

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6246660号
(P6246660)

(45) 発行日 平成29年12月13日(2017.12.13)

(24) 登録日 平成29年11月24日(2017.11.24)

(51) Int.Cl.

F 1

| | | | | |
|----------------|-------------|------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 K | 8/49 | (2006.01) | A 6 1 K | 8/49 |
| A 6 1 K | 8/34 | (2006.01) | A 6 1 K | 8/34 |
| A 6 1 K | 8/04 | (2006.01) | A 6 1 K | 8/04 |
| A 6 1 Q | 5/02 | (2006.01) | A 6 1 Q | 5/02 |
| A 6 1 Q | 5/00 | (2006.01) | A 6 1 Q | 5/00 |

請求項の数 2 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-104928 (P2014-104928)
 (22) 出願日 平成26年5月21日(2014.5.21)
 (62) 分割の表示 特願2013-189720 (P2013-189720)
 の分割
 原出願日 平成25年9月12日(2013.9.12)
 (65) 公開番号 特開2015-54857 (P2015-54857A)
 (43) 公開日 平成27年3月23日(2015.3.23)
 審査請求日 平成28年8月8日(2016.8.8)

(73) 特許権者 000181147
 持田製薬株式会社
 東京都新宿区四谷1丁目7番地
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100149010
 弁理士 星川 亮
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁
 (72) 発明者 久保田 裕一
 東京都新宿区市谷本村町2番12号 持田
 ヘルスケア株式会社 内
 (72) 発明者 高倉 淳
 東京都新宿区四谷一丁目7番地 株式会社
 テクノネット 内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ミコナゾール硝酸塩含有溶液製剤の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ミコナゾール硝酸塩をプロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つを含む液に分散させて分散体を得ること、

得られた分散体を混合槽に投入することを含み、

シャンプー、リンス、リンスインシャンプー、コンディショナー、トリートメント、液体石鹸および泡石鹸からなる群より選択されるミコナゾール硝酸塩製剤の製造に用いる、

ここで、ミコナゾール硝酸塩製剤は、プロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つを、ミコナゾール硝酸塩製剤の全質量に基づいて0.1~5.0質量%含有する、

ミコナゾール硝酸塩の混合槽への付着、混合槽でのミコナゾール硝酸塩の混合に使用する羽根への付着、混合槽でのミコナゾール硝酸塩の飛散および混合槽でミコナゾール硝酸塩がダマになることから選択される少なくとも一つを防止する方法。

【請求項2】

混合槽が金属製である、請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つを含む溶液にミコナゾール硝酸塩を添加し、攪拌することで分散体を予め

調製しておく工程を含む、ミコナゾール硝酸塩製剤の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ミコナゾール硝酸塩は抗真菌活性を有していることから、医薬品、医薬部外品または化粧品（本願明細書中で「製剤」という場合がある。）の有効成分として用いることが知られている。

【0003】

例えば、特許文献1～3には、ミコナゾール硝酸塩を配合したふけ防止剤が開示されている。特許文献4には、ミコナゾール硝酸塩を配合した水虫またはたむしの治療剤が開示されている。特許文献5には、ミコナゾール硝酸塩を配合した外耳炎の治療に適した点耳クリーム剤が開示されている。

10

【0004】

ミコナゾール硝酸塩は結晶性の粉体であり、水をはじめとして各種溶媒に難溶性である（非特許文献1）。このため、ミコナゾール硝酸塩を均質に含む安定なミコナゾール硝酸塩製剤の製造において、配合成分の種類や量（本明細書中で「処方」という場合がある。）を決めることは困難である。特に、人体に使用する製剤においては、使用できる成分が限られているため、限られた中から処方を決定することはより困難である。

【0005】

ミコナゾール硝酸塩製剤の処方を工夫することで、結晶の析出抑制や経時安定性を実現する技術が複数知られている。例えば、特許文献2、3には、ミコナゾール硝酸塩はカチオン界面活性剤を含む基剤において極めて溶解性が悪く、溶解させた後に乳化させたとしても結晶が析出するところ、アシル化加水分解コラーゲンまたはクエン酸ナトリウムを配合することにより、カチオン界面活性剤を含む基剤においてミコナゾール硝酸塩の結晶析出を抑制できることが記載されている。

20

【0006】

また、ミコナゾール硝酸塩製剤の製造工程については、例えば、特許文献4～6の製法が知られている。

【0007】

特許文献4の[0030]には、油成分（必要な場合には適宜ポリオールを加えることができる）を加温し、更に抗真菌剤を加え油相とし、水相に油相を添加し、更に精製水を加えて均一になるまで攪拌した後、攪拌しながら室温まで冷却することで、抗真菌剤含有/Wエマルションを得ることが記載されている。そして、特許文献4の実施例6には、抗真菌剤としてミコナゾール硝酸塩を用い、ポリオールとしてプロピレングリコールを用いることが記載されていて、中鎖脂肪酸トリグリセリド、プロピレングリコール等を含む油成分を70 に加温し、硝酸ミコナゾール、塩酸ジブカインおよび1-メントールを溶解して油相とし、別途調製した水相に添加・攪拌しクリーム剤が得られていて、得られた抗真菌剤含有/Wエマルションは、水虫またはたむしの治療に用いられる。

30

【0008】

特許文献5の[0012]には、流動性油状物質および非イオン界面活性剤の各1種または2種以上を混合し、これに、約70～80 に加温しながら、抗菌剤、抗真菌剤およびステロイド剤を溶解、分散し活性成分混合液を得ること、一方、カルボキシビニルポリマー水溶液に水溶性塩基物質および多価アルコール類、精製水等を加え、混合攪拌して均一なゲルとしたのち、約70～80 に加温すること、さらに、このゲルに、活性成分混合液を加えて乳化し、均一に混合したのち、冷却してクリーム剤とすることが記載されている。特許文献5の実施例1には、抗真菌剤として硝酸ミコナゾールを用いること、多価アルコール類としてプロピレングリコールを用いることが記載されている。得られたクリーム剤は、外耳炎の治療に用いられる。

40

【0009】

特許文献6には、難水溶性医療用有機化合物を、生理学的に許容される塩および生理学的に許容されるポリオールと混合して、有機化合物を湿式粉碎することで、難水溶性医療

50

用有機化合物微粒子を製造することが記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】特開平8-3042号

【特許文献2】特開2011-32212号

【特許文献3】特開2011-32213号

【特許文献4】特開2008-19197号

【特許文献5】特開平10-109928号

【特許文献6】WO2008 / 126797A1

10

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】日本薬局方第14版 第一部医薬品各条 P.501「ミコナゾール硝酸塩」

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明者らは、市場への大規模な流通に供する大容量製造における、具体的な製造工程を検討する中で、ミコナゾール硝酸塩製剤の大容量製造においては、大容量製造に使用する金属製の混合槽の内側や混合に使用する羽根等にミコナゾール硝酸塩が付着したり、あるいは、混合槽からミコナゾール硝酸塩が飛散したりするといった問題があることに気が、それにより生じる課題を見出した。

20

【0013】

具体的には、ミコナゾール硝酸塩製剤の大容量製造には各成分の混合にステンレスなどの金属製の混合槽を用いるが、この混合に用いる混合槽の内側や混合用の羽根等にミコナゾール硝酸塩の粉体が付着したり、あるいは、混合槽からミコナゾール硝酸塩の粉体が飛散したりする場合がある。ミコナゾール硝酸塩が飛散すると、最終製剤を一定濃度にする事ができない、同じ工場内で製造している他の製品に混入してしまう、ミコナゾール硝酸塩は製造に従事する人への曝露をできるだけ抑制したいところであるが、逆に曝露量が多くなる、といった課題がある。また、混合槽の壁や混合に用いる羽根等にミコナゾール硝酸塩が付着すると、最終製剤を一定濃度にする事ができない、ミコナゾール硝酸塩が

