

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年3月29日(2018.3.29)

【公開番号】特開2016-145179(P2016-145179A)

【公開日】平成28年8月12日(2016.8.12)

【年通号数】公開・登録公報2016-048

【出願番号】特願2015-34530(P2015-34530)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|--------|-----------|
| A 6 1 K | 31/506 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/10 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/08 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/14 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 8/49 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 8/34 | (2006.01) |
| A 6 1 Q | 7/00 | (2006.01) |

【F I】

| | |
|---------|--------|
| A 6 1 K | 31/506 |
| A 6 1 K | 47/10 |
| A 6 1 K | 9/08 |
| A 6 1 P | 17/14 |
| A 6 1 K | 8/49 |
| A 6 1 K | 8/34 |
| A 6 1 Q | 7/00 |

【手続補正書】

【提出日】平成30年1月12日(2018.1.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも、

(A) ミノキシジルと、

(B) グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、及び、ポリエチレングリコールからなる群から選ばれる少なくとも一つの多価アルコールと、

(C) 無水エタノールと、

(D) 水と、

を含有し、

前記多価アルコールの含有量が、重量割合で前記ミノキシジルの2.5倍以上であるとともに、組成物の全量に対して10~35重量%を含有し、

前記ミノキシジルが均一に溶解された澄明状態を有するとともに、保管時における結晶析出が抑制されることを特徴とする外用液剤。

【請求項2】

前記ミノキシジルの含有量が、組成物の全量に対して、0.3~8重量%であり、

前記多価アルコールはグリセリンであり、

該グリセリンの含有量は、組成物の全量に対して、12~30重量%を含有することを

特徴とする請求項 1 に記載の外用液剤。

【請求項 3】

前記無水エタノール含有量は、組成物の全量に対して、30～60重量%の範囲にあるとともに、重量割合で、前記グリセリンの含有量の1～4倍の範囲にあることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の外用液剤。

【請求項 4】

前記水の含有量は、組成物の全量に対して、10～40重量%の範囲にあるとともに、重量割合で、前記グリセリンと前記無水エタノールとの合計量の0.1～0.9倍の範囲であるとともに、組成物の全量に対して、10～40重量%の範囲にあることを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれか一つに記載の外用液剤。

【請求項 5】

前記多価アルコールはグリセリンであり、該グリセリン以外の多価アルコールを含有しないことを特徴とする請求項乃至 4 のいずれかに記載の外用液剤。

【請求項 6】

さらに、(E) ユーカリ油を含有することを特徴とする請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載の外用液剤。

【請求項 7】

さらに、(F) 1-メントールを含有することを特徴とする請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の外用液剤。

【請求項 8】

さらに、(G) 変色防止剤を含有し、保管時における結晶析出が抑制されるとともに、経時的変色が抑制されてなることを特徴とする請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載の外用液剤。

【請求項 9】

前記変色防止剤が、ジブチルヒドロキシトルエン、ベンゾトリアゾール、グルコノラクトン、チモール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、及び、ポリソルベートからなる群から選ばれる少なくとも一つであることを特徴とする請求項 8 に記載の外用液剤。

【請求項 10】

さらに、(H) pH調節剤を含有し、pHが7.1～8.1の範囲であることを特徴とする請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載の外用液剤。

【請求項 11】

さらに、
(E) ユーカリ油と、
(F) 1-メントールと、
(G) 変色防止剤としてのジブチルヒドロキシトルエンと、
(H) pH調節剤としてのクエン酸と、
を含有し、

これらの成分が均一に溶解された澄明状態を有するとともに、保管時における結晶析出と経時的変色との双方が抑制されてなることを特徴とする請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載の外用液剤。

【請求項 12】

組成物の全量に対して、
(A) 0.3～8重量%のミノキシジル、
(B) 12～30重量%のグリセリン、
(C) 30～60重量%の無水エタノール、
(D) 10～40重量%の水、
(E) 0.001～1.0重量%のユーカリ油、
(F) 0.001～1.0重量%の1-メントール、
(G) 0.05～2.0重量%のジブチルヒドロキシトルエン、及び、
(H) 0.005～2.0重量%のクエン酸、

