

(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
2014 年 1 月 30 日(30.01.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/017573 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 8/49 (2006.01) *A61K 47/10* (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01) *A61P 17/14* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61Q 7/00* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/070144
- (22) 国際出願日: 2013 年 7 月 25 日(25.07.2013)
- (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 2012-166882 2012 年 7 月 27 日(27.07.2012) JP
- (71) 出願人: 大正製薬株式会社(TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 井田 智子(IDA Tomoko); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 出浦 小織(IDEURA Saori); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人浅村特許事務所(ASAMURA PATENT OFFICE, P.C.); 〒1408776 東京都品川区

東品川 2 丁目 2 番 2 4 号 天王洲セントラルタワー 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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, PA, 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, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

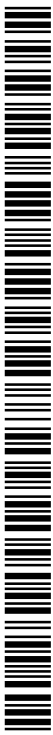
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: COMPOSITION FOR AGENT FOR EXTERNAL USE

(54) 発明の名称: 外用剤組成物

(57) Abstract: Upon attempting to design a pharmaceutical preparation by mixing minoxidil with a general thickening agent during a process for considering a minoxidil-containing composition for an agent for external use in which dripping is inhibited, it was discovered that the pharmaceutical preparation would have sediments or would cloud and that a sufficient viscosity of the pharmaceutical preparation could not be obtained. The minoxidil-containing composition for an agent for external use of the present invention is characterized by containing minoxidil (a), a hydroxypropyl cellulose and hypromellose (b), ethanol (c), and water (d). Said composition is clear and has a good feel upon use, and dripping of the composition is inhibited.

(57) 要約: 液だれを抑制したミノキシジル含有外用剤組成物の検討過程で、ミノキシジルと一般的な粘糊剤を配合して製剤設計を試みたところ、製剤に沈殿物や濁りが生じ、さらに製剤の粘性が十分に得られないことが分かった。(a) ミノキシジル、(b) ヒドロキシプロピルセルロース及びヒプロメロース、(c) エタノール、並びに (d) 水を含有することを特徴とする、本発明のミノキシジル含有外用剤組成物は、液だれの抑制された、澄明な、使用感の良好なミノキシジル含有外用剤組成物である。



WO 2014/017573 A1

明 細 書

発明の名称：外用剤組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ミノキシジルを有効成分とする外用剤組成物に関し、澄明かつ粘稠であり、液だれを防止し、優れた使用感を有するミノキシジル含有外用剤組成物に関するものである。

背景技術

[0002] ミノキシジルは化学名を6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン-3-オキサイドと称し、育毛剤としての適応が知られている（特許文献1参照）。ミノキシジルは外用により優れた育毛、養毛作用があるため、ミノキシジルを配合した育毛剤は広く受け入れられている。現在ではローションタイプのミノキシジル含有製剤が市販されている。

ローションタイプの製剤では、使用時に液だれが起こることが懸念される。そのため、液だれのないミノキシジル含有外用剤組成物が望まれていたが、ミノキシジルの液だれが十分に抑えられた製品は、未だに提供されていないというのが実状であった。なお、ここで「液だれ」とは、頭皮等の患部に外用剤組成物を施用した場合に、薬液が施用部から流れ落ちてしまうことをいい、使用感を損なう一因となる。

[0003] 一般的に、液だれを抑制した外用剤組成物を提供するためには、粘稠剤の使用が考えられる。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：米国特許第4 1 3 9 6 1 9号明細書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明者らは、液だれを抑制したミノキシジル含有外用剤組成物の検討過程で、ミノキシジルと一般的な粘稠剤を配合して製剤設計を試みたところ、

製剤中に沈殿物や濁りが生じ、さらに製剤の粘性が十分に得られないことが分かった。

[0006] 本発明の目的は、液だれを抑制したミノキシジル含有外用剤組成物を提供することであり、澄明な製剤であると同時に、使用感の良好な外用剤組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、ミノキシジル、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、エタノール、及び水を含有する外用剤組成物は、澄明かつ粘稠であり、液だれを抑制して患部での適度な付着性を有し、優れた使用感を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、

(1) (a) ミノキシジル、(b) ヒドロキシプロピルセルロース及びヒプロメロース、(c) エタノール、並びに(d) 水を含有することを特徴とする、外用剤組成物、

(2) ヒドロキシプロピルセルロースの含有量が、0.05～2.5 w/v %である(1)に記載の外用剤組成物、

(3) ヒドロキシプロピルセルロースの含有量が、0.1～2 w/v %である(1)又は(2)に記載の外用剤組成物、

(4) 25℃における粘度が30～250 mPa・sである(1)～(3)の何れかに記載の外用剤組成物、

(5) さらに酸を含有する(4)に記載の外用剤組成物、

(6) 酸が、クエン酸、塩酸、乳酸、リン酸、酒石酸、及びグルコン酸からなる群から選ばれる少なくとも1種である(1)～(5)の何れかに記載の外用剤組成物、

(7) pHが5.0～8.5である(1)～(6)の何れかに記載の外用剤組成物、

(8) pHが5.5～7.0である(1)～(7)の何れかに記載の外用剤

組成物、

(9) エタノールの含有量が、25～70 w/v%である(1)～(8)の何れかに記載の外用剤組成物、

(10) エタノールの含有量が、50～70 w/v%である(1)～(9)の何れかに記載の外用剤組成物、

(11) ミノキシジルの含有量が、1～10 w/v%である(1)～(10)の何れかに記載の外用剤組成物、

(12) さらに多価アルコールを含有する、(1)～(11)の何れかに記載の外用剤組成物、

(13) 多価アルコールが、1, 3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ジプロピレングリコール、マクロゴール400、及びマクロゴール600からなる群から選ばれる少なくとも1種である(12)に記載の外用組成物、

(14) 多価アルコールが、1, 3-ブチレングリコールである(12)に記載の外用剤組成物、

(15) 剤形が、ゲル剤、ローション剤、又は液剤である(1)～(14)に記載の外用剤組成物、

である。

発明の効果

[0008] 本発明により、澄明かつ粘稠であり、液だれを抑制し、優れた使用感を有するミノキシジル含有外用剤組成物を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0009] 本発明を以下に詳細に説明する。

本発明において用いるミノキシジルは、通常医薬品に用いられる品質のものを適宜使用することができる。ミノキシジルの配合量は、外用剤組成物中1～10 w/v%であり、好ましくは3～8 w/v%、更に好ましくは5～8 w/v%である。

