

明 細 書

外用抗炎症剤

産業上の利用分野

本発明は、有効成分としてニメスリドを含有する外用抗炎症剤、より詳しくは、有効成分としてのニメスリドが基剤成分中に分散状態で配合されている外用抗炎症剤及びその製造方法に関するものである。

従来技術

非ステロイド系抗炎症剤は、これを経口剤とした場合、胃腸管障害を起こすことが、その欠点として挙げられるが、これを避けるため、外用剤として開発することが種々検討され、既にいくつかの製品が臨床に供されている。しかしながらこれまでの非ステロイド系外用抗炎症剤は、基礎試験で効果があっても臨床での効果は充分とはいえなかった。

一方、非ステロイド系の抗炎症剤のひとつとしてニメスリド（Nimesulide：4-ニトロ-2-フェノキシメタンシルホンアニリド）があるがこれは、米国のライカ社で合成され、その後スイスのヘルシン社によりヨーロッパで経口剤として開発された。これまでの酸性抗炎症剤と異なりPGE₂（COX₂）を選択的に抑制することが知られており、従ってこのニメスリドは臨床での効果が期待されている新しいタイプの薬剤である。

ニメスリドに関する先行技術としては、物質特許が米国特許第3,480,597号公報、又製法特許が特公昭58-

35989号公報、特公昭58-50984号公報および特公昭59-44311号公報に記載されている。これらの先行文献には、カプセル、クリーム、ゲル、テープなど、剤型についても一応言及されているものの具体的製剤に関する記述や実施例は示されていない。

一方、ニメスリドの製剤についての文献としては特表平6-502842号公報がある。これはニメスリドをシクロデキストリンで包接化合物をつくり、水溶性としての溶解性を向上させ、胃腸管での吸収を高めたというもので、外用での使用を目的としたものではない。このようにニメスリドを外用剤として使用することを具体的に示す文献も、実際に特定の剤型でこれを外用に使用した例もこれまでのところ知られていない。

これは、ニメスリドは強力な抗炎症剤とされているインドメタシンと同等かそれ以上の薬理効果を有しているにもかかわらず、これを外用剤として局所適用する場合はいくつかの克服できない難問を抱えていることに起因するものと考えられる。即ち①ニメスリドは非常に難溶性で水或いは種々の有機溶媒に溶けにくい。②これを溶解するためには強い溶解力を有する溶媒を配合する必要があるが、その場合、皮膚刺激性、肌荒れ、かゆみ又は発赤などを生ずる問題がある。③ニメスリドを無理に溶解したとしても、その製剤は濃い黄色となり外觀が悪い。④塗布された製剤が、これに接触する衣服を汚してしまう。

このため、ニメスリドを外用剤として使用することを断念せざるを得なかったというのが現状である。

発明が解決しようとする課題

本発明の目的は、吸収性のよいニメスリド外用剤であって、かつ着色性、皮膚安全性等の問題のない局所用外用抗炎症剤を得ることにある。

課題を解決するための手段

本発明者らは、上記のニメスリドの外用薬物としての欠点を考慮して鋭意研究を重ねた結果、ニメスリドを基剤成分中に分散状態で配合することにより上記問題点が一挙に解決することを見いだし本発明を完成した。即ち、ニメスリドを基剤成分中に分散状態で配合すると驚くべきことに、溶解形で配合した製剤と同等以上の薬理効果を示し、しかも溶解剤の配合が少なく済むため、皮膚安全性が高くなるとともに、完全溶解型製剤と違って製剤の着色がなくなり、外用製剤として前記の問題点を全て解決できることがわかった。

より具体的には油性物質、非イオン性界面活性剤、塩基性物質、水及び／又は吸収促進剤を含有してなる基剤成分中に、有効成分であるニメスリドを分散状態で配合することにより本発明の目的は達成される。さらに具体的には、基剤としてさらに親水性ポリマー又は白色ワセリンを加えたものに有効成分であるニメスリドを微粒子の形態で0.1～5重量％分散配合してクリーム剤又は軟膏剤等の外用剤とする。

有効成分であるニメスリドは、基剤成分中で分散状態を呈するものであれば、いかなる形態のものでも使用できるが、分散されるべき粒子の粉碎の容易性、経済性の点からみてその平均粒子径は $0.01\ \mu\text{m}$ 以上のものがよく、一方、経皮吸収性、塗布時の触感（ざらつき感）の点からみて $75\ \mu\text{m}$ 以下であること、即ち200メッシュの篩いを通過するものがよく、より好ましくは $0.5\sim 50\ \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは、 $1\sim 30\ \mu\text{m}$ である。

本発明の外用抗炎症剤の製造は、例えば、クリーム剤では、油成分を加熱溶解した油相と水溶成分を溶解した水相とを混合攪拌し、これに前記の微粒化したニメスリドを加え更に攪拌冷却して製造する。また軟膏剤では、加熱溶解した油成分を攪拌冷却しながら微粒化したニメスリドを加え更に攪拌冷却して製造する。

また、製剤のpHは皮膚刺激性、経皮吸収性の観点から4～8に調製されることが望ましく、より好ましくは5～7になるよう調製される。

本発明の外用抗炎症剤を製剤する場合の基剤の例としては、親水性ポリマー、油性物質、非イオン性界面活性剤、塩基性物質、水からなるいわゆるゲル状クリーム、高級アルコール、炭化水素、脂肪酸エステル、多価アルコール、塩基、防腐剤及び水などから製造されるバニッシング型のクリーム、白色ワセリン、界面活性剤、高級アルコール、炭化水素、脂肪酸エステル、多価アルコール、防腐剤及び水などから製造される日本薬局方の親水軟膏或

いは吸水軟膏型のクリーム、更に高級アルコールと多価アルコールなどからなるFAPG基剤などが挙げられるが、その中でもクリーム剤の処方としては、親水性ポリマー0.2～3重量%、油性物質2～20重量%、非イオン性界面活性剤0.5～7重量%、塩基性物質0.01～5重量%、水50～90重量%からなるいわゆるゲル状クリーム基剤にニメスリド0.1～5重量%を配合した製剤が経皮吸収性の点から最も好適である。又軟膏剤の処方としては、白色ワセリン35～80重量%、油性物質2～20重量%、非イオン性界面活性剤0.5～7重量%からなるワセリン軟膏にニメスリドを0.1～5重量%を配合した製剤が最も好適である。

次に本発明の基剤成分について更に具体的に説明する。

親水性ポリマーとしては、カルボキシビニルポリマー（BFグッドリッチ社製カーボポール940,941,和光純薬（株）社製ハイビスワコー104,105など）、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製HPC-L,HPC-Mなど）、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー（BASF社製ルトロールF68など）などが挙げられる。これらの親水性ポリマーは、単独又は2種以上の組み合わせで使用され、クリームの粘度、べたつき感を考慮すると、0.2～3重量%が好ましく、より好ましくは0.5～2重量%が配合される。

