

(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
2012 年 10 月 11 日(11.10.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/137932 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 8/49 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 8/86 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61Q 1/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/059549
- (22) 国際出願日: 2012 年 4 月 6 日(06.04.2012)
- (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 2011-085712 2011 年 4 月 7 日(07.04.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): ロート製薬株式会社(ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 福嶋 一宏 (FUKUSHIMA, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒5448666 大阪府

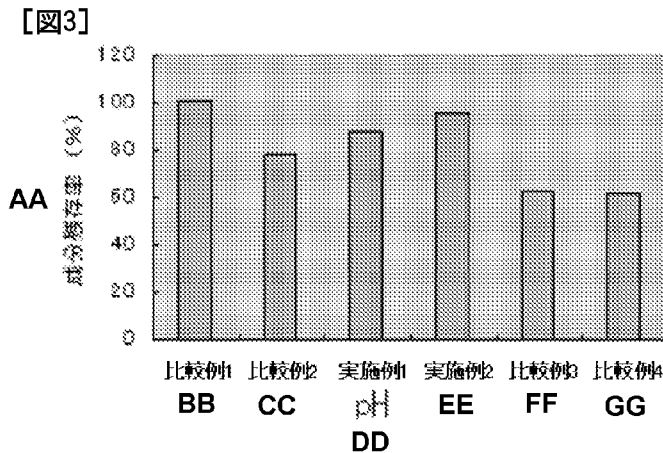
大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP).

- (74) 代理人: 岩谷 龍(IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島 2 丁目 1 番 3 1 号 京阪堂島ビル 3 階 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

[続葉有]

(54) Title: COMPOSITION FOR EXTERNAL APPLICATION

(54) 発明の名称: 外用組成物



AA RESIDUAL RATIO OF COMPONENT (%)
BB COMPARATIVE EXAMPLE 1
CC COMPARATIVE EXAMPLE 2
DD EXAMPLE 1
EE EXAMPLE 2
FF COMPARATIVE EXAMPLE 3
GG COMPARATIVE EXAMPLE 4

(57) Abstract: Provided is a composition for external application, which comprises pyrrolo-quinolinequinone (PQQ) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a surfactant and has a pH value of 4-6. When a surfactant is added to a composition containing PQQ or a salt thereof, the stability of PQQ or the salt thereof is deteriorated significantly. The storage stability of PQQ or a salt thereof in a composition comprising PQQ or the salt thereof and a surfactant can be improved by adjusting the pH value of the composition to 4-6.

(57) 要約: ピロロキノリンキノン又は薬学的に許容されるその塩、及び界面活性剤を含み、pHが4～6である外用組成物を提供する。PQQ又はその塩を含む組成物に界面活性剤を添加すると、PQQ又はその塩の安定性が非常に悪くなるが、PQQ又はその塩と界面活性剤を含む組成物のpHを4～6に調整することにより、PQQ又はその塩の保存安定性が向上する。

WO 2012/137932 A1



ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 添付公開書類:

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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： 外用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ピロロキノリンキノンを含み、化粧品、医薬部外品、又は医薬品として使用される外用組成物に関する。

背景技術

[0002] ピロロキノリンキノン（以下、「PQQ」と略称することがある）は、植物、生物、及び微生物など広く生物界に存在し、エネルギー獲得に必須である酸化還元の補酵素として機能している。

PQQには、多くの生理活性があることが知られており、医薬品、医薬部外品、化粧品、又はサプリメントの有効成分としての使用が期待されている。このような生理活性として、活性酸素やラジカルの除去作用、細胞増殖促進作用、紫外線吸収作用、神経成長因子産生促進作用、脳機能改善作用、育毛作用、顔色改善作用、メラニン産生抑制及び美白作用、ミトコンドリア賦活作用、及び抗疲労作用などが知られている。

また、PQQの製剤中での安定性を向上させるための試みが行われている。例えば、特許文献1は、PQQに類似した化合物であるオキサゾピロロキノリン、その塩、又はそのエステルが、活性酸素消去作用、メラニン合成抑制作用、及び過酸化脂質生成抑制作用などの生理活性を有するとともに、製剤中での安定性にも優れることを教えている。

また、特許文献2、及び3は、PQQの特定のエステルが、メラニン産生抑制作用及びメラニン沈着抑制作用、並びに紫外線吸収作用などの生理活性を有すると共に、製剤中での安定性、及び安全性にも優れることを教えている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開平6－100428

特許文献2：特開平8－20512

特許文献3：特開平8－20585

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0004] 本発明は、ピロロキノリンキノン又は薬学的に許容されるその塩（以下、「その塩」と略称することがある）を含む外用組成物であって、PQQ又はその塩の保存安定性に優れる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

- [0005] 本発明者は上記課題を解決するために研究を重ね、PQQ又はその塩を含む組成物に界面活性剤を添加すると、PQQ又はその塩の安定性が非常に悪くなるとの知見を得た。また、PQQ又はその塩と界面活性剤を含む組成物のpHを4～6に調整することにより、PQQ又はその塩の保存安定性が向上することを見出した。

- [0006] 本発明は、上記知見に基づき完成されたものであり、以下の外用組成物を提供する。

項1. ピロロキノリンキノン又は薬学的に許容されるその塩、及び界面活性剤を含み、pHが4～6である外用組成物。

項2. ピロロキノリンキノン又は薬学的に許容されるその塩の濃度が、組成物の全量に対して1重量%以下である項1に記載の外用組成物。

項3. ピロロキノリンキノン又は薬学的に許容されるその塩の濃度が、組成物の全量に対して0.00001重量%以上である項1又は2に記載の外用組成物。

項4. 界面活性剤が、HLB8以上の界面活性剤である項1～3の何れかに記載の外用組成物。

項5. 界面活性剤が、非イオン性界面活性剤である項1～4の何れかに記載の外用組成物。

項6. 非イオン性界面活性剤が、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン

脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンモノヤシ油脂肪酸グリセリル、グリセリンアルキルエーテル、及びアルキルグルコシドからなる群より選ばれる少なくとも1種である項5に記載の外用組成物。

項7. 界面活性剤が、アニオン性界面活性剤である項1～4の何れかに記載の外用組成物。

項8. アニオン性界面活性剤がグリセロリン脂質である項7に記載の外用組成物。

項9. 界面活性剤を、組成物の全量に対して、0.001～10重量%含む項1～8の何れかに記載の外用組成物。

項10. さらに、炭素数2～6、水酸基数2～4の多価アルコール、及びそのモノエーテルからなる群より選ばれる少なくとも1種を含む項1～9の何れかに記載の外用組成物。

項11. 炭素数2～6、水酸基数2～4の多価アルコール、及びそのモノエーテルからなる群より選ばれる少なくとも1種が、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、イソプレングリコール、ジグリセリン、及びジエチレングリコールモノエチルエーテル（エトキシグリコール）からなる群より選ばれる少なくとも1種である項10に記載の外用組成物。

項12. 炭素数2～6、水酸基数2～4の多価アルコール、及びそのモノエーテルからなる群より選ばれる少なくとも1種の濃度が、組成物の全量に対して、0.01～70重量%である項10又は11に記載の外用組成物。

項13. さらに、炭素数2～5の1価アルコールからなる群より選ばれる少なくとも1種を含む項1～12の何れかに記載の外用組成物。

項14. 炭素数2～5の1価アルコールからなる群より選ばれる少なくとも1種が、エタノール、プロパノール、及びイソプロピルアルコールからなる群より選ばれる少なくとも1種である項13に記載の外用組成物。

項15. 炭素数2～5の1価アルコールの濃度が、組成物の全量に対して、0.01～50重量%である項13又は14に記載の外用組成物。

項 16. さらに、EDTA又は薬学的に許容されるその塩を含む項 1～15の何れかに記載の外用組成物。

項 17. EDTA又は薬学的に許容されるその塩の濃度が、組成物の全量に対して、0.0001～1重量%である項 16に記載の外用組成物。

項 18. ピロロキノリンキノン又は薬学的に許容されるその塩の1重量部に対して、EDTA又は薬学的に許容されるその塩を、0.001～1000重量部含む項 16又は17に記載の外用組成物。

[0007] 項 19. ピロロキノリンキノン又は薬学的に許容されるその塩、及び界面活性剤を含む組成物のpHを4～6にする、この組成物中のピロロキノリンキノン又は薬学的に許容されるその塩の安定性向上方法。

