

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-517551

(P2017-517551A)

(43) 公表日 平成29年6月29日 (2017.6.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	4 C 0 6 3
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 7 6
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-572654 (P2016-572654)	(71) 出願人	507220925
(86) (22) 出願日	平成27年6月9日 (2015.6.9)		イシューティカ ピーティーワイ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成29年1月18日 (2017.1.18)		オーストラリア国 6 0 2 1 ウェスタン
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/034923		オーストラリア バルカッタ マムフォード プレイス 3 2 ユニット2
(87) 国際公開番号	W02015/191595	(74) 代理人	100107515
(87) 国際公開日	平成27年12月17日 (2015.12.17)		弁理士 廣田 浩一
(31) 優先権主張番号	62/009,860	(74) 代理人	100107733
(32) 優先日	平成26年6月9日 (2014.6.9)		弁理士 流 良広
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100115347
(31) 優先権主張番号	14/675,410		弁理士 松田 奈緒子
(32) 優先日	平成27年3月31日 (2015.3.31)	(74) 代理人	100163038
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山下 武志
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 メロキシカムの新規製剤

(57) 【要約】

有効な疼痛軽減をもたらす且つ望ましい薬物動態特性を有するメロキシカムを 5 m g 又は 1 0 m g 含有するメロキシカムの単位剤形について記載する。前記単位剤形は、単一単位用量を患者に投与したとき、疼痛を軽減することができ、メロキシカムに対する全身曝露が比較的少なくても、変形性関節症痛等の疼痛を治療するのに有用である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

メロキシカム 5 mg を含む医薬組成物の単位剤形であって、単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、 $7,500\text{ h} \cdot \text{ng} / \text{mL} \sim 20,000\text{ h} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ の平均血漿中 AUC (0 -) を提供することを特徴とする単位剤形。

【請求項 2】

単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、 $350\text{ ng} / \text{mL} \sim 950\text{ ng} / \text{mL}$ の平均血漿中 Cmax を提供する請求項 1 に記載の単位剤形。

【請求項 3】

前記メロキシカムの粒子が、 $100\text{ nm} \sim 5,000\text{ nm}$ の体積平均に基づく中央粒径を有する請求項 1 に記載の単位剤形。

【請求項 4】

前記メロキシカムの粒子の D (0.9) が、 $3,000\text{ nm}$ 未満である請求項 1 に記載の単位剤形。

【請求項 5】

前記メロキシカムの粒子の表面重み付け平均直径 (D [3, 2]) が、 $100\text{ nm} \sim 800\text{ nm}$ である請求項 1 に記載の単位剤形。

【請求項 6】

前記メロキシカムの粒子の体積重み付け平均直径 (D [4, 3]) が、 $400\text{ nm} \sim 1,300\text{ nm}$ である請求項 1 に記載の単位剤形。

【請求項 7】

溶出速度が、 37 ± 0.5 で 0.1% ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 500 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、30 分間以下；20 分間以下；10 分間以下；8 分間以下；7 分間以下；6 分間以下；及び 5 分間以下から選択される期間に前記メロキシカムの少なくとも 80% が溶出するような速度である請求項 1 に記載の単位剤形。

【請求項 8】

溶出速度が、 37 ± 0.5 で 0.1% ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 500 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、30 分間以下；20 分間以下；10 分間以下；8 分間以下；7 分間以下；6 分間以下；及び 5 分間以下から選択される期間に前記メロキシカムの少なくとも 90% が溶出するような速度である請求項 1 に記載の単位剤形。

【請求項 9】

単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、1 時間～3 時間の中央血漿中 tmax を提供する請求項 1 に記載の単位剤形。

【請求項 10】

単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、 $13,610\text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の $80\% \sim 125\%$ である平均血漿中 AUC (0 -) を提供する請求項 1 に記載の単位剤形。

【請求項 11】

単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、 7.5 mg Mobic 錠剤の AUC (0 -) の $60\% \sim 80\%$ である平均血漿中 AUC (0 -) を提供する請求項 1 に記載の単位剤形。

【請求項 12】

単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、 7.5 mg Mobic 錠剤の Cmax の $80\% \sim 125\%$ である平均血漿中 Cmax を提供する請求項 1 に記載の単位剤形。

【請求項 13】

メロキシカム 10 mg を含む単位剤形であって、単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、 $16,000\text{ h} \cdot \text{ng} / \text{mL} \sim 44,000\text{ h} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ の平

10

20

30

40

50

均血漿中 AUC (0 -) を提供することを特徴とする単位剤形。

【請求項 14】

単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、700 ng/mL ~ 1,900 ng/mL の平均血漿中 Cmax を提供する請求項 13 に記載の単位剤形。

【請求項 15】

前記メロキシカムの粒子が、100 nm ~ 5,000 nm の体積平均に基づく中央粒径を有する請求項 13 に記載の単位剤形。

【請求項 16】

前記メロキシカムの粒子の D (0.9) が、3,000 nm 未満である請求項 13 に記載の単位剤形。

10

【請求項 17】

前記メロキシカムの粒子の表面重み付け平均直径 (D [3 , 2]) が、100 nm ~ 800 nm である請求項 13 に記載の単位剤形。

【請求項 18】

前記メロキシカムの粒子の体積重み付け平均直径 (D [4 , 3]) が、400 nm ~ 1,300 nm である請求項 13 に記載の単位剤形。

【請求項 19】

溶出速度が、37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 1,000 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、30 分間以下；20 分間以下；15 分間以下；14 分間以下；13 分間以下；12 分間以下；11 分間以下；10 分間以下；及び 5 分間以下から選択される期間に前記メロキシカムの少なくとも 80 % が溶出するような速度である請求項 13 に記載の単位剤形。

20

【請求項 20】

溶出速度が、37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 1,000 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、30 分間以下；20 分間以下；15 分間以下；14 分間以下；13 分間以下；12 分間以下；11 分間以下；10 分間以下；及び 5 分間以下から選択される期間に前記メロキシカムの少なくとも 90 % が溶出するような速度である請求項 13 に記載の単位剤形。

30

【請求項 21】

単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、1 時間 ~ 3 時間の中央血漿中 tmax を提供する請求項 13 に記載の単位剤形。

【請求項 22】

単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、29,173 ng · h / mL の 80 % ~ 125 % である平均血漿中 AUC (0 -) を提供する請求項 13 に記載の単位剤形。

【請求項 23】

単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、1,253 ng/mL の 80 % ~ 125 % である平均血漿中 Cmax を提供する請求項 13 に記載の単位剤形。

40

【請求項 24】

単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、15 mg Mobic錠剤の平均血漿中 AUC (0 -) の 60 % ~ 80 % である平均血漿中 AUC (0 -) を提供する請求項 13 に記載の単位剤形。

【請求項 25】

単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、15 mg Mobic錠剤の平均血漿中 Cmax の 80 % ~ 125 % である平均血漿中 Cmax を提供する請求項 13 に記載の単位剤形。

【請求項 26】

メロキシカム 10 mg を含む医薬組成物の単位剤形であって、単回用量が、摂食状態の

50

健常成人の集団に経口投与したとき、 $525 \text{ ng/mL} \sim 1,500 \text{ ng/mL}$ の平均血漿中Cmaxを提供することを特徴とする単位剤形。

【請求項27】

単回用量が、摂食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、3時間～7時間の中央血漿中Tmaxを提供する請求項26に記載の単位剤形。

【請求項28】

単回用量が、摂食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、 $15,000 \text{ h} \cdot \text{ng/mL} \sim 42,000 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ の平均血漿中AUC(0 -)を提供する請求項26に記載の単位剤形。

【請求項29】

単回用量が、摂食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、 974 ng/mL の80%～125%である平均血漿中Cmaxを提供する請求項26に記載の単位剤形。

【請求項30】

単回用量が、摂食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、 $27,146 \text{ ng/mL}$ の80%～125%である平均血漿中AUC(0 -)を提供する請求項26に記載の単位剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、メロキシカムを含む組成物、粒子形態のメロキシカムを用いて作製される医薬、及びかかる医薬を介して投与される治療的に有効な量のメロキシカムを用いて、ヒトを含む動物を治療する方法に関する。また、乾式粉碎プロセス及び乾式粉碎によって作製される材料を更に加工することによって医薬を作製するプロセスを用いて、メロキシカムの粒子を作製する方法についても記載する。

【背景技術】

【0002】

非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)は、急性及び慢性の疼痛、炎症、並びに発熱を治療するために広く用いられている。この分類における活性剤の一部としては、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナク、インドメタシン、セレコキシブ、及びメロキシカムが挙げられる。メロキシカムは、2000年に米国で商品名Mobic(登録商標)(Boehringer Ingelheim)として販売することが最初に承認された。メロキシカムは、経口錠剤(力価7.5mg及び15mg)及び経口懸濁剤(7.5mg/5mL)として入手可能である。Mobicは、変形性関節症、関節リウマチ、及び若年性関節リウマチに治療に適応がある。推奨されている開始量及び維持量は、7.5mg/日である。最高推奨日用量は、15mg/日である。NSAIDは、著しい鎮痛、抗炎症、及び解熱活性を有するが、消化管の穿孔及び出血、心筋梗塞を含む心血管イベント、並びに腎不全等の重篤な用量関連副作用も伴う。したがって、メロキシカムを含む米国で販売されているFDAに承認されたNSAID製品は全て、処方する医師に対して可能な限り最短期間、最低有効量を使用することを指示する表示内容を含んでいる。したがって、急性又は慢性の疼痛に苦しんでいる患者が現在入手可能であるものよりも少ない薬剤量を含む、治療的に有効なNSAID製品を提供することが望ましい。

【0003】

メロキシカムは、NSAIDのエノール酸群に属しており、化学的には4-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド-1,1-ジオキシドと呼ばれている。メロキシカムは、事実上水に不溶性である。可溶性が低いことは、製薬業界、化粧品業界、農業業界、及び食品業界において組成物、特に、生理学的pHにおいて水に対する可溶性の低い生物学的活性物質を含有する組成物を開発する際に直面する深刻な問題である。多くの場合、可溶性の低い化合物は、溶出速度が遅い、及び消化管から体循環への経口吸収が遅いか又は不完全であるといった望ましくない薬物動態特性を有する。更に、可溶性の低い活性剤は、剤の粒子が

10

20

30

40

50

毛細血管を通る血流を遮断するリスクがあるので、静脈内投与が好ましくない又は更には危険である傾向がある。

【0004】

粒子状医薬の溶出速度は、表面積の増加と共に上昇することが知られている。表面積を増加させる方法の1つは、粒径を小さくすることである。結果として、微粒子化された医薬又は分粒された医薬を作製する方法は、医薬組成物用の医薬粒子の粒径及び粒径範囲を制御するという観点で研究されてきた。

【発明の概要】

【0005】

有効な疼痛軽減をもたらす且つ望ましい薬物動態特性を有するメロキシカムを5mg又は10mg含有するメロキシカムの単位剤形を本明細書に記載する。前記単位剤形は、単一単位用量を患者に投与したとき、疼痛を軽減することができる。前記単位剤形は、メロキシカムに対する全身曝露が比較的少なくても、変形性関節症等の疼痛を治療するのに有用である。

10

【発明を実施するための形態】

【0006】

上記5mgの単位剤形の幾つかの実施形態では、単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、7,500h*ng/mL~20,000h*ng/mLの平均血漿中AUC(0-)を提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、400ng/mL~900ng/mLの平均血漿中Cmaxを提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、1時間~3時間の中央Tmaxを提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、13,610ng-h/mLの80%~125%の平均血漿中AUC(0-)を提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、642ng/mLの80%~125%の平均血漿中Cmaxを提供する。

