

【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17年11月17日(2005.11.17)

【公表番号】特表2003-516353(P2003-516353A)

【公表日】平成15年5月13日(2003.5.13)

【出願番号】特願2001-543106(P2001-543106)

【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 31/42

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 38/22

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/42

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 17/10

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/12

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 43/00

【F I】

A 6 1 K 31/42

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/42

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 1/16  
A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 7/00  
A 6 1 P 7/04  
A 6 1 P 7/06  
A 6 1 P 9/10  
A 6 1 P 11/06  
A 6 1 P 13/12  
A 6 1 P 15/00  
A 6 1 P 17/00  
A 6 1 P 17/02  
A 6 1 P 17/06  
A 6 1 P 17/10  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 21/04  
A 6 1 P 25/00  
A 6 1 P 27/02  
A 6 1 P 27/12  
A 6 1 P 29/00  
A 6 1 P 37/08  
A 6 1 P 43/00 1 1 1  
A 6 1 K 37/24

【手続補正書】

【提出日】平成16年4月20日(2004.4.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【書類名】明細書

【発明の名称】ヴァルデコキシブ組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】投与1回量当たり約1mg～約100mgの量の粒子状ヴァルデコキシブ、および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、1回量を空腹状態の対象に経口投与した際にヴァルデコキシブの血清中濃度が、

(a) 治療効果閾値濃度への到達時間が投与後約0.5時間を上回らない、

(b) 最高濃度到達時間( $T_{max}$ )が投与後約3時間を上回らない、および

(c) 最高濃度( $C_{max}$ )が約100ng/mlを下回らない、

の少なくとも1つを有する経時的推移を示す組成物。

【請求項2】治療効果閾値濃度が約20ng/mlである、請求項1記載の組成物。

【請求項3】1回量を空腹状態の対象に経口投与した際に、ヴァルデコキシブの血清中濃度が、

(a) 20ng/mlの濃度への到達時間が投与後約0.5時間を上回らない、

(b) 最高濃度到達時間( $T_{max}$ )が投与後約3時間を上回らない、および

(c) 最高濃度( $C_{max}$ )が約100ng/mlを下回らない、

のそれぞれを有する経時的推移を示す、請求項2記載の組成物。

【請求項4】ヴァルデコキシブの量が投与1回量当たり約5mg～約40mgである、請求項1記載の組成物。

【請求項5】 賦形剤が、組成物中の重量にして、1つまたは複数の希釈剤を約5%～約99%の量で、1つまたは複数の崩壊剤を約0.2%～約30%の量で、1つまたは複数の結合剤を約0.5%～約25%の量で、1つまたは複数の潤滑剤を約0.1%～約10%の量で含む錠剤である、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】 結合剤がプレゼラチン化デンプンである、請求項5記載の組成物。

【請求項7】 錠剤であり、賦形剤にラクトース水和物、微結晶セルロース、クロスカームロースナトリウム、プレゼラチン化デンプンおよびステアリン酸マグネシウムが含まれる、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】 1つまたは複数のオピオイドまたは鎮痛薬をさらに含む、請求項1記載の組成物。

【請求項9】 ヴァルデコキシブ粒子の $D_{90}$ が約75 $\mu\text{m}$ 未満である、請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】 ヴァルデコキシブ粒子の重量平均粒径が約1 $\mu\text{m}$ ～約10 $\mu\text{m}$ である、請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】 ヴァルデコキシブ粒子の重量平均粒径が約10nm～約1000nmである、請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】 ヴァルデコキシブを1つまたは複数の希釈剤および結合剤とともに粒状化し、その結果得られた顆粒を乾燥して、その結果得られた乾燥粒質を圧縮して錠剤を形成するステップを含む、請求項5～7のいずれか一項に記載の組成物を調製する方法。

【請求項13】 シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬による治療の適応となる対象における医学的病態または疾患を治療する方法であって、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物を対象に1日1回または2回経口投与することを含む方法。

【請求項14】 必要とする対象におけるシクロオキシゲナーゼ-2を介する疾患の治療または予防のための医薬品の製造における、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物の使用方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

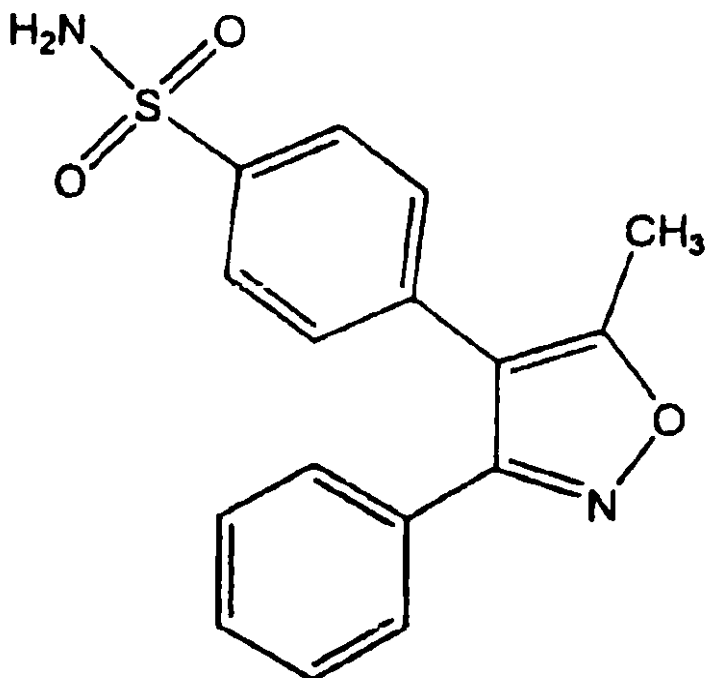
#### 発明の分野

本発明は、ヴァルデコキシブ (valdecoxib) を有効成分として含む経口送達可能な医薬組成物、このような組成物を調製するための工程、このような組成物を対象に経口投与することを含むシクロオキシゲナーゼ-2を介する疾患の治療方法、および医薬品の製造におけるこのような組成物の使用に関する。

【0002】

#### 発明の背景

本明細書でヴァルデコキシブとも称する、化合物4-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)ベンゼンスルホンアミドは、これを調製するための工程および関連化合物とともに、タリー (Talley) らに対する米国特許第5,633,272号に開示されている。ヴァルデコキシブは以下の構造を有する：



(1)

## 【0003】

ヴァルデコキシブを含む、上記に引用した米国特許第5,633,272号に報告された化合物は、そこで、シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)よりもシクロオキシゲナーゼ2(COX-2)の阻害に高度の選択性を有する有用な抗炎症性、鎮痛性および解熱性薬剤であることが開示されている。上記に引用した米国特許第5,633,272号には、錠剤およびカプセル剤などの経口送達可能な剤形を含む、このような化合物の投与のための製剤に対する一般的な言及も含まれている。

## 【0004】

欧州特許出願第0 863 134号は、選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬、特に2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチル-スルホニル)フェニル)-2-シクロペンテン-1-オンを、微結晶セルロース、ラクトース水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカーメロスナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを含む賦形剤成分と組み合わせたものを含む経口送達可能な組成物を開示している。

## 【0005】

国際特許出願・国際公開公報第00/32189号は、選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬、特にセレコキシブ(celecoxib)を、広範囲にわたる適切な希釈剤、崩壊剤、結合剤、湿潤剤、潤滑剤などから選択される賦形剤成分と組み合わせたものを含む経口送達可能な組成物を開示している。

## 【0006】

ヴァルデコキシブは水溶性が極めて低いため、分解によってヴァルデコキシブを生成する、はるかに水溶性の高いプロドラッグであるパレコキシブ(parecoxib)を非経口的に投与することが提唱されている。例えば、ディオヌヌ(Dionne)(1999)、「COX-2阻害薬 IBC会議(COX-2阻害薬s - IBC Conference)、1999年4月12~13日、Coronado, CA, U.S.A.」、*IDrugs* 2(7)、664~666を参照されたい。

## 【0007】

しかし、優れた生物学的利用能および即時放出特性を示す、ヴァルデコキシブの経口送達可能な剤形があれば、有益と考えられる。

## 【0008】

本明細書で以下に示す通り、ヴァルデコキシブの投与は、シクロオキシゲナーゼ-2を介する極めて多岐にわたる状態および疾患において適応となる、または適応となる可能性が

ある。このため、このような適応に合わせた生物学的利用能の特徴を有する経口送達可能な製剤を提供することは非常に有益であると考えられる。即効性に応じた薬物動態を示す即時放出型経口製剤を提供することは、特に有益であると考えられる。