項 20. 組成物中のピロロキノリンキノン又は薬学的に許容されるその塩の濃度が、組成物の全量に対して1重量%以下である項 19に記載の方法。

項 21. 組成物中のピロロキノリンキノン又は薬学的に許容されるその塩の濃度が、組成物の全量に対して0.00001重量%以上である項 19又は20に記載の方法。

項 22. 界面活性剤が、HLB8以上の界面活性剤である項 19～21の何れかに記載の方法。

項 23. 界面活性剤が、非イオン性界面活性剤である項 19～22の何れかに記載の方法。

項 24. 非イオン性界面活性剤が、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンモノヤシ油脂肪酸グリセリル、グリセリンアルキルエーテル、及びアルキルグルコシドからなる群より選ばれる少なくとも1種である項 23に記載の方法。

項 25. 界面活性剤が、アニオン性界面活性剤である項 19～22の何れかに記載の方法。

項 26. アニオン性界面活性剤がグリセロリン脂質である項 25に記載の方法。

項 27. 組成物中の界面活性剤の濃度が、組成物の全量に対して、0.001～10重量%である項 19～26の何れかに記載の方法。

項 28. 組成物が、さらに、炭素数 2～6、水酸基数 2～4 の多価アルコール、及びそのモノエーテルからなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含む項 19～27の何れかに記載の方法。

項 29. 炭素数 2～6、水酸基数 2～4 の多価アルコール、及びそのモノエーテルからなる群より選ばれる少なくとも 1 種が、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、イソプロレングリコール、ジグリセリン、及びジエチレングリコールモノエチルエーテル（エトキシグリコール）からなる群より選ばれる少なくとも 1 種である項 28に記載の方法。

項 30. 組成物中の炭素数 2～6、水酸基数 2～4 の多価アルコール、及びそのモノエーテルからなる群より選ばれる少なくとも 1 種の濃度が、組成物の全量に対して、0.001～70重量%である項 28又は 29に記載の方法。

項 31. 組成物が、さらに、炭素数 2～5 の 1 価アルコールからなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含む項 19～30の何れかに記載の方法。

項 32. 炭素数 2～5 の 1 価アルコールからなる群より選ばれる少なくとも 1 種が、エタノール、プロパノール、及びイソプロピルアルコールからなる群より選ばれる少なくとも 1 種である項 31に記載の方法。

項 33. 組成物中の炭素数 2～5 の 1 価アルコールの濃度が、組成物の全量に対して、0.001～50重量%である項 31又は 32に記載の方法。

項 34. 組成物が、さらに、EDTA又は薬学的に許容されるその塩を含む項 19～33の何れかに記載の方法。

項 35. 組成物中の EDTA又は薬学的に許容されるその塩の濃度が、組成物の全量に対して、0.0001～1重量%である項 34に記載の方法。

項 36. 組成物が、ピロロキノリンキノン又は薬学的に許容されるその塩の 1 重量部に対して、EDTA又は薬学的に許容されるその塩を、0.00

1 ～ 1 0 0 0 重量部含む項 3 4 又は 3 5 に記載の方法。

発明の効果

[0008] 化粧品、医薬部外品、及び医薬外用剤には、皮膚との馴染みを良くしたり、他成分の皮膚への浸透性を向上させるために界面活性剤が添加される場合がある。本発明者は、P Q Q 又はその塩を含む組成物に、界面活性剤を添加すると、P Q Q 又はその塩の保存安定性が非常に悪くなることを見出した。

本発明組成物は、p H が 4 ～ 6 であることにより、界面活性剤を含む組成物であるにもかかわらず、P Q Q 又はその塩が安定に保たれる。本発明により、化粧品、医薬部外品、及び医薬外用剤の成分として、P Q Q 又はその塩を実用できるようになった。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]界面活性剤を含まない組成物中での P Q Q の安定性を示す図である。

[図2]界面活性剤、多価アルコール、及び低級アルコールを含む組成物中での P Q Q の安定性を示す図である。

[図3]界面活性剤、多価アルコール、及び低級アルコールを含む組成物中での P Q Q の安定性に及ぼす p H の影響を示す図である。

[図4]界面活性剤を含む組成物中での P Q Q の安定性に及ぼす p H の影響を示す図である。

[図5]界面活性剤、及び多価アルコールを含む組成物中での P Q Q の安定性に及ぼす p H の影響を示す図である。

[図6]界面活性剤を含む組成物中での P Q Q の安定性に及ぼす p H の影響を示す図である。

[図7]界面活性剤、及び多価アルコールを含む組成物中での P Q Q の安定性に及ぼす p H の影響を示す図である。

[図8]界面活性剤、及び多価アルコールを含む組成物中での P Q Q の安定性に及ぼす p H の影響を示す図である。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の外用組成物は、P Q Q又はその塩、及び界面活性剤を含み、p Hが4～6の組成物である。

[0011] P Q Q又はその塩

P Q Qは動物、植物、及び細菌など多様な生物体内に存在するので、種々の生物から抽出できる。また、P Q Qは、市販品を購入できる。

P Q Qの薬学的に許容されるその塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、及びリチウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム塩、及びマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩などが挙げられる。塩の中では、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、及びマグネシウム塩が好ましい。

[0012] 組成物中のP Q Q又はその塩の含有量は、組成物の全量に対して、0.0001重量%以上が好ましく、0.0001重量%以上がより好ましく、0.001重量%以上がさらに好ましい。また、1重量%以下が好ましく、0.3重量%以下がより好ましく、0.1重量%以下がさらに好ましい。上記範囲であれば、化粧品、医薬部外品、医薬外用剤の通常使用量で、P Q Q又はその塩の生理活性が十分に得られる。また、上記範囲であれば、製剤中での溶解性が良好で、また外用組成物としての外観という点において優れたものとなる。

[0013] 界面活性剤

界面活性剤は、他成分の皮膚への浸透を助けたり、組成物の皮膚への馴染みを良くしたりする目的で使用される場合が多い。また、洗浄成分として使用される場合もある。

界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、及び両性界面活性剤の何れも使用できる。

非イオン性界面活性剤としては、例えば、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ペンター2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン、及びテトラ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタンのような

ソルビタン脂肪酸エステル類；

モノステアリン酸グリセリル、及びモノステアリン酸グリセリンリンゴ酸のようなグリセリン脂肪酸エステル類；

モノステアリン酸ポリグリセリル、モノイソステアリン酸ポリグリセリル、ジイソステアリン酸ポリグリセリル、モノラウリン酸ポリグリセリル、モノオレイン酸ポリグリセリル、モノミリスチン酸ポリグリセリルのようなポリグリセリン脂肪酸エステル類；

モノステアリン酸ポリグリセリル、モノイソステアリン酸ポリグリセリル、ジイソステアリン酸ポリグリセリル、モノラウリン酸ポリグリセリル、モノオレイン酸ポリグリセリル、及びグリセリン脂肪酸エステルのようなポリグリセリン脂肪酸類；

モノステアリン酸プロピレングリコールのようなプロピレングリコール脂肪酸エステル類；

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40（HCO-40）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50（HCO-50）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60（HCO-60）、及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油80などのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油のような硬化ヒマシ油誘導体；

モノラウリル酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（ポリソルベート20）、モノステアリン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（ポリソルベート60）、モノオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（ポリソルベート80）、及びイソステアリン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタンのようなポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類；

ポリオキシエチレンモノヤシ油脂肪酸グリセリル；グリセリンアルキルエーテル；

アルキルグルコシド；

ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンベヘニルエーテルのようなポリオキシアルキ

レンアルキルエーテル；並びに

ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体、ラウリルPEG-9ポリジメチルシロキシエチルジメチコン、及びPEG-9ポリジメチルシロキシエチルジメチコンのようなシリコン系界面活性剤などが挙げられる。

[0014] また、例えば、レシチン（水素添加レシチンを含む）のようなグリセロリン脂質、ポリオキシアルキレンアルキル（又はアルケニル）エーテル硫酸塩、アルキル（又はアルケニル）硫酸塩、高級脂肪酸塩、エーテルカルボン酸塩、アミドエーテルカルボン酸塩、アルキルリン酸エステル塩、N-アシルアミノ酸塩、ポリオキシアルキレン脂肪酸アミドエーテル硫酸塩、アシル化イセチオン酸塩、及びアシル化タウレート等のアニオン性界面活性剤； 例えば、アルキレンオキサイドが付加していてもよい、直鎖又は分岐鎖の長鎖アルキル基を有するモノ又はジ長鎖アルキル第4級アンモニウム塩等のカチオン性界面活性剤；並びに

例えば、カルボベタイン、スルホベタイン、イミダゾリニウムベタイン、及びアミドベタイン等の両性界面活性剤も使用することができる。

[0015] 界面活性剤は、組成物の皮膚への馴染みが良い点で、HLBが8以上、特に10以上、中でも12以上のものが好適である。HLBの上限値は、通常20程度である。HLBが8以上の界面活性剤としては、例えば、以下のものが挙げられる。

