(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7639357号
(P7639357)

(45)発行日　令和7年3月5日(2025.3.5)

(24)登録日　令和7年2月25日(2025.2.25)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/506 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/506
Ａ６１Ｋ　47/04　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	47/04
Ａ６１Ｋ　47/08　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	47/08
Ａ６１Ｋ　47/10　(2017.01)	Ａ６１Ｋ	47/10
Ａ６１Ｋ　47/12　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	47/12

ＦＩ

請求項の数　15　（全15頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-8000(P2021-8000)
(22)出願日　令和3年1月21日(2021.1.21)
(65)公開番号　特開2021-123586(P2021-123586A)
(43)公開日　令和3年8月30日(2021.8.30)
審査請求日　令和6年1月15日(2024.1.15)
(31)優先権主張番号　特願2020-14250(P2020-14250)
(32)優先日　令和2年1月31日(2020.1.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者　000002819
大正製薬株式会社
東京都豊島区高田３丁目２４番１号
(74)代理人　110001508
弁理士法人 津国
(72)発明者　坂本 小織
東京都豊島区高田３丁目２４番１号 大正製薬株式会社内
(72)発明者　田中 大之
東京都豊島区高田３丁目２４番１号 大正製薬株式会社内
審査官　愛清 哲

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　外用医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

（ａ）５ｗ／ｖ％以上のミノキシジル、（ｂ）ニコチン酸ベンジル、及び（ｃ）水を含有することを特徴とする外用医薬組成物。

【請求項２】

（ａ）５ｗ／ｖ％以上のミノキシジル、（ｂ）マレイン酸クロルフェニラミン、及び（ｃ）水を含有し、かつ、液剤である外用医薬組成物。

【請求項３】

（ａ）ミノキシジルの含有量が、５～１５ｗ／ｖ％である、請求項１又は２に記載の外用医薬組成物。

【請求項４】

さらに低級アルコールを含有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の外用医薬組成物。

【請求項５】

さらに多価アルコールを含有する、請求項１～４のいずれか一項に記載の外用医薬組成物。

【請求項６】

さらにｐＨ調整剤を含有する、請求項１～５のいずれか一項に記載の外用医薬組成物。

【請求項７】

低級アルコールが炭素数１～５の低級アルコールである、請求項４に記載の外用医薬組成物。

【請求項８】

多価アルコールが、１,３－ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、及びポリエ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種である、請求項５に記載の外用医薬組成物。
【請求項９】
ｐＨ調整剤が、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、酒石酸、リン酸、塩酸、及び硫酸からなる群から選択される少なくとも１種である、請求項６に記載の外用医薬組成物。
【請求項１０】
水の含有量が、５～７５ｗ／ｗ％である、請求項１又は２に記載の外用医薬組成物。
【請求項１１】
剤形が、液剤、ローション剤又はトニック剤である、請求項１、３～１０のいずれか一項に記載の外用医薬組成物。
【請求項１２】
５ｗ／ｖ％以上のミノキシジルを含有する外用医薬組成物の製造のための、ニコチン酸ベンジルの使用。
【請求項１３】
５ｗ／ｖ％以上のミノキシジルを含有する外用医薬組成物の肌なじみを向上させるための、ニコチン酸ベンジルの使用。
【請求項１４】
５ｗ／ｖ％以上のミノキシジルを含有する液剤である外用医薬組成物の製造のための、マレイン酸クロルフェニラミンの使用。
【請求項１５】
５ｗ／ｖ％以上のミノキシジルを含有する液剤である外用医薬組成物の肌なじみを向上させるための、マレイン酸クロルフェニラミンの使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ミノキシジルを配合した外用医薬組成物に関する。
【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おり（特許文献１）、優れた育毛・発毛効果を発揮する薬剤として多数の報告がある。ミノキシジルを配合した育毛剤に求められる基本的な性能は、頭皮からのミノキシジルの吸収性に優れることである（特許文献２）。
ミノキシジルを含有する製剤中のミノキシジルが頭皮から効率的に吸収されるためには、製剤中のミノキシジルが溶解状態で存在し、結晶などが生じないことが好ましい。そして、ミノキシジルを含有する製剤が頭皮の表面になじみ、広がることが重要である。しかし、水分を多く含む製剤は疎水的な皮膚との間に表面自由エネルギーが働くため、滴の状態を保ち、肌表面に広がりにくい。肌なじみを向上する技術として、例えばポリエーテル変性シリコーン又はポリグリセリン変性シリコーン、及びショ糖脂肪酸エステルを利用する方法が提案されている（特許文献３）。また、特許文献４には、ミノキシジルの濃度が高まると、頭皮に製剤が広がる感じが悪化することが示されている。
しかしながら、上記特許文献１～４のいずれにも、肌なじみがよいミノキシジル含有外用医薬組成物である本発明を得るために、本発明の構成を採用することを示唆するような記載はない。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００３】
【文献】米国特許第４１３９６１９号明細書
【文献】特開平１１－３４９４５１号公報
【文献】特開２０１６－８４３２３号公報