20

【0007】

メロキシカム5mgと1以上の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む医薬組成物の固体単位剤形であって、前記メロキシカムの粒子が、100nm~5,000nmの体積平均に基づく中央粒径を有する固体単位剤形を本明細書に記載する。様々な場合、前記メロキシカムの粒子のD(0.9)は、3,000nm未満であり；前記メロキシカムの粒子の表面重み付け平均直径(D[3,2])は、100nm~800nmであり；前記メロキシカムの粒子の体積重み付け平均直径(D[4,3])は、400nm~1,300nmであり；前記単位剤形の溶出速度は、37±0.5で0.1%ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)を含むpH6.1のリン酸緩衝液500mL中にて回転速度100RPMに設定したUSP装置1(バスケット)を用いて試験したとき、30分間以下；20分間以下；10分間以下；及び5分間以下から選択される期間にメロキシカムの少なくとも80%が溶出するような速度である。他の場合、37±0.5で0.1%ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)を含むpH6.1のリン酸緩衝液500mL中にて回転速度100RPMに設定したUSP装置1(バスケット)を用いて試験したとき、30分間以下；20分間以下；10分間以下；及び5分間以下から選択される期間にメロキシカムの少なくとも90%が溶出するような速度である。様々な場合、単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、7,500h*ng/mL~20,000h*ng/mLの平均血漿中AUC(0-)を提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、400ng/mL~900ng/mLの平均血漿中Cmaxを提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、400ng/mL~900ng/mLの平均血漿中Cmaxを提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、7,500h*ng/mL~20,000h*ng/mLの平均血漿中AUC(0-)を提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、13,610ng-h/mLの80%~125%の平均血漿中AUC(0-)を提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、642ng/mLの80%~1

30

40

50

25%の平均血漿中Cmaxを提供する。

【0008】

また、メロキシカム5mgを含む医薬組成物の固体単位剤形であって、単回用量を絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、350ng/mL~950ng/mLの平均血漿中Cmaxを提供する固体単位剤形を本明細書に記載する。また、メロキシカム5mgを含む医薬組成物の固体単位剤形であって、単回用量を絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、7,500h*ng/mL~20,000h*ng/mLの平均血漿中AUC(0-)を提供する固体単位剤形についても記載する。これら剤形の様々な場合、前記メロキシカムの粒子は、100nm~5,000nmの体積平均に基づく中央粒径を有する。様々な場合、前記メロキシカムの粒子のD(0.9)は、3,000nm未満であり；前記メロキシカムの粒子の表面重み付け平均直径(D[3,2])は、100nm~800nmであり；前記メロキシカムの粒子の体積重み付け平均直径(D[4,3])は、400nm~1,300nmである。

10

【0009】

上記5mgの単位剤形の幾つかの実施形態では、前記単位剤形の溶出速度は、37±0.5で0.1%ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)を含むpH6.1のリン酸緩衝液500mL中にて回転速度100RPMに設定したUSP装置1(バスケット)を用いて試験したとき、30分間以下；20分間以下；10分間以下；及び5分間以下から選択される期間にメロキシカムの少なくとも80%が溶出するような速度である。他の場合、前記単位剤形の溶出速度は、37±0.5で0.1%ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)を含むpH6.1のリン酸緩衝液500mL中にて回転速度100RPMに設定したUSP装置1(バスケット)を用いて試験したとき、30分間以下；20分間以下；10分間以下；及び5分間以下から選択される期間にメロキシカムの少なくとも90%が溶出するような速度である。

20

【0010】

前記5mgの単位剤形の幾つかの実施形態では、溶出速度は、37±0.5で0.1%ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)を含むpH6.1のリン酸緩衝液500mL中にて回転速度100RPMに設定したUSP装置1(バスケット)を用いて試験したとき、30分間でメロキシカムの少なくとも90%が溶出する；20分間でメロキシカムの少なくとも90%が溶出する；10分間でメロキシカムの少なくとも90%が溶出する；30分間でメロキシカムの少なくとも95%が溶出する；20分間でメロキシカムの少なくとも95%が溶出する；10分間でメロキシカムの少なくとも95%が溶出する；5分間でメロキシカムの少なくとも70%が溶出するような速度である。

30

【0011】

前記5mgの単位剤形の幾つかの実施形態では、単一単位の平均Cmaxは、単一単位を絶食状態の健常成人の集団に投与したとき、7.5mg Mobic錠剤の平均Cmaxの80.00%~125.00%であり；単一単位は、絶食状態の健常成人患者の集団に経口投与したとき、単回用量を絶食状態の健常成人の集団に経口投与したときの7.5mg Mobic錠剤の平均血漿中AUC(0-)時間の60%~80%である平均血漿中AUC(0-)時間を提供し；前記単位剤形は、カプセル剤又は錠剤であり；前記単位剤形は、硬ゼラチンカプセル剤である。

40

【0012】

様々な場合、単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、7,500h*ng/mL~20,000h*ng/mLの平均血漿中AUC(0-)を提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、400ng/mL~900ng/mLの平均血漿中Cmaxを提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、400ng/mL~900ng/mLの平均血漿中Cmaxを提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、7,500h*ng/mL~20,000h*ng/mLの平均血漿中AUC(0-)を提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、13,610ng-h/mLの80%~1

50

25%である平均血漿中AUC(0 -)を提供し;単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、642 ng/mLの80%~125%である平均血漿中Cmaxを提供する。

【0013】

また、メロキシカム10mgを含む単位剤形についても本明細書に記載する。幾つかの実施形態では、単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、16,000 h*ng/mL~44,000 h*ng/mLの平均血漿中AUC(0 -)を提供し;単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、850 ng/mL~1,750 ng/mLの平均血漿中Cmaxを提供し;単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、1時間~3時間の中央血漿中Tmaxを提供し;単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、29,173 ng-h/mLの80%~125%である平均血漿中AUC(0 -)を提供し;単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、1,253 ng/mLの80%~125%である平均血漿中Cmaxを提供する。

10

【0014】

幾つかの実施形態では、前記10mgの単位剤形の溶出速度は、37 ± 0.5 で0.1%ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)を含むpH6.1のリン酸緩衝液1,000 mL中にて回転速度100 RPMに設定したUSP装置1(バスケット)を用いて試験したとき、30分間以下;20分間以下;10分間以下;及び5分間以下から選択される期間にメロキシカムの少なくとも80%が溶出するような速度であり;前記溶出速度は、37 ± 0.5 で0.1%ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)を含むpH6.1のリン酸緩衝液1,000 mL中にて回転速度100 RPMに設定したUSP装置1(バスケット)を用いて試験したとき、30分間以下;20分間以下;10分間以下;及び5分間以下から選択される期間にメロキシカムの少なくとも90%が溶出するような速度である。及び1以上の薬学的に許容し得る賦形剤、メロキシカムの粒子は、100 nm~5,000 nmの体積平均に基づく中央粒径を有する。様々な場合、前記メロキシカムの粒子のD(0.9)は、3,000 nm未満であり;前記メロキシカムの粒子の表面重み付け平均直径(D[3,2])は、100 nm~800 nmであり;前記メロキシカムの粒子の体積重み付け平均直径(D[4,3])は、400 nm~1,300 nmであり;前記単位剤形の溶出速度は、37 ± 0.5 で0.1%ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)を含むpH6.1のリン酸緩衝液500 mL中にて回転速度100 RPMに設定したUSP装置1(バスケット)を用いて試験したとき、30分間以下;20分間以下;10分間以下;及び5分間以下から選択される期間にメロキシカムの少なくとも80%が溶出するような速度であり;前記溶出速度は、37 ± 0.5 で0.1%ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)を含むpH6.1のリン酸緩衝液500 mL中にて回転速度100 RPMに設定したUSP装置1(バスケット)を用いて試験したとき、30分間以下;20分間以下;10分間以下;及び5分間以下から選択される期間にメロキシカムの少なくとも90%が溶出するような速度であり;単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、1時間~3時間の中央血漿中tmaxを提供し;単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、16,000 h*ng/mL~44,000 h*ng/mLの平均血漿中AUC(0 -)を提供し;単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、850 ng/mL~1,750 ng/mLの平均血漿中Cmaxを提供し;単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、29,173 ng-h/mLの80%~125%である平均血漿中AUC(0 -)を提供し;単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、1,253 ng/mLの80%~125%である平均血漿中Cmaxを提供する。

20

30

40

【0015】

また、メロキシカム10mgと1以上の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む医薬組成物の固体単位剤形であって、単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、16,000 h*ng/mL~44,000 h*ng/mLの平均血漿中AUC(0 -

50

）を提供する固体単位剤形についても本明細書に記載する。また、メロキシカム 10 mg と 1 以上の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む医薬組成物の固体単位剤形であって、単回用量が、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、850 ng/mL ~ 1,750 ng/mL の平均血漿中 Cmax を提供する固体単位剤形についても本明細書に記載する。様々な実施形態では、メロキシカムの粒子は、100 nm ~ 5,000 nm の体積平均に基づく中央粒径を有する。様々な場合、前記メロキシカムの粒子の D (0.9) は、3,000 nm 未満であり；前記メロキシカムの粒子の表面重み付け平均直径 (D [3, 2]) は、100 nm ~ 800 nm であり；前記メロキシカムの粒子の体積重み付け平均直径 (D [4, 3]) は、400 nm ~ 1,300 nm であり；前記単位剤形の溶出速度は、37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 500 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、30 分間以下；20 分間以下；10 分間以下；及び 5 分間以下から選択される期間にメロキシカムの少なくとも 80 % が溶出するような速度であり；前記溶出速度は、37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 500 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、30 分間以下；20 分間以下；10 分間以下；及び 5 分間以下から選択される期間にメロキシカムの少なくとも 90 % が溶出するような速度であり；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、1 時間 ~ 3 時間の中央血漿中 tmax を提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、29,173 ng · h/mL の 80 % ~ 125 % である平均血漿中 AUC (0 -) を提供し；単回用量は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、1,253 ng/mL の 80 % ~ 125 % である平均血漿中 Cmax を提供する。

10

20

30

40

50

【0016】

メロキシカム 10 mg を含有する固体単位剤形の場合、幾つかの実施形態では、単回用量は、摂食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、525 ng/mL ~ 1,500 ng/mL の平均血漿中 Cmax を提供し；単回用量は、摂食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、3 時間 ~ 7 時間の中央血漿中 tmax を提供し；単回用量は、摂食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、15,000 h · ng/mL ~ 42,000 h · ng/mL の平均血漿中 AUC (0 -) を提供し；単回用量は、摂食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、27,146 ng/mL の 80 % ~ 125 % である平均血漿中 Cmax を提供する。

【0017】

上記 5 mg 及び 10 mg の単位剤形の幾つかの実施形態では、メロキシカムの粒子は、100 nm 超且つ 5,000 nm、4,500 nm、4,000 nm、3,000 nm、2,000 nm、1,900 nm、1,800 nm、1,700 nm、1,600 nm、1,500 nm、1,400 nm、1,300 nm、1,200 nm、1,100 nm、1,000 nm、900 nm、800 nm、700 nm、600 nm、500 nm、400 nm、300 nm、及び 200 nm からなる群から選択される粒径以下の、粒子の体積に基づいて求められる中央粒径を有する。幾つかの実施形態では、粒子の体積に基づいて測定したとき、粒径分布の D90 は、4,000 nm 以下、3,000 nm 以下、2,000 nm 以下、1,900 nm 以下、1,800 nm 以下、1,700 nm 以下、1,600 nm 以下、1,500 nm 以下、1,400 nm 以下、1,300 nm 以下、1,200 nm 以下、1,100 nm 以下、又は 1,000 nm 以下からなる群から選択され、一部の場合では、900 nm 超である。

