カプセル化されたQHである。前記カプセル剤の材質としては、例えば、牛骨、牛皮、豚皮、魚皮等を由来とするゼラチン；食品添加物として使用しうるカラギーナン、アルギン酸等の海藻由来品；ローカストビーンガム、グアーガム等の植物種子由来品；セルロース類を含む製造用剤；小麦デンプン、馬鈴薯デンプン、甘藷デンプン、とうもろこしデンプン、デキストリン等のデンプン類等を挙げるることができる。

[0028] <QHの保存方法>

本発明の第1の実施形態は、
QHの保存方法であって、
固体状のQHと水とを含む組成物を保存することを含む方法
に関する。

[0029] 本実施形態に係る方法によれば、QHの酸化を抑制しQHを安定に保存することができる。一般的な化合物は、水の存在下では不安定であるとされており、乾燥状態で保存することが重要とされている。本実施形態に係る方法では、QHは水と接触した状態で安定化するという、上記通説に反するQH特有の性質を利用し、QHを安定に保つことが可能である。QHと水が接触した状態で含まれる組成物の調製は実施が容易である。このため本実施形態に係る方法は、QHを低コストかつ効率的に安定化する手段となりうる。

[0030] 固体状のQHは、QHのForm I型結晶、QHのForm II型結晶、還元型補酵素Q10とその他1以上の化合物からなる共結晶、及び、QHの非晶質固体から選択される1以上であることが好ましい。

[0031] QHのForm II型結晶、及び、還元型補酵素Q10とその他1以上の

化合物からなる共結晶、は、それ自体の生産コストが高いため、保存後のQH残存率（定義は実施例参照）が80%以上であることが、前記形態のQHを適切な価格で提供するために求められる。本実施形態に係る方法によれば、QHがQHのForm I型結晶、又は、還元型補酵素Q10とその他1以上の化合物からなる共結晶の形態である場合の保存後のQHのQH残存率を80%以上とすることができるため好ましい。

[0032] QHのForm I型結晶形態のQHは、低コストでの生産が可能である一方で酸化を受けやすいため、保存後のQH残存率（定義は実施例参照）が40%以上であることが、前記形態のQHを適切な価格で提供するために求められる。本実施形態に係る方法によれば、QHがQHのForm I型結晶の形態である場合の保存後のQHのQH残存率を40%以上とすることができるため好ましい。

[0033] 本実施形態に係る方法における、固体状のQHと水とを含む組成物は、固体状のQHと水と含有するものであれば特に限定されないが、固体状のQHを水中に含む液状組成物、又は、水により湿潤した固体状のQHを含む固体状組成物が例示できる。

[0034] 本実施形態において、水は、界面活性剤、塩等の他の成分を更に含んでもよい。

[0035] 固体状のQHを水中に含む液状組成物は、例えば、固体状のQHが水中に懸濁した液状組成物である。前記液状組成物における水の含有量は特に限定されないが、1質量部の固体状のQHに対し、水は好ましくは10質量部以上であり、より好ましくは30質量部以上である。水の量の上限は特に限定されないが、例えば、1質量部の固体状のQHに対し、水は10,000質量部以下、1,000質量部以下又は100質量部以下であることができる。前記液状組成物において、水は、界面活性剤を更に含む水であることが好ましい。界面活性剤を含む前記液状組成物では、固体状のQHの分散を安定化することができる。界面活性剤としてはポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリアルキレングルコール、アルコール、アルギン酸塩等が例示できる。前記

液状組成物は水、QHに加えて、更に他の成分を含むことができる。

[0036] 水により湿潤した固体状のQHを含む固体状組成物における水の含有量は特に限定されないが、1質量部の固体状のQHに対し、水は好ましくは0.05質量部以上であり、より好ましくは0.10質量部以上である。水の量の上限は特に限定されないが、例えば、1質量部の固体状のQHに対し、水は10質量部未満、5質量部以下、3質量部以下又は2質量部以下であることができる。前記固体状組成物は水、QHに加えて、更に他の成分を含むことができる。