非イオン性界面活性剤としては、例えば、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ペンター2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン、及びテトラ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタンのようなソルビタン脂肪酸エステル類；

モノステアリン酸ポリグリセリル、モノイソステアリン酸ポリグリセリル、ジイソステアリン酸ポリグリセリル、モノラウリン酸ポリグリセリル、モノオレイン酸ポリグリセリル、モノミリスチン酸ポリグリセリルのようなポリグリセリン脂肪酸エステル類；

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40（HCO-40）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50（HCO-50）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60（HCO-60）、及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油80などのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油のような硬化ヒマシ油誘導体；

モノラウリル酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（ポリソルベート20）、モノステアリン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（ポリソルベート60）、モノオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（ポリソルベート80）、及びイソステアリン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタンのようなポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類；

ポリオキシエチレンモノヤシ油脂肪酸グリセリル；グリセリンアルキルエーテル；

アルキルグルコシド；

ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、及びポリオキシエチレンベヘニルエーテルのようなポリオキシアルキレンアルキルエーテル；並びに

ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体、ラウリルPEG-9ポリジメチルシロキシエチルジメチコン、及びPEG-9ポリジメチルシロキシエチルジメチコンのようなシリコーン系界面活性剤。

[0016] アニオン性界面活性剤としては、レシチン、及び水素添加レシチンのようなグリセロリン脂質、ポリオキシアルキレンアルキル（又はアルケニル）エーテル硫酸塩、アルキル（又はアルケニル）硫酸塩、高級脂肪酸塩、エーテルカルボン酸塩、アミドエーテルカルボン酸塩、アルキルリン酸エステル塩、N-アシルアミノ酸塩、ポリオキシアルキレン脂肪酸アミドエーテル硫酸塩、アシル化イセチオン酸塩、及びアシル化タウレート等。

カチオン性界面活性剤としては、アルキレンオキサイドが付加していてもよい、直鎖又は分岐鎖の長鎖アルキル基を有するモノ又はジ長鎖アルキル第4級アンモニウム塩等。

両性界面活性剤としては、カルボベタイン、スルホベタイン、イミダゾリニウムベタイン、及びアミドベタイン等。

中でも、非イオン性界面活性剤が好ましく、硬化ヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、及びソルビタン脂肪酸エステル類がより好ましく、中でも、硬化ヒマシ油誘導体、及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類が好ましい。また、アニオン性界面活性剤も好ましく、中でも、グリセロリン脂質、特にレシチン（例えば、大豆由来レシチン）、及び水素添加レシチン（例えば、大豆由来レシチンに水素添加したもの）がより好ましい。

界面活性剤は、1種を単独で、又は2種以上を組合わせて使用できる。

[0017] 組成物中の界面活性剤の含有量は、組成物の全量に対して、0.001重量%以上が好ましく、0.01重量%以上がより好ましく、0.1重量%以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、界面活性剤の作用が十分に得られる。

また、組成物中の界面活性剤の含有量は、組成物の全量に対して、10重量%以下が好ましく、5重量%以下がより好ましく、3重量%以下がさらにより好ましく、2重量%以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、PQQ又はその塩が安定に保たれ、また界面活性剤としての機能を十分に発揮すると共に、べとつきなどの使用感の悪化や皮膚への刺激が抑えられる。

[0018] 多価アルコール・そのモノエーテル

本発明の組成物は、多価アルコール及び／又はそのモノエーテルを含むことが好ましい。多価アルコール又はそのモノエーテルは、一般に、保湿剤として、化粧品や医薬外用剤に添加されているが、本発明者は、多価アルコール又はそのモノエーテルもPQQ又はその塩の保存安定性を低下させることを見出した。従って、PQQ又はその塩、及び界面活性剤に加えて、多価アルコール及び／又はそのモノエーテルも含む組成物も本発明の好適な対象となる。

多価アルコールとしては、例えば、炭素数2～6、水酸基数2～4の多価

アルコールを使用することができる。

具体的には、例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-プロパンジオール（トリメチレングリコール）、1, 2-ブチレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、2, 3-ブチレングリコール、1, 4-ブタンジオール（テトラメチレングリコール）、2-ブテン-1, 4-ジオール、1, 5-ペンタンジオール（ペンタメチレングリコール）、1, 2-ペンタンジオール、イソプレングリコール（イソペンチルジオール）、ヘキシレングリコール、ジエチレングリコール、及びジプロピレングリコールなどの2価アルコール；グリセリン、及びトリメチロールプロパンなどの3価アルコール；並びにジグリセリン、ペンタエリスリトール、及び1, 2, 6-ヘキサントリオールなどの4価アルコール等が挙げられる。

また、多価アルコールのモノエーテルとしては、例えば、炭素数2～6、水酸基数2～4の多価アルコール（例えば、上記例示したもの）のメチルエーテル、又はエチルエーテル等が挙げられる。

中でも、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、イソプレングリコール、ジグリセリン、及びジエチレングリコールモノエチルエーテル（エトキシグリコール）が好ましく、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン、及びジグリセリンがより好ましい。

多価アルコール又はそのモノエーテルは、1種を単独で、又は2種以上を組合わせて使用できる。

[0019] 組成物中の炭素数2～6、水酸基数2～4の多価アルコール及び／又はそのモノエーテルの含有量は、組成物の全量に対して、0.01重量%以上が好ましく、0.1重量%以上がより好ましく、1重量%以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、多価アルコール又はそのモノエーテルの作用が十分に得られる。

また、組成物中の上記多価アルコール及び／又はそのモノエーテルの含有量は、組成物の全量に対して、70重量%以下が好ましく、50重量%以下

がより好ましく、30重量%以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、PQQ又はその塩が安定に保たれ、またベタツキのない良好な使用感の組成物になる。

[0020] 低級アルコール

本発明の組成物は、低級アルコールを含むことが好ましい。一般に、化粧品や医薬外用剤に添加されているが、本発明者は、低級アルコールもPQQ又はその塩の保存安定性を低下させることを見出した。従って、PQQ又はその塩、及び界面活性剤に加えて、低級アルコールも含む組成物も本発明の好適な対象となる。

低級アルコールとしては、例えば、炭素数が2～5の直鎖又は分岐鎖の1価のアルコールを使用することができる。1価の低級アルコールとしては、例えば、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、イソブチルアルコール、t-ブチルアルコール、1-ペンタノール（n-アミルアルコール）、2-ペンタノール（sec-アミルアルコール）、2-ペンタノール、2-メチル-1-ブタノール、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-2-ブタノール、3-メチル-2-ブタノール、及び2,2-ジメチル-1-プロパノール（ネオペンチルアルコール）が挙げられる。中でも、エタノール、プロパノール、及びイソプロピルアルコールが好ましい。

低級アルコールは、1種を単独で、又は2種以上を組合わせて使用できる。

[0021] 組成物中の低級アルコールの含有量は、組成物の全量に対して、0.01重量%以上が好ましく、0.1重量%以上がより好ましく、1重量%以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、低級アルコールの作用が十分に得られる。

また、組成物中の低級アルコールの含有量は、組成物の全量に対して、50重量%以下が好ましく、30重量%以下がより好ましく、10重量%以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、PQQ又はその塩が安定に保た

れ、また皮膚刺激のない良好な使用感の組成物になる。

[0022] E D T A又は薬学的に許容されるその塩

本発明の組成物は、E D T A又は薬学的に許容されるその塩を含むことが好ましい。E D T A又はその塩は、一般に、キレート化剤として、化粧品や医薬外用剤に添加されている。本発明の組成物にE D T A又はその塩を配合することにより、P Q Q又はその塩の安定性が一層向上する。

E D T Aの塩としては、例えば、E D T AのNa塩（2 Na塩、3 Na塩、4 Na塩）、K塩（2 K塩、3 K塩、4 K塩）、及びCa・Na塩（Ca・2 Na塩）などが挙げられる。これらは、水和物であってもよい。中でも、キレート作用が高いことから、E D T Aの塩が好ましく、E D T AのNa塩、又はK塩がより好ましい。

E D T A又はその塩は1種を単独で、又は2種以上を組合わせて使用できる。

[0023] 本発明の外用組成物中のE D T A又はその塩の含有量は、組成物の全量に対して、0.0001重量%以上が好ましく、0.001重量%以上がより好ましく、0.01重量%以上がさらに好ましい。また、1重量%以下が好ましく、0.7重量%以下がより好ましく、0.5重量%以下がさらに好ましい。

また、P Q Q又はその塩の含有量と、E D T A又はその塩の含有量との比率（P Q Q又はその塩：E D T A又はその塩）は、重量比で、1：0.001～1000が好ましく、1：0.01～700がより好ましく、1：0.1～100がさらに好ましい。