【0018】

前記 5 mg の単位剤形の幾つかの実施形態では、前記溶出速度は、37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 500 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、30 分間でメロキシカムの少なくとも 90 % が溶出するような速度であり；前記溶出速度は、37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1

1 のリン酸緩衝液 500 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、20 分間でメロキシカムの少なくとも 90 % が溶出するような速度であり；前記溶出速度は、 37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 500 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、10 分間でメロキシカムの少なくとも 90 % が溶出するような速度であり；前記溶出速度は、 37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 500 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、30 分間でメロキシカムの少なくとも 95 % が溶出するような速度であり；前記溶出速度は、 37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 500 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、20 分間でメロキシカムの少なくとも 95 % が溶出するような速度であり；前記溶出速度は、 37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 500 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、10 分間でメロキシカムの少なくとも 95 % が溶出するような速度であり；前記溶出速度は、 37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 500 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、5 分間でメロキシカムの少なくとも 70 % が溶出するような速度である。

10

20

【0019】

前記 5 mg の単位剤形の幾つかの実施形態では、単一単位の平均 C_{max} の 90 % CI は、単一単位を絶食状態の成人に投与したとき、7.5 mg Mobic 錠剤の平均 C_{max} の 80.00 % ~ 125.00 % であり；単一単位は、絶食状態の成人患者に経口投与したとき、単回用量を絶食状態の成人に投与したときの 7.5 mg Mobic 錠剤の平均血漿中 AUC (0 - 48) 時間の 70 % ~ 85 % である平均血漿中 AUC (0 - 48) 時間を提供し；前記単位剤形は、カプセル剤又は錠剤であり；前記単位剤形は、硬ゼラチンカプセル剤である。

【0020】

前記 10 mg の剤形の幾つかの実施形態では、前記溶出速度は、 37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 1,000 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、30 分間でメロキシカムの少なくとも 90 % が溶出するような速度であり；前記溶出速度は、 37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 1,000 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、20 分間でメロキシカムの少なくとも 90 % が溶出するような速度であり；前記溶出速度は、 37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 1,000 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、10 分間でメロキシカムの少なくとも 90 % が溶出するような速度であり；前記溶出速度は、 37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 1,000 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、30 分間でメロキシカムの少なくとも 95 % が溶出するような速度であり；前記溶出速度は、 37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 1,000 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、20 分間でメロキシカムの少なくとも 95 % が溶出するような速度であり；前記溶出速度は、 37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 1,000 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、10 分間でメロキシカムの少なくとも 95 % が溶出するような速度であり；前記溶出速度は、 37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン

30

40

50

酸緩衝液 1, 000 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット) を用いて試験したとき、5 分間でメロキシカムの少なくとも 70 % が溶出するような速度であり; 平均 C_{max} の 90 % CI は、単一単位を絶食状態の健常成人の集団に投与したとき、15 mg Mobic 錠剤の平均 C_{max} の 80.00 % ~ 125.00 % であり; 単一単位は、絶食状態の健常成人の集団に経口投与したとき、単一単位を絶食状態の健常成人の集団に投与したときの 15 mg Mobic 錠剤の平均血漿中 AUC (0 -) 時間の 60 % ~ 80 % である平均血漿中 AUC (0 -) 時間を提供し; 前記単位剤形は、カプセル剤又は錠剤であり; 前記単位剤形は、硬ゼラチンカプセル剤である。

【0021】

上記 5 mg 及び 10 mg の単位剤形の幾つかの実施形態では、メロキシカムの粒子は、100 nm 超且つ 5,000 nm、4,500 nm、4,000 nm、3,000 nm、2,000 nm、1,900 nm、1,800 nm、1,700 nm、1,600 nm、1,500 nm、1,400 nm、1,300 nm、1,200 nm、1,100 nm、1,000 nm、900 nm、800 nm、700 nm、600 nm、500 nm、400 nm、300 nm、及び 200 nm からなる群から選択される粒径以下の、粒子の体積に基づいて求められる中央粒径を有する。幾つかの実施形態では、粒子の体積に基づいて測定したとき、粒径分布の D_{90} は、4,000 nm 以下、3,000 nm 以下、2,000 nm 以下、1,900 nm 以下、1,800 nm 以下、1,700 nm 以下、1,600 nm 以下、1,500 nm 以下、1,400 nm 以下、1,300 nm 以下、1,200 nm 以下、1,100 nm 以下、又は 1,000 nm 以下からなる群から選択され、一部の 경우에는、900 nm 超である。幾つかの実施形態では、メロキシカムの粒子の表面重み付け平均直径 ($D[3, 2]$) は、100 nm ~ 800 nm であり、幾つかの実施形態では、メロキシカムの粒子の表面重み付け平均直径 ($D[4, 3]$) は、400 nm ~ 1,300 nm である。

【0022】

ヒト被験体における薬物動態試験では、全ての試験品を絶食状態で服用させたとき、単回用量の本発明の 5 mg 及び 10 mg の単位投与量が、15 mg の投与量の Mobic よりも速やかに吸収されることが証明された。5 mg 及び 10 mg の投与量の場合、最高血漿中濃度に達するまでの中央時間 (T_{max}) は 2 時間であったが、15 mg Mobic 錠剤の場合、 T_{max} の中央時間は 4 時間であった。また、この試験では、単回用量の 10 mg の単位剤形が、単回用量の従来の 15 mg Mobic (登録商標) 錠剤と比較して、約 1/3 低い全身曝露 (AUC) を示すことも証明された。本明細書に記載する 10 mg 及び 5 mg の剤形の用量比例性に基づいて、5 mg の剤形は、従来の 7.5 mg Mobic (登録商標) 錠剤と比較して、約 1/3 低い全身曝露を示すと予測される。単回用量の 10 mg の剤形では単回用量の従来の 15 mg Mobic (登録商標) 錠剤と比較して低い全身曝露が観察されたにもかかわらず、単回用量の 10 mg の剤形で観察されたピーク血漿中濃度 (C_{max}) は、単回用量の従来の 15 mg Mobic (登録商標) 錠剤と同等であった。

【0023】

本明細書に記載する単位剤形を用いて、疼痛、例えば、変形性関節症又は関節リウマチ等の関節炎に関連する疼痛を治療することができる。幾つかの実施形態では、単位投与量は、固体単位剤形である。幾つかの実施形態では、単位投与量は、5 mg 又は 10 mg のメロキシカムと 1 以上の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む。

【0024】

前記 5 mg の単位剤形は、各投与につき合計用量 5 mg で、毎回単一単位を 1 日間に 1 回 ~ 5 回投与してよい。或いは、2 単位の前記 5 mg の単位剤形を、各投与につき合計用量 5 mg で、毎回単一単位を 1 日間に 1 回 ~ 5 回投与してもよい。

【0025】

前記 10 mg の単位剤形は、各投与につき合計用量 10 mg で、毎回単一単位を 1 日間に 1 回 ~ 5 回投与してよい。

【0026】

一部の場合では、剤形中のメロキシカムの結晶化度プロファイルは、生物学的活性物質のうちの少なくとも20%が結晶質である；生物学的活性物質のうちの少なくとも30%が結晶質である；生物学的活性物質のうちの少なくとも40%が結晶質である；生物学的活性物質のうちの少なくとも50%が結晶質である；生物学的活性物質のうちの少なくとも60%が結晶質である；生物学的活性物質のうちの少なくとも70%が結晶質である；生物学的活性物質のうちの少なくとも75%が結晶質である；生物学的活性物質のうちの少なくとも85%が結晶質である；生物学的活性物質のうちの少なくとも90%が結晶質である；生物学的活性物質のうちの少なくとも95%が結晶質である；及び生物学的活性物質のうちの少なくとも98%が結晶質である；からなる群から選択される。一部の場合では、生物学的活性物質の結晶化度プロファイルは、前記生物学的物質を本明細書に記載する方法に付す前の前記活性物質の結晶化度プロファイルと実質的に等しい。

10

【0027】

また、本開示は、複数の粉碎体、粉碎可能な細碎マトリクス、及び促進剤、例えば、界面活性剤の存在下でメロキシカムを乾式粉碎する方法を含む。

【0028】

幾つかの実施形態では、粉碎時間は、10分間～3時間、10分間～2.5時間、10分間～w時間、20分間～2時間、20分間～90分間、及び30分間～90分間からなる群から選択される範囲である。

【0029】

幾つかの実施形態では、粉碎体は、セラミック、ガラス、ポリマー、強磁性体、及び金属からなる群から選択される材料で形成される。一部の場合では、粉碎体は、1mm～20mm、2mm～15mm、及び3mm～10mmからなる群から選択される直径を有する鋼製のボールである。一部の場合では、粉碎体は、1mm～20mm、2mm～15mm、及び3mm～10mmからなる群から選択される直径を有する酸化ジルコニウム製のボールである。幾つかの実施形態では、乾式粉碎装置は、アトライターミル（横型又は縦型）、章動ミル、タワーミル、パールミル、遊星ミル、振動ミル、偏心振動ミル、重力依存型ボールミル、ロッドミル、ローラーミル、及びクラッシャーミルからなる群から選択される粉碎機である。一部の場合では、粉碎装置内の粉碎体は、1本、2本、又は3本の回転軸によって機械的に攪拌される。一部の場合では、前記方法は、連続的に生物学的活性物質を作製するようになっている。

20

30

【0030】

一部の場合では、任意の所与の時点における粉碎機内の生物学的活性物質及び細碎マトリクスの合計量は、200g、500g、1kg、2kg、5kg、10kg、20kg、30kg、50kg、75kg、100kg、150kg、及び200kgからなる群から選択される質量以上である。好ましくは、生物学的活性物質及び細碎マトリクスの合計量は、2,000kg未満である。

【0031】

幾つかの実施形態では、粉碎可能な細碎マトリクスは、マンニトール、ソルビトール、イソマルト、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、エリトリトール、アラビトール、リビトール、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、無水ラクトース、ラクトースー水和物、スクロース、マルトース、トレハロース、マルトデキストリン、デキストリン、イヌリン、デキストレート、ポリデキストロース、デンプン、小麦粉、トウモロコシ粉、米粉、米デンプン、タピオカ粉、タピオカデンプン、ジャガイモ粉、ジャガイモデンプン、他の粉及びデンプン、粉乳、脱脂粉乳、他の固形乳及び誘導体、ダイズ粉、ダイズミール又は他のダイズ製品、セルロース、微結晶性セルロース、微結晶性セルロースに基づくブレンド物質、糊化（又は部分的糊化）デンプン、HPMC、CMC、HPC、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、アスコルビン酸、コハク酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、リンゴ酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酒石酸カリウム、リンゴ酸カリウム、酢酸ナトリウム、アス