油性物質としては、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、中鎖脂肪

酸トリグリセリド、中鎖脂肪酸プロピレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル、などの脂肪酸エステル類、ステアリン酸、オレイン酸、ミリスチン酸などの脂肪酸類が、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、オレイルアルコール、ベヘニルアルコールなどの高級アルコール類が、白色ワセリン、流動パラフィン、スクワランなどの炭化水素類が、オリーブ油、ホホバ油、ヒマシ油などの植物性油脂類、又その他クロタミトン、ベンジルアルコール等が挙げられる。これらの油性物質の配合量は、クリーム製剤の場合、クリームの伸び、経皮吸収性、べたつき、てかつき、あるいは液分離等の製剤上の不安定性等を考慮すると、2～20重量%、好ましくは5～15重量%が配合される。又軟膏剤の場合、2～20重量%、好ましくは3～7重量%が配合される。

界面活性剤としては、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキステアレートなどのソルビタン脂肪酸エステル、グリセリルモノステアレート、ジグリセリルモノオレエートなどのグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエートなどの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(10)モノステアレート、ポリオキシエチレン(10)モノラウレートなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(23)セチルエーテルなど

のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン(10)ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(10)オクチルフェニルエーテルなどのポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(10)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油などのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。これらの界面活性剤は、単独又は2種以上の組み合わせで配合され、0.5~7重量%、好ましくは1~5重量%が配合される。

塩基性物質としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、モノエタノールアミンなどの無機又は有機塩基が挙げられるが、経皮吸収性の点から有機塩基が好ましい。これらの塩基性物質は、0.01~5重量%、好ましくは0.1~2重量%が配合される。

さらに、製剤処方の種類に応じてニメスリドの経皮吸収性を高める目的のために、上記製剤中に吸収促進剤が配合される。それらの例としては、有機塩基、クロタミトン、中鎖脂肪酸エステル、1-メントール、ベンジルアルコールなどが挙げられる。有機塩基は、ニメスリドと塩を形成し、水溶性となり基剤からのニメスリドの放出を容易にする。有機塩基としては、ジイソプロパノールアミン、メグルミン、トリエタノールアミン、及び1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンなどが挙げられるが、その中でジイソプロパノールアミン、1-(2-ヒドロキシ

エチル) ピロリジンが最も好ましい。吸収促進剤の配合量は0.1～20重量%、好ましくは0.2～10重量%が単独又は2種以上の組み合わせで配合される。

上記の塩基性物質又は吸収促進剤としての有機塩基は、製剤のpH調製剤としても機能する。即ち製剤のpHが小さ過ぎると(例えば3以下)、酸性が強過ぎて皮膚刺激が強くなり、またpHが大き過ぎると(例えば9以上)、薬物の経皮吸収性が悪くなり、皮膚刺激も強くなるとともに、製剤が黄色に着色する。このため、上記塩基性物質又は吸収促進剤の配合量により製剤のpHが好ましくは4～8になるように調製される。

以上の成分の他に動物性油脂、ワックス、炭化水素、防腐剤或いは湿潤剤などを添加配合することができる。動物性油脂としては牛脂、豚脂、馬油などが、又ワックスとしてはマイクロクリスタリンワックス、モンタンワックス、ミツロウなどが、炭化水素としてはパラフィン、セレシンなどが、防腐剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベンなどが、又湿潤剤としてグリセリン、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコールなどの多価アルコールが用いられる。これらの添加剤は、通常のクリーム剤又は軟膏剤に使用される配合量で使用される。

実施例

以下に実施例を示し、本発明を更に具体的に説明する。

実施例 1

成 分	重 量 %
(1) ニメスリド (粒子径: 5 ~ 20 μ m)	3
(2) カルボキシビニルポリマー	1
(3) セバシン酸ジイソプロピル	5
(4) ミリスチン酸イソプロピル	10
(5) クロタミトン	3
(6) ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノステアレート	5
(7) メチルパラベン	0.1
(8) プロピルパラベン	0.1
(9) ジイソプロパノールアミン	0.5
(10) 精製水	72.3
	100.0

(3)、(4)、(5)、(6) および (8) を 75℃ にて加熱溶解した。別に 75℃ で約 9 割の (10) に (7) を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これに 50℃ で (2) を徐々に加え充分攪拌した。次にこれに (1) を徐々に加え攪拌して分散した。次に (9) を (10) の残りに溶解したものを加え均一になるまで攪拌してニメスリド配合の抗炎症クリーム剤を得た。

実施例 2

成 分	重 量 %
(1) ニメスリド (粒子径: 20 ~ 40 μ m)	3
(2) カルボキシビニルポリマー	1
(3) セバシン酸ジイソプロピル	5

(4) ミリスチン酸イソプロピル	10
(5) クロタミトン	3
(6) ポリオキシエチレン(20) ソルビタンモノステアレート	5
(7) メチルパラベン	0.1
(8) プロピルパラベン	0.1
(9) ジイソプロパノールアミン	0.5
(10) 精製水	72.3
	100.0

(3)、(4)、(5)、(6) および (8) を 75℃ にて加熱溶解した。別に 75℃ で約 9 割の (10) に (7) を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これに 50℃ で (2) を徐々に加え充分攪拌した。次にこれに (1) を徐々に加え攪拌して分散した。次に (9) を (10) の残りに溶解したものを加え均一になるまで攪拌してニメスリド配合の抗炎症クリーム剤を得た。

実施例 3

成 分	重量%
(1) ニメスリド (粒子径: 5 ~ 20 μm)	3
(2) カルボキシビニルポリマー	1
(3) セバシン酸ジエチル	5
(4) 中鎖脂肪酸トリグリセリド	8
(5) クロタミトン	3
(6) ポリオキシエチレン(20) ソルビタンモノステアレート	5

(7) メチルパラベン	0.1
(8) プロピルパラベン	0.1
(9) 1-(2-ヒドロキシエチル) ピロリジン	0.5
(10) 精製水	74.3

100.0

(3)、(4)、(5)、(6) および (8) を 75℃ にて加熱溶解した。別に 75℃ で約 9 割の (10) に (7) を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これに 50℃ で (2) を徐々に加え充分攪拌した。次にこれに (1) を徐々に加え攪拌して分散した。次に (9) を (10) の残りに溶解したものを加え均一になるまで攪拌してニメスリド配合の抗炎症クリーム剤を得た。

実施例 4

成 分	重量%
(1) ニメスリド (粒子径: 5 ~ 20 μm)	5
(2) カルボキシビニルポリマー	1
(3) セバシン酸ジエチル	5
(4) 中鎖脂肪酸トリグリセリド	8
(5) クロタミトン	3
(6) ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノステアレート	5
(7) メチルパラベン	0.1
(8) プロピルパラベン	0.1
(9) 1-(2-ヒドロキシエチル) ピロリジン	

0 . 5

(1 0) 精 製 水7 2 . 3

1 0 0 . 0

(3)、(4)、(5)、(6) および (8) を 75℃ にて加熱溶解した。別に 75℃ で約 9 割の (10) に (7) を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これに 50℃ で (2) を徐々に加え充分攪拌した。次にこれに (1) を徐々に加え攪拌して分散した。次に (9) を (10) の残りに溶解したものを加え均一になるまで攪拌してニメスリド配合の抗炎症クリーム剤を得た。

