

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-5309

(P2014-5309A)

(43) 公開日 平成26年1月16日(2014.1.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/196	4 C 0 7 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	

審査請求 有 請求項の数 25 O L (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2013-216668 (P2013-216668)	(71) 出願人	508289567
(22) 出願日	平成25年10月17日 (2013.10.17)		ジャヴェリン ファーマシューティカルズ
(62) 分割の表示	特願2009-503166 (P2009-503166) の分割		インコーポレイテッド
原出願日	平成19年3月22日 (2007.3.22)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
(31) 優先権主張番号	60/786, 486		2 1 4 O ケンブリッジ ケンブリッジパ
(32) 優先日	平成18年3月28日 (2006.3.28)	(74) 代理人	100092093
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 辻居 幸一
		(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

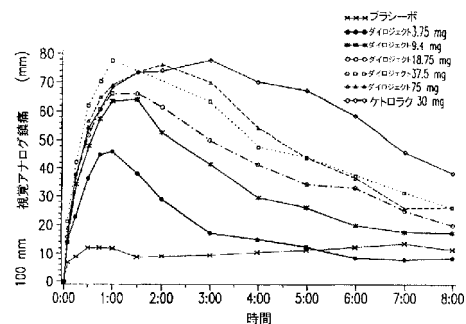
(54) 【発明の名称】 低投与量のジクロフェナク及びβ-シクロデキストリンの配合物

(57) 【要約】

【課題】 本発明の目的は、低単位投与量でかつ効果的なジクロフェナク化合物を含む製剤を提供することである。

【解決手段】 本発明は、鎮痛をもたらすのに有効な単位投与量のジクロフェナク化合物；及びβ-シクロデキストリン化合物を含み、ジクロフェナク化合物の投与量が10mg未満である医薬組成物に関する。本発明は、また、鎮痛を必要とする被検体を、本発明の医薬組成物で治療する方法に関する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

痛みを治療するための注射可能医薬組成物であって、

(a) 鎮痛をもたらすのに有効な単位投与量のジクロフェナク化合物；及び

(b) β -シクロデキストリン化合物

を含み、

前記ジクロフェナク化合物の単位投与量が9.4mg以下であって、

単位投与量が2 ml 溶液であって、

該医薬組成物は、75mgのジクロフェナク化合物が β -シクロデキストリン化合物とともに哺乳類に非経口投与された場合にもたらされる、投与後6時間の100mm視覚アナログ尺度に基づく%最大全鎮痛の少なくとも38%をもたらすものである、前記医薬組成物。

10

【請求項 2】

ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナク塩である請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

ジクロフェナク塩が、ジクロフェナクナトリウムである請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

シクロデキストリン化合物が、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

更に、安定化剤を含む請求項 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 6】

安定化剤が、モノチオグリセロールである請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

ジクロフェナク化合物の単位投与量が9.4mgである請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

ジクロフェナク化合物の単位投与量が6mg未満である請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ジクロフェナク化合物の単位投与量が3~4.5mgである請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための請求項 1 に記載の医薬組成物の製造のためのジクロフェナク化合物及び β -シクロデキストリン化合物の使用。

30

【請求項 11】

ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための請求項 8 に記載の医薬組成物の製造のためのジクロフェナク化合物及び β -シクロデキストリン化合物の使用。

【請求項 13】

ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

医薬組成物が静脈内投与されるものである請求項 11 に記載の使用。

40

【請求項 15】

医薬組成物が静脈内投与されるものである請求項 13 に記載の使用。

【請求項 16】

痛みを治療するための注射可能医薬組成物であって、

(a) 18.75mg~37.5mgのジクロフェナク化合物；及び

(b) β -シクロデキストリン化合物

を含み、

前記ジクロフェナク化合物が、2 ml の単位投与量溶液として製剤化され、

該医薬組成物は、75mgのジクロフェナク化合物が β -シクロデキストリン化合物とともに哺乳類に非経口投与された場合にもたらされる、投与後6時間の100mm視覚アナログ尺

50

度に基づく%最大全鎮痛の少なくとも82%をもたらすものである、前記医薬組成物。

【請求項17】

ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

シクロデキストリン化合物が、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンである請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項19】

更に、安定化剤を含む請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項20】

ジクロフェナク化合物の投与量が、18.75mgである、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項21】

鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための請求項16に記載の医薬組成物の製造のためのジクロフェナク化合物及びβ-シクロデキストリン化合物の使用。

【請求項22】

ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである請求項21に記載の使用。

【請求項23】

医薬組成物が静脈内投与されるものである請求項21に記載の使用。

【請求項24】

ジクロフェナク化合物の投与量が、18.75mgである、請求項21に記載の使用。

【請求項25】

ジクロフェナク化合物の投与量が、37.5mgである、請求項21に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本件出願は、2006年3月28日に出願された米国仮出願逐次番号第60/786,487号に基づく、米国特許法119条(35 U.S.C. § 119)下での優先権を主張するものであり、その開示内容は、その全体が参考文献として本件明細書に組み込まれるものとする。

発明の関する分野

本発明は、ジクロフェナク及びβ-シクロデキストリンを含む医薬組成物及び鎮痛を必要とする被検体を該医薬組成物で治療する方法に関する。特に、組成物は、低投与量、即ち、10mg未満のジクロフェナクを含む。

【背景技術】

【0002】

ジクロフェナクは、急性及び慢性の痛みに対して、非経口及び経口投薬形態の双方で使用される、よく知られる非ステロイド系抗炎症薬(“NSAID”)である。経口投薬量は、100~200mg/日の範囲にあり、一方、非経口投薬量は、注入又は間欠(分割)投与量(dose)のいずれかで、75~150mg/日(1~2mg/kg/日)の範囲にある。経口及び非経口剤型の毒性がよく知られており、胃腸、出血、腎臓、肝臓、心臓血管及びアレルギー性(アナフィラキシー性及び重度の皮膚アレルギー)の有害事象が、最重要視される。

ジクロフェナクの非経口的使用が制限されているが、これは、非経口製剤が、所望の投与量での筋内(IM)投与を可能にするであろう濃度(75mg/3ml)を達成するために非極性溶剤を含まなければならないように制限された溶解性のためである。この溶解性により、非経口的使用が、希釈された(100~500ml希釈)製品のIM使用及び/又は遅延静脈内(IV)投与に制限されている。

米国特許第5,679,660号明細書及び2004年11月30日に出願され、2005年10月27日にUS 2005/0238674 A1として発行された同時係属出願逐次番号第10/999,155号(双方とも、参考文献として本件明細書に組み込まれるものとする)は、ジクロフェナクとヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとの新規配合物を開示し、それは、製剤の更なる濃縮を可能