E D T A又はその塩の含有量が上記範囲であれば、P Q Q又はその塩の十分な安定性が得られると共に、皮膚への刺激が発生し難い組成物となる。

[0024] p H

本発明の組成物のp Hは4以上である。また、本発明の組成物のp Hは6以下であり、好ましくは5.5以下であり、より好ましくは5以下である。

本発明の組成物のp Hは4～6であり、例えば、好ましくは4～5.5で

あり、より好ましくは4～5である。上記範囲であれば、P Q Q又はその塩が安定に保たれる。

[0025] 製剤形態

本発明の外用組成物は、P Q Q又はその塩、及び界面活性剤、さらに必要に応じて、上記多価アルコール又はそのモノエーテルや低級アルコールを、医薬品、医薬部外品、又は化粧品に通常使用される基剤又は担体、及び必要に応じて添加剤と共に混合して、医薬品、医薬部外品、又は化粧品用の皮膚外用組成物とすることができる。

[0026] 医薬品用の皮膚外用組成物の形態は特に限定されず、例えば、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、及びエアゾール剤などが挙げられる。これらの製剤は、第15改正日本薬局方製剤総則に記載の方法等に従い製造することができる。中でも、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、ローション剤、及びエアゾール剤が好ましく、クリーム剤、乳剤、及びゲル剤がより好ましい。

医薬部外品又は化粧品用の皮膚外用組成物とする場合も、上記の医薬品と同様の形態にすることができる。また、それ以外にも、スティック剤、及び不織布に薬液を含浸させたシート剤等が挙げられる。中でも、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、ローション剤、及びシート剤が好ましく、クリーム剤、乳剤、及びゲル剤がより好ましい。

クリーム剤、及び乳剤のように、油性基剤と水性基剤とを含む場合は、W/O型でもよく、O/W型でもよいが、O/W型が好ましい。

水を含まない基剤の場合は、軟膏剤、並びに上記説明した低級アルコール、及び／又は上記説明した多価アルコールを基剤として含む液剤が好ましい。

[0027] 医薬部外品又は化粧品用の皮膚外用組成物とする場合の用途としては具体的には、例えば、化粧水、乳液、ジェル、クリーム、美容液、日焼け止め用化粧料、パック、マスク、ハンドクリーム、ボディローション、及びボディークリームのような基礎化粧料；並びに洗顔料、メイク落とし、ボディーシ

ャンプー、シャンプー、リンス、及びトリートメントのような洗浄用化粧品などが挙げられる。

[0028] 基剤又は担体

基剤又は担体としては、例えば、流動パラフィン、スクワラン、ワセリン、ゲル化炭化水素（プラスチックベースなど）、オゾケライト、 α -オレフィンオリゴマー、及び軽質流動パラフィンのような炭化水素；メチルポリシロキサン、架橋型メチルポリシロキサン、高重合メチルポリシロキサン、環状シリコーン、アルキル変性シリコーン、架橋型アルキル変性シリコーン、アミノ変性シリコーン、ポリエーテル変性シリコーン、ポリグリセリン変性シリコーン、架橋型ポリエーテル変性シリコーン、架橋型アルキルポリエーテル変性シリコーン、シリコーン・アルキル鎖共変性ポリエーテル変性シリコーン、シリコーン・アルキル鎖共変性ポリグリセリン変性シリコーン、ポリエーテル変性分岐シリコーン、ポリグリセリン変性分岐シリコーン、アクリルシリコン、フェニル変性シリコーン、及びシリコーンレジンのようなシリコーン油；セタノール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、及びベヘニルアルコールのような高級アルコール；エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなセルロース誘導体；ポリビニルピロリドン；カラギーナン；ポリビニルブチラート；ポリエチレングリコール；ジオキサン；ブチレングリコールアジピン酸ポリエステル；ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸セチル、イソノナン酸イソノニル、テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリット、及びホホバ油のようなエステル類；デキストリン、及びマルトデキストリンのような多糖類；エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコ

ールモノプロピルエーテル、ジプロピレングリコールモノエチルエーテル、及びジプロピレングリコールモノプロピルエーテルのようなグリコールエーテル；上記説明した炭素数2～6、水酸基数2～4の多価アルコール；上記説明した低級アルコール；並びに水などの水系基剤などが挙げられる。

[0029] 中でも、多価アルコール、高級アルコール、炭化水素、エステル類、及びシリコン油が好ましく、多価アルコールがより好ましい。

本発明の組成物の好ましい例として、基剤として上記説明した多価アルコールを含むクリーム剤、ゲル剤、及び乳剤が挙げられる。

基剤又は担体は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせで使用できる。

[0030] 添加剤

本発明の外用組成物には、本発明の効果を損なわない範囲で、医薬品、医薬部外品、又は化粧品に添加される公知の添加剤、例えば、酸化防止剤、増粘剤、保存剤、pH調整剤、安定化剤、刺激軽減剤、防腐剤、着色剤、香料、及び／又はパール光沢付与剤等を添加することができる。

[0031] 酸化防止剤としては、例えば、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、ソルビン酸、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体、トコフェロール、トコフェロール誘導体、エリソルビン酸、及びL-アスコルビン酸塩などが挙げられる。

[0032] 増粘剤としては、例えば、グアーガム、ローカストビーンガム、カラギーナン、キサントガム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、アクリル酸メタクリル酸アルキル共重合体、ポリエチレングリコール、ベントナイト、アルギン酸、マクロゴール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、並びにメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、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、及びカルボキシエチルセルロースのようなセルロース系増粘剤などが挙げられる。

[0033] 防腐剤、保存剤としては、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、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ベンジル、パラオキシ安息香酸メチル、フェノキシエタノール、ベンジルアルコール、クロロブタノール、ソルビン酸およびその塩、グルコン酸クロルヘキシジン、及びアルカンジオールなどが挙げられる。

[0034] pH調整剤としては、例えば、無機酸（塩酸、及び硫酸など）、有機酸（乳酸、乳酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、及びコハク酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化カリウム、及び水酸化ナトリウムなど）、並びに有機塩基（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、及びトリイソプロパノールアミンなど）などが挙げられる。

[0035] 安定化剤としては、例えば、ポリアクリル酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシルエン、及びブチルヒドロキシアニソールなどが挙げられる。

刺激低減剤としては、例えば、甘草エキス、及びアルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0036] 添加剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせで使用できる。

[0037] その他の有効成分

本発明の外用組成物は、本発明の効果を損なわない範囲で、その他の有効成分を含むことができる。有効成分の具体例としては、例えば、保湿成分、抗炎症成分、抗菌成分、ビタミン類、アミノ酸又はその誘導体、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、美白成分、及び収斂成分などが挙げられる。

[0038] 保湿成分としては、例えば、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、及びキトサンのような高分子化合物；グリシン、アスパラギン酸、アルギニンのようなアミノ酸；乳酸ナトリウム、尿素、及びピロリドンカルボン酸ナトリウムのような天然保湿因子；セラミド、コレステロール、及びリ

ン脂質のような脂質；並びにカミツレエキス、ハマメリスエキス、チャエキス、及びシソエキスのような植物抽出エキスなどが挙げられる。

[0039] 抗炎症成分としては、例えば、植物（例えば、コンフリー）に由来する成分、アラントイン、グリチルリチン酸又はその誘導体、酸化亜鉛、塩酸ピリドキシン、酢酸トコフェロール、サリチル酸又はその誘導体、及び ϵ -アミノカプロン酸などが挙げられる。

[0040] 抗菌又は殺菌成分としては、例えば、クロルヘキシジン、サリチル酸、塩化ベンザルコニウム、アクリノール、イオウ、レゾルシン、エタノール、塩化ベンゼトニウム、アダパレン、過酸化ベンゾイル、クリンダマイシン、クレゾール、グルコン酸及びその誘導体、ポピドンヨード、ヨウ化カリウム、ヨウ素、イソプロピルメチルフェノール、トリクロカルバン、トリクロサン、感光素101号、感光素201号、パラベン、フェノキシエタノール、1, 2-ペンタンジオール、塩酸アルキルジアミノグリシン、グルコン酸クロルヘキシジン、及びパラフェノールスルホン酸亜鉛等が挙げられる。

[0041] ビタミン類としては、例えば、レチノール誘導体（レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール等）、レチナール、レチノイン酸、レチノイン酸メチル、レチノイン酸エチル、レチノイン酸レチノール、 d - δ -トコフェリルレチノエート、 α -トコフェリルレチノエート、及び β -トコフェリルレチノエート等のビタミンA類； d - α -トコフェロール、酢酸 d - α -トコフェロール、コハク酸 d - α -トコフェロール、及びコハク酸 d - α -トコフェロールカルシウム等のビタミンE類；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、及びリボフラビントラニコチン酸エステル等のビタミンB2類；ニコチン酸 d - 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、及びニコチン酸1-(4-メチルフェニル)エチル等のニコチン酸類；アスコルビゲン-A、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、アスコルビン酸パルミチン酸エステ