[0010] 本発明の外用剤組成物には、粘稠剤としてヒドロキシプロピルセルロース

とヒプロメロースが配合される。

ヒドロキシプロピルセルロースは、その2 w/v %水溶液の20℃における粘度（第十四改正日本薬局法に記載の第2法（回転粘度計）により測定）が150 mPa・sより大きく、4000 mPa・s以下であるものが望ましい。用いるヒドロキシプロピルセルロースは、通常医薬品に用いられる品質のものを適宜使用することができる。ヒドロキシプロピルセルロースは市販品を利用でき、例えばN I S S O H P C - H（日本曹達株式会社）、N I S S O H P C - M（日本曹達株式会社）等を使用することができる。また、ヒドロキシプロピルセルロースの配合量は、本発明の外用剤組成物中0.05～2.5 w/v %が好ましく、0.1～2 w/v %がさらに好ましい。

[0011] ヒプロメロースは、その2 w/v %水溶液の20℃における粘度（第十四改正日本薬局法に記載の第2法（回転粘度計）により測定）が7500 mPa・sより大きく、14000 mPa・s以下であるものが望ましい。用いるヒプロメロースは、通常医薬品に用いられる品質のものを適宜使用することができる。ヒプロメロースは市販品を利用でき、例えばM E T O L O S E 6 0 S H - 1 0 0 0 0（信越化学工業株式会社）等を使用することができる。また、ヒプロメロースの配合量は、本発明の外用剤組成物中0.01～1 w/v %が好ましく、更に好ましくは0.01～0.5 w/v %である。

[0012] 本発明の外用剤組成物の粘度は、25℃において30～250 mPa・sであることが好ましい。主に、ヒドロキシプロピルセルロースとヒプロメロースの種類や使用量を適宜選択することにより、上記粘度の外用剤組成物を得ることができる。よって、ヒドロキシプロピルセルロースとヒプロメロースの含有比率は、特に限定されない。また、本発明の外用剤組成物にはヒドロキシプロピルセルロースとヒプロメロースの両方が含有されていることが必要であり、例えばヒプロメロースを含めずヒドロキシプロピルセルロースだけで30 mPa・s以上の粘性を付けたとしても、必ずしも液だれを改善できるとは限らない。なお、本発明の外用剤組成物の粘度の測定は、振動式粘度計にて行う。本願ではV I S C O M A T E V M - 1 0 0 A（山一電機

株式会社)を使用し、使用プローブ等の条件の選定は、本機取扱説明書に準拠し、25℃における粘度を測定する。

[0013] 本発明の外用剤組成物は、ヒドロキシプロピルセルロースとヒプロメロースを粘稠剤として配合することによって、澄明且つ液だれを防止することができ、しかも適用した際の製剤のべたつきやよれが生じることのない、優れた使用感のミノキシジル含有外用剤組成物が得られる。

[0014] 本発明の外用剤組成物には、pHを調整するために酸を使用することができる。酸としては、例えば、クエン酸、塩酸、乳酸、リン酸、酒石酸、及びグルコン酸等が挙げられ、それぞれ医薬品に用いられる品質のものを適宜使用することができる。また、本発明の外用剤組成物のpHは5～8.5が好ましく、更に好ましくは5.5～7である。

[0015] 本発明のエタノールの配合量は、好ましくは外用剤組成物中25～70w/v%である。本発明のミノキシジル含有外用剤組成物において、エタノールの配合量が高含量だと、澄明に配合できる粘稠剤に限られるため、エタノールの配合量が50w/v%以上の範囲で本発明を実施する意義は大きい。

[0016] 本発明の水の配合量は、外用剤組成物中5～30w/v%とすることが好ましい。用いるエタノール及び水は、それぞれ通常医薬品に用いられる品質のものを適宜使用することができる。

[0017] 本発明の外用剤組成物には、多価アルコールを配合することができる。多価アルコールとしては、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ジプロピレングリコール、マクロゴール400、マクロゴール600等を使用することができるが、特に1,3-ブチレングリコールが好ましい。多価アルコールの配合量は、外用組成物中1～30w/v%が好ましく、更に好ましくは外用剤組成物中5～20w/v%が好ましい。用いる多価アルコールは、通常医薬品に用いられる品質のものを適宜使用することができる。

[0018] 本発明のミノキシジル含有外用剤組成物の剤形は、特に制限されない。好ましくは、ゲル剤、ローション剤、液剤である。

[0019] 更に、本発明の外用剤組成物に配合することができる成分としては、メントール、トコフェロール酢酸エステル、ピリドキシン塩酸塩及びパントテニールエチルエーテルから成る群より選ばれる成分（以下、「選択成分」という）が挙げられ、その配合量に特に制約はなく、使用感やミノキシジルの安定性等を考慮しながら定めることができる。用いる選択成分は、それぞれ医薬品に用いられる品質のものを適宜使用することができる。

[0020] 本発明の外用剤組成物においては、上記した成分の他、本発明の効果を損なわない範囲で、通常外用剤に用いられる種々の成分を配合することができる。例えば、賦形剤、育毛成分（6-ベンジルアミノプリン、アデノシン、ペンタデカン酸グリセリド、何首烏、竹節人参等）、血管拡張剤（塩化カルプロニウム、ニコチン酸ベンジル、センブリ抽出液、オタネニンジンエキス、トウガラシチンキ等）、抗ヒスタミン剤（塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イソチペンジル等）、抗炎症剤（グアイアズレン等）、角質溶解剤（尿素、サリチル酸等）、殺菌剤（グルコン酸クロルヘキシジン、イソプロピルメチルフェノール、第4級アンモニウム塩、ピロクトンオラミン等）、保湿剤（ヒアルロン酸又はその塩、コンドロイチン硫酸等）、各種動植物（イチイ、ボタンピ、カンゾウ、オトギリソウ、附子、ビワ、カワラヨモギ、コンフリー、アシタバ、サフラン、サンシシ、ローズマリー、セージ、モッコウ、セイモッコウ、ホップ、プラセンタ等）の抽出物、ビタミン類（酢酸レチノール、アスコルビン酸、硝酸チアミン、シアノコバラミン、ビオチン等）、抗酸化剤（ジブチルヒドロキシトルエン、ピロ亜硫酸ナトリウム、トコフェロール、エデト酸ナトリウム、アスコルビン酸、イソプロピルガレート等）、溶解補助剤（アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、各種植物油、各種動物油、炭化水素類等）、代謝賦活剤（パンテノール等）、粘着剤、香料、清涼化剤（ハッカ油、カンフル等）、及び染料等の通常使用される成分を配合することができる。

