

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3615218号
(P3615218)

(45) 発行日 平成17年2月2日(2005.2.2)

(24) 登録日 平成16年11月12日(2004.11.12)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/047

A 6 1 K 31/047

A 2 3 L 3/349

A 2 3 L 3/349

A 2 3 L 3/3499

A 2 3 L 3/3499

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/46

A 6 1 K 7/46

請求項の数 6 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-539544 (P2004-539544)
 (86) (22) 出願日 平成15年9月25日(2003.9.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2003/012287
 (87) 国際公開番号 W02004/028519
 (87) 国際公開日 平成16年4月8日(2004.4.8)
 審査請求日 平成16年7月15日(2004.7.15)
 (31) 優先権主張番号 特願2002-281677 (P2002-281677)
 (32) 優先日 平成14年9月26日(2002.9.26)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 390011442
 株式会社マンドム
 大阪府大阪市中央区十二軒町5番12号
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 小林 亜紀
 京都府相楽群精華町桜が丘1丁目12-1
 3-201
 (72) 発明者 岡本 裕也
 大阪府大阪市中央区十二軒町5番12号
 株式会社マンドム中央研究所内
 (72) 発明者 岡田 文裕
 大阪府大阪市中央区十二軒町5番12号
 株式会社マンドム中央研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 防腐殺菌剤並びに該防腐殺菌剤を配合した化粧品、医薬品及び食品

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

炭素数5～10の1,2-アルカンジオールと、シトラール、ネロール、ペリラルデヒド、
 -テルピネオール、ドデカノール、L-カルボンからなる群から選ばれる1種以上
 とを含有することを特徴とする防腐殺菌剤。

【請求項2】

前記1,2-アルカンジオールが、1,2-ヘキサジオール及びノ又は1,2-オクタ
 ンジオールであることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の防腐殺菌剤。

【請求項3】

前記1,2-アルカンジオールが、1,2-オクタジオールであることを特徴とする請
 求の範囲第1項に記載の防腐殺菌剤。

【請求項4】

請求の範囲第1項乃至第3項のいずれかに記載の防腐殺菌剤を配合したことを特徴とする
 化粧品。

【請求項5】

請求の範囲第1項乃至第3項のいずれかに記載の防腐殺菌剤を配合したことを特徴とする
 医薬品。

【請求項6】

請求の範囲第1項乃至第3項のいずれかに記載の防腐殺菌剤を配合したことを特徴とする
 食品。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は防腐殺菌剤並びに該防腐殺菌剤を配合した化粧品、医薬品及び食品に係り、その目的は、炭素数5～10の1,2-アルカンジオールと特定の香料成分とを配合することにより、幅広い菌種に対して1,2-アルカンジオールが本来有する抗菌活性を増強する防腐殺菌剤並びに該防腐殺菌剤を配合した化粧品、医薬品及び食品を提供することにある。

背景技術

化粧品（医薬部外品を含む）、医薬品及び食品などには、防腐殺菌剤として、パラベン、安息香酸類、サリチル酸類等が用いられている。しかしながら、上記した従来の防腐殺菌剤は皮膚刺激性が高いなど安全性が低いため、使用濃度範囲が制限されやすいという欠点を有していた。例えば、パラベンや安息香酸塩の使用制限濃度は1%、安息香酸やサリチル酸の使用制限濃度は0.2%とされている。また、これら防腐殺菌剤はpHによる影響を受けやすいため防腐殺菌効果の安定性が悪く、更に、界面活性剤などの他の配合成分との併用により、その防腐抗菌力が著しく低下する場合があるという問題も有していた。また、近年これらの防腐殺菌剤に対してアレルギー反応を起こす人が増えているため、安全性に対する指向がより高まり、防腐殺菌剤を全く配合していないか、或いはその配合量を低減させた化粧品、医薬品及び食品などの需要が高まっている。