【0009】

このような製剤は、シクロオキシゲナーゼ-2を介する状態および疾患の治療において、大きな進歩であると考えられる。

【0010】

#### 発明の概要

ここでは、投与1回量当たり約1mg～約100mgの量の粒子状ヴァルデコキシブ、および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0011】

1つの態様においては、1回量を空腹状態の対象に経口投与すると、ヴァルデコキシブの血清中濃度は以下の少なくとも1つを有する経時的推移を示す：

- (a) 治療効果閾値濃度への到達時間が投与後約0.5時間を上回らない、
- (b) 最高濃度到達時間 ( $T_{m \ a \ x}$ ) が投与後約3時間を上回らない、および
- (c) 最高濃度 ( $C_{m \ a \ x}$ ) が約100ng/mlを下回らない。

【0012】

「治療効果閾値濃度 (threshold concentration for therapeutic effect)」とは、ヴァルデコキシブを投与する個々の適応症に対する治療的有益性が得られるヴァルデコキシブの最小血清中濃度のことを意味する。典型的には、この閾値濃度は少なくとも約20ng/ml、例えば約25～約75ng/mlである。

【0013】

本組成物は、1つまたは少数の単位から1回量が構成される、錠剤、丸剤、硬もしくは軟カプセル剤、パッカル錠剤、薬袋または香錠などの分離した中実品の形態でありうる；または、本組成物は、1回量を計量して採取しうる、粒子状もしくは顆粒状の固体または液体懸濁剤などの実質的に均一な流動性素材の形態であってもよい。

【0014】

ここで好ましい1つの態様において、本組成物は錠剤の形態であり、賦形剤には水溶性希釈剤、崩壊剤、結合剤および潤滑剤が含まれる。結合剤はプレゼラチン化デンプン (pregelatinized starch) を含むことが最も好ましい。

【0015】

シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬による治療の適応となる対象における医学的病態または疾患を治療する方法であって、本発明の組成物を1日1回～約4回経口投与することを含む方法も提供する。

【0016】

本発明のその他の特徴は、一部は明らかであると思われ、一部は本明細書の以下に示される。

【0017】

#### 発明の詳細な説明

本発明の組成物は、約1mg～約100mgの投与量の粒子状ヴァルデコキシブを含む。このような組成物は、シクロオキシゲナーゼ-2を介する疾患に罹患した対象、より具体的にはヒト対象に経口投与した際にこの種の疾患の迅速な緩和をもたらしうる優れた即時放出型剤形である。

【0018】

理論に拘束されるものではないが、本発明の組成物によって付与される大きな臨床的有益性は、ヴァルデコキシブの生物学的利用能の改善、特にこのような組成物を経口投与した際に、消化管でヴァルデコキシブが驚くほど効率的に吸収されることによると考えられている。このような効率的な吸収は、投与対象におけるヴァルデコキシブの血清中濃度を、投与後の一定期間にわたって計測することによって、当業者による確認が可能である。有効なシクロオキシゲナーゼ-2阻害が得られるヴァルデコキシブの血清中濃度の閾値に、

できるだけ短時間で到達することが望ましい。

【0019】

上に示した通り、1つの態様においては、1回量を空腹状態の対象に経口投与した際に、ヴァルデコキシブの血清中濃度は以下の少なくとも1つを有する経時的推移を示す：

(a) 治療効果閾値濃度（典型的には少なくとも約20ng/ml）への到達時間が投与後約0.5時間を上回らない、

(b) 最高濃度到達時間（ $T_{max}$ ）が投与後約3時間を上回らない、および

(c) 最高濃度（ $C_{max}$ ）が約100ng/mlを下回らない。

【0020】

以上の(a)～(c)の基準のいずれかを満たす血清中濃度を得るのに有効な投与単位（dose unit）におけるヴァルデコキシブの量が、投与対象の体重に依存することは理解されると考えられる。例えば、対象が小児または小動物（例えば、イヌ）である場合、約1mg～約100mgという表記範囲内の比較的低い量のヴァルデコキシブにより、基準(a)～(c)の少なくとも1つを満たす血清中濃度が得られる可能性が高いと思われる。対象が成人または大型の動物（例えば、ウマ）である場合、ヴァルデコキシブの表記の血清中濃度を得るためには比較的多い量のヴァルデコキシブが必要である可能性が高い。成人の場合、表記の血清中濃度が得られる、本発明の組成物における投与1回量当たりのヴァルデコキシブの適した量は、典型的には約5mg～約40mgである。

【0021】

1つの好ましい態様において、本組成物の生物学的利用能は、用量20mgを空腹状態の成人対象に経口投与した際に、

(a) ヴァルデコキシブ血清中濃度が20ng/ml、より好ましくは50ng/mlに、投与後約0.5時間以内に到達する、

(b)  $T_{max}$  が投与後約3時間を上回らない、および

(c)  $C_{max}$  が約100ng/mlを上回らない、  
というものである。

【0022】

本発明の組成物は、ヴァルデコキシブを粒子状形態として含む。例えば、微粉碎もしくは粉碎によって、または溶液からの沈殿によって生じた一次的なヴァルデコキシブ粒子を凝集させて、二次的な凝集粒子を形成させることができる。本明細書で用いる「粒径 (particle size)」という用語は、文脈で別に必要とする場合を除き、一次粒子の最大径のことを指す。粒径はヴァルデコキシブの臨床的有効性に影響を及ぼす重要なパラメーターであると考えられている。このため、1つの態様において、組成物のヴァルデコキシブ粒径は、 $D_{90}$  粒径が約75 $\mu\text{m}$ 未満となるような分布を有する。「 $D_{90}$  粒径」は本明細書において、重量にして90%の粒子の最大径が、その粒径よりも小さいような粒径と定義される。

【0023】

付加的または代替的に、本発明の組成物におけるヴァルデコキシブ粒子の重量平均粒径は、好ましくは約1 $\mu\text{m}$ ～約10 $\mu\text{m}$ 、最も好ましくは約5 $\mu\text{m}$ ～約7 $\mu\text{m}$ である。

【0024】

1つのさらなる態様において、本発明の組成物におけるヴァルデコキシブ粒子の重量平均粒径は約10nm～約1000nm（1 $\mu\text{m}$ ）、例えば、約100nm～約400nmまたは約500nm～約800nmである。

【0025】

本発明の組成物は、ヴァルデコキシブを、希釈剤、崩壊剤、結合剤、湿潤剤および潤滑剤から選択される1つまたは複数の賦形剤とともに含む。1つの好ましい態様において、賦形剤の少なくとも1つは水溶性希釈剤または湿潤剤である。このような水溶性希釈剤または湿潤剤は、消化管におけるヴァルデコキシブの分散および溶出を補助すると考えられている。少なくとも1つの水溶性希釈剤が存在することが好ましい。もう1つの好ましい態様において、賦形剤の少なくとも1つは崩壊剤である。もう1つの好ましい態様において、賦

形剤の少なくとも1つは結合剤である；上に示した通り、プレゼラチン化デンプンが結合剤として存在することが特に好ましい。もう1つの好ましい態様において、賦形剤の少なくとも1つは潤滑剤である。本組成物はヴァルデコキシブに加えて、水溶性希釈剤、崩壊剤、結合剤および潤滑剤のそれぞれを含むことが特に好ましい。

【0026】

本発明の組成物は、粒子状もしくは顆粒状の固体または液体などの実質的に均一な流動性素材でもよく、カプセル剤または錠剤などの分離した物品の形態であってもよい。

【0027】

実質的に均一な流動性素材である組成物では、1回量をスプーンまたはカップなどの容積計量に適した器具を用いて計量して採取することができる。適した流動性素材には、粉末および顆粒が非制限的に含まれる。または、流動性素材は、液相、好ましくは水相中に分散した粒子状固相中にヴァルデコキシブを有する懸濁液であってもよい。このような懸濁液を調製する際には、ポリソルベート80などの湿潤剤の使用が有益であると思われる。懸濁液は微粉碎したヴァルデコキシブを液相中に分散させることによって調製しうる；または、ヴァルデコキシブをアルコール、好ましくはエタノールなどの溶媒中で溶液から沈殿させることもできる。水相は好ましくは、水、シロップまたは果汁、例えば、リンゴ果汁などの口当たりのよい媒体を含む。