【文献】特開２０１９－１４２８５１号公報
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
本発明は、肌なじみがよい、ミノキシジル含有外用医薬組成物を提供することを目的とする。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
上記課題を解決するために、本発明は、（ａ）５ｗ／ｖ％以上のミノキシジル、（ｂ）カンフル、ニコチン酸ベンジル、マレイン酸クロルフェニラミン、ベンザルコニウム及び／又はその塩から選ばれる少なくとも１種、（ｃ）水を含有する外用医薬組成物を提供する。
すなわち本発明は、
（１）（ａ）５ｗ／ｖ％以上のミノキシジル、（ｂ）カンフル、ニコチン酸ベンジル、マレイン酸クロルフェニラミン、ベンザルコニウム及び／又はその塩からなる群から選ばれる少なくとも１種、及び（ｃ）水を含有することを特徴とする外用医薬組成物、
（２）（ａ）ミノキシジルの含有量が、５～１５ｗ／ｖ％である、（１）に記載の外用医薬組成物。
（３）さらに低級アルコールを含有する、（１）又は（２）に記載の外用医薬組成物、
（４）さらに多価アルコールを含有する、（１）～（３）のいずれかに記載の外用医薬組成物、
（５）さらにｐＨ調整剤を含有する、（１）～（４）のいずれかに記載の外用医薬組成物、
（６）低級アルコールが炭素数１～５の低級アルコールである、（３）に記載の外用医薬組成物、
（７）多価アルコールが、１,３－ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、及びポリエ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種である、（４）に記載の外用医薬組成物、
（８）ｐＨ調整剤が、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、酒石酸、リン酸、塩酸、及び硫酸からなる群から選択される少なくとも１種である、（５）に記載の外用医薬組成物、
（９）水の含有量が、５～７５ｗ／ｗ％である、（１）に記載の外用医薬組成物、
（１０）剤形が、液剤、ローション剤、トニック剤、ゲル剤、又はエアゾール剤である、（１）～（９）のいずれかに記載の外用医薬組成物、
（１１）５ｗ／ｖ％以上のミノキシジルを含有する外用医薬組成物の製造のための、カンフル、ニコチン酸ベンジル、マレイン酸クロルフェニラミン、ベンザルコニウム及び／又はその塩からなる群から選ばれる少なくとも１種の使用、
（１２）５ｗ／ｖ％以上のミノキシジルを含有する外用医薬組成物の肌なじみを向上させるための、カンフル、ニコチン酸ベンジル、マレイン酸クロルフェニラミン、ベンザルコニウム及び／又はその塩からなる群から選ばれる少なくとも１種の使用、
である。
【発明の効果】
【０００６】
本発明により、（ａ）５ｗ／ｖ％以上のミノキシジル、（ｂ）カンフル、ニコチン酸ベンジル、マレイン酸クロルフェニラミン、ベンザルコニウム及び/又はその塩からなる群から選ばれる少なくとも１種、（ｃ）水を併用して配合することにより、肌なじみに優れたミノキシジル含有外用医薬組成物を提供することが可能になった。
【発明を実施するための形態】
【０００７】
本発明の外用医薬組成物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。また、本発明に用いるミノキシジルの含有量は、外用医薬組成物全体に対して、肌なじみの課題が大きくなる５ｗ／ｖ％以上である。具体的

