

(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2005-535644
(P2005-535644A)**

(43) 公表日 平成17年11月24日(2005.11.24)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 31/42
A61K 9/08
A61K 47/04
A61K 47/10
A61K 47/16

F 1

A 61 K 31/42
A 61 K 9/08
A 61 K 47/04
A 61 K 47/10
A 61 K 47/16

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-518239 (P2004-518239)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月18日 (2003.6.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年2月28日 (2005.2.28)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2003/021028
 (87) 國際公開番号 WO2004/002533
 (87) 國際公開日 平成16年1月8日 (2004.1.8)
 (31) 優先権主張番号 60/391,714
 (32) 優先日 平成14年6月26日 (2002.6.26)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 303050964
 ファルマシア コーポレイション
 アメリカ合衆国、ミズーリ 63017-
 1732, チェスター・フィールド、チエス
 ター・フィールド パークウェイ ウエスト
 700
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敏
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定な非経口パレコキシブ液体製剤

(57) 【要約】

非経口的に送達可能な医薬組成物が、1以上 の非水性の溶解剤を含む液体溶媒中に溶解した及び / 又は可溶化された形態の水溶性パレコキシブ塩を含む。パレコキシブの変換により形成されたバルデコキシブが、上記非水性の溶解剤によって可溶化され、該溶解剤はそのような変換に関して実質的に不活性である。上記組成物は、パレコキシブ遊離酸の沈殿を阻害するためのパレコキシブ塩安定化手段を有する。上記組成物は、貯蔵において安定であり、COX-2 を介する状態又は障害を治療するための非経口投与に好適である。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

パレコキシブ成分を水溶解性のパレコキシブ塩の形態で含む、経口的に送達可能な医薬組成物であって、前記パレコキシブ成分が、以下の：

(a) 水成分、

(b) パレコキシブの変換により形成するバルデコキシブを可溶化するために有効な非水性溶解剤成分であって、実質的にそのような変換に関して不活性である、前記非水性溶解剤成分、及び、

(c) パレコキシブ遊離酸の沈殿を阻害するために有効な、パレコキシブ塩安定剤成分、
、
を含む液体溶媒中に溶解及び／又は可溶化された形態であり；ここで、前記非水性溶解剤成分及びパレコキシブ塩安定剤成分が同じであるか又は異なり；ここで、55に保持された密閉容器中の14日間の上記組成物の貯蔵後に、パレコキシブが、パレコキシブ遊離酸当量として表して、上記組成物中のパレコキシブ及びバルデコキシブの総量の少なくとも約95%を構成する、前記医薬組成物。

【請求項 2】

上記パレコキシブ塩がパレコキシブナトリウムである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

上記パレコキシブ成分が、パレコキシブ遊離酸当量として表して、上記組成物の約1～約400mg/mlの量で存在する、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項 4】

上記パレコキシブ成分が、パレコキシブ遊離酸当量として表して、上記組成物の約10～約50mg/mlの量で存在する、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項 5】

上記非水性溶解剤成分が、ポリエチレングリコール、エタノール及びジメチルアセトアミドからなる群から選ばれる1以上の溶解剤を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 6】

上記液体溶媒がポリエチレングリコールを含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 7】

上記ポリエチレングリコールが、上記液体溶媒の約20重量%～約80重量%の濃度である、請求項6に記載の組成物。

【請求項 8】

上記ポリエチレングリコールが約400～約800の平均分子量を有する、請求項6又は7に記載の組成物。

【請求項 9】

上記パレコキシブ塩安定剤成分が、pH緩衝剤、抗酸化剤、及び上記液体溶媒の約50重量%以上の濃度のポリエチレングリコールから成る群から選ばれる1以上の作用物質を含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 10】

上記パレコキシブ塩安定剤成分が、リン酸塩、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール、アスコルビン酸塩及びマレイイン酸塩緩衝剤からなる群から選ばれる1以上のpH緩衝剤を含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 11】

上記パレコキシブ塩安定剤成分が、ブチル化ヒドロキシアニソール、アスコルビン酸塩及びメチオニンから成る群から選ばれる1以上の抗酸化剤を含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 12】

上記パレコキシブ塩安定剤成分が、上記液体溶媒の約50重量%以上のポリエチレン

10

20

30

40

50

リコールを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

液体溶媒を含む経口的に送達可能な医薬組成物であって、ここで、上記液体溶媒が、パレコキシブ遊離酸当量で、上記組成物の約 10 ~ 約 50 mg/ml の量でその中に溶解及び／又は可溶化された水溶性のパレコキシブ塩を含み、ここで、上記液体溶媒が、以下の：

(a) 水；及び

(b) 上記液体溶媒の約 55 重量 % ~ 約 75 重量 % の量の、約 400 ~ 約 800 の平均分子量を有する、ポリエチレングリコール、
を含む、上記医薬組成物。

【請求項 14】

上記パレコキシブ塩が、パレコキシブ遊離酸当量で表して、上記組成物の約 40 mg/ml の量のパレコキシブナトリウムであり、そしてここで、上記液体溶媒が、約 600 の平均分子量のポリエチレングリコールを上記液体溶媒の約 65 重量 % の量で含む、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

密閉容器中の請求項 1 に記載の組成物を含む、製造品。

【請求項 16】

上記容器が、上記組成物によって占有された充填容積及び酸素の制限された微小大気によつて占有された上部空間容積を含む内部を有する、請求項 15 に記載の製造品。

【請求項 17】

上記上部空間容積が、約 5 % 以下の酸素圧を有する、請求項 16 に記載の製造品。

【請求項 18】

上記パレコキシブ塩が、さらに希釈せずに非経口投与するのに好適な濃度で存在する、請求項 15 に記載の製造品。

【請求項 19】

上記パレコキシブ塩が、1 ~ 約 30 単位用量に相当する量で存在する、請求項 15 に記載の製造品。

【請求項 20】

上記パレコキシブ塩が単一の単位用量に相当する量で存在する、請求項 15 に記載の製造品。

【請求項 21】

COX-2阻害剤による治療の必要性が示される状態又は障害を有する対象の治療方法であつて、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物の治療的有効量を非経口的に投与することを含む、前記方法。

【請求項 22】

それを必要とする対象への経口投与によつて COX-2 を介する状態又は障害を治療するための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、選択的シクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) 阻害薬であるパレコキシブ、特別にはパレコキシブの薬学的に許容可能な塩、より特別にはパレコキシブナトリウムを含む、非経口的に送達可能な医薬組成物に関する。本発明はまた、そのような組成物の製造方法、そのような組成物を使用する治療方法、及び医薬品の製造におけるそのような組成物の使用にも関する。

【背景技術】

【0002】

非経口薬剤は、薬物、特別には鎮痛効果を有する薬物の利用可能な送達選択肢の備蓄の中で非常に重要な構成要素である。皮下、筋肉内及び静脈内注射を含む、投与の非経口経路は、広く多様な薬物について、特別な状況においては経口送達よりも非常に多くの利

10

20

30

40

50

益を提供する。例えば、薬物の非経口投与は、典型的には経口投与によって達成可能であるよりも短時間で血清中の薬物の治療的有効濃度を達成させる。これは、薬物が直接的に血流中に置かれる、静脈内注射については特に真実である。非経口投与はまた、薬物の血清濃度をより予測可能とする。なぜならば、代謝、食物への結合及び他の原因による胃腸管内での損失が排除されるからである。同様な理由により、非経口投与はしばしば用量の減少を許容する。非経口投与は一般的に、緊急の状況下の好ましい薬物送達方法であり、また、非協力的な、意識不明の、又は経口投与を受けることが不可能若しくはそれを望まない対象の治療においても有用である。

(0 0 0 3)

非経口薬物製剤が製造される場合、そのような製剤がすぐに使用可能、すなわち、（再構成可能な製剤とは対照的に）使用直前の希釀又は混合を必要としないもの、であることが患者の便宜及び安全の立場から好ましい。すぐに使用可能で希釀可能な非経口液体製剤はまた、高価な凍結乾燥及び／又は類似の製造ステップを回避することによって、製造の立場からも有利である。

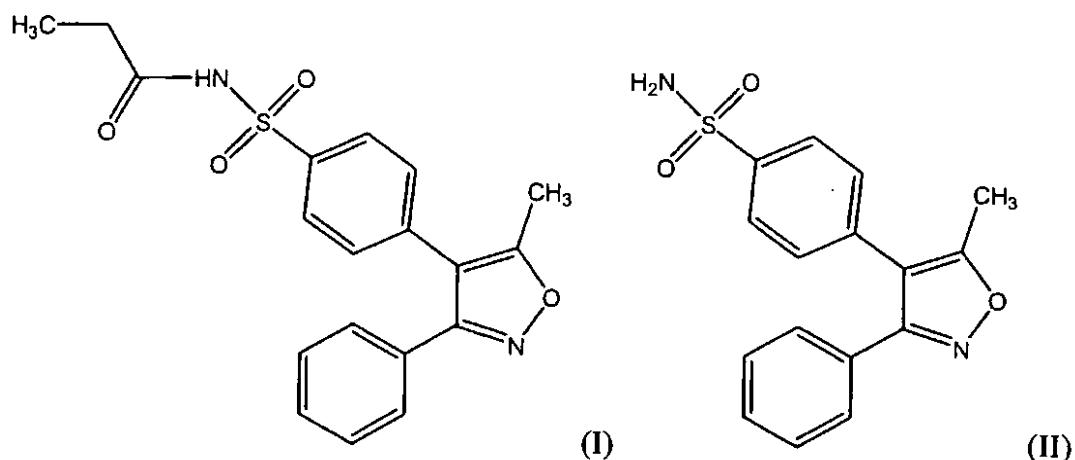
[0 0 0 4]

Talleyらに与えられた米国特許第5,932,598号は、本明細書中でパレコキシブ(1)とも呼ばれるN-[[4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)フェニル]スルホニル]プロパナミド及びその塩、例えば本明細書中でパレコキシブナトリウムと呼ばれるナトリウム塩を含む選択的COX-2阻害薬の水溶性プロドラッグのクラスを開示する。パレコキシブナトリウムは、最近、ファルマシア社(Pharmacia Corp.)によって、とりわけ、術後痛などの急性の痛みのために開発中である。

[0 0 0 5]