40

50

コルビン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カルシウム、第2リン酸カルシウム、第3リン酸カルシウム、硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、塩化アンモニウム、グラウパー塩、炭酸アンモニウム、重硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、カリミョウバン、塩化カリウム、硫酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、結晶性水酸化物、炭酸水素塩、塩化アンモニウム、塩酸メチルアミン、臭化アンモニウム、シリカ、熱無水ケイ酸、アルミナ、二酸化チタン、タルク、チョーク、雲母、カオリン、ベントナイト、ヘクトライト、三ケイ酸マグネシウム、粘土系物質又はケイ酸アルミニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ナトリウム、セトステアリル硫酸ナトリウム、ドキュセートナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、N - ラウロイルサルコシンナトリウム塩、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセロール、パルミトステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、カプリル酸グリセリル、オレイン酸グリセリル、塩化ベンザルコニウム、C T A B、C T A C、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、ステアリン酸 P E G 4 0、ステアリン酸 P E G 1 0 0、ポロキサマー 1 8 8、ポロキサマー 3 3 8、ポロキサマー 4 0 7、ポリオキシル 2 ステアリルエーテル、ポリオキシル 1 0 0 ステアリルエーテル、ポリオキシル 2 0 ステアリルエーテル、ポリオキシル 1 0 ステアリルエーテル、ポリオキシル 2 0 セチルエーテル、ポリソルベート 2 0、ポリソルベート 4 0、ポリソルベート 6 0、ポリソルベート 6 1、ポリソルベート 6 5、ポリソルベート 8 0、ポリオキシル 3 5 ヒマシ油、ポリオキシル 4 0 ヒマシ油、ポリオキシル 6 0 ヒマシ油、ポリオキシル 1 0 0 ヒマシ油、ポリオキシル 2 0 0 ヒマシ油、ポリオキシル 4 0 水素添加ヒマシ油、ポリオキシル 6 0 水素添加ヒマシ油、ポリオキシル 1 0 0 水素添加ヒマシ油、ポリオキシル 2 0 0 水素添加ヒマシ油、セトステアリルアルコール、マクロゲル 1 5 ヒドロキシステアレート、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、パルミチン酸スクロース、ステアリン酸スクロース、ジステアリン酸スクロース、ラウリン酸スクロース、グリココール酸、グリコール酸ナトリウム、コール酸、コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、デオキシコール酸、タウロコール酸ナトリウム、タウロコール酸、タウロデオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸、ダイズレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジイルノシトール、P E G 4 0 0 0、P E G 6 0 0 0、P E G 8 0 0 0、P E G 1 0 0 0 0、P E G 2 0 0 0 0、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物 / リグノスルホネートブレンド、ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル、ジステアリン酸エリトリトール、ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物、ノニルフェノールエトキシレート (p o e - 3 0)、トリステチルフェノールエトキシレート、ポリオキシエチレン (1 5) タローアルキルアミン、アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム、アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム、メチルナフタレンホルムアルデヒドスルホン酸ナトリウム、n - ブチルナフタレンスルホン酸ナトリウム、トリデシルアルコールエトキシレート (p o e - 1 8)、トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル、トリエタノールアミントリステチルリン酸エステル、トリステチルフェノールエトキシレートサルフェート、ビス (2 - ヒドロキシエチル) タローアルキルアミン、又はこれらの混合物からなる群から選択される。好ましくは、粉碎可能な細碎マトリクスの濃度 (即ち、2 以上の粉碎可能な細碎マトリクスの合計量) は、5 % w / w ~ 9 9 % w / w、1 0 % w / w ~ 9 5 % w / w、1 5 % w / w ~ 8 5 % w / w、2 0 % w / w ~ 8 0 % w / w、2 5 % w / w ~ 7 5 % w / w、3 0 % w / w ~ 6 0 % w / w、4 0 % w / w ~ 5 0 % w / w からなる群から選択される。好ましくは、促進剤の濃度は、0 . 1 % w / w ~ 1 0 % w / w、0 . 1 % w / w ~ 5 % w / w、0 . 1 % w / w ~ 2 . 5 % w / w、0 . 1 % w / w ~ 2 % w / w、0 . 1 % w / w ~ 1 % w / w、0 . 5 % w / w ~ 5 % w / w、0 . 5 % w / w ~ 3 % w / w、0 . 5 % w / w ~ 2 % w / w、0 . 5 % w / w ~ 1 . 5 % w / w、0 . 5 %

10

20

30

40

50

w/w ~ 1 % w/w、0.75 % w/w ~ 1.25 % w/w、0.75 % w/w ~ 1 % w/w、及び 1 % w/w から選択される。

【0032】

幾つかの実施形態では、促進剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ナトリウム、セトステアリル硫酸ナトリウム、ドキュセートナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、N - ラウロイルサルコシンナトリウム塩、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、カプリル酸グリセリル、オレイン酸グリセリル、塩化ベンザルコニウム、CTAB、CTAC、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、ステアリン酸PEG40、ステアリン酸PEG100、ポロキサマー188、ポロキサマー338、ポロキサマー407、ポリオキシル2ステアリルエーテル、ポリオキシル100ステアリルエーテル、ポリオキシル20ステアリルエーテル、ポリオキシル10ステアリルエーテル、ポリオキシル20セチルエーテル、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート61、ポリソルベート65、ポリソルベート80、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリオキシル40ヒマシ油、ポリオキシル60ヒマシ油、ポリオキシル100ヒマシ油、ポリオキシル200ヒマシ油、ポリオキシル40水素添加ヒマシ油、ポリオキシル60水素添加ヒマシ油、ポリオキシル100水素添加ヒマシ油、ポリオキシル200水素添加ヒマシ油、セトステアリルアルコール、マクロゲル15ヒドロキシステアレート、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、パルミチン酸スクロース、ステアリン酸スクロース、ジステアリン酸スクロース、ラウリン酸スクロース、グリココール酸、グリコール酸ナトリウム、コール酸、コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、デオキシコール酸、タウロコール酸ナトリウム、タウロコール酸、タウロデオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸、ダイズレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物/リグノスルホネートブレンド、ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル、ジステアリン酸エリトリトール、ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物、ノニルフェノールエトキシレート (poe - 30)、トリスチリルフェノールエトキシレート、ポリオキシエチレン (15) タローアルキルアミン、アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム、アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム、メチルナフタレンホルムアルデヒドスルホン酸ナトリウム、n - ブチルナフタレンスルホン酸ナトリウム、トリデシルアルコールエトキシレート (poe - 18)、トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル、トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート、ビス (2 - ヒドロキシエチル) タローアルキルアミンからなる群から選択される。

【0033】

他の実施形態では、メロキシカムをラクトース一水和物及びアルキル硫酸塩と共に粉砕する；メロキシカムをラクトース一水和物及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉砕する；メロキシカムをラクトース一水和物及びオクタデシル硫酸ナトリウムと共に粉砕する；メロキシカムをラクトース一水和物、アルキル硫酸塩及び別の界面活性剤又はポリマーと共に粉砕する；メロキシカムをラクトース一水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエーテル硫酸塩と共に粉砕する；メロキシカムをラクトース一水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレートと共に粉砕する；メロキシカムをラクトース一水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール100ステアレートと共に粉砕する；メロキシカムをラクトース一水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマーと共に粉砕する；メロキシカムをラクトース一水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー407と共に粉砕する；メロキシカムをラクトース一水和物、ラウリル

10

20

30

40

50

硫酸ナトリウム及びポロキサマー 338 と共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー 188 と共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及び固体ポリエチレングリコールと共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール 6000 と共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール 3000 と共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物及びポリエーテル硫酸塩と共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物及びポリエチレングリコール 40 ステアレートと共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物及びポリエチレングリコール 100 ステアレートと共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物及びポリビニルピロリドンと共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物及び分子量約 30,000 ~ 40,000 のポリビニルピロリドンと共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物及びアルキルスルホン酸塩と共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物及びドキュセートナトリウムと共に粉砕する；メタキサロンをラクトースー水和物及び界面活性剤と共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物及びレシチンと共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物及び n - ラウロイルサルコシンナトリウムと共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物及びポリオキシエチレンアルキルエーテル界面活性剤と共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物及び PEG 6000 と共に粉砕する。別の好ましい製剤では、メロキシカムをラクトースー水和物及びシリカと共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物及びアエロジル R 972 ヒュームドシリカと共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物、酒石酸及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉砕する；メロキシカムをラクトースー水和物、重炭酸ナトリウム及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉砕する；及びメロキシカムをラクトースー水和物、重炭酸カリウム及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉砕する。別の好ましい実施形態では、メロキシカムをマンニトール及びアルキル硫酸塩と共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール及びオクタデシル硫酸ナトリウムと共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール、アルキル硫酸塩及び別の界面活性剤又はポリマーと共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエーテル硫酸塩と共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール 40 ステアレートと共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール 100 ステアレートと共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマーと共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー 407 と共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー 338 と共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー 188 と共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及び固体ポリエチレングリコールと共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール 6000 と共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール 3000 と共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール及びポリエーテル硫酸塩と共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール及びポリエチレングリコール 40 ステアレートと共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール及びポリエチレングリコール 100 ステアレートと共に粉砕する。別の好ましい実施形態では、メロキシカムをマンニトール及びポリビニルピロリドンと共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール及び分子量約 30,000 ~ 40,000 を有するポリビニルピロリドンと共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール及びアルキルスルホン酸塩と共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール及びドキュセートナトリウムと共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール及び界面活性剤と共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール及びレシチンと共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール及び n - ラウロイルサルコシンナトリウムと共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール及びポリオキシエチレンアルキルエーテル界面活性剤と共に粉砕する；メロキシカムをマンニトール及び PEG 6000 と共

に粉碎する。別の好ましい製剤では、メロキシカムをマンニトール及びシリカと共に粉碎する；メロキシカムをマンニトール及びアエロジル R 9 7 2 ヒュームドシリカと共に粉碎する；メロキシカムをマンニトール、酒石酸、及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉碎する；メロキシカムをマンニトール、重炭酸ナトリウム及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉碎する；並びにメロキシカムをマンニトール、重炭酸カリウム、及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉碎する。

【 0 0 3 4 】

当業者は、本明細書に記載する開示に、具体的に記載されているもの以外の変更及び改変を行ってもよいことを理解するであろう。本開示は、かかる変更及び改変を全て含むと理解されたい。また、本開示は、個々に又は全体的に、明細書中に言及又は指示される工程、機構、組成物、及び物質の全て、並びに前記工程又は機構のうちのいずれか及び全ての組み合わせ又は任意の 2 つ以上を含む。

10

【 0 0 3 5 】

本開示は、本明細書に記載する特定の実施形態によって範囲を限定されるものではなく、前記実施形態は、例示のみを目的とする。機能的に等価な生成物、組成物、及び方法は、明らかに、本明細書に記載する開示の範囲内である。

【 0 0 3 6 】

本明細書に記載する開示は、1 以上の値の範囲を含む場合がある（例えば、粒径、濃度等）。値の範囲は、前記範囲を規定する値を含む前記範囲内の全ての値、及び前記範囲の限度を規定する値に隣接する値と同一又は実質的に同一の結果を導く、前記範囲に近接する値を含むと理解されるであろう。

20

【 0 0 3 7 】

本明細書に引用する全ての刊行物（特許、特許出願、論文、研究室用マニュアル、書籍、又は他の文書を含む）の開示全体は、参照することにより本明細書に援用される。包含は、参照文献のいずれかが先行技術を構成したり、本開示が関連する分野の当業者の一般的な知見の一部であったりすることを認めるものではない。