防腐殺菌剤を低減又は排除する技術として、1,2-アルカンジオールからなる防腐殺菌剤（特開平11-322591号公報参照）や1,2-オクタンジオールからなる洗浄性又は非洗浄性化粧品用保湿静菌剤（特開2001-48720号公報参照）などが開示されている。しかし、1,2-オクタンジオールなどの1,2-アルカンジオールを単独で防腐殺菌剤として用いた場合、非イオン性界面活性剤が存在すると高配合量とする必要があった。また、1,2-アルカンジオールは、特有の原料臭を有することから、化粧品などに配合した際の臭いの問題を有していた。

また、1,2-アルカンジオールを用いた防腐殺菌剤に関する技術として、1,2-ペンタンジオールと2-フェノキシエタノールを組み合わせる配合した外用組成物（特開平10-53510号公報参照）や1,2-アルカンジオールとパラベンからなる防腐殺菌剤（特開平11-310506号公報参照）が開示されている。しかし、これらは、防腐剤と1,2-ペンタンジオールなどの1,2-アルカンジオールを併用して防腐剤の効果を向上させようとするものであって、防腐剤自体を完全に排除しようとするものではない。一方、化粧品や食品などには、製品に豊かな香りを持たせるために一般に香料が配合される。この香料自体にも抗菌性を有することが古くから知られており、例えば、香料成分であるクレジルアセテート、メチルオイゲノール、ヘリオトロピン及びエチルサリシレートが、*ミュタンス*菌に対する抗菌効果である抗齶蝕剤として開示されている（特公平5-67608号公報参照）。しかしながら、香料のみの抗菌効果だけでは、化粧品などの防腐殺菌効果を十分に得られないといった問題を有していた。

かかる実情に鑑み、本発明者らが鋭意研究をした結果、1,2-アルカンジオールと特定の香料成分とを共に用いると、幅広い菌種に対して1,2-アルカンジオールが本来有する抗菌活性を増強し、1,2-アルカンジオールが有する原料臭をもマスキングすることを見出し、本発明を完成するに至った。

発明の開示

請求の範囲第1項に記載の発明は、炭素数5～10の1,2-アルカンジオールと、シトラール、ネロール、ペリラアルデヒド、 -テルピネオール、ドデカノール、L-カルボンからなる群から選ばれる1種以上とを含有することを特徴とする防腐殺菌剤に関する。請求の範囲第2項に記載の発明は、前記1,2-アルカンジオールが、1,2-ヘキサノジオール及び/又は1,2-オクタンジオールであることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の防腐殺菌剤に関する。

請求の範囲第3項に記載の発明は、前記1,2-アルカンジオールが、1,2-オクタンジオールであることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の防腐殺菌剤に関する。

10

20

30

40

50

請求の範囲第4項に記載の発明は、請求の範囲第1項乃至第3項のいずれかに記載の防腐殺菌剤を配合したことを特徴とする化粧料に関する。

請求の範囲第5項に記載の発明は、請求の範囲第1項乃至第3項のいずれかに記載の防腐殺菌剤を配合したことを特徴とする医薬品に関する。

請求の範囲第6項に記載の発明は、請求の範囲第1項乃至第3項のいずれかに記載の防腐殺菌剤を配合したことを特徴とする食品に関する。

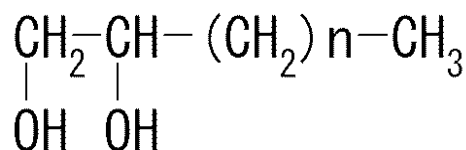
発明を実施するための最良の形態

以下、本発明に係る防腐殺菌剤について詳述する。本発明に係る防腐殺菌剤は、炭素数5～10の1,2-アルカンジオールと、シトラール、ネロール、ペリラルデヒド、
-テルピネオール、ドデカノール、L-カルボンからなる群から選ばれる1種以上とからなる。

10

本発明に係る防腐殺菌剤の第一の成分は、次式1(化1)に示される炭素数5～10の1,2-アルカンジオールであり、具体的には、1,2-ペンタンジオール、1,2-ヘキサジオール、1,2-ヘプタンジオール、1,2-オクタンジオール、1,2-ノナンジオール、1,2-デカンジオールである。

(化1)



20

(但し、式中、nは2～7の整数を示す。)