を含有し、

pHが7.1~8.1の範囲であり、

これらの成分が均一に溶解されて混合されてなり、経時的結晶析出と経時的変色との双方が抑制されてなることを特徴とする請求項1乃至11のいずれかに記載の外用液剤。

【請求項13】

少なくとも、

(A)ミノキシジルと、

(B)多価アルコールとしてのグリセリンと、

(C)無水エタノールと、

(D)水と、

を含有し、

前記ミノキシジルの含有量は、組成物の全量に対して、0.3~8重量%であり、

前記グリセリンの含有量は、組成物の全量に対して12~30重量%であり、

前記グリセリンの含有量は、重量割合で、前記ミノキシジルの2.5倍以上であり、

グリセリン以外の多価アルコールを含有しなく、

前記ミノキシジルが均一に溶解された澄明状態を有するとともに、保管時における結晶析出が抑制されてなることを特徴とする請求項1に記載の外用液剤。

【請求項14】

少なくとも、

(A)ミノキシジルと、

(B)多価アルコールとしてのグリセリンと、

(C)無水エタノールと、

(D)水と、

を含有し、

前記ミノキシジルの含有量は、組成物の全量に対して、0.3~8重量%であり、

前記グリセリンの含有量は、組成物の全量に対して、12~30重量%であり、

前記グリセリンの含有量は、重量割合で、前記ミノキシジルの2.5倍以上であり、

前記無水エタノール含有量は、組成物の全量に対して、30~60重量%であり、

前記無水エタノール含有量は、重量割合で、前記グリセリンの含有量の1~4倍の範囲であり、

前記水の含有量は、前記グリセリンと前記無水エタノールとの合計量の0.1~0.9倍の範囲であり、

グリセリン以外の多価アルコールを含有しなく、

前記ミノキシジルが均一に溶解された澄明状態を有するとともに、保管時における結晶析出が抑制されてなることを特徴とする請求項1に記載の外用液剤。

【請求項15】

少なくとも、

(A)ミノキシジルと、

(B)多価アルコールとしてのグリセリンと、

(C)無水エタノールと、

(D)水と、

を含有し、

前記ミノキシジルの含有量は、組成物の全量に対して、0.3~8重量%であり、

前記グリセリンの含有量は、組成物の全量に対して、12~30重量%であり、

前記グリセリンの含有量は、重量割合で、前記ミノキシジルの2.5倍以上であり、

前記無水エタノール含有量は、組成物の全量に対して、30~60重量%であり、

前記無水エタノール含有量は、重量割合で、前記グリセリンの含有量の1~4倍の範囲であり、

前記水の含有量は、組成物の全量に対して、10~40重量%の範囲にあるとともに、重量割合で、前記グリセリンと前記無水エタノールとの合計量の0.1~0.9倍の範囲に

あり、

グリセリン以外の多価アルコールを含有しなく、

前記ミノキシジルが均一に溶解された透明状態を有するとともに、保管時における結晶析出が抑制されてなることを特徴とする請求項 1 に記載の外用液剤。

【請求項 1 6】

- (a) ミノキシジルと、グリセリンと、無水エタノールとを、それぞれ準備する工程、
- (b) 前記グリセリンと前記無水エタノールとを混合し、それにより、分離なく均一に混和された混合液剤を調製する工程、及び、
- (c) 前記グリセリンと前記無水エタノールとの前記混合液剤に、固体状ミノキシジルを添加し、溶解して、それにより、ミノキシジルが溶解された透明な液剤を調製する工程、を備え、

これにより、組成物の全量に対して、少なくとも、0.3～8重量%のミノキシジルと、12～30重量%のグリセリンと、30～60重量%の無水エタノールと、を含有し、前記ミノキシジルが溶解された透明なミノキシジル含有液剤を備え、

保管時における結晶析出が抑制された透明な状態を有することを特徴とする外用液剤の製造方法。

【請求項 1 7】

前記(b)工程において、

(b - 1) さらに、水を含有する工程であって、前記グリセリンと前記無水エタノールと水とを混合し、それにより、分離なく均一に混和された混合液剤を調製する工程を有し、