実施例 5

成 分	重 量 %
(1) ニメスリド (粒子径: 0.5 ~ 10 μ m)	3
(2) カルボキシビニルポリマー	1
(3) アジピン酸ジイソプロピル	5
(4) ミリスチン酸イソプロピル	10
(5) l-メントール	2
(6) ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノステアレート	5
(7) メチルパラベン	0.1
(8) プロピルパラベン	0.1
(9) ジイソプロパノールアミン	0.5
<u>(10) 精 製 水</u>	<u>73.3</u>
	100.0

(3)、(4)、(5)、(6) および (8) を 75℃ にて加熱溶

解した。別に75℃で約9割の(10)に(7)を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これに50℃で(2)を徐々に加え充分攪拌した。次にこれに(1)を徐々に加え攪拌して分散した。次に(9)を(10)の残りに溶解したものを加え均一になるまで攪拌してニメスリド配合の抗炎症クリーム剤を得た。

実施例 6

成 分	重 量 %
(1) ニメスリド (粒子径: 0.5 ~ 10 μ m)	0.5
(2) ステアリン酸	5
(3) アジピン酸ジイソプロピル	3
(4) セタノール	5
(5) 中鎖脂肪酸トリグリセリド	7
(6) ポリオキシエチレン(23)セチルエーテル	3
(7) ソルビタンモノステアレート	1
(8) 1,3-ブチレングリコール	5
(9) ジイソプロパノールアミン	1
(10) 安息香酸ナトリウム	0.1
(11) 精製水	69.4
	100.0

(2)、(3)、(4)、(5)、(6) および (7) を75℃にて加熱溶解した。別に75℃で(11)に、(8)、(9) および (10) を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これ

に 50℃以下で (1) を徐々に加え均一に分散するまで攪拌してニメスリド配合の抗炎症クリーム剤を得た。

実施例 7

成 分	重 量 %
(1) ニメスリド (粒子径 : 0.5 ~ 10 μ m)	3
(2) グロタミトン	3
(3) セバシン酸ジエチル	5
(4) マイクロクリスタリンワックス	10
(5) 中鎖脂肪酸トリグリセリド	7
(6) プロピレングリコール脂肪酸エステル	10
(7) ベヘニルアルコール	4
(8) ジイソプロパノールアミン	0.2
(9) ジプロピレングリコール	7
(10) モノステアリン酸プロピレングリコール	7
(11) 白色ワセリン	43.8
	100.00

(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10) および (11) を 80℃にて加熱溶解した。これに 50℃で (1) を徐々に加え攪拌して分散し、ニメスリド配合の抗炎症軟膏剤を得た。

実施例 8 (有効成分の粒子径が 76 ~ 180 μ m の分散型のクリーム剤)

成 分	重 量 %
-----	-------

(1) ニメスリド (粒子径: 75 ~ 180 μ m)	3
(2) カルボキシビニルポリマー	1
(3) ミリスチン酸イソプロピル	15
(4) ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノステアレート	5
(5) メチルパラベン	0.1
(6) プロピルパラベン	0.1
(7) プロピレングリコール	3
(8) ジエタノールアミン	0.5
(9) 精製水	72.3
	100.0

(3)、(4) および (6) を 75℃ にて加熱溶解した。別に 75℃ で約 9 割の (9)、(6) および (7) を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これに 50℃ で (2) を徐々に加え充分攪拌した。次にこれに (1) を徐々に加え攪拌して分散した。次に (8) を (9) の残りに溶解したものを加え均一になるまで攪拌してニメスリド配合の抗炎症クリーム剤を得た。

参考例 (有効成分溶解型クリーム剤)

成分	重量%
(1) ニメスリド	3
(2) カルボキシビニルポリマー	1
(3) ミリスチン酸イソプロピル	15
(4) ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノステアレート	5

(5) メチルパラベン	0 . 1
(6) プロピルパラベン	0 . 1
(7) 1, 3 - ブチレングリコール	3
(8) ジエタノールアミン	6
<u>(9) 精製水</u>	<u>6 6 . 8</u>
	1 0 0 . 0

(3)、(4) および (6) を 75℃ にて加熱溶解した。別に 75℃ で約 9 割の (9) に (5) および (7) を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これに 50℃ で (2) を徐々に加え充分攪拌して溶解した。次にこれに (1) を徐々に加え攪拌して溶解した。次に (8) を残りの (9) に溶解したものを加え均一になるまで攪拌してニメスリド配合の抗炎症クリーム剤を得た。

試験例 1： ラットカラゲニン足浮腫抑制試験

実施例 1、2、5、7、8、参考例及び市販のインドメタシン配合クリーム剤についてラットカラゲニン足浮腫抑制による抗炎症作用を調べた。

試験方法

体重 132～150g のウィスター系雄性ラットの右足蹠部に被験物質を塗布し、ラップフィルムで覆い固定した。薬剤適用時には動物にプラスチック製の首かせを施し、薬剤を経口的に摂取しないように個別ゲージに収容した。薬剤適用 4 時間後、薬剤を微温湯を含ませた脱脂綿で完全に除去した。直後に 1% カラゲニン生理食塩水溶液を足蹠に皮下注射 (0.1ml) した。3 時間後に足容積を測定し、起

炎物質注射前の足容積から浮腫率を求めた。試験結果を表 1 に示した。

表 1

試料 (投与量 : 100mg/site)	動物数	浮腫率 (3 時間後)
コントロール	8	77.6
実施例 1 のクリーム製剤	8	38.9
実施例 2 のクリーム製剤	8	35.1
実施例 5 のクリーム製剤	8	45.6
実施例 7 のクリーム軟膏剤	8	50.6
実施例 8 のクリーム製剤	8	64.6
参考例のクリーム製剤	8	53.1
市販インドメタシンクリーム製剤	8	68.6

表 1 の結果から明らかなように、実施例 1、2、5、7 及び 8 の製剤は、市販のインドメタシンクリーム製剤に比べ優れた抗炎症効果を示し、参考例のニメスリドが溶解状態で配合されているクリーム製剤と比べても、同等もしくはそれ以上の効果を示した。

試験例 2 : 着色試験

本発明のクリーム製剤及び参考例のクリーム製剤を試作し綿の布に薄く塗布し、着色の程度を観察した。試験結果を表 2 に示した。

表 2

試 料	調製時の外観	布への着色
実施例1のクリーム製剤	微黄白色クリーム	殆ど着色なし
実施例2のクリーム製剤	微黄白色クリーム	殆ど着色なし
参考例のクリーム製剤	黄色クリーム	黄色に着色

表2で明らかなように、ニメスリドを溶解状態で配合した参考例のクリーム製剤は布が着色したが、本発明の実施例1,2のクリーム製剤は殆ど着色がなかった。

発明の効果

本発明のニメスリドを分散状態で配合した外用抗炎症剤は、溶解型と比べ同等以上の薬理効果を有しており、かつ皮膚刺激性がなく安全であり、さらに着色がないため皮膚或いは衣服を汚すことがない。従って本発明は、湿疹、皮膚炎、などの皮膚科領域の治療薬、或いは慢性関節リウマチ、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱鞘炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛などの整形領域の抗炎症外用治療薬として大変有用である。