【 0 0 3 8 】

本明細書全体を通して、文脈から他の意味であると考えられない限り、用語「含む（comprise）」又は「含む（comprises）」若しくは「含んでいる（comprising）」等の変形は、指定される整数又は整数群を含むことを意味すると理解されるが、任意の他の整数又は整数群を除外するものではない。また、本開示、特に特許請求の範囲及び／又は段落において、「含む（comprises）」、「含んでいた（comprised）」、「含んでいる（comprising）」等の用語は、米国特許法においてそれに帰する意味を有する場合がある；例えば、これらは、「包含する（includes）」、「包含していた（included）」、「包含している（including）」等を意味する場合がある。

30

【 0 0 3 9 】

「治療有効量」は、治療法及び特定の医薬の投与量に関連して本明細書で使用するとき、かかる治療を必要としているかなりの数の対象において、前記医薬を投与する目的である特定の薬理学的応答を提供する投与量を意味するものとする。特定の場合に特定の対象に投与される「治療有効量」は、かかる投与量が当業者によって「治療有効量」であると認められている場合でさえも、本明細書に記載される疾患の治療において常に有効である訳ではないということを強調する。更に、医薬の投与量は、場合によっては、経口投与量として測定されたり、血液中で測定される医薬濃度が参照されたりすることを理解されたい。

40

【 0 0 4 0 】

用語「阻害」とは、進行又は重篤度を防ぐ、予防する、抑制する、低減する、停止させる、又は逆行させること、及び生じる症状に対するかかる作用を含む一般的に認められている意味を含むと定義される。したがって、本開示は、必要に応じて、医学的治療用及び予防用の投与の両方を含む。

50

【 0 0 4 1 】

粒径

物質の粒径を特性評価するために利用できる広範囲に亘る技術が存在する。また、当業者は、これら技術の殆ど全てが、定規で何かを測定するときのように実際の粒径を物理的に測定するのではなく、粒径を表すと解釈される物理的現象を測定するということを理解している。

【 0 0 4 2 】

レーザ回折機器、又は当該技術分野において公知である等価な方法を用いて行われる測定では、「中央粒径」という用語は、等価な球状粒子の体積に基づいて求められる中央粒子直径として定義される。中央という用語を用いる場合、集団の50%がこの粒径よりも大きい又は小さいように、集団を半分に分ける粒径について記載すると理解されたい。中央粒径は、 D_{50} 、 $D(0.50)$ 、又は $D[0.5]$ 等と記述されることが多い。本明細書で使用する時、 D_{50} 、 $D(0.50)$ 、又は $D[0.5]$ 等は、「中央粒径」を意味すると解釈するものとする。

10

【 0 0 4 3 】

「粒径分布の D_x 」という用語は、分布の第 x 百分位数を指す。したがって、 D_{90} は、第90百分位数を指し、 D_{95} は、第95百分位数を指し、以下同様である。 D_{90} を例にとると、これは、 $D(0.90)$ 又は $D[0.9]$ 等と記述されることが多い。中央粒径及び D_x に関して、大文字の D 又は小文字の d は、互換的に用いられ、同一の意味を有する。レーザ回折又は当該技術分野において公知である等価な方法によって測定される粒径分布を記載する別の一般的に用いられている方法は、分布のうちの何%が指定の粒径よりも大きい又は小さいかを記載することである。「未満の割合」という用語は、「%<」としても記述され、体積による粒径分布のうちの指定の粒径よりも小さい粒子の百分率であると定義され、例えば、%<1, 000nm等である。「超の割合」という用語は、「%>」としても記述され、体積による粒径分布のうちの指定の粒径よりも大きい粒子の百分率であると定義され、例えば、%>1, 000nm等である。

20

【 0 0 4 4 】

本発明の方法に付される物質の多くでは、粒径を容易に測定することができる。活性物質の水溶性が低く且つ前記活性物質がその中で粉砕されるマトリクスの水溶性が高い場合、粉末は、単に、水性溶媒に分散させればよい。このシナリオでは、前記マトリクスが溶解し、前記溶媒中に分散している前記活性物質が残る。次いで、この懸濁液を、光子相関分光法又はレーザ回折等の技術によって測定することができる。

30

【 0 0 4 5 】

水系分散剤に対するマトリクスの可溶性が低い場合に正確な粒径を測定するのに好適な方法について、以下に概説する：

1. 微結晶性セルロース等の不溶性マトリクスが活性物質の測定を妨げている状況では、濾過又は遠心分離等の分離技術を用いて、前記活性物質粒子から前記不溶性マトリクスを分離することができる。この方法を考慮に入れることができるように、分離技術によって任意の活性物質が除去されるかどうかを判定する他の補助的な技術が必要とされる。

2. 幾つかの状況では、画像解析を用いて活性物質の粒径分布に関する情報を得ることができる。好適な画像測定技術としては、透過型電子顕微鏡(TEM)、走査型電子顕微鏡(SEM)、光学顕微鏡、及び共焦点顕微鏡を挙げることができる。これら標準的な技術に加えて、活性物質及びマトリクス粒子の識別と並行して、幾つかの追加技術を用いることが必要になる。含まれている物質の化学的構成に依存して、元素分析、ラマン分光法、FTIR分光法、又は蛍光分光法が可能な技術であり得る。

40

【 0 0 4 6 】

本明細書全体を通して、文脈から他の意味であると考えられない限り、「乾式粉砕」という語句又は「乾式粉砕する」等の変形は、液体が少なくとも実質的に存在しない状態で粉砕することを指すと理解すべきである。液体が存在する場合、前記液体は、粉砕機の内容物が乾燥粉末の特徴を保持するような量で存在する。

50

【0047】

用語「粉碎可能」とは、用いられる乾式粉碎条件下で物質の粒径を減少させ得ることを意味する。一部の場合では、粉碎された細碎マトリクスは、生物学的活性物質と同程度の粒径を有する。他の場合では、前記マトリクスの粒径は、粉碎によって実質的に低下するが、得られる粒径は、粉碎された生物学的活性物質よりも大きい。

【0048】

細碎マトリクス

以下に記載する通り、適切な細碎マトリクスを選択することによって、本開示の方法が特に有益に適用される。また、以下に記載する通り、本開示の非常に有利な態様は、本開示の方法において用いるのに適切な特定の細碎マトリクスが、医薬において用いるのにも適切であることである。本開示は、メロキシカムと細碎マトリクスとを両方配合した医薬を作製する方法、又は一部の場合では、酢酸アピラテロンと細碎マトリクスの一部とを配合した医薬を作製する方法、上記の通り作製される医薬、及び前記医薬を用いる治療方法を含む。前記医薬は、粉碎された細碎マトリクスと共に粉碎された酢酸アピラテロンのみを含んでもよく、又はより好ましくは、粉碎されたメロキシカム及び粉碎された細碎マトリクスを1以上の薬学的に許容し得る担体、及び医薬の調製において一般的に用いられる任意の所望の賦形剤又は他の同様の剤と合わせてもよい。

【0049】

一部の場合では、細碎マトリクスの少なくとも1つの成分は、メロキシカムよりも硬いので、本開示の乾式粉碎条件下でメロキシカムの粒径を減少させることができる。また、理論に縛られるものではないが、これら状況下では、粉碎可能な細碎マトリクスは、乾式粉碎条件下で細碎マトリクスのより小さな粒子が生成されることにより、メロキシカムとより多く相互作用することができるという第2のルートを紹介して本開示の利点を与えると考えられる。

【0050】

メロキシカムの量に対する細碎マトリクスの量、及び細碎マトリクスの粒径減少の程度は、活性物質の粒子の再集塊を阻害するのに十分である。幾つかの実施形態では、メロキシカムの量に対する細碎マトリクスの量、及び細碎マトリクスの粒径減少の程度は、活性物質の粒子の再集塊を阻害するのに十分である。

【0051】

幾つかの実施形態では、細碎マトリクスは、乾式粉碎中に集塊する傾向が低い。粉碎中に集塊する傾向を客観的に定量することは難しいが、乾式粉碎が進行するにつれて、粉碎機の粉碎チャンバにおける細碎マトリクスの「ケーキング」のレベルを観察することによって、主観的な尺度を得ることは可能である。

【0052】

細碎マトリクスは、無機物質であっても有機物質であってもよい。

【0053】

粉碎体

本開示の方法では、粉碎体を利用する場合、前記粉碎体は、好ましくは化学的に不活性且つ剛性である。用語「化学的に不活性」とは、本明細書で使用するとき、粉碎体がメロキシカム又は細碎マトリクスと化学的に反応しないことを意味する。

【0054】

上記の通り、粉碎体は、粉碎プロセスにおいて破碎及び磨食に対して本質的に耐性である。

【0055】

粉碎体は、望ましくは、様々な平滑で規則的な形状、平坦又は湾曲した表面のうちのいずれかを有し得、且つ鋭い縁部又は突出縁部を有しない形態で提供される。例えば、好適な粉碎体は、楕円形、卵形、球形、又は直円柱形を有する形態であってもよい。幾つかの実施形態では、粉碎体は、ビーズ、ボール、球体、ロッド、直円柱、ドラム、又はラジラスエンド直角柱（即ち、円柱と同一半径を有する半球状基部を有する直円柱）のうちの1

10

20

30

40

50

以上の形態で提供される。

【0056】

メロキシカム及び細砕マトリクスの性質に依存して、粉碎体は、望ましくは約0.1mm～約30mm、より好ましくは約1mm～約15mm、更により好ましくは約3mm～10mmの有効平均直径を有する。

【0057】

粉碎体は、微粒子形態の、セラミック、ガラス、金属、又はポリマー組成物等の様々な物質を含んでよい。好適な金属粉碎体は、典型的には、球形であり、一般的に、良好な硬度（即ち、RHC60～70）を有し、丸みを帯び、耐摩耗性が高く、且つ粒径分布が狭く、例えば、52100型クロム鋼、304型、316型、若しくは440C型のステンレス鋼、又は1065型高炭素鋼から作製されるボールを挙げることができる。

10

【0058】

セラミックは、例えば、粉碎中に欠けたり潰れたりすることのないように十分な硬度及び耐破砕性を有し、また、十分に高密度であることが望ましい、広範囲に亘るセラミックから選択することができる。粉碎体に好適な密度は、約1g/cm³～約15g/cm³、好ましくは約1g/cm³～約8g/cm³であってよい。セラミックは、ステアタイト、酸化アルミニウム、酸化ジルコニウム、ジルコニア-シリカ、イットリア安定化酸化ジルコニウム、マグネシア安定化酸化ジルコニウム、窒化ケイ素、炭化ケイ素、コバルト安定化炭化タングステン等に加えて、これらの混合物から選択することができる。

【0059】

20

ガラス粉碎体は、球形（例えば、ビーズ）であり、粒径分布が狭く、且つ耐久性であり、例えば、無鉛ソーダ石灰ガラス及びホウケイ酸ガラスが挙げられる。ポリマー粉碎体は、実質的に球形であることが好ましく、粉碎中に欠けたり潰れたりすることのないように十分な硬度及び破砕性を有し、生成物の夾雑を引き起こす摩滅を最低限に抑えるための耐摩耗性を有し、且つ金属、溶媒、及び残留モノマー等の不純物を含まない、広範囲に亘るポリマー樹脂から選択することができる。