30

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、ミコナゾール硝酸塩製剤の製造工程において、ミコナゾール硝酸塩をプロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つを含む溶液に添加して、攪拌することで分散体を予め調製し、この分散体を金属製の混合槽で界面活性剤および水を含む成分と混合することにより、混合槽の内側や混合用の羽根等にミコナゾール硝酸塩の粉体が付着したり、あるいは、混合槽からミコナゾール硝酸塩の粉体が飛散したりするのを十分に防

40

【0015】

すなわち、本発明は、以下に示す、ミコナゾール硝酸塩製剤の製造方法を提供する。

(1) ミコナゾール硝酸塩をプロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つを含む第1の溶液に分散させた分散体を、金属製の混合槽で界面活性剤および水を含む成分と混合して、ミコナゾール硝酸塩製剤を製造することを、ミコナゾール硝酸塩製剤の製造方法。

(2) 前記ミコナゾール硝酸塩製剤が、ミコナゾール硝酸塩製剤の全質量を基準にして、アニオン界面活性剤1.0~30.0質量%またはカチオン界面活性剤0.1~20.0質量%、および水50~90質量%を含む、上記(1)に記載の製造方法。

50

(3) 前記分散体が、分散体の全質量を基準にして1.0～50.0質量%のミコナゾール硝酸塩を分散したものである、上記(1)または(2)に記載の製造方法。

(4) 前記分散体が、分散体の全質量を基準にして2.0～30.0質量%のミコナゾール硝酸塩を分散したものである、上記(1)～(3)のいずれかに記載の製造方法。

(5) 前記分散体が、分散体の全質量を基準にして、プロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つを合計55.0～96.0質量%分散したものである、上記(1)～(4)のいずれかに記載の製造方法。

(6) 前記第1の溶液が、第1の溶液の全質量を基準にして、60質量%以上のプロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つを含む水溶液である、上記(1)～(5)のいずれかに記載の製造方法。

10

(7) 前記第1の溶液が、第1の溶液の全質量を基準にして、70質量%以上のプロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つを含む水溶液である、上記(1)～(6)のいずれかに記載の製造方法。

(8) 前記分散体が、(i)(a)前記第1の溶液にミコナゾール硝酸塩を添加し第2の溶液を得る工程、(b)ミコナゾール硝酸塩に前記第1の溶液を添加し第2の溶液を得る工程、または(c)ミコナゾール硝酸塩と前記第1の溶液とを同時に合わせて第2の溶液を得る工程と、その後の(ii)当該第2の溶液を攪拌する工程を含む方法により得られたものである、上記(1)～(7)のいずれかに記載の製造方法。

(9) 前記工程(i)を前記第1の溶液を加温しないで行う、上記(8)に記載の製造方法。

20

(10) 前記分散体と界面活性剤および水を含む成分との混合が、分散体を複数回に分けて混合槽に投入することにより行われる、上記(1)～(9)のいずれかに記載の製造方法。

(11) 前記分散体と界面活性剤および水を含む成分との混合が、界面活性剤および水を含む成分を複数回に分けて混合槽に投入することにより行われる、上記(1)～(10)のいずれかに記載の製造方法。

(12) 前記分散体と界面活性剤および水を含む成分との混合が、50～100 の範囲の温度で加温することにより行われる、上記(1)～(11)のいずれかに記載の製造方法。

(13) 前記金属製の混合槽が、ステンレス製である、上記(1)～(12)のいずれかに記載の製造方法。

30

(14) 前記金属製の混合槽が、1000 L以上の大きさである、上記(1)～(13)のいずれかに記載の製造方法。

(15) 前記分散体と界面活性剤および水を含む成分との混合後に、さらに、分散体と界面活性剤および水を含む成分の混合物を5～50 の範囲の温度まで冷却することを含む、上記(1)～(14)のいずれかに記載の製造方法。

(16) 前記製剤が、シャンプー、リンス、リンスインシャンプー、コンディショナー、トリートメント、液体石鹸または泡石鹸である、上記(1)～(15)のいずれか1項に記載の製造方法。

【発明の効果】

【0016】

40

本発明は、ミコナゾール硝酸塩製剤の製造方法を提供する。本発明の好ましい態様の製造方法によれば、ミコナゾール硝酸塩製剤の製造において、金属製の混合槽の内側や混合用の羽根等にミコナゾール硝酸塩の粉体が付着したり、あるいは、混合槽からミコナゾール硝酸塩の粉体が飛散したりするのを十分に防ぐことができる。また、上記の付着や飛散を防ぐことにより、ミコナゾール硝酸塩製剤を一定濃度にする事ができる、均質な溶解や析出の抑制ができる、同じ工場で製造している他の製品への混入を防ぐことができる、または、製造に従事する人への曝露量を減らすことができる。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】実施例1で確認した、ミコナゾール硝酸塩のステンレス製容器への付着を示した

50

図である。

【図2】実施例2で確認した、ミコナゾール硝酸塩を添加する溶液をプロピレングリコールとした場合と、アニオン界面活性剤とした場合のステンレス製容器への付着を比較した図である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

以下、本発明について詳細に説明する。

【0019】

1. ミコナゾール硝酸塩製剤

「ミコナゾール硝酸塩製剤」は、ミコナゾール硝酸塩を有効成分として含有する医薬部外品または化粧品を意味する。本発明におけるミコナゾール硝酸塩製剤は溶液製剤であり、「ミコナゾール硝酸塩含有溶液製剤」ともいうことができる。本発明における「ミコナゾール硝酸塩製剤」は、シャンプー、リンス、リンスインシャンプー、コンディショナー、トリートメント、ヘアクリーム、ヘアトニック、ヘアリキッド、ヘアムース、液体石鹸、泡石鹸等の形態をとり得る。なお、本発明における好ましい形態は、シャンプー、リンス、リンスインシャンプー、コンディショナー、トリートメント、液体石鹸、泡石鹸であり、より好ましい形態は、シャンプー、リンスインシャンプー、液体石鹸、泡石鹸である。

【0020】

ミコナゾール硝酸塩製剤は、製剤の全質量に基づいて、例えば0.1~2.0質量%、好ましくは0.1~1.0質量%、より好ましくは0.2~0.8質量%、特にシャンプー、リンスインシャンプー、液体石鹸または泡石鹸で好ましくは0.75質量%の濃度でミコナゾール硝酸塩を含有し得る。

【0021】

本発明で製造されるミコナゾール硝酸塩製剤は、ミコナゾール硝酸塩の他にプロピレングリコールおよび/またはブチレングリコール、界面活性剤および水を含む。

【0022】

本発明の「プロピレングリコール」は、1,2-プロパンジオールのことでもあり、「ブチレングリコール」は、1,3-ブタンジオールまたは - ブチレングリコールのことでもある。ミコナゾール硝酸塩製剤は、製剤の全質量に基づいて、例えばプロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つを、例えば0.1~20.0質量%、好ましくは1.0~15.0質量%、より好ましくは2.0~10.0質量%の濃度（総量）で含有し得る。プロピレングリコールのみの場合は、例えば、0.1~15.0質量%、好ましくは1.0~10.0質量%、より好ましくは2.0~9.0質量%含有し得る。