[0037] 本実施形態に係る方法において前記組成物を保存する温度は、例えば、-25℃以上、50℃以下の温度であり、好ましくは-20℃以上、-10℃以上、0℃以上、4℃以上、10℃以上、15℃以上、20℃以上又は25℃以上の温度であり、好ましくは45℃以下又は40℃以下の温度である。

[0038] 本実施形態に係る方法において前記組成物を保存する期間は、製造後から製品が使用されるまでの期間であれば特に限定されず、温度等の保存条件に応じて適宜調整できるが、好ましくは3日間以上、1週間以上又は2週間以上であり、例えば5年以下、通常3年以下、好ましくは2年以下、より好ましくは1年以下、さらに好ましくは6か月以下、さらに好ましくは8週間以下、最も好ましくは6週間以下、5週間以下又は4週間以下であることができる。

[0039] 本実施形態に係る方法において前記組成物を保存する際、前記組成物は、水の揮発を防ぐために容器に収容して密封した梱包体であることができる。前記梱包体は、容器内に気相を含むことができ、前記気相は空気であることができる。窒素等の不活性ガスの気相を含む梱包体と比較して、空気を気相として含む梱包体は低コストで製造できるため好ましい。

[0040] 本実施形態に係る方法は、好ましくは、
保存後の前記組成物から固体状のQHを回収すること
を更に含む。

回収した固体状のQHは、目的とする様々な用途に使用することができる

。

保存後の前記組成物から固体状のQHを回収する方法としては、ろ過、遠心分離、乾燥等の方法が挙げられる。

[0041] <QHの酸化を抑制する方法>

本発明の第2の実施形態は、

QHの酸化を抑制する方法であって、

固体状のQHと水とを含む組成物を保存することを含む方法

に関する。

[0042] 本実施形態に係る方法によれば、QHの酸化を低コストかつ効率的に抑制することができる。

[0043] 本実施形態に係る方法において、固体状のQH、水、前記組成物、及び、前記組成物を保存する工程のそれぞれの特徴及び好ましい態様は、第1の実施形態に係る方法に関して説明した通りである。

[0044] 本実施形態に係る方法は、好ましくは、

保存後の前記組成物から固体状のQHを回収すること

を更に含む。

回収した固体状のQHは、目的とする様々な用途に使用することができる

。

保存後の前記組成物から固体状のQHを回収する方法としては、ろ過、遠心分離、乾燥等の方法が挙げられる。

[0045] <液状組成物>

本発明の第3の実施形態は、

固体状の還元型補酵素Q10を水中に含む液状組成物

に関する。

[0046] 本実施形態に係る液状組成物の形態のQHは、酸化が効果的に抑制される。更に、前記液状組成物から、固体状のQHを容易に回収することができる

。

[0047] 本実施形態に係る液状組成物において、固体状のQH、水、及び、前記液

状組成物のそれぞれの特徴及び好ましい態様は、第1の実施形態に係る方法に関して説明した通りである。

実施例

[0048] 1. [原料について]

以下の実施例で本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、実施例中において、株式会社カネカ製の還元型補酵素Q10（商品名：カネカQH）を、還元型補酵素Q10 Form I型結晶（QH Form I型結晶）として使用した。

[0049] 2. [酸化安定性の評価方法]

総補酵素Q10に対する還元型補酵素Q10の重量比（すなわち、還元型補酵素Q10 / （酸化型補酵素Q10 + 還元型補酵素Q10））を、「QH比」と定義する。QH比は、下記HPLC分析により求めた。さらに、酸化安定性の評価において、評価開始時のQH比を100とした時の評価終了時のQH比を「QH残存率」と定義し、下式から求められたQH残存率を酸化安定性の尺度とした。