10

20

30

40

50

にし及び従って、急速な静脈内投与を可能にする。そのデータは、より濃縮されたジクロフェナク／ β -シクロデキストリン配合物の作用発現が、現行製品より早いことを示す。

医薬配合物における改良の結果として生じる投与の容易性及びより急速な作用発現以外の他の利点は観察されなかった。本発明は、部分的に、非ステロイド系抗炎症薬を β -シクロデキストリンと共に配合することにより、薬剤の溶解性及び安定性が改良されるだけでなく、薬効が高められるとの驚くべき発見に起因する。

【発明の概要】

【0003】

本発明は、鎮痛をもたらすのに有効な単位投与量のジクロフェナク化合物；及び β -シクロデキストリン化合物を含み、ジクロフェナク化合物の投与量が10mg未満である医薬組成物に関する。この投与量は、ジクロフェナク及び β -シクロデキストリン化合物の配合物について先に報告され又は示唆さえされた有効な投与量未満である。ジクロフェナク化合物は、以下に例示されるジクロフェナク塩、例えば、ジクロフェナクナトリウムであってもよい。 β -シクロデキストリン化合物は、以下に例示される2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンであってもよい。

医薬組成物は、更に、安定化剤、例えば、モノチオグリセロールを含んでもよい。

具体的な実施態様においては、医薬組成物は、約9.4mg、約5mg未満及び更には約3.75mgのジクロフェナク投与量を提供する。

本発明は、更に、上記本発明の医薬組成物を投与することによる、鎮痛を必要とする哺乳類を治療する方法を提供する。具体的な実施態様においては、哺乳類はヒトである。特に、医薬組成物は、静脈内投与することができる。

本発明の有利な方法は、更に、他の配合物に関連する。従って、本発明は、鎮痛を必要とする哺乳類を治療する方法であって、鎮痛をもたらすのに有効な投与量のジクロフェナク化合物；及び β -シクロデキストリン化合物を含み、ジクロフェナク化合物の投与量が、一日あたり約1.3mg/kg未満である医薬組成物を投与することによる方法を提供する。具体的な実施態様においては、ジクロフェナクの投与量は、一日あたり約0.65mg/kg未満、一日あたり0.33mg/kg未満又は一日あたり0.165mg/kg未満である。

治療方法の他の実施態様においては、本発明は、鎮痛を必要とする哺乳類を治療する方法であって、鎮痛をもたらすのに有効な投与量のジクロフェナク化合物；及び β -シクロデキストリン化合物を含み、ジクロフェナク化合物の投与量が、具体的な投与ルートについての最小承認投与量未満である医薬組成物を投与することによる方法を提供する。ジクロフェナク化合物の投与量は、最小承認投与量と同一の鎮痛薬効をもたらし得るものであり、又はそれは、最小承認投与量の約70～約100%又は約40～約70%の鎮痛薬効をもたらし得るものである。また、ジクロフェナク化合物の投与量は、最小承認投与量と同一の鎮痛持続期間を有していてもよく、又はそれは、最小承認投与量の約2/3～1倍の鎮痛持続期間又は約1/3～約2/3倍の鎮痛持続期間を有していてもよい。

【図面の簡単な説明】

【0004】

【図1】図1は、投与された配合物力価(formulation strength)をベースとする、時間(時間)とともに患者に与えられる、100mm視覚アナログ鎮痛(visual analog pain relief)(mm)のグラフ表示を含む。試験された配合物は、プラシーボ、3.75mgのダイロジェクト(Dyloject)、9.4mgのダイロジェクト、18.75mgのダイロジェクト、37.5mgのダイロジェクト、75mgのダイロジェクト又は30mgのケトロラクを含む。

【図2】図2は、配合物の量(mg)を変化させて観察されたピーク鎮痛(mm VAS)についての投与量反応曲線を示す。ジクロフェナク及びケトロラク配合物の双方について試験した。

【図3】図3は、単回投与相における再投薬(re-medication)までのメジアン時間(時間)を用いて試験した投与量持続期間関係を示す。2つのジクロフェナク配合物について試験した。

【図4】図4は、ジクロフェナクの投与量(mg)によるNSAID有害事象のある患者の

10

20

30

40

50

割合を示す。

【発明を実施するための形態】

【0005】

本発明は、ジクロフェナク化合物を β -シクロデキストリン化合物と共に含む配合物を提供する。これらの配合物は、予期せぬことに、現在推奨されるジクロフェナク投与量より低い投与量で有意な薬効及び鎮痛持続期間を提供する。より具体的には、低減された投与量(dose)及び投薬量(dosage)で、配合物が、最小承認投与量及び投薬量と同一レベルの薬効及び同一の鎮痛持続期間を提供する。

本発明は、部分的に、中程度～重度の手術後の痛みの治療のための、ケトロラク及びブラシーボに対する、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンで溶解されたジクロフェナクの薬効の比較の結果をベースとする。いくつかの投与量レベルでの、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンで溶解されたジクロフェナクの薬効は、より早い作用発現を示唆する。最も注目すべきことには、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンと共に配合されたジクロフェナクは、現在推奨されるジクロフェナク投与量の約50%、約25%、約12.5%及び約5%で単回投与薬効を提供する。これは、配合物について知られるヒト薬物動態学的結果と組み合わせて、薬物暴露の程度及び期間を低減することによる、予想されるより低い毒性の危険性での、このNSAIDの一日総投与量の低減を支持する。これは、新しい知見であり及び臨床学的に重要である。

試験されたヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンで溶解されたジクロフェナクの最小有効投与量は3.75mgであったが、これは、ジクロフェナクが、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンで溶解された場合、先に考慮された術後鎮痛法に必要な投与量より低い投与量で投与され得ることを証明する。

【0006】

用語“ジクロフェナク化合物”は、ジクロフェナク又は医薬的に許容可能なジクロフェナク塩を意味する。ジクロフェナクの医薬的に許容可能な塩は、ジクロフェナクのアルカリ金属塩、例えば、ナトリウム又はカリウム塩、又はアミン、例えば、モノー、ジー又はトリ- C_{1-4} アルキルアミン、例えば、ジエチルー又はトリエチルーアミン、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルアミン、例えば、エタノールアミン、又はヒドロキシ- C_{2-4} アルキル- C_{1-4} アルキルアミン、例えば、ジメチルエタノールアミンと形成される塩、又は第4級アンモニウム塩、例えば、テトラメチルアンモニウム塩、又はコリン塩であってもよい(例えば、米国特許第5,389,681号明細書を参照されたい)。好ましくは、ジクロフェナク塩は、ジクロフェナクナトリウムである。