対象への投与に統いて、実質的に水溶性の選択的COX-2阻害薬であるバルデコキシブに変換するところのパレコキシブ自体は、COX-1及びCOX-2のいずれに対してもインピトロで弱い阻害活性を示す一方、バルデコキシブ(II)は、COX-2に対しては強い阻害活性を有するが、COX-1の弱い阻害剤である。

【化 1】



(0 0 0 6)

バルデコキシブは非常に水溶性が低いため（約 $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ ）、それはすぐに使用可能な非経口製品としての製剤には特によく適したものではない。対照的に、パレコキシブ、特別にはパレコキシブナトリウムのような塩、の高い水溶性によって、パレコキシブは液体製剤として推薦されてきた。Talley et al. (2000), *J. Med. Chem.* 43:1661-1663を参照のこと。不運なことに、パレコキシブナトリウムをすぐに使用可能な注射用溶液として製剤する試みは、パレコキシブナトリウムが、水性の溶液中にあり且つ特にある賦形剤の存在する場合には、不安定であって、比較的不溶性で今度は溶液から沈殿して多くの形態の非

経口投与に適さない製剤を生じるバルデコキシブへの変換を行うことから、これまで複雑なものであった。

【0007】

この問題に対する一つの可能な解決は、投与の直前に液体ビヒカルと混合される、再構成可能なパレコキシブ乾燥製剤を提供することである。しかしながら、多くの状況において、液体製剤、より特別には上記のようなすぐに使用可能な製剤を提供することが特別に有益である。

【0008】

パレコキシブ又は薬学的に許容可能なその塩の非経口的に送達可能な液体製剤、特別にはすぐに使用可能であって、室温での貯蔵に安定な製剤が製造されたことができた場合、COX-2により仲介される状態及び障害の治療が顕著に進歩するであろう。これは、痛みに特徴を有するか又は痛みを伴うような、特別には痛みからの解放が急速に開始することが望ましい状態及び障害（例えば、偏頭痛及び他の形態の急性及び／又は激しい痛み）については、特に真実であろう。

【発明の開示】

【0009】

発明の要約

1の側面において、本発明は、水溶性のパレコキシブ塩の形態でパレコキシブを含む、非経口的に送達可能な医薬組成物を提供する。該パレコキシブ塩は、水及び1以上の非水性の溶解剤を含む、液体溶媒中の溶解及び／又は可溶化された形態である。非水性溶解剤は、パレコキシブの変換によって形成するバルデコキシブを可溶化するのに有効であるが、組成物を55°で14日間閉じた容器中に貯蔵した上で、パレコキシブがパレコキシブ遊離酸当量で、組成物中のパレコキシブ及びバルデコキシブの総量の少なくとも約95%を構成するというように、そのような変換に関して実質的に不活性である。該組成物の重要な特徴は、パレコキシブ遊離酸の沈殿を阻害するための安定化手段を有するということである。

【0010】

他の側面においては、本発明は、水溶性パレコキシブ塩の形態でパレコキシブ成分を含む、非経口的に送達可能な医薬組成物を提供する。該パレコキシブ塩は、溶解及び／又は可溶化された形態で、以下の：

(a) 水成分；

(b) パレコキシブの変換によって形成したバルデコキシブを溶解するために有効な非水性溶解剤成分であって、実質的にそのような変換に関して不活性である、上記非水性溶解剤成分；

(c) パレコキシブ遊離酸の沈殿を阻害するために有効なパレコキシブ塩安定剤成分；を含む、液体溶媒中にある。非水性溶解剤成分及びパレコキシブ塩安定剤成分は、同じであるか又は異なることができる。ここでも、該組成物を55°で14日間閉じた容器中に貯蔵した後では、パレコキシブがパレコキシブ遊離酸当量で、組成物中のパレコキシブ及びバルデコキシブの総量の少なくとも約95%を構成する。

【0011】

なお別の側面においては、本発明は、そのような非経口的に送達可能な医薬組成物を含む、密閉容器中の製品を提供する。

【0012】

また、COX-2阻害薬による治療の必要性が示される状態又は障害を有する対象の治療方法が提供され、該方法は、本明細書に記載の組成物の治療的有効量を非経口投与すること；及び、それを必要とする患者に非経口投与することによってCOX-2により仲介される状態及び障害を治療するのに有用な医薬品の製造におけるそのような組成物の使用方法を含む。

【0013】

さらに、非経口的に送達可能な医薬組成物の製造方法が提供される。該方法は、以下の

10

20

30

40

50

:

(a) 水溶性のパレコキシブ塩の形態のパレコキシブ成分；
 (b) 水成分；
 (c) パレコキシブの変換によって形成するバルデコキシブを溶解するのに有効な非水性溶解剤成分であって、実質的にそのような変換に関して不活性である、上記非水性溶解剤成分；及び

(d) パレコキシブ遊離酸の沈殿を阻害するのに有効なパレコキシブ塩安定剤成分；
 を混合しながら、任意の順番で併合するステップを含む。非水性溶解剤成分及びパレコキシブ安定剤成分は、同じであるか又は異なることができる。水、非水性溶解剤及びパレコキシブ塩安定剤成分は混合されると、そこでパレコキシブ成分が溶解及び／又は可溶化される液体溶媒を形成する。該組成物を55 10 で14日間閉じた容器中に貯蔵した後では、パレコキシブがパレコキシブ遊離酸当量で、組成物中のパレコキシブ及びバルデコキシブの総量の少なくとも約95%を構成する。

【0014】

本発明の組成物は、投与の直前に混合及び／又は希釈することなく非経口的に送達される（すなわち、「すぐに使用可能」）のに好適なパレコキシブ濃度で提供されることができるが、そのような組成物は、室温及び冷蔵温度での貯蔵で驚くほど安定である。すぐに使用可能であるか又は投与の前の希釈を必要とするかにかかわらず、本発明の組成物は、高価で時間のかかる凍結乾燥ステップの必要性を回避する方法によって製造されることができる。本発明の他の特徴は部分的に明らかであり、部分的にこれ以降の本明細書において指摘されるであろう。 20

【0015】

発明の詳細な説明

パレコキシブ成分

本発明の組成物中の使用に好適な水溶性パレコキシブ塩は、例えば、上記の米国特許第5,932,598号に記載された方法を含む、それ自体知られたいずれかの方法によって製造されることができる。本明細書中の「水溶性のパレコキシブ塩」は、25 において、水中で約10mg/ml以上の溶解度を有するものである。好ましくは、上記塩は、25 において、水中で約50mg/ml、より好ましくは約100mg/ml以上の溶解度を有する。

【0016】

パレコキシブの薬学的に許容可能な塩は、金属塩及び有機塩を含む。好ましい金属塩は、好適なアルカリ金属(Ia群)塩及びアルカリ土類金属(IIa群)塩及び他の生理学的に許容可能な金属塩を含む。例えば、そのような塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から作られることができるが、これらに限定されない。好ましい有機塩は、限定されることなく、トロメタミン、ジエチルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)及びプロカインを含む、3級アミン及び4級アンモニウム塩から作られることができる。上で列挙した塩からの選択は、部分的に水への溶解性に基づくことができる。 30

【0017】

パレコキシブナトリウム及びパレコキシブカリウムは、特別に好ましいパレコキシブ塩である。本発明は、本明細書において特にパレコキシブナトリウムに関して記載されるが、他のいずれの薬学的に許容可能なパレコキシブ塩もパレコキシブナトリウムとともに、又はその代わりに使用可能であることは理解されるであろう。 40

【0018】

パレコキシブ塩、そして特別にはパレコキシブナトリウムの濃度、用量及び量が、本明細書においてmg/ml又は他の単位で示される場合、そのような濃度、用量及び量は前後関係において別に示されるか又は要求されない限り、パレコキシブ遊離酸当量(「f.a.e.」)としてあらわされることがさらに理解されるであろう。いずれかのパレコキシブ塩の等価の濃度、用量又は量への変換は、容易に計算可能である。 50

【0019】

同様に、パレコキシブ遊離酸当量として表されたバルデコキシブの量は、明記されたパレコキシブの遊離酸当量のバルデコキシブへの変換によって形成されたバルデコキシブの量である。

【0020】

組成物がさらに希釈することなく、非経口投与されることを意図される場合、パレコキシブ塩は、典型的には遊離酸当量で約200mg/ml以下、好ましくは約1～約100mg/ml、より好ましくは約1～約90mg/ml、そして最も好ましくは約10～約50mg/ml、例えば約20～約40mg/mlである。本発明の組成物が投与の前に希釈される場合、より高いパレコキシブ濃度、例えは約200～約400mg/ml、が使用可能である。

10

【0021】

本明細書中の「溶解及び／又は可溶化された形態の」という用語は、固体の形態、例えは液体溶媒中に懸濁又は他の方法で分散されたパレコキシブの塩又は遊離酸の固体微粒子、以外の形態で存在するパレコキシブの部分を意味する。典型的には、本明細書において「溶解及び／又は可溶化された形態の」として記載されるパレコキシブの部分は、液体溶媒中に分子又はイオンの形態で分散されたパレコキシブ塩を含む。

【0022】

本発明の組成物中に存在するパレコキシブの実質的にすべて、例えは、少なくとも約95%、好ましくは約98%は、溶解及び／又は可溶化された形態にある。最も好ましくは、固体微粒子形態のパレコキシブは検出可能な量ではない。

20

【0023】

液体溶媒

本発明の組成物は、その1の成分が水である液体溶媒を含む。液体溶媒はさらに、（その機能の全体が又は一部分が組成物の成分を溶解することであるか否かにかかわらず、本明細書中ではまとめて溶解剤と呼ばれる）少なくとも1の薬学的に許容可能な非水性の溶媒、共溶媒、及び／又は溶解剤を含む。以下に記載されるようなパレコキシブ塩安定剤成分を含む薬学的に許容可能な1以上のさらなる賦形剤もまた、所望により液体溶媒中に存在することができる。液体溶媒の成分は、タイプ及び量によって以下の：

(a) 組成物中に存在する実質的にすべてのパレコキシブ塩を溶解及び／又は可溶化し；

(b) 例えは、実質的に純粋な水の中のパレコキシブ塩の他の類似の溶液と比較して、パレコキシブからバルデコキシブへの変換を実質的に促進せず；及び

(c) パレコキシブの変換によって、組成物の貯蔵中に形成することのできるいずれかのバルデコキシブの可溶化若しくは溶解を容易化し及び／又は沈殿を阻害し；液体溶媒又はその成分によるバルデコキシブのそのような可溶化又は溶解は、本明細書において「再溶解」と呼ばれる、