[0021] 本発明の外用剤組成物の調製は、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒプロメロースを精製水またはエタノールを用いて膨潤させた後、ミ

ノキシジルを添加し、更に上記各成分を配合することにより調製される。得られた外用剤組成物が低粘度であれば液剤またはローション剤として提供可能である。高粘度となる場合は、ゲル剤として提供される。

かくして得られる本発明の外用剤組成物は、頭髮用剤、皮膚適用製剤等として使用することができる。

[0022] 以下に試験例、実施例及び比較例を記載し、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれら実施例等により何ら制約されるものではない。

[0023] 試験例 1（粘稠剤の種類による影響）

以下表 1 に示す処方に従い、各成分を秤量し、粘稠剤を水、エタノールまたは 1, 3-ブチレングリコールに分散、膨潤させた後、ジブチルヒドロキシトルエン、ミノキシジル、リン酸を添加し、さらに残りのエタノール及び精製水を加えて全量 100 mL の製剤を調製し、参考例 1～11 とした。これらの調製後の製剤の外観を目視により、下記判定基準に従い評価した。その結果を表 2 に示した。

〔判定基準〕

外観

○：沈殿の生成や濁り、分離が認められなかった。

×：沈殿の生成や濁り、分離が認められた。

[0024] [表1]

		参考例1	参考例2	参考例3	参考例4	参考例5	参考例6	参考例7	参考例8	参考例9	参考例10	参考例11
ミノキシジル		5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g
リン酸		0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g
粘稠剤	ヒドロキシプロピルセルロース	1.2g										
	ヒプロメロース		1g									
	カルボキシビニルポリマー			1g								
	キサンタンガム				0.3g							
	ヒドロキシエチルセルロース					1g						
	ポリビニルアルコール(部分けん化物)						1g					
	メチルセルロース・無水マレイン酸共重合体							1g				
	カルメロースナトリウム								1g			
	ペクチン									1g		
	エチルセルロース100										0.2g	
	ポリビニルピロリドンK90											1g
ジブチルヒドロキシトルエン		0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g
1, 3-ブチレングリコール		10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g
エタノール(95)		60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g
精製水		全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL

[0025]

[表2]

	外観
参考例1	○
参考例2	○
比較例3	×
比較例4	×
比較例5	×
比較例6	×
比較例7	×
参考例8	×
参考例9	×
参考例10	○
参考例11	○

[0026] 上記の結果より、ヒドロキシプロピロセルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース又はポリビニルピロリドンを使用した参考例1、2、10、11は、沈殿の生成や濁りのない製剤であった。しかし、カルボキシビニルポリマー、キサントガム、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルアルコール、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体、カルメロースナトリウムまたはペクチンを使用した参考例3～9の製剤に関しては、調製時に沈殿物を形成する、濁りが生ずる等し、外観が澄明な製剤を調製することが困難であった。

[0027] 下記表3、4に示す処方に従い、各成分を秤量し、粘稠剤を水、エタノールまたは多価アルコールに分散、膨潤させた後、ミノキシジル、酸を添加し、さらに残りのエタノール及び精製水を加えて全量100mLの製剤を調製し、実施例1～11及び比較例1～10とした。これらの調製後の製剤をガラス瓶に充填した。

[0028]

[表3]

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
ミノキシジル	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	8g	5g	3g	5g
リン酸	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	—	—	0.847g	0.339g	0.847g
クエン酸	—	—	—	—	—	—	0.2g	—	—	—	—
乳酸	—	—	—	—	—	—	—	2g	—	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-M)	0.5g	0.8g	0.1g	1.0g	2g	2g	0.8g	0.8g	0.8g	2g	0.8g
ヒプロメロース(METOLOSE 60SH-10000)	0.5g	0.2g	0.5g	0.2g	0.01g	0.3g	0.2g	0.2g	0.2g	0.01g	0.2g
1,3-ブチレングリコール	10g	10g	10g	10g	10g	10g	8g	—	10g	7g	—
プロピレングリコール	—	—	—	—	—	—	—	10g	—	—	—
エタノール(95)	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	50g	70g	60g
精製水	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL
pH	6.13	6.13	6.12	6.15	6.16	6.13	6.47	6.63	6.62	6.47	6.66
粘度	60.4mPa・s	47.0mPa・s	30.8mPa・s	58.7mPa・s	124mPa・s	214mPa・s	40.5mPa・s	44.9mPa・s	49.1mPa・s	100mPa・s	41.7mPa・s

[0029] [表4]

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9	比較例10
ミノキシジル	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g
リン酸	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g
ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-M)	0.1g	0.5g	1g	5g	—	—	—	—	0.5g	0.5g
ヒプロメロース(METOLOSE 60SH-10000)	—	—	—	—	0.05g	0.1g	0.5g	1g	—	—
エチルセルロース100	—	—	—	—	—	—	—	—	1g	—
ポリビニルピロリドンK90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1g
1,3-ブチレングリコール	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g
エタノール(95)	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g
精製水	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL
pH	6.13	6.13	6.14	6.20	6.08	6.11	6.11	6.07	6.05	6.11
粘度	4.43mPa・s	14.6mPa・s	38.5mPa・s	600mPa・s	4.14mPa・s	5.47mPa・s	28.7mPa・s	90.3mPa・s	39.8mPa・s	30.9mPa・s

[0030] 試験例2 (液だれ試験)

アルコール試験用紙を20°の角度で平板に設置し、アルコール試験用紙に対して90°の角度で実施例1～6、11及び比較例1～10の製剤を100μLずつ吐出し、30秒後にアルコール試験用紙上の液だれ距離を測定し、下記評価基準に従って評価した。

[評価基準]

○：30秒後の液だれ距離が50mm以下

×：30秒後の液だれ距離が50mmよりも大きい

[0031] 試験例3 (使用感試験)

製剤の使用感試験を専門パネラー3名により評価を行った。実施例1～6、11及び比較例1～10の製剤を、専門パネラー3名の上腕内側に塗布し、「べたつき感」「よれ」「のび」の3項目について、各パネラーに評価させる評点法による官能評価試験を行った。なお、ここで「よれ」とは、頭皮に外用剤組成物を施用時あるいは施用後に、外用剤組成物が白い粉状の固まりとなって現れる現象である。評価方法としては、各評価項目につき1から