ル、及びジパルミチン酸L-アスコルビルなどのビタミンC類；メチルヘスペリジン、エルゴカルシフェロール、及びコレカルシフェロールなどのビタミン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、及び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、及び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、塩酸ピリドキサル、5'-リン酸ピリドキサル、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、及びデオキシアデノシルコバラミン等のビタミンB12類；葉酸、及びプテロイルグルタミン酸等の葉酸類；ニコチン酸、及びニコチン酸アミドなどのニコチン酸類；パントテン酸、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-パンテサイン、D-パンテチン、補酵素A、及び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、及びビオチシン等のビオチン類；アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、デヒドロアスコルビン酸、アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム、及びアスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム等のアスコルビン酸誘導体であるビタミンC類；並びにカルニチン、フェルラ酸、 α -リボ酸、及びオロット酸等のビタミン様作用因子などが挙げられる。

[0042] アミノ酸又はその誘導体としては、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 -アラニン、スレオニン、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、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 -アミノ酪酸、 γ -アミノ- β -ヒドロキシ酪酸、カルニチン、カルノシ

ン、及びクレアチン等が挙げられる。

[0043] 細胞賦活化成分としては、例えば、 γ -アミノ酪酸、及び ε -アミノプロピオ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、及びパントテン酸類などのビタミン類；グリコール酸、及び乳酸などの α -ヒドロキシ酸類；タンニン；フラボノイド；サポニン；アラントイン；並びに感光素301号などが挙げられる。

老化防止成分としては、例えば、パンガミン酸、カイネチン、ウルソール酸、ウコンエキス、スフィンゴシン誘導体、ケイ素、ケイ酸、N-メチル-L-セリン、及びメバロノラクトン等が挙げられる。

[0044] 血行促進作用成分としては、例えば、植物（例えば、オタネニンジン、アシタバ、アルニカ、イチヨウ、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、コメ、サンザシ、シイタケ、セイヨウサンザシ、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、ブドウ、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、チンピ、トウキ、トウヒ、モモ、アンズ、クルミ、及びトウモロコシ）に由来する成分；並びにグルコシルヘスペリジンなどが挙げられる。

[0045] 角質軟化成分としては、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、及びイオウなどが挙げられる。

美白成分としては、例えば、アスコルビン酸とその誘導体、アルブチン、及びトコフェロールなどが挙げられる。

収斂成分としては、例えば、パラフェノールスルホン酸亜鉛、酸化亜鉛、メントール、及びエタノールなどが挙げられる。

[0046] その他の有効成分は1種を単独で、又は2種以上を組み合わせで使用できる。

[0047] 容器

PQQ又はその塩の保存安定性に優れる本発明の組成物は、使用目的及び

用途に応じ、適宜選択した形状、材質の容器に収容し、使用することができる。容器形状としては、例えば、ボトルタイプ、チューブタイプ、ジャータイプ、スポイドタイプ、ディスペンサータイプ、スティックタイプ、パウチ袋、及びチアパックなどを例示できる。また、材質としては、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、ポリエチレン（HDPE、LDPE、LLDPE等）、ABS樹脂、エチレンビニルアルコール樹脂、ポリスチレン、ガラス、及び金属（アルミ等）などを例示できる。また、これらの材料は、強度、柔軟性、耐候性、又は成分の安定性等を考慮し、各種コーティング処理を行ったり、これらの材料を例えば混合するなどして組み合わせたり、積層したりして、容器材料として用いることができる。また、当業者であれば、容器からの吐出量を制限、容器への付着性を軽減するために、容器のノズル及び製剤の溶出部の口径、材質を選択することができる。

[0048] 使用方法

本発明の外用組成物は、使用対象の皮膚の状態、年齢、性別などによって異なるが、例えば以下の方法とすればよい。即ち、1日数回（例えば、約1～5回、好ましくは1～3回）、1回当たり適量（例えば、約0.05～5g）を皮膚に塗布すればよい。また、PQQ又はその塩の1日使用量が、例えば約0.0005～0.05g、好ましくは0.001～0.02g、より好ましくは約0.002～0.01gとなるように組成物を塗布すればよい。

また、塗布期間は、例えば約2週間～6ヶ月、好ましくは約1～6ヶ月間とすればよい。

本発明の外用組成物は、PQQ又はその塩の生理活性を期待して、種々の皮膚疾患や皮膚トラブルを有する人に好適に使用できる。特に、シワ、タルミを有する人、肌のキメが乱れている人、敏感肌の人好適な対象となる。また、皮膚トラブルの予防のため、正常な肌を有する人も好適な使用対象となる。

[0049] その他

本発明は、PQQ又はその塩、及び界面活性剤を含む組成物のpHを4～6にする、PQQ又はその塩の安定性の向上方法を包含する。

PQQ又はその塩の種類、その中の好ましいもの、及び組成物中のPQQ又はその塩の含有量；界面活性剤の種類、その中の好ましいもの、及び組成物中の界面活性剤の含有量；並びに組成物の好ましいpHは、本発明の外用組成物の場合と同じである。

また、外用組成物が、多価アルコール及びそのモノエーテルからなる群より選ばれる少なくとも1種、低級アルコールからなる群より選ばれる少なくとも1種、及び／又はEDTA若しくはその塩からなる群より選ばれる少なくとも1種を含むのが好ましいことも、本発明の外用組成物の場合と同じである。多価アルコール及びそのモノエーテル、低級アルコール、並びにEDTA又はその塩の種類、それらの中の好ましいもの、組成物中のそれらの成分の含有量は、本発明の外用組成物の場合と同じである。

また、本発明方法において、組成物は、医薬品、医薬部外品、又は化粧品用の皮膚外用組成物とすることができる。皮膚外用組成物の製剤形態は、本発明の外用組成物の場合と同じである。また、使用可能な基剤又は担体、添加剤、及びPQQ又はその塩以外の有効成分、並びにそれらの好ましいものは、本発明の外用組成物の場合と同じである。

また、組成物を収容する容器、及び組成物の使用方法是、本発明の外用組成物の場合と同じである。

実施例

[0050] 以下、本発明を、実施例を挙げてより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

(1) 界面活性剤を含まない組成物中でのPQQの安定性の評価

0.01w/w%のPQQ-2Naを含有する水溶液を、コハク酸緩衝液（コハク酸-コハク酸二ナトリウム）及び希塩酸又は水酸化ナトリウムを用いて、各種pHの試験液を調製した。各試験液のpHは、3.67、3.04、3.96、4.85、6.63、7.80、9.50に調整した。

これらの試験液を、ガラス製のバイアル瓶に10 mLずつ充填し、密封後60℃にて1週間保存した。保存前と保存後のPQQ-2Na含量をHPLCにて定量し、保存後のPQQ-2Na残存率(%)を求めた。

結果を図1に示す。図1から明らかなように、界面活性剤を含まない場合、PQQ-2Naの保存安定性は良好であり、pHの影響も受けなかった。

[0051] (2) PQQの安定性に及ぼす界面活性剤の影響

下記表1の組成を有する参考試験例1、2のPQQ-2Na溶液を調製し、ガラス製のバイアル瓶に10 mLずつ充填し、密封後60℃にて1週間保存した。保存前と保存後のPQQ-2Na含量をHPLCにて定量し、保存後のPQQ-2Na残存率(%)を求めた。結果を図2に示す。

図2から明らかなように、界面活性剤、多価アルコール、低級アルコールを添加することにより、PQQ-2Naが非常に不安定になったことが分かる。

[表1]

(単位: w/w%)

成分	参考試験例1	参考試験例2	参考試験例3	参考試験例4
PQQ-2Na	0.01	0.01	0.3	0.3
濃グリセリン	—	5	—	5
1,3-ブチレングリコール	—	10	—	10
エタノール	—	3	—	3
HCO-60	—	3	—	3
精製水	残部	残部	残部	残部
合計	100	100	100	100

[0052] (3) 界面活性剤・多価アルコール又はそのモノエーテル・低級アルコール存在下でのPQQの安定性に及ぼすpHの影響

試験1

下記表2の組成を有する実施例及び比較例の各組成物を調製した。

これらの試験液を、ガラス製のバイアル瓶に10 mLずつ充填し、密封後60℃にて1週間保存した。保存前と保存後のPQQ-2Na含量をHPLCにて定量し、保存後のPQQ-2Na残存率(%)を求めた。結果を図3に示す。