[0050] $QH \text{ 残存率 } (\%) = 100 \times \text{評価終了時のQH比} / \text{評価開始時のQH比}$

[0051] (HPLC分析条件)

カラム：SYMMETRY C18 (Waters製) 250mm (長さ) 4.6mm (内径)

移動相：C₂H₅OH : CH₃OH = 4 : 3 (v : v)

検出波長：210nm

流速：1ml/min

[0052] 3. [還元型補酵素Q10 Form II型結晶 (QH Form II型結晶)

の製造方法] 611gのエタノールに89gのQH Form I型結晶を添加し、50℃に昇温することで、QH Form I型結晶を完全に溶解させた。この溶液を冷却し、36℃に達した時点で1.8gの特許文献2の記載に従って調製した還元型補酵素Q10 Form II型結晶を種晶として添加した。この溶液を、7時間かけて33.5℃まで冷却し、その後1℃/時間の

速度で25℃まで冷却し、さらに10℃/時間の速度で1℃まで冷却することで、白色のスラリーを得た。得られたスラリーを減圧濾過して得た湿結晶を冷エタノールで洗浄し、さらに減圧乾燥することにより、QH Form I型結晶を得た。

[0053] 4. 水と接触した状態において還元型補酵素Q10を保存した例

[実施例1]

ガラスビン（容積33ml）にQH Form I型結晶を0.1g入れた。上記ガラスビンに、表1に示す水又は水溶液を、それぞれ表1に示す量だけ入れ、上記QH Form I型結晶と混合した。上記ガラスビンを密閉し、40℃、相対湿度75%の条件下で2週間保存した後、QH残存率を求めた。

[0054] [表1]

	水又は水溶液	量 (g)
(1)	水	0.1
(2)	0.04%ヘキサグリセリンモノラウレート水溶液	0.01
(3)	0.04%ヘキサグリセリンモノラウレート水溶液	0.1
(4)	0.04%ヘキサグリセリンモノラウレート水溶液	3
(5)	1%アルギン酸ナトリウム水溶液	3
(6)	10%グリセリン水溶液	0.1
(7)	10%グリセリン水溶液	3
(8)	10%ポリエチレングリコール400水溶液	0.1
(9)	10%ポリエチレングリコール400水溶液	3

[0055] [比較例1]

ガラスビンにQH Form I型結晶を0.2g入れた。上記ガラスビンを開放状態にし、40℃、相対湿度11%の条件下で2週間保存した後、QH残存率を求めた。

[0056] 実施例1及び比較例1で得られた結果をまとめ、表2に示した。

[0057]

[表2]

	保管温度 (°C)	QH残存率 (%)
実施例1-(1)	40	63.5
実施例1-(2)	40	67.5
実施例1-(3)	40	71.7
実施例1-(4)	40	84.6
実施例1-(5)	40	68.5
実施例1-(6)	40	64.0
実施例1-(7)	40	60.4
実施例1-(8)	40	70.5
実施例1-(9)	40	73.3
比較例1	40	34.9

[0058] [実施例2]

ガラスビン（容積33ml）にQH Form I型結晶を0.1g入れた。上記ガラスビンに、表3に示す水溶液を、それぞれ表3に示す量だけ入れ、上記QH Form I型結晶と混合した。上記ガラスビンを密閉し、25℃、相対湿度60%の条件下で4週間保存した後、QH残存率を求めた。

[0059] [表3]

	水溶液	量 (g)
(1)	0.04%ヘキサグリセリンモノラウレート水溶液	3
(2)	0.04%ジグリセリンモノオレート水溶液	3
(3)	20%エタノール水溶液	0.1
(4)	20%エタノール水溶液	3
(5)	10%グリセリン水溶液	0.1
(6)	10%グリセリン水溶液	3
(7)	10%ポリエチレングリコール400水溶液	0.1
(8)	10%ポリエチレングリコール400水溶液	3

[0060] [比較例2]