となるように選択される。

30

【0024】

液体溶媒の水成分は一般的に、パレコキシブ塩の完全な溶解を確実にするが、該塩又はパレコキシブ遊離酸の沈殿が起こる点までパレコキシブ塩の溶解度を減少させない非水性溶解剤成分を選ぶことが重要である。上で指摘されたように、本明細書において有用な非水性溶解剤は、貯蔵中に形成する少量のバルデコキシブを溶解することができ、パレコキシブナトリウムからバルデコキシブへの変換に関して実質的に不活性である。この関係において、「実質的に不活性」とは、溶解剤を含む液体溶媒中に存在するパレコキシブナトリウムが、実質的に純粋な水又はpH8.1の10mMリン酸緩衝液中のパレコキシブナトリウムの溶液と比較して、バルデコキシブへの変換が同様であるか又は好ましくはより少ないものであることを意味する。そのような溶解剤は、試験Iにおいて例示的に選択することができる。

40

【0025】

試験I

50

A. 実質的に純粋な形態又は容積で約5%以下の水を含む、溶解剤候補が室温の容器中に置かれる。

B. 試験組成物を形成するために、容器に入れられた溶解剤に40mg/mlのパレコキシブ遊離酸当量のパレコキシブナトリウムが加えられる。

C. 試験組成物は、容器中、70°で3日間貯蔵される。

D. そのような貯蔵に続いて、試験組成物中に形成されたバルデコキシブの濃度が測定される。

E. 形成されたバルデコキシブの量が4mg/ml(約10%のパレコキシブの変換に等しい)以下である場合、該溶解剤候補は、本発明の組成物において使用されるのに好適であるとみなされる。

【0026】

ステップDで測定されたバルデコキシブの量は、好ましくは約2mg/ml以下、より好ましくは約1.2mg/ml以下である。

【0027】

液体溶媒中に存在することのできる好適な非水性溶解剤の非制限的な例は、ポリエチレングリコール(PEG)、エタノール、ジメチルアセトアミド(DMAC)、プロピレングリコール、及びそれらの混合物を含む。液体溶媒が、PEG、DMAC及びエタノールの少なくとも1を含むことが好ましい。

【0028】

液体溶媒中の成分の量又は濃度を確立する目的においては、本明細書において提供されるように、液体溶媒が最終的な組成物の一部分である場合、液体溶媒は、パレコキシブ塩及び遊離酸並びにその変換産物であるバルデコキシブを除く組成物のすべての成分を含むと考えられる。

【0029】

第一の好ましい実施態様においては、液体溶媒はDMAC及び水を含む。この実施態様においては、DMACは好ましくは液体溶媒の重量の約0.01%～約15%、好ましくは約0.1%～約10%、及びより好ましくは約0.5%～約8%の量で液体溶媒中に存在する。

【0030】

第二の好ましい実施態様においては、液体溶媒はエタノール及び水を含む。この実施態様においては、エタノールは好ましくは液体溶媒の重量の約1%～約30%、好ましくは約1%～約25%、及びより好ましくは約1%～約20%の量で液体溶媒中に存在する。

【0031】

第三の好ましい実施態様においては、液体溶媒はPEG及び水を含む。本発明の液体溶媒中で使用されるPEGは、約200～約6000、好ましくは200～約1000、より好ましくは約300～約900、そしてなおさらには好ましくは約400～約800の平均分子量を有する。「PEG300」、「PEG400」及び「PEG600」という用語は、本明細書において、それぞれ約300、約400、及び約600の平均分子量を有するPEGを意味する。

【0032】

一般的に、約1000よりも大きい平均分子量を有するPEGは、液体溶媒中で比較的低濃度で存在する場合にのみ好ましい。なぜなら、より高い濃度においては、PEGは許容できない高い粘度を生じさせるからである。約200～約1000の平均分子量を有するPEGについては、この実施態様の液体溶媒中でのPEG対水の重量比は、好ましくは約1：4～約4：1、より好ましくは約1：3～約3：1、そして最も好ましくは約1：2.5～約2.5：1である。あるいは、液体溶媒中での好ましいPEG濃度は、約20%～約80%、より好ましくは約30%～約70%である。

【0033】

理論とは離れるが、PEG／水の液体溶媒がパレコキシブからバルデコキシブへの変換を実質的に促進せず、そしてそのような液体溶媒中で形成するいずれのバルデコキシブもその溶媒中で溶解及び／又は可溶化されたままである傾向にあるため、PEGは特別に有益な

10

20

30

40

50

溶解剤であると考えられている。したがって、この実施態様の組成物の貯蔵によって形成したバルデコキシブの少なくとも実質的な部分は、非経口投与に望ましくない固体微粒子として沈殿することはない。

【0034】

異なる平均分子量のPEGは、パレコキシブからバルデコキシブへの変換に関する不活性において異なる。この点では、一般的により分子量の高いPEGが好ましい。例えば、約300～約900、より好ましくは約400～800、例えば約600の平均分子量を有するPEGでよい結果を得ることが可能である。

【0035】

しかしながら、驚くべきことに、PEG含有パレコキシブ塩組成物において特別に厄介な問題を我々はここに発見した。そのような組成物は貯蔵することによってpHが徐々に低下するという傾向がある。理論とは離れるが、そのようにpHが徐々に低下するのは、少なくとも部分的にはPEGの酸化及び結果物としての蟻酸の形成によると考えられる。

【0036】

今や、組成物のpHが約7.4未満まで徐々に低下すると、パレコキシブが遊離酸の形態で沈殿するということがさらに発見された。非経口用組成物中の沈殿したパレコキシブ遊離酸の存在は望ましくない。なぜならば、それは注射することによって局所的な痛み及び刺激をおこすからである。したがって、少なくとも本発明の組成物がPEGを含む場合、このすぐ後に記載されるパレコキシブ塩安定化手段の1以上が行われなければならない。

【0037】

パレコキシブ塩安定化手段

本発明によれば、パレコキシブ塩は組成物の内部又は外部における手段によって安定化される。一般的に、パレコキシブ塩を安定化するためのそのような手段は、遊離酸の形態でパレコキシブが沈殿することを阻害、例えば速度を遅くし、遅延させ、減少させ又は妨害するように作用する。その例示的な例が個別に以下においてさらに詳解されるところのパレコキシブ塩を安定化するためのそのような手段の有効性は、とりわけ特別な液体溶媒の組成、パレコキシブ塩の選択及び量、並びに組成物の所望の最終濃度に依存する。

【0038】

酸素への有効な露出の制限

特別には本発明のPEG含有組成物のための、好適なパレコキシブ塩安定化手段の1のクラスは、組成物の酸素への有効な露出を制限するための手段である。「組成物の酸素への有効な露出を制限する」という用語は、組成物を酸素の制限された微小大気(microatmosphere)と接触させること、及び/又は組成物への酸素の潜在的な有害効果(例えば、蟻酸の形成及びその結果としてのpHの緩やかな低下)を緩和する1以上の賦形剤又は作用物質を組成物に含ませることを含む。組成物の酸素への有効な露出を制限することは、このすぐ後により完全に記載される、1以上の例示的で非制限的な手段によって達成されることができる。

【0039】

組成物の酸素への有効な露出を制限するための1の手段は、密閉された容器中で組成物を酸素の制限された微小大気と接触させることである。そのような容器は、低酸素圧の微小大気によって占められる実質的な内部の上部空間を有することができる。あるいは、容器は、上部空間が非常に小さいか又はないことがあり、その場合には組成物の有効な酸素への露出は、密閉された容器自体によって提供される障壁効果により大いに制限される。容器及びその内容物は、一つの製造品を形成し、本発明の更なる実施態様である。

【0040】

この実施態様による製造品を製造するために、いかなる好適な医薬品容器も使用されることがある。そのような容器は、好ましくは1から約30単位用量のパレコキシブに相当する組成物の量を入れることができる。該容器は、好ましくは2～約30、例えば約4～約20、の単位用量に相当する組成物の量を入れた複数用量容器であることができる。あるいは、該容器は単一の単位用量の相当する組成物の量を入れている。そのような單一

10

20

30

40

50

用量の製造品は、組成物の投与前の計量ステップをなくすという更なる利益を有する。本発明の組成物が非経口投与に望ましいため、該容器はその中に入れられた組成物の無菌性を維持するのに十分であることが好ましい。該容器は、本発明の組成物の（他の容器へ移し変える必要のない）直接投与を容易にするために使用されることもできる（例えば、シリンジ）。本発明の製造品のための好適な容器の非制限的な例は、いずれかの形状及び／又は大きさのバイアル、アンプル、シリンジ、パケット（packet）、ポーチ（pouch）、自動注入器などを含む。1の実施態様において、該容器は組成物を光への露出から保護するための（琥珀色のガラス壁などの）手段をさらに含む。本発明の製造品において容器として使用されることのできるバイアルの非制限的な例は、本明細書において参考文献として援用されているEtheredgeへの米国特許第5,230,429号中に記載されている。

10

【0041】

本発明の組成物は、摩擦により及び／又は密封により誘導されたシールを含むがこれに制限されないいずれかの好適な方法で容器中に密閉されることができる。そのようなシールは、実例としてはゴム又は他のポリマー材料で作られた栓によって提供されることができる。好ましいシールは、組成物とシールとの間の化学的相互作用を防ぐための、不活性コーティング、例えば（テフロン（Teflon）（登録商標）などの）ポリテトラフルオロエチレンのようなフルオロポリマーのコーティングを含む。シールは、実例としては、金属の口金及び／又は（プラスチックなどの）外部カバーで使用までの間、固定されることができる。場合により、容器壁のいかなるガラス又はプラスチック部分も割ったり又は破壊したりせずに組成物を抽出するために、シールは、針がそこを通って挿入されることのできる少なくとも1の隔壁又は薄いシール材料の領域を含むことができる。どの形態のシールが使用されるかにかかわらず、そのようなシールは、容器内にある組成物の使用のためにシールが貫通されるまで、容器に入ったり出たりするガスの動きを実質的に阻害しなければならない。