請 求 の 範 囲

1. 有効成分としてニメスリドが基剤成分中に分散状態で配合されている外用抗炎症剤。
2. ニメスリドが0.1～5重量%配合されていることを特徴とする請求項1に記載の外用抗炎症剤。
3. pHが4～8であることを特徴とする請求項1に記載の外用抗炎症剤。
4. 基剤成分として親水性ポリマー、白色ワセリン、油性物質、非イオン性界面活性剤、水、塩基性物質及び／又は吸収促進剤を含有することを特徴とする請求項1に記載の外用抗炎症剤。
5. 吸収促進剤が、有機塩基、クロタミトン、中鎖脂肪酸エステル、1-メントール及び／又はベンジルアルコールであることを特徴とする請求項1に記載の外用抗炎症剤。
6. 有機塩基がジイソプロパノールアミン、メグルミン、トリエタノールアミン及び／又は1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンであることを特徴とする請求項5に記載の外用抗炎症剤。
7. 剤型がクリーム剤であることを特徴とする請求項1～6に記載の外用抗炎症剤。
8. 親水性ポリマー0.2～3重量%、油性物質2～20重量%、非イオン性界面活性剤0.5～7重量%、塩基性物質0.01～5重量%、水50～90重量%からなるゲル状クリーム基剤成分中に、ニメスリドが0.1～5重量%配合され



ていることを特徴とする請求項 7 に記載の外用抗炎症剤。

9. 剤型が軟膏剤であることを特徴とする請求項 1～7 に記載の外用抗炎症剤。

10. 白色ワセリン 35～80 重量%、油性物質 2～20 重量%、非イオン性界面活性剤 0.5～7 重量%からなるワセリン軟膏基剤成分中に、ニメスリドが 0.1～5 重量%配合されていることを特徴とする請求項 9 に記載の外用抗炎症剤。

11. 基剤成分中に有効成分である微粒子化したニメスリドを徐々に加え、攪拌して分散させることを特徴とする外用抗炎症剤の製造方法。

12. 基剤成分として、加熱溶解した油成分を用いることを特徴とする請求項 11 に記載の製造方法。

13. 基剤成分として、油成分を加熱溶解した油相と水溶成分を溶解した水相とを混合攪拌したものをを用いることを特徴とする請求項 11 に記載の製造方法。

14. 微粒子化したニメスリドとして平均粒子径が 0.01～75 μm であるものをを用いることを特徴とする請求項 11～13 に記載の製造方法。

SPECIFICATION

Antiinflammatory agent for external use

Field of the Industrial Use

The present invention relates to an antiinflammatory agent for external use comprising nimesulide as an active ingredient. In particular, the present invention relates to an antiinflammatory agent for external use comprising nimesulide as an active ingredient and a base component wherein the nimesulide is mixed in a dispersed state in the base component, as well as to a process for preparing the same.

Prior Art

Non-steroidal antiinflammatory preparations have a disadvantage that, when orally administered, they cause gastrointestinal tract disorders. In order to avoid this disadvantage, various studies have been made to develop antiinflammatory agent for external use and several commercial products have been provided for clinical use. However, the antiinflammatory agent for external use hitherto developed have insufficient clinical effects even if they show effects in the basic tests.

Nimesulide (4-nitro-2-phenoxyethanesulfonanilide), which is one of the non-steroidal antiinflammatory agents, was first synthesized by Riker Co. in the United States and then developed as an oral preparation in Europe by Helsinn

Co. in Switzerland. Being different from the conventional acidic antiinflammatory agents, it is known that nimesulide selectively inhibits PGE2 (COX2) and this is a new type pharmaceutical agent expected to take effects in clinical use.

As the prior art regarding nimesulide, the substance patent described in U.S. Patent No. 3,480,597 and process patents described in the examined Japanese patent publication (Kokoku) Sho-58-35989, the examined Japanese patent publication (Kokoku) Sho-58-50984 and the examined Japanese patent publication (Kokoku) Sho-59-44311 may be cited. However, these prior art references do not have descriptions or working examples regarding the actual pharmaceutical preparations, although they mention dosage forms such as capsule, cream, gel, tape, and the like.

In addition, the laid-open Japanese patent application (Kohyo) Hei-6-502842 based on the international patent application may be cited as a reference relating to the pharmaceutical preparation of nimesulide. This patent is to prepare an inclusion compound of nimesulide with cyclodextrin to make nimesulide water-soluble so as to increase water-solubility and to increase absorption of nimesulide in the gastrointestinal tract. Therefore, its object is not the external use. Thus, no reference is known which illustratively discloses use of nimesulide as an

external preparation, and no case is known with respect to the actual external use of nimesulide in a particular dosage form.

It would be due to the fact that, although nimesulide has pharmacological effects equal to or higher than those of indomethacin which is regarded as a potent antiinflammatory agent, it has several unsolved problems when topically applied as an external preparation. That is, (1) nimesulide is hardly soluble and is not easily dissolved in water and various organic solvents. (2) A solvent which has strong solubilizing ability should be mixed to dissolve nimesulide, causing problems such as skin irritation, chapped skin, itch, and flare. (3) Even if nimesulide is dissolved, the resulting pharmaceutical preparation becomes deep yellow and thus its appearance becomes bad. (4) The pharmaceutical preparation applied soils clothes that contact the preparation.

Thus, there is a situation that the attempt to use nimesulide as the external preparation was abandoned.

Problems to be Solved by the Invention

The object of the present invention is to obtain an antiinflammatory agent for external use including nimesulide for topical use, which is a nimesulide external preparation showing excellent absorption and having no problem in coloring and skin safety.

THIS SHEET HAS BEEN
REPLACED

Means for Solving the Problems

As a result of extensive studies taking the above-described disadvantages of nimesulide as an external preparation into consideration, the present inventors found that the above-described disadvantages are all solved when nimesulide is mixed in a dispersed state in a base component, and completed the present invention. That is, when nimesulide is mixed in a dispersed state in a base component, it surprisingly shows pharmacological effects equal to or higher than those of the pharmaceutical preparation in which nimesulide is mixed in a dissolved form. In addition, the amount of a solubilizing agent can be reduced and therefore the skin safety is improved. Furthermore, it is proved that the coloring of the pharmaceutical preparation does not occur, which is different from the completely dissolved-type pharmaceutical preparation. That is, all the above-described problems as the external preparation can be solved.

In particular, the object of the present invention is achieved by mixing nimesulide as an active ingredient in a dispersed state in a base component which comprises an oily substance, a nonionic surface active agent, a basic substance, water and/or an absorption enhancer. More particularly, 0.1 to 5% by weight of nimesulide as an active ingredient in a form of fine particles is dispersed and



mixed in the base component which further comprises a hydrophilic polymer or a white petrolatum to prepare an external preparation such as cream or ointment.

Nimesulide as an active ingredient may be used in any form as long as it can be made into a dispersed state in a base component. In view of the easiness in grinding of the particles to be dispersed and the cost, the mean particle diameter of nimesulide is preferably 0.01 μm or more. On the other hand, in view of the transdermal absorbability and feeling on application (rough feeling), it is preferably 75 μm or less, i.e., the particle sizes that pass through a 200-mesh sieve, and more preferably from 0.5 to 50 μm , and further preferably from 1 to 30 μm .