【0023】

本発明の「界面活性剤」は、例えば、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、ノニオン界面活性剤が挙げられ、これらの界面活性剤を用途に応じて適宜選択して配合し得る。好ましい態様のミコナゾール硝酸塩製剤においては、アニオン界面活性剤であれば、ミコナゾール硝酸塩製剤の全質量に対して、例えば1.0~30.0質量%、好ましくは2.0~25.0質量%、より好ましくは5.0~20.0質量%の濃度で含有し、カチオン界面活性剤であれば、ミコナゾール硝酸塩製剤の全質量に対して、例えば0.1~20.0質量%、好ましくは0.5~7.0質量%の濃度で含有し得る。界面活性剤の種類としてより好ましい態様は、アニオン界面活性剤またはカチオン界面活性剤を含有するミコナゾール硝酸塩製剤であり、更に好ましい態様は、アニオン界面活性剤を含有するミコナゾール硝酸塩製剤である。また、アニオン界面活性剤またはカチオン界面活性剤を含有するミコナゾール硝酸塩製剤に、両性界面活性剤および/またはノニオン界面活性剤を適宜追加配合することも好ましい。なお、界面活性剤は、例えば水で30質量%などに希釈されて市販されている場合があるが、本明細書において界面活性剤の配合量および配合割合は、希釈割合を記載していない場合は界面活性剤の純分を示し、希釈割合が記載されている場合は、特に記載がない限り希釈は水で行われたものとして希釈された界面活性剤の配合量を示す。

10

20

30

40

50

アニオン界面活性剤としては、たとえば、脂肪酸塩、アルキル硫酸エステル塩、モノアルキルリン酸エステル塩、アルキルエーテル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム等のポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル酢酸塩、高級脂肪酸アルカノールアミド硫酸エステル塩、アシルイセチオン酸塩、アルキルスルホコハク酸塩、 α -オレフィンスルホン酸塩、アルキルエーテルカルボン酸塩、アシル乳酸塩、N-アシルサルコシン塩、N-アシルグルタミン酸塩、N-アシルメチルアラニン塩、N-アシルメチルタウリン塩、N-アシルアスパラギン酸塩などが挙げられる。これらのうち、低刺激性のアニオン界面活性剤としては、ヤシ油脂肪酸アシルグルタミン酸ナトリウムなどのN-アシルグルタミン酸塩、ラウロイルメチル- α -アラニンナトリウム、ヤシ油脂肪酸メチルアラニンナトリウムなどのN-アシルメチルアラニン塩、ヤシ油脂肪酸メチルタウリンナトリウム、ラウロイルメチルタウリンナトリウムなどのN-アシルメチルタウリン塩、ラウロイルサルコシンナトリウム、ヤシ油脂肪酸サルコシンナトリウムなどのN-アシルサルコシン塩、ラウロイルアスパラギン酸ナトリウムなどのN-アシルアスパラギン酸塩などが挙げられる。製剤の皮膚への刺激性および使用感の観点から、低刺激性の成分を使用する場合は、これらの低刺激性のアニオン界面活性剤を使用することが好ましく、ラウロイルメチル- α -アラニンナトリウムまたはヤシ油脂肪酸メチルタウリンナトリウムがより好ましい。

10

カチオン界面活性剤としては、塩化アルキルトリメチルアンモニウム、塩化セチルトリメチルアンモニウム、塩化ジココイルジメチルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化セチルトリメチルアンモニウム、塩化ベヘニルトリメチルアンモニウム、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム、臭化ステアリルトリメチルアンモニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、臭化ラウリルトリメチルアンモニウム、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム、セチルトリメチルアンモニウムサッカリン、ステアリルトリメチルアンモニウムサッカリン、塩化ジココイルジメチルアンモニウム、塩化イソステアリルラウリルジメチルアンモニウム等の第4級アンモニウム塩、ステアリン酸ジエチルアミノエチルアミド、ステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド等の脂肪酸アミドアミン塩、ジ-2-エチルヘキシルアミン、ジメチルステアリルアミン、トリラウリルアミン等のアルキルアミン塩等が挙げられ、頭皮、頭髮または皮膚に使用できるカチオン界面活性剤であれば特に限定されない。その他、カチオン界面活性剤として、医薬部外品原料規格2006に収載されているもののうち、頭皮、頭髮または皮膚に通常使用されるカチオン界面活性剤も適宜用いることができる。本発明の製剤では、これらの2種以上を含ませることもできる。これらのなかでも、アルキルトリメチルアンモニウム塩、脂肪酸アミドアミン塩が好ましく、具体的には、塩化アルキルトリメチルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、ステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム、塩化ジココイルジメチルアンモニウムが好ましい。

20

30

本発明の「水」は、医薬部外品または化粧品に使用できる水であれば特に限定されない。たとえば、日本薬局方の分類の中では常水、精製水、滅菌精製水が使用でき、好ましくは精製水を使用する。また、日本薬局方の精製水も含まれるが、不純物を含まないまたはほとんど含まない純水を使用することもできる。本発明の水は、ミコナゾール硝酸塩製剤の全質量に対して、好ましくは50質量%以上、より好ましくは55質量%以上であり、例えば50~90質量%が好ましく、より好ましくは55~85質量%である。アニオン界面活性剤を含む製剤においては、好ましくは55質量%以上、より好ましくは60質量%以上、特にシャンプー、リンスインシャンプー、液体石鹸で好ましくは55~85質量%、より好ましくは60~80質量%、泡石鹸で好ましくは65~85質量%、カチオン界面活性剤を含む製剤において好ましくは55質量%以上、より好ましくは60質量%以上、特にリンス、コンディショナーまたはトリートメントで好ましくは60~90質量%、より好ましくは65~85質量%の割合で水を含み得る。なお、ここでいう水の含有割合は、使用する界面活性剤の原料に含まれる水も含んだ割合である。

40

本発明の好ましい態様のミコナゾール硝酸塩製剤は、ミコナゾール硝酸塩、界面活性剤、プロピレングリコールおよび/またはブチレングリコール、および水の他にも、医薬品、医薬部外品または化粧品の分野で一般に用いられる他の成分を含有し得る。「他の成分」としては、他の有効成分（例えば、他の抗真菌剤や抗細菌剤など）、保湿剤、油脂類、高級アルコール類、pH調整剤、香料、色素、紫外線吸収剤などが挙げられ、これらの他の成分を用途に応じて適宜選択して配合し得る。

また、日本薬局方においてミコナゾール硝酸塩が溶けやすいとされているN,N-ジメチルホルムアミドは配合しない方が好ましい。また、一般に溶剤として使用されている成分であるギ酸、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、酢酸エチル、ヘキサン、アセトニトリル、ジエチルエーテルも配合しない方が好ましい。

10

【0025】

ミコナゾール硝酸塩製剤は、優れた抗真菌作用を発揮し得る。好ましくは、ミコナゾール硝酸塩製剤は、ふけ防止効果、かゆみ防止効果、汗臭防止効果、体臭防止効果、にきび防止効果、皮膚の清浄効果および皮膚の殺菌効果から選択される少なくとも1つの効果を有する。

【0026】

2. ミコナゾール硝酸塩製剤の製造方法

本発明は、ミコナゾール硝酸塩をプロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つを含む第1の溶液に分散させた分散体を、金属製の混合槽で界面活性剤および水を含む成分と混合して、ミコナゾール硝酸塩製剤を製造することを含む、ミコナゾール硝酸塩製剤の製造方法（以下、「本発明の製造方法」）を提供する。

20

「プロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つ」は、好ましくは、プロピレングリコールまたはブチレングリコールであり、より好ましくはプロピレングリコールである。

本発明の別のいくつかの態様では、「プロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つ」は、ブチレングリコールである。