5までの5段階のレベルを設定し、1から5のいずれかで回答させる方法を取り、下記評価基準に従って評価した。

〔評価項目〕

1) ベたつき感

べたつきを感じない : スコア 5

べたつきを少し感じる : スコア 4

べたつきを感じる : スコア 3

べたつきをやや強く感じる : スコア 2

べたつきを十分に感じる : スコア 1

2) よれ

よれがない : スコア 5

よれがある（わずかにある） : スコア 4

よれがある（少しある） : スコア 3

よれがある（やや多くある） : スコア 2

よれがある（多くある） : スコア 1

3) のび

のびが良い（かなり良い） : スコア 5

のびが良い（良い） : スコア 4

のびが良い（やや良い） : スコア 3

のびが悪い（やや悪い） : スコア 2

のびが悪い（かなり悪い） : スコア 1

〔評価基準〕

○ : 各評価項目における平均点が3.5点以上

× : 各評価項目における平均点が3.5点未満

実施例1～6、11、比較例1～10の液だれ試験の結果、使用感試験による結果、及びこれらの総合評価を表5に示す。

[表5]

	液だれ試験	使用感試験			総合評価
		べたつき感	よれ	のび	
実施例1	○	○	○	○	○
実施例2	○	○	○	○	○
実施例3	○	○	○	○	○
実施例4	○	○	○	○	○
実施例5	○	○	○	○	○
実施例6	○	○	○	○	○
実施例11	○	○	○	○	○
比較例1	×	○	○	○	×
比較例2	×	○	○	○	×
比較例3	×	○	○	○	×
比較例4	○	×	×	×	×
比較例5	×	○	○	○	×
比較例6	×	○	○	○	×
比較例7	×	○	○	○	×
比較例8	○	×	×	○	×
比較例9	×	○	○	○	×
比較例10	×	○	○	○	×

[0033] 試験例2、3の結果から、粘稠剤としてヒドロキシプロピルセルロースの単独使用またはヒプロメロースの単独使用では、ミノキシジル含有外用剤組成物の液だれと使用感の両方を満足する製剤は得られないことが分かった。しかしながら、ヒドロキシプロピルセルロースとヒプロメロースの両方を配合すると、液だれを防止し、しかもべたつき感やよれ等が生じず、のびの良い、使用感が良好な製剤が得られることが分かった。さらに、実施例1、2は、同量の粘稠剤を配合している比較例3と比較して、液だれを効果的に抑制していることが分かった。また、実施例3は、比較例3と比較して粘度が低いにも関わらず、液だれを効果的に抑制していることが分かった。また、実施例1、2は、同量の粘稠剤を配合している比較例8と比較して、べたつき感やよれ等の使用感が良好であることがわかった。

産業上の利用可能性

[0034] 本発明により、液だれを抑制した使用感の良いミノキシジル含有外用剤組成物を提供することができる。

請求の範囲

- [請求項1] (a) ミノキシジル、(b) ヒドロキシプロピルセルロース及びヒプロメロース、(c) エタノール、並びに(d) 水を含有することを特徴とする、外用剤組成物。
- [請求項2] ヒドロキシプロピルセルロースの含有量が、0.05～2.5 w/v %である請求項1に記載の外用剤組成物。
- [請求項3] ヒドロキシプロピルセルロースの含有量が、0.1～2 w/v %である請求項1又は2に記載の外用剤組成物。
- [請求項4] 25℃における粘度が30～250 mPa・sである請求項1～3の何れかに記載の外用剤組成物。
- [請求項5] さらに酸を含有する請求項1～4の何れかに記載の外用剤組成物。
- [請求項6] 酸が、クエン酸、塩酸、乳酸、リン酸、酒石酸、及びグルコン酸からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項5に記載の外用剤組成物。
- [請求項7] pHが5.0～8.5である請求項1～6の何れかに記載の外用剤組成物。
- [請求項8] pHが5.5～7.0である請求項1～7の何れかに記載の外用剤組成物。
- [請求項9] エタノールの含有量が、25～70 w/v %である請求項1～8の何れかに記載の外用剤組成物。
- [請求項10] エタノールの含有量が、50～70 w/v %である請求項1～9の何れかに記載の外用剤組成物。
- [請求項11] ミノキシジルの含有量が、1～10 w/v %である請求項1～10の何れかに記載の外用剤組成物。
- [請求項12] さらに多価アルコールを含有する、請求項1～11の何れかに記載の外用剤組成物。
- [請求項13] 多価アルコールが、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ジプロピレングリコール、マクロゴール400

、及びマクロゴール600からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項12に記載の外用組成物。

[請求項14] 多価アルコールが、1, 3-ブチレングリコールである請求項12に記載の外用剤組成物。

[請求項15] 剤形が、ゲル剤、ローション剤、又は液剤である請求項1～14に記載の外用剤組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/070144

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K8/49(2006.01)i, A61K8/34(2006.01)i, A61K8/73(2006.01)i, A61K9/08
(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/38
(2006.01)i, A61P17/14(2006.01)i, A61Q7/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K8/49, A61K8/34, A61K8/73, A61K9/08, A61K31/513, A61K47/10, A61K47/38,
A61P17/14, A61Q7/00

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	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-92378 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 April 1999 (06.04.1999), claim 1; paragraphs [0009], [0015] (Family: none)	1-15
A	JP 2002-308737 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 October 2002 (23.10.2002), claim 1; paragraph [0021] & WO 2001/076542 A1 & AU 4683801 A	1-15
A	JP 2005-119996 A (Sato Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 May 2005 (12.05.2005), claim 1; paragraph [0019] (Family: none)	1-15

☒ 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
21 October, 2013 (21.10.13)

Date of mailing of the international search report
29 October, 2013 (29.10.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/070144

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2-62818 A (Katsuyoshi AIKAWA), 02 March 1990 (02.03.1990), claim 1; page 2, upper right column, lines 9 to 11 (Family: none)	1-15
A	JP 9-77640 A (Lion Corp.), 25 March 1997 (25.03.1997), claim 1; paragraphs [0007], [0016] (Family: none)	1-15
A	JP 2004-505906 A (Pharmacia AB.), 26 February 2004 (26.02.2004), claims 1, 4 to 27 & US 7442369 B1 & EP 1307181 A1 & WO 2002/011698 A1 & CN 1450890 A	1-15
A	JP 2011-6485 A (Janssen Pharmaceutica N.V.), 13 January 2011 (13.01.2011), claims 1, 9, 11 to 14; paragraph [0025] & US 2009/0191266 A1 & EP 1649851 A2 & WO 2000/059477 A1 & CN 1345233 A	1-15