20

【0042】

酸素の制限された微小大気とともに組成物が容器中に密閉される場合にさえ、組成物の酸素への有効な露出は、以下の手段：

(a) 実質的に充填容積を最大化し、及び／又は実質的に上部空間の容積を最小化する容器の大きさ及び／又は形状；

30

(b) 上部空間における低酸素圧；

(c) 酸素分子でバージされた水の液体溶媒中の使用；及び

(d) 例えば、約1.5 meq/kg以下、そして好ましくは約1.0 meq/kg以下の過酸化物含量の低いPEGの等級の使用

のうちの1以上によって、さらに制限されることが好ましい。

40

【0043】

本発明の製造品に関する「上部空間」又は「上部空間の容積」という用語は、組成物によって占有されないが、それに接触している容器のいずれかの内部容積を意味する。一般的には、上部空間の容積はガス状の媒体で占有されている。本発明の製造品に関する「充填容積」という用語は、組成物によって占有されている容器のいずれかの内部空間の容積を意味する。

【0044】

「総容積」という用語は、容器の内部容積全体を意味し、また、オーバーフロー容積を意味することもできるが、一般的には、総容積は充填容積及び上部空間の容積の合計を意味する。重要なことは、いくつかの容器については報告された総容積と実際の総容積の間に相違があるということがある。「報告された総容積」という用語は、容積、例えば容器の製造者によって該容器が保持するように設計されたと報告された容積、を意味し、これは例えば、容器壁上の容積の境界線又は（2R容器のような）容器の名前によって示唆されることがある。しかしながら、いくつかの容器は実際には報告された総容積よりも大きな容積を保持することができる。前後関係において別に要求されない限り、本明細書における「総容積」という用語は、報告された容積ではなく、容器が保持することでの

50

きる実際の総容積を意味する。

【0045】

図4を参照すると、本発明の例示的な製造品は、気密シール3を含む蓋2を有するバイアル1を含む。バイアルの内部には、本明細書において記載された非経口的に送達可能なパレコキシブ組成物が充填空間（すなわち、上記「充填容積」）4を占有している。組成物の上にはガス状の微小大気を含む上部空間5がある。

【0046】

本明細書において有用な容器のための好適な総容積は、いくつかの因子によって決定される。例えば、投与の多様な非経口経路は、実際の最小及び最大の送達容量によって異なり、そしてしたがって組成物中のパレコキシブ濃度を部分的に指示する。有効用量は、（幼児対成人などの）対象の年齢によって、そして治療上の必要性によって変化する。有効単位用量を達成するために必要な組成物の容積は、組成物中のパレコキシブ濃度に依存する。したがって、パレコキシブが20mg/mlで組成物中に存在し、有効なパレコキシブ単位用量が40mg/mlである場合、20単位用量が組成物40mlで、そして1単位用量が組成物2mlによって提供される。同様に、パレコキシブが50mg/mlで組成物中に存在し、有効単位用量が10mgである場合、20単位用量が組成物4mlで、そして1単位用量が組成物0.2mlによって提供される。これらの非制限的な例において、1～20単位用量を提供する充填容積は、0.2～40mlで変化する。特別に有益な容器の容積は、とりわけ容器中に充填される所望の組成物の総容積及び／又は組成物中に存在する（抗酸化剤、緩衝剤などの）いずれかの他の賦形剤であって、組成物の酸素への有効な露出を制限することができるか又は他の方法でパレコキシブ塩を安定化する手段を提供することのできるものに依存する。例示的には、（2R、2ml、1mlなどの）標準的な大きさの容器が使用される場合、選択された容器の大きさは、好ましくはそこへ充填されることが望ましい組成物量を保持することのできる、入手可能な最小の大きさである。あるいは、その中へ密閉されることは望ましい組成物の容積を超えるさらなる容積の物質を実質的に含むことができない、注文した大きさの容器が採用されることがある。

【0047】

上部空間の容積を実質的に最小化することが望ましい一方、実際には、本発明の製造品から上部空間を除くことは必須でないか又は可能でないかも知れない。当業者は、本明細書内で提供される範囲内で、そして組成物による他の寄与及び最終産物の所望の棚もちに鑑みて、上部空間の容積と充填容積を容易に最適化することができる。特別に好ましい実施態様においては、充填容積対上部空間の容積の比は、約1：5以上（すなわち、容器の総容積の約16%以上が本発明の組成物によって占有される）であり、好ましくは約1：3以上、より好ましくは約1：2以上、そしてなおより好ましくは約1：1以上である。

【0048】

密閉された容器中の組成物の酸素への有効な露出を制限する他の手段は、容器の上部空間中の酸素圧を約5%（すなわち、約0.05気圧）未満、好ましくは約3%未満、より好ましくは約2.5%未満、さらにより好ましくは約2%未満、そして最も好ましくは約1%未満に制限することを含む。

【0049】

重要なことには、一方で好適な上部空間の容積ともう一方では好適な酸素圧の間の関係が存在するということは理解されるであろう。当業者は、所望の棚もちの間にわたる好適な安定性を示す組成物を得るために、本明細書において提供された範囲内で（そして、組成物の他の特徴に鑑みて）これらの因子を最適化することができるであろう。上部空間の容積が増加すると、上部空間において比較的低い酸素圧を提供することがより重要となる。したがって、充填容積対上部空間の容積の比が低い（例えば、約1：5）の場合、上部空間中の酸素圧もまた、本明細書において提供された範囲の下限であることが好ましい（例えば、約1%未満）。対照的に、充填容積対上部空間の容積の比が、本明細書において提供された範囲の上限に近い場合（例えば、1：1以上）、特別な所望の棚もちのための好適な製品を提供しつつも、上部空間中でのより高い酸素圧が許容可能である。

10

20

30

40

50

【0050】

例示的には、容器が約4mlの総容積を有し、そこに密閉される本発明の組成物が約1mlの充填容積を占める場合、上部空間内の酸素圧は、本明細書において提供される範囲の下限、例えば、約2%以下、及び好ましくは約1%以下に近い。一方、1mlの同じ組成物が約1.25mlの総容積を有する容器中に密封される場合、上部空間における酸素圧は、より高く、例えば、約2%～約3%であることができる。

【0051】

本発明の製造品の容器の上部空間における酸素圧は、いかなる好適な方法、例示的には、容器上部空間内に窒素及び／又は希ガス（本明細書においては、まとめて「不活性ガス」という）を入れること、で制限されることもできる。この実施態様においては、上部空間の容積は、好ましくは、窒素、ヘリウム、ネオン及びアルゴンから成る群から選ばれる1以上の不活性ガスを含む。容器中にそのようなガスを入れるための例示的な方法は、本明細書中に参考文献として援用されているAbrahamsonらへの米国特許第6,274,169号中に記載されている。

【0052】

上部空間において低酸素圧を確保する1の方法は、不活性ガス雰囲気下において容器を準備し、充填しそして密閉し及び／又は充填後に、容器の上部空間に、例示的には平行に並んだ吹き出し口を用いて不活性ガスを流し込むことである。不活性ガス雰囲気は、例示的にはModified Atmosphere Packaging Systems of Des Plaines, Illinoisから商業的に入手可能なゼロ酸素トンネル(zero oxygen tunnel)を用いて、又は窒素又は希ガス雰囲気グローブバッグ(nitrogen or noble gas atmosphere glove bag)を用いて提供されることができる。

【0053】

本発明の製造品の上部空間における酸素圧は、いずれかの好適な方法、例示的には溶媒の元素組成を検出するための化学電池（例えば、Checkmate 9900 oxygen analyzer）、ラマンスペクトロメトリー、及び／又は光電子システム、によって測定されることができる。容器の上部空間中における酸素の好適な検出方法の非制限的な例は、本明細書中に参考文献として援用されている以下の出版物に詳述されている。

【0054】

PCT国際特許出願公開第W096/02835

30

【0055】

Powell et al.(1986)、Analytical Chemistry, 58, 2350-2352

【0056】

Bailey et al.(1980), Journal of Parenteral Drug Association, 34(2), 127-133

【0057】

本発明の組成物、特別にはPEG-含有組成物の有効な酸素への露出を制限し、そしてそれによってパレコキシブ塩安定化手段を提供するための、さらに他の手段は、1以上の薬学的に許容可能な抗酸化剤、好ましくはフリーラジカルスカベンジャーである抗酸化剤を、液体溶媒の成分として含む。好適な抗酸化剤の非制限的な例示的な例は、トコフェロール(ビタミンE)、アスコルビン酸(ビタミンC)及びアスコルビン酸ナトリウムを含むそれらの塩、並びにアスコルビン酸パルミチン酸塩、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、フマル酸及びそれらの塩、次亜リン酸、リンゴ酸、メチオニン、プロピル没食子酸、オクチル没食子酸、及びラウリル没食子酸などのアルキル没食子酸、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウムそしてメタ亜硫酸水素ナトリウムを含む。好ましいフリーラジカルスカベンジャー抗酸化剤は、アルキル没食子酸、ビタミンE、BHA、BHT、アスコルビン酸塩及びメチオニン、より特別にはBHA、アスコルビン酸塩及びメチオニンである。好ましくは、採用された特別な液体溶媒に実質的に可溶であり、(色又はにおいが変化するなどの)助力を受けない感覚器官によって検出可能な変化を組成物に生じさせない抗酸化剤が選ばれる。BHAは、本発明の組成物中で使用されるための例示的な好ましい抗酸化剤である。含まれる場合、好ましくは1以上の抗酸化剤

40

50

が本発明の組成物中に、抗酸化剤の総量として重量で約0.001%～約5%、好ましくは約0.001%～約2.5%、そしてさらに好ましくは約0.001%～約1%存在する。

【0058】

組成物、特別にはPEG-含有組成物、の酸素への有効な露出を制限するための手段に加えて、又はその代わりに使用可能な他の好適なパレコキシブ塩安定化手段は、組成物を約7.4以上のpHに保持するためのpH制御手段である。pH制御手段の例は緩衝剤である。予想外に、我々は、(液体溶媒の約50重量%以上などの)比較的高いPEG濃度を有する液体溶媒を含む組成物中ではパレコキシブナトリウム自体が優れた緩衝剤であることを発見した。したがって、1の実施態様においては、好適なpH制御手段は、約7.4以上のpHに組成物を緩衝化するのに有効なその中のPEG濃度を有する液体溶媒を含む。この前後関係における「組成物を緩衝化するのに有効」という用語は、そのようなPEG濃度が、液体溶媒の40重量%以下のPEGを含む他の類似の組成物と比較して酸による滴定でpHが低下しにくい組成物を提供することを意味する。この実施態様において、液体溶媒中のPEG濃度は、好ましくは約50%以上、より好ましくは約52.5%以上、そしてさらにより好ましくは約55%以上である。