本発明では、前述の炭素数5～10の1,2-アルカンジオールのうちの一種を単独で使用することもでき、二種以上を混合して用いることもできる。

1,2-アルカンジオールはそれ自体優れた抗菌力を有しており、本発明に係る防腐殺菌剤の抗菌力を高める効果を奏する。特に本発明では、一般細菌、酵母、カビなどの真菌類に対して優れた抗菌作用を示すことから、炭素数5～10の1,2-アルカンジオールのうち、1,2-ヘキサジオール、1,2-オクタンジオールを用いることが好ましく、1,2-オクタンジオールを用いることがより好ましい。

本発明に係る防腐殺菌剤の第二の成分は、シトラール、ネロール、ペリラルデヒド、
-テルピネオール、ドデカノール、L-カルボンのうちの一種以上である。

30

第二の成分は香料の成分であり、1,2-アルカンジオール特有の原料臭をマスクすると共に抗菌力を高める効果を奏す。

シトラールは分子式C₁₀H₁₆Oのレモングラス油、レモン油などの植物精油中に含まれる成分である。シトラールは、ゲラニアル(トランス型)及びネラル(シス型)の二つの立体異性体が存在し、これらのいずれか一方又は混合物を用いることができる。

ネロールは分子式C₁₀H₁₈Oのネロリ油、バラ油などの植物精油中に含まれる成分である。

ペリラルデヒドは分子式C₁₀H₁₄Oのシソ科植物などの精油成分であり、本発明では、d-ペリラルデヒド及びL-ペリラルデヒド並びにdL-ペリラルデヒドのい
ずれも好適に使用することができる。

40

-テルピネオールは分子式C₁₀H₁₈Oのテレピン油、ショウズク油、オレンジ油など植物精油中に含まれる成分である。

ドデカノールは分子式C₁₂H₂₆Oの炭素数12の一価アルコールである。本発明では、1-ドデカノールを用いることが好ましい。

L-カルボンは分子式C₁₀H₁₄Oのシソ科植物の精油であるスペアミント油の主成分で、スペアミントの香気を有する。

本発明ではシトラール、ネロール、ペリラルデヒド、
-テルピネオール、ドデカノール、L-カルボンのうちの一種を単独で使用することもでき、また二種以上を混合して使用することもできる。

50

本発明に係る防腐殺菌剤において、第一の成分である炭素数5～10の1,2-アルカンジオールと第二の成分である香料成分の含有量は特に限定されないが、重量比で0.5:1～100:1、好ましくは1:1～10:1となるように配合する。1,2-アルカンジオールを香料成分の配合量の100重量倍を超えて配合すると、抗菌活性の増強効果が期待できなくなるために好ましくなく、0.5重量倍未満の配合量の場合は香料臭が強くなりすぎるために好ましくない。

本発明に係る防腐殺菌剤は、第一の成分である1,2-アルカンジオールと、第二の成分であるシトラール、ネロール、ペリラアルデヒド、 α -テルピネオール、ドデカノール、L-カルボンからなる群から選ばれる1種以上とが組み合わせられてなるから、香料成分が1,2-アルカンジオールの原料臭をマスキングするとともに、後述する試験に示されるように、第一の成分と第二の成分との相乗効果によって、一般細菌、酵母、真菌などのあらゆる菌に対して優れた防腐殺菌作用が発揮される。従って、パラベン、安息香酸、サリチル酸のような以前から用いられている防腐殺菌剤を低配合又は配合する必要がなくなり、極めて高い安全性を得ることもできる。

上述した本発明に係る防腐殺菌剤は、化粧品、医薬品及び食品などに配合して使用することができる。

具体的には、洗顔料、化粧水、乳液、クリーム、ファンデーション、マスカラ、ネイルエナメル、口紅などの皮膚用化粧品、シャンプー、ヘアトリートメント、養毛・育毛料、ヘアクリーム、ヘアローション、ヘアフォーム、パーマメントウェーブ剤などの頭髪用化粧品、しみやそばかすなどの特定の使用目的を有した薬用化粧品(医薬部外品)、にきび治療薬、うがい薬、トローチなどの医薬品、さらにはチューインガム、キャンディー、飲料などの食品に好適に用いることができる。