ガラスビン（容積33ml）にQH Form I型結晶を0.1g入れた。上記ガラスビンを密閉し、25℃、相対湿度60%の条件下で4週間保存した後、QH残存率を求めた。

[0061] 実施例2、及び比較例2で得られた結果をまとめ、表4に示した。

[0062] [表4]

	保管温度 (°C)	QH残存率 (%)
実施例2-(1)	25	61.5
実施例2-(2)	25	60.8
実施例2-(3)	25	49.7
実施例2-(4)	25	67.0
実施例2-(5)	25	50.2
実施例2-(6)	25	54.5
実施例2-(7)	25	53.8
実施例2-(8)	25	61.8
比較例2	25	33.3

[0063] 表2及び4から、水及び／又は水を含む物質と接触した状態において、還元型補酵素Q10を安定に保つことが可能であることが明らかになった。上記水及び／又は水を含む物質が、還元型補酵素Q10に対して0.1質量部以上あれば、還元型補酵素Q10は安定に保たれた。また、上記水を含む物質は、界面活性剤を含むことができ、含まれる界面活性剤の種類によらず還元型補酵素Q10を安定化することを見出した。上記水を含む物質が、含水アルコールである場合も、還元型補酵素Q10は安定に保たれた。

[0064] [実施例3]

ガラスビン（容積33ml）にQH Form II型結晶を0.1g入れた。上記ガラスビンに、0.04%ヘキサグリセリンモノラウレート水溶液を3g入れ、上記QH Form II型結晶と混合した。上記ガラスビンを密閉し、40°C、相対湿度75%の条件下で4週間保存した後、QH残存率を求めた。その結果、QH残存率は83.0%であった。

[0065] [実施例4]

ガラスビン（容積33ml）にQH Form II型結晶を0.1g入れた。上記ガラスビンに、0.04%ヘキサグリセリンモノラウレート水溶液を3g入れ、上記QH Form II型結晶と混合した。上記ガラスビンを密閉し、25°C、相対湿度60%の条件下で4週間保存した後、QH残存率を求めた。その結果、QH残存率は93.8%であった。

- [0066] 実施例3及び4から、QHForm II型結晶についても、水と接触した状態で安定化されることが明らかになった。
- [0067] 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。
- [0068] 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。また、本願において、記号「～」を用いて表される数値範囲は、記号「～」の前後に記載される数値のそれぞれを下限値及び上限値として含む。
- [0069] 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。
- [0070] 以上、本実施形態を詳述したが、具体的な構成はこの実施形態に限定されるものではなく、本開示の要旨を逸脱しない範囲における設計変更があっても、それらは本開示に含まれるものである。

請求の範囲

- [請求項1] 還元型補酵素Q10の保存方法であって、
固体状の還元型補酵素Q10と水とを含む組成物を保存することを
含む方法。
- [請求項2] 前記固体状の還元型補酵素Q10が、還元型補酵素Q10のForm I型結晶、還元型補酵素Q10のForm II型結晶、還元型補酵素Q10とその他1以上の化合物からなる共結晶、及び、還元型補酵素Q10の非晶質固体から選択される1以上である、
請求項1に記載の方法。
- [請求項3] 前記組成物が、前記固体状の還元型補酵素Q10を水中に含む液状組成物、又は、水により湿潤した前記固体状の還元型補酵素Q10を含む固体状組成物である、
請求項1又は2に記載の方法。
- [請求項4] 還元型補酵素Q10の酸化を抑制する方法であって、
固体状の還元型補酵素Q10と水とを含む組成物を保存することを
含む方法。
- [請求項5] 前記固体状の還元型補酵素Q10が、還元型補酵素Q10のForm I型結晶、還元型補酵素Q10のForm II型結晶、還元型補酵素Q10とその他1以上の化合物からなる共結晶、及び、還元型補酵素Q10の非晶質固体から選択される1以上である、
請求項4に記載の方法。
- [請求項6] 前記組成物が、前記固体状の還元型補酵素Q10を水中に含む液状組成物、又は、水により湿潤した前記固体状の還元型補酵素Q10を含む固体状組成物である、
請求項4又は5に記載の方法。
- [請求項7] 固体状の還元型補酵素Q10を水中に含む液状組成物。
- [請求項8] 1質量部の前記固体状の還元型補酵素Q10に対し、10質量部以上の水を含む、