前記(c)工程において、

(c - 1) 前記グリセリンと前記無水エタノールと前記水との混合液剤に、固体状ミノキシジルを添加し、溶解して、それにより、ミノキシジルが溶解された透明な液剤を調製する工程、を備え、

これにより、組成物の全量に対して、少なくとも、0.3～8重量%のミノキシジルと、12～30重量%のグリセリンと、30～60重量%の無水エタノールと、10～40重量%の水と、を含有し、

前記ミノキシジルが溶解された透明なミノキシジル含有液剤を備え、

保管時における結晶析出が抑制された透明な状態を有することを特徴とする請求項 1 6 に記載の外用液剤の製造方法。

【請求項 1 8】

さらに、

(d) 前記グリセリンと前記無水エタノールとの混合液剤に前記ミノキシジルを溶解した液剤に、水を添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、を備え、

これにより、組成物の全量に対して、少なくとも、0.3～8重量%のミノキシジルと、12～30重量%のグリセリンと、30～60重量%の無水エタノールと、10～40重量%の水と、を含有し、

前記ミノキシジルが溶解された透明なミノキシジル含有液剤を備え、

保管時における結晶析出が抑制された透明な状態を有することを特徴とする請求項 1 6 に記載の外用液剤の製造方法。

【請求項 1 9】

さらに、

(e) ユーカリ油を添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、

を備え、

これにより、少なくとも、0.3～8重量%のミノキシジルと、12～30重量%のグリセリンと、30～60重量%の無水エタノールと、0.001～1重量%のユーカリ油と、を含有し、

前記ミノキシジルが溶解された透明なミノキシジル含有液剤を備え、
保管時における結晶析出が抑制された透明な状態を有することを特徴とする請求項16
乃至18のいずれかに記載の外用液剤の製造方法。

【請求項20】

さらに、
(f) 1-メントールを添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、を備え、

これにより、少なくとも、0.3~8重量%のミノキシジルと、12~30重量%のグリセリンと、30~60重量%の無水エタノールと、0.001~1重量%の1-メントールと、を含有し、

前記ミノキシジルが溶解された透明なミノキシジル含有液剤を備え、
保管時における結晶析出が抑制された透明な状態を有することを特徴とする請求項16
乃至19のいずれかに記載の外用液剤の製造方法。

【請求項21】

さらに、
(g) ジブチルヒドロキシトルエン、ニコチン酸アミド、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ベンゾトリアゾール、エデト酸四ナトリウム、グルコノラクトン、チオ硫酸ナトリウム、チモール、及び、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、及び、ポリソルベートからなる群から選ばれる少なくとも一つの変色防止剤を添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、を備え、

これにより、少なくとも、0.3~8重量%のミノキシジルと、12~30重量%のグリセリンと、30~60重量%の無水エタノールと、0.05~2.0重量%の変色防止剤と、を含有し、

前記ミノキシジルが溶解された透明なミノキシジル含有液剤を備え、
保管時における結晶析出が抑制されるとともに変色が抑制された透明な状態を有することを特徴とする請求項16乃至20のいずれかに記載の外用液剤の製造方法。

【請求項22】

さらに、
(fg) 前記無水エタノールに、ジブチルヒドロキシトルエン、ニコチン酸アミド、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ベンゾトリアゾール、エデト酸四ナトリウム、グルコノラクトン、チオ硫酸ナトリウム、チモール、及び、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、及び、ポリソルベートからなる群から選ばれる少なくとも一つの変色防止剤と、1-メントールを添加し混合して、変色防止剤・メントール含有エタノール溶液を調製し、該変色防止剤・メントール含有エタノール溶液を添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、を備え、

これにより、少なくとも、0.3~8重量%のミノキシジルと、12~30重量%のグリセリンと、30~60重量%の無水エタノールと、0.001~1重量%の1-メントールと、0.05~2.0重量%の変色防止剤と、を含有し、

前記ミノキシジルが溶解された透明なミノキシジル含有液剤を備え、
保管時における結晶析出が抑制されるとともに変色が抑制された透明な状態を有することを特徴とする請求項16乃至19のいずれかに記載の外用液剤の製造方法。