本発明に係る防腐殺菌剤を用いて化粧品、医薬品又は食品を調製する場合、本発明の効果が損なわれない範囲内で化粧品、医薬品又は食品に通常用いられる成分を適宜任意に配合することができる。例えば、化粧品や医薬品(医薬部外品を含む)の場合、油脂、ロウ類、高級脂肪酸、低級アルコール、高級アルコール、ステロール、脂肪酸エステル、保湿剤、界面活性剤、高分子化合物、無機顔料、色素、香料、酸化防止剤、紫外線吸収剤、ビタミン類、収斂剤、美白剤、動植物抽出物、金属イオン封鎖剤、精製水などを例示することができる。

また食品の場合は、動植物油、多糖類、甘味料、着色料、ガムベースなどを例示することができる。

化粧品、医薬品又は食品を調製する場合、本発明に係る防腐殺菌剤の配合量は特に限定されないが、組成物中、0.01～20重量%、好ましくは0.05～5重量%配合する。20重量%を超えて配合したとしてもそれ以上の効果が望めない。また0.01重量%未満の場合は、抗菌効果が劣るために好ましくない。

実施例

実施例 1

供試菌として、グラム陰性菌である*Escherichia coli* IF03972(大腸菌)、グラム陽性菌として*Staphylococcus aureus* IF013276(黄色ブドウ状球菌)、酵母として*Candida albicans* IF01594(口腔カンジダ症菌)を、カビとして*Aspergillus niger* IF09455(クロカビ)を用いた。

(接種用菌液の調製)

接種用菌液としては、大腸菌及び黄色ブドウ状球菌の場合、寒天培地で、35℃で培養後、更にブイヨン培地に移植して、35℃で培養した。得られた培養液をブイヨン培地で約 10^8 個/mlに希釈したものを接種用菌液とした。

また、酵母の場合、30℃で同様に培養して約 10^7 個/mlに希釈したものを、カビの場合は、25℃で培養後にTween 80(ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレート)2%加生理食塩水に孢子を懸濁させ約 10^6 個/mlに調製したものを接種用菌液とした。

(被験物質の希釈系列の調製)

10

20

30

40

50

20 w / w % エチルセルソルブを希釈溶媒とし、5、4、3、2.5、2.25、2、1.75、1.5、1.25、1 w / v % の各1, 2 - オクタジオール液を調製した。また、シトラール及び1, 2 - オクタジオールとシトラールの等量混合物については、10 w / v % の液を倍倍希釈して希釈系列を調製した。

(最小発育阻止濃度(MIC)の測定)

上記被験物質を含む希釈系列1 mL に対して各寒天培地9 mL をシャーレに入れ、それぞれについて、上記接種用菌液を約1 cm の長さに画線した。

培養は、大腸菌及び黄色ブドウ状球菌については、35 で培養を行い、2日後の菌の生育の有無を判定した。また、酵母及びカビについては、25 で培養を行い、3日後の菌の生育の有無を判定した。このとき、生育の認められなかった最小濃度をMICとして求めた。

10

尚、最小発育阻止濃度(MIC)によって、抗菌力を評価することができる。被験物質の濃度が薄いときには微生物への影響がないが、濃度を増していくと発育抑制が起こる。この程度は、濃度に依存して発育抑制が進み、ついには発育が停止する。そのときの濃度がMICとして表される。従って、MIC以上の濃度になると、微生物は死滅していくことになる。

(二元最小発育阻止濃度)

得られた1, 2 - オクタジオール、シトラール及び1, 2 - オクタジオールとシトラールの等重量混合物の各MICを、1, 2 - オクタジオール及びシトラールの配合量に対してプロットして、二元最小発育阻止濃度図を求めた。