The antiinflammatory agent for external use of the present invention may be prepared as follows. For example, the cream agent is prepared by mixing and stirring an oil phase of heat-melted oil components and an aqueous phase in which water-soluble components have been dissolved; adding nimesulide in a form of fine particles; and further carrying out stirring and cooling. The ointment is prepared by adding nimesulide in a form of fine particles into the heat-melted oil components with stirring and cooling, and further carrying out stirring and cooling.

The pH of the pharmaceutical preparation may

desirably be controlled from 4 to 8, more preferably from 5 to 7, in view of the skin irritation and the transdermal absorbability.

Examples of the base to prepare the antiinflammatory agent for external use of the present invention include a so-called gel cream comprising a hydrophilic polymer, an oily substance, a nonionic surface active agent, a basic substance, and water; a vanishing cream produced from a higher alcohol, a hydrocarbon, a fatty acid ester, a polyhydric alcohol, a base, an antiseptic, water, and the like; a hydrophilic ointment or an absorptive ointment cream according to *The Japanese Pharmacopeia* produced from a white petrolatum, a surface active agent, a higher alcohol, a hydrocarbon, a fatty acid ester, a polyhydric alcohol, an antiseptic, water, and the like; and the FAPG base comprising a higher alcohol, polyhydric alcohol, and the like: As the prescription for the cream agent, a pharmaceutical preparation obtained by mixing 0.1 to 5% by weight of nimesulide in a so-called gel cream base comprising 0.2 to 3% by weight of a hydrophilic polymer, 2 to 20% by weight of an oily substance, 0.5 to 7% by weight of a nonionic surface active agent, 0.01 to 5% by weight of a basic substance, and 50 to 90% by weight of water is the most preferable from the viewpoint of the transdermal absorption. As the prescription for the ointment

preparation, a pharmaceutical preparation obtained by mixing 0.1 to 5% by weight of nimesulide in a petrolatum ointment comprising 35 to 80% by weight of a white petrolatum, 2 to 20% by weight of an oily substance, and 0.5 to 7% by weight of a nonionic surface active agent is the most preferable.

Then, the base components of the present invention are described in further detail.

Examples of the hydrophilic polymer include carboxyvinyl polymers (CARBOPOL 940, 941 manufactured by B.F. Goodrich Chemical Co., HIBISWAKO 104, 105, manufactured by Wako Pure Chemical Industries, Ltd., and the like), hydroxypropylcellulose (HPC-L, HPC-M manufactured by Nippon Soda Co., Ltd., and the like), polyoxyethylenepolyoxypropylene block polymer (Lutrol F68 manufactured by BASF Co., and the like). These hydrophilic polymers may be used alone or as a mixture of two or more and mixed preferably in an amount of from 0.2 to 3% by weight, more preferably, from 0.5 to 2% by weight in view of the viscosity and stickiness of the cream.

Examples of the oily substance include fatty acid esters such as diisopropyl adipate, diisopropyl sebacate, diethyl sebacate, middle-length fatty acid triglycerides, middle-length fatty acid propylene glycols, isopropyl myristate, and the like; fatty acids such as stearic acid, oleic acid, myristic acid, and the like; higher alcohols

such as cetanol, stearyl alcohol, cetostearyl alcohol, oleyl alcohol, behenyl alcohol, and the like; hydrocarbons such as white petrolatum, liquid paraffin, squalane, and the like; plant oils and fats such as olive oil, hohoba oil, castor oil, and the like; and other oily substances such as crotamiton, benzyl alcohol, and the like. In the case of the cream preparation, the oily substance is mixed in an amount of from 2 to 20% by weight, preferably from 5 to 15% by weight, in view of the spreadability of cream, transdermal absorption, stickiness, shining, and instability in production of preparations (e.g., liquid separation), and the like. In the case of the ointment preparation, it is mixed in an amount of from 2 to 20% by weight, preferably from 3 to 7% by weight.

Examples of the surface active agent include sorbitan fatty acid esters such as sorbitan monostearate, sorbitan sesquistearate, and the like; glycerol fatty acid esters such as glyceryl monostearate, diglyceryl monooleate, and the like; polyoxyethylenesorbitan fatty acid esters such as polyoxyethylene(20)sorbitan monostearate, polyoxyethylene(20)sorbitan monooleate, and the like; polyethylene glycol fatty acid esters such as polyoxyethylene(10) monostearate, polyoxyethylene(10) monolaurate, and the like; polyoxyethylene alkyl ethers such as polyoxyethylene(9) lauryl ether, polyoxyethylene(23)

cetyl ether, and the like; polyoxyethylene alkylphenyl ethers such as polyoxyethylene(10) nonylphenyl ether, polyoxyethylene(10) octylphenyl ether, and the like; and polyoxyethylene hydrogenated castor oil such as polyoxyethylene(10) hydrogenated castor oil, polyoxyethylene(60) hydrogenated castor oil, and the like. These surface active agents may be used alone or as a mixture of two or more and mixed in an amount of from 0.5 to 7% by weight, preferably, from 1 to 5% by weight.

Examples of the basic substance include inorganic or organic bases such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, triethanolamine, diisopropanolamine, monoethanolamine, and the like, and organic bases are preferable from the viewpoint of the transdermal absorption. These basic substance may be mixed in an amount of from 0.01 to 5% by weight, preferably from 0.1 to 2% by weight.

In addition, in order to enhance the transdermal absorption of nimesulide, the absorption enhancer may be mixed in the above-described pharmaceutical preparation depending on the type of the pharmaceutical prescription. Examples of the absorption enhancer include organic bases, crotamiton, middle-length fatty acid esters, l-menthol, benzyl alcohol, and the like. The organic base facilitates the release of nimesulide from the base since it makes nimesulide water-soluble by forming a salt with nimesulide.

Examples of the organic base include diisopropanolamine, meglumine, triethanolamine, and 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine, and diisopropanolamine and 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine are the most preferable. The absorption enhancer is mixed in an amount of from 0.1 to 20% by weight, preferably from 0.2 to 10% by weight, alone or as a mixture of two or more.

The above-described basic substance and the organic base as an absorption enhancer act also as a pH controlling agent of the preparation. That is, when pH of the pharmaceutical preparation is too low (e.g., 3 or less), the high acidity makes skin irritation strong. When pH is too high (e.g., 9 or more), the transdermal absorbability of the medical agent is reduced, skin irritation becomes strong, and the pharmaceutical preparation colors yellow. Accordingly, the pH of the pharmaceutical preparation is controlled preferably in the range of from 4 to 8 by the amount of the above-described basic substance or the absorption enhancer to be mixed.

In addition to the above-described components, animal oils and fats, waxes, hydrocarbons, antiseptics, wetting agents, and the like may be added and mixed. Examples of the animal oil and fat include beef tallow, pork tallow, horse oil, and the like. Examples of the wax include microcrystalline wax, montan wax, bees wax, and the

like. Examples of the hydrocarbon include paraffin, ceresine, and the like. Examples of the antiseptic include methylparaben, propylparaben, butylparaben, and the like. Examples of the wetting agent include polyhydric alcohols such as glycerol, 1,3-butylene glycol, propylene glycol, dipropylene glycol, and the like. These additives may be mixed in amounts generally employed for cream and ointment preparations.