[表2]

(単位 : w/w%)

成分名	比較例 1	比較例 2	実施例 1	実施例 2	比較例 3	比較例 4
PQQ-2Na	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ジブチレングリコール	—	10	10	10	10	10
濃グリセリン	—	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
1,3-ブチレングリコール	—	10	10	10	10	10
エタノール	—	2	2	2	2	2
HCO-60	—	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
EDTA-2Na	—	—	—	0.1	—	—
コハク酸	—	—	0.15	0.15	0.01	0.01
コハク酸ナトリウム	—	—	0.15	0.15	0.2	0.2
pH 調整剤 (NaOH))	—	—	—	—	適量	適量
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
計	100	100	100	100	100	100
pH	3.70	3.68	4.60	4.67	6.77	8.55

HCO-60 : NIKKOL 社製、ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油

[0053] 界面活性剤、多価アルコール又はそのモノエーテル、低級アルコールなどの成分は、製剤の肌なじみを良くしたり、他成分の皮膚浸透性を向上させたり、保湿、防腐作用などを得るために配合される。これらの成分を含まない比較例 1 の溶液は、肌に塗布した際に製剤が概ね弾かれてしまい外用剤として好ましくなかった。

しかし、図 3 から明らかなように、これらの成分の配合により試験液中の PQQ-2Na の安定性は著しく低下した。即ち、図 3 の比較例 1 と比較例 2 を対比すると、同程度の pH でありながら、比較例 1 の試験液に比べて、界面活性剤、多価アルコール、及び低級アルコールを含む比較例 2 の試験液は、PQQ-2Na の安定性が非常に低かった。また、pH が 6 を超える比較例 3、4 の試験液の PQQ-2Na の安定性も非常に低かった。

一方、界面活性剤、多価アルコール、及び低級アルコールを含んでいても、pH 4 ~ 6 の範囲内である実施例 1、2 の試験液は、界面活性剤、多価アルコール、及び低級アルコールを含まない比較例 1 の試験液と同程度に P Q

Q-2Naが安定であった。

また、EDTA-2Naを含む実施例2の試験液は、EDTA-2Naを含まない実施例1の試験液より安定であった。

[0054] 試験2

下記表3の組成を有する実施例及び比較例の組成物を調製した。

これらの試験液を、ガラス製のバイアル瓶に10mLずつ充填し、密封後60℃にて1週間保存した。保存前と保存後のPQQ-2Na含量をHPLCにて定量し、保存後の成分残存率(%)を求めた。結果を図4に示す。

[0055] [表3]

(単位：w/w%)

成分名	比較例5	比較例6	実施例3	実施例4	比較例7
PQQ-2Na	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
HCO-60	—	3	3	3	3
コハク酸	—	—	0.05	0.02	0.01
コハク酸ナトリウム	—	—	0.05	0.1	0.5
精製水	残部	残部	残部	残部	残部
計	100	100	100	100	100
pH	3.7	3.7	4.0	6.0	7.2

HCO-60：NIKKOL社製、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油

[0056] 図4から明らかなように、界面活性剤の配合により試験液中のPQQ-2Naの安定性は著しく低下した。即ち、図4の比較例5と比較例6を対比すると、同pHでありながら、比較例5の試験液に比べて、界面活性剤を添加した比較例6の試験液は、PQQ-2Naの安定性が非常に低かった。また、pHが6を超える比較例7の試験液のPQQ-2Naの安定性も非常に低かった。

一方、界面活性剤を含んでいても、pH4～6の範囲内である実施例3、4の試験液はPQQ-2Naが安定であった。

[0057] 試験3

下記表4の組成を有する実施例及び比較例の組成物を調製した。

これらの試験液を、ガラス製のバイアル瓶に10mLずつ充填し、密封後60℃にて1週間保存した。保存前と保存後のPQQ-2Na含量をHPLCにて定量し、保存後の成分残存率(%)を求めた。結果を図5、及び図6に示す。

[表4]

(単位: w/w%)

	比較例 8	比較例 9	実施例 5	比較例 10	実施例 6
PQQ-2Na	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
TS-10MV	—	1	1	—	—
レシノール S-10	—	—	—	1	1
1,3-ブチレングリコール	—	10	10	—	—
濃グリセリン	—	5	5	—	—
コハク酸	—	0.25	0.15	0.25	0.15
コハク酸 Na	—	0.04	0.15	0.04	0.15
精製水	残部	残部	残部	残部	残部
計	100	100	100	100	100
pH	3.87	3.81	4.74	3.75	4.66

TS-10MV: NIKKOL社製、ポリソルベート60

(モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン

(20E.O.))

レシノール S-10: NIKKOL社製、水素添加レシチン

[0058] 図5から明らかなように、界面活性剤、及び多価アルコールの配合により試験液中のPQQ-2Naの安定性は著しく低下した。即ち、図5の比較例8と比較例9を対比すると、同程度のpHでありながら、比較例8の試験液に比べて、界面活性剤、及び多価アルコールを添加した比較例9の試験液は、PQQ-2Naの安定性が非常に低かった。

一方、界面活性剤、及び多価アルコールを含んでいても、pH4~6の範囲内である実施例5の試験液はPQQ-2Naが安定であった。

[0059] 図6から明らかなように、アニオン性界面活性剤の配合により試験液中のPQQ-2Naの安定性は著しく低下した。即ち、図6の比較例8と比較例10を対比すると、同程度のpHでありながら、比較例8の試験液に比べて

、アニオン性界面活性剤を添加した比較例 10 の試験液は、PQQ-2Na の安定性が非常に低かった。

一方、アニオン性界面活性剤を含んでいても、pH 4～6 の範囲内である実施例 6 の試験液は PQQ-2Na が安定であった。

[0060] 試験 4

下記表 5 の組成を有する実施例及び比較例の組成物を調製した。

これらの試験液を、ガラス製のバイアル瓶に 10 mL ずつ充填し、密封後 60℃ にて 1 週間保存した。保存前と保存後の PQQ-2Na 含量を HPLC にて定量し、保存後の成分残存率 (%) を求めた。結果を図 7 に示す。

[表 5]

(単位 : w/w %)

	比較例 11	比較例 12	実施例 7	比較例 13	実施例 8
PQQ-2Na	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
TI-10V	—	2	2	—	—
TO-10MV	—	—	—	2	2
1,3-ブチレングリコール	—	10	10	10	10
濃グリセリン	—	5	5	5	5
コハク酸	0.25	0.25	0.1	0.25	0.1
コハク酸 Na	0.04	0.04	0.15	0.04	0.15
精製水	残部	残部	残部	残部	残部
計	100	100	100	100	100
pH	3.69	3.80	5.03	3.80	5.03

TI-10V : NIKKOL 社製、イソステアリン酸 PEG-20 ソルビタン

(イソステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン

(20E.O.))

TO-10MV : NIKKOL 社製、ポリソルベート 80

(モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E.O.))

[0061] 図 7 から明らかなように、界面活性剤、及び多価アルコールの配合により試験液中の PQQ-2Na の安定性は著しく低下した。即ち、図 7 の比較例 11 と比較例 12 を対比すると、同程度の pH でありながら、比較例 11 の

試験液に比べて、界面活性剤、及び多価アルコールを添加した比較例 12 の試験液は、PQQ-2Na の安定性が非常に低かった。

一方、界面活性剤、及び多価アルコールを含んでいても、pH 4～6 の範囲内である実施例 7 の試験液は PQQ-2Na が安定であった。

[0062] また、図 7 の比較例 11 と比較例 13 を対比すると、同程度の pH でありながら、比較例 11 の試験液に比べて、界面活性剤、及び多価アルコールを添加した比較例 13 の試験液は、PQQ-2Na の安定性が非常に低かった。

一方、界面活性剤、及び多価アルコールを含んでいても、pH 4～6 の範囲内である実施例 8 の試験液は PQQ-2Na が安定であった。

[0063] 試験 5

下記表 6 の組成を有する実施例及び比較例の組成物を調製した。

これらの試験液を、ガラス製のバイアル瓶に 10 mL ずつ充填し、密封後 60℃ にて 1 週間保存した。保存前と保存後の PQQ-2Na 含量を HPLC にて定量し、保存後の成分残存率 (%) を求めた。結果を図 8 に示す。

[表 6]

(単位 : w/w %)

	比較例 8	比較例 14	実施例 9	比較例 15
PQQ-2Na	0.015	0.015	0.015	0.015
Decaglyn1-SV	—	1	1	1
1,3-ブチレングリコール	—	10	10	10
濃グリセリン	—	5	5.00	5
コハク酸	—	0.25	0.15	0.01
コハク酸 Na	—	0.040	0.15	0.25
精製水	残部	残部	残部	残部
計	100	100	100	100
pH	3.87	3.81	4.74	6.47