【請求項23】

さらに、
(h) クエン酸、リンゴ酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、リン酸、塩酸、硫酸、及び、水酸化ナトリウムからなる群から選ばれる少なくとも一つのpH調節剤を添加し、混合して、pHを7.1~8.1に調節して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、を備え、

これにより、少なくとも、0.3~8重量%のミノキシジルと、12~30重量%のグリセリンと、30~60重量%の無水エタノールと、pH調節剤と、を含有し、

前記ミノキシジルが溶解された透明なミノキシジル含有液剤を備え、

pHが7.1～8.1に調節された、ことを特徴とする請求項16乃至22のいずれかに記載の外用液剤の製造方法。

【請求項24】

さらに、

(h) 水に、クエン酸、リンゴ酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、リン酸、塩酸、硫酸、及び、水酸化ナトリウムからなる群から選ばれる少なくとも一つのpH調節剤を添加し混合して、pH調節剤含有水溶液を調製し、該pH調節剤含有水溶液を添加混合して、pHを7.1～8.1に調節して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、を備え、

これにより、少なくとも、0.3～8重量%のミノキシジルと、12～30重量%のグリセリンと、30～60重量%の無水エタノールと、水と、pH調節剤と、を含有し、

前記ミノキシジルが溶解された透明なミノキシジル含有液剤を備え、

pHが7.1～8.1に調節された、ことを特徴とする請求項16乃至22のいずれかに記載の外用液剤の製造方法。

【請求項25】

(a) ミノキシジルと、グリセリンと、無水エタノールと、水とを、それぞれ準備する工程、

(b) 前記グリセリンと前記無水エタノールと前記水を混合し、それにより、分離なく均一に混和された混合溶剤・液剤を調製する工程、

(e) 前記(b)工程により得られた混合溶剤・液剤に、ユーカリ油を添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、

(c) 前記(b)工程または前記(e)により得られた混合溶剤・液剤に、固体状ミノキシジルを添加し、溶解して、それにより、ミノキシジルが溶解された透明な液剤を調製する工程、

(f) 1-メントールを無水エタノールに溶解した1-メントール液剤を、前記(b)工程、前記(c)工程または前記(e)により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、

(g) ジブチルヒドロキシトルエンを無水エタノールに溶解したジブチルヒドロキシトルエン液剤を、前記(b)工程、前記(c)工程、前記(e)工程または前記(f)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、

(h) クエン酸を水に溶解したクエン酸液剤を前記(b)工程、前記(c)工程、前記(e)工程、前記(f)工程または前記(g)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、pHを7.1～8.1に調節して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、を備え、

これにより、0.3～8重量%のミノキシジルと、0.001～1重量%のユーカリ油と、12～30重量%のグリセリンと、30～60重量%の無水エタノールと、10～40重量%の水と、0.001～1重量%の1-メントールと、0.05～2.0重量%のジブチルヒドロキシトルエンと、0.005～2重量%のクエン酸と、を含有し、

pHが7.1～8.1に調節され、

保管時における結晶析出が抑制されるとともに変色が抑制された透明な状態を有する、ことを特徴とする請求項16に記載の外用液剤の製造方法。

【請求項26】

(a) ミノキシジルと、グリセリンと、無水エタノールと、水とを、それぞれ準備する工程、

(b) 前記グリセリンと前記無水エタノールを混合し、それにより、分離なく均一に混和された混合溶剤・液剤を調製し、その後、該混合溶剤・液剤に固体状ミノキシジルを添加し、溶解して、それにより、ミノキシジルが溶解された透明な液剤を調製する工程、

(c) 前記ミノキシジルを溶解した前記グリセリンと前記無水エタノール液剤に、前記水を添加して、それにより、透明な液剤を調製する工程、

(e) 前記(b c)工程または前記(c)工程により得られた混合溶剤・液剤に、ユーカリ油を添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、

(f) 1-メントールを無水エタノールに溶解した1-メントール液剤を、前記(b c)工程、前記(c)工程または前記(e)により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、