本発明のさらに別のいくつかの態様では、「プロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つ」は、プロピレングリコールおよびブチレングリコールである。

30

【0027】

本発明の製造方法では、まず、ミコナゾール硝酸塩を第1の溶液に分散させた分散体を得る。具体的には、(i)(a)第1の溶液にミコナゾール硝酸塩を添加し第2の溶液を得る工程、(b)ミコナゾール硝酸塩に第1の溶液を添加し第2の溶液を得る工程、または(c)ミコナゾール硝酸塩と第1の溶液とを同時に合わせて第2の溶液を得る工程と、その後の(ii)第2の溶液を攪拌する工程を含む方法により分散体を得る。

分散体の調製に用いる容器や槽は、調製する分散体の量に応じて選択され、特に限定されるものではないが、通常は混合槽に添加する分散体の量により選択される。混合槽への分散体の添加を手で行う場合の分散体の調製に用いる容器は、たとえば10~50L、好ましくは20~40Lの金属製、好ましくはステンレス製のバットにおいて行い得る。ポンプを介して吸引することで溶解槽から混合槽に溶液を輸送できる設備がある場合や、1回の製造で調製するミコナゾール硝酸塩製剤の量が多く5000L以上の混合槽を使用する場合は、100L以上、好ましくは200L以上、ただし500L以下の金属製、好ましくはステンレス製の溶解槽において分散体を調製し、混合槽にポンプを介した吸引により輸送し得る。この規模であれば、容器や槽への投下距離から考えて、ミコナゾール硝酸塩添加時に飛散する量は少なく、付着しても容易に手で掻き落とすといった対応が可能である。また、分散体の調製は最終製剤ではないため、第1液で共洗いするといった対応も可能である。

40

【0028】

分散体中のミコナゾール硝酸塩の量は、分散体の全質量を基準にして、例えば、1.0質量%~50.0質量%の量、好ましくは、1.5質量%~45.0質量%の量、より好ましくは、2.0

50

質量%～30.0質量%の量であり、ミコナゾール硝酸塩がシャンプー、リンスインシャンプー、液体石鹸または泡石鹸の場合は、例えば、2.0質量%～50.0質量%の量、好ましくは3.0質量%～45.0質量%の量、より好ましくは4.0質量%～30.0質量%の量であり、ミコナゾール硝酸塩がリンス、コンディショナーまたはトリートメントの場合は、例えば、1.0質量%～50.0質量%の量、好ましくは1.5質量%～30.0質量%の量、より好ましくは2.0質量%～20.0質量%の量である。本発明のいくつかの態様では、分散体を得るのに用いる第1の溶液は、プロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つと、水と、必要に応じて、ミコナゾール硝酸塩製剤に配合する成分とを混合することにより得る。第1の溶液における、プロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つの割合は高ければ高いほど好ましく、好ましい態様としては、第1の溶液の全質量を基準とすると、プロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つの量（総量）は、例えば、60.0質量%以上であり、好ましくは70.0質量%以上、より好ましくは80.0質量%以上、より好ましくは90.0質量%以上、より好ましくは100.0質量%である。分散体中のプロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つの成分の合計量は、分散体の全質量を基準にして、例えば、50.0質量%～98.0質量%の量、好ましくは、52.0質量%～98.0質量%の量、より好ましくは、55.0質量%～96.0質量%の量である。なお、プロピレングリコールおよびブチレングリコールは、ミコナゾール硝酸塩製剤に含まれる全ての量を分散体を調製する第1液に用いなくてもよく、第1液の調製に供さなかった分を分散体を金属製の混合槽で水および界面活性剤を含む成分と混合する際に添加してもよい。

【0029】

第1の溶液へのミコナゾール硝酸塩の添加、ミコナゾール硝酸塩への第1の溶液への添加、またはミコナゾール硝酸塩と第1の溶液とを同時に合わせることは、第1の溶液を加温して行うことも、加温しないで行うことも可能であるが、第1の溶液を加温しないで行うのが好ましい。「加温しない」とは、第1の溶液の温度が、例えば5～35℃、好ましくは10～33℃、より好ましくは15～30℃、さらに好ましくは18～28℃であることを意味する。

【0030】

また、その後の攪拌時も、第2の溶液を加温して行うことも、加温せずに行うことも可能であるが、第2の溶液を加温しないで行うのが好ましい。ここでいう第2の溶液を「加温しない」とは、第2の溶液の温度が、例えば5～35℃、好ましくは10～33℃、より好ましくは15～30℃、さらに好ましくは18～28℃であることを意味する。

【0031】

上記第1の溶液または第2の溶液を加温する場合、例えば50～100℃の範囲、好ましくは75～95℃の範囲、より好ましくは80～90℃の範囲で第1の溶液または第2の溶液を加温する。より具体的には、例えば50～100℃で5～40分、好ましくは75～95℃で8～30分、より好ましくは80～90℃で10～20分の条件で行う。加温して分散体を調製する場合、得られた分散体をさらに冷却してもよい。冷却する場合、分散体を、例えば5～50℃、好ましくは10～40℃、より好ましくは15～35℃、さらに好ましくは20～30℃まで冷却する。

第2の溶液の攪拌においては、分散体の調製に用いる容器や槽に関して、バット等の容器を用いる場合は人手による混合でもいいが、電動の攪拌機等を用いる方がより好ましく、溶解槽において攪拌する場合は、溶解槽において攪拌可能な方法であれば特に限定されないが、溶解槽に供えられた攪拌用の羽根等の使用が好ましい。バットの代わりに、タンクまたはペール缶を分散体の調製に用いてもいい。

【0032】

このような分散体を予め調製しておき、分散体の形態でミコナゾール硝酸塩を金属製の混合槽に投入することで、ミコナゾール硝酸塩が金属製の混合槽や攪拌用の羽根等に付着し、あるいは金属製の混合槽から飛散するのを十分に防ぐことができる。また、ミコナゾール硝酸塩の飛散や、飛散による他製品の製造工程への混入や、飛散による製造従事者へ

の曝露を十分に防ぐことができる。

また、分散体を調製する際に、第1の溶液を一部分けておき、分散体を予め調製する際に入っていた容器から移す際や金属製の混合槽に投入する際に、分散体が入っていた容器を当該第1の溶液で共洗いすると、混合槽への分散体の投入がより十分なものとなる。共洗いに使用する第1の溶液の量は、ミコナゾール硝酸塩の量や第1の溶液に含まれるプロピレングリコールおよびブチレングリコールからなる群から選択される少なくとも1つの割合によって、適宜適切な量を選択することができる。例えば、分散体を得るために用いる第1の溶液全体に対する、共洗いに用いる第1の溶液は、 $1/10 \sim 1/2$ 、好ましくは $1/10 \sim 1/4$ の割合（重量比）である。

【0033】

次に、分散体を金属製の混合槽で界面活性剤および水を含む成分と混合する。

【0034】

分散体の混合槽への投入は、1回で行ってもよいし、複数回（例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、または10回）に分けて行ってもよい。分散体の投入回数および投入量は、製剤の種類と製造量に応じて、当業者であれば適宜選択し得る。ミコナゾール硝酸塩製剤を大量に製造する場合には、分散体を複数回に分けて混合槽へ投入するのが好ましい。当該分散体の混合槽への投入にあたり、当該分散体を一度に調製して複数回に分けて投入してもよいし、少量に分けて複数の分散体を調製して各々を別途混合槽に投入してもよい。