には５～１５ｗ／ｖ％が好ましく、より好ましくは５～１０ｗ／ｖ％である。
【０００８】
本発明のカンフルは、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。本発明においてカンフルの含有量は、本発明の効果の点から本発明の外用医薬組成物中好ましくは０．０１～１０ｗ／ｖ％であり、より好ましくは０．１～５ｗ／ｖ％である。
【０００９】
本発明のニコチン酸ベンジルは、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。本発明において、ニコチン酸ベンジルの含有量は、本発明の効果の点から本発明の外用医薬組成物中好ましくは０．０１～１０ｗ／ｖ％であり、より好ましくは０．１～５ｗ／ｖ％である。
【００１０】
本発明のマレイン酸クロルフェニラミン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。本発明においてマレイン酸クロルフェニラミンの含有量は、本発明の効果の点から本発明の外用医薬組成物中好ましくは０．０１～１０ｗ／ｖ％であり、より好ましくは０．０５～５ｗ／ｖ％である。
【００１１】
本発明のベンザルコニウム及び／又はその塩としては、例えば塩化ベンザルコニウムが挙げられる。本発明のベンザルコニウム及び／又はその塩は、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。本発明においてベンザルコニウム及び／又はその塩の含有量は、本発明の効果の点から本発明の外用医薬組成物中好ましくは０．００１～２ｗ／ｖ％であり、より好ましくは０．０１～１ｗ／ｖ％である。
【００１２】
本発明の水の含有量は、本発明の効果の点から本発明の外用医薬組成物中１～７５ｗ／ｗ％が好ましく、より好ましくは５～５０ｗ／ｗ％であり、更に好ましくは８～３０ｗ／ｗ％、最も好ましくは１５～３０ｗ／ｗ％である。本発明の外用医薬組成物中の水の含有量の測定は、カール・フィッシャー法により行うことができる。
【００１３】
本発明の外用医薬組成物には必要によりｐＨ調整剤を配合することができる。ｐＨ調整剤の例としては、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、酒石酸などの有機酸やリン酸、塩酸、硫酸などの無機酸を挙げることができる。本発明の外用医薬組成物のｐＨは、５～８、より好ましくは５．６～７に調整することが好ましい。
【００１４】
本発明の外用医薬組成物には必要により低級アルコールを配合することができる。低級アルコールの例としては、炭素数１～５のものが好ましく、例えばエタノールやイソプロパノールなどが好ましい。低級アルコールは２種以上を組み合わせて使用しても良い。本発明の外用医薬組成物中の低級アルコールの含有量は、全組成物中２０ｗ／ｖ％以上が好ましく、より好ましくは３０ｗ／ｖ％以上であり、更に好ましくは３５ｗ／ｖ％以上であり、更に好ましくは５０ｗ／ｖ％以上である。上限は８０ｗ／ｖ％が好ましい。
【００１５】
本発明の外用医薬組成物には必要により多価アルコールを配合することができる。多価アルコールの例としては、１，３－ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール等が挙げられ、好ましいのは１，３－ブチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリンであり、より好ましいのは１，３－ブチレングリコールである。これらを１種又は２種以上組み合わせてもよい。多価アルコールの含有量は、本発明の外用医薬組成物中好ましくは３ｗ／ｖ％以上、より好ましくは５ｗ／ｖ％以上、より好ましくは８ｗ／ｖ％以上、より好ましくは１０ｗ／ｖ％以上であり、上限はべたつきが少なくなるなどの使用感も考慮すると３０ｗ／ｖ％以下が好ましい。
【００１６】
本発明の外用医薬組成物は、更に必要により界面活性剤を配合することができる。しか

しながら、界面活性剤の添加は、使用感やミノキシジルの皮膚吸収に影響を与える可能性があるため、 実質的に界面活性剤を含まないものとすることが好ましい。

【００１７】

本発明の外用医薬組成物は、上記した各成分の他に、本発明の効果を損なわない範囲で、必要により活性成分や補助成分を加えることができる。本発明の外用医薬組成物に添加、配合することが好ましい薬効成分としては、メントール、ビタミンＥアセテート、ヒノキチオール、塩酸ピリドキシン、グリチルレチン酸、塩酸ジフェンヒドラミンから成る群より選ばれた１種又は２種以上の成分が挙げられる。これらの添加量は、特に制約はなく、使用感やミノキシジルの安定性又は溶剤系組成等を考慮しながら実験的に定めることができる。