Examples

The present invention is illustrated in greater detail with reference to the following Examples.

Example 1

Component	% by weight
(1) Nimesulide (Particle Diameter: 5 to 20 μ m)	3
(2) Carboxyvinyl Polymer	1
(3) Diisopropyl Sebacate	5
(4) Isopropyl Myristate	10
(5) Crotamiton	3
(6) Polyoxyethylene(20)sorbitan Monostearate	5
(7) Methylparaben	0.1
(8) Propylparaben	0.1
(9) Diisopropanolamine	0.5
(10) Purified Water	72.3

100.0

The components (3), (4), (5), (6), and (8) were melted by heating at 75°C. A solution which had been separately prepared by dissolving the component (7) in about 90% of the component (10) at 75°C was added, and the mixture was

stirred to effect emulsification. The component (2) was gradually added at 50°C and the mixture was thoroughly stirred. Then, the component (1) was gradually added and dispersed by stirring. Then, a solution which had been prepared by dissolving the component (9) in the remaining component (10) was added, and the mixture was stirred until the mixture became homogenous to obtain an antiinflammatory cream preparation containing nimesulide.

Example 2

Component	% by weight
(1) Nimesulide (Particle Diameter: 20 to 40 μ m)	3
(2) Carboxyvinyl Polymer	1
(3) Diisopropyl Sebacate	5
(4) Isopropyl Myristate	10
(5) Crotamiton	3
(6) Polyoxyethylene(20)sorbitan Monostearate	5
(7) Methylparaben	0.1
(8) Propylparaben	0.1
(9) Diisopropanolamine	0.5
(10) Purified Water	72.3
	100.0

The components (3), (4), (5), (6), and (8) were melted by heating at 75°C. A solution which had been separately prepared by dissolving the component (7) in about 90% of the component (10) at 75°C was added, and the mixture was stirred to effect emulsification. The component (2) was gradually added at 50°C and the mixture was thoroughly stirred. Then, the component (1) was gradually added and

dispersed by stirring. Then, a solution which had been prepared by dissolving the component (9) in the remaining component (10) was added, and the mixture was stirred until the mixture became homogenous to obtain an antiinflammatory cream preparation containing nimesulide.

Example 3

Component	% by weight
(1) Nimesulide (Particle Diameter: 5 to 20 μ m)	3
(2) Carboxyvinyl Polymer	1
(3) Diethyl Sebacate	5
(4) Middle-length Fatty Acid Triglyceride	8
(5) Crotamiton	3
(6) Polyoxyethylene(20)sorbitan Monostearate	5
(7) Methylparaben	0.1
(8) Propylparaben	0.1
(9) 1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidine	0.5
(10) Purified Water	74.3
	100.0

The components (3), (4), (5), (6), and (8) were melted by heating at 75°C. A solution which had been separately prepared by dissolving the component (7) in about 90% of the component (10) at 75°C was added, and the mixture was stirred to effect emulsification. The component (2) was gradually added at 50°C and the mixture was thoroughly stirred. Then, the component (1) was gradually added and dispersed by stirring. Then, a solution which had been prepared by dissolving the component (9) in the remaining component (10) was added, and the mixture was stirred until

the mixture became homogenous to obtain an antiinflammatory cream preparation containing nimesulide.

Example 4

Component	% by weight
(1) Nimesulide (Particle Diameter: 5 to 20 μ m)	5
(2) Carboxyvinyl Polymer	1
(3) Diethyl Sebacate	5
(4) Middle-length Fatty Acid Triglyceride	8
(5) Crotamiton	3
(6) Polyoxyethylene(20)sorbitan Monostearate	5
(7) Methylparaben	0.1
(8) Propylparaben	0.1
(9) 1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidine	0.5
(10) Purified Water	72.3
	100.0

The components (3), (4), (5), (6), and (8) were melted by heating at 75°C. A solution which had been separately prepared by dissolving the component (7) in about 90% of the component (10) at 75°C was added, and the mixture was stirred to effect emulsification. The component (2) was gradually added at 50°C and the mixture was thoroughly stirred. Then, the component (1) was gradually added and dispersed by stirring. Then, a solution which had been prepared by dissolving the component (9) in the remaining component (10) was added, and the mixture was stirred until the mixture became homogenous to obtain an antiinflammatory cream preparation containing nimesulide.

Example 5

Component	% by weight
(1) Nimesulide (Particle Diameter: 0.5 to 10 μ m)	3
(2) Carboxyvinyl Polymer	1
(3) Diisopropyl Adipate	5
(4) Isopropyl Myristate	10
(5) l-Menthol	2
(6) Polyoxyethylene(20)sorbitan Monostearate	5
(7) Methylparaben	0.1
(8) Propylparaben	0.1
(9) Diisopropanolamine	0.5
(10) Purified Water	73.3
	100.0

The components (3), (4), (5), (6), and (8) were melted by heating at 75°C. A solution which had been separately prepared by dissolving the component (7) in about 90% of the component (10) at 75°C was added, and the mixture was stirred to effect emulsification. The component (2) was gradually added at 50°C and the mixture was thoroughly stirred. Then, the component (1) was gradually added and dispersed by stirring. Then, a solution which had been prepared by dissolving the component (9) in the remaining component (10) was added, and the mixture was stirred until the mixture became homogenous to obtain an antiinflammatory cream preparation containing nimesulide.

Example 6

Component	% by weight
(1) Nimesulide (Particle Diameter: 0.5 to 10 μ m)	0.5
(2) Stearic Acid	5
(3) Diisopropyl Adipate	3
(4) Cetanol	5
(5) Middle-length Fatty Acid Triglyceride	7
(6) Polyoxyethylene(23) Cetyl Ether	3
(7) Sorbitan Monostearate	1
(8) 1,3-Butylene Glycol	5
(9) Diisopropanolamine	1
(10) Sodium Benzoate	0.1
(11) Purified Water	69.4
	100.0

The components (2), (3), (4), (5), (6), and (7) were melted by heating at 75°C. A solution which had been separately prepared by dissolving the components (8), (9), and (10) in the component (11) at 75°C was added, and the mixture was stirred to effect emulsification. The component (1) was gradually added at 50°C or lower, and the mixture was stirred until the mixture became homogenous to obtain an antiinflammatory cream preparation containing nimesulide.

Example 7

Component	% by weight
(1) Nimesulide (Particle Diameter: 0.5 to 10 μ m)	3
(2) Crotamiton	3
(3) Diethyl Sebacate	5
(4) Microcrystalline Wax	10
(5) Middle-length Fatty Acid Triglyceride	7
(6) Propylene Glycol Fatty Acid Ester	10
(7) Behenyl Alcohol	4
(8) Diisopropanolamine	0.2
(9) Dipropylene glycol	7
(10) Propylene Glycol Monostearate	7
(11) White Petrolatum	43.8
	100.0

The components (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), and (11) were melted by heating at 80°C. The component (1) was gradually added at 50°C and dispersed by stirring to obtain an antiinflammatory ointment preparation containing nimesulide.