【0035】

ミコナゾール硝酸塩製剤の製造に使用する金属製の混合槽は、ステンレス等の金属製であり得る。このうちステンレス製の混合槽は、ミコナゾール硝酸塩製剤の大量製造に適しているので、好ましく用いられる。本発明におけるステンレスは、医薬部外品または化粧品の製造に使用できるステンレス鋼であれば特に限定されないが、例えばオーステナイト系ステンレス鋼が好ましく、SUS304またはSUS316がより好ましく、SUS304がさらに好ましい。製剤の種類によっては、表面処理を施したものも使用できる。混合槽の形状は、医薬部外品または化粧品の製造に使用できれば特に限定されず、撹拌相、真空乳化機または真空乳化釜と呼ばれることがある。混合槽の大きさは市場への大規模な流通に供する製造に支障がなく本発明の製法を適用し得る好ましい大きさは、例えば1000 L以上、好ましくは2000 L以上、より好ましくは3000 L以上の大きさである。混合槽の大きさの上限は製造設備の規模等に応じて適宜選択することができ、特に限定されないが、例えば、40000 L以下、好ましくは、20000 L以下、より好ましくは、10000 L以下の大きさである。本発明のいくつかの態様では、混合槽の大きさは、1000 L ~ 40000 L、好ましくは2000 L ~ 20000 L、より好ましくは3000 L ~ 100000 Lである。また、混合槽は、羽根等を有するものが好ましい。混合等に使用する羽根には、アンカー、パドル、タービン、プロペラ等があるが特に限定されない。羽根の種類や形状は、製造量、製造する製剤の種類、粘度等により適宜選択し得る。また、羽根の回転速度や羽根先端速度、羽根径と槽径の比等も同様に、製造量や製剤の特徴により適宜選択し得る。撹拌用の羽根等は、ミキサー、板、翼と呼ぶこともあり、混合槽内の製剤を混合および/または混合槽内壁を掻き取る目的に使用するものである。特に軸の部分は混合槽の材質と同じくステンレス製であることが好ましいが、製剤の種類によっては羽根自体や羽根の表面が金属以外のテフロン等も含む素材であってもよく、混合槽内の製剤を混合および/または混合槽内壁を掻き取る目的を達成できれば形状や材質は特に限定されない。その他に、混合槽の内壁に邪魔板を備えていてもよく、その材質は特に限定されないが、金属製、好ましくはステンレス製であり、ミコナゾール硝酸塩製剤の種類や粘度等によって適宜選択し得る。

【0036】

「界面活性剤および水を含む成分」は、界面活性剤、水、および前述の通り、医薬部外品または化粧品の分野で一般に用いられる他の成分、すなわち、ミコナゾール硝酸塩、プロピレングリコールおよびブチレングリコール以外の成分であり、製剤の用途および種類に応じて適宜選択して混合し得る。界面活性剤および水を含む成分の混合槽への投入も、

10

20

30

40

50

1 回で行ってもよいし、あるいは、複数回（例えば、2 回、3 回、4 回、5 回、6 回、7 回、8 回、9 回、または 10 回）に分けて行ってもよい。「複数回に分けて投入すること」には、(i) 2 種以上の界面活性剤および水を含む成分のそれぞれを単独で投入すること、(ii) 2 種以上の界面活性剤および水を含む成分の混合物を複数回に分けて投入すること、(iii) 3 種以上の界面活性剤および水を含む成分のうち、いくつかの成分をそれぞれ単独で投入し、残りの成分の 1 以上の混合物を 1 回でまたは複数回に分けて投入すること、などが含まれる。

【0037】

分散体および界面活性剤および水を含む成分の投入順序、分散体および界面活性剤および水を含む成分の 1 回の投入量、混合における攪拌時間、混合における攪拌温度などの条件は、製剤の用途および種類に応じて適宜選択し得る。

10

【0038】

分散体および界面活性剤および水を含む成分の混合における攪拌条件は、加温する場合、例えば 50～100 の範囲の温度、好ましくは 75～95 の範囲の温度、より好ましくは 80～90 の範囲の温度で行う。より具体的には、例えば 50～100 で 5～40 分、好ましくは 75～95 で 8～30 分、より好ましくは 80～90 で 10～20 分の条件で行う。加温して混合する場合、得られた製剤をさらに冷却してもよい。冷却する場合、得られた製剤を例えば 5～50、好ましくは 10～40、より好ましくは 15～35、さらに好ましくは 20～30 まで冷却する。

20

加温により、ミコナゾール硝酸塩の製剤への溶解を促進することができる。加温は、ミコナゾール硝酸塩製剤を滅菌する目的も併せて有することもあり、その場合は 75～95、より好ましくは 80～90 で、10～30 分、より好ましくは 15～25 分加熱する。この加熱工程により、細菌を死滅させることができる。使用する原料やその他製造工程の工夫により、滅菌を目的とした加熱が不要、またはより低い温度および/または短い時間で十分であると判断される場合は、加熱を行わない、または滅菌を目的とするよりも低い温度および/または短い時間で加熱し得る。

【0039】

具体的には、液体石鹸を製造する場合、次のようにして分散体と界面活性剤および水を含む成分を混合する。最終製剤の全質量に対して、0.2～0.8 質量%のミコナゾール硝酸塩を 0.1～20.0 質量%のプロピレングリコールまたはブチレングリコールを含む溶液（プロピレングリコールまたはブチレングリコールを含む溶液全質量に対して、プロピレングリコールまたはブチレングリコールが 60 質量%以上）に添加し攪拌することで、予め 20～40 L のステンレス製バットにおいて分散体を調製する。少量に分けて複数の分散体を調製して各々をステンレス製の混合槽中のアニオン界面活性剤（30% 水溶液）に添加し、攪拌を続けながら加熱し、界面活性剤および水を含む成分と混合し、攪拌および加熱を一定時間行い、最終製剤を得る。界面活性剤および水を含む成分と混合する際の加熱温度および時間は、50～100 で 5～40 分であり、界面活性剤および水を含む成分の調製方法は特に限定されず、ミコナゾール硝酸塩を含む分散体をアニオン界面活性剤に添加した後の溶液への添加は、全て混合してから添加してもよいし、一部の成分を先に添加し、残りを混合後に調製する等、混合する回数や順番は特に限定されず、混合の際の温度や攪拌条件は特に限定されない。分散体と界面活性剤および水を含む成分との混合後に、さらに、分散体と界面活性剤および水を含む成分の混合物を、5～50 の範囲の温度まで冷却するようにしてもよい。

30

40

リンスを製造する場合、次のようにして分散体と界面活性剤および水を含む成分を混合する。最終製剤の全質量に対して、0.2～0.8 質量%のミコナゾール硝酸塩を 0.1～20.0 質量%のプロピレングリコールまたはブチレングリコールを含む溶液（プロピレングリコールまたはブチレングリコールを含む溶液全質量に対して、プロピレングリコールまたはブチレングリコールが 60 質量%以上）に添加し攪拌することで、予め 20～40 L のステンレス製バットにおいて分散体を調製する。当該分散体をステンレス製の混合槽中において、カチ

50

オン界面活性剤やその他の水溶性成分と混合し、撹拌を続けながら加熱し、別途調製しておいた油性成分と、金属製の好ましくはステンレス製の乳化釜にて混合し、撹拌および加熱を一定時間行い、最終製剤を得る。水溶性成分と混合した分散体と、別途調製した油成分を混合する際の加熱温度および時間は、50～100 で5～40分であり、混合後5～50 の範囲の温度まで冷却するようにしてもよい。

【0040】

このようにして、ミコナゾール硝酸塩製剤を製造する。

【0041】

なお、本明細書に記載した全ての文献及び刊行物は、その目的にかかわらず参照によりその全体を本明細書に組み込むものとする。

10

【0042】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。但し、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【実施例】