(g) ジブチルヒドロキシトルエンを無水エタノールに溶解したジブチルヒドロキシトルエン液剤を、前記(b c)工程、前記(c)工程、前記(e)工程または前記(f)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、

(h) クエン酸を水に溶解したクエン酸液剤を、前記(b c)工程、前記(c)工程、前記(e)工程、前記(f)工程または前記(g)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、pHを7.1～8.1に調節して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、を備え、

これにより、0.3～8重量%のミノキシジルと、0.001～1重量%のユーカリ油と、12～30重量%のグリセリンと、30～60重量%の無水エタノールと、10～40重量%の水と、0.001～1重量%の1-メントールと、0.05～2.0重量%のジブチルヒドロキシトルエンと、0.005～2重量%のクエン酸と、を含有し、

pHが7.1～8.1に調節され、

保管時における結晶析出が抑制されるとともに変色が抑制された透明な状態を有する、ことを特徴とする請求項16に記載の外用液剤の製造方法。

【請求項27】

(a) ミノキシジルと、グリセリンと、無水エタノールと、水とを、それぞれ準備する工程、

(b) 前記グリセリンと前記無水エタノールと前記水を混合し、それにより、分離なく均一に混和された混合溶剤・液剤を調製する工程、

(c) 前記混合溶剤・液剤に、ユーカリ油を添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、

(d) 前記無水エタノールに、ジブチルヒドロキシトルエンと1-メントールを添加し混合して、ジブチルヒドロキシトルエン・メントール含有エタノール溶液を調製し、その後、

該ジブチルヒドロキシトルエン・メントール含有エタノール溶液を、前記混合溶剤・液剤と混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する工程、

(e) 前記(d)工程により調製された前記透明な液剤に、

前記混合溶剤・液剤に、固体状ミノキシジルを添加し、溶解して、

それにより、ミノキシジルが溶解された透明な液剤を調製する工程、

(f) クエン酸を水に溶解してクエン酸水溶液を調製し、その後、

該クエン酸水溶液を、前記(c)工程により調製された液剤に添加して混合して、透明な液剤を調製する工程、を備え、

これにより、0.3～8重量%のミノキシジルと、0.001～1重量%のユーカリ油と、12～30重量%のグリセリンと、30～60重量%の無水エタノールと、10～40重量%の水と、0.001～1重量%の1-メントールと、0.05～2.0重量%のジブチルヒドロキシトルエンと、0.005～2重量%のクエン酸と、を含有し、

pHが7.1～8.1に調節され、

保管時における結晶析出が抑制されるとともに変色が抑制された透明な状態を有する、ことを特徴とする請求項16に記載の外用液剤の製造方法。

【請求項28】

(a) ミノキシジルと、グリセリンと、無水エタノールと、水とを、それぞれ準備する工程、

(b) 前記グリセリンと前記無水エタノールを混合し、それにより、分離なく均一に混和された混合溶剤・液剤を調製し、その後、該混合溶剤・液剤に固体状ミノキシジルを添

加し、溶解して、それにより、ミノキシジルが溶解された澄明な液剤を調製する工程、
(c) 前記ミノキシジルを溶解した前記グリセリンと前記無水エタノール液剤に、前記水を添加して、それにより、澄明な液剤を調製する工程、を備え、

(g) 変色防止剤を無水エタノールに溶解した変色防止剤液剤を、前記(c)工程または前記(c)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、分離なく均一に混和された澄明な液剤を調製する工程、

(h) pH調節剤を水に溶解したpH調節剤液剤を、前記(b)(c)工程、前記(c)工程または前記(g)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、分離なく均一に混和された澄明な液剤を調製する工程、を備え、

これにより、0.3～8重量%のミノキシジルと、12～30重量%のグリセリンと、30～60重量%の無水エタノールと、10～40重量%の水と、0.05～2.0重量%の変色防止剤と、0.005～2重量%のpH調節剤と、を含有し、

保管時における結晶析出が抑制されるとともに変色が抑制された澄明な状態を有する、ことを特徴とする請求項16に記載の外用液剤の製造方法。

【請求項29】

前記グリセリン以外の多価アルコールを含有しないことを特徴とする請求項16乃至28のいずれかに記載の外用液剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0060】