【0028】

本発明の組成物は、炎症、疼痛および/または発熱によって特徴づけられる疾患を含むが、それらに限定されないCOX-2によって媒介される多種多様の疾患を治療および予防する際に有用である。このような組成物は、関節炎を治療する際などの抗炎症剤として特に有用であり、COX-1よりCOX-2に対する選択性を欠く従来の非ステロイド型抗炎症剤(NSAID)より有毒な副作用がかなり少ないという利点をさらに有する。特に、本発明の組成物は、従来のNSAIDの組成物と比較したとき、上部消化管潰瘍および出血を含む消化管毒性および消化管刺激の可能性が低く、体液貯留および高血圧の悪化を生ずる腎機能の低下などの腎に対する副作用の可能性が低く、血小板機能の阻害を含む出血時間の減少作用およびアスピリン感受性喘息被験者における喘息発作を誘発する可能性がおそらく低い。従って、本発明の組成物は、このようなNSAIDが禁忌である場合、例えば消化性潰瘍、胃炎、限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎患者または消化管病変、消化管出血、低プロトロンビン血症などの貧血、血友病もしくは他の出血性困難を含む凝固疾患の併発病歴を有する患者、腎臓疾患患者または手術前の患者もしくは抗凝固剤を服用している患者において従来のNSAIDの代替薬剤として特に有用である。

【0029】

考慮されている組成物は、慢性関節リウマチ、脊椎関節障害、通風性関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーデスおよび若年性関節炎を含むが、それらに限定されない種々の関節炎弛緩を治療するのに有用である。

【0030】

このような組成物は、喘息、気管支炎、月経痙攣、早期産、腱炎、滑液囊炎、アレルギー性神経炎、サイトメガロウイルス感染症、HIV誘導性アポトーシスを含むアポトーシス、腰痛、肝炎を含む肝疾患、乾癬、湿疹、にきび、火傷、皮膚炎および日焼けを含む紫外線損傷などの皮膚関連状態並びに白内障手術または屈折矯正手術などの眼科手術後の炎症を含む術後炎症を治療する際に有用である。

【0031】

このような組成物は、炎症性超疾患、クローン病、胃炎、刺激性腸症候群および潰瘍性大腸炎などの消化管状態を治療するのに有用である。

【0032】

このような組成物は、片頭痛、動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症、リウマチ熱、I型糖尿病、重症筋無力症を含む神経筋接合部疾患、多発性硬化症を含む白質疾患、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、腎炎、過敏症、脳浮腫を含む傷害後に生ずる浮腫、心筋梗塞等のような疾患

における炎症を治療する際に有用である。

【0033】

このような組成物は、網膜炎、結膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、羞明などの眼科疾患および眼組織の急性傷害を治療する際に有用である。

【0034】

このような治療は、ウィルス感染症および嚢胞性線維症に関連する肺炎症などの肺炎症並びに骨粗鬆症に関連する骨再吸収を治療する際に有用である。

【0035】

このような組成物は、アルツハイマー病を含む皮質痴呆、神経変性および卒中、虚血および外傷の結果として生ずる中枢神経系損傷などのある種の中枢神経系疾患を治療する際に有用である。本発明の内容における「治療」という用語は、アルツハイマー病、血管性痴呆、多梗塞性痴呆、初老期痴呆、アルコール性痴呆および老年期痴呆を含む痴呆の部分的または全体的抑制を含む。

【0036】

このような組成物は、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、エンドトキシンショック症候群および肝疾患を治療する際に有用である。

【0037】

このような組成物は、術後疼痛、歯痛、筋肉痛および癌によって生ずる疼痛を含むが、これらに限定されない疼痛を治療する際に有用である。例えば、このような組成物は、リウマチ熱、インフルエンザおよび普通の風邪を含む他のウィルス感染症、腰および頸部痛、月経困難症、頭痛、歯痛、捻挫および捻転、筋肉炎、神経痛、滑膜炎、リウマチ性関節炎を含む関節炎、変性性関節疾患（骨関節炎）、通風および強直性脊椎炎、滑膜包炎、火傷並びに手術および歯科手技後の外傷を含む種々の状態における疼痛、発熱および炎症の軽減に有用である。

【0038】

このような組成物は、血管疾患、冠動脈疾患、動脈瘤、血管拒絶、動脈硬化、心臓移植アテローム性硬化症を含むアテローム性硬化症、心筋梗塞、塞栓、卒中、血管血栓を含む血栓、不安定狭心症を含む狭心症、冠動脈斑炎症、クラミジア性炎症を含む細菌性炎症、ウィルス性炎症および冠動脈バイパス術を含む血管移植術などの外科手技に関連する炎症、血管形成術を含む再血管形成術、ステント留置、動脈血管内膜切除術または動脈、静脈および毛細血管に関係する他の観血的手技を含む、炎症関連性循環器疾患を治療および予防するのに有用である。

【0039】

このような組成物は、例えば、腫瘍の血管形成を阻害するために、被験者の血管形成関連疾患を治療する際に有用である。このような組成物は、転移を含む悪性腫瘍、角膜移植拒絶などの眼科状態、眼の血管新生、傷害または感染症後の血管新生を含む網膜血管新生、糖尿病性網膜症、黄斑変性、水晶体後方線維増殖賞および血管新生緑内障、胃潰瘍などの潰瘍性疾患、幼児性血管腫を含む血管腫などの異常であるが、悪性ではない状態、鼻咽頭の血管線維腫および無血管性骨壊死および子宮内膜症などの女性の生殖器系の疾患を治療する際に有用である。

【0040】

このような組成物は、良性腫瘍および結腸直腸癌、脳腫瘍、骨腫瘍、基底細胞癌などの上皮細胞由来の癌（上皮癌）、腺癌、口唇癌、口腔癌、咽頭癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、肝臓癌、膀胱癌、膵臓癌、卵巣癌、子宮頸部癌、肺癌、乳癌、扁平上皮細胞および基底細胞癌などの皮膚癌、前立腺癌、腎細胞癌および生体全体の上皮細胞に生ずる他の周知の癌などの消化器癌などの癌を含む悪性腫瘍および癌を治療する際に有用である。本発明の組成物が特に有用であると考えられる癌が消化器癌、パレット食道、肝臓癌、膀胱癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮頸部癌、肺癌、乳癌および皮膚癌である。このような組成物はまた、放射線治療に伴って生ずる線維症を治療するために使用することができる。このような組成物はまた、家族性腺腫性ポリープ症(FAP)を有する被験者を含む、腺腫性ポリ



ープを有する被験者を治療するために使用することができる。また、このような組成物は、FAPのリスクを有する患者においてポリープを形成させないために使用することができる。

【0041】

このような組成物は、収縮性物質プロスタノイドの合成を阻害することによってプロスタノイド誘導性平滑筋収縮を阻害し、それによって、月経困難症、早期産、喘息および好酸球関連疾患を治療するために使用することができる。それらはまた、特に閉経後の女性の骨損失を低下するため（すなわち、骨粗鬆症を治療するため）および緑内障を治療するために使用することができる。

【0042】

本発明の組成物の好ましい用途は、リウマチ性関節炎および骨関節炎を治療するため、全般的に疼痛管理するため（特に、口腔内手術後疼痛、全身手術後疼痛、整形手術後疼痛および骨関節炎の急性発作）、アルツハイマー病を治療するためおよび結腸癌化学的予防のためである。

【0043】

ヒトの治療のために有用であるだけでなく、本発明の組成物はペット、外来動物、家畜など、特に哺乳動物の獣医学的治療のためにも有用である。とりわけ、本発明の組成物はウマ、イヌおよびネコのCOX-2仲介性疾患の治療に有用である。

【0044】

本発明は、さらに、治療を必要としている被験者に、本発明の組成物を経口投与する段階を含む、COX-2阻害剤による治療が必要とされる状態または疾患の治療方法に関する。状態または疾患を予防、軽減または改善するための用法は、好ましくは、1日1回または1日2回治療に相当するが、種々の因子により変更することができる。これらには、被験者の種類、年齢、体重、性別、食事状態および医学的状态並びに疾患の性質および重症度が含まれる。従って、実際に使用される用法は、大きく異なり、従って、上記の好ましい用法から逸脱することがある。

【0045】

初期治療は、上記に示される用法から開始することができる。治療は、一般に、状態または疾患がコントロールまたは排除されるまで、数週間から数ヶ月または数年の期間にわたって継続される。本発明の組成物を用いた治療を受けている被験者は、通常、治療の有効性を判定するために当技術上周知な方法のいずれかによってモニターされることができる。このようなモニタリングのデータの継続的な分析により最適に有効な用量が任意の経過時点に投与されるように、または治療期間を決定できるように治療中療法を変更することができる。この方法では、療法および投与計画は、満足な有効性を示す最低量の組成物が投与されるように、また状態または疾患をうまく治療するのに必要な期間だけ投与が継続されるように、治療経過にわたって適当に変更することができる。