請求項 7 に記載の液状組成物。

[請求項9]

界面活性剤を更に含む、
請求項 7 又は 8 に記載の液状組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/047012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p>A61K 31/122(2006.01)i; A61K 47/10(2017.01)i; A61K 47/14(2017.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 17/18(2006.01)i; A61P 39/06(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; B65D 81/22(2006.01)i; C07C 46/10(2006.01)i; C07C 50/06(2006.01)i</p> <p>FI: A61K31/122; A61P43/00 111; A61K47/14; A61K47/36; A61K47/10; C07C50/06; B65D81/22; A61P9/00; A61P17/18; A61P39/06; C07C46/10</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K31/122; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/36; A61P9/00; A61P17/18; A61P39/06; A61P43/00; B65D81/22; C07C46/10; C07C50/06		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
<p>Published examined utility model applications of Japan 1922-1996</p> <p>Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023</p> <p>Registered utility model specifications of Japan 1996-2023</p> <p>Published registered utility model applications of Japan 1994-2023</p>		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2015-105243 A (UHA MIKAKUTO CO LTD) 08 June 2015 (2015-06-08) claims, paragraph [0014], examples	1-9
X	WO 2014/188861 A1 (UHA MIKAKUTO CO LTD) 27 November 2014 (2014-11-27) claims, paragraphs [0024], [0025], examples	1-9
X	WO 2021/161807 A1 (KANEKA CORP) 19 August 2021 (2021-08-19) examples (in particular, experiment 2)	1-7
X	WO 2020/067275 A1 (KANEKA CORP) 02 April 2020 (2020-04-02) example 1	4-7
A	JP 2013-522233 A (BERG PHARMA LLC) 13 June 2013 (2013-06-13) entire text	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
20 February 2023		14 March 2023
Name and mailing address of the ISA/JP		Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/047012

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6403116 B1 (TRIARCO INDUSTRIES, INC.) 11 June 2002 (2002-06-11) entire text	1-9
A	JP 2003-26625 A (KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD) 29 January 2003 (2003-01-29) entire text	1-9
A	JP 2005-124482 A (TOYO SUGAR REFINING) 19 May 2005 (2005-05-19) entire text	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/047012