【0060】

粉碎体は、ポリマー樹脂から形成してもよい。例えば、ポリマー樹脂は、ジビニルベンゼンで架橋されたポリスチレン等の架橋ポリスチレン、スチレンコポリマー、ポリメチルメタクリレート等のポリアクリレート、ポリカーボネート、ポリアセタール、塩化ビニルポリマー及びコポリマー、ポリウレタン、ポリアミド、高密度ポリエチレン、ポリプロピレン等から選択することができる。（機械化学的合成とは対照的に）物質を非常に小さな粒径に砕くためにポリマー粉碎体を使用することは、例えば、米国特許第5,478,705号明細書及び同第5,500,331号明細書に開示されている。前記ポリマー樹脂の密度は、典型的に、約0.8g/cm³～約3.0g/cm³であってよい。一般的に、高密度ポリマー樹脂が好ましい。或いは、粉碎体は、ポリマー樹脂が付着している高密度コア体を含む複合体であってもよい。コア粒子は、例えば、ガラス、アルミナ、ジルコニア、シリカ、酸化ジルコニウム、ステンレス鋼等の粉碎体として有用であることが知られている物質から選択してよい。コア物質の密度は、約2.5g/cm³超である。

30

【0061】

40

本開示の1つの実施形態では、粉碎体は、強磁性物質から形成されて、前記粉碎体の摩耗から生じる夾雑物の磁気分離技術の使用による除去を促進する。

【0062】

各種粉碎体は、独自の利点を有している。例えば、金属は、最も高い比重を有するので、衝撃エネルギーの増加によって細砕効率を高める。金属のコストは、低いものから高いものまで様々であるが、最終製品の金属夾雑が問題となる場合がある。ガラスは、コストが低く、且つ0.004mmもの小さな粒径を入手可能であるという観点から有利である。しかし、ガラスの比重は、他の粉碎体よりも低いので、著しく長い粉碎時間が必要となる。最後に、セラミックは、摩耗及び夾雑が少なく、洗浄が容易であり、且つ硬度が高いという観点から有利である。

50

【 0 0 6 3 】

乾式粉砕

本開示の乾式粉砕プロセスでは、結晶、粉末等の形態のメロキシカム及び細砕マトリクスを、所定の時間所定の撹拌強度で機械的に撹拌される粉砕チャンバ内で、複数の粉砕体と共に又は前記粉砕体無しに好適な比率で合わせる。典型的には、撹拌、乾燥ガス流、又は他の力を外的に印加して、様々な並進運動、回転運動、若しくは反転運動、又はこれらの組み合わせを粉砕チャンバ及びその内容物に印加するか、或いは末端がブレード、プロペラ、インペラ、又はパドルになっている回転軸を用いて撹拌を内的に印加するか、或いは両方の作用の組み合わせによって、任意の粉砕体を含む粉砕機の内容物を動かすために粉砕装置が用いられる。

10

【 0 0 6 4 】

粉砕中、粉砕システムを通じて粉砕体又はガス流に伝えられる運動によって、剪断力の印加に加えて、粉砕成分間、即ち、利用される任意の粉砕体とメロキシカムの粒子及び細砕マトリクスとの間にかかなりの強度の複数の衝撃又は衝突が生じ得る。粉砕体によってメロキシカム及び細砕マトリクスに印加される力の性質及び強度は、以下を含む広範囲に亘る加工パラメータによって影響を受ける：粉砕装置の種類；発生する力の強度；プロセスの運動学的側面；用いられる任意の粉砕体の大きさ、密度、形状、及び組成；メロキシカム及び細砕マトリクス混合物の粉砕体に対する重量比；粉砕時間；メロキシカム及び細砕マトリクスの物理的性質；粉砕中に存在する雰囲気；及び他のパラメータ。

20

【 0 0 6 5 】

都合のよいことに、粉砕機は、メロキシカム及び細砕マトリクスに対して、繰り返し又は連続的に機械的圧縮力及び剪断応力を印加することができる。明細書の残り全体を通して、ボールミルを用いて実施される乾式粉砕について言及する。この種の粉砕機の例は、アトライターミル、章動ミル、タワーミル、遊星ミル、振動ミル、重力依存型ボールミル、ロッドミル、ローラーミル、又はクラッシャーミル、及び微粉砕ミルである。また、本開示の方法に係る乾式粉砕は、任意の好適な粉砕方法又は手段によって達成できることを理解する。

【 0 0 6 6 】

一部の場合では、本明細書に記載する方法に従って乾式粉砕する前のメロキシカムの粒径は、篩分け分析によって求めたとき、約 1 , 0 0 0 μm 未満である。メロキシカムの粒径が約 1 , 0 0 0 μm 超である場合、本明細書に記載する方法に従って乾式粉砕する前に、別の粒径低減方法を用いてメロキシカム基剤の粒子を 1 , 0 0 0 μm 未満の粒径に低減することが好ましい。

30

【 0 0 6 7 】

加工後のメロキシカムの集塊

本明細書において指定する範囲内の粒径を有するメロキシカムの粒子を含む集塊体は、前記集塊体が上で指定した範囲を超えるかどうかに関わらず、本開示の範囲内であると理解すべきである。

【 0 0 6 8 】

加工時間

幾つかの実施形態では、メロキシカム及び細砕マトリクスを、粉砕プロセス及び/又は利用される任意の粉砕体からの任意の夾雑の可能性を最小化するのに必要な最短時間乾式粉砕する。この時間は、メロキシカム及び細砕マトリクスによって大きく変動し、1 分間という短時間から数時間まで変動し得る。

40

【 0 0 6 9 】

好適な撹拌速度及び合計粉砕時間は、粉砕装置の種類及び大きさ、利用される任意の粉砕媒体の種類及び大きさ、メロキシカム及び細砕マトリクス混合物の利用し得る複数の粉砕体に対する重量比、メロキシカム及び細砕マトリクスの化学的性質及び物理的性質、並びに経験的に最適化することができる他のパラメータによって調整される。

【 0 0 7 0 】

50

幾つかの実施形態では、細碎マトリクス（メロキシカムと共に粉砕される材料）は、メロキシカムから分離されず、最終製品中にメロキシカムと共に維持される。幾つかの実施形態では、細碎マトリクスは、医薬製品について一般的に安全と認められる（GRAS）とみなされる。

【0071】

別の態様では、細碎マトリクスは、メロキシカムから分離される。1つの態様では、細碎マトリクスが完全には粉砕されない場合、粉砕されていない細碎マトリクスをメロキシカムから分離する。更なる態様では、粉砕された細碎マトリクスの少なくとも一部をメロキシカムから分離する。

【0072】

細碎マトリクスの10%、25%、50%、75%、又は実質的に全てが挙げられるがこれらに限定されない任意の割合の細碎マトリクスを除去してよい。

【0073】

本開示の幾つかの実施形態では、粉砕された細碎マトリクスのかなりの部分が、メロキシカムを含む粒子と類似の粒径及び/又はメロキシカムを含む粒子よりも小さな粒径の粒子を含む場合がある。メロキシカムを含む粒子から分離されるべき粉砕された細碎マトリクスの部分が、メロキシカムを含む粒子と類似の粒径及び/又はメロキシカムを含む粒子よりも小さな粒径の粒子を含む場合、粒径分布に基づく分離技術は、適用不可能である。これら状況では、本開示の方法は、静電分離、磁気分離、遠心分離（密度分離）、流体力学的分離、フロス浮選が挙げられるが、これらに限定されない技術によって、粉砕された細碎マトリクスの少なくとも一部をメロキシカムから分離することを含んでいてもよい。都合のよいことに、粉砕された細碎マトリクスの少なくとも一部をメロキシカムから除去する工程は、選択的溶解、洗浄、又は昇華等の手段を用いて行うこともできる。

【0074】

本開示の有利な態様は、少なくとも1成分が水溶性であり、且つ少なくとも1成分が難水溶性である2以上の成分を有する細碎マトリクスを使用することである。この場合、洗浄を用いて水溶性マトリクス成分を除去し、残りのマトリクス成分中に分散しているメロキシカムを残すことができる。本開示の非常に有利な態様では、難可溶性マトリクスは、機能性賦形剤である。

【0075】

本開示の非常に有利な態様は、本開示の方法における使用に適している特定の細碎マトリクスが、薬学的にも許容し得るので、医薬における使用にも適している点である。本開示の方法がメロキシカムから細碎マトリクスを完全に分離することを含まない場合、本開示は、メロキシカムと粉砕された細碎マトリクスの少なくとも一部とを両方配合する医薬を作製する方法、上記の通り作製される医薬、及び前記医薬を介して治療有効量の前記メロキシカムを用いてヒトを含む動物を治療する方法を含む。

【0076】

剤形

本開示の剤形は、任意で細碎マトリクス又は細碎マトリクスの少なくとも一部と共に、粉砕助剤、促進剤の有り無しで、1以上の薬学的に許容し得る担体及び薬学的に許容し得る組成物の調製において一般的に用いられる他の賦形剤と合わせて、メロキシカムを含んでよい。

【0077】

本明細書で使用するとき、「薬学的に許容し得る担体」は、生理学的に適合し得る溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤、抗真菌剤、等張化剤、及び吸収遅延剤等のいずれか及び全てを含む。好ましくは、前記担体は、非経口投与、静脈内、腹腔内、筋肉内、舌下、肺内、経皮、又は経口投与に好適である。薬学的に許容し得る担体としては、無菌水溶液又は分散液、及び無菌注射用溶液又は分散液を即時調製するための無菌粉末が挙げられる。医薬を製造するためのかかる媒体及び剤の使用は、当技術分野において周知である。任意の従来の媒体又は剤が薬学的に許容し得る物質と不適合である場合を除いて、本開示

10

20

30

40

50

に係る医薬組成物の製造において前記媒体又は剤を使用することができると考えられる。

【 0 0 7 8 】

本開示に係る薬学的に許容し得る担体は、以下の例のうちの少なくともいずれか 1 以上を含んでよい：

(1) ポリエチレングリコール (P E G)、ポリビニルピロリドン (P V P)、ポリビニルアルコール、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン - ポリビニルアクリレートコポリマー、セルロース誘導体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、尿素、糖、ポリオール、ポリオールのポリマー、乳化剤、シュガーガム、デンプン、有機酸、有機酸の塩、ビニルピロリドン、及び酢酸ビニルが挙げられるが、これらに限定されない界面活性剤及びポリマー；

10

(2) 様々なセルロース及び架橋ポリビニルピロリドン、微結晶性セルロース等の結合剤；及び / 又は

(3) ラクトースー水和物、無水ラクトース、微結晶性セルロース、及び様々なデンプン等の充填剤；及び / 又は

(4) コロイド状二酸化ケイ素、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、シリカゲルを含む、圧縮される粉末の流動性に作用する剤等の滑沢剤；及び / 又は

(5) スクロース、キシリトール、サッカリンナトリウム、シクラメート、アスパルテーム、及びアセスルファム K を含む任意の天然又は人工甘味剤等の甘味剤；及び / 又は

20

(6) 着香剤；及び / 又は

(7) ソルビン酸カリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸及びその塩、ブチルパラベン等のパラヒドロキシ安息香酸の他のエステル、エチル又はベンジルアルコール等のアルコール、フェノール等のフェノール化学物質、又は塩化ベンザルコニウム等の四級化合物等の保存剤；及び / 又は

(8) バッファ；及び / 又は

(9) 微結晶性セルロース、ラクトース、第 2 リン酸カルシウム、糖、及び / 又は前述の物質の任意の混合物等の薬学的に許容し得る不活性充填剤等の希釈剤；及び / 又は

(1 0) コーndenブun、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、化工デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、及びこれらの混合物等の湿潤剤；及び / 又は

30

(1 1) 崩壊剤；及び / 又は

(1 2) 有機酸 (例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸、コハク酸、及びアルギン酸、並びにこれらの無水物及び酸塩) 又は炭酸塩 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、グリシン炭酸ナトリウム、炭酸 L - リジン、及び炭酸アルギニン) 又は重炭酸塩 (例えば、重炭酸ナトリウム又は重炭酸カリウム) 等の発泡性カップル等の発泡剤；及び / 又は