【0046】

本発明の組成物は、特に、麻薬性鎮痛薬、Mu受容体拮抗薬、受容体拮抗薬、非麻薬性（すなわち、非耽溺性）鎮痛剤、モノアミン取り込み阻害剤、アデノシン調製剤、カンナビノイド誘導體、サブスタンスP拮抗薬、ニューロキニン1受容体拮抗剤およびナトリウムチャンネル遮断剤を含むオピオイドおよび他の鎮痛剤との併用療法において使用することができる。好ましい併用療法は、本発明の組成物を、アセクロフェナク（aceclofenac）、アセメタシン、e-アセトアミドカブロン酸、アセトアミノフェン、アセトアミノサロール、アセトアニリド、アセチルサリチル酸（アスピリン）、S-アデノシルメチオニン、アルクロフェナク（alclofenac）、アルフェンタニル、アシルプロジン、アルミノプロフェン、アロキシプリン、アルファプロジン、アルミニウムビス（アセチルサリチル酸塩）、アンフェナック、アミノクロルテノキサジン、3-アミノ-4-ヒドロキシ酪酸、2-アミノ-4-ピコリン、アミノプロピロン、アミノピリン、アミキセトリン（amixetrine）、サリチル酸アンモニウム、アンピロキシカン（ampiroxicam）、アムトロメチングアシル（amtolmetin guacil）、アニレリジン（anileridine）、アンチピリン、サリチル酸アンチピリン、

アントラフェナイン (antrafenine)、アパゾン、ベンダザック (bendazac)、ベノリレート (benorylate)、ベノキサプロフェン (benoxaprofen)、ベンズピペリゾン (benzpiperylon)、ベンジダミン (benzylamine)、ベンジルモルヒネ、ベルモプロフェン (bermoprofen)、ベンジトラミド (benzitramide)、-ビスバロール (bisabolol)、ブロムフェナク (bromfenac)、p-ブromoアセトアニリド、5-ブromoサリチル酸アセテート、ブromoサリゲニン (bromosaligenin)、ブセチン (bucetin)、ブクロキシ酸 (bucloxic acid)、ブコローム (bucolome)、ブフェキサマック (bufexamac)、ブマジゾン (bumadizon)、ブプレノルフィン (buprenorphine)、ブタセチン (butacetin)、ブチブフェン (butibufen)、ブトファノール (butophanol)、アセチルサリチル酸カルシウム、カルバマゼピン、カルビフェン (carbiphen)、カルプロフェン (carprofen)、カルサラム (carsalam)、クロロブタノール、クロロテノキサジン (chlorthenoxazin)、コリンサリチレート、シンコフェン (cinchophen)、シンメタシン (cinmetacin)、シラマダール (ciramadol)、クリダナック (clidanac)、クロメタシン (clometacin)、クロニタゼン (clonitazene)、クロニキシン (clonixin)、クロピラック (clopirac)、クローブ (clove)、コデイン、コデインメチルプロマイド、リン酸コデイン、硫酸コデイン、クロプロパミド (cropropamide)、クロテタミド (crotethamide)、デソモルヒネ (desomorphine)、デキソキサドロール (dexoxadrol)、デキソトロモラミド (dextromoramide)、デゾシン (dezocine)、ジアムプロミド (diampromide)、ジクロフェナック (diclofenac) ナトリウム、ジフェナミゾール (difenamizole)、ジフェンピラミド (difenpiramide)、ジフルニサル (diflunisal)、ジヒドロコデイン、ジヒドロコデインエノールアセテート、ジヒドロモルヒネ、ジヒドロキシアルミニウムアセチルサリチレート、ジメノキサドール (dimenoxadol)、ジメフェプタノール (dimepheptanol)、ジメチルチアムブテン (dimethylthiambutene)、ジオキサフェチル (dioxaphetyl) プチレート、ジピパノン (dipipnone)、ジプロセチル (diprocetyl)、ジピロン (dipyron)、ジタゾール (ditazol)、ドロキカム (droxicam)、エモルファゾン (emorfazone)、エンフェナミン酸 (enfenamamic acid)、エピリゾール (epirizole)、エプタゾシン (eptazocine)、エテルサレート (etersalate)、エテンザミド、エトヘプタジン (ethoheptazine)、エトキサゼン (ethoxazene)、エチルメチルチアムブテン (ethylmethylthiambutene)、エチルモルヒネ、エトドラック (etodolac)、エトフェナメート (etofenamate)、エトニタゼン (etonitazene)、ユージノール、フェルビナック (felbinac)、フェンブフェン (fenbufen)、フェンクロジン酸 (fenclozic acid)、フェンドサル (fendosal)、フェノプロフェン (fenoprofen)、フェンタニル、フェンチアザック (fentiazac)、フェプラジノール (fepradinol)、フェプラゾン (feprazone)、フロクタフェニン (floctafenine)、フルフェナミン酸 (flufenamic acid)、フルノキサプロフェン (flunoxaprofen)、フルオレソン、フルピルチン (flupirtine)、フルプロクアゾン (fluproquazone)、フルビプロフェン (flurbiprofen)、フォスフォサル (fosfosal)、ゲンチジン酸、グラフェナイン (glafenine)、グルカメタシン (glucametacin)、サリチル酸グリコール、グアイアズレン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン (hydromorphone)、ヒドロキシペチジン、イブフェナク、イブプロフェン、イブプロキサム (ibuproxam)、サリチル酸イミダゾール、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラック (isofezolac)、イソラドール (isoladol)、イソメサドン (isomethadone)、イソニキシン (isonixin)、イソキセパク (isoxepac)、イソキシカム (isoxicam)、ケトベミドン、ケトプロフェン、ケトロラック (ketorolac)、p-ラクトフェンタイド (lactophenetide)、レフェタミン (lefetamine)、レボルファノール (levorphanol)、ロフェンタニル (lofentanil)、ロナゾラック (lonazolac)、ロノキシカム (lornoxicam)、ロキソプロフェン (loxoprofen)、アセチルサリチル酸リジン、アセチルサリチル酸マグネシウム、メクロフェナミン酸 (meclofenamic acid)、メフェナミン酸 (mefenamamic acid)、メペリジン (meperidine)、メプタジノール (meptazinol)、メサラミン (mesalamine)、メタゾシン (metazocine)、塩酸メサドン、メトトリメπραジン (methotrimeprazine)、メチアジン酸 (metiazinic acid)、メトフォルイン (metofoline)、メトポン (metopon)、モフェブタゾン (mofebutazone)