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, A61K8/34(2006.01)i, A61K8/73(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i,
A61K31/513(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P17/14(2006.01)i,
A61Q7/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K8/49, A61K8/34, A61K8/73, A61K9/08, A61K31/513, A61K47/10, A61K47/38, A61P17/14, A61Q7/00

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 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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）

CAplus/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
A	JP 11-92378 A（大正製薬株式会社）1999.04.06, 請求項1、 【0009】、【0015】（ファミリーなし）	1-15
A	JP 2002-308737 A（大正製薬株式会社）2002.10.23, 請求項1、 【0021】 & WO 2001/076542 A1 & AU 4683801 A	1-15
A	JP 2005-119996 A（佐藤製薬株式会社）2005.05.12, 請求項1、 【0019】（ファミリーなし）	1-15

☒ 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

2 1 . 1 0 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

2 9 . 1 0 . 2 0 1 3

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100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

八次 大二朗

電話番号 03-3581-1101 内線 3421

4 D

4 7 6 6

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2-62818 A (相川 勝義) 1990.03.02, 請求項1、第2頁右上欄 第9-11行 (ファミリーなし)	1-15
A	JP 9-77640 A (ライオン株式会社) 1997.03.25, 請求項1、 【0007】、【0016】 (ファミリーなし)	1-15
A	JP 2004-505906 A (フアーマシア アクチエボラグ) 2004.02.26, 請求項1, 4-27 & US 7442369 B1 & EP 1307181 A1 & WO 2002/011698 A1 & CN 1450890 A	1-15
A	JP 2011-6485 A (ジヤンセン・フアーマシユーチカ・ナームローゼ・ フエンノートシヤツプ) 2011.01.13, 請求項1, 9, 11-14、 【0025】 & US 2009/0191266 A1 & EP 1649851 A2 & WO 2000/059477 A1 & CN 1345233 A	1-15



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104487048 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 01

(21) 申请号	201380039897. 2	A61K 8/73(2006. 01)
(22) 申请日	2013. 07. 25	A61K 9/08(2006. 01)
(30) 优先权数据		A61K 31/513(2006. 01)
	2012-166882 2012. 07. 27 JP	A61K 47/10(2006. 01)
		A61K 47/38(2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日		A61P 17/14(2006. 01)
	2015. 01. 27	A61Q 7/00(2006. 01)
(86) PCT国际申请的申请数据		
	PCT/JP2013/070144 2013. 07. 25	
(87) PCT国际申请的公布数据		
	W02014/017573 JA 2014. 01. 30	
(71) 申请人	大正制药株式会社	
	地址 日本东京都	
(72) 发明人	井田智子 出浦小织	
(74) 专利代理机构	中国专利代理(香港)有限公司	
	司 72001	
	代理人 李志强 杨思捷	
(51) Int. Cl.		
	A61K 8/49(2006. 01)	
	A61K 8/34(2006. 01)	

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称
外用剂组合物

(57) 摘要

在考虑抑制滴挂的含米诺地尔外用剂组合物的过程中,尝试通过使米诺地尔与一般增稠剂混合来设计药用制剂时,发现药用制剂将具有沉淀物或者将混浊并且药用制剂不能获得充分粘度。本发明的含米诺地尔外用剂组合物的特征在于,包含米诺地尔(a)、羟丙基纤维素和羟丙甲纤维素(b)、乙醇(c)和水(d)。所述组合物透明并且使用时感觉良好,并且组合物的滴挂受到抑制。

1. 一种外用剂组合物, 包含 :
 - (a) 米诺地尔,
 - (b) 羟丙基纤维素和羟丙甲纤维素,
 - (c) 乙醇, 和
 - (d) 水。
2. 权利要求 1 的外用剂组合物, 其具有 0.05 至 2.5 w/v% 的羟丙基纤维素含量。
3. 权利要求 1 或 2 的外用剂组合物, 其具有 0.1 至 2 w/v% 的羟丙基纤维素含量。
4. 权利要求 1 至 3 中任一项的外用剂组合物, 其在 25° C 具有 30 至 250 mPa • s 的粘度。
5. 权利要求 1 至 4 中任一项的外用剂组合物, 其进一步包含酸。
6. 权利要求 5 的外用剂组合物, 其中酸是选自柠檬酸、盐酸、乳酸、磷酸、酒石酸和葡萄糖酸的至少一种酸。
7. 权利要求 1 至 6 中任一项的外用剂组合物, 其具有 5.0 至 8.5 的 pH。
8. 权利要求 1 至 7 中任一项的外用剂组合物, 其具有 5.5 至 7.0 的 pH。
9. 权利要求 1 至 8 中任一项的外用剂组合物, 其具有 25 至 70 w/v% 的乙醇含量。
10. 权利要求 1 至 9 中任一项的外用剂组合物, 其具有 50 至 70 w/v% 的乙醇含量。
11. 权利要求 1 至 10 中任一项的外用剂组合物, 其具有 1 至 10 w/v% 的米诺地尔含量。
12. 权利要求 1 至 11 中任一项的外用剂组合物, 其进一步包含多元醇。
13. 权利要求 12 的外用组合物, 其中多元醇是选自 1, 3- 丁二醇、丙二醇、甘油、二丙二醇、聚乙二醇 400 和聚乙二醇 600 的至少一种。
14. 权利要求 12 的外用剂组合物, 其中多元醇是 1, 3- 丁二醇。
15. 权利要求 1 至 14 的外用剂组合物, 其具有凝胶剂、洗剂或溶液剂的剂型。

外用剂组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及含有米诺地尔作为活性成分的外用剂组合物,还涉及透明且粘稠、不会滴挂并具有良好的使用舒适度的含米诺地尔外用剂组合物。

背景技术

[0002] 米诺地尔的化学名是 6-(1- 哌啶基)-2, 4- 嘧啶二胺-3- 氧化物, 已知米诺地尔用作生发剂(见专利文献 1)。当外用时,米诺地尔具有非常好的育发和生发效果。因此,含米诺地尔的生发剂已被广泛接受。目前,可市售获得洗剂形式的含米诺地尔药用制剂。

[0003] 在药用制剂采用洗剂形式的情况下,人们担心在使用期间可能出现滴挂。因此,需要一种不滴挂的含米诺地尔外用剂组合物。但是,实际情况是,尚未提供充分抑制滴挂的米诺地尔产品。附带说明,这里“滴挂”指在外用剂组合物应用于患部比如头皮时,药用溶液从用药部位流下,导致使用舒适感变差的情况。