20

尚、二元最小発育阻止濃度により、抗菌性を有する二種類の物質を配合した場合の作用効果を判定することができる。具体的には、抗菌性を有する二種類の物質を配合した場合、それにより生じる作用は、相乗作用、相加作用、拮抗作用に大別される。相乗作用とは、2薬剤が相乗的に作用し、本来有する抗菌力が更に増強される作用である。相加作用とは、各薬剤の抗菌力が合わさった作用である。拮抗作用とは、1薬剤が他剤の抗菌力を打ち消す場合の作用である。そして、二元最小発育阻止濃度による方法は、例えば図1に示すように、A物質とB物質について、それぞれの割合を変えてMICを測定し、グラフから判定する方法である。これによると、A物質のみにおけるMIC(点A)とB物質のみにおけるMIC(点B)とをプロットした点を結び、両物質を併用したときのMICが、この線上より内側にある場合(点C)は、併用により抗菌力が増強された相乗作用であると

30

図2にシトラールに関する二元最小発育阻止濃度図を示す。

(抗菌効果の評価)

得られた図2から、1, 2 - オクタジオールとシトラールとを混合した場合の抗菌効果を、下記評価基準により判定した。結果を表1に示す。

< 評価基準 >

○ : 抗菌効果に相乗作用が認められる。

□ : 抗菌効果に相加作用が認められる。

× : 抗菌効果に拮抗作用が認められる。

40

実施例2 ~ 3及び比較例1 ~ 2

香料成分として、ネロール、ペリラルデヒド、酢酸イソボルニル、酢酸グアヤックのそれぞれについて、上記実施例1と同様に操作して図3 ~ 4及び図8 ~ 9の二元最小発育阻止濃度図をそれぞれ求めた。得られた結果を、上記評価基準により抗菌効果を判定した。結果を表1に示す。

(表1)

	香料成分	E. coli	S. aureus	C. albicans	A. niger
実施例 1	シトラール	○	○	○	○
実施例 2	ネロール	○	○	○	○
実施例 3	ペリラアルデヒド	○	○	○	○
比較例 1	酢酸イソボルニル	×	○	×	×
比較例 2	酢酸グアヤック	×	○	×	×

実施例 4 ~ 6

香料成分として、 α -テルピネオール、1-ドデカノール、L-カルボンのそれぞれについて、グラム陰性菌として *Pseudomonas aeruginosa* IF013275 (緑膿菌) を用いた以外は、実施例 1 と同様に試験し図 5 ~ 7 の二元最小発育阻止濃度図をそれぞれ求めた。また、酢酸イソボルニル及び酢酸グアヤックの緑膿菌に対する二元最小発育阻止濃度図も同様にして求めた。得られた結果から、上記評価基準により抗菌効果を判定した。結果を表 2 に示す。

10

(表 2)

	香料成分	P. aeruginosa	S. aureus	C. albicans	A. niger
実施例 4	α -テルピネオール	○	○	○	△
実施例 5	1-ドデカノール	△	○	○	○
実施例 6	L-カルボン	○	○	△	○
比較例 1	酢酸イソボルニル	×	○	×	×
比較例 2	酢酸グアヤック	×	○	×	×

20

表 1 及び表 2 の結果から、1, 2-アルカンジオールと、特定の香料成分であるシトラール、ネロール、ペリラアルデヒド、 α -テルピネオール、ドデカノール、L-カルボンとを併用すると、幅広い菌種に対して 1, 2-アルカンジオールが本来有する抗菌活性を増強することが分かる。

一方、1, 2-アルカンジオールと、他の香料成分である酢酸イソボルニル又は酢酸グアヤックとを併用した場合、幅広い菌種に対して抗菌活性の増強作用が得られないことが分かる。

以下、本発明に係る防腐殺菌剤を配合した化粧品、医薬品及び食品の配合例を示す。

30

<処方例1：保湿クリーム>

モノラウリン酸デカグリセリル	1.0	
モノステアリン酸POE（15）グリセリル	1.0	
水素添加大豆リン脂質	1.0	
ステアリン酸	4.0	
セタノール	2.0	
ベヘニルアルコール	2.0	10
パラフィン	3.0	
スクワラン	12.0	
ホホバ油	4.0	
メチルポリシロキサン	0.2	
1,3-ブチレングリコール	3.0	
L-アルギニン	0.1	
キサンタンガム	0.001	20
1,2-オクタンジオール	0.25	
シトラール	0.10	
精製水	適量	
合計	100.0	重量%