、モフェゾラック (mofezolac)、モラゾン (morazone)、モルヒネ、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、サリチル酸モルホリン、ミロフィン (myrophine)、ナブメトン (nabumetone)、ナルブフィン (nalbuphine)、1-ナフチルサリチル酸、ナプロキセン (naproxen)、ナルセイン (narceine)、ネフォパン (nefopam)、ニコモルヒネ (nicomorphine)、ニフェナゾン (nifenazone)、ニフルミン酸 (niflumic acid)、ニメスリド (nimesulide)、5'-ニトロ-2'-プロポキシアセトアニリド、ノルレボルファノール、ノルメサドン、ノルモルヒネ、ノルピパノン (norpipanone)、オルサラジン (olsalazine)、オピウム、オキサセプロール (oxaceprol)、オキサメタシン (oxametacine)、オキサプロジン (oxaprozin)、オキシコドン、オキシモルフォン (oxymorphone)、オキシフェンブタゾン、パパベルタム (papaveretum)、パラニリン (paranyline)、パルサルミド (parsalmide)、ペンタゾシン、ペリソキサール (perisoxal)、フェナセチン、フェナドキソン (phenadoxone)、フェナゾシン、塩酸フェナゾピリジン、フェノコール (phenocoll)、フェノペリジン (phenoperidine)、フェノピラゾン (phenopyrazone)、アセチルサリチル酸フェニル、フェニルブタゾン、サリチル酸フェニル、フェニラミドール (phenyramidol)、ピケトプロフェン (piketoprofen)、ピミノジン (piminodine)、PIPEBUZON (pipebuzone)、ピペリロン (piperylone)、ピプロフェン (piprofen)、ピラゾラック (pirazolac)、ピリトラミド (pitriramide)、ピロキシカム (piroxicam)、プラノプロフェン (pranoprofen)、プログルメタシン (proglumetacin)、プロフェプタジン (proheptazine)、プロメドール (promedol)、プロベスタモール (propacetamol)、プロピラム (propiram)、プロポキシフェン (propoxyphene)、プロピフェナゾン (propyphenazone)、プロクアゾン (proquazone)、プロチジニン酸 (protizinic acid)、ラミフェナゾン (ramifenazone)、レミフェタニル (remifentanil)、リマゾリウムメチルサルフェート (rimazolium metilsulfate)、サラセタミド (salacetamide)、サリシン (salicin)、サリチルアミド、サリチルアミド $\alpha$ -酢酸、サリチル硫酸、サルサルテ (salsalte)、サルベリン (salverine)、シメトリド (simetride)、サリチル酸ナトリウム、スフェンタニル (sufentanil)、サルファサラジン (sulfasalazine)、スリンダック (sulindac)、スーパーオキシドジスムターゼ、スプロフェン (suprofen)、スクシブゾン (suxibuzone)、タルニフルメート (talniflumate)、テニダップ (tenidap)、テノキシカム (tenoxicam)、テロフェナメート (terofenamate)、テトランドリン (tetrandrine)、チアゾリノブタゾン (thiazolinobutazone)、チアプロフェン酸 (tiaprofenic acid)、チアラミド (tiaramide)、チリジン (tilidine)、チノリジン (tinoridine)、トルフェナミン酸 (tolfenamic acid)、トルメチン (tolmetin)、トラマドール (tramadol)、トロペシン (tropesin)、ビミノール (viminol)、キセンブシン (xenbucin)、キシモプロフェン (ximoprofen)、ザルトプロフェン (zaltoprofen) およびゾメピラック (zomepirac) から選択される1種以上の化合物との使用を含む (The Merck Index, 12版、Therapeutic Category and Biological Activity Index, S Budavari編1996、Ther-2~Ther-3およびTher-12(Analgesic(Dental), Analgesic(Narcotic), Analgesic(Non-narcotic), Anti-inflammatory(Nonsteroidal)) を参照)。

【0047】

特に好ましい組み合わせは、さらに特には、オピオイド化合物がコデイン、メペリジン、モルヒネまたはその誘導体である場合には、本発明の組成物をオピオイド化合物と共に使用することを含む。

【0048】

本発明のヴァルデコキシブ組成物は、第二の選択的COX-2阻害剤、例えば、セレコキシブ (celecoxib)、ロフェコキシブ (rofecoxib) 等と併用して投与してもよい。

【0049】

ヴァルデコキシブと併用して投与される化合物は、ヴァルデコキシブと別個に製剤化されても、本発明のヴァルデコキシブと同時に製剤化されてもよい。ヴァルデコキシブが第二の薬剤、例えば、オピオイド薬剤と同時に製剤化される場合には、第二の薬剤は即時型、迅速発現型、徐放性または二重放出 (dual release) 型であってもよい。

## 【0050】

本発明の組成物は一般に、ヴァルデコキシブを1日投与量として約1mg～約100mg投与するのに適している。本発明の組成物の各投与単位は一般に、1日投与量の約10分の1から1日投与量の全量までの量のヴァルデコキシブを含む。好ましい1日投与量は約2mg～約60mg、より好ましくは約5mg～約40mg、例えば、約5mg、約10mg、約20mgまたは約40mgである。投与単位がカプセル剤または錠剤などの経口投与に適した分離物品の形態にある場合には、各物品は約1mg～約100mg、好ましくは約5mg～約60mg、より好ましくは約10mg～約50mg、例えば、約10mg、約20mgまたは約40mgのヴァルデコキシブを含む。

## 【0051】

本発明の組成物に用いるヴァルデコキシブは、上記に引用した米国特許第5,633,272号に示された様式を含む、それ自体公知である任意の工程によって調製可能である。

## 【0052】

本発明の組成物は、ヴァルデコキシブに加えて、経口投与のために適した1つまたは複数の賦形剤を含む。賦形剤は、組成物の他の成分との適合性があるという意味で薬学的に許容される必要があり、レシピエントに対して有害であってはならない。用いる賦形剤は固体でも液体でもよく、その両方でもよい。

## 【0053】

本発明の組成物は、投与1回当たりの所要量のヴァルデコキシブを含み、例えば、錠剤、丸剤、硬もしくは軟カプセル剤、バッカル錠剤、薬袋、分散用粉剤、顆粒剤、懸濁剤または経口投与に適合する任意の他の剤形などの形態であってよい。調製する錠剤、丸剤などにはコーティングを施しても施さなくてもよい。

## 【0054】

口腔内または舌下投与に適した本発明の組成物には、例えば、スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントゴムなどの風味の付いた基剤中にヴァルデコキシブを含むバッカル錠剤、ならびにゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアラビアゴムなどの不活性基剤中にヴァルデコキシブを含む香錠が含まれる。

## 【0055】

液体剤形には、典型的には水性である液体希釈剤中にあるヴァルデコキシブの懸濁剤が含まれる。このような懸濁液は、別の賦形剤、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、安定化剤、濃稠化剤ならびに甘味剤、風味物質および香料を含みうる。

## 【0056】

本発明の組成物は、ヴァルデコキシブおよび賦形剤を会合させるステップを含む、任意の適した調剤方法によって調製しうる。組成物は一般に、ヴァルデコキシブを液体または微細固体希釈剤と均一および親密に混合し、続いて必要に応じて、その結果得られた配合物をカプセル封入または成形することによって調製される。錠剤は例えば、このような配合物の粉末または顆粒を、選択的には1つまたは複数の別の賦形剤とともに、圧縮またはモールド成形することによって調製しうる。圧縮錠剤は、選択的には1つまたは複数の希釈剤、崩壊剤、結合剤および潤滑剤と混合した、ヴァルデコキシブを含む粉末または顆粒などの易流動性組成物を適した機械で圧縮することによって調製しうる。湿製錠剤 (molded tablet) は、選択的には1つまたは複数の賦形剤とともに、粉末ヴァルデコキシブを液体希釈剤で湿らせ、適した機械でモールド成形することによって調製しうる。

## 【0057】

賦形剤の選択および配合により、有効性、生物学的利用能、排出時間、安定性、ヴァルデコキシブおよび賦形剤との適合性、安全性、溶出プロフィール、崩壊プロフィールならびに/またはその他の薬物動態的、化学的および/もしくは物理的特性の点で改良された成績を示す組成物を提供することができる。賦形剤は好ましくは、水溶性または水和性であって、ヴァルデコキシブの低水溶性および疎水性を相殺する湿潤性を有する1つまたは複数の材料を含む。組成物を錠剤として製剤化する場合には、選択された賦形剤の配合により、特性の中でも特に、溶出および崩壊プロフィール、硬度、破碎強度および/または摩損度の改善を示しうる錠剤が提供される。

## 【0058】

本発明の組成物は、選択的には、1つまたは複数の薬学的に許容される希釈剤を賦形剤として含む。適した希釈剤の例には、単独または組み合わせとして、無水ラクトースおよびラクトース一水和物を含むラクトース；直接圧縮可能なデンプンおよび加水分解デンプン（例えば、Celutab<sup>（登録商標）</sup> および Emdex<sup>（登録商標）</sup>）を含むデンプン；マンニトール；ソルビトール；キシリトール；デキストロース（例えば、Cerelese<sup>（登録商標）</sup> 2000）およびデキストロース一水和物；第二リン酸カルシウム二水和物；スクロースを基剤とする希釈剤；精製糖；第一硫酸カルシウム一水和物；硫酸カルシウム二水和物；顆粒状乳酸カルシウム三水和物；デキストレート（dextrate）；イノシトール；加水分解した穀類固形物；アミロース；微結晶セルロース、食品用の - および無定形セルロース（例えば、Rexcel<sup>（登録商標）</sup>）および粉末セルロースを含むセルロース；炭酸カルシウム；グリシン；ベントナイト；ポリビニルピロリドンなどが含まれる。このような希釈剤は、仮に存在する場合、組成物の総重量のうち合計で約5%～約99%、好ましくは約10%～約85%、より好ましくは約20%～約80%を占める。選択される1つまたは複数の希釈剤は、好ましくは、適切な流動性を示し、錠剤が望ましい場合には圧縮性も示す。