【0059】

パレコキシブ塩自体に加えて、さらなる緩衝剤が所望により存在することができるが、現在は必要でないと考えられている。追加の緩衝剤が使用される場合、それは、採用された特別な液体溶媒中で(25で約0.01M以上などの)良好な溶解性を示し、(色又はにおいが変化するなどの)助力を受けない感覚器官によって検出可能な変化を組成物に最小限に生じさせるか又は実質的に生じさせず、且つパレコキシブからバルデコキシブへの変換を実質的に促進しないものであるべきである。薬学的に許容可能な緩衝剤の非制限的な例示的な例は、リン酸塩、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール(「tris」)、アスコルビン酸塩、及びマレイン酸塩緩衝剤を含む。含まれる場合、好ましくは1以上の緩衝剤が組成物中に、約1～約50mM及び好ましくは約1～約25mMの濃度で存在する。緩衝剤が陽イオンを含む場合、該陽イオンをパレコキシブ塩の陽イオンと合わせることが好ましく；したがって、たとえば、パレコキシブナトリウム組成物ではアスコルビン酸ナトリウム塩又はマレイン酸ナトリウム塩が好適な緩衝剤である。

【0060】

PEG含有組成物中のパレコキシブ塩のさらに他の安定化手段は、液体溶媒成分としての金属捕捉剤又はキレート剤である。理論とは離れるが、そのような作用物質は、PEGの酸化を防止しそれによって蟻酸の形成を阻害し、pHが徐々に低下する傾向を少なくすると考えられている。好適な捕捉剤は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ポリリン酸カリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸カリウム、メタリン酸ナトリウム、ジメチルグリオキシム、8-ヒドロキシキノリン、ニトリロトリ酢酸、ジヒドロキシエチルグリシン、グルコン酸、クエン酸及び酒石酸から選ばれることができる。これらは、例示的に、液体溶媒の約0.01重量%～約2%重量%の量で使用される。

【0061】

好ましい実施態様においては、約1ヶ月、より好ましく2ヶ月、さらにより好ましくは約6ヶ月、そしてなおさらには約1年の期間、室温条件で閉じた容器中に組成物を貯蔵した後に、該組成物が約7.4以上、好ましくは約7.7以上、そしてより好ましくは約8.0以上のpHを有するように、1以上のパレコキシブ塩安定化手段が選択される。本発明の組成物がPEGを含む場合、組成物のpHは好ましくは約7.4と約12の間、より好ましくは約7.7と約10の間、そしてさらにより好ましくは約8.0と約9.5の間に制御される。

【0062】

貯蔵中におけるパレコキシブからバルデコキシブへの変換

上記のように、賦形剤の選択は、貯蔵中におけるパレコキシブからバルデコキシブへの

10

20

30

40

50

過剰の変換を防止するのに決定的である。本発明の組成物は、閉じた容器中に 55 の高温で 14 日間貯蔵した場合、パレコキシブからバルデコキシブへの約 5 % 未満の変換を示し；言い換えれば、そのような貯蔵処置の後に残存しているパレコキシブ量は、最初の存在量の少なくとも約 95 % である。本質的に、パレコキシブの変換はすべてバルデコキシブへのものであるため、同じことを別の方法で表せば、そのような貯蔵処置後に存在するパレコキシブ量は、パレコキシブ遊離酸当量で、パレコキシブ及びバルデコキシブの総量の少なくとも約 95 % である。

【 0063 】

好みの実施態様においては、該組成物は、閉じた容器中に 55 で約 30 日以内、より好みは約 90 日以内、そしてさらにより好みは約 180 日以内の期間、パレコキシブ量が最初に組成物中に存在したパレコキシブの約 95 % 未満、好みは約 96 % 未満、より好みは約 97 % 未満、さらにより好みは約 98 % 未満に低下することなく貯蔵されることができる。10

【 0064 】

好みは、本発明の組成物を閉じた容器中に室温条件下で、約 1 ヶ月、好みは約 2 ヶ月、より好みは約 6 ヶ月、さらにより好みは約 1 年、なにより好みは約 2 年の期間保持した後、組成物中にもともと存在したパレコキシブの、重量で少なくとも約 92.5 %、好みは少なくとも約 95 %、より好みは少なくとも約 97 %、そしてさらにより好みは少なくとも約 98 % をパレコキシブが構成する。また、当業者は、後のいずれかの時に存在するパレコキシブ及びバルデコキシブの量の合計として、パレコキシブ遊離酸当量で表された、もともと存在したパレコキシブの量を容易に推定することができる。重量で表されたパレコキシブ及びバルデコキシブの量を単純に合計することから、重大な誤りは生じない。20

【 0065 】

本発明の組成物の治療における使用

本発明の組成物は、炎症、痛み及び / 又は発熱に特徴を有する障害を含むがこれらに限定されない、COX-2 を介する非常に広範囲の障害の治療及び予防に有用である。そのような組成物は、関節炎の治療におけるように、抗炎症剤として特別に有用であり、COX-2 と COX-1 の選択性を欠く、慣用の NSAIDs の組成物に比べて有害な副作用が顕著に少ないという利益を有する。特別には、慣用の NSAIDs の組成物に比較して、本発明の組成物は、胃腸管上部の潰瘍と出血を含む胃腸管毒性及び胃腸管刺激の可能性を減らした。したがって、本発明の組成物は、そのような NSAIDs が禁忌である、例えば消化性潰瘍、胃炎、局所性腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎の患者、又は胃腸管の傷害；胃腸管出血、低プロトロンビン症などの貧血、血友病若しくは他の出血の問題を含む凝固障害；腎臓病、の最近の病歴を有する患者又は手術前の患者又は抗凝固剤を服用している患者などにおいて、慣用の NSAIDs に代わるものとして特別に有用である。30

【 0066 】

考慮された組成物は、関節リューマチ、海綿状関節症 (spondyarthropathies) 、痛風性関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーデス及び若年性関節炎を含むがこれらに限定されない多様な関節炎障害の治療に有用である。40

【 0067 】

そのような組成物は、喘息、気管支炎、生理痛、切迫早産、腱炎、滑液包炎、アレルギー性神経炎、サイトメガロウイルス感染、HIV により誘導されたアポトーシスを含むアポトーシス、腰痛、肝炎を含む肝臓疾患、乾癬、湿疹、にきび、火傷、皮膚炎、及び日焼けを含む紫外線照射による損傷を含む皮膚に関連する状態、並びに白内障手術又は屈折矯正手術のような眼科手術後のものを含む術後の炎症の治療に有用である。

【 0068 】

そのような組成物は、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群及び潰瘍性大腸炎のような胃腸の状態を治療するために有用である。

【 0069 】

10

20

30

40

50

そのような組成物は、偏頭痛、結節性多発動脈炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症、リューマチ熱、I型糖尿病、重症筋無力症を含む神経節接合部の疾患、多発性硬化症を含む白質の疾患、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、過敏反応、脳浮腫、心筋虚血などを含む傷害後に起こる腫脹のような疾患における炎症を治療するのに有効である。

【0070】

そのような組成物は、眼内炎、上強膜炎、網膜炎、虹彩炎、毛様体炎、脈絡膜炎、角膜炎、結膜炎、及び眼瞼炎のような炎症性の疾患、網膜脈絡膜炎、虹彩毛様体炎、（ブドウ膜炎としても知られる）虹彩毛様体脈絡膜炎、角膜結膜炎、眼瞼結膜炎などの眼の2以上の部分の炎症性疾患；糖尿病性網膜症を含む他のCOX-2を介する網膜症；眼球羞明；白内障手術又は角膜移植手術後などの術後外傷を含むいずれかの眼の組織の急性外傷；術後の眼の炎症；術中の縮瞳；角膜移植片拒絶；傷害又は感染後のものを含む眼の、例えば網膜の血管新生；黄斑変性症；囊胞様黄斑浮腫；未熟児網膜症；血管新生緑内障；及び眼の痛みを非制限的に含む、眼科の障害の治療に有用である。

【0071】

そのような組成物は、ウイルス感染及び囊胞性線維症に関連するような肺の炎症並びに骨粗鬆症に関連するような骨再吸収における肺の炎症の治療に有用である。

【0072】

そのような組成物は、アルツハイマー病を含む皮質性痴呆、神經変性、及び脳卒中、虚血及び外傷により生じる中枢神經の損傷のような一定の中枢神經系の障害の治療に有用である。この前後関係において「治療」という用語は、アルツハイマー病、血管性痴呆、多発性梗塞性痴呆、老年前の痴呆、アルコール性痴呆及び老年性痴呆を含む痴呆の部分的又は完全な阻害を含む。

【0073】

そのような組成物は、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及び肝臓疾患の治療に有用である。

【0074】

そのような組成物は、術後の痛み、歯痛、筋肉痛、及び癌による痛みを含むがこれらに限定されない痛みの治療に有用である。例えば、そのような組成物は、リューマチ熱、インフルエンザ及び普通の風邪を含む他のウイルス感染、腰及び首の痛み、生理痛、頭痛、歯痛、捻挫及び緊張、筋炎、神經痛、滑膜炎、関節リューマチ、変形性関節症（骨関節炎）、痛風及び強直性脊椎症を含む関節炎、滑液包炎、火傷、並びに手術及び歯科の手順後の外傷を含む多様な状態における痛み、熱及び炎症の解消に有用である。

【0075】

そのような組成物は、血管の疾患、冠状動脈疾患、動脈瘤、血管拒絶、動脈硬化症、心臓移植によるアテローム性動脈硬化症を含むアテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、塞栓症、脳卒中、静脈血栓症を含む血栓症、不安定狭心症を含む狭心症、冠状ブラークの炎症、クラミジアにより誘導された炎症を含む細菌により誘導された炎症、ウイルスにより誘導された炎症のような、並びに冠状動脈バイパス手術を含む血管移植、血管形成術を含む血管再生手順、ステント設置、動脈内膜切除、又は動脈、静脈、及び毛細管を含む他の侵襲性の手順のような外科的手順に関連した炎症を含む、炎症に関連した心臓血管障害の治療及び予防に有用である。