【００１８】

本発明の外用医薬組成物においては、上記した成分の他、本発明の効果を損なわない範囲で、一般の外用剤に用いられる種々の活性成分や補助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、何首烏等）、血管拡張剤（塩化カルプロニウム、センブリ抽出液、オタネニンジンエキス、チクセツニンジンチンキ、トウガラシチンキ等）、抗ヒスタミン剤（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（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、ノコギリヤシ、パンプキンシード等）の抽出物、ビタミン類（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、アルキルグリセリルエーテル、炭化水素類等）、代謝賦活剤、ゲル化剤（水溶性高分子等）、粘着剤、香料、清涼化剤（ハッカ油等）、染料等の通常使用される成分を配合することができる。

【００１９】

また、本発明の外用医薬組成物は、液状の剤形であることが好ましく、液剤、ローション剤、トニック剤、ゲル剤、エアゾール剤などの適当な外用医薬組成物とすることができ、好ましくは、液剤、ローション剤、トニック剤である。

【００２０】

本発明の外用医薬組成物の調製は、常法に従い、上記各成分を含有することにより調製される。

【００２１】

かくして得られる本発明の外用医薬組成物は、頭髪用剤、睫毛用剤、眉毛用剤等の皮膚適用製剤等として使用することができる。

【００２２】

以下に、実施例、比較例、参考例、及び試験例を記載し、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。なお、実施例、比較例、及び参考例の水分含量はカール・フィッシャー水分計により測定した。

【実施例】

【００２３】

（実施例１）

ミノキシジル５ｇ、dl-カンフル１ｇ、１，３－ブチレングリコール１０ｇ、エタノール６０ｇ、リン酸適量、精製水で全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．１７の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００２４】

（実施例２）

ミノキシジル５ｇ、ニコチン酸ベンジル０．１２５ｇ、１，３－ブチレングリコール１０ｇ、エタノール６０ｇ、リン酸適量、精製水で全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．１５の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００２５】

（実施例３）

ミノキシジル５ｇ、マレイン酸クロルフェニラミン１ｇ、１，３－ブチレングリコール１０ｇ、エタノール６０ｇ、リン酸適量、精製水で全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．０５の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００２６】

（実施例４）

ミノキシジル５ｇ、ベンザルコニウム塩化物０．３ｇ、１，３－ブチレングリコール１０ｇ、エタノール６０ｇ、リン酸適量、精製水で全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．１２の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００２７】

（比較例１）

ミノキシジル５ｇ、１，３－ブチレングリコール１０ｇ、エタノール６０ｇ、リン酸適量、精製水で全量を１００ｍＬとし撹拌溶解してｐＨ６．１６の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００２８】

（比較例２）

ミノキシジル５ｇ、パンテノール１ｇ、１，３－ブチレングリコール１０ｇ、エタノール６０ｇ、リン酸適量、精製水で全量を１００ｍＬとし撹拌溶解してｐＨ６．１５の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００２９】

実施例１～４、比較例１～２の処方及び調製後の水分含量、ｐＨを表１に示す。

【００３０】

【表１】

成分名	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1	比較例2
ミノキシジル	5g	5g	5g	5g	5g	5g
dl-カンフル	1g	–	–	–	–	–
ニコチン酸ベンジル	–	0.125g	–	–	–	–
マレイン酸クロルフェニラミン	–	–	1g	–	–	–
ベンザルコニウム塩化物	–	–	–	0.3g	–	–
パンテノール	–	–	–	–	–	1g
1,3-ブチレングリコール	10g	10g	10g	10g	10g	10g
リン酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
エタノール	60g	60g	60g	60g	60g	60g
精製水	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL
水分含量（w/w%）	16.4	18.3	18.1	21.4	20.3	23.5
pH	6.17	6.15	6.05	6.12	6.16	6.15

【００３１】

（肌なじみ評価）

実施例１～４、比較例１～２の各試験液をマイクロピペット（エッペンドルフ社製）を用いて１００μＬ量り取り、バイオスキンプレート（＃４０、ビューラックス社製）上に

滴下した。滴下３０秒後、広がった液の長径と短径を測定し、掛け合わせた値を肌なじみのスコアとした。下記［式１］に従い、肌なじみ改善率を算出した。算出した結果は、表２に示す。

［式１］肌なじみ改善率（％）＝（各試験液の肌なじみスコア／比較例１の肌なじみスコア）×１００

【００３２】

【表２】

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1	比較例2
肌なじみ改善率(%)	128%	108%	108%	112%	-	82%