## 【0059】

ラクトースおよび微結晶セルロースは、単独または組み合わせとして、好ましい希釈剤である。いずれの希釈剤もヴァルデコキシブとの化学的適合性がある。硬度（錠剤の場合）および/または崩壊時間を改善するために顆粒外（extragranular）微結晶セルロース（すなわち、湿潤した顆粒状組成物に乾燥工程後に添加される微結晶セルロース）を用いることが可能である。ラクトース、特にラクトース一水和物は特に好ましい。一般にラクトースにより、比較的低い希釈剤のコストで、適切なヴァルデコキシブ放出速度、安定性、圧縮前流動性および/または乾燥特性を有する組成物が得られる。これにより、粒状化の際の高密度化に役立つ高密度基質が得られ（湿式製粒法を用いる場合）、そのために配合物の流動性が改善される。

## 【0060】

本発明の組成物は、特に錠剤の場合、選択的には、1つまたは複数の薬学的に許容される崩壊剤を賦形剤として含む。適した崩壊剤には、単独または組み合わせとして、デンプン、グリコール酸ナトリウムデンプン（sodium starch glycolate）（例えば、PenWest社の Explotab<sup>（登録商標）</sup>）およびプレゼラチン化コーンスターチ（例えば、National<sup>（登録商標）</sup> 1551、National<sup>（登録商標）</sup> 1550 および Colocorn<sup>（登録商標）</sup> 1500）、粘土（例えば、Veegum<sup>（登録商標）</sup> HV）、精製セルロース、微結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカーメロースナトリウム（例えば、FMC社の Ac-Di-Sol<sup>（登録商標）</sup>）などのセルロース、アルギン酸塩、クロスポビドン（crospovidone）ならびに寒天、グアーゴム、ローカストビーンゴム、カラヤゴム、ペクチンおよびトラガカントゴムなどのゴムが含まれる。

## 【0061】

組成物の調製における任意の適切な段階で、特に粒状化の前または圧縮前の潤滑化の段階で崩壊剤を添加してもよい。このような崩壊剤は、仮に存在する場合、組成物の総重量のうち合計で約0.2%～約30%、好ましくは約0.2%～約10%、より好ましくは約0.2%～約5%を占める。

## 【0062】

クロスカーメロースナトリウムは錠剤またはカプセル剤の崩壊用に好ましい崩壊剤であり、仮に存在する場合、組成物の総重量のうち合計で好ましくは約0.2%～約10%、より好ましくは約0.2%～約7%、さらにより好ましくは約0.2%～約5%を占める。クロスカーメロースナトリウムは、顆粒状の本発明の組成物に優れた顆粒内崩壊能を付与する。

## 【0063】

本発明の組成物は、特に錠剤の場合、選択的には、1つまたは複数の薬学的に許容される結合剤または粘着剤を賦形剤として含む。このような結合剤および粘着剤は、好ましくは、錠剤化される粉末に対して、サイジング、潤滑化、圧縮およびパッケージングなどの

通常の加工作業を行えると同時に、摂取した際には錠剤が崩壊して組成物が吸収されるような十分な粘着性を付与する。適した結合剤および粘着剤には、単独または組み合わせとして、アラビアゴム；トラガカントゴム；スクロース；ゼラチン；グルコース；プレゼラチン化デンプン（例えば、National（登録商標）1511およびNational（登録商標）1500）などに制限されないデンプン；メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム（例えば、Tylose（登録商標））などに制限されないセルロース；アルギン酸およびアルギン酸塩；ケイ酸アルミニウム・マグネシウム；ポリエチレングリコール（PEG）；グアーガム；多糖酸；ベントナイト；ポリビニルピロリドン（ポビドンまたはPVP）、例えば、ポビドンK-15、K-30およびK-29/32；ポリメタクリレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、Klucel（登録商標））；およびエチルセルロース（例えば、Ethocel（登録商標））が含まれる。適した結合剤および/または粘着剤は、仮に存在する場合、組成物の総重量のうち合計で約0.5%～約25%、好ましくは約0.75%～約15%、より好ましくは約1%～約10%を占める。

#### 【0064】

プレゼラチン化デンプンは、ヴァルデコキシブと他の賦形剤との粉末配合物にヴァルデコキシブ製剤の粒状化のための粘着性を付与するために用いられる好ましい結合剤である。プレゼラチン化デンプンは、仮に存在する場合、好ましくは組成物の総重量のうち合計で約0.5%～約20%、より好ましくは約5%～約15%を占め、湿式製粒法の際に配合物中の粒子の結合による顆粒形成を促進する。

#### 【0065】

本発明の組成物は、選択的には、1つまたは複数の薬学的に許容される湿潤剤を賦形剤として含む。このような湿潤剤は、好ましくは、組成物の生物学的利用能を改善すると考えられている状態である、ヴァルデコキシブの水との密接な会合が維持されるように選択される。

#### 【0066】

本発明の組成物において湿潤剤として用いる界面活性剤の非制限的な例には、四級アンモニウム化合物、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムおよびセチルピリジニウムクロライド、ジオクチルナトリウムスルホサクシネート、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、例えば、ノノキシノール9、ノノキシノール10およびオクトキシノール9、ポロキサマー（ポリオキシエチレンおよびポリオキシプロピレンブロックコポリマー）、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドならびに油脂、例えば、ポリオキシエチレン（8）カプリル酸/カプリン酸モノ-およびジグリセリド（例えば、Gattefosse社のLabrasol（登録商標））、ポリオキシエチレン（35）ヒマシ油およびポリオキシエチレン（40）水素化ヒマシ油；ポリオキシエチレンアルキルエーテル、例えば、ポリオキシエチレン（20）セトステアリルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、例えば、ポリオキシエチレン（40）ステアリン酸、ポリオキシエチレンソルビタンエステル、例えば、ポリソルベート20およびポリソルベート80（例えば、ICI社のTween（登録商標）80）、プロピレングリコール脂肪酸エステル、例えば、ラウリン酸プロピレングリコール（例えば、Gattefosse社のLauroglycol（登録商標））、ラウリル硫酸ナトリウム、脂肪酸および塩、例えば、オレイン酸、オレイン酸ナトリウムおよびオレイン酸トリエタノールアミン、グリセリル脂肪酸エステル、例えば、グリセリルモノステアレート、ソルビタンエステル、例えば、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレアート、ソルビタンモノパルミテートおよびソルビタンモノステアレート、チロキサポールならびにその混合物が含まれる。このような湿潤剤は、仮に存在する場合、組成物の総重量のうち合計で約0.25%～約15%、好ましくは約0.4%～約10%、より好ましくは約0.5%～約5%を占める。

#### 【0067】

陰イオン性界面活性剤である湿潤剤が好ましい。ラウリル硫酸ナトリウムは特に好ましい湿潤剤である。ラウリル硫酸ナトリウムは、仮に存在する場合、組成物の総重量のうち合計で約0.25%～約7%、より好ましくは約0.4%～約4%、さらにより好ましくは約0.5%～約2%を占める。

## 【0068】

本発明の組成物は、選択的には、1つまたは複数の薬学的に許容される潤滑剤（抗粘着剤および/またはグライダントを含む）を賦形剤として含む。適した潤滑剤には、単独または組み合わせとして、グリセリルベハベート（例えば、Compritol（登録商標）888）；ステアリン酸ならびにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびステアリン酸ナトリウムを含むその塩；水素化植物油（例えば、Sterotex（登録商標））；コロイドシリカ；タルク；ロウ；ホウ酸；安息香酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；フマル酸ナトリウム；塩化ナトリウム；DL-ロイシン；ポリエチレングリコール（例えば、Carbowax（登録商標）4000およびCarbowax（登録商標）6000）；オレイン酸ナトリウム；ラウリル硫酸ナトリウム；ならびにラウリル硫酸マグネシウムが含まれる。このような潤滑剤は、仮に存在する場合、組成物の総重量のうち合計で約0.1%～約10%、好ましくは約0.2%～約8%、より好ましくは約0.25%～約5%を占める。

## 【0069】

ステアリン酸マグネシウムは、例えば、錠剤形成の圧縮の際に、装置と顆粒状混合物との間の摩擦を軽減するために用いられる好ましい潤滑剤である。

## 【0070】

適した抗粘着剤には、タルク、コーンスターチ、DL-ロイシン、ラウリル硫酸ナトリウムおよび金属ステアリン酸塩が含まれる。タルクは、例えば、装置表面への製剤の固着を軽減し、配合物中の静電気も減少させるために用いられる好ましい抗粘着剤またはグライダントである。タルクは、仮に存在する場合、組成物の総重量のうち約0.1%～約10%、より好ましくは約0.25%～約5%、さらにより好ましくは約0.5%～約2%を占める。