【0076】

そのような組成物は、対象における血管新生に関連した障害、例えば腫瘍血管新生の阻害において有用である。そのような組成物は、転位を含む腫瘍の治療；角膜移植片拒絶、眼球の血管新生、外傷又は感染後の血管新生を含む網膜の血管新生、糖尿病性網膜症、黄斑変性、未熟児網膜症、及び血管新生緑内障のような眼科学の状態；胃潰瘍のような潰瘍性の疾患；乳児性血管腫、鼻咽頭の血管線維腫及び骨の阻血性壞死を含む血管腫のような病理学的であるが悪性でない状態；並びに子宮内膜症のような女性の生殖系の障害、の治療において有用である。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 7 】

そのような組成物は、大腸直腸癌、脳腫瘍、骨癌、基底細胞癌のような上皮細胞由来の腫瘍（上皮腫瘍）、腺癌、唇の癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、胃癌、大腸癌のような胃腸の癌、肝臓癌、膀胱癌、すい臓癌、卵巣癌、頸部癌、肺癌、乳癌、扁平上皮癌、基底細胞癌のような皮膚の癌、前立腺癌、腎細胞癌及び体中の上皮細胞に作用する他の知られた癌のような癌を含む良性及び悪性の腫瘍並びに腫瘍の予防及び治療に有用である。本発明の組成物が特別に有用であると考えられる腫瘍は、胃腸の癌、バーレット食道癌、肝臓癌、膀胱癌、すい臓癌、卵巣癌、前立腺癌、頸部癌、肺癌、乳癌及び皮膚癌である。そのような組成物は、放射線治療に伴って発生する線維症の治療にも使用されることがある。そのような組成物は、家族性アデノーマ性ポリープ症（FAP）を含む腺腫性ポリープ症を有する対象を治療するのに使用されることがある。さらに、そのような組成物は、FAPの危険のある対象においてポリープが形成するのを予防するために使用されることがある。

10

【 0 0 7 8 】

そのような組成物は、収縮性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により誘導された平滑筋収縮を阻害するため、月経困難症、早産、喘息及び好酸球に関連した障害の治療に使用されることがある。それらはまた、特に閉経後の女性における骨の損失を減少させるために（すなわち、骨粗しょう症の治療）及び縁内障の治療に使用されることがある。

20

【 0 0 7 9 】

本発明の好ましい使用は、関節リューマチ及び骨関節炎の治療、一般的な痛みの管理（特別には口腔手術後の痛み、一般的な手術後の痛み、整形外科手術後の痛み、及び骨関節炎の急性の発赤）、頭痛及び偏頭痛の予防及び治療、アルツハイマー病の治療、及び大腸癌の化学防御のための使用である。

【 0 0 8 0 】

ヒトの治療に有用である他に、本発明の組成物はペット、外来の動物、家畜など、特に哺乳動物の獣医学的治療のために有用である。より特別には、本発明の組成物はウマ、イヌ及びネコにおけるCOX-2を介する障害の治療のために有用である。

【 0 0 8 1 】

本発明はさらに、COX-2阻害薬による治療の必要性が示される状態又は障害の治療方法に向けられる。上記状態又は障害を予防し、それから開放し又は回復させる治療計画は、好ましくは1日1回又は2回の治療に対応するが、多様な因子によって改変ができる。これらは対象のタイプ、年齢、体重、性別、食餌、及び医学的状態並びに障害の性質及び重篤度を含む。したがって、実際に採用される用量計画は、大きく変化することができ、したがって、本明細書において示される好ましい用量計画からそれることができる。

30

【 0 0 8 2 】

最初の治療は、本明細書中に示された用量計画で開始されることがある。治療は一般的に、その状態又は障害が制御され又は除去されるまで、数週間から数ヶ月又は数年にわたって必要に応じて続けられる。本発明の組成物による治療を行っている患者は、治療の有効性を決定するための当業者に周知の方法のいずれかによって日常的にモニターされることがある。そのようなモニタリングからのデータの連続的な分析は、いずれの時点においても最適有効用量が投与されるように、そして治療の持続時間が決定されるように、治療中に治療計画を改変することを可能とする。この方法によって、満足のいく有効性を示す最低量の組成物が投与されるように、そしてうまくその状態又は障害を治療するために必要な限り投与が続けられるように、治療全体にわたって治療計画及び投与スケジュールが合理的に改変ができる。

40

【 0 0 8 3 】

本明細書中における「非経口投与」という用語は、皮内、皮下、筋肉内、静脈内、髄内、動脈内、滑膜内、脊髄内、くも膜下、及び心臓内投与を含む、対象の皮膚内へ又は皮膚

50

を通して組成物を注射及び／又は輸注するような胃腸管を通る以外の方法を包含する。薬物の非経口的な注射又は輸注のために有用な知られた装置が、そのような投与を実施するために使用されることがある。

【0084】

本明細書中における「有効用量」という用語は、（例えば、予防的又は治療的な）医学的目的のために有効であると考えられ、そして多くの因子に依存するであろう用量を意味する。そのような非制限的な因子は、投与経路及び頻度並びに医学的目的を含む。

【0085】

本明細書中における「単位用量」という用語は、パレコキシブを含む組成物中のパレコキシブ量であって、単一の投与において送達されるのに好適な量である。

10

【0086】

ヒトである対象に非経口投与された場合、パレコキシブは急速にそして完全にバルデコキシブに変換されることが発見された。したがって、治療効果が早急に発生するのが望ましい場合にさえ、例えばパレコキシブナトリウムの形態にあるパレコキシブの治療的有効用量は、経口投与されたバルデコキシブの治療的有効用量と同等である。この前後関係における「同等」という用語は、モル量又は絶対量（すなわち、重量）で同等であることを意味する。分子量に基づいて、1 mg のパレコキシブの完全な変換は約 0.85 mg のバルデコキシブを生じる。実際の目的にためには、1 mg のパレコキシブを 1 mg のバルデコキシブに等しいと考えることによって大きな間違いは生じない。

【0087】

したがって、本発明の実施態様によれば、ヒトである対象におけるCOX-2を介する障害の治療のための方法が提供され、該方法は、治療的有効用量のバルデコキシブに等しいパレコキシブ用量で本明細書に記載の組成物を対象に非経口投与することを含む。好ましくは、パレコキシブ塩は、約 1 mg ~ 約 150 mg の日用量で投与される。より好ましくは、約 5 mg ~ 約 120 mg、さらに好ましくは約 10 mg ~ 約 100 mg、なおさらには約 15 mg ~ 約 50 mg、例えば、約 20 mg 又は約 40 mg のパレコキシブである。

20

【0088】

本発明の組成物は、とりわけ麻薬性鎮痛薬、Mu受容体アンタゴニスト、カッパ受容体アンタゴニスト、非麻薬性（すなわち、非常習性）鎮痛薬、モノアミン取り込み阻害剤、アデノシン制御剤、カンナビノイド誘導体、サブスタンスPアンタゴニスト、ニューロキニン 1受容体アンタゴニスト、及びナトリウムチャンネルプロッカーを含む、オピオイド及び他の鎮痛薬との併用療法において使用ができる。

30

【0089】

好ましい併用療法は、本発明の組成物と以下の：アセクロフェナック（aceclofenac）、アセメタシン（acetmetacin）、アセタミドカプロン酸、アセトアミノフェン、アセトアミノサロール（acetaminosalol）、アセトアニリド、アセチルサリチルサリチル酸、S-アデノシルメチオニン、アルクロフェナック（alclofenac）、アルフェンタニル（alfentanil）、アリルプロジン（allylprodine）、アルミノプロフェン（alminoprofen）、アロキシプリン（aloxiprin）、アルファプロジン（alphaprodine）、アルミニウムビス（アセチルサリシレート）、アムフェナック（amfenac）、アミノクロルセノキサジン（aminochlorthenoxazin）、3-アミノ-4-ヒドロキシブチル酸、2-アミノ-4-ピコリン、アミノプロピロン（aminopropylon）、アミノピリン（aminopyrine）、アミキセトリン（amixetrine）、アンモニウムサリシレート、アンピロキシカム（ampiroxicam）、アントルメチングアシリ（amtolmetin guacil）、アニレリジン（anileridine）、アンチピリン（antipyrine）、アンチピリンサリシレート（antipyrine salicylate）、アントラフェニン（antrafenine）、アパゾン（apazone）、アスピリン、バルサラジド（balsalazide）、ベンダザック（bendazac）、ベノリレート（benorylate）、ベノキサプロフェン（benoxaprofen）、ベンズピペリロン（benzpiperylon）、ベンジダミン（benzydamine）、ベンジルモルフィン（benzylmorphine）、ベルベリン（berberine）、ベルモプロフェ