表２に示した通り（ｂ）成分を含有していない比較例１の外用医薬組成物に対して、本発明の実施例１～４の外用医薬組成物は肌なじみが改善した。

【００３３】

（参考例１）

ミノキシジル１ｇ、１，３－ブチレングリコール１０ｇ、エタノール６０ｇ、リン酸適量、精製水で全量を１００ｍＬとし撹拌溶解してｐＨ５．８１の外用医薬組成物（液剤）を得た。

（参考例２）

ミノキシジル５ｇ、１，３－ブチレングリコール１０ｇ、エタノール６０ｇ、リン酸適量、精製水で全量を１００ｍＬとし撹拌溶解してｐＨ６．１３の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００３４】

参考例１及び２の処方及び調製後の水分含量、ｐＨを表３に示す。

【００３５】

【表３】

成分名	参考例1	参考例2
ミノキシジル	1g	5g
1,3-ブチレングリコール	10g	10g
リン酸	適量	適量
エタノール	60g	60g
精製水	全100mL	全100mL
水分含量（w/w%）	18.7	14.3
pH	5.81	6.13

【００３６】

参考例１及び参考例２の肌なじみ評価を実施した結果，参考例２の肌なじみスコアは参考例１と比較して８８％と低く，ミノキシジルの濃度が高い程肌なじみが悪くなるという結果が得られた。

【００３７】

（実施例５）

ミノキシジル５ｇ、ｄｌ－カンフル１ｇ、１，３－ブチレングリコール１４ｇ、プロピレングリコール１４ｇ、精製水１３ｇ、酒石酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．７５の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００３８】

（実施例６）

ミノキシジル５ｇ、ニコチン酸ベンジル０．１２５ｇ、１，３－ブチレングリコール１４ｇ、プロピレングリコール１４ｇ、精製水１３ｇ、酒石酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．７５の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００３９】

（実施例７）

ミノキシジル５ｇ、マレイン酸クロルフェニラミン１ｇ、１，３－ブチレングリコール１４ｇ、プロピレングリコール１４ｇ、精製水１３ｇ、酒石酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．６１の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００４０】

（実施例８）

ミノキシジル５ｇ、ベンザルコニウム塩化物０．３ｇ、１，３－ブチレングリコール１４ｇ、プロピレングリコール１４ｇ、精製水１３ｇ、酒石酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．６９の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００４１】

（比較例３）

ミノキシジル５ｇ、１，３－ブチレングリコール１４ｇ、プロピレングリコール１４ｇ、精製水１３ｇ、酒石酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．７５の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００４２】

（比較例４）

ミノキシジル５ｇ、パントテニールエチルエーテル１ｇ、１，３－ブチレングリコール１４ｇ、プロピレングリコール１４ｇ、精製水１３ｇ、酒石酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．７５の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００４３】

（比較例５）

ミノキシジル５ｇ、パンテノール１ｇ、１，３－ブチレングリコール１４ｇ、プロピレングリコール１４ｇ、精製水１３ｇ、酒石酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．７６の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００４４】

実施例５～８、比較例３～５の処方及び調製後の水分含量、ｐＨを表４に示す。

【００４５】

【表４】

成分名	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	比較例3	比較例4	比較例5
ミノキシジル	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g
カンフル	1g	–	–	–	–	–	–
ニコチン酸ベンジル	–	0.125g	–	–	–	–	–
マレイン酸クロルフェニラミン	–	–	1g	–	–	–	–
ベンザルコニウム塩化物	–	–	–	0.3g	–	–	–
パンテノール	–	–	–	–	–	–	1g
パントテニールエチルエーテル	–	–	–	–	–	1g	–
1,3-ブチレングリコール	14g	14g	14g	14g	14g	14g	14g
プロピレングリコール	14g	14g	14g	14g	14g	14g	14g
酒石酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	13g	13g	13g	13g	13g	13g	13g
エタノール	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL
水分含量（w/w%）	17.5	17.9	17.4	18.1	17.4	17.6	17.8
pH	6.75	6.75	6.61	6.69	6.75	6.75	6.76

【００４６】
（肌なじみ評価）
実施例５～８、比較例３～５の各試験液をマイクロピペット（エッペンドルフ社製）を用いて１００μＬ量り取り、バイオスキンプレート（＃４０、ビューラックス社製）上に滴下した。滴下３０秒後、広がった液の長径と短径を測定し、掛け合わせた値を肌なじみのスコアとした。下記［式２］に従い、肌なじみ改善率を算出した。算出した結果は、表５に示す。
［式２］肌なじみ改善率（％）＝（各試験液の肌なじみスコア／比較例３の肌なじみスコア）×１００
【００４７】
【表５】