【0043】

実施例1：ミコナゾール硝酸塩のステンレス製容器への付着

ミコナゾール硝酸塩3.8 g をステンレス製ビーカーに入れ、軽く広げた後に別容器に移すとステンレス製ビーカーにミコナゾール硝酸塩が付着し残っていることを確認した(図1)。大容量製造の際、ミコナゾール硝酸塩の粉末を金属性の混合槽に直接投入すると、混合槽の壁や撹拌羽根に付着することが示された。

20

【0044】

実施例2：ミコナゾール硝酸塩を添加する溶液の種類

ステンレス製ビーカーに入れたプロピレングリコール38 g に、ミコナゾール硝酸塩3.8 g を添加して撹拌した後に、得られた分散体を別容器に移しステンレス製ビーカーの残渣を確認した。また、ステンレス製ビーカーに入れたラウロイルメチル - アラニンナトリウム液(アニオン界面活性剤：30%溶液)200 g に、ミコナゾール硝酸塩3.8 g を添加して撹拌した後に、別容器に移してステンレス製ビーカーの残渣を確認した。これらの別容器に移した後の残渣を比較したところ、ミコナゾール硝酸塩をプロピレングリコールに添加したステンレス製ビーカーでは残渣が確認されず、ミコナゾール硝酸塩をラウロイルメチル - アラニンナトリウム液に添加したステンレス製ビーカーでは残渣が確認された(図2)。以上のことから、金属製容器におけるミコナゾール硝酸塩製剤の製造において、ミコナゾール硝酸塩をプロピレングリコールに添加し、撹拌することで、界面活性剤に添加し撹拌するよりも、溶解できずに容器に付着するミコナゾール硝酸塩は残り難いことが示された。

30

【0045】

また、ステンレス製ビーカーに入れたプロピレングリコール38 g に、ミコナゾール硝酸塩3.8 g を添加して撹拌した後に、得られた分散体をステンレス製の溶解用ジョッキに入れたラウロイルメチル - アラニンナトリウム液(アニオン界面活性剤：30%溶液)200 g に添加し、撹拌および加熱することで溶解するまでの温度および時間を測定した。また、ステンレス製容器に入れたラウロイルメチル - アラニンナトリウム液(アニオン界面活性剤：30%溶液)200 g に、ミコナゾール硝酸塩3.8 g を添加して撹拌した後に、ステンレス製溶解用ジョッキに入れたプロピレングリコール38 g に添加し、撹拌および加熱することで溶解するまでの温度および時間を測定した。本実施例における溶解までの時間は、ステンレス製容器(溶解用ジョッキ)の上から目視で確認し、粒子が確認できなくなるまでの時間を示す。結果を表1に示す。表1より、ミコナゾール硝酸塩を添加し撹拌することで予め調製しておく分散体には、プロピレングリコールを用いることが適していることが示された。

40

【0046】

【表 1】

| | 温度(℃) | 溶解までの時間 |
|---|-------|--------------|
| ミコナゾール硝酸塩をプロピレングリコールに分散させて得た分散体をアニオン界面活性剤に添加した後の溶解性 | 55 | 30 秒未満 |
| ミコナゾール硝酸塩をアニオン界面活性剤に分散させて得た分散体をプロピレングリコールに添加した後の溶解性 | 55 | 6 分間攪拌して溶解せず |
| | 60 | 5 分間攪拌して溶解せず |
| | 65 | 5 分間攪拌して溶解せず |
| | 70 | 1.5 分間攪拌して溶解 |

10

【0047】

実施例 3：プロピレングリコールまたはブチレングリコールとその他の溶剤との比較

ミコナゾール硝酸塩を含む分散体を調製するにあたり、ミコナゾール硝酸塩を添加する溶液の種類による分散性や溶解性といった違いを、プロピレングリコールまたはブチレングリコールを含む溶液を使用した場合と、他の溶液を使用した場合で比較した。

【0048】

ミコナゾール硝酸塩 7.5 g をステンレス製ビーカーに入れたプロピレングリコール 75 g に添加および攪拌して分散体を調製し、分散性および分散体の粘性について確認した。また、当該分散体をステンレス製溶解用ジョッキに入れたラウロイルメチル - アラニンナトリウム液（アニオン界面活性剤：30% 溶液）400 g に添加し、溶解までの温度および時間を確認することで界面活性剤への溶解性を確認した。また、プロピレングリコールの代わりに、医薬部外品および化粧品においてプロピレングリコールの代わりに広く使用される、ブチレングリコール、濃グリセリン、ソルビット液において、同様の確認を行った。確認した結果を表 2 に示す。本実施例における溶解までの時間は、ステンレス製容器の上から目視で確認し、粒子が確認できなくなるまでの時間を示す。

20

【0049】

分散性は、目視で容器の上方から確認し、速やかに白濁したものを分散性良好と判断し、「○」とし、速やかに白濁せず液面に浮遊する割合が多いものを分散性不良と判断し、「×」とした。また、粘性は、性状に大きな変化がないまたは粘度が下がったものを「○」、やや粘度が上昇しても取り扱いにくい程度ではないものを「△」、粘度が上昇しクリーム状になる等取り扱いしにくくなったものを「×」とした。

30

【0050】

表 2 より、プロピレングリコールおよびブチレングリコールはミコナゾール硝酸塩を添加し、攪拌する際の分散性および粘性に問題がなく、その後の界面活性剤への溶解も速やかに行うことができることが示された。

【0051】

【表 2】

| | | 分散性 | 粘性 | 温度(℃) | 溶解までの時間 |
|-----|------------|-----|----|-------|-------------|
| 実施例 | プロピレングリコール | ○ | ○ | 55 | 30 秒未満 |
| | ブチレングリコール | ○ | △ | 55 | 2 分 |
| 比較例 | 濃グリセリン | ○ | × | 55 | 5 分攪拌して溶解せず |
| | | | | 70 | 3 分 |
| | ソルビット液 | ○ | × | 55 | 5 分攪拌して溶解せず |
| | | | | 70 | 3 分 |

40

【0052】

実施例 4：プロピレングリコールとブチレングリコールの比較

50

ミコナゾール硝酸塩7.5 g をステンレス製ビーカーに入れた、プロピレングリコールまたはブチレングリコールに添加および攪拌して調製した分散体を、ステンレス製溶解用ジョッキに入れたラウロイルメチル - - アラニンナトリウム液（アニオン界面活性剤：30% 溶液）400 g に添加し、分散性および粘性を比較した。結果を表 3 に示す。ブチレングリコールを50 g または75 g とした際に同量のプロピレングリコールよりも粘性が高まることが確認された。そのため表 3 より、ミコナゾール硝酸塩を添加し攪拌して予め調製する分散体には、製剤の製造工程として取り扱いがブチレングリコールよりも容易であるプロピレングリコールの方が好ましく、適していることが示された。

【 0 0 5 3 】

また、表 3 のいずれにおいても、得られた分散体をラウロイルメチル - - アラニンナトリウム液（アニオン界面活性剤：30% 溶液）400 g に添加し、加熱および攪拌した結果、55 で4分以内に溶解することが確認された。

なお、分散性および粘性の判断基準は、実施例 3 と同様とした。

【 0 0 5 4 】

【表 3】

| ミコナゾール硝酸塩の分散体全質量に対する割合(質量%) | (g) | | 分散性 | 粘性 |
|-----------------------------|-----|------------|-----|----|
| 9.1 | 75 | プロピレングリコール | ○ | ○ |
| | | ブチレングリコール | ○ | △ |
| 13.0 | 50 | プロピレングリコール | ○ | ○ |
| | | ブチレングリコール | ○ | △ |
| 15.8 | 40 | プロピレングリコール | ○ | ○ |
| | | ブチレングリコール | ○ | ○ |
| 20.0 | 30 | プロピレングリコール | ○ | ○ |
| | | ブチレングリコール | ○ | ○ |