## 【0071】

着色剤、香料および甘味料などのその他の賦形剤も薬学の技術分野では知られており、本発明の組成物に用いることができる。錠剤には例えば、腸溶コーティングを行っても行わなくてもよい。本発明の組成物はさらに、例えば緩衝剤を含むことができる。

## 【0072】

ヴァルデコキシブの粒径の縮小は、本発明による経口送達可能な組成物として製剤化した場合に、生物学的利用能の改善につながると思われる。このため、ヴァルデコキシブのD<sub>90</sub>粒径は、好ましくは約75μm未満、さらにより好ましくは約40μm未満、最も好ましくは約25μm未満である。付加的または代替的に、ヴァルデコキシブの重量平均粒径は好ましくは約1μm～約10μmの範囲、より好ましくは約5μm～約7μmの範囲にある。粒径縮小には、任意の適した微粉碎、粉碎または微粉化法を用いることができる。

## 【0073】

本発明のカプセル剤および錠剤組成物は即時放出型であり、インビトロで標準的な溶出アッセイによって計測した場合、約45分以内にヴァルデコキシブの少なくとも約50%、より好ましくは少なくとも約60%、最も好ましくは少なくとも約75%を放出する。

## 【0074】

特に好ましい本発明のカプセル剤および錠剤組成物は、インビトロで約15分以内にヴァルデコキシブの少なくとも約50%を放出する、および/または約30分以内にヴァルデコキシブの少なくとも約60%を放出する。

## 【0075】

本発明の組成物は、例えば、直接カプセル封入または直接圧縮によって調製することができるが、それらにはカプセル封入または圧縮の前に湿式製粒を行うことが好ましい。湿式製粒には、他の効果に加えて特に、微粉碎した組成物の密度を高め、流動性の改善、圧縮特性の改善および組成物のカプセル封入または錠剤化のための計量または重量分配の容易さをもたらす効果がある。粒状化による二次粒径（すなわち、顆粒サイズ）は厳密には決定的ではないが、平均顆粒サイズは簡便な取り扱いおよび加工、さらに錠剤の場合には、薬学的に許容される錠剤を形成する圧縮が容易な混合物の形成を可能にするものが好ましいという点では重要である。

## 【0076】

注入またはタッピングを行う場合、顆粒の望ましい嵩密度は通常、約0.3~約1.0g/ml、例えば、約0.6~約0.9g/mlである。

【0077】

圧縮によって錠剤を調製するためには、均一な錠剤バッチを製造するのに十分な量の顆粒状配合物を、通常の生産規模の錠剤成形機を通常の圧縮圧力（例えば、典型的な錠剤成形ダイに約1~約50kNの力を加える）で用いて加工するとよい。この結果得られた錠剤の硬度は、取り扱い、製造、保存および摂取の点で好都合である必要がある；しかし、過度の摩損を防ぐためには最小硬度は約4kP、好ましくは約5kP、より好ましくは約6kPであることが望ましく、消化管液に接触した際に錠剤の水和が生じにくくなることを避けるためには最大硬度は約18kP、好ましくは約15kP、より好ましくは約12kPであることが望ましい。硬度が許容される範囲にある場合には、錠剤摩損度は標準的な試験において、典型的には約1.0%未満、好ましくは約0.8%未満、より好ましくは約0.5%未満である。

【0078】

本発明の即時放出型カプセル剤および錠剤組成物のための賦形剤、特に崩壊剤は、好ましくは、標準的なインピトロアッセイにおける崩壊時間が約30分未満、好ましくは約25分未満、より好ましくは約20分未満、さらにより好ましくは約15分未満となるように選択される。

【0079】

本発明はさらに、粒子状ヴァルデコキシブを含む組成物を調製するための方法も指向する。1つの特定の態様において、本発明は、錠剤の形態にあるこのような組成物の調製のための方法を指向する。乾式製粒法または直接圧縮法を用いることもできるが、ここでは湿式製粒段階を含む方法が好ましい。2つの例示的な態様では、それぞれ低剪断力および高剪断力の下で湿式製粒を行う。

【0080】

低剪断力工程の概要を図1に示す。この例示的な工程では、超微粉ヴァルデコキシブを、1つまたは複数の固形粒子状希釈剤、例えば、ラクトース水和物（一次希釈剤）および微結晶セルロース（二次希釈剤）ならびに結合剤、好ましくはプレゼラチン化デンプンとともに、例えば遊星形ミキサーで混合し、プレミックスを形成する。続いて、連続的に混合しながら、顆粒の形成を促す量の水を加える。顆粒を例えば乾燥器で乾燥させた後、かなり均一な顆粒が得られる適切なスクリーンサイズでコーミル（comil）によりサイジングを行う。続いてこれらに崩壊剤、例えばクロスカーメロースナトリウムを配合し、最後に潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムを配合して錠剤成形用配合物を得る。この例示的な工程において、微結晶セルロースは顆粒内に添加し、クロスカーメロースナトリウムは顆粒外に添加することに留意されたい。最後に錠剤成形用配合物を例えば回転式プレス機で圧縮して錠剤を形成する。錠剤には選択的に、任意の適したコーティング工程を用いてコーティングを施すことができる。

【0081】

高剪断力工程の概要を図2に示す。この例示的な工程では、超微粉ヴァルデコキシブを一次希釈剤、例えばラクトース水和物、二次希釈剤の第1の部分、例えば、微結晶セルロース、結合剤、好ましくはプレゼラチン化デンプン、および崩壊剤の第1の部分、例えばクロスカーメロースナトリウムと高剪断力混合器内で混合してプレミックスを形成する。続いて、連続的に高剪断力混合を行いながら、顆粒の形成を促す量の水を加える。顆粒は選択的には湿式サイジングを行った後に、好ましくは流動層乾燥器で乾燥させる。続いて、例えばフィッツミルにおける乾式サイジング工程を行うことができる。次にこの結果得られた顆粒に二次希釈剤の第2の部分および崩壊剤の第2の部分配合し、最後に潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムを配合して錠剤成形用配合物を得る。この例示的な工程では、微結晶セルロースおよびクロスカーメロースナトリウムをそれぞれ顆粒内および顆粒外の両方に添加することに留意されたい。最後に、低剪断力工程と同じく、錠剤成形用配合物の圧縮および選択的にはコーティングを行う。

【0082】



本発明は、COX-2を介する状態および疾患の治療および/または予防に有用な医薬品の調製における本発明の組成物の使用も指向する。

【0083】

#### 実施例

以下の実施例は、本発明の様相を例示したものであり、制限的なものとみなされるべきではない。別に特記する場合を除き、これらの実施例に挙げる比率はすべて、組成物の総重量に占める重量比率である。

【0084】

実施例1：低剪断力湿式製粒によって調製したヴァルデコキシブ10mg錠

【0085】

表1に示す組成を有する錠剤を調製した。

【0086】

【表1】

成分	機能	量 (mg)
ヴァルデコキシブ、超微粉	有効成分	10
ラクトース一水和物NF、#310	一次希釈剤	105
微結晶セルロースNF (Avicel (登録商標) PH-101)	二次希釈剤	60
アルファ化デンプンNF (National Starch 1500)	結合剤	20
クロスカーメロースナトリウムNF (Ac-Di-Sol (登録商標))	崩壊剤	4
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	1
錠剤総重量		200

【0087】

バッチサイズ用の適量の超微粉ヴァルデコキシブをまず同量のラクトース一水和物と混合し、20メッシュスクリーンを通すことによってスクリーニングし、ホーバート(Hobart)遊星形ミキサーに加えた。残りのラクトース一水和物と微結晶セルロースを次にミキサーに添加し、続いてインペラーを約10分低速回転させた。続いて、低速ないし中速のインペラーで連続的に混合しながら精製水を12~15分かけて徒手的に添加することにより、この結果得られたプレミックスを遊星形ミキサーで粒状化した。この結果得られた湿潤顆粒を入気温度 $60 \pm 5$  のグルーエンバーグ(Gruenberg)乾燥器内のトレイに置き、乾燥による減量による計測で含水率 $2.0 \pm 1.0\%$ まで乾燥させた。この結果得られた乾燥顆粒にクアドロコーミル(Quadro comil)を中速で用いてサイズ14スクリーンを通過させることによってサイジングを行い、クロスカーメロースナトリウムとともにパターンソン・ケリーV型ブレンダー(Patterson Kelley V-blender)に入れた。クロスカーメロースナトリウムと顆粒が完全に混合されるようにV型ブレンダーを約5分間動作させ、続いてステアリン酸マグネシウムを添加してさらに約3分間混合して潤滑化された配合物を得た。これを7.5mmの標準的な凹型成形用具を用いてマネスティ(Manesty)DB16回転式プレス機で圧縮し、重量 $200 \pm 10\text{mg}$ 、硬度 $10 \pm 4\text{kP}$ の錠剤を調製した。