	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	比較例3	比較例4	比較例5
肌なじみ改善率(%)	111%	114%	118%	118%	-	89%	87%

表５に示した通り（ｂ）成分を含有していない比較例３の外用医薬組成物に対して、本発明の実施例５～８の外用医薬組成物は肌なじみが改善した。
【００４８】
（実施例９）
ミノキシジル５ｇ、ｄｌ－カンフル１ｇ、１，３－ブチレングリコール１ｇ、グリセリン１３ｇ、精製水１２ｇ、乳酸適量、クエン酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ７．０２の外用医薬組成物（液剤）を得た。
【００４９】
（実施例１０）
ミノキシジル５ｇ、ニコチン酸ベンジル０．１２５ｇ、１，３－ブチレングリコール１

ｇ、グリセリン１３ｇ、精製水１２ｇ、乳酸適量、クエン酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ７．０３の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００５０】

（実施例１１）

ミノキシジル５ｇ、マレイン酸クロルフェニラミン１ｇ、１，３－ブチレングリコール１ｇ、グリセリン１３ｇ、精製水１２ｇ、乳酸適量、クエン酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．８５の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００５１】

（実施例１２）

ミノキシジル５ｇ、ベンザルコニウム塩化物０．３ｇ、１，３－ブチレングリコール１ｇ、グリセリン１３ｇ、精製水１２ｇ、乳酸適量、クエン酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．９１の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００５２】

（比較例６）

ミノキシジル５ｇ、１，３－ブチレングリコール１ｇ、グリセリン１３ｇ、精製水１２ｇ、乳酸適量、クエン酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．９９の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００５３】

（比較例７）

ミノキシジル５ｇ、パントテニールエチルエーテル１ｇ、１，３－ブチレングリコール１ｇ、グリセリン１３ｇ、精製水１２ｇ、乳酸適量、クエン酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ７．０３の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００５４】

（比較例８）

ミノキシジル５ｇ、パンテノール１ｇ、１，３－ブチレングリコール１ｇ、グリセリン１３ｇ、精製水１２ｇ、乳酸適量、クエン酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ７．０５の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００５５】

実施例９～１２、比較例６～８の処方及び調製後の水分含量、ｐＨを表６に示す。

【００５６】

【表６】

成分名	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	比較例6	比較例7	比較例8
ミノキシジル	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g
カンフル	1g	–	–	–	–	–	–
ニコチン酸ベンジル	–	0.125g	–	–	–	–	–
マレイン酸クロルフェニラミン	–	–	1g	–	–	–	–
ベンザルコニウム塩化物	–	–	–	0.3g	–	–	–
パンテノール	–	–	–	–	–	–	1g
パントテニールエチルエーテル	–	–	–	–	–	1g	–
1,3-ブチレングリコール	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
グリセリン	13g	13g	13g	13g	13g	13g	13g
乳酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
クエン酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	12g	12g	12g	12g	12g	12g	12g
エタノール	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL
水分含量（w/w%）	20.4	20.4	20.1	20.6	20.2	20.0	20.0
pH	7.02	7.03	6.85	6.91	6.99	7.03	7.05

【００５７】

（肌なじみ評価）

実施例９～１２、比較例６～８の各試験液をマイクロピペット（エッペンドルフ社製）を用いて１００μＬ量り取り、バイオスキンプレート（＃４０、ビューラックス社製）上に滴下した。滴下３０秒後、広がった液の長径と短径を測定し、掛け合わせた値を肌なじみのスコアとした。下記［式３］に従い、肌なじみ改善率を算出した。算出した結果は、表７に示す。

［式３］肌なじみ改善率（%）＝（各試験液の肌なじみスコア／比較例６の肌なじみスコア）×１００

【００５８】

【表７】

	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	比較例6	比較例7	比較例8
肌なじみ改善率(%)	135%	139%	137%	113%	-	97%	86%

表７に示した通り（ｂ）成分を含有していない比較例６の外用医薬組成物に対して、本発明の実施例９～１２の外用医薬組成物は肌なじみが改善した。

【００５９】

（実施例１３）

ミノキシジル５ｇ、ｄｌ－カンフル１ｇ、１，３－ブチレングリコール１０ｇ、精製水１５ｇ、リン酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．１１の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００６０】