ミノキシジルの物性は、THE MERC K INDEX 第13版によると、融点248、プロピレングリコールへの溶解性75mg/ml、無水エタノールへの溶解性29mg/ml、2-プロパノールへの溶解性6.7mg/ml、水への溶解性2.2mg/ml、(但し、グリセリン、ジプロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコールへの溶解性は記載されていない)、の性質を有する固体である。また、発明者の実験によると、光により変色しやすい性質を有し、常温で無色である。すなわち、ミノキシジルは、無水エタノールに29mg/ml程度の溶解性を有し、水にはわずかに溶ける程度である。

ミノキシジルは、前述の[背景技術]の項で説明したように、公知文献によると、血管拡張作用を有する経口高血圧治療薬として開発されたが、皮膚に塗布して使用する医療用外用発毛剤としても一般医薬品として承認されており、約0.5重量%のミノキシジル含有液剤は古くから脱毛の進行予防として提案され、また、近年では、比較的高濃度の約5重量%のミノキシジルを含有した含有液剤は、発毛、養毛、育毛等の効果を高めた医療用外用育毛剤として、一般に広く使用されている。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0062

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0062】

低級アルコールとしては、無水エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアルコール等が使用出来る。

無水エタノールは、化粧料等の外用液剤の溶媒・溶剤として広く使用されている。無水エタノールは、ミノキシジルを29mg/ml(前述のTHE MERC K INDEXに記載)の割合で溶解できる溶剤として使用出来る。第十五改正日本薬局方(日本公書協会編集、平成18年4月25日株式会社じほう発行)に記載されているように、無水エタノールは、無色澄明の液であり、沸点78～79であって、水とは混和する性質を有す

る。また、化粧品原料辞典（中央印刷株式会社、平成3年11月29日発行）には、水が存在すると殺菌性を奏する作用があり、水、グリセリンと任意の割合で混和することが記載されている。なお、本発明では、純度が約99.5%の無水エタノールを使用する。なお、無水エタノールに替えて、無水エタノールと水とより成る薄められたエタノールも使用可能である。

イソプロピルアルコール及びプロピルアルコールも無色透明の液であり、水とは分離することなく混和する性質を有する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0080

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0080】

無水エタノールの含有量が、組成物の全量に対して、30重量%未満の場合、多価アルコール含有比率との観点から、ミノキシジルを多く溶解できる多価アルコール含有量が少なくなるため、ミノキシジルを完全に溶解できない傾向がある。

無水エタノールの含有量が、組成物の全量に対して、60重量%を超える場合、外用液剤を人体皮膚に塗布した時に、無水エタノールの蒸発量・蒸発割合が多くなり、エタノール匂いによる不快感が生じ、また、溶解しているミノキシジルの結晶が析出して皮膚内部に浸透するミノキシジルが少なくなり育毛等の効果の低下が想到される。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0146

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0146】

【表11】

| 液剤(例) | 液剤61 (g) | 液剤62 (g) | 液剤63 (g) | 液剤64 (g) | 液剤65 (g) | 液剤66 (g) |
|------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| ミノキシジル | 0.5 | 0.5 | 2.0 | 2.0 | 6.0 | 6.0 |
| グリセリン | 1.0 | 20.0 | 4.0 | 20.0 | 12.0 | 20.0 |
| 無水エタノール | 45.0 | 45.0 | 45.0 | 45.0 | 45.0 | 45.0 |
| 水 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 |
| 1-メントール | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 |
| ユーカリ油 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 |
| ジブチルヒドロ キシトルエン | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 |
| クエン酸 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 |
| 調製時のミノキ シジルの溶解 性・色・透明性 | 溶解 澄明 変色度0 | 溶解 澄明 変色度0 | 溶解 澄明 変色度0 | 溶解 澄明 変色度0 | 溶解 澄明 変色度0 | 溶解 澄明 変色度0 |
| pH | 7.5 | 7.5 | 7.5 | 7.5 | 7.5 | 7.5 |
| 人体塗布時のベ タツキ感の有無 | ベタツキ 感なし | ベタツキ 感なし | ベタツキ 感なし | ベタツキ 感なし | ベタツキ 感なし | ベタツキ 感なし |
| 4℃5日間後の 結晶析出の有無 | 結晶析出 あり | 結晶析出 なし | 結晶析出 あり | 結晶析出 なし | 結晶析出 あり | 結晶析出 なし |
| 50℃、 1か月後の色 | 変色度2 | 変色度2 | 変色度2 | 変色度2 | 変色度2 | 変色度2 |
| 25℃、 1か月後の色 | 変色度1 | 変色度1 | 変色度1 | 変色度1 | 変色度1 | 変色度1 |
| 総合判定 | × | ○ | × | ○ | × | ○ |