非経口投与に適する本発明の配合物は、シクロデキストリン包接化合物を含む。1以上の修飾又は未修飾シクロデキストリンを使用して、本発明の化合物の水溶性及び薬効を安定及び上昇させることができる。この目的のために有用なシクロデキストリンとしては、 β -シクロデキストリンが挙げられる。

本件明細書において使用される用語“ β -シクロデキストリン”は、比較的疎水性の中心腔及び親水性の外面を含むD-グルコピラノースの環状 α -1,4-結合オリゴ糖を意味する。特別な薬効が、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンを用いる本発明において観察されたが、他の置換又は未置換 β -シクロデキストリンもまた、本発明のプラクティスにおいて使用することができる。利用可能なシクロデキストリンの更なる例は、米国特許第4,727,064号、第4,764,604号、第5,024,998号、第6,407,079号、第6,828,299号、第6,869,939号明細書及びJambhekarらの2004 Int. J Pharm. 2004, 270(1-2) 149-66に開示されている。配合物は、米国特許第5,679,660号及び第5,674,854号明細書に記載されたように製造することができる。

【0007】

本発明に従って使用するための“医薬組成物”は、任意の従来手段で、1以上の医薬的に許容可能なキャリア又は賦形剤を用いて配合することができる。本件明細書において使用される“医薬的に許容可能な”キャリア又は賦形剤について、用語“医薬的に許容可能な”とは、哺乳類、及びより具体的には、ヒトにおける使用について、米国薬局方

10

20

30

40

50

又は他の一般的に承認された薬局方に記載された又は連邦又は州政府の規制機関により承認されたことを意味する。

医薬組成物としては、固形剤型、例えば、口周囲(perioral)投与用固形剤型、経鼻投与用固形剤型（粉末）又は直腸投与用固形剤型（座薬）のもの；及び、液体剤型、例えば、非経口投与（注射）用液体剤型、経鼻投与用液体剤型（スプレー）又は口周囲投与用液体剤型のものが挙げられる。具体的な実施態様においては、本発明の医薬組成物は、静脈内又は筋内投与、及び特には、静脈内投与用に配合された液体組成物である。

本件明細書において使用される用語“安定化剤”は、場合により、亜硫酸塩の必要性を避け及び保存寿命を長引かせるために、本発明の医薬組成物において使用され得る化合物を意味する。最適な安定化剤としては、酸化防止剤、具体的には、モノチオグリセロール及び米国特許公報2005/0238674に記載されたものが挙げられる。

用語“投薬量”は、配合物を包含することが意図され、mg/kg/日で表される。投薬量は、具体的な投薬量レジメン(regimen)に従って投与される成分の量である。“投与量”は、単位体積又は質量、例えば、mgで表される薬剤の絶対単位投与量で被検体に投与される薬剤の量である。投与量は、例えば、1リットルあたりのモル(M)、体積あたりの質量(m/v)又は質量あたりの質量(mass per mass)(m/m)での、配合物中における薬剤の濃度に依存する。具体的な投薬量は、配合物の投与量の投与レジメンに由来するので、2つの用語は密接に関係する。任意のケースにおける具体的な意味は、文脈から明らかであろう。

【0008】

用語“哺乳類”は、皮膚が多かれ少なかれ髪で覆われた任意の温血脊椎動物を含むことが意図される。最も好ましくは、哺乳類は被験者であるが、哺乳類は、また、ヒト以外の動物であってもよい。従って、本発明は、更に、獣医学において、例えば、家庭内ペット、例えば、犬科の動物又は猫科の動物、家畜、労働動物(work animal)、又はサーカス又は動物園の動物において痛みを治療するために有用である。本発明は、馬、特にはスポーツに関する馬、例えば、サラブレッド及び他の競走馬、ロデオの馬、サーカスの馬及び馬場馬術の馬において痛みを治療する際に特に有用である。本発明の具体的な利点は、ジクロフェナク投薬の薬効を高めることにより、具体的なスポーツ規制機関により許された最大許可投与量未満の治療的投薬量での投与が可能であることである。

用語“最小承認投与量”は、ヒト又は家畜に対して安全及び効果的であるとして、適切な米国又はそれ以外の国の規制機関による十分な規制認可を受けた最小投薬量を意味する。

投与量(dose)又は量(amount)に対して適用される用語“治療的に有効な”は、化合物又は医薬組成物についての、それらを必要とする哺乳類への投与において所望の活性をもたらすのに十分な量(quantity)を意味する。抗真菌剤を含む医薬組成物に関連して本件明細書において使用される用語“治療的に有効な量／投与量(amount/dose)”は、哺乳類への投与において有効な反応をもたらすのに十分な、化合物又は医薬組成物の量／投与量を意味する。

【0009】

本件明細書において使用される用語“量(amount)”は、文脈に適切な濃度又は量(quantity)を意味する。本発明においては、化合物の有効量は、鎮痛を必要とする患者／被検体を治療するのに十分な量を意味する。治療的に有効な量を構成する、薬剤の有効量は、因子、例えば、具体的な薬剤の効能、配合物の投与ルート、及び配合物を投与するのに使用される機械系に従って変動する。具体的な薬剤の治療的に有効な量は、そのような因子を十分に考慮して、当該技術分野における当業者により選択され得る。

用語“約(about)”又は“およそ(approximately)”は、当該技術分野における当業者により測定される具体的な値についての許容可能な誤差範囲内を意味し、それは、部分的に、いかにして値を計測又は測定するか、即ち、計測系の制限に依存するであろう。例えば、“約”は、当該技術分野におけるプラクティスで、3以上の標準偏差内を意味し得る。あるいはまた、“約”は、所定の値の20%まで、好ましくは、10%まで、より好ましくは

、5%まで、更により好ましくは、1%までの範囲を意味し得る。あるいはまた、特に、生物学的系及び過程に関連して、その用語は、値のひとけた分以内、好ましくは、5倍以内、及びより好ましくは、2倍以内を意味し得る。

本件明細書において使用される用語“治療する”は、被検体における疾患の少なくとも1つの症状を軽減又は緩和することを意味する。本発明の意義の範囲内で、用語“治療する”は、また、病気の進行を止め、発病（即ち、疾患の臨床症状前の期間）を遅延させ及び／又は疾患の進行又は悪化の危険性を低減することを示す。

【0010】

治療法

上述したように、本発明の新規投薬量配合物は、痛みを治療する、即ち、鎮痛のためにジクロフェナクを投与するのに適する。本発明の種々の実施態様は、所望の作用のための総投薬量を達成する単位投与量の投与を提供する。実施例は、最小承認投与量の約5%（及び承認された一日あたりの投薬量の約5%又は約2.5%）である3.75mgの投与量のジクロフェナクの薬効を説明する。しかしながら、この投与量は、最小承認投与量の約40%の鎮痛及び1/3の持続期間を提供する。より良好な結果は、この投与量のジクロフェナクについての投薬量レジメンを選択して、例えば、投与の頻度を多くして、患者が許容可能な鎮痛のレベル及び持続期間を達成することにより得ることができる。より高い投与量配合物は、同様に、そのような鎮痛を提供し得る。そのようなより高い投与量配合物は、それにもかかわらず、承認された配合物より低く、及び投薬量レジメンは、現在承認されている最小投薬量レジメンより少ないジクロフェナクの投与をもたらす。