[0004] 通常,为了提供抑制滴挂的外用剂组合物,可以使用增稠剂。

[0005] 引用文献一览

专利文献

专利文献 1: US 4139619。

[0006] 发明概述

技术问题

在考虑抑制滴挂的含米诺地尔外用剂组合物的过程中,尝试通过使米诺地尔与一般增稠剂混合来设计药用制剂时,发明人已发现此类药用制剂将具有沉淀物或者将混浊并且药用制剂不能获得充分粘度。

[0007] 本发明的目的是提供抑制滴挂的含米诺地尔外用剂组合物,还提供是具有良好的使用舒适度的透明药用制剂的外用剂组合物。

[0008] 解决问题的技术方案

本发明人已进行广泛研究以解决上述问题。结果,他们已发现,包含米诺地尔、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、乙醇和水的外用剂组合物透明且粘稠、不滴挂、在患部适当粘附,并具有良好的使用舒适度。从而在此发现的基础上完成本发明。

[0009] 也就是说,本发明提供:

(1) 一种外用剂组合物,包含:

(a) 米诺地尔,

(b) 羟丙基纤维素和羟丙甲纤维素,

(c) 乙醇,和

(d) 水;

(2) (1) 的外用剂组合物,其具有 0.05 至 2.5 w/v% 的羟丙基纤维素含量;

(3) (1) 或 (2) 的外用剂组合物,其具有 0.1 至 2 w/v% 的羟丙基纤维素含量;

(4) (1) 至 (3) 中任一项的外用剂组合物,其在 25° C 具有 30 至 250 mPa·s 的粘度;

- (5) (1) 至 (4) 中任一项的外用剂组合物,其进一步包含酸;
- (6) (1) 至 (5) 中任一项的外用剂组合物,其中酸是选自柠檬酸、盐酸、乳酸、磷酸、酒石酸和葡糖酸的至少一种酸;
- (7) (1) 至 (6) 中任一项的外用剂组合物,其具有 5.0 至 8.5 的 pH;
- (8) (1) 至 (7) 中任一项的外用剂组合物,其具有 5.5 至 7.0 的 pH;
- (9) (1) 至 (8) 中任一项的外用剂组合物,其具有 25 至 70 w/v% 的乙醇含量;
- (10) (1) 至 (9) 中任一项的外用剂组合物,其具有 50 至 70 w/v% 的乙醇含量;
- (11) (1) 至 (10) 中任一项的外用剂组合物,其具有 1 至 10 w/v% 的米诺地尔含量;
- (12) (1) 至 (11) 中任一项的外用剂组合物,其进一步包含多元醇;
- (13) (12) 的外用剂组合物,其中多元醇是选自 1,3- 丁二醇、丙二醇、甘油、二丙二醇、聚乙二醇 400 和聚乙二醇 600 的至少一种;
- (14) (12) 的外用剂组合物,其中多元醇是 1,3- 丁二醇;且
- (15) (1) 至 (14) 中任一项的外用剂组合物,其具有凝胶剂、洗剂或液体剂的剂型。

[0010] 发明的有益效果

本发明能够提供透明且粘稠、抑制滴挂并具有良好的使用舒适度的含米诺地尔外用剂组合物。

具体实施方式

[0011] 下面将详细描述本发明。

[0012] 作为用于本发明的米诺地尔,可适合使用一般药用品质的米诺地尔。在外用剂组合物中掺入的米诺地尔量范围是 1 至 10 w/v%,优选 3 至 8 w/v%,更优选 5 至 8 w/v%。

[0013] 在本发明的外用剂组合物中,掺入羟丙基纤维素和羟丙甲纤维素作为增稠剂。

[0014] 关于羟丙基纤维素,优选其 2 w/v% 水溶液在 20° C (根据日本药典,第 14 版,第二种方法(旋转粘度计)测量)具有大于 150 mPa·s 且 4,000 mPa·s 以下的粘度。作为使用的羟丙基纤维素,可适合使用一般药用品质的羟丙基纤维素。羟丙基纤维素可以是市售获得的产品。例如,可以使用 NISSO HPC-H (Nippon Soda Co., Ltd.)、NISSO HPC-M (Nippon Soda Co., Ltd.) 等。此外,在本发明的外用剂组合物中,掺入的羟丙基纤维素量的范围优选 0.05 至 2.5 w/v%,更优选 0.1 至 2 w/v%。

[0015] 关于羟丙甲纤维素,优选其 2 w/v% 水溶液在 20° C (根据日本药典,第 14 版,第二种方法(旋转粘度计)测量)具有大于 7,500 mPa·s 且 14,000 mPa·s 以下的粘度。作为使用的羟丙甲纤维素,可适合使用一般药用品质的羟丙甲纤维素。羟丙甲纤维素可以是市售获得的产品。例如,可以使用 METOLOSE 60SH-10000 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) 等。此外,在本发明的外用剂组合物中,掺入的羟丙甲纤维素量的范围优选 0.01 至 1 w/v%,更优选 0.01 至 0.5 w/v%。

[0016] 优选本发明的外用剂组合物的粘度范围在 25° C 是 30 至 250 mPa·s。通过适当选择主要使用的羟丙基纤维素和羟丙甲纤维素的种类和量,可获得具有上述范围内粘度的外用剂组合物。因此,羟丙基纤维素与羟丙甲纤维素之间的含量比无特殊限制。此外,本发明的外用剂组合物必须既包含羟丙基纤维素也包含羟丙甲纤维素。例如,即使不用羟丙甲纤维素而单用羟丙基纤维素达到 30 mPa·s 以上的粘度,也不一定可以减轻滴挂。附带

说明,用振荡粘度计测量本发明外用剂组合物的粘度。在本申请中,用 VISCOMATE VM-100A (Yamaichi Electronics, Inc.) 测定在 25° C 的粘度,根据其操作手册选择条件,比如使用的探头。

[0017] 本发明的外用剂组合物包含羟丙基纤维素和羟丙甲纤维素作为增稠剂。因此,现在可以制备一种透明的具有良好的使用舒适度的含米诺地尔外用剂组合物,它抑制滴挂,而且使用时不引起不良的粘滞或结块。

[0018] 在本发明的外用剂组合物中,可用酸调节 pH。酸的实例包括柠檬酸、盐酸、乳酸、磷酸、酒石酸和葡糖酸。对于每种酸,可适当使用药用品质的产品。此外,本发明外用剂组合物的 pH 范围优选 5 至 8.5,更优选 5.5 至 7。