【 0 0 5 5 】

実施例 5：分散溶液におけるプロピレングリコールの割合

ミコナゾール硝酸塩7.5 g をガラス製ビーカーに入れたプロピレングリコールの割合が異なるプロピレングリコール溶液75 g に添加し、攪拌することで予め分散体を調製し、当該分散体を別のガラス製ビーカーに入れたラウロイルメチル - - アラニンナトリウム液（アニオン界面活性剤：30% 溶液）400 g に添加し、分散性、粘性および溶解に要する温度および時間を確認した。本実施例における溶解までの時間は、ビーカーの上および側面から目視で確認し、溶液全体がほぼ均一に白濁するだけでなく、液面に浮遊した粒子および/またはビーカー底部に残る油滴といった確認できるすべての粒が目視で確認できなくなるまでの時間を示す。なお、プロピレングリコール溶液におけるプロピレングリコール以外の成分は水として実験を行った。結果を表 4 に示す。なお表 4 において、分散性および粘性の判断基準は、実施例 3 と同様とした。

【 0 0 5 6 】

表 4 より、分散性および粘性が好ましいのは、プロピレングリコールが60% 以上含まれているプロピレングリコール溶液であり、プロピレングリコールの割合が高い方がより好ましいことが示された。

なお、分散性および粘性の判断基準は実施例 3 と同様とし、分散性は、目視で容器の上方から確認し、速やかに白濁したものを分散性良好と判断し、「○」とし、速やかに白濁せず液面に浮遊する割合が多いものを分散性不良と判断し、「×」とした。また、粘性は、性状に大きな変化がないまたは粘度が下がったものを「○」、やや粘度が上昇しても取り扱いにくい程度ではないものを「△」、粘度が上昇しクリーム状になる等取り扱いしにくくなったものを「×」とした。また、実施していない条件は「-」とした。

【 0 0 5 7 】

【表 4】

| (比) | | 分散性 | 粘性 | 温度(°C) | 溶解までの時間 |
|------------|---|-----|----|--------|-----------|
| プロピレングリコール | 水 | | | | |
| 10 | 0 | ○ | ○ | 55 | 15 分 |
| 9 | 1 | ○ | ○ | 55 | 9 分 |
| 8 | 2 | ○ | ○ | 55 | 10 分で溶解せず |
| | | | | 70 | 8 分 |
| 7 | 3 | ○ | ○ | 55 | 10 分で溶解せず |
| | | | | 70 | 7 分 |
| 5 | 5 | × | — | 70 | 10 分 |
| 3 | 7 | × | — | — | — |
| 1 | 9 | × | — | — | — |

10

【 0 0 5 8 】

実施例 6：ミコナゾール硝酸塩製剤の製法例

本発明におけるミコナゾール硝酸塩製剤の製法を使用した、具体的な製法事例を以下に示す。

1) シャンプー

最終製剤の全質量1200 kg に対して0.7質量%のミコナゾール硝酸塩を、最終製剤の全質量に対して2.5質量%のプロピレングリコールに添加し攪拌することで、予め分散体を調製する。当該分散体の調製は、40 L のステンレス製バットにおいて複数回に分けて調製し、当該分散体を複数回に分けて、ステンレス製の2000 L の混合槽に投入した最終製剤の全質量に対して5.0質量%のヤシ油脂脂肪酸メチルタウリンナトリウムを含む水溶液に添加し、添加の都度一定時間攪拌する。当該分散体をヤシ油脂脂肪酸メチルタウリンナトリウムを含む水溶液に添加した後、攪拌を続けながら80～90 に加熱し、その他の成分と混合し、80～90 で10～20分間加熱および攪拌を行い、20～40 に冷却することで、最終製剤の全質量に対して水を60質量%含む最終製剤を得た。

20

【 0 0 5 9 】

2) シャンプー

最終製剤の全質量12000 kg に対して0.8質量%のミコナゾール硝酸塩を、最終製剤の全質量に対して9.0質量%のプロピレングリコールおよび6.0質量%の水を含む溶液に添加し攪拌することで、ステンレス製の3000 L の溶解槽において予め分散体を調製する。当該分散体を溶解槽からポンプを介してステンレス製の20000 L の混合槽に輸送し、混合槽中の最終製剤の全質量に対して15.0質量%のラウロイルメチル- -アラニンナトリウムを含む水溶液に添加し、添加の都度一定時間攪拌する。当該分散体をラウロイルメチル- -アラニンナトリウムを含む水溶液に添加した後、攪拌を続けながら80～95 に加熱し、その他の成分と混合し、80～95 で10～30分間加熱および攪拌を行い、20～35 に冷却することで、最終製剤の全質量に対して水を70質量%含む最終製剤を得た。

30

3) シャンプー

最終製剤の全質量600 kg に対して0.2質量%のミコナゾール硝酸塩を、最終製剤の全質量に対して2.0質量%のプロピレングリコールおよび0.5質量%のブチレングリコールを含む溶液に添加し攪拌することで、予め分散体を調製する。当該分散体の調製は、20 L のステンレス製バットにおいて複数回に分けて調製し、当該分散体を複数回に分けて、ステンレス製の1000 L の混合槽に投入した最終製剤の全質量に対して10.0質量%のポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウムを含む水溶液に添加し、添加の都度一定時間攪拌する。当該分散体をポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウムを含む水溶液に添加した後、攪拌を続けながらその他の成分と混合することで、最終製剤の全質量に対して水を65質量%含む最終製剤を得た。

40

【 0 0 6 0 】

50

4) 液体石鹼

最終製剤の全質量18000 kg に対して0.5質量%のミコナゾール硝酸塩を、最終製剤の全質量に対して5.0質量%のプロピレングリコールおよび2.0質量%の水を含む溶液に添加し、攪拌することで、ステンレス製の2000 L の溶解槽において予め分散体を調製する。当該分散体を溶解槽からポンプを介してステンレス製の30000 L の混合槽に輸送し、混合槽中の最終製剤の全質量に対して5.0質量%のヤシ油脂肪酸メチルタウリンナトリウムを含む水溶液に添加し、添加の都度一定時間攪拌する。当該分散体をヤシ油脂肪酸メチルタウリンナトリウムを含む水溶液に添加した後、攪拌を続けながら80～95℃に加熱し、その他の成分と混合し、80～95℃で8～30分間加熱および攪拌を行い、10～35℃に冷却することで、最終製剤の全質量に対して水65質量%を含む最終製剤を得た。

10

5) 液体石鹼

最終製剤の全質量2100 kg に対して0.8質量%のミコナゾール硝酸塩を、最終製剤の全質量に対して8.0質量%のプロピレングリコールおよび1.0質量%のブチレングリコールを含む溶液に添加し攪拌することで、予め分散体を調製する。当該分散体の調製は、40 L のステンレス製バットにおいて複数回に分けて調製し、当該分散体を複数回に分けて、ステンレス製の3000 L の混合槽に投入した最終製剤の全質量に対して15.0質量%のラウロイルメチル-L-アラニンナトリウムを含む水溶液に添加し、添加の都度一定時間攪拌する。当該分散体をラウロイルメチル-L-アラニンナトリウムを含む水溶液に添加した後、攪拌を続けながら75～90℃に加熱し、その他の成分と混合することで、最終製剤の全質量に対して水70質量%を含む最終製剤を得た。