本発明の有意な利点は、より低い投与量及び一日あたりの全投与量でジクロフェナクの薬効を達成する能力に起因する。結果として、投薬量を低減し及び従って、毒性を低減することが可能である。

具体的な実施態様においては、単位投与量（即ち、一回で患者に投与される活性薬剤の量）は、承認された最小投与量の約75%以下、約50%以下、約25%以下、約12.5%以下、及び約5%以下である。承認された最小投与量の約50%以上である投与量は、最小有効投与量と同一の鎮痛レベル及び持続期間を示し得る。更に、より低い投与量配合物の投与頻度を多くすることにより、患者は、毒性が低減され、承認された投与量と同一の、鎮痛に関する薬効レベル及び持続期間を受けることができる。

【0011】

他の実施態様においては、次いで、本発明は、投与頻度を多くして、依然として、最小承認投与量未満である有効な一日あたりの投薬量を達成することにより受けることができる、患者の要求に対して、低減されたレベルにおいてさえ、十分な鎮痛作用を達成するように単位投与量を低減することにより、低減投与量のジクロフェナク及びβ-シクロデキストリンの漸増(titrating)を提供する。用語“作用”は、プラシーボを摂取した患者と比べて、ジクロフェナクを含む配合物を摂取した患者における反応に統計学的有意差があることを意味する。

本発明の配合物は、非経口、口周囲、経鼻及び直腸投与を含む、任意のルートを紹介する投与が可能である。具体的な非経口ルートでの投与としては、静脈及び筋肉注射が挙げられる。

本発明の配合物は、予防的及び痛みの発症後のいずれか又は双方での投与により痛みを治療するのに適している。従って、本件明細書において使用する用語“治療する”は（任意のその文法形式において）、痛みの発症前又は後又はその双方において本発明の配合物を投与することにより痛みを低減することを意味する。具体的には、配合物は、ヒト及び動物における急性疼痛状態、例えば、片頭痛を含む頭痛、外傷、月経困難症(dysmenorrhoea)、腎又は胆石疝痛、術後疼痛、痛風、関節炎、癌性疼痛、筋骨格系疼痛、腰痛、線維筋痛、及び伝染病源での痛みの治療において適している。確かに、低投薬量のジクロフェナクには、抗炎症活性がほとんどないか又は全くなく、従って、伝染病源での痛みの治療において、それは、鎮痛を達成するが、伝染病源に対する免疫反応における作用がほとんどない。以下に例示する具体的な実施態様においては、配合物は、1以上の第3臼歯の外

科的摘出に起因する手術後の歯痛を治療するのに効果的である。また、特定の作用機構により束縛されることを意図する訳ではないが、本発明の配合物を予防的に使用して、手術中及び手術後のプロスタグランジンの形成を防止し、次いで、手術直後の痛みを低減することができる。更に、本発明の配合物を使用して、核内転写因子、例えば、 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ を調節することができ、又はイオンチャンネル活性を調節することができる（例えば、Ocana, Maria et al., Potassium Channels and Pain: Present Realities and Future Opportunities, 500 Eur. J. Pharm. 203 (2004)参照）。

【実施例】

【0012】

本発明は、本発明の典型例として提供され、及び制限を目的としていない以下の実施例を参照することにより一層理解されるであろう。 10

実施例1：投与量をベースとする、患者にもたらされた鎮痛の分析

336患者、7治療選択肢(treatment arm)、ランダム化、二重盲検、単回投与、及びブラシーボ-及びコンパレータ制御、パラレル群の研究を行った。患者をランダムに分けて、（これ以降“DIC”と称する）ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンで溶解したジクロフェナクナトリウム、ケトラクトロメタミン、又はブラシーボのいずれかを単回投与した。

ボーラスIV注射溶液2mlを、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンでのジクロフェナクナトリウムの溶解により製造した。配合物力価は以下のとおりであった：

【0013】

配合物：ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンで溶解したジクロフェナクナトリウム

力価：75mg、37.5mg、18.75mg、9.4mg及び3.75mg

投薬形態(dosage)：ボーラスIV注射（15秒以上）

バッチ番号：063004(PPS04010)

製造業者：プレシジョン・ファーマ(Precision Pharma)によりジャベリン(Javelin)用に製造

貯蔵条件：室温

能動制御／コンパレータ：

配合物：ケトラクトロメタミン

力価：30mg

投薬形態：ボーラスIV注射（15秒以上）

バッチ番号：21-430-DK

製造業者：アボット・ラブス(Abbott Labs)

貯蔵条件：室温

【0014】

痛みの評価は、各患者により、ベースライン（0時間：視覚アナログ尺度(VAS)及び分類別の疼痛強度のみ）で、研究薬の投与後、5、15、30及び45分で、及び1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12及び24時間で、及び救急薬の最初の投与直前に行われた。各後投与時間(post-dose time period)で、疼痛強度（分類別及びVAS）及び鎮痛（分類別及びVAS）のレベルは、各患者により評価された。患者に、また、2つのストップウォッチを与えて、知覚できる及び有意な鎮痛を計測した。 40

投与反応の存在を、ステップ-ダウン試験手順で試験した。全鎮痛(TOTPAR)、ピーク鎮痛、疼痛強度差(SPID)、疼痛強度差における合計ピーク低減(SPRID)、及び患者の全体的評価を、因子としての治療、センター、及びベースラインの分類別疼痛強度での分散分析(ANOVA)で分析した。相互作用の可能性を研究した。DIC群とブラシーボ及びケトラクト群との比較をダネット検定により行った。順序付けられたDIC投与量レベルについての直線的投与反応の存在を、TOTPAR、SPID及びSPRIDについての直交対比により試験した。TOTPAR、SPID及びSPRIDに 50

ついでに個々のD I C投与量レベル対プラシーボの試験を、チューキー、シミネラ及びハイゼのステップ・ダウン試験手順により行った。平均、標準偏差及びサンプルサイズを、各治療群について表した。有意なp値(0.05以下のもの)を、手順の各工程について表した。有意でないp値は、3つのダッシュ記号で表した。知覚できる軽減が得られるまでの時間及び有意な軽減が得られるまでの時間を、生存時間分析技術により分析した。これらの変化は、所見の数、平均、標準偏差、メジアン及び範囲について概要した。ログランク検定を行って、生存分布に関して治療を比較した。各治療群について事象までのメジアン時間を、 Kaplan-Meier 積極限推定量により推定した。事象までの各推定メジアン時間についての95%信頼区間を計算した。