Decaglyn1-SV : NIKKOL 社製、ステアリン酸ポリグリセリル-10

(モノステアリン酸ポリグリセリル)

[0064] 図 8 から明らかなように、界面活性剤、及び多価アルコールの配合により試験液中の PQQ-2Na の安定性は著しく低下した。即ち、図 8 の比較例

8と比較例14を対比すると、同程度のpHでありながら、比較例8の試験液に比べて、界面活性剤、及び多価アルコールを添加した比較例14の試験液は、PQQ-2Naの安定性が非常に低かった。また、界面活性剤、及び多価アルコールを含み、pHが6を超える比較例15の試験液も、PQQ-2Naの安定性が非常に低かった。

一方、界面活性剤、及び多価アルコールを含んでいても、pH4～6の範囲内である実施例9の試験液はPQQ-2Naが安定であった。

[0065] 処方例

以下に、本発明の外用剤の処方例を示す。各成分の含有量の単位は、重量％である。

[0066] 実施例1（乳液）

PQQ2Na	0.01
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.4
ヒドロキシエチルセルロース	0.2
1,3-ブチレングリコール	3
グリセリン	2
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(HLB14)	0.5
エデト酸ナトリウム	0.05
メチルフェニルポリシロキサン	3
pH調整剤	適量
(pH5.5となるように調整する)	
防腐剤	適量
精製水	残量
	100%

調製した製剤をポリプロピレン素材のポンプ式ボトルに充填する。

[0067] 実施例2（クリーム）

PQQ2Na	0.02
流動パラフィン	10

パルミチン酸イソプロピル	10
グリセリン	5
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(HLB14)	2
ステアリン酸グリセリン	1
カルボキシビニルポリマー	0.5
キサントガム	0.3
pH調整剤	適量
(pH6.0となるように調整する)	
防腐剤	適量
精製水	残量
	100%

調製した製剤をポリエチレン素材のチューブ容器に充填する。

[0068] 実施例3 (化粧水)

PQQ2Na	0.01
ジプロピレングリコール	5
グリセリン	5
ポリオキシエチレン(80)硬化ヒマシ油(HLB15)	0.2
エデト酸ナトリウム	0.05
pH調整剤	適量
(pH4.0となるように調整する)	
防腐剤	適量
精製水	残量
	100%

[0069] 実施例4 (美容液)

PQQ2Na	0.02
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.3
1,3-ブチレングリコール	3
ジプロピレングリコール	2

エデト酸ナトリウム	0.05
スクワラン	5
ステアリン酸グリセリル(HLB12)	0.2
pH調整剤	適量
(pH5.0となるように調整する)	
防腐剤	適量
精製水	残量
	100%

[0070] 実施例5 (クレンジング剤)

PQQ2Na	0.001
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.3
カルボキシビニルポリマー	0.4
1,3-ブチレングリコール	5
グリセリン	5
テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット(HLB14)	1
炭酸ジアルキル(C14, 15)	5
トリエチルヘキサノイン	10
流動パラフィン	15
pH調整剤	適量
(pH5.5となるように調整する)	
防腐剤	適量
精製水	残量
	100%

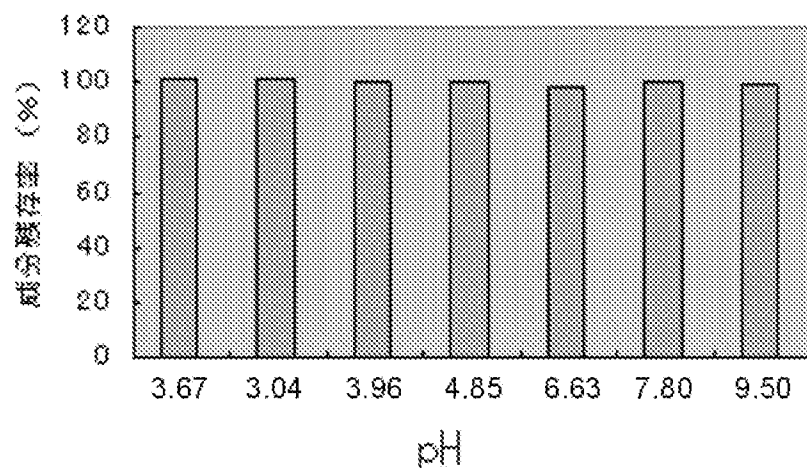
産業上の利用可能性

[0071] 本発明の外用組成物は、PQQ又はその塩を含み、保存安定性に優れるため、商品価値が高いものである。

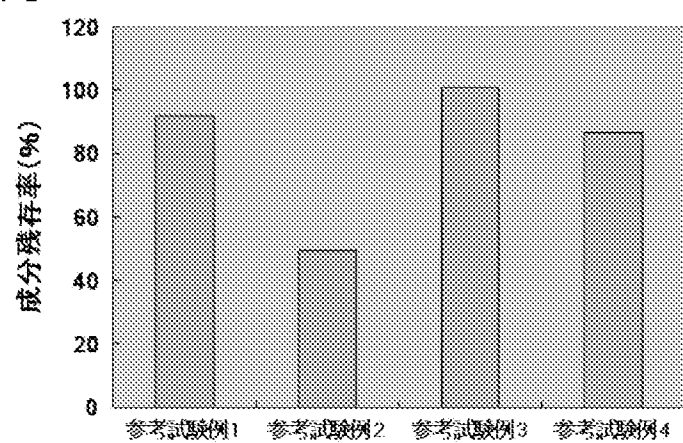
請求の範囲

- [請求項1] ピロロキノリンキノン又は薬学的に許容されるその塩、及び界面活性剤を含み、pHが4～6である外用組成物。
- [請求項2] ピロロキノリンキノン又は薬学的に許容されるその塩の濃度が、組成物の全量に対して1重量%以下である請求項1に記載の外用組成物。
- [請求項3] 界面活性剤が、HLB8以上の界面活性剤である請求項1又は2に記載の外用組成物。
- [請求項4] 界面活性剤の濃度が、組成物の全量に対して、0.001～10重量%である請求項1～3の何れかに記載の外用組成物。
- [請求項5] さらに、炭素数2～6、水酸基数2～4の多価アルコール、及びそのモノエーテルからなる群より選ばれる少なくとも1種を含む請求項1～4の何れかに記載の外用組成物。
- [請求項6] さらに、炭素数2～5の1価アルコールからなる群より選ばれる少なくとも1種を含む請求項1～5の何れかに記載の外用組成物。
- [請求項7] さらに、EDTA又は薬学的に許容されるその塩からなる群より選ばれる少なくとも1種を含む請求項1～6の何れかに記載の外用組成物。

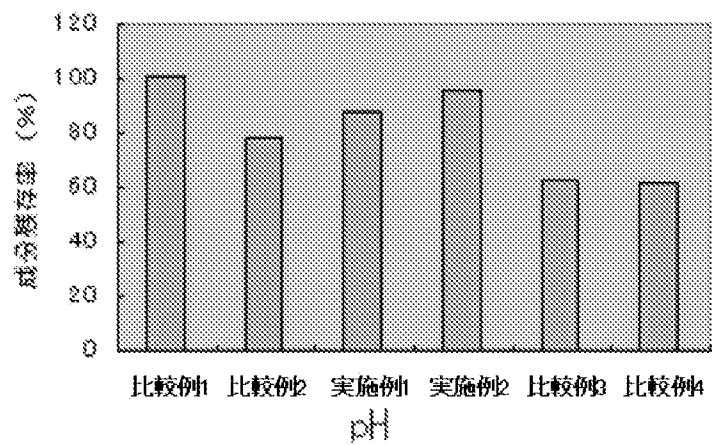
[図1]



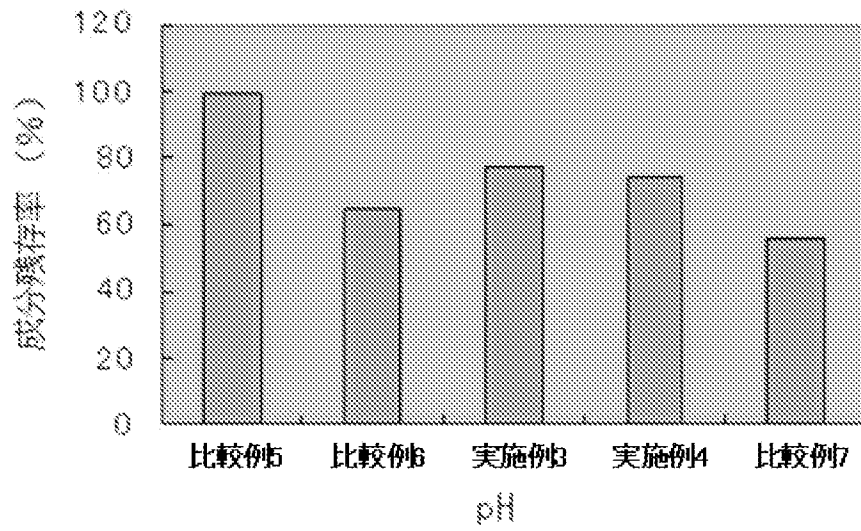
[図2]