【0088】

実施例2：高剪断力湿式製粒によって調製したヴァルデコキシブ10mg錠

【0089】

表2に示す組成を有する錠剤を調製した。

【表2】

成分	機能	量 (mg)
ヴァルデコキシブ、超微粉	有効成分	10
ラクトース水和物NF、#310	一次希釈剤	103
微結晶セルロースNF (Avicel (登録商標) PH-101)	二次希釈剤	60
顆粒内		30
顆粒外		30
アルファ化デンプンNF (National Starch 1500)	結合剤	20
クロスカーメロースナトリウムNF (Ac-Di-Sol (登録商標))	崩壊剤	6
顆粒内		3
顆粒外		3
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	1
錠剤総重量		200

## 【0090】

超微粉ヴァルデコキシブ、ラクトース水和物、顆粒内微結晶セルロース、プレゼラチン化デンプンおよび顆粒内クロスカーメロースナトリウムを、ベーカー・パーキンス (Baker Perkins) 高剪断力混合器にてインペラー/チョッパーを高速で約3分間用いて混合し、プレミックスを形成した。ワトソン・マロウ (Watson Marlow) 蠕動式ポンプを用いて約3分かけて精製水をプレミックスに添加し、さらに45秒間混合を続けた。この結果得られた湿潤顆粒を入気温度 $60 \pm 5$  のエアロマティック (Aeromatic) 流動層乾燥器に入れ、乾燥による減量による計測で含水率 $2.0 \pm 1.0\%$ まで乾燥させて乾燥顆粒を得た。ナイフを前向きに設定して1800rpmでフィッツミルを用いて20メッシュスクリーンに通過させることによって乾燥顆粒のサイジングを行い、パターソン・ケリーV型ブレンダーに入れた。そこで顆粒を顆粒外微結晶セルロースおよび顆粒外クロスカーメロースナトリウムと約5分間混合し、続いてステアリン酸マグネシウムとさらに3分間混合して潤滑化された配合物を得た。これを7.5mmの標準的な凹型成形用具を用いてコルシュ (Korsch) PH-230回転式プレス機で圧縮し、重量 $200 \pm 10\text{mg}$ の錠剤を得た。硬度が6、8、10および12kPの錠剤を調製した。

## 【0091】

実施例3：コーティングがなされたヴァルデコキシブ5、10、20および40mg錠

## 【0092】

実施例2の工程を用いて、表3に示す組成を有する錠剤を調製した。錠剤には、コーティング材料を水に溶解した15%懸濁液を用いて、非コーティング錠剤重量の3%を占めるオパドライイエロー (Opadry Yellow) YS-1-12525Aまたはオパドライホワイト (Opadry White) YS-1-18027Aによるフィルムコーティングを施した。

## 【0093】

【表3】

成分	量/1錠 (mg)			
	5	10	20	40
ヴァルデコキシブ、超微粉	5	10	20	40
ラクトース水和物NF	108	103	206	186
微結晶セルロースNF	60	60	120	120
アルファ化デンプンNF	20	20	40	40
クロスカーメロースナトリウムNF	6	6	12	12
ステアリン酸マグネシウムNF	1	1	2	2
総重量 (コーティングを除く)	200	200	400	400
<b>Opadry Yellow YS-1-12525A</b>	6			12
<b>Opadry White YS-1-18027A</b>		6	12	

## 【0094】

実施例3の錠剤の特性を表4に示す。

## 【0095】

崩壊は以下の手順によって評価した。6個の同じ錠剤を、崩壊バスケット中にあり、ワイヤーメッシュスクリーンが底部にある6本のチューブの1つずつに別々に入れた。水浴を  $37 \pm 2$  に予熱し、崩壊試験期間を通じてその温度に維持した。1000mlビーカーを水浴中に入れた。このビーカーを、チューブのワイヤーメッシュスクリーンが試験中に水面の少なくとも2.5cm下方に保たれるのに十分な量の水で満たした。崩壊バスケットを水に入れ、チューブのワイヤーメッシュスクリーンが試験中に水面の少なくとも2.5cm下方に保ちながら、試験完了まで繰り返して上下させた。各錠剤に関する崩壊時間は、バスケットを挿入してから、錠剤の最後の部分がチューブの底部にあるスクリーンを通過するまでを計測した時間とした。

## 【0096】

【表4】

	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
形状	楕円形	長円形 (caplet)	長円形 (caplet)	七边形
厚さ (mm)	$3.6 \pm 0.2$	$3.6 \pm 0.2$	$4.8 \pm 0.4$	$4.2 \pm 0.3$
硬度 (kP)	$9 \pm 3$	$9 \pm 3$	$13 \pm 5$	$13 \pm 5$
摩損度 (%)	<0.8	<0.8	<0.8	<0.8
インビトロ崩壊	12分	12分	12分	12分

## 【0097】

実施例4：ヒトにおけるヴァルデコキシブ錠の薬物動態特性

## 【0098】

実施例2のヴァルデコキシブ組成物の薬物動態特性を明らかにするために、健常成人24人において試験を行った。ヴァルデコキシブは用量20mg (2錠) を投与した。投与前ならびに経口投与から0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16および24時間後に静脈血を採取した。3000Gの遠心処理によって血液から血漿を分離し、分析を行うまで試料を-20で保存した。ヴァルデコキシブの血漿中濃度はHPLCアッセイを用いて測定した。結果は図3に示している。

## 【0099】

$C_{m a x}$  の算出値は  $303 \pm 93 \text{ ng/ml}$  であった。 $T_{m a x}$  の算出値は  $2.97 \pm 0.73 \text{ h}$  であった。

## 【図面の簡単な説明】

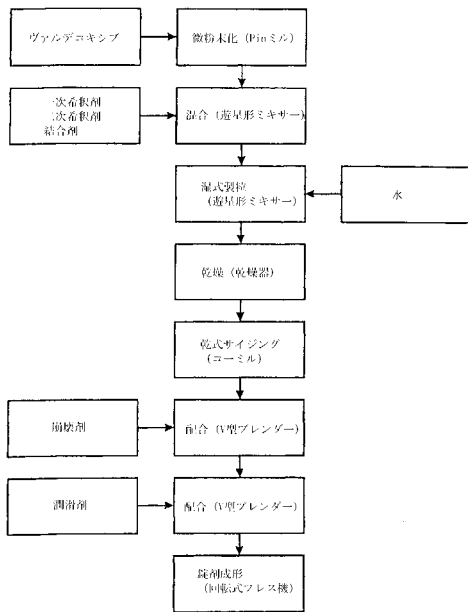
【図1】 図1は、本発明のヴァルデコキシブ錠剤の調製のための代表的な方法を示したフロー図である。

【図2】 図2は、本発明のヴァルデコキシブ錠剤の調製のための代替的な方法を示したフロー図である。

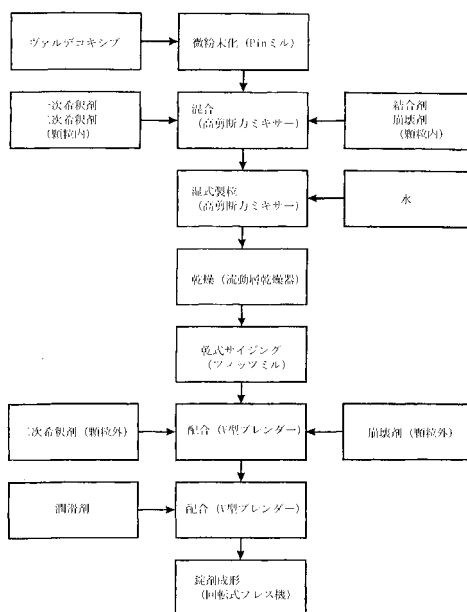
【図3】 図3は、ヒトにおける、本発明のヴァルデコキシブ錠剤の経口投与後のヴァルデコキシブの血漿中濃度を示したグラフである。

【手続補正2】  
 【補正対象書類名】図面  
 【補正対象項目名】全図  
 【補正方法】変更  
 【補正の内容】

【図1】



【図2】



【 図 3 】