(1 3) 他の薬学的に許容し得る賦形剤。

【 実施例 】

【 0 0 7 9 】

40

以下の実施例は、例示目的のために提供され、本開示の方法又は組成物の範囲を限定することを意図するものではない。

【 0 0 8 0 】

実施例 1：メロキシカムを含有する摩滅ブレンドの作製

メロキシカムを、ラクトースー水和物及びラウリル硫酸ナトリウムの存在下で粉碎体と共に粉碎機で乾式粉碎して、摩滅ブレンドを作製した。摩滅ブレンドでは、メロキシカムの粒径が、出発物質に比べて減少している。この方法で作製された摩滅ブレンドの中でも、2 つを以下の表 1 に記載する。

【 0 0 8 1 】

【表 1】

表 1：2つの摩滅ブレンドの組成

成分	摩滅ブレンド1 (% w/w)	摩滅ブレンド2 (% w/w)
メロキシカム	18.00	7.14
ラクトース水和物	74.44	89.86
ラウリル硫酸ナトリウム	7.56	3.00

【0082】

摩滅ブレンド中の物質の粒径分布 (PSD) は、Malvern Hydro 2000 S ポンプユニットを備える Malvern Mastersizer 2000 を用いて求めることができる。測定設定は、以下の通りであってよい：測定時間：12 秒間、測定サイクル：3 サイクル。3つの測定値を平均することによって最終結果を得た。粉碎した材料 200 mg を 10 mM 塩酸 (HCl) 中 1% PVP 5.0 mL に添加し、1 分間ボルトックスし、次いで、超音波処理することによって、サンプルを調製することができる。この懸濁液から、所望のオプスキュレーションレベルを得るのに十分な量を分散剤 (10 mM HCl) に添加する。必要に応じて、測定セル内部の超音波処理プローブを用いて正確に 1 分間～2 分間超音波処理を行う。測定された活性成分の屈折率は、1.49～1.73 の範囲であった。

上記摩滅ブレンドを調製するために用いたのと同様の方法で調製した2つの異なる摩滅ブレンドにおけるメロキシカムの粒径を、本質的に上記の通り測定した。以下の値が得られた：

【0083】

摩滅ブレンド A

比表面積：31.8 m² / g

表面重み付け平均 D [3, 2] : 0.189 μm

体積重み付け平均 D [4, 3] : 0.707 μm

D (10) 又は D (0.1) : 0.082 μm

D (50) 又は D (0.5) : 0.260 μm

D (90) 又は D (0.9) : 1.945 μm

D (98) 又は D (0.98) : 3.553 μm

【0084】

摩滅ブレンド B

比表面積：33 m² / g

表面重み付け平均 D [3, 2] : 0.182 μm

体積重み付け平均 D [4, 3] : 0.638 μm

D (10) 又は D (0.1) : 0.081 μm

D (50) 又は D (0.5) : 0.242 μm

D (90) 又は D (0.9) : 1.768 μm

D (98) 又は D (0.98) : 3.327 μm

【0085】

実施例 2：剤形の調製

摩滅ブレンドを顆粒内賦形剤 (微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、及びラウリル硫酸ナトリウム) と合わせ、リボン状にローラ転圧した。リボンを顆粒に粉碎し、顆粒外賦形剤 (クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びステアリルフマル酸ナトリウム) とブレンドして、高速自動封入に好適な最終ブレンドを作製した。最終ブレンドを封入して、メロキシカムを 5 mg 又は 10 mg 含有する組成物を作製した。最終ブレンドの成分は、以下の表 2 に示す通りである。

【0086】

【表 2】

表2：カプセルを調製するための最終ブレンドの成分

成分	最終ブレンド (% w/w)
メロキシカム	4.00
ラクトース一水和物	16.54
ラウリル硫酸ナトリウム	1.68
微結晶性セルロース－顆粒内	69.78
クロスカルメロースナトリウム－顆粒内	3.00
ラウリル硫酸ナトリウム－顆粒内	0.50
ステアリルフマル酸ナトリウム－顆粒内	1.00
クロスカルメロースナトリウム－顆粒外	3.00
ラウリル硫酸ナトリウム－顆粒外	0.50
合計	100.0

10

【0087】

メロキシカム 5 mg 及び 10 mg のカプセルの溶出速度を分析した。5 mg のカプセルについては、溶出条件は以下の通りであった：37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 500 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット)。10 mg のカプセルについては、溶出条件は以下の通りであった：37 ± 0.5 で 0.1 % ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む pH 6.1 のリン酸緩衝液 1,000 mL 中にて回転速度 100 RPM に設定した USP 装置 1 (バスケット)。5 mg のカプセルについては、メロキシカムの少なくとも 90 % が 5 分間以内に溶出した。10 mg のカプセルについては、メロキシカムの少なくとも 90 % が 10 分間以内に溶出した。

20

【0088】

実施例 3：薬物動態試験

ヒト治験を用いて、上記メロキシカム 5 mg 及び 10 mg のメロキシカムカプセルについての薬物動態データを得た。また、Mobic (登録商標) 15 mg 錠剤についても試験した。結果を表 3 に示す。

30

【0089】

【表 3】

表3：血漿薬物動態パラメータの概要

パラメータ (単位)	平均 ± SD (N)			
	メロキシカムカプセル 10mg (絶食)	メロキシカムカプセル 10mg (摂食)	メロキシカムカプセル 5mg (絶食)	Mobic 15mg 錠剤 (絶食)
C _{max} (ng/mL)	1252.78 ± 254.22 (27)	973.88 ± 165.36 (26)	642.39 ± 138.49 (26)	1288.81 ± 424.40 (27)
t _{max} * (h)	2.00 (1.00, 5.00) (27)	5.00 (1.50, 16.02) (26)	2.00 (0.50, 4.07) (26)	4.00 (2.02, 8.00) (27)
AUC _{0-t} (ng*h/mL)	28190.52 ± 9264.72 (27)	26681.19 ± 9748.03 (26)	14206.47 ± 5415.31 (26)	39093.82 ± 16500.17 (27)
AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	29173.01 ± 11042.09 (26)	27145.85 ± 11469.51 (24)	13610.54 ± 3342.69 (24)	40875.58 ± 11733.47 (23)
t _{1/2} (h)	22.04 ± 10.08 (27)	22.27 ± 9.88 (26)	22.32 ± 10.91 (26)	23.64 ± 10.04 (27)

40

N = 無作為化した被験者の数

*t_{max} は、中央値 (最低値、最高値) として表す。

【0090】

実施例 4：変形性関節症 (OA) に関連する疼痛に罹患している患者における治験

NSAID 又はアセトアミノフェンによる治療を必要とする変形性関節症 (OA) に関

50

連する疼痛の臨床的及び放射線学的エビデンスを有する403人の被験者を含む、第3相多施設無作為化二重盲検ダブルダミープラセボ対照固定用量並行群間比較試験。

【0091】

被験者集団は、アセトアミノフェン又はNSAIDによる治療を必要とする活動性OA患者の典型であり、全体の平均年齢は、60.7歳であり、被験者は、概ね体重超過であった（平均BMI、30.94 kg/m²）。

【0092】

WOMACスケール（OAの治療における薬理的及び非薬理的な介入の有用性を評価するために広く用いられている標準的な手段）を利用したOA関連疼痛の評価、並びに機能及び強張りの尺度。更なる尺度は、投与前及び投与2時間後の11点数値疼痛スケール、並びに12週間目における患者及び臨床全般改善度によって評価される疼痛強度を含んでいた。

10

【0093】

無作為化前のベースライン時におけるWOMAC疼痛サブスケールスコアは高く（これは、試験被験者におけるOA疼痛のレベルが高いことを示す）、処理群に関係なく同様であり、平均全体スコア（72.64 mm）は、試験登録に必要な最低スコア（40 mm）の略2倍であった。

【0094】

本明細書に記載の通り調製したメロキシカムカプセル5 mg及び10 mgの効力は、主要解析、副次的解析、及び事後解析における臨床的に意義のある結果及び統計的に有意な結果の組み合わせによって立証された。主要効力パラメータ、即ち、WOMAC疼痛サブスケールスコアにおけるベースラインから12週間目までの変化（MMRM解析）は、5 mg（P = 0.005）及び10 mg（P = 0.0059）の両用量レベルにおいて1日間に1回のメロキシカムカプセル投与がプラセボと比較して統計的に有意な治療効果を有することを立証した。

20

【0095】

効力を確立するためのより保存的な要件を含む感度解析は、この解析で用いたモデルがロバストであり且つ信頼できることを立証した。全体として、数が限られていた（脱落率の低さに起因）ことによって欠測データメカニズムを適切に評価することが困難になったが、主要効力解析は適切であり、MMRMモデル仮定を用いるために必要なランダムな欠測（MAR）仮定が合理的であると考えられると結論付けられた。

30

【0096】

救済治療の使用の効果を評価する感度解析も、主要効力解析と一致していた。救済治療の使用及びWOMAC疼痛サブスケールスコアを同時に考慮するSilverman Integrated Rank Analysisでは、メロキシカムカプセル5 mg（P < 0.0001）及び10 mg（P < 0.0001）の両群についてベースラインから12週間目までのLS平均変化が、プラセボと比較して統計的に有意に異なることが立証された。

【0097】

WOMAC疼痛サブスケールスコアの副次的効力解析によって、主要効力解析の結果が確認された。1日間に1回メロキシカムカプセル5 mgで処理することによって、2週間目（P = 0.0003）及び6週間目（P = 0.0004）並びに12週間の試験期間の平均（P < 0.0001）において、プラセボと比べてWOMAC疼痛サブスケールスコアがベースラインから有意に変化した。また、効力のエビデンスは、各来院時におけるメロキシカムカプセル10 mg処理群について言及するものであり、ベースラインから6週間目（P = 0.0008）及び12週間に亘る平均（P = 0.0024）までの変化について、プラセボと比較して有意な改善がみられた。

40

【0098】

WOMAC疼痛サブスケールに基づく結果と同様に、WOMAC機能サブスケールスコアにおけるベースラインからのLS平均変化において、メロキシカムカプセル5 mg群の

50

2週間目 ($P = 0.0001$)、6週間目 ($P = 0.0012$)、12週間目 ($P = 0.0014$)、及び12週間に亘る平均 ($P < 0.0001$)において、プラセボに対する有意な差が得られた。また、メロキシカムカプセル10mg処理についても、6週間目 ($P = 0.0014$)、12週間目 ($P = 0.0014$)、及び12週間に亘る平均 ($P = 0.0018$)においてプラセボに対して有意な差がみられた。WOMAC強張りサブスケールスコアにおける有意な差は、メロキシカムカプセル5mg及び10mgの両群によって、2週間目、6週間目、12週間目、及び12週間に亘る平均 (5mg: $P = 0.0001$ 、10mg: $P = 0.0379$)において得られた。これら結果は、メロキシカムカプセルの両投与レジメンが、OAに関連する疼痛を軽減するだけでなく、OAに関連する機能障害及び強張りも改善することを立証する。

10

【0099】

合計WOMACスコアは、機能、強張り、及び疼痛を含むOAに関連する全体症状の改善の有用な尺度を提供する。メロキシカムカプセル5mg及び10mg処理群の被験者は、各ベースライン後来院時における平均スコアが、プラセボ群と比較して低かった。合計WOMACスコアにおけるベースラインからのLS平均変化における、プラセボに対する有意な差は、各来院時において及び12週間に亘って ($P = 0.0014$)メロキシカムカプセル5mgによって得られた。また、メロキシカムカプセル10mg処理群についても、6週間目、12週間目、及び12週間に亘る平均 ($P = 0.0020$)においてプラセボに対する有意な差がみられた。