研究結果は、強度に陽性で、新規なものであり及びジクロフェナクについての先行経験からは予想することができないものであった。投与量は、現在推奨される最小有効投与量の1 mg/kg (50mgの即時放出又は100mgの経口的な持続放出又は75mgの筋肉又は静脈注射)をベースとして選択した。これらの量をベースとして、試験条件を、十分な投与量(75mg)、半分の投与量(37.5mg)、おそらくは有効な投与量(18.75mg)及び2つのプラシーボ投与量(9.75及び3.4mg)とした。結果は以下の通りであった：

【0015】

表1：TOTPAR (0～6時間で評価した鎮痛VAS 0～100mmの合計)

治療群	結果	%最大効果
プラシーボ	62.8 (SEM 9)	17%
DIC 3.75 mg	134.1 (SEM 8)	38%
DIC 9.4 mg	237.6 (SEM 15)	68%
DIC 18.75 mg	284.4 (SEM 21)	82%
DIC 37.5 mg	348.2 (SEM 30)	100%
DIC 75 mg	346.3 (SEM 27)	100%
ケトロラク	400.3 (SEM 36)	100%

投与された配合物力価をベースとする、患者に与えられた鎮痛の対応するグラフ表示についての図1を参照されたい。

【0016】

実施例2：より低い投与量のジクロフェナクでの鎮痛に関する薬効及び持続期間の分析

これを更に研究するために、同一の研究における投与量持続期間関係を、単回投与相における再投薬までのメジアン時間を用いて試験した。実施例1における研究結果を利用して、鎮痛に関する薬効及び持続期間を十分に分析した。D I Cの最低I V投与量(3.75mg)は、最大投与量の効果の38%をもたらし、及び次に最も低い投与量(9.4mg)は、最大推定効果の68%をもたらしたが、これらの双方は、それぞれ、現在推奨される最小有効投与量(1mg/kg)の5%及び12%であるにもかかわらずに該効果をもたらした。図2は、研究において観察されたピーク鎮痛についての投与量反応の図解を含む。

図3は、単回投与相における再投薬までのメジアン時間を用いて試験した投与量持続期間関係を示す。ピーク鎮痛反応は、約80%の鎮痛が除去され、歯痛に関して、4～8ミリグラムのジクロフェナクの投与で50%の反応を伴っていた。同様のピーク鎮痛反応が、30ミリグラムのケトロラクで観察された。投与量反応曲線の形状を考慮すると、D I C配合物のより低い投与量により、現在確立されているジクロフェナク投与量75ミリグラムと同一の結果が達成されることが明らかである。

結果は、約20ミリグラム(18ミリグラム)より高い全ての投与量について、6時間の効果持続期間を示す。

大抵の薬剤について、推奨される投与量をはるかに下回る投与量での有意な活性結果は、高い治療インデックス(有効量及び中毒量の間の幅広い範囲)のために重要性がほとんどない。その逆も非経口N S A I Dについて正しく；これらの薬剤の投与量を上昇させることにより、毒性の危険性の上昇のために、それらの有用性が容易に損なわれることが当該技術分野において確立されている。

10

20

30

40

50

【0017】

従って、新規ジクロフェナク配合物により、通常の投与量の5～12%で、所望の治療効果の38～68%を得ることができるとの結果は、顕著なものであり及び予期せぬものである。このことから、新規配合物で可能となる高く早い血中濃度(high early blood level)により、もたらされる毒性の危険性が低い、より低い一日あたりの総投与量が可能となる可能性がもたらされる。

この結果により、現在のジクロフェナク投与量(75～200mg/日)より低い一日あたりの投与量(25～75mg/日)での薬効が証明され、及びより低い毒性の予想をもたらす、より良好な投与量パラダイム(Q12時間未満)が期待される。この研究から得られるデータによるより低い毒性の証明は、知られる投与量及び毒性の関係をベースとして示唆的なものである。

ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンにより認められる新規ジクロフェナク配合物が、現在推奨されるジクロフェナク投与量の50%、25%、12.5%及び5%での単回投与薬効の証拠を提供することが示された。これは、配合物についての、知られるヒト薬物動態学的結果との組み合わせで、薬物暴露の程度及び時間の低減により毒性の危険性がより低いと予想される、このNSAIDの一日あたりの総投与量の低減を支持する。

本発明は、本件明細書に記載の特定の実施態様により範囲は制限されないべきである。実際、本件明細書において記載されるものに加えて、本発明の種々の変更が、先の記載及び添付図面から、当該技術分野における当業者に明らかとなるであろう。そのような変更は、添付するクレームの範囲内にあることが意図される。

特許、特許出願の刊行物の製品に関する文書及びプロトコールは、本件出願の至るところに記載され、それらの開示内容は、全ての目的でそれらの全体が参考文献として本件明細書に組み込まれるものとする。

【0018】

本発明の態様として、例えば以下のものがある。

1. (a) 鎮痛をもたらすのに有効な単位投与量のジクロフェナク化合物；及び(b) β-シクロデキストリン化合物を含み、ジクロフェナク化合物の投与量が10mg未満である、痛みを治療するための医薬組成物。
2. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナク塩である上記1に記載の医薬組成物。
3. ジクロフェナク塩が、ジクロフェナクナトリウムである上記2に記載の医薬組成物。
4. シクロデキストリン化合物が、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンである上記1に記載の医薬組成物。
5. 更に、安定化剤を含む上記1に記載の医薬組成物。
6. 安定化剤が、モノチオグリセロールである上記5に記載の医薬組成物。
7. ジクロフェナク化合物の投与量が9.4mgである上記1に記載の医薬組成物。
8. ジクロフェナク化合物の投与量が5mg (+/-20%) 未満である上記1に記載の医薬組成物。
9. ジクロフェナク化合物の投与量が3.75mg (+/-20%) である上記8に記載の医薬組成物。

【0019】

10. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための上記1に記載の医薬組成物の製造のためのジクロフェナク化合物及びβ-シクロデキストリン化合物の使用。
11. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記10に記載の使用。
12. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための上記8に記載の医薬組成物の製造のためのジクロフェナク化合物及びβ-シクロデキストリン化合物の使用。
13. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記12に記載の使用。
14. 医薬組成物が静脈内投与されるものである上記11に記載の使用。
15. 医薬組成物が静脈内投与されるものである上記13に記載の使用。

【0020】

16. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための医薬組成物の製造のためのジクロフェナク化合物及びβ-シクロデキストリン化合物の使用であって、前記医薬組成物が、