40

50

ン (bermoprofen)、ベジトラミド (bezitramide)、 α -ビサボロール (α -bisabolol)、ブロムフェナック (bromfenac)、p-プロモアセトアニリド、5-プロモサリチル酸酢酸塩、ブロモサリジエニン (bromosaligenin)、ブセチン (bucetin)、ブクロキシックアシッド (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)、ブトルファノール (butorphanol)、アセチルサリチル酸カルシウム、カルバマゼピン (carbamazepine)、カルビフェン (carbiphene)、カルプロフェン (carprofen)、カルサラム (carsalam)、クロロブタノール、クロロセノキサジン (chlorthenoxazin)、サリチル酸コリン、シンコフェン (cinchophen)、シンメタシン (cinmetacin)、シラマドール (ciramadol)、クリданак (clidanac) 10、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 (codeine)、コデインメチルブロマイド (codeine methyl bromide)、コデインホスフェート (codeine phosphate)、コデインサルフェート (codeine sulfate)、クロプロパミド (cropropamide)、クロテタミド (crotethamide)、デソモルフィン (desomorphine)、デキソキサドロール (desosadrol)、デキストロモラミド (dextromoramide)、デゾシン (dezocine)、ジアンプロミド (diamprodime)、ジクロフェナック (diclofenac)、ジフェナミソール (difenamizole)、ジフェンピラミド (difenpiramide)、ジフルニサール (diflunisal)、ジヒドロコデイン (dihydrocodeine)、ジヒドロコディノンエノールアセテート (dihydrocodeinone enol acetate)、ジヒドロモルフィン (dihydromorphine)、ジヒドロキシアルミニナムアセチルサリシレート、ジメノキサドール (dimenoxadol)、ジメフェプタノール (dimethylheptanol)、ジメチルチアンブテン (dimethylthiambutene)、ジオキサフェチルブチレート (dioxaephetyl butyrate)、ジピパノン (dipipanone)、ジピロセチル (diprocetyl)、ジピロン (dipyrrone)、ジタゾール (ditazol)、ドロキシカム (droxicam)、エモルファゾン (emorfazole)、エンフェナミン酸 (enfenamic acid)、エピリゾール (epirizole)、エブタゾシン (eptazocine)、エタネルセプト (etanercept)、エテルサレート (etersalate)、エテンザミド (ethenzamide)、エトヘプタジン (ethoheptazine)、エトキサゼン (ethoxazene)、エチルメチルチアンブテン (ethylmethylthiambutene)、エチルモルフィン (ethylmorphine)、エトドラック (etodolac)、エトフェナメート (etofenamate)、エトニタゼン (etonitazene)、ユーゲノール (eugenol)、フェルビナック (felbinac)、フェンブフェン (fenbufen)、フェンクロジックアシッド (fenclozic acid)、フェンドサール (fendosal)、フェノプロフェン (fenoprofen)、フェンタニル (fentanyl)、フェンチアザック (fentiazac)、フェプラジノール (fepradinal)、フェプラゾン (feprazone)、フロクタフェニン (floctafenine)、フルフェナミックアシッド (flufenamic acid)、フルノキサプロフェン (flunoxaprofen)、フルオレスン (fluoresone)、フルピルチン (flupirtine)、フルプロクアゾン (fluproquazone)、フルルビプロフェン (flurbiprofen)、ホスホサール (fosfosal)、ゲンチジックアシッド (gentisic acid)、グラフェニン (glafenine)、グルカメタシン (glucametacin)、グリコールサリシレート (glycol salicylate)、グアイアズレン (guaiazulene)、ヒドロコドン (hydrocodone)、ヒドロモルフォン (hydromorphone)、ヒドロキシペチジン (hydroxypethidine)、イブフェナック (ibufenac)、イブプロフェン (ibuprofen)、イブプロキサム (ibuproxam)、イミダゾールサリチル酸、インドメタシン、インドプロフェン (indoprofen)、インフリキシマブ (infliximab)、インターロイキン-10、イソフェゾラック (isofezolac)、イソラドール (isoladol)、イソメタドン (isomethadone)、イソニキシン (isonixin)、イソキセパック (isoxepac)、イソキシカム (isoxicam)、ケトベミド (ketobemidone)、ケトプロフェン (ketoprofen)、ケトロラック (ketorolac)、p-ラクトフェネチド (p-lactophenetide)、レフェタミン (lefetamine)、レボルファノール (levorphanol)、レキシパファン (lexipafant)、ロフェンタニール (lofentanil)、ロナゾラック (lonazolac)、ロルノキシカム (lornoxicam)、ロキソプロフェン (loxoprofen)、リジニアセチルサリシレート、マグネシウムアセチルサ 20
30
40
50

リシレート、メクロフェナミックアシッド、メフェナミックアシッド、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)、メタドン (methadone)、メトトリメプラジン (methotriimeprazine)、メチアジニックアシッド (metiazinic acid)、メトフォリン (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)、モルフィン (morphine)、モルフィンハイドロクロライド (morphine hydrochloride)、モルフィンサルフェート (morphine sulfate)、モルフォリンサリシレート (morphine salicylate)、ミロフィン (myrophine)、ナブメトン (nabumetone)、ナルブフィン (nalbuphine)、1 - ナフチルサリシレート、ナプロキセン (naproxen)、ナルセイン (narceine)、ネフォパム (nefopam)、ニコモルフィン (nicomorphine)、ニフェナゾン (nifenazone)、ニフルミックアシッド (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 (norlevorphanol)、ノルメタドン (normethadone)、ノルモルフィン (normorphine)、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 (oxycodone)、オキシモルフォン (oxymorphone)、オキシフェンブタゾン (oxyphenbutazone)、パパベレタム (papaveretum)、パラニリン (paranyline)、パルサルミド (parsalmide)、ペンタゾシン (pentazocine)、ペリソキサール (perisoxal)、フェナセチン (phenacetin)、フェナドキソン (phenadoxone)、フェナゾシン (phenazocine)、塩酸フェナゾピリジン (phenazopyridine hydrochloride)、フェノコール (phenocoll)、フェノペリジン (phenoperidine)、フェノピラゾン (phenopyrazone)、フェニルアセチルサリシレート、フェニルブタゾン、フェニルサリシレート、フェニラミドール (phenyramidol)、ピケトプロフェン (piketoprofen)、ピミノジン (piminodine)、ピペブゾン (pipebuzone)、ピペリロン (piperylone)、ピラゾラック (pirazolac)、ピリトラミド (piritramide)、ピロキシカム (piroxicam)、ピルプロフェン (pirprofen)、プラノプロフェン (pranoprofen)、プログルメタシン (proglumetacin)、プロヘプタジン (proheptazine)、プロメドール (promedol)、プロパセタモール (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)、プロティジニックアシッド (protizinic acid)、ラミフェナゾン (ramifenazone)、レミフェンタニル (remifentanil)、リマゾリウムメチルスルフェート (rimazolium metilsulfate)、サラセタミド (salacetamide)、サリシン (salicin)、サリシルアミド (salicylamide)、サリシルアミド-O-酢酸、サリシル硫酸、サルサレート (salsalate)、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)、スリンダク (sulindac)、スーパー オキサイドディスクターベ、スプロフェン (suprofen)、スキシブゾン (suxibuzone)、タルニフラメート (talniflumate)、テニダブ (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)、チアプロフェニックアシッド (tiaprofenic acid)、チアラミド (tiaramide)、チリジン (tilidine)、チノリジン (tinoridine)、トルフェナミックアシッド (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)、キセンブチン (xenbucin)、キシモプロフェン (ximoprofen)、ザルトプロフェン (zaltoprofen)、ジコノチド (ziconotide)、及びゾメピラック (zomepirac) から選ばれる 1 以上の化合物 (The Merk Index, 13th Edition(2001), Therapeutic Category and Biological Activity Index, その中の「鎮痛薬」、「抗炎症薬」及び「解熱薬」と題したリストを参照のこと。) を併用して使用することを含む。

【0090】

特別に好ましい併用療法は、本発明の組成物とオピオイド化合物、より特別には、オピオイド化合物がコデイン、メペリジン、モルフィン又はそれらの誘導体である場合、との使用である。

10

20

30

40

50

【0091】

併用療法においてパレコキシブ又は本発明の組成物とともに使用される薬物は、非経口、経口、局所などのいずれかのルートで投与されることができる。

【実施例】**【0092】**

以下の実施例は例示の目的にのみ提供され、そしていかなる方法によっても本発明を制限するものと解釈されるべきでない。

【0093】**実施例1**

多様な溶解剤候補に溶解されたパレコキシブナトリウム(42.36mg/ml、40mg/ml)のパレコキシブ遊離酸当量)の安定性を70において7日間にわたって測定した。製剤を調製し、I型バイアルに密閉した。各溶解剤の存在下で形成したバルデコキシブの濃度をHPLCを使用して測定した。形成されたバルデコキシブを最初に存在したパレコキシブのパーセンテージとして計算した。図1に示すように、PEG300、DMAC、95%エタノール、又は10mMリン酸緩衝剤(pH8.1)の存在下では、プロピレングリコール存在下よりも形成したバルデコキシブが少なかった。グリセリン存在下では、パレコキシブからバルデコキシブへの変換は非常に早く、グリセリンが本発明の組成物において使用される許容可能な溶解剤でないことを実証した。

【0094】**実施例2**

(水中又は水の非存在下で、異なる溶解剤を35%又は65%の濃度で含む)いくつかの液体溶媒中でのパレコキシブの安定性を、55において3日間にわたって測定した。手順は実施例1と同様であった。形成されたバルデコキシブを最初に存在したパレコキシブのパーセンテージとして計算した。図2に示すように、パレコキシブは、水を含むか又は含まないPEG300、エタノール又はDMAC中で安定であったが、プロピレングリコールを含む液体溶媒中では安定性がより低かった。パレコキシブは、グリセリンを含む液体溶媒中でバルデコキシブへの顕著な変換を示した。

【0095】**実施例3**

3の異なるPEG含有液体溶媒(水中の65%PEG300、水中の65%PEG400、又は水中の65%PEG600)中でのパレコキシブナトリウムの安定性を、70において7日間にわたって評価した。手順は実施例1と同様であった。形成されたバルデコキシブを最初に存在したパレコキシブのパーセンテージとして計算した。図3に示すように、パレコキシブは、テストした各液体溶媒中で許容可能に安定であったが、PEG600又はPEG400を含有する液体溶媒中では、PEG300を含有する液体溶媒中よりも少ないバルデコキシブが形成した。

【0096】**実施例4**

表1に示す組成を有する9のパレコキシブナトリウム液体製剤、LF1~LF9を調製した。各製剤は、パレコキシブナトリウムが84.72mg/ml(80mg/mlパレコキシブ遊離酸当量)で溶解したPEG及び注射用の水を含む液体溶媒を含み、これを滅菌ろ過し、そして、報告された総容積である2ml(3.224mlの実際の総容積)を有するI型ガラスバイアル中に入れた。栓をする前に、各バイアルに窒素ガスを流し込んだ。

10

20

30

40

【表1】

表1. 実施例4のパレコキシブ液体製剤の組成

	LF1	LF2	LF3	LF4	LF5	LF6	LF7	LF8	LF9
パレコキシブナトリウム (mg/ml、遊離酸当量)									
	80	80	80	80	80	80	80	80	80
液体溶媒の成分 (重量%)									
PEG 600	65	55	45						
PEG 400				65	55	45			
PEG 300							65	55	45
WF1	35	45	55	35	45	55	35	45	55