[0019] 本发明中掺入外用剂组合物的乙醇量范围优选 25 至 70 w/v%。当掺入大量乙醇到外用剂组合物中时,可掺入并且保持组合物透明度的增稠剂受到限制。因此,本发明的含米诺地尔外用剂组合物的突出优点是可掺入 50 w/v% 以上范围的乙醇量来实施本发明。

[0020] 本发明中掺入外用剂组合物的水量范围优选 5 至 30 w/v%。至于使用的乙醇和水,可分别适当使用一般药用品质的产品。

[0021] 本发明的外用剂组合物可包含多元醇。可使用的多元醇实例包括 1,3-丁二醇、丙二醇、甘油、二丙二醇、聚乙二醇 400 和聚乙二醇 600。具体来讲,优选 1,3-丁二醇。掺入的多元醇的量范围优选外用剂组合物的 1 至 30 w/v%,更优选外用剂组合物的 5 至 20 w/v%。至于使用的多元醇,可适当使用一般药用品质的产品。

[0022] 本发明的含米诺地尔外用剂组合物的剂型无特殊限制。剂型优选凝胶剂、洗剂或液体剂。

[0023] 另外,可任选掺入本发明的外用剂组合物的组分包括选自薄荷醇、醋酸生育酚、盐酸吡哆醇和泛酰乙基醚的组分(下文称为“任选组分”)。它的掺入量无特殊限制,可根据使用舒适度、米诺地尔稳定性等来决定。至于使用的各任选组分,可适当使用一般药用品质的产品。

[0024] 在本发明的外用剂组合物中,除了上述组分以外,在不影响本发明有益效果的情况下,可掺入通常用于外用剂的各种组分。它们的实例包括通常使用的组分,比如赋形剂、生发组分(6-苄基氨基嘌呤、腺苷、十五烷酸甘油酯、何首乌、竹节参等)、血管扩张剂(卡普氯铵、烟酸苄酯、当药提取物、人参(Panax schinseng)提取物、辣椒酊等)、抗组胺药(盐酸苯海拉明、盐酸氮异丙嗪等)、抗炎剂(愈创蓝油烃等)、角质软化药(尿素、水杨酸等)、消毒剂(葡糖酸氯己定、异丙基甲酚、季铵盐、吡罗克酮乙醇胺等)、增湿剂(透明质酸或其盐、硫酸软骨素等)、各种动物和植物的提取物(东北红豆杉(Taxus cuspidata)、丹皮、甘草、元宝草、乌头、枇杷、茵陈蒿、紫草、当归、番红花、栀子、迷迭香、鼠尾草、云木香根、马兜铃根、蛇麻草、胎盘等)、维生素(乙酸视黄醇、抗坏血酸、硝酸硫胺、氰钴胺素、生物素等)、抗氧化剂(二丁基羟基甲苯、焦亚硫酸钠、生育酚、依地酸钠、抗坏血酸、没食子酸异丙酯等)、增溶剂(己二酸二异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯、各种植物油、各种动物油、烃等)、代谢活化物(泛醇等)、粘合剂、香料、清新剂(薄荷油、樟脑等)和颜料。

[0025] 为了制备本发明的外用剂组合物,例如,用纯水或乙醇使羟丙基纤维素或羟丙甲纤维素溶胀,然后向其内添加米诺地尔,进一步将上述组分掺入其中以制备组合物。当所得外用剂组合物具有低粘度时,可将其提供为液体剂或洗剂。在高粘度的情况下,将其提供为

凝胶剂。

[0026] 由此所得的本发明外用剂组合物可用作头发剂、用于皮肤施用的药用制剂等。

[0027] 下面,将给出测试实施例、实施例和比较实施例以进一步详细描述本发明。但是,本发明不限于这些实施例等。

[0028] 测试实施例 1 (增稠剂变化的影响)

根据以下表 1 显示的配方,将组分称重。使每种增稠剂在水、乙醇或 1,3-丁二醇中分散和溶胀,然后将二丁基羟基甲苯、米诺地尔和磷酸加入其中,再加入其余的乙醇和纯水以得到 100mL 总体积,以分别提供参考实施例 1 至 11 的药用制剂。肉眼观察提供的药用制剂的外观并根据以下标准评价。结果显示于表 2。

[0029] [标准]

外观

○: 看不到沉淀物形成、变混浊或分离。

[0030] ×: 看到沉淀物形成、变混浊或分离。

[0031] [表 1]

	参考 实施例 1	参考 实施例 2	参考 实施例 3	参考 实施例 4	参考 实施例 5	参考 实施例 6	参考 实施例 7	参考 实施例 8	参考 实施例 9	参考 实施例 10	参考 实施例 11
米诺地尔	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g
磷酸	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g
增稠剂	1.2g										
羟丙基纤维素		1g									
羟丙甲纤维素			1g								
羧基乙烯基聚合物				0.3g							
黄原胶					1g						
羟乙基纤维素						1g					
聚乙烯醇(部分皂化)							1g				
甲基丙烯酸-马来酸酐共聚物								1g			
羧甲基纤维素钠									1g		
果胶										1g	
乙基纤维素 100											0.2g
聚乙烯吡咯烷酮 K90											1g
二丁基羟基甲苯	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g
1,3-丁二醇	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g
乙醇(95)	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g
纯水	总计 100mL	总计 100mL	总计 100mL	总计 100mL	总计 100mL	总计 100mL	总计 100mL	总计 100mL	总计 100mL	总计 100mL	总计 100mL

[表 2]

	外观
参考实施例 1	○
参考实施例 2	○
比较实施例 3	×
比较实施例 4	×
比较实施例 5	×
比较实施例 6	×
比较实施例 7	×
参考实施例 8	×
参考实施例 9	×
参考实施例 10	○
参考实施例 11	○

以上结果显示,分别使用羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、乙基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮的参考实施例 1、2、10 和 11 的药用制剂不形成沉淀物或变混浊。但是,关于分别使用羧基乙基聚合物、黄原胶、羟乙基纤维素、聚乙烯醇、甲基乙烯基醚-马来酸酐共聚物、羧甲基纤维素钠或果胶的参考实施例 3 至 9 的药用制剂,在制备期间发生沉淀物的形成、变混浊等,且难以制备具有透明外观的药用制剂。