(a) 鎮痛をもたらすのに有効な投与量のジクロフェナク化合物；及び

(b) β-シクロデキストリン化合物

を含み、ジクロフェナク化合物の投与量が、

(i) 75mg未満であり、かつ

(ii) β-シクロデキストリン化合物とともに投与されなかった場合よりも、哺乳類においてより早い作用発現をもたらすものである、
前記使用。

10

17. 前記医薬組成物中のジクロフェナク化合物の投与量が、投与後6時間の100mm視覚アナログ尺度に基づく全鎮痛(TOTPAR)の値227.04~415.56をもたらすのに十分なものである上記16に記載の使用。

18. 前記医薬組成物中のジクロフェナク化合物の投与量が、投与後6時間の100mm視覚アナログ尺度に基づく全鎮痛(TOTPAR)の値227.04~415.56の70~100%をもたらすのに十分なものである上記16に記載の使用。

19. 前記医薬組成物中のジクロフェナク化合物の投与量が、投与後6時間の100mm視覚アナログ尺度に基づく全鎮痛(TOTPAR)の値227.04~415.56の40~70%をもたらすのに十分なものである上記16に記載の使用。

20. 前記医薬組成物中のジクロフェナク化合物の投与量が、75mgのジクロフェナク化合物がβ-シクロデキストリン化合物とともに哺乳類に非経口投与された場合と同一の鎮痛持続期間を有するものである上記16に記載の使用。

20

21. 前記医薬組成物中のジクロフェナク化合物の投与量が、75mgのジクロフェナク化合物がβ-シクロデキストリン化合物とともに哺乳類に非経口投与された場合の約2/3~1倍の鎮痛持続期間を有するものである上記16に記載の使用。

【0021】

22. 前記医薬組成物中のジクロフェナク化合物の投与量が、75mgのジクロフェナク化合物がβ-シクロデキストリン化合物とともに哺乳類に非経口投与された場合の約1/3~約2/3倍の鎮痛持続期間を有するものである上記16に記載の使用。

23. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための医薬組成物の製造のためのジクロフェナク化合物及びβ-シクロデキストリン化合物の使用であって、前記医薬組成物が、

30

(a) 37.5mg(+/-20%)以下のジクロフェナク化合物を含む投与量；及び

(b) β-シクロデキストリン化合物

を含み、

(i) 前記医薬組成物の投与が、少なくとも134.1という投与後6時間の100mm視覚アナログ尺度に基づく全鎮痛(TOTPAR)の値をもたらすのに十分なものであり、かつ

(ii) 前記医薬組成物中のジクロフェナク化合物が、β-シクロデキストリン化合物とともに投与されなかった場合よりも哺乳類においてより早い作用発現をもたらすものである、

前記使用。

40

24. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記23に記載の使用。

25. 医薬組成物が静脈内投与されるものである上記23に記載の使用。

26. 医薬組成物が、75mgのジクロフェナク化合物がβ-シクロデキストリン化合物とともに哺乳類に非経口投与された場合にもたらされるのと同レベルの%最大全鎮痛(TOTPAR)をもたらすものである、上記23に記載の使用。

【0022】

27. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための医薬組成物の製造のためのジクロフェナク化合物及びβ-シクロデキストリン化合物の使用であって、前記医薬組成物が、

(a) 37.5mg(+/-20%)以下のジクロフェナク化合物を含む投与量；及び

50

(b) β -シクロデキストリン化合物
を含み、

(i) 前記医薬組成物の投与が、75mgのジクロフェナク化合物が β -シクロデキストリン化合物とともに哺乳類に非経口投与された場合にもたらされるのと同レベルの、投与後6時間の100mm視覚アナログ尺度に基づく%最大全鎮痛(TOTPAR)をもたらすのに十分なものであり、かつ

(ii) 前記医薬組成物中のジクロフェナク化合物が、 β -シクロデキストリン化合物とともに投与されなかった場合よりも哺乳類においてより早い作用発現をもたらすものである、
前記使用。

10

28. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記27に記載の使用。

29. 医薬組成物が静脈内投与されるものである上記27に記載の使用。

【0023】

30. 痛みを治療するための医薬組成物であって、

(a) 37.5mg (+/-20%) 以下のジクロフェナク化合物；及び

(b) β -シクロデキストリン化合物

を含み、哺乳類に非経口投与されると、

(i) 該医薬組成物は、少なくとも134.1という投与後6時間の100mm視覚アナログ尺度に基づく全鎮痛(TOTPAR)の値をもたらすのに十分なものであり、かつ

20

(ii) 該医薬組成物中のジクロフェナク化合物が、 β -シクロデキストリン化合物とともに投与されなかった場合よりも哺乳類においてより早い作用発現をもたらすものである、

前記医薬組成物。

31. 75mgのジクロフェナク化合物が β -シクロデキストリン化合物とともに哺乳類に非経口投与された場合にもたらされるのと同レベルの%最大全鎮痛(TOTPAR)をもたらすものである、上記30に記載の医薬組成物。

32. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記30に記載の医薬組成物。

33. シクロデキストリン化合物が、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである上記30に記載の医薬組成物。

30

34. 更に、安定化剤を含む上記30に記載の医薬組成物。

【0024】

35. 痛みを治療するための医薬組成物であって、

(a) 37.5mg (+/-20%) 以下のジクロフェナク化合物を含む投与量；及び

(b) β -シクロデキストリン化合物

を含み、哺乳類に投与されると、

(i) 該医薬組成物は、75mgのジクロフェナク化合物が β -シクロデキストリン化合物とともに哺乳類に非経口投与された場合にもたらされるのと同レベルの、投与後6時間の100mm視覚アナログ尺度に基づく%最大全鎮痛(TOTPAR)をもたらすのに十分なものであり、かつ

40

(ii) 該医薬組成物中のジクロフェナク化合物が、 β -シクロデキストリン化合物とともに投与されなかった場合よりも哺乳類においてより早い作用発現をもたらすものである、

前記医薬組成物。

36. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記35に記載の医薬組成物。

37. シクロデキストリン化合物が、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである上記35に記載の医薬組成物。

38. 更に、安定化剤を含む上記35に記載の医薬組成物。

50

39. ジクロフェナク化合物の投与量が、18.75mg (+/-20%) である、上記23に記載の使用。

40. ジクロフェナク化合物の投与量が、37.5mg (+/-20%) である、上記23に記載の使用。

41. ジクロフェナク化合物の投与量が、18.75mg (+/-20%) である、上記27に記載の使用。

42. ジクロフェナク化合物の投与量が、18.75mg (+/-20%) である、上記30に記載の医薬組成物。

43. ジクロフェナク化合物の投与量が、37.5mg (+/-20%) である、上記30に記載の医薬組成物。

44. ジクロフェナク化合物の投与量が、18.75mg (+/-20%) である、上記35に記載の医薬組成物。

45. 該医薬組成物中のジクロフェナク化合物が、 β -シクロデキストリン化合物とともに投与されなかった場合よりも哺乳類においてより早い作用発現をもたらすものである、上記1に記載の医薬組成物。