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2015-105243 A	08 June 2015	(Family: none)	
WO 2014/188861 A1	27 November 2014	US 2016/0089332 A1 claims, paragraphs [0043], [0044], examples	
WO 2021/161807 A1	19 August 2021	CN 115087631 A	
WO 2020/067275 A1	02 April 2020	US 2021/0355059 A1 example 1	
JP 2013-522233 A	13 June 2013	WO 2011/112900 A2 entire text	
US 6403116 B1	11 June 2002	(Family: none)	
JP 2003-26625 A	29 January 2003	US 2004/0126367 A1 entire text	
JP 2005-124482 A	19 May 2005	(Family: none)	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 31/122(2006.01)i; A61K 47/10(2017.01)i; A61K 47/14(2017.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 17/18(2006.01)i; A61P 39/06(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; B65D 81/22(2006.01)i; C07C 46/10(2006.01)i; C07C 50/06(2006.01)i FI: A61K31/122; A61P43/00 111; A61K47/14; A61K47/36; A61K47/10; C07C50/06; B65D81/22; A61P9/00; A61P17/18; A61P39/06; C07C46/10</p>																							
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K31/122; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/36; A61P9/00; A61P17/18; A61P39/06; A61P43/00; B65D81/22; C07C46/10; C07C50/06</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2023年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年													
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																						
日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年																						
日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年																						
日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年																						
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2015-105243 A（ユーハ味覚糖株式会社）08.06.2015（2015 - 06 - 08） 特許請求の範囲、段落[0014]、実施例</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2014/188861 A1（ユーハ味覚糖株式会社）27.11.2014（2014 - 11 - 27） 特許請求の範囲、段落[0024][0025]、実施例</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021/161807 A1（株式会社カネカ）19.08.2021（2021 - 08 - 19） 実施例（特に、実験2）</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020/067275 A1（株式会社カネカ）02.04.2020（2020 - 04 - 02） 実施例1</td> <td>4-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2013-522233 A（バーグ ファーマ エルエルシー）13.06.2013（2013 - 06 - 13） 全文</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6403116 B1（TRIARCO INDUSTRIES, INC.）11.06.2002（2002 - 06 - 11） 全文</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" 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。</p> <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“&” 同一パテントファミリー文献</p>			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	JP 2015-105243 A（ユーハ味覚糖株式会社）08.06.2015（2015 - 06 - 08） 特許請求の範囲、段落[0014]、実施例	1-9	X	WO 2014/188861 A1（ユーハ味覚糖株式会社）27.11.2014（2014 - 11 - 27） 特許請求の範囲、段落[0024][0025]、実施例	1-9	X	WO 2021/161807 A1（株式会社カネカ）19.08.2021（2021 - 08 - 19） 実施例（特に、実験2）	1-7	X	WO 2020/067275 A1（株式会社カネカ）02.04.2020（2020 - 04 - 02） 実施例1	4-7	A	JP 2013-522233 A（バーグ ファーマ エルエルシー）13.06.2013（2013 - 06 - 13） 全文	1-9	A	US 6403116 B1（TRIARCO INDUSTRIES, INC.）11.06.2002（2002 - 06 - 11） 全文	1-9
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	JP 2015-105243 A（ユーハ味覚糖株式会社）08.06.2015（2015 - 06 - 08） 特許請求の範囲、段落[0014]、実施例	1-9																					
X	WO 2014/188861 A1（ユーハ味覚糖株式会社）27.11.2014（2014 - 11 - 27） 特許請求の範囲、段落[0024][0025]、実施例	1-9																					
X	WO 2021/161807 A1（株式会社カネカ）19.08.2021（2021 - 08 - 19） 実施例（特に、実験2）	1-7																					
X	WO 2020/067275 A1（株式会社カネカ）02.04.2020（2020 - 04 - 02） 実施例1	4-7																					
A	JP 2013-522233 A（バーグ ファーマ エルエルシー）13.06.2013（2013 - 06 - 13） 全文	1-9																					
A	US 6403116 B1（TRIARCO INDUSTRIES, INC.）11.06.2002（2002 - 06 - 11） 全文	1-9																					
<p>国際調査を完了した日</p> <p>20.02.2023</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>14.03.2023</p>																						
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>磯部 洋一郎 4C 4432</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3474</p>																						

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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
A	JP 2003-26625 A (鐘淵化学工業株式会社) 29.01.2003 (2003 - 01 - 29) 全文	1-9
A	JP 2005-124482 A (東洋精糖株式会社) 19.05.2005 (2005 - 05 - 19) 全文	1-9

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/JP2022/047012

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2015-105243 A	08.06.2015	(ファミリーなし)	
WO 2014/188861 A1	27.11.2014	US 2016/0089332 A1 特許請求の範囲、段落 [0043][0044]、実施例	
WO 2021/161807 A1	19.08.2021	CN 115087631 A	
WO 2020/067275 A1	02.04.2020	US 2021/0355059 A1 実施例 1	
JP 2013-522233 A	13.06.2013	WO 2011/112900 A2 全文	
US 6403116 B1	11.06.2002	(ファミリーなし)	
JP 2003-26625 A	29.01.2003	US 2004/0126367 A1 全文	
JP 2005-124482 A	19.05.2005	(ファミリーなし)	