Example 8 (A dispersed-type cream preparation in which the active ingredient has the particle diameter of 76 to 180 μm)

Component	% by weight
(1) Nimesulide (Particle Diameter: 75 to 180 μm)	3
(2) Carboxyvinyl Polymer	1
(3) Isopropyl Myristate	15
(4) Polyoxyethylene(20)sorbitan Monostearate	5
(5) Methylparaben	0.1
(6) Propylparaben	0.1
(7) Propylene Glycol	3
(8) Diethanolamine	0.5
(9) Purified Water	72.3

100.0

The components (3), (4), and (6) were melted by heating at 75°C. A solution which had been separately prepared by dissolving the component (6) and (7) in about 90% of the component (9) at 75°C was added, and the mixture was stirred to effect emulsification. The component (2) was gradually added at 50°C and the mixture was thoroughly stirred. Then, the component (1) was gradually added and dispersed by stirring. Then, a solution which had been prepared by dissolving the component (8) in the remaining component (9) was added, and the mixture was stirred until the mixture became homogenous to obtain an antiinflammatory cream preparation containing nimesulide.

Reference Example (A cream preparation in which the active ingredient is dissolved)

Component	% by weight
(1) Nimesulide	3
(2) Carboxyvinyl Polymer	1
(3) Isopropyl Myristate	15
(4) Polyoxyethylene(20)sorbitan Monostearate	5
(5) Methylparaben	0.1
(6) Propylparaben	0.1
(7) 1,3-Butylene Glycol	3
(8) Diethanolamine	6
(9) Purified Water	66.8

100.0

The components (3), (4), and (6) were melted by heating at 75°C. A solution which had been separately prepared by dissolving the components (5) and (7) in about 90% of the component (9) at 75°C was added, and the mixture was stirred to effect emulsification. The component (2) was gradually added at 50°C and the mixture was thoroughly stirred to dissolve the component (2). Then, the component (1) was gradually added and mixed by stirring. Then, a solution which had been prepared by dissolving the component (8) in the remaining component (9) was added, and the mixture was stirred until the mixture became homogenous to obtain an antiinflammatory cream preparation containing nimesulide.

Test Example 1: Suppression test of carrageenin-induced rat foot edema

The antiinflammatory activity of the cream preparations of Examples 1, 2, 5, 7, and 8 and Reference Example as well as a commercially available indomethacin-containing cream preparation were examined based on the suppression of carrageenin-induced rat foot edema.

Test Method

The test substance was applied on a right foot sole of male Wister rats each weighing 132 to 150 g, and the right foot sole was fixed by covering with wrapping film. When the drug was applied, the animal was shackled with a plastic neck shackle and put into an individual cage in order to avoid oral ingestion of the drug. After 4 hours from the application of the drug, the drug was completely removed with absorbent cotton containing slightly warm water. Immediately, a physiological saline containing 1% carrageenin (0.1 ml) was subcutaneously injected at foot sole. After 3 hours, the foot volume was measured, and the edematization ratio was calculated based on the foot volume before injection of prophlogistic substance. The test results are shown in Table 1.

Table 1

Sample (administered amount: 100 mg/site)	Number of animals	Edematization ratio (%) (after 3 hours)
Control	8	77.6
Cream preparation of Example 1	8	38.9
Cream preparation of Example 2	8	35.1
Cream preparation of Example 5	8	45.6
Cream preparation of Example 7	8	50.6
Cream preparation of Example 8	8	64.6
Cream preparation of Reference Example	8	53.1
Commercially available indomethacin cream preparation	8	68.6

From the results in Table 1, it is clear that the pharmaceutical preparations of Examples 1, 2, 5, 7, and 8 showed superior antiinflammatory effect in comparison with the commercially available indomethacin cream preparation, which is equal or higher even in comparison with the cream preparation of Reference Example containing nimesulide in a dissolved state.

Test Example 2: Coloring test

The cream preparations of the present invention and the cream preparation of the Reference Example were prepared and spread on a cotton cloth, and the degree of coloring was observed. The test results are shown in Table 2.

Table 2

Sample	Appearance at the time of preparation	Coloring of cloth
Cream preparation of Example 1	Slightly yellowish white cream	Almost no coloring
Cream preparation of Example 2	Slightly yellowish white cream	Almost no coloring
Cream preparation of Reference Example	Yellow cream	Colored yellow

As is clear from Table 2, the cloth was colored in the case of the cream preparation of Reference Example containing nimesulide in a dissolved state but the cream preparations of Examples 1 and 2 according to the present invention showed almost no coloring.

Effect of the Invention

The antiinflammatory agent for external use of the present invention in which nimesulide is mixed in a dispersed state has pharmacological effects equal to or higher than those of the dissolved-type preparation, has no skin irritation, is safe, and does not soil the skin and clothes since it is not colored. Accordingly, the present invention is extremely useful as an agent in the field of dermatology for treating eczema, dermatitis, and the like, and as an antiinflammatory external preparation in the field of orthosis for treating chronic articular rheumatism, osteoarthritis, shoulder joint periarthritis, peritendinitis, myalgia, and tumencia and pain after injury.



THIS SHEET HAS BEEN
REPLACED

CLAIMS

1. An antiinflammatory agent for external use comprising nimesulide as an active ingredient and a base component, wherein said nimesulide is mixed in a dispersed state in said base component.
2. The antiinflammatory agent for external use as claimed in claim 1, wherein nimesulide is mixed in an amount of from 0.1 to 5% by weight.
3. The antiinflammatory agent for external use as claimed in claim 1, which has pH of from 4 to 8.
4. The antiinflammatory agent for external use as claimed in claim 1, wherein said base component comprises a hydrophilic polymer, a white petrolatum, an oily substance, a nonionic surface active agent, water, a basic substance and/or an absorption enhancer.
5. The antiinflammatory agent for external use as claimed in claim 4, wherein said absorption enhancer is an organic base, crotamiton, a middle-length fatty acid ester, 1-menthol, and/or benzyl alcohol.
6. The antiinflammatory agent for external use as claimed in claim 5, wherein said organic base is diisopropanolamine, meglumine, triethanolamine, and/or 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine.
7. The antiinflammatory agent for external use as claimed in any of claims 1 to 6, wherein the dosage form is a cream preparation.
8. The antiinflammatory agent for external use as





THIS SHEET HAS BEEN
REPLACED

claimed in claim 7, wherein nimesulide in an amount of 0.1 to 5% by weight is mixed in a gel-like cream base comprising a hydrophilic polymer in an amount of from 0.2 to 3% by weight, an oily substance in an amount of from 2 to 20% by weight, a nonionic surface active agent in an amount of from 0.5 to 7% by weight, a basic substance in an amount of from 0.01 to 5% by weight, and water in an amount of from 50 to 90% by weight.

9. The antiinflammatory agent for external use as claimed in any of claims 1 to 7, wherein the dosage form is an ointment preparation.

10. The antiinflammatory agent for external use as claimed in claim 9, wherein nimesulide in an amount of 0.1 to 5% by weight is mixed in a petrolatum ointment base component comprising a white petrolatum in an amount of from 35 to 80% by weight, an oily substance in an amount of from 2 to 20% by weight, and a nonionic surface active agent in an amount of from 0.5 to 7% by weight.