【0025】

1-2. (a) 鎮痛をもたらすのに有効な単位投与量のジクロフェナク化合物；及び (b) β -シクロデキストリン化合物を含み、ジクロフェナク化合物の投与量が10mg未満である医薬組成物。

2-2. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナク塩である上記1-2に記載の医薬組成物。

3-2. ジクロフェナク塩が、ジクロフェナクナトリウムである上記2-2に記載の医薬組成物。

4-2. シクロデキストリン化合物が、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである上記1-2に記載の医薬組成物。

5-2. 更に、安定化剤を含む上記1-2に記載の医薬組成物。

6-2. 安定化剤が、モノチオグリセロールである上記5-2に記載の医薬組成物。

7-2. ジクロフェナクの投与量が約9.4mgである上記1-2に記載の医薬組成物。

8-2. ジクロフェナクの投与量が約5mg未満である上記1-2に記載の医薬組成物。

9-2. ジクロフェナクの投与量が約3.75mgである上記8-2に記載の医薬組成物。

【0026】

10-2. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療する方法であって、上記1-2に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

11-2. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記10-2に記載の方法。

12-2. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療する方法であって、上記8-2に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

13-2. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記12-2に記載の方法。

14-2. 医薬組成物を静脈内投与する上記11-2に記載の方法。

15-2. 医薬組成物を静脈内投与する上記13-2に記載の方法。

16-2. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療する方法であって、(a) 鎮痛をもたらすのに有効な投薬量のジクロフェナク化合物；及び (b) β -シクロデキストリン化合物を含み、ジクロフェナク化合物の投薬量が、一日あたり約1.3mg/kg未満である医薬組成物を投与することを含む方法。

17-2. ジクロフェナクの投薬量が、一日あたり0.65mg/kg未満である上記16-2に記載の方法。

18-2. ジクロフェナクの投薬量が、一日あたり0.33mg/kg未満である上記17-2に記載の方法。

19-2. ジクロフェナクの投薬量が、一日あたり0.165mg/kg未満である上記18-2に

10

20

30

40

50

記載の方法。

20-2. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記16-2に記載の方法。

21-2. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療する方法であって、(a) 鎮痛をもたらすのに有効な投薬量のジクロフェナク化合物；及び(b) β -シクロデキストリン化合物を含み、ジクロフェナク化合物の投薬量が、投与ルートについての最小承認投与量未満である医薬組成物を投与することを含む方法。

22-2. ジクロフェナク化合物の投与量が、最小承認投与量と同一の鎮痛薬効をもたらすものである上記21-2に記載の方法。

23-2. ジクロフェナク化合物の投与量が、最小承認投与量の約70～約100%の鎮痛薬効をもたらすものである上記21-2に記載の方法。

24-2. ジクロフェナク化合物の投与量が、最小承認投与量の約40～約70%の鎮痛薬効をもたらすものである上記21-2に記載の方法。

25-2. ジクロフェナク化合物の投与量が、最小承認投与量と同一の鎮痛持続期間を有するものである上記21-2に記載の方法。

26-2. ジクロフェナク化合物の投与量が、最小承認投与量の約2/3～1倍の鎮痛持続期間を有するものである上記21-2に記載の方法。

27-2. ジクロフェナク化合物の投与量が、最小承認投与量の約1/3～約2/3倍の鎮痛持続期間を有するものである上記21-2に記載の方法。

【0027】

1-3. (a) 鎮痛をもたらすのに有効な単位投与量のジクロフェナク化合物；及び(b) β -シクロデキストリン化合物を含み、ジクロフェナク化合物の投与量が10mg未満である医薬組成物。

2-3. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナク塩である上記1-3に記載の医薬組成物。

3-3. ジクロフェナク塩が、ジクロフェナクナトリウムである上記2-3に記載の医薬組成物。

4-3. シクロデキストリン化合物が、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである上記1-3に記載の医薬組成物。

5-3. 更に、安定化剤を含む上記1-3に記載の医薬組成物。

6-3. 安定化剤が、モノチオグリセロールである上記5-3に記載の医薬組成物。

7-3. ジクロフェナクの投与量が約9.4mgである上記1-3に記載の医薬組成物。

8-3. ジクロフェナクの投与量が約5mg未満である上記1-3に記載の医薬組成物。

9-3. ジクロフェナクの投与量が約3.75mgである上記8-3に記載の医薬組成物。

【0028】

10-3. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための上記1-3に記載の医薬組成物の製造のためのジクロフェナク化合物及び β -シクロデキストリン化合物の使用。

11-3. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記10-3に記載の使用。

12-3. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための上記8-3に記載の医薬組成物の製造のためのジクロフェナク化合物及び β -シクロデキストリン化合物の使用。

13-3. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記12-3に記載の使用。

14-3. 医薬組成物を静脈内投与する上記11-3に記載の使用。

15-3. 医薬組成物を静脈内投与する上記13-3に記載の使用。

【0029】

16-3. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための医薬組成物の製造のためのジクロフェナク化合物及び β -シクロデキストリン化合物の使用であって、前記医薬組成物が、(a) 鎮痛をもたらすのに有効な投薬量のジクロフェナク化合物；及び(b) β -シクロデキストリン化合物を含み、ジクロフェナク化合物の投薬量が、一日あたり約1.3mg/kg未満

10

20

30

40

50

である使用。

17-3. ジクロフェナクの投薬量が、一日あたり0.65mg/kg未満である上記16-3に記載の使用。

18-3. ジクロフェナクの投薬量が、一日あたり0.33mg/kg未満である上記17-3に記載の使用。

19-3. ジクロフェナクの投薬量が、一日あたり0.165mg/kg未満である上記18-3に記載の使用。

20-3. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記16-3に記載の使用。

【0030】

21-3. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための医薬組成物の製造のためのジクロフェナク化合物及びβ-シクロデキストリン化合物の使用であって、前記医薬組成物が、(a) 鎮痛をもたらすのに有効な投薬量のジクロフェナク化合物；及び(b) β-シクロデキストリン化合物を含み、ジクロフェナク化合物の投薬量が、投与ルートについての最小承認投与量未満である使用。