20

【0061】

6) 泡石鹼

最終製剤の全質量1600 kg に対して0.8質量%のミコナゾール硝酸塩を、最終製剤の全質量に対して9.0質量%のプロピレングリコールおよび6.0質量%の水を含む溶液に添加し攪拌することで、予め分散体を調製する。当該分散体の調製は、40 L のステンレス製バットにおいて複数回に分けて調製し、当該分散体を複数回に分けて、ステンレス製の2000 L の混合槽に投入した6.0質量%の最終製剤の全質量に対してヤシ油脂肪酸メチルタウリンナトリウムを含む水溶液に添加し、添加の都度一定時間攪拌する。当該分散体をヤシ油脂肪酸メチルタウリンナトリウムを含む水溶液に添加した後、攪拌を続けながら80～95℃に加熱し、その他の成分と混合し、20～40℃に冷却することで、最終製剤の全質量に対して水65質量%を含む最終製剤を得た。

30

7) 泡石鹼

最終製剤の全質量24000 kg に対して0.2質量%のミコナゾール硝酸塩を、最終製剤の全質量に対して3.0質量%のプロピレングリコールおよび1.0質量%のブチレングリコールを含む溶液に添加し攪拌することで、ステンレス製の2000 L の溶解槽において予め分散体を調製する。当該分散体を溶解槽からポンプを介してステンレス製の40000 L の混合槽に輸送し、混合槽中の最終製剤の全質量に対して5.0質量%のラウロイルメチル-L-アラニンナトリウムを含む水溶液に添加し、添加の都度一定時間攪拌する。当該分散体をラウロイルメチル-L-アラニンナトリウムを含む水溶液に添加した後、攪拌を続けながら75～90℃に加熱し、その他の成分と混合し、75～90℃で8～20分間加熱および攪拌を行い、10～35℃に冷却することで、最終製剤の全質量に対して水70質量%を含む最終製剤を得た。

40

【0062】

8) リンス

最終製剤の全質量800 kg に対して0.8質量%のミコナゾール硝酸塩を、最終製剤の全質量に対して8.0質量%のプロピレングリコールおよび2.0質量%のブチレングリコールを含む溶液に添加し攪拌することで、予め分散体を調製する。当該分散体の調製は、20 L のステンレス製バットにおいて複数回に分けて調製し、当該分散体を複数回に分けて、1000 L のステンレス製の混合槽に投入した最終製剤の全質量に対して7.0質量%の塩化ステアリルトリメチルアンモニウムを含む水溶液に添加し、添加の都度一定時間攪拌する。当該分散体を塩化ステアリルトリメチルアンモニウムを含む水溶液に添加した後、水溶性の成分

50

を更に添加して攪拌を続けながら80～95 に加熱した溶液を、予め別のステンレス製の3000 Lの混合槽で混合し80～95 に加熱・攪拌しておいた油性成分を含むその他の成分に添加し、攪拌を続け、10～40 に冷却することで、最終製剤の全質量に対して水70質量%を含む最終製剤を得た。

【0063】

9) リンス

最終製剤の全質量12000 kgに対して0.4質量%のミコナゾール硝酸塩を、最終製剤の全質量に対して6.0質量%のプロピレングリコールおよび4.0質量%の水を含む溶液に添加し攪拌することで、ステンレス製の3000 Lの溶解槽において予め分散体を調製する。当該分散体を溶解槽からポンプを介してステンレス製の10000 Lの混合槽に輸送し、混合槽中の最終製剤の全質量に対して5.0質量%の塩化アルキルトリメチルアンモニウムを含む水溶液に添加し、添加の都度一定時間攪拌する。当該分散体を塩化アルキルトリメチルアンモニウムを含む水溶液に添加した後、水溶性の成分を更に添加して攪拌を続けながら、予め別のステンレス製の20000 Lの混合槽で混合し、80～95 に加熱・攪拌しておいた油性成分を含むその他の成分に添加し、80～95 で10～20分間加熱および攪拌を続け、20～35 に冷却することで、最終製剤の全質量に対して水75質量%を含む最終製剤を得た。

【0064】

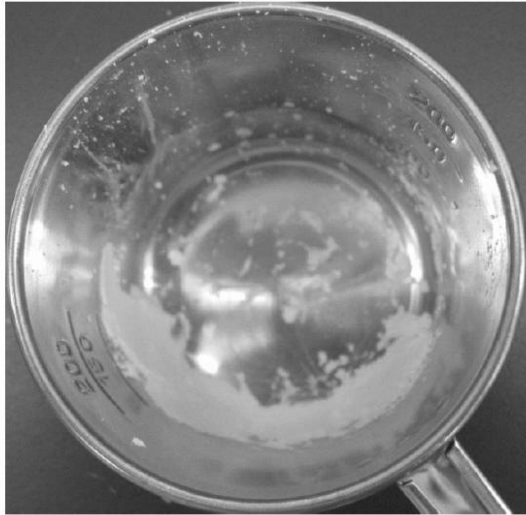
10) リンス

最終製剤の全質量9000 kgに対して0.2質量%のミコナゾール硝酸塩を、最終製剤の全質量に対して2.0質量%のプロピレングリコールに添加し攪拌することで、ステンレス製の1000 Lの溶解槽において予め分散体を調製する。当該分散体を溶解槽からポンプを介してステンレス製の10000 Lの混合槽に輸送し、混合槽中の最終製剤の全質量に対して2.0質量%のステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミドを含む水溶液に添加し、添加の都度一定時間攪拌する。当該分散体をステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミドを含む水溶液に添加した後、水溶性の成分を更に添加して攪拌を続けながら75～90 に加熱した溶液を、予め別のステンレス製の15000 Lの混合槽で混合し、75～90 に加熱・攪拌しておいた油性成分を含むその他の成分に添加し、75～90 で8～20分間加熱および攪拌を行い、20～40 に冷却することで、最終製剤の全質量に対して水65質量%を含む最終製剤を得た。

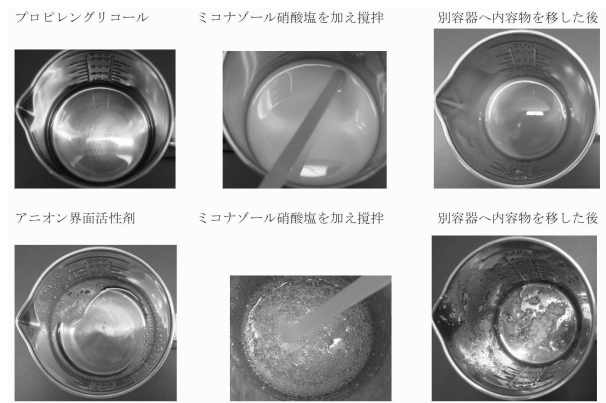
10

20

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

| | | | | |
|-------------|-------|-----------|---------|-------|
| (51)Int.Cl. | | | F I | |
| A 6 1 Q | 5/12 | (2006.01) | A 6 1 Q | 5/12 |
| A 6 1 Q | 5/06 | (2006.01) | A 6 1 Q | 5/06 |
| A 6 1 Q | 19/10 | (2006.01) | A 6 1 Q | 19/10 |

審査官 渡部 正博

(56)参考文献 特開平 0 7 - 2 4 2 5 6 7 (J P , A)
特開平 1 0 - 2 2 6 6 3 9 (J P , A)
特開 2 0 0 8 - 0 8 8 1 4 4 (J P , A)
特開 2 0 0 5 - 2 9 8 4 9 7 (J P , A)
特開平 0 8 - 3 2 5 1 3 7 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)