<処方例2：親水性軟膏>

アスコルビン酸	0.5	
ポリオキシエチレンセチルエーテル	2.0	30
水素添加大豆リン脂質	1.0	
ステアリン酸	4.0	
グリセリンモノステアレート	10.0	
流動パラフィン	10.0	
ワセリン	4.0	
セタノール	5.0	
プロピレングリコール	5.0	40
1,2-ヘキサンジオール	0.5	

ネロール	0.2
精製水	適量
合計	100.0重量%

<処方例3：飲料>

ブドウ糖液糖	33.0
グレープフルーツ果汁	64.0
1, 2-ペンタンジオール	0.5
ペリラルデヒド	0.01
香料	0.5
酸味料	適量
合計	100.0重量%

発明の効果

以上詳述した如く、本発明に係る防腐殺菌剤は、幅広い菌種に対して1, 2-アルカンジオールが本来有する抗菌活性を増強する。よって、従来の防腐殺菌剤を配合する必要がなくなり、高い安全性を得ることもできる。

また1, 2-アルカンジオールとして1, 2-ヘキサジオール又は1, 2-オクタジオールを用いると、より抗菌活性の高い防腐殺菌剤を得ることができる。

本発明に係る防腐殺菌剤を配合した化粧品、医薬品及び食品は、サリチル酸、安息香酸、パラベンなどの従来の防腐殺菌剤を含有する必要がなく、しかも本発明に係る防腐殺菌剤は優れた抗菌活性を有しているので、防腐殺菌剤自体を低配合量とすることができ、極めて安全性の高いものである。

産業上の利用可能性

本発明に係る防腐殺菌剤は、1, 2-アルカンジオールが本来有する抗菌活性を増強して優れた抗菌活性を有するとともに、高い安全性をも有しているので、化粧品、医薬品及び食品などの防腐殺菌剤として好適に用いることができる。