22-3. ジクロフェナク化合物の投与量が、最小承認投与量と同一の鎮痛薬効をもたらすものである上記21-3に記載の使用。

23-3. ジクロフェナク化合物の投与量が、最小承認投与量の約70～約100%の鎮痛薬効をもたらすものである上記21-3に記載の使用。

24-3. ジクロフェナク化合物の投与量が、最小承認投与量の約40～約70%の鎮痛薬効をもたらすものである上記21-3に記載の使用。

25-3. ジクロフェナク化合物の投与量が、最小承認投与量と同一の鎮痛持続期間を有するものである上記21-3に記載の使用。

26-3. ジクロフェナク化合物の投与量が、最小承認投与量の約2/3～1倍の鎮痛持続期間を有するものである上記21-3に記載の使用。

27-3. ジクロフェナク化合物の投与量が、最小承認投与量の約1/3～約2/3倍の鎮痛持続期間を有するものである上記21-3に記載の使用。

【0031】

1-4. (a) 鎮痛をもたらすのに有効な単位投与量のジクロフェナク化合物；及び(b) β-シクロデキストリン化合物を含み、前記ジクロフェナク化合物の単位投与量が9.4mg以下である、痛みを治療するための医薬組成物。

2-4. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナク塩である上記1-4に記載の医薬組成物。

3-4. ジクロフェナク塩が、ジクロフェナクナトリウムである上記2-4に記載の医薬組成物。

4-4. シクロデキストリン化合物が、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンである上記1-4に記載の医薬組成物。

5-4. 更に、安定化剤を含む上記1-4に記載の医薬組成物。

6-4. 安定化剤が、モノチオグリセロールである上記5-4に記載の医薬組成物。

7-4. ジクロフェナク化合物の単位投与量が9.4mgである上記1-4に記載の医薬組成物。

8-4. ジクロフェナク化合物の単位投与量が5mg (+/-20%) 未満である上記1-4に記載の医薬組成物。

9-4. ジクロフェナク化合物の単位投与量が3.75mg (+/-20%) である上記8-4に記載の医薬組成物。

10-4. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための上記1-4に記載の医薬組成物の製造のためのジクロフェナク化合物及びβ-シクロデキストリン化合物の使用。

11-4. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記10-4に記載の使用。

12-4. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための上記8-4に記載の医薬組成物の製

10

20

30

40

50

造のためのジクロフェナク化合物及び β -シクロデキストリン化合物の使用。

13-4. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記12-4に記載の使用。

14-4. 医薬組成物が静脈内投与されるものである上記11-4に記載の使用。

15-4. 医薬組成物が静脈内投与されるものである上記13-4に記載の使用。

【0032】

16-4. 痛みを治療するための医薬組成物であって、

(a) 18.75mg~37.5mgのジクロフェナク化合物；及び

(b) β -シクロデキストリン化合物

を含み、該医薬組成物は、75mgのジクロフェナク化合物が β -シクロデキストリン化合物とともに哺乳類に非経口投与された場合にもたらされる、投与後6時間の100mm視覚アナログ尺度に基づく%最大全鎮痛の少なくとも82%をもたらすものである、前記医薬組成物。

17-4. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記16-4に記載の医薬組成物。

18-4. シクロデキストリン化合物が、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである上記16-4に記載の医薬組成物。

19-4. 更に、安定化剤を含む上記16-4に記載の医薬組成物。

20-4. ジクロフェナク化合物の投与量が、18.75mgである、上記16-4に記載の医薬組成物。

21-4. 鎮痛を必要とする哺乳類を治療するための上記16-4に記載の医薬組成物の製造のためのジクロフェナク化合物及び β -シクロデキストリン化合物の使用。

22-4. ジクロフェナク化合物が、ジクロフェナクナトリウムである上記21-4に記載の使用。

23-4. 医薬組成物が静脈内投与されるものである上記21-4に記載の使用。

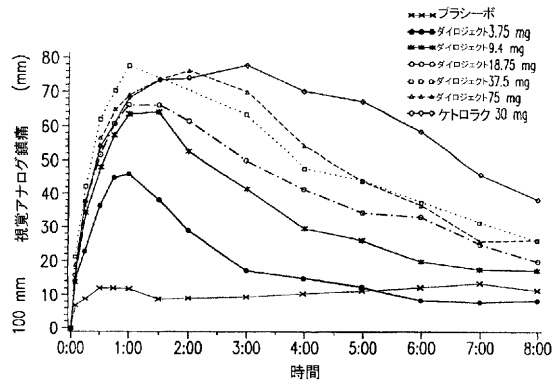
24-4. ジクロフェナク化合物の投与量が、18.75mgである、上記21-4に記載の使用。

25-4. ジクロフェナク化合物の投与量が、37.5mgである、上記21-4に記載の使用。

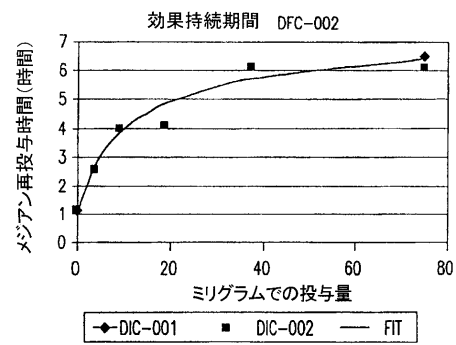
10

20

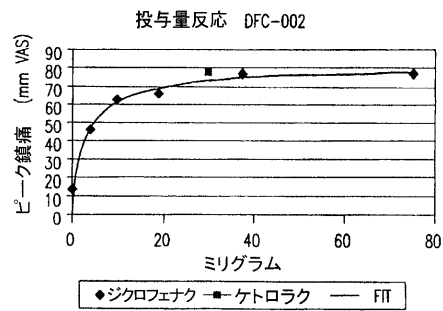
【図 1】



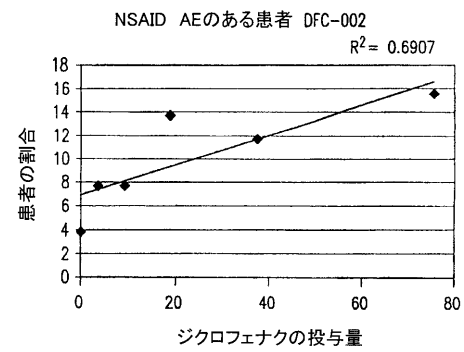
【図 3】



【図 2】



【図 4】



フロントページの続き

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 ライト カーティス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01966 ロックポート サミット アベニュー 21

(72)発明者 カー ダニエル ビー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02467 チェスナット ヒル ハモンド ストリート
935

(72)発明者 マーメルスタイン フレッド エイチ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02468 ニュートン ポールソン ロード 145

Fターム(参考) 4C076 AA11 BB13 CC04 DD55 EE39 FF63 FF70

4C206 AA01 AA02 FA31 MA37 MA86 NA05 ZB11