20

【0100】

2週間目及び6週間目におけるベースラインからのWOMAC疼痛サブスケールスコアの最小差 (10mm)、並びにベースラインから投与開始後2週間目、6週間目、及び12週間目までのWOMAC疼痛サブスケールスコアのプラセボと比較して臨床的に意義のある (即ち、30%及び50%)低下に基づいて、メロキシカムカプセル5mg群における有意な数の被験者が治験薬処理に対する応答者であると考えられた。また、メロキシカムカプセル5mg群では、より多数の被験者が12週間目においてベースラインからWOMAC疼痛サブスケールスコアが10mm低下した。メロキシカムカプセル10mg群における有意な数の被験者が、プラセボと比較して6週間目 (WOMAC疼痛サブスケールが10mm、30%、50%低下)及び12週間目 (WOMAC疼痛サブスケールが50%低下)において応答者であると考えられた。改訂OMERACT-OARRSI基準を用いて、メロキシカムカプセル5mg及び10mgにおいてプラセボと比べて有意に多い応答者が記録された。

30

【0101】

連続応答者解析では、WOMAC疼痛サブスケールスコアに基づいて、メロキシカムカプセル5mg及び10mg群では、より高い割合の被験体においてWOMAC疼痛サブスケールスコアが低下し、各治験来院時におけるメロキシカムカプセル5mg及び10mg処理群の曲線はプラセボと比較して明確に区別された。

【0102】

患者によって報告される転帰は、被験者の視点から観察された治療効果の臨床的意義の重要な尺度を提供する。メロキシカムカプセル5mg処理群 (50.0%)及び10mg処理群 (52.8%)の両方において、より多くの被験者が、治験薬による処理後に全身状態が「非常に大きく改善された」又は「大きく改善された」と評価した。これは、プラセボ群の被験者では僅か40.0%であったのと対照的である。

40

【0103】

医師は、メロキシカムカプセルを服用した被験者の大部分、即ち、メロキシカムカプセル5mg処理群の被験者のうちの51.1%及びメロキシカムカプセル10mg処理群の被験者のうちの52.8%で被験者の全身状態が「非常に大きく改善された」又は「大きく改善された」と評価した。これは、医師によって被験者の全身状態が「非常に大きく改善された」又は「大きく改善された」と採点されたのが僅か38.5%であったプラセボ群とは対照的である。「非常に大きく改善された」及び「大きく改善された」という評価

50

は、臨床的に意義のある治療効果及びO Aに関連する全身症状の改善を示す。

【0104】

副次的効力解析において、ベースラインから12週間目までの患者全般改善度(P G I C)及び臨床全般改善度(C G I C)は、上記の通り両尺度によって概して陽性であった。メロキシカムカプセル5 m g及び10 m gは、いずれも、P G I C(それぞれ、 $P = 0.0049$ 及び $P = 0.0012$)及びC G I C(それぞれ、 $P = 0.0070$ 及び $P = 0.0013$)について、プラセボと比較して全身応答パターンの有意な差を示した。これら結果は、ベースラインと比較して12週間目において全身印象の状態が好ましく変化したことによって証明される通り、両投与レジメンにおける被験体がプラセボと比べて全身治療効果を得たことを示す。

10

【0105】

1日間あたりの救済治療の使用量のL S平均は、メロキシカムカプセル10 m g処理群において最低であった(313.6 m g、プラセボに対して $P = 0.0024$)。メロキシカムカプセル5 m g処理群(L S平均25.3日間、プラセボに対して $P = 0.0007$)及びメロキシカムカプセル10 m g処理群(L S平均23.5日間、プラセボに対して $P < 0.0001$)の被験体は、プラセボ群(L S平均33.9日間)と比較して短い救済治療の使用の平均日数を示した。

【0106】

事後解析では、時刻(6時間間隔で4回)及び経過処理期間(治験における日数)に関して救済治療の使用について調べた。これら分析は、概して、全ての処理群において、治験治療の日数が増加するにつれて救済治療の使用量が徐々に減少することを示した。更に、事後解析は、処理期間全体を通して殆どの時間間隔で、プラセボと比較してメロキシカムカプセル被験者における救済治療の使用が少なかったことを示した。プラセボと比較してメロキシカムカプセル被験者では、夕方の救済治療使用が少なく、最もロバストな差は10 m g処理群の被験体で記録された。

20

【0107】

観察された最高血漿中濃度に対応する時間(2時間)において、メロキシカムカプセルのP K特性が朝の投与後の鎮痛に対する測定可能な影響に関連しているかどうかを探索解析によって評価した。メロキシカムカプセル5 m g及び10 m g処理群並びにプラセボ群の被験者は、投与前2週間目の来院の完了から1週間以内の1日において、及び投与後2時間の時点で、11点N P R Sを用いてO A疼痛を評価した。メロキシカムカプセル5 m g及び10 m g処理群の被験者は、プラセボと比較してN P R Sスコアの割合がより大きく低下した。投与前から投与後までのN P R Sスコアの生平均変化及びL S平均変化におけるプラセボに対する実質的な差は、メロキシカムカプセル5 m g群で記録されたが；これら変化は百分率変化のL S平均解析についてのみ有意であった($P = 0.0294$)。B O C F補完を用いた探索効力分析の感度分析の結果は、最初の探索効力分析と同様であった。

30

【0108】

全体として、1日間に1回のメロキシカムカプセル5 m g及び10 m gは、概して、耐容性が良好であった。治験実施中に報告されたT E A Eの数及び種類は予測通りであり、この治験集団について典型的なものであった。合計113人の被験者が、治験中に少なくとも1つのT E A Eを経験した。プラセボ(32.3%)処理群では、5 m g(25.4%)及び10 m g(26.7%)群と比較してより高い割合の被験者が少なくとも1つのT E A Eを経験した。処理群においてS A Eを経験した被験者はおらず、この治験実施中に死亡した被験者もいなかった。全身T E A Eを経験した合計3人の被験者は、強度が重篤であると考えられ；メロキシカムカプセル5 m g(0.0%)及び10 m g(0.8%)群と比較してプラセボ処理群(1.5%)ではより高い割合の被験者が重篤なT E A Eを経験した。

40

【0109】

全体として、全ての被験者において最も高頻度で報告されたT E A Eは頭痛であった(

50

2.7%)。頭痛及び下痢は、両メロキシカムカプセル群を合わせて最も一般的なT E A E (2.6%)であり、続いて、吐き気であった(2.2%)。両メロキシカムカプセル群を合わせた被験者では、プラセボ群の被験者(それぞれ、0.0%及び0.8%)と比較したとき、より高い割合の吐き気(2.2%)及び下痢(2.6%)が報告された。頭痛(3.8%)及び腹部不快感(2.3%)は、メロキシカムカプセル10mg群においてより高頻度で生じたが、O Aの悪化(2.9%)は、メロキシカムカプセル5mg群においてより高頻度で観察された。全ての他のT E A Eは、処理群全体で同様の割合の被験者によって報告されたと考えられた。

【0110】

12人の被験者が、T E A Eが原因で治験薬を中断した。2つの積極的治療群で合計6人及びプラセボ群で6人が、治験薬の中断につながる事象を経験した。

10

【0111】

バイタルサイン値、血液の臨床検査値、尿分析の臨床検査値、身体検査の知見、及びE C Gの知見は、概ね正常で、安定しており、且つ処理群間で類似していた。一部の化学臨床検査値(アルカリホスファターゼ、A L T、A S T、ビリルビン、B U N、クレアチニン、グルコース、及びカリウム)において臨床的に意義のある変化が観察され、そのうちの一部は、それに関連するT E A Eを有していたが、重篤であると考えられるものはなかった。

【0112】

全体として、主要解析、副次的解析、及び事後解析は、O Aに関連する疼痛を治療するために1日間に1回投与したメロキシカムカプセル5mg及び10mgの効力の実質的なエビデンスを提供する。メロキシカムの用量応答を示す結果が全てではなく一部の効力評価で記録されたが、救済治療の使用、効力がないことに起因する中止、改変O M E R A C T - O A R S I 応答者解析、並びに医師及び被験者によって報告された転帰を含む、複数の副次的解析及び事後解析全体に亘って用量効果のエビデンスが立証された。

20

【0113】

安全性の結果は、メロキシカムカプセル5mg及び10mgが、概して耐受性良好であり、メロキシカムの公知の安全性プロファイルと一致する安全性プロファイルを有することを示す。重要なことに、任意の処理群においてN S A I Dの使用を伴った種類の重大な心血管系、G I、又は腎臓のT E A Eは存在しなかった。

30

【0114】

まとめると、この治験の結果は、O A症状に関連する疼痛を治療するために1日間に1回メロキシカムカプセル5mg及び10mgで処理することの効果を強調するものである。更に、メロキシカムカプセルによる治療は、O Aの他の症状の意義のある改善、即ち、機能、強張り、及び全身状態の改善をもたらすとも考えられる。

【国際調査報告】

PCT/US2015/034923 01.09.2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/034923

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/5415 (2015.01) CPC - A61K 31/5415 (2015.07) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 9/00, 9/14, 31/00, 31/33, 31/395, 31/54, 31/5415 (2015.01) CPC - A61K 9/00, 9/14, 31/00, 31/33, 31/395, 31/54, 31/5415 (2015.07) (keyword delimited) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/400, 489; 514/1, 183, 222.2, 224.2, 226.5 (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Patents, Google Search terms used: meloxicam molic fasting fasted fed oral milligrams mg USP dissolution dose surface volume weighted average diameter size		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2011/0088074 A1 (KARATGI et al) 14 April 2011 (14.04.2011) entire document	1-12
Y	US 2012/0141548 A1 (DODD et al) 07 June 2012 (07.06.2012) entire document	1-30
Y	US 2012/0202694 A1 (DODD et al) 09 August 2012 (09.08.2012) entire document	8, 20
Y	US 2010/0297252 A1 (COOPER et al) 25 November 2010 (25.11.2010) entire document	11, 12
Y	AOKI et al. Premedication with cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam reduced postoperative pain in patients after oral surgery. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 35 (7):613-617, 2006. [retrieved on 13 August 2015]. Retrieved from the Internet. <URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16540287 >. abstract	13-30
A	NARJES et al. Pharmacokinetics and tolerability of meloxicam after i.m. administration. British Journal of Clinical Pharmacology. 41(2):135-139, 1996. [retrieved on 13 August 2015]. Retrieved from the Internet. <URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.1996.tb00171.x/pdf >. entire document	1-30
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 August 2015		Date of mailing of the international search report 01 SEP 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/16 (2006.01)		A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)		A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)		A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)		A 6 1 K 9/48	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)		A 6 1 K 47/26	
		C 0 7 D 417/12	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ウィリアム・エイチ・ボッシュ

アメリカ合衆国 1 9 0 1 0 ペンシルバニア州 ブライン モアー ロドニー サークル 2 3 7

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB07 CC64 DD62 EE01
 4C076 AA31 AA53 BB01 CC01 CC05 CC09 DD47 DD57 DD67 EE31
 EE32 FF06 FF33
 4C086 AA01 AA02 BC89 GA10 MA01 MA04 MA37 MA41 MA52 NA02
 NA11 ZA08 ZA96 ZB11 ZB15