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0148

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0148】

表11、表12において、グリセリンの含有量がミノキシジル含有量より少ない液剤(液剤67)の場合、ミノキシジルは完全溶解されなかった。グリセリンの含有量がミノキシジル含有量の2.5倍未満である液剤(液剤61、液剤68)において、調製直後の液剤状態は無色・透明であるが、4~5日間保管後に結晶析出が認められた。グリセリンの含有量が組成物の全量に対して30重量%を超える液剤(液剤71)において、人体に塗布した時に、ベタツキ感があった。無水エタノール含有量が30重量%未満であって水の含有量が40重量%を超える液剤(液剤72)において、一部のミノキシジルが溶解されなかった。その他の液剤においては、人体塗布時のベタツキ感が認められなく、4~5日間保管後の結晶析出が認められなく、50及び25に保管後の経時的変色度も許容範囲内であった。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0149

【補正方法】変更

【補正の内容】**【0149】****(典型的実施例11)**

約25の室温において、次のようにして外用液剤を調製した。なお、製造において、樹脂製容器及び樹脂製の実験器具を使用した。

(b) 約20gのグリセリンと約40gの無水エタノールと約20gの水を混合し、それにより、分離なく均一に混和された混合溶剤・液剤を調製する。次に、(e)前記(b)工程により得られた混合溶剤・液剤に、約0.05gのユーカリ油を添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する。次に、(c)前記(e)により得られた混合溶剤・液剤に、約6gの固体状ミノキシジルを添加し、溶解して、それにより、ミノキシジルが溶解された透明な液剤を調製する。次に、(f)約0.05gの1-メントールを約3gの無水エタノールに溶解した1-メントール液剤を、前記(c)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する。次に、(g)約0.05gのジブチルヒドロキシトルエンを約2gの無水エタノールに溶解したジブチルヒドロキシトルエン液剤を、前記(f)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する。次に、(h)約0.03gのクエン酸を約5gの水に溶解したクエン酸液剤を前記(g)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、pHを約7.5に調節して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する。このようにして、約5gのミノキシジルと、約0.05gのユーカリ油と、約20gのグリセリンと、約45gの無水エタノールと、約25gの水と、0.05gの1-メントールと、約0.5gのジブチルヒドロキシトルエンと、約0.05gのクエン酸と、を含有し、pHが7.5に調節された外用液剤を調製した。

【手続補正8】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0151****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0151】****(典型的実施例11)**

約25の室温において、次のようにして外用液剤を調製した。なお、製造において、樹脂製容器及び樹脂製の実験器具を使用した。

(b) 約20gのグリセリンと約40gの無水エタノールと約20gの水を混合し、それにより、分離なく均一に混和された混合溶剤・液剤を調製する。次に、(e)前記(b)工程により得られた混合溶剤・液剤に、約0.05gのユーカリ油を添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する。次に、(c)前記(e)により得られた混合溶剤・液剤に、約5gの固体状ミノキシジルを添加し、溶解して、それにより、ミノキシジルが溶解された透明な液剤を調製する。次に、(f)約0.05gの1-メントールを約3gの無水エタノールに溶解した1-メントール液剤を、前記(c)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する。次に、(g)約0.05gのジブチルヒドロキシトルエンを約2gの無水エタノールに溶解したジブチルヒドロキシトルエン液剤を、前記(f)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する。次に、(h)約0.03gのクエン酸を約5gの水に溶解したクエン酸液剤を前記(g)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、pHを約7.5に調節して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する。このようにして、約5gのミノキシジルと、約0.05gのユーカリ油と、約20gのグリセリンと、約45gの無水エタノールと、約25gの水と、0.05gの1-メントールと、約0.5gのジブチルヒドロキシトルエンと、約0.05gのクエン酸と、を含有し、pHが7.5に調節された外用液剤を調製した。