11. A process for producing an antiinflammatory agent for external use, which comprises gradually adding nimesulide as an active ingredient in a form of fine particles into a base component, and dispersing nimesulide by stirring.

12. The process as claimed in claim 11, wherein an oil component melted by heating is used as the base component.

13. The process as claimed in claim 11, wherein an oil phase of heat-melted oil components and an aqueous





THIS SHEET HAS BEEN
REPLACED

phase in which water-soluble components have been dissolved are mixed by stirring and used a base component.

14. The process as claimed in any of claims 11 to 13, wherein nimesulide having a mean particle diameter of from 0.01 to 75 μm is used as the nimesulide in a form of fine particles.



ABSTRACT

An antiinflammatory agent for external use, containing nimesulide as the active ingredient dispersed in the base component and being well absorbable, safe and discoloration-free.

18 SEP 1998

Means for Solving the Problems

As a result of extensive studies taking the above-described disadvantages of nimesulide as an external preparation into consideration, the present inventors found that the above-described disadvantages are all solved when nimesulide is mixed in a dispersed state in a base component, and completed the present invention. That is, when nimesulide is mixed in a dispersed state in a base component, it surprisingly shows pharmacological effects equal to or higher than those of the pharmaceutical preparation in which nimesulide is mixed in a dissolved form. In addition, the amount of a solubilizing agent can be reduced and therefore the skin safety is improved. Furthermore, it is proved that the coloring of the pharmaceutical preparation does not occur, which is different from the completely dissolved-type pharmaceutical preparation. That is, all the above-described problems as the external preparation can be solved.

In particular, the object of the present invention is achieved by providing an antiinflammatory pharmaceutical preparation for external use comprising nimesulide in the form of fine particles dispersed in a base component which comprises an oily substance, a nonionic surface active agent, a basic substance and water. More particularly, 0.1 to 5% by weight of nimesulide as an active ingredient in a form of fine particles is dispersed and



REPLACEMENT SHEET

18 SEP 1998

CLAIMS

1. An antiinflammatory pharmaceutical preparation for external use comprising nimesulide in the form of fine particles dispersed in a base component which comprises an oily substance, a nonionic surface active agent, a basic substance and water.
2. The antiinflammatory pharmaceutical preparation for external use as claimed in Claim 1, wherein nimesulide is mixed in an amount of from 0.1 to 5% by weight.
3. The antiinflammatory pharmaceutical preparation for external use as claimed in Claim 1 or Claim 2 which has a pH of from 4 to 8.
4. The antiinflammatory pharmaceutical preparation for external use as claimed in any preceding claim wherein said base component additionally comprises a hydrophilic polymer, a white petrolatum and/or an absorption enhancer.
5. The antiinflammatory pharmaceutical preparation for external use as claimed in Claim 4 wherein said absorption enhancer is an organic base, crotamiton, a middle-length fatty acid ester, 1-menthol, and/or benzyl alcohol.
6. The antiinflammatory pharmaceutical preparation for external use as claimed in Claim 5 wherein said organic base is diisopropanolamine, meglumine, triethanolamine, and/or 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine.
7. The antiinflammatory pharmaceutical preparation for external use as claimed in any of Claims 1 to 6 wherein the dosage form is a cream preparation.



18 SEP 1998

8. The antiinflammatory pharmaceutical preparation for external use as claimed in Claim 7 wherein nimesulide in an amount of 0.1 to 5% by weight is mixed in a gel-like cream base comprising a hydrophilic polymer in an amount of from 0.2 to 3% by weight, an oily substance in an amount of from 2 to 20% by weight, a nonionic surface active agent in an amount of from 0.5 to 7% by weight, a basic substance in an amount of from 0.01 to 5% by weight, and water in an amount of from 50 to 90% by weight.

9. The antiinflammatory agent for external use as claimed in any one of Claims 1 to 7 wherein the dosage form is an ointment preparation.

10. The antiinflammatory agent for external use as claimed in Claim 9 wherein nimesulide in an amount of 0.1 to 5% by weight is mixed in a petrolatum ointment base component comprising a white petrolatum in an amount of from 35 to 80% by weight, an oily substance in an amount of from 2 to 20% by weight, and a nonionic surface active agent in an amount of from 0.5 to 7% by weight.

11. The antiinflammatory pharmaceutical preparation as claimed in any preceding claim wherein the nimesulide has a mean particle diameter of from 0.01 to 75 μ m.

12. A process for producing an antiinflammatory agent for external use, which comprises gradually adding nimesulide as an active ingredient in a form of fine particles into a base component which comprises an oily substance, a nonionic surface active agent, a basic substance and water and dispersing nimesulide by stirring.

13. The process as claimed in Claim 12 wherein the oily substance is melted by heating.



14. The process as claimed in Claim 12 wherein an oil phase of heat-melted oil components and an aqueous phase in which water-soluble components have been dissolved are mixed by stirring.

15. The process as claimed in any one of Claims 12 to 14 wherein nimesulide having a mean particle diameter of from 0.01 to 75 μ m is used as the nimesulide in a form of fine particles.

9705529-7

IP03 copy

世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 31/18, 9/06, 47/10, 47/14, 47/16, 47/30, 47/44	A1	(11) 国際公開番号 WO97/12608 (43) 国際公開日 1997年4月10日(10.04.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00849 (22) 国際出願日 1996年4月1日(01.04.96) (30) 優先権データ PCT/JP95/02045 1995年10月5日(05.10.95) WO (34) 先の出願たる広域出願または国際出願がその国 についてされた国名 US et al. (71) 出願人 ヘルシン ヘルスケア エスエー (HELSINN HEALTHCARE SA)[CH/CH] CH-6915, パンピオ ノランコ, ビー. オー. ボックス 357 Panbio Noranco (CH) (72) 発明者 宮田 悟(MIYATA, Satoru) 谷口恭章(TANIGUCHI, Yasuaki) 益田憲治(MASUDA, Kenji) 河村洋一(KAWAMURA, Yoichi) 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内 Saga, (JP)		(74) 代理人 弁理士 葛和清司, 外(KUZUWA, Kiyoshi et al.) 〒102 東京都千代田区麹町3丁目2番地 相互麹町第一ビル 葛和国际特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 BG, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, LT, LV, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA. 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: EXTERNAL ANTIINFLAMMATORY AGENT (54)発明の名称 外用抗炎症剤 (57) Abstract An external antiinflammatory agent containing an active ingredient comprising nimesulide dispersed in the base component and being readily absorbable, safe and nondiscolorable.		

(57) 要約

有効成分としてニメスリドが基剤成分中に分散状態で配合されている外用剤であって、吸収性がよく、安全でかつ着色性のない外用抗炎症剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BB	バルバドス	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア	TD	チャド
BG	ブルガリア	HR	クロアチア	VI	ヴァティカン共和国	TG	トーゴ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TR	トルコ
BS	バハマ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	JP	日本	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	KE	ケニア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	US	米国
CH	スイス	KR	韓国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CI	コート・ジボワール	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CM	カメルーン	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	LK	スリランカ	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ共和国						
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						