[0032] 根据下文表 3 和 4 显示的配方,将组分称重。使每种增稠剂在水、乙醇或多元醇中分散并溶胀,然后向其内添加米诺地尔和酸,再加入其余的乙醇和纯水以达到总量 100 mL,以提供实施例 1 至 11 和比较实施例 1 至 10 的药用制剂。将提供的药用制剂各自放在玻璃瓶中。

[0033] [表 3]

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11
米诺地尔	5g	5g	5g	5g	5g	5g	3g	8g	5g	3g	5g
磷酸	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	—	—	0.847g	0.339g	0.847g
柠檬酸	—	—	—	—	—	—	0.2g	—	—	—	—
乳酸	—	—	—	—	—	—	—	2g	—	—	—
羟丙基纤维素(HPC-M)	0.5g	0.8g	0.1g	1.0g	2g	2g	0.8g	0.8g	0.8g	2g	0.8g
羟丙甲纤维素(METOLLOSE 60SH-10000)	0.5g	0.2g	0.5g	0.2g	0.01g	0.3g	0.2g	0.2g	0.2g	0.01g	0.2g
1,3-丁二醇	10g	10g	10g	10g	10g	10g	8g	—	10g	7g	—
丙二醇	—	—	—	—	—	—	—	10g	—	—	—
乙醇(95)	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	50g	70g	60g
纯水	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL
pH	6.13	6.13	6.12	6.15	6.16	6.13	6.47	5.95	5.82	6.47	5.86
粘度	60.4mPa·s	47.0mPa·s	30.8mPa·s	58.7mPa·s	124mPa·s	214mPa·s	40.5mPa·s	44.9mPa·s	49.1mPa·s	100mPa·s	41.7mPa·s

[表 4]

	比较 实施例 1	比较 实施例 2	比较 实施例 3	比较 实施例 4	比较 实施例 5	比较 实施例 6	比较 实施例 7	比较 实施例 8	比较 实施例 9	比较 实施例 10
米诺地尔	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g
磷酸	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g	0.847g
羟丙基纤维素(HPC-M)	0.1g	0.5g	1g	5g	—	—	—	—	0.5g	0.5g
羟丙甲纤维素(METOLLOSE 60SH-10000)	—	—	—	—	0.05g	0.1g	0.5g	1g	—	—
乙基纤维素 100	—	—	—	—	—	—	—	—	1g	—
聚乙烯吡咯烷酮 K90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1g
1,3-丁二醇	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g
乙醇(95)	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g
纯水	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL	总计100mL
pH	6.13	6.13	6.14	6.20	6.08	6.11	6.11	6.07	6.05	6.11
粘度	4.43mPa·s	14.6mPa·s	38.3mPa·s	600mPa·s	4.14mPa·s	5.47mPa·s	28.7mPa·s	90.3mPa·s	39.8mPa·s	30.9mPa·s

测试实施例 2 (滴挂测试)

将酒精试纸以 20° 角度置于平板上,将实施例 1 至 6 和 11 和比较实施例 1 至 10 的药用制剂各 100 μL 以 90° 角度流出到酒精试纸上。30 秒后,测量酒精试纸上的滴挂距离,并根据以下评价标准进行评价。

[0034] [评价标准]

○: 30 秒后滴挂距离是 50 mm 以下。

[0035] ×: 30 秒后滴挂距离大于 50 mm。

[0036] 测试实施例 3 (使用舒适度测试)

由三名专家评价药用制剂的使用舒适度。通过以下评分方法进行感官评价测试:将实施例 1 至 6 和 11 以及比较实施例 1 至 10 的药用制剂涂在三名专家的上臂内侧,每名专家评价制剂的“粘滞”、“结块”和“展开”。附带说明,“结块”在本文指将外用剂组合物涂在头皮上时或之后组合物呈现白色粉状团块的现象。作为评价方法,每个评价项目设有 1 至 5 的五个等级,专家给出 1 至 5 中任一个。根据以下评价标准进行评价。

[0037] [评价项目]

1) 粘滞

感觉不到粘滞 :5 分

感觉轻微粘滞 :4 分

感觉粘滞 :3 分

感觉较强粘滞 :2 分

感觉十分粘滞 :1 分

2) 结块

无结块 :5 分

出现结块 (轻微结块) :4 分

出现结块 (有些结块) :3 分

出现结块 (较明显结块) :2 分

出现结块 (明显结块) :1 分

3) 展开

容易展开 (非常容易) :5 分

容易展开 (容易) :4 分

容易展开 (较容易) :3 分

难展开 (较难) :2 分

难展开 (非常难) :1 分

[评价标准]

○ : 每项评价的平均分为 3.5 以上。

[0038] × : 每项评价的平均分小于 3.5。

[0039] 表 5 显示实施例 1 至 6 和 11 以及比较实施例 1 至 10 的滴挂测试和使用舒适度测试结果及其总体评价。

[0040] [表 5]

	滴挂测试	使用舒适度测试			总体评价
		粘滞	结块	展开	
实施例 1	○	○	○	○	○
实施例 2	○	○	○	○	○
实施例 3	○	○	○	○	○
实施例 4	○	○	○	○	○
实施例 5	○	○	○	○	○
实施例 6	○	○	○	○	○
实施例 11	○	○	○	○	○
比较实施例 1	×	○	○	○	×
比较实施例 2	×	○	○	○	×
比较实施例 3	×	○	○	○	×
比较实施例 4	○	×	×	×	×
比较实施例 5	×	○	○	○	×
比较实施例 6	×	○	○	○	×
比较实施例 7	×	○	○	○	×
比较实施例 8	○	×	×	○	×
比较实施例 9	×	○	○	○	×
比较实施例 10	×	○	○	○	×

测试实施例 2 和 3 的结果显示,各自单独使用羟丙基纤维素或羟丙甲纤维素作为增稠剂不能获得在滴挂和使用舒适度方面都令人满意的含米诺地尔外用剂组合物;但是,联合掺入羟丙基纤维素和羟丙甲纤维素可制备防止滴挂、不引起粘滞和结块、容易展开并且具有良好的使用舒适度的药用制剂。而且显示,与含有等量增稠剂的比较实施例 3 相比,在实施例 1 和 2 中有效地抑制滴挂。此外,显示在实施例 3 中有效抑制滴挂,尽管粘度低于比较实施例 3。另外,显示实施例 1 和 2 的制剂在通过不出现粘滞和结块评价的使用舒适度方面优于含有等量增稠剂的比较实施例 8。

[0041] 工业适用性

根据本发明,可提供抑制滴挂且具有良好的使用舒适度的含米诺地尔外用剂组合物。