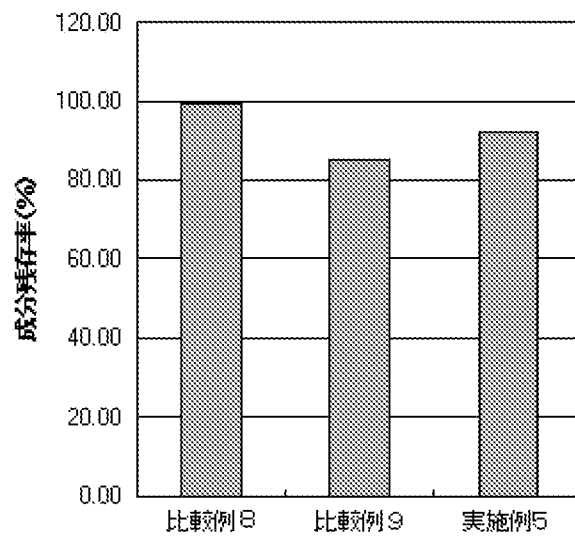
[図3]



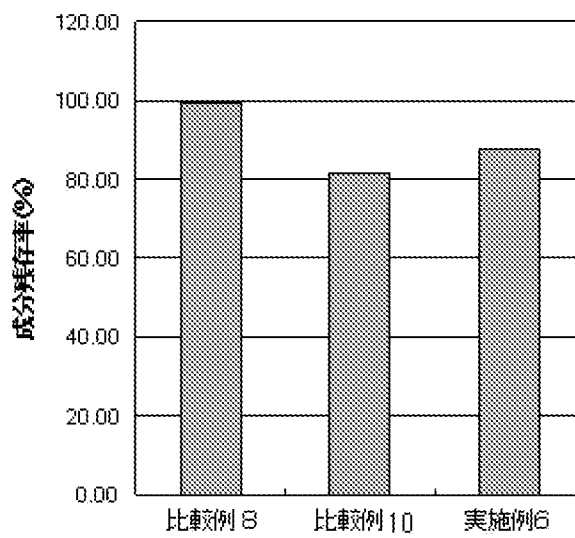
[図4]



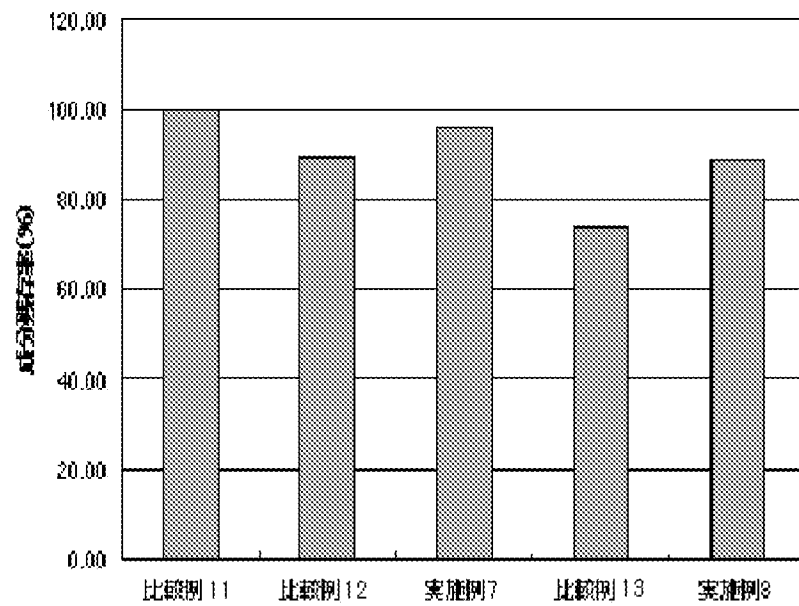
[図5]



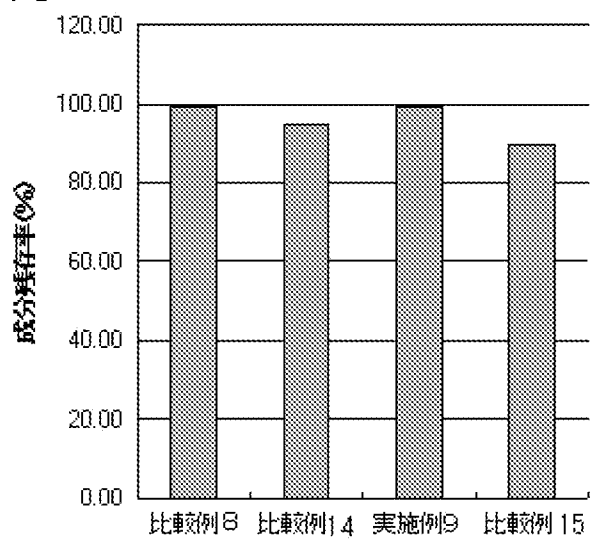
[図6]



[図7]



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/059549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K8/49(2006.01)i, A61K8/86(2006.01)i, A61Q1/14(2006.01)i, A61Q19/00
(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)n, A61K47/10(2006.01)n, C07D471/04
(2006.01)n

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)

A61K8/49, A61K8/86, A61Q1/14, A61Q19/00, A61K31/437, A61K47/10,
C07D471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 3-112912 A (Kabushiki Kaisha Sanko Seibutsu	1-6
Y	Kagaku Kenkyusho), 14 May 1991 (14.05.1991), claim 1; examples 1 to 6 (Family: none)	1-7
Y	JP 2011-26226 A (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.), 10 February 2011 (10.02.2011), claims 1, 3; paragraphs [0002], [0009]; example 3 (Family: none)	1-7

☒ 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
03 July, 2012 (03.07.12)

Date of mailing of the international search report
10 July, 2012 (10.07.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/059549

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 2010-120904 A (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.), 03 June 2010 (03.06.2010), claim 1; paragraphs [0026], [0027], [0028], [0030] (Family: none)	1-7
A	JP 8-20585 A (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.), 23 January 1996 (23.01.1996), claims 1, 4; table 1; paragraph [0034] (Family: none)	1-7
A	JP 8-20512 A (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.), 23 January 1996 (23.01.1996), claims 1, 4; table 5; paragraph [0053] (Family: none)	1-7
A	JP 6-100428 A (Isehan Co., Ltd.), 12 April 1994 (12.04.1994), claim 1 (Family: none)	1-7
P, A	WO 2012/020767 A1 (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.), 16 February 2012 (16.02.2012), claims; paragraph [0041] (Family: none)	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K8/49(2006.01)i, A61K8/86(2006.01)i, A61Q1/14(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i,
A61K31/437(2006.01)n, A61K47/10(2006.01)n, C07D471/04(2006.01)n

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 (I P C))

Int.Cl. A61K8/49, A61K8/86, A61Q1/14, A61Q19/00, A61K31/437, A61K47/10, C07D471/04

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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(JDreamII)

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 3-112912 A (株式会社三光生物科学研究所) 1991.05.14, 請求項 1、実施例 1-6 (ファミリーなし)	1-6 1-7
Y	JP 2011-26226 A (三菱瓦斯化学株式会社) 2011.02.10, 請求項 1, 3、【0002】、【0009】、実施例 3 (ファミリーなし)	1-7
Y	JP 2010-120904 A (三菱瓦斯化学株式会社) 2010.06.03, 請求項 1、 【0026】、【0027】、【0028】、【0030】 (ファミリー なし)	1-7

☒ 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

0 3 . 0 7 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 0 . 0 7 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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)

馳平 裕美

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 6 8

4 Q

3 2 3 3

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
A	JP 8-20585 A (三菱瓦斯化学株式会社) 1996. 01. 23, 請求項 1, 4、 表 1、【0 0 3 4】 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 8-20512 A (三菱瓦斯化学株式会社) 1996. 01. 23, 請求項 1, 4、 表 5、【0 0 5 3】 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 6-100428 A (株式会社伊勢半) 1994. 04. 12, 請求項 1 (ファミリー なし)	1-7
P, A	WO 2012/020767 A1 (三菱瓦斯化学株式会社) 2012. 02. 16, 特許請求 の範囲、【0 0 4 1】 (ファミリーなし)	1-7