【手続補正9】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0153****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0153】****(典型的実施例13)**

約25の室温において、次のようにして外用液剤を調製した。なお、製造において、樹脂製容器及び樹脂製の実験器具を使用した。

(b) 約20gのグリセリンと約40gの無水エタノールを混合し、それにより、分離なく均一に混和された混合溶剤・液剤を調製し、その後、該混合溶剤・液剤に約5gの固体状ミノキシジルを添加し、溶解して、それにより、ミノキシジルが溶解された透明な液剤を調製する。次に、(c)前記ミノキシジルを溶解したグリセリンと無水エタノール液剤に、約20gの水を添加して、それにより、透明な液剤を調製する。次に、(e)前記(c)工程により得られた混合溶剤・液剤に、約0.05gのユーカリ油を添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する。次に、(f)約5gの無水エタノールに、0.5gのジブチルヒドロキシトルエンと0.05gの1-メントールを添加し混合して、ジブチルヒドロキシトルエン・メントール含有エタノール溶液を調製し、その後、該ジブチルヒドロキシトルエン・メントール含有エタノール溶液を、前記混合溶剤・液剤と混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する。次に、(h)約0.03gのクエン酸を約5gの水に溶解したクエン酸液剤を、前記(f)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、pHを約7.5に調節して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する。

このようにして、約5gのミノキシジルと、約0.05gのユーカリ油と、約20gのグリセリンと、約45gの無水エタノールと、約25gの水と、0.05gの1-メントールと、約0.5gのジブチルヒドロキシトルエンと、約0.05gのクエン酸と、を含有し、pHが7.5に調節された外用液剤を調製した。

【手続補正10】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0155****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0155】****(典型的実施例14)**

前述の典型的実施例11において、ミノキシジル5gに替えて、ミノキシジル1gを含有する外用液剤を調製した。

約25の室温において、次のようにして外用液剤を調製した。なお、製造において、樹脂製容器及び樹脂製の実験器具を使用した。

(b) 約20gのグリセリンと約40gの無水エタノールと約20gの水を混合し、それにより、分離なく均一に混和された混合溶剤・液剤を調製する。次に、(e)前記(b)工程により得られた混合溶剤・液剤に、約0.05gのユーカリ油を添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する。次に、(c)前記(e)により得られた混合溶剤・液剤に、約1gの固体状ミノキシジルを添加し、溶解して、それにより、ミノキシジルが溶解された透明な液剤を調製する。次に、(f)約0.05gの1-メントールを約3gの無水エタノールに溶解した1-メントール液剤を、前記(c)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する。次に、(g)約0.05gのジブチルヒドロキシトルエンを約2gの無水エタノールに溶解したジブチルヒドロキシトルエン液剤を、前記(f)工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、分離なく均一に混和された透明な液剤を調製する。次に、(h)約0.03gのクエン酸を約5gの水に溶解したクエン酸液剤を前記(g)

) 工程により得られた混合溶剤・液剤に、添加し、混合して、pHを約7.5に調節して、分離なく均一に混和された澄明な液剤を調製する。このようにして、約1gのミノキシジルと、約0.05gのユーカリ油と、約20gのグリセリンと、約45gの無水エタノールと、約25gの水と、0.05gの1-メントールと、約0.5gのジブチルヒドロキシトルエンと、約0.05gのクエン酸と、を含有し、pHが7.5に調節された外用液剤を調製した。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0163

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0163】

(製造方法の比較例5)

前述の典型的実施例11において、樹脂製容器及び樹脂製の実験器具に替えて、ステンレス製の容器及びステンレス製の実験器具を使用して、外用液剤を調製した。

得られた外用液剤の色は、無色ではなく、極わずかに黄色に着色した澄明状態であった。
。