【図面の簡単な説明】

図1

二元最小発育阻止濃度から、抗菌性を有する二種類の物質を配合した場合により生じる作用効果を判定する方法の一例を示す図である。

図2

シトラールに関する二元最小発育阻止濃度図である。

図3

ネロールに関する二元最小発育阻止濃度図である。

図4

ペリラルデヒドに関する二元最小発育阻止濃度図である。

図5

-テルピネオールに関する二元最小発育阻止濃度図である。

図6

ドデカノールに関する二元最小発育阻止濃度図である。

図7

L-カルボンに関する二元最小発育阻止濃度図である。

図8

酢酸イソボルニルに関する二元最小発育阻止濃度図である。

図9

酢酸グアヤックに関する二元最小発育阻止濃度図である。

10

20

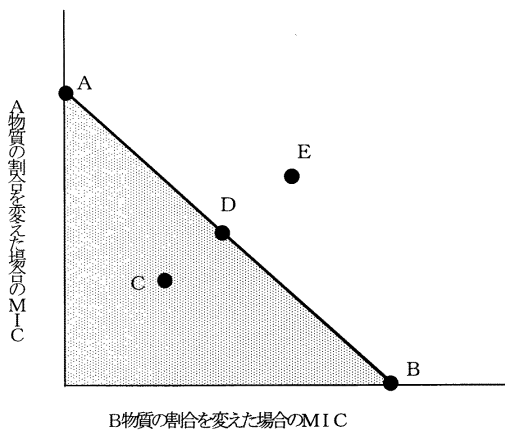
30

40

50

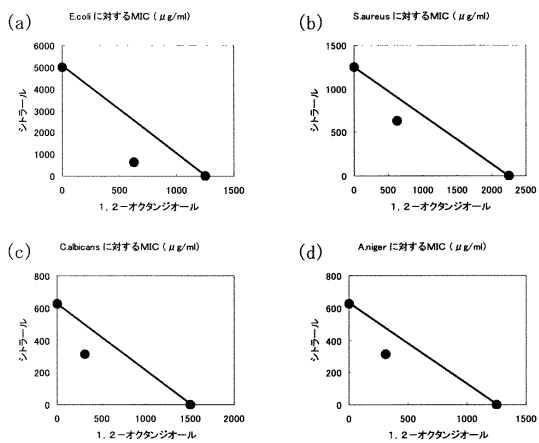
【 図 1 】

第 1 図



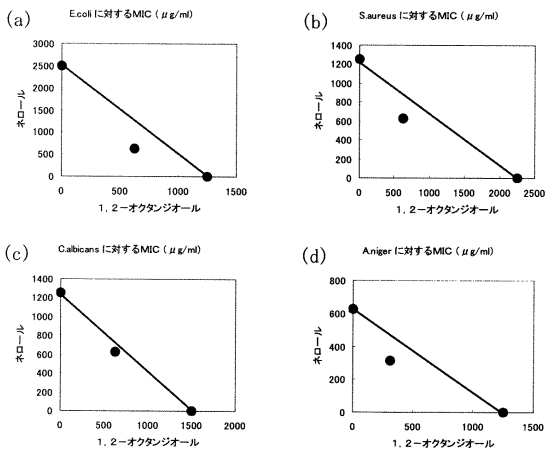
【 図 2 】

第 2 図



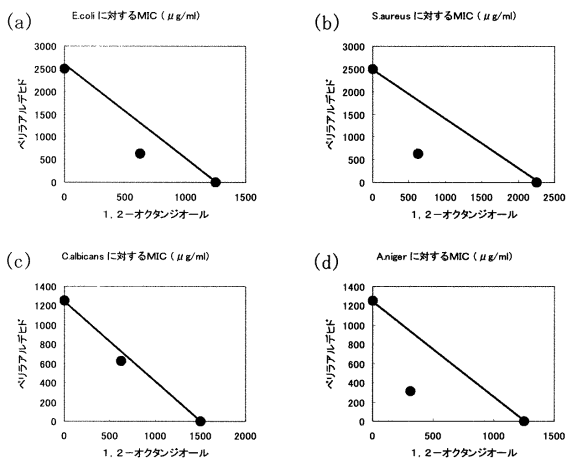
【 図 3 】

第 3 図



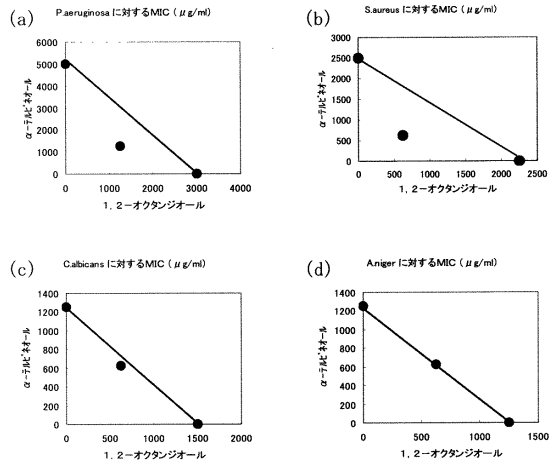
【 図 4 】

第 4 図



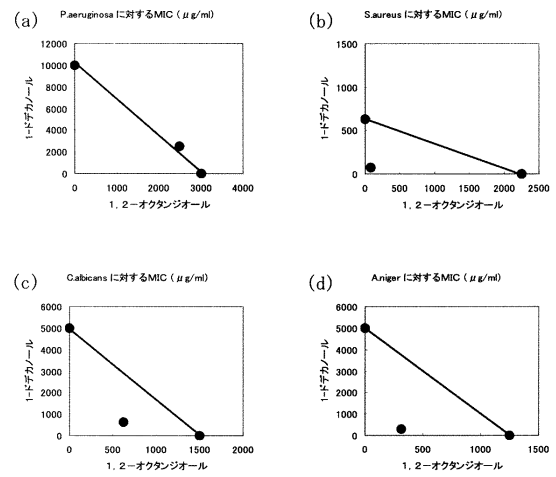
【 図 5 】

第 5 図



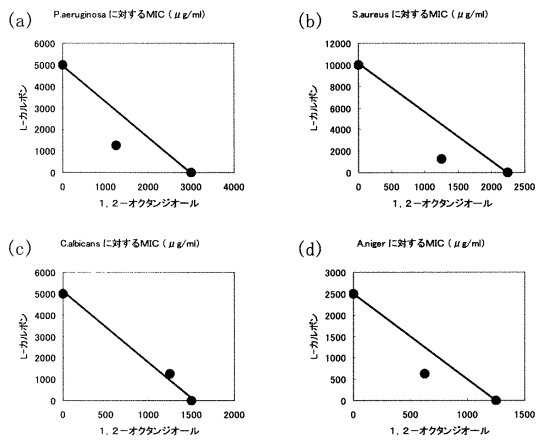
【 図 6 】

第 6 図



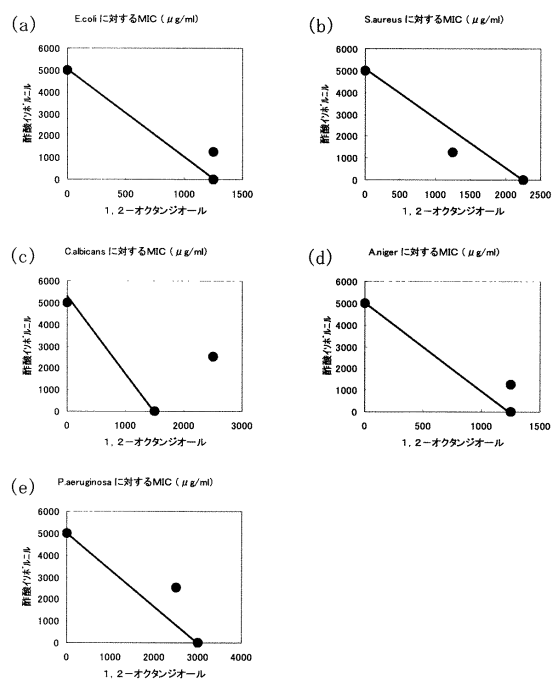