（実施例１４）

ミノキシジル５ｇ、ニコチン酸ベンジル０．１２５ｇ、１，３－ブチレングリコール１

０ｇ、精製水１５ｇ、リン酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．１０の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００６１】

（実施例１５）

ミノキシジル５ｇ、マレイン酸クロルフェニラミン１ｇ、１，３－ブチレングリコール１０ｇ、精製水１５ｇ、リン酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．００の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００６２】

（実施例１６）

ミノキシジル５ｇ、ベンザルコニウム塩化物０．３ｇ、１，３－ブチレングリコール１０ｇ、精製水１５ｇ、リン酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．０５の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００６３】

（比較例９）

ミノキシジル５ｇ、１，３－ブチレングリコール１０ｇ、精製水１５ｇ、リン酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．１０の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００６４】

（比較例１０）

ミノキシジル５ｇ、パントテニールエチルエーテル１ｇ、１，３－ブチレングリコール１０ｇ、精製水１５ｇ、リン酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．０９の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００６５】

（比較例１１）

ミノキシジル５ｇ、パンテノール１ｇ、１，３－ブチレングリコール１０ｇ、精製水１５ｇ、リン酸適量、エタノールで全量を１００ｍＬとし、撹拌溶解してｐＨ６．１１の外用医薬組成物（液剤）を得た。

【００６６】

実施例１３～１６、比較例９～１１の処方及び調製後の水分含量、ｐＨを表８に示す。

【００６７】

【表８】

成分名	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16	比較例9	比較例10	比較例11
ミノキシジル	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g
カンフル	1g	–	–	–	–	–	–
ニコチン酸ベンジル	–	0.125g	–	–	–	–	–
マレイン酸クロルフェニラミン	–	–	1g	–	–	–	–
ベンザルコニウム塩化物	–	–	–	0.3g	–	–	–
パンテノール	–	–	–	–	–	–	1g
パントテニールエチルエーテル	–	–	–	–	–	1g	–
1,3-ブチレングリコール	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g
リン酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	15g	15g	15g	15g	15g	15g	15g
エタノール	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL
水分含量（w/w%）	21.6	21.6	21.6	21.6	21.3	21.7	21.9
pH	6.11	6.10	6.00	6.05	6.10	6.09	6.11

【００６８】

（肌なじみ評価）

実施例１３～１６、比較例９～１１の各試験液をマイクロピペット（エッペンドルフ社製）を用いて１００μＬ量り取り、バイオスキンプレート（＃４０、ビューラックス社製）上に滴下した。滴下３０秒後、広がった液の長径と短径を測定し、掛け合わせた値を肌なじみのスコアとした。下記［式４］に従い、肌なじみ改善率を算出した。算出した結果は、表９に示す。

［式４］肌なじみ改善率（％）＝（各試験液の肌なじみスコア／比較例９の肌なじみスコア）×１００

【００６９】

【表９】

	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16	比較例9	比較例10	比較例11
肌なじみ改善率(%)	128%	130%	117%	112%	-	93%	89%

表９に示した通り（ｂ）成分を含有していない比較例９の外用医薬組成物に対して、本発明の実施例１３～１６の外用医薬組成物は肌なじみが改善した。

【００７０】

また、別の態様の外用組成物として、例えばミノキシジル０．１～１０ｗ／ｖ％、活性成分や補助成分としてメントール０．１～５ｗ／ｖ％、ビタミンＥアセテート０．００１～１ｗ／ｖ％、塩酸ピリドキシン０．００１～１ｗ／ｖ％、ヒノキチオール０．００１～１ｗ／ｖ％、グリチルレチン酸０．００１～１ｗ／ｖ％、塩酸ジフェンヒドラミン０．００１～１ｗ／ｖ％、パントテニールエチルエーテル又はパンテノール０．１～５ｗ／ｖ％、ｄｌ－カンフル０．１～１ｗ／ｖ％、ニコチン酸ベンジル０．０１～０．１２５ｗ／ｖ％、マレイン酸クロルフェニラミン０．０５～１ｗ／ｖ％、ベンザルコニウム及び／又はその塩０．０２～０．３ｗ／ｖ％、１，３－ブチレングリコール２～３０ｗ／ｖ％、グリセリン１～３０ｗ／ｖ％、エタノール２０～７０ｗ／ｖ％、抗酸化剤（ジブチルヒドロキシトルエン、ジブチルヒドロキシアニソール、ピロ硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム

、又は没食子酸ピロピル）０．００１～１ｗ／ｖ％、リン酸適量、グリシン０．０００１～１ｗ／ｖ％、Ｌ－アルギニン０．０００００１～１ｗ／ｖ％、アスコルビン酸０．０００００１～１ｗ／ｖ％を配合し、残量を水で調製したものが挙げられる。これら活性成分や補助成分は使用感やミノキシジルの安定性あるいは溶剤系組成等を考慮し適宜配合することができる。この外用組成物の処方例を表１０に示す。

【００７１】

【表１０】

成分名	処方例-1	処方例-2	処方例-3	処方例-4	処方例-5	処方例-6	処方例-7	処方例-8	処方例-9	処方例-10
ミノキシジル	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g	5g
l-メントール	0.3g	0.3g	0.3g	0.3g	0.3g	0.3g	0.3g	0.3g	0.3g	0.3g
トコフェロール酢酸エステル	0.08g	0.08g	0.08g	0.08g	0.08g	0.08g	0.08g	0.08g	0.08g	0.08g
ピリドキシン塩酸塩	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g
ヒノキチオール	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g	0.05g
塩酸ジフェンヒドラミン	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
グリチルレチン酸	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
dl-カンフル	1g	1g	－	－	－	－	1g	－	－	－
ニコチン酸ベンジル	－	－	0.125g	0.125g	－	－	－	0.125g	－	－
マレイン酸クロルフェニラミン	－	－	－	－	1g	－	－	－	1g	－
ベンザルコニウム塩化物	－	－	－	－	－	0.3g	－	－	－	0.3g
パントテニールエチルエーテル	－	1g	－	1g	－	－	－	－	－	－
パンテノール	1g	－	1g	－	1g	1g	－	－	－	－
1,3-ブチレングリコール	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g	10g
グリセリン	10g	10g	10g	10g	10g	10g	－	－	－	－
エタノール	50g	50g	50g	50g	50g	50g	60g	60g	60g	60g
ジブチルヒドロキシトルエン	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g
リン酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
グリシン	0.001g	0.001g	0.001g	0.001g	0.001g	0.001g	0.001g	0.001g	0.001g	0.001g
L-アルギニン	0.001g	0.001g	0.001g	0.001g	0.001g	0.001g	0.001g	0.001g	0.001g	0.001g
アスコルビン酸	0.00001g	0.00001g	0.00001g	0.00001g	0.00001g	0.00001g	－	－	－	－
精製水	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL	全100mL
pH	6.5付近						6.0付近			

【産業上の利用可能性】

【００７２】

本発明により、肌なじみがよいミノキシジル含有外用医薬組成物を提供することが可能になった。

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI	
A61K	*47/18*	*(2017.01)*	A61K	47/18
A61K	*47/22*	*(2006.01)*	A61K	47/22
A61P	*17/14*	*(2006.01)*	A61P	17/14
A61K	*8/35*	*(2006.01)*	A61K	8/35
A61K	*8/41*	*(2006.01)*	A61K	8/41
A61K	*8/49*	*(2006.01)*	A61K	8/49
A61Q	*7/00*	*(2006.01)*	A61Q	7/00

(56)参考文献 特開２００４－１５５６９０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第１９９９／０６１０５９（WO，Ａ１）
国際公開第２００９／１５７１７３（WO，Ａ１）
特開平０８－０９２０８０（ＪＰ，Ａ）
特開２０１８－０９０５３９（ＪＰ，Ａ）
特開２０１５－１８７０９４（ＪＰ，Ａ）
特開平０３－１８８０１３（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－３１６０２３（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－０６１９５０（ＪＰ，Ａ）
化学反応と物質拡散が生み出すアメンボのような運動，化学と教育，vol.59, no.1，2011年，pp.8-11
Spectral.DNC-L Topical Treatment for Advanced Stages of Baldness，Mintel GNPD [online]，2008年01月，URL:https://www.gnpd.com,[retrieved on 2024.10.11],，ID#852517

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３１／００－３１／８０
Ａ６１Ｋ　４７／００－４７／６９
Ａ６１Ｋ　８／００－　８／９９
Ａ６１Ｐ　１７／１４
Ａ６１Ｑ　７／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）