【 図 7 】

第 7 図



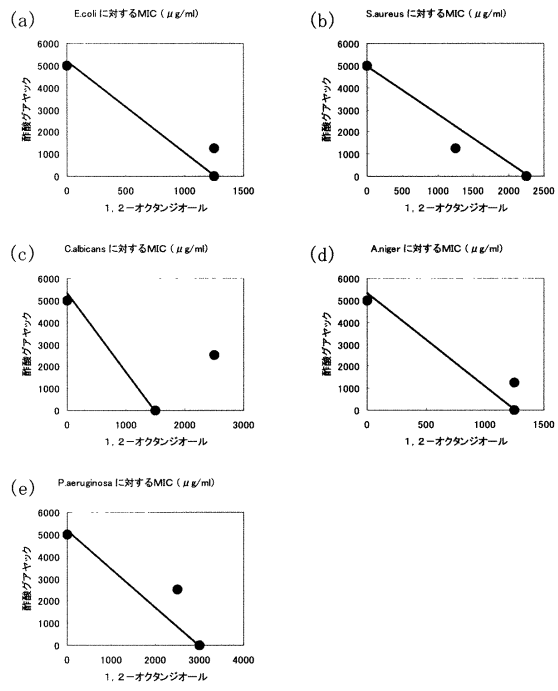
【 図 8 】

第 8 図



【 図 9 】

第 9 図



フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 7/48	A 6 1 K 7/48
A 6 1 K 47/08	A 6 1 K 47/08
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特開2002 - 302422 (J P , A)
特開2003 - 81736 (J P , A)
特開2003 - 119490 (J P , A)
特開2001 - 48781 (J P , A)
特開2001 - 302475 (J P , A)
特開2001 - 48720 (J P , A)
特開平11 - 322591 (J P , A)
特開平11 - 310506 (J P , A)
特開平11 - 193208 (J P , A)
特開平10 - 53510 (J P , A)
特開平6 - 211605 (J P , A)
特公平5 - 67608 (J P , B 2)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B名)

A61K 31/047
A23L 3/349
A23L 3/3499
A61K 7/00
A61K 7/46
A61K 7/48
A61K 47/08
A61K 47/10
A61P 17/00
A61P 31/04
CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)