10

20

30

40

【0097】

複数のバイアルのLF1、LF2、LF3、LF5、LF7、LF8及びLF9の各パレコキシブナトリウム液体製剤を個別に30、40、55又は70で91日間にわたって貯蔵し、その間、形成されたバルデコキシブ量を決定することによって、パレコキシブナトリウムの安定性をときおり評価した。バルデコキシブをHPLCによって測定し、最初に存在したパレコキシブのパーセンテージとして計算した。

【表2】

表2. 実施例4の製剤中で形成されたバルデコキシブ

温度 (°C)	時間 (日)	形成されたバルデコキシブ (%)						
		LF1	LF2	LF3	LF5	LF7	LF8	LF9
70	3	0.94	1.00	1.64	1.21	0.95	1.63	1.56
70	7	2.08	2.12	2.26	2.85	3.43	3.60	3.73
70	14	4.03	4.36	4.64	5.65	6.86	6.94	7.07
55	7	0.61	0.60	0.70	0.74	1.07	1.03	1.02
55	14	1.22	1.11	1.18	1.44	2.05	2.01	1.97
55	28	2.17	2.20	2.26	2.86	3.97	3.92	3.83
55	42	3.20	3.14	3.38	4.31			
55	56	3.97	4.10	4.42	5.65			
40	14	0.29	0.32	0.34	0.38	0.57	0.58	0.57
40	28	0.55	0.58	0.65	0.70	1.04	1.05	1.04
40	42	0.76	0.80	0.87	1.02	1.46	1.49	1.45
40	56	1.00	1.05	1.12	1.36			
40	91	1.58	1.67	1.78	2.21			
30	28	0.21	0.24	0.27	0.28	0.42	0.45	0.45
30	56	0.38	0.44	0.51	0.52			
30	91	0.58	0.65	0.69	0.81			

50

【0098】

表2に示すように、LF1、LF2、LF3、LF5、LF7、LF8及びLF9の各液体製剤は、55で14日間貯蔵した場合、最初に存在したパレコキシブの5%未満の量のバルデコキシブの形成を示した。これは、これらの製剤中でのパレコキシブの許容可能な安定性を証明するものである。この実験からのデータは、パレコキシブナトリウムの安定性が、PEG分子量の増加とともに増加することを示唆する。例えば、製剤LF2(55%PEG600)、LF5(55%PEG400)及びLF8(55%PEG300)中に形成されたバルデコキシブを比較せよ。

【0099】

実施例5

表3に示す組成を有する6のパレコキシブナトリウム液体製剤、LF10～LF15を調製した。各製剤は、パレコキシブナトリウムが42.36mg/ml(40mg/mlのパレコキシブ遊離酸当量)で溶解したPEG600及び注射用の水(WFI)を含む液体溶媒を含んだ。各製剤のアリコート(2ml)を滅菌し、I型バイアルに充填し、バイアルを栓で密閉した。LF10～LF12を入れた各バイアルの上部空間にのみ、窒素ガスを流し込んだ。

【表3】

表3. 実施例5のパレコキシブ液体製剤の組成

	LF10	LF11	LF12	LF13	LF14	LF15
パレコキシブナトリウム(mg/ml、遊離酸当量)						
	40	40	40	40	40	40
液体溶媒の成分(重量%)						
PEG 600	45	55	65	45	55	65
WFI	55	45	35	55	45	35
窒素の流し込み						
	はい	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ

10

20

30

【0100】

製剤LF10～LF15を28日まで、40、55、及び70で保持した。各製剤の安定性をHPLCを使用してバルデコキシブの形成を測定することによって評価した。データを表4に示す。

【表4】

表4. 実施例5の製剤中に形成されたバルデコキシブ

温度 (°C)	時間 (日)	形成されたバルデコキシブ(%)					
		窒素の流し込み			窒素の流し込みなし		
		LF10	LF11	LF12	LF13	LF14	LF15
70	3	1.1	0.99	0.94	1.4	1.2	1.5
70	7	2.3	2.0	2.0	2.9	2.6	3.0
70	14	5.5	4.8	4.8	5.4	4.8	5.3
55	7	0.62	0.62	0.78	0.94	0.80	0.91
55	14	1.3	1.1	1.2	1.8	1.6	1.9
55	28	2.3	2.1	2.1	3.0	2.8	3.4
40	14	0.40	0.33	0.37	0.52	0.50	0.40
40	28	0.70	0.61	0.62	0.97	0.81	0.80

【0101】

10

これらのデータは、窒素を流し込んだバイアルに入れた製剤が、窒素を流し込まないバイアルに充填された製剤と比較して減少したバルデコキシブの形成を示すことをあらわす。

20

【0102】

実施例6

13の緩衝剤それぞれの溶解度を、65%のPEG600及び35%の水を含む液体溶媒で測定した。表5に示すように、室温で0.01M以上の溶解度をしめす緩衝剤をさらに、このすぐ後に記載するようにして評価した。

【表5】

表5. PEG 600／水液体溶媒中の多様な緩衝剤の溶解度

緩衝剤	溶解度>0.01M
酢酸ナトリウム	はい
L-アルギニン	はい
アスコルビン酸ナトリウム	はい
アスパラギン酸	いいえ
クエン酸ナトリウム	いいえ
グリシン	はい
ヒスチジン	いいえ
乳酸ナトリウム	はい
マレイン酸ナトリウム	はい
リン酸ナトリウム	いいえ
コハク酸ナトリウム	いいえ
酒石酸ナトリウム	はい
トリス	はい

10

20

【0103】

選択した緩衝剤を、パレコキシブナトリウムを42.36mg/ml(40mg/mlのパレコキシブ遊離酸当量)の濃度で含む、55重量%又は65重量%のPEG600を液体溶媒の注射用の水の中に含むpH8.5の製剤中で滴定した。各パレコキシブナトリウム/緩衝溶液を滴定するために使用される滴定剤の量を、緩衝剤を含まないパレコキシブ溶液を滴定するのに必要な滴定剤の量と比較した。pHを8.5から7.4に調整するのに必要な酸の量を緩衝剤の存在下と非存在下で比較することによって緩衝能の改善のパーセントを決定した。データを表6に示す。

30

【表6】

表6. 追加の緩衝剤による緩衝能の改善

PEG 600/WFI (重量%)	緩衝剤	緩衝能の改善
65/35	トリス	63%
55/45	トリス	229%
65/35	酢酸ナトリウム	無視できる
55/45	酢酸ナトリウム	無視できる
65/35	L-アルギニン	無視できる
65/35	マレイン酸ナトリウム	21%
65/35	乳酸ナトリウム	無視できる
65/35	グリシン	無視できる
55/45	グリシン	無視できる
65/35	アスコルビン酸ナトリウム	14-37% ¹

¹広い範囲は、反復ピペットの失敗を示唆する。

10

20

【0104】

これらのデータは、トリス、マレイン酸塩及びアスコルビン酸塩緩衝剤が、テストしたパレコキシブナトリウム製剤の緩衝能をさらに改善したことを示す。55%PEG製剤中と65%PEG水中製剤のトリス緩衝剤の比較において見られる緩衝能の大きな改善は、パレコキシブナトリウム自体がより高濃度のPEG溶液中の優れた緩衝剤であるが、より低濃度のPEG溶液中ではより弱い緩衝効果を有するという観察結果と一致する。

【0105】

実施例7

表7に示す組成を有する8のパレコキシブナトリウム液体製剤、LF16~LF23を調製した。各製剤は、PEG600、注射用の水、緩衝剤及び42.36mg/ml(40mg/mlのパレコキシブ遊離酸当量)の濃度のパレコキシブナトリウムを含んだ。各製剤のアリコート(1.4ml)を2R(実際の総容積は4.099ml)バイアル中に充填し；製剤LF16~LF19を入れたバイアルの上部空間に(各上部空間が5%未満の酸素を含むように)窒素ガスを流し込んだ。一方、製剤LF20~LF23を入れたバイアル中の上部空間には窒素ガスを流し込まなかった。

30

【表7】

表7. 実施例7のパレコキシブ液体製剤の組成

製剤	パレコキシブNa (mg/ml f. a. e.)	PEG 600/WFI (重量%)	緩衝剤	濃度 (mM)	窒素の 流し込み
LF16	40	65/35	トリス	40	はい
LF17	40	65/35	マレイン酸ナトリウム	40	はい
LF18	40	65/35	トリス	10	はい
LF19	40	65/35	マレイン酸ナトリウム	10	はい
LF20	40	65/35	トリス	40	いいえ
LF21	40	65/35	マレイン酸ナトリウム	40	いいえ
LF22	40	65/35	トリス	10	いいえ
LF23	40	65/35	マレイン酸ナトリウム	10	いいえ

10

【0106】

製剤LF20を55℃で1週間保持した。製剤LF21及びLF23を55℃で4週間保持した。貯蔵後に製剤LF20、LF21及びLF23のそれぞれにおいて形成されたバルデコキシブの量をHPLCを使用して測定し；データを表8に示す。

20

【表8】

表8. 実施例7の製剤中に形成されたバルデコキシブ

製剤	時間(週)	形成されたバルデコキシブ(%)
LF20	1	3.0
LF21	4	2.1
LF23	4	2.6

30

【0107】

実施例8

表9に示す組成を有する4のパレコキシブ液体製剤LF25～LF29を調製した。各製剤の最初のpHは8.5であった。

【表9】

表9. 実施例8の製剤の組成 (mg/ml)

製剤	LF25	LF26	LF27	LF28
パレコキシブナトリウム	42.36	42.36	42.36	42.36
PEG 600	698	698	698	698
マレイン酸ナトリウム	--	1.6	--	1.6
BHA	--	--	0.025	0.025
注射用の水	十分量	十分量	十分量	十分量
総容積 (ml)	1	1	1	1

10

20

30

40

【0108】

製剤LF25～LF28のそれぞれのアリコート(0.7ml又は1.2ml)を2mlバイアル(実際の総容積は3.224ml)に充填した。凍結乾燥機を用いて、各バイアルを10～50μm圧力で真空化し、窒素ガスで真空を解除することによって、各バイアルの上部空間に窒素ガスを充填した。これによって、上部空間における酸素圧は約2%となった。

【0109】

その内容物を含む各バイアルを55℃で4週間貯蔵し、(2及び4週間の貯蔵後に)バルデコキシブの形成(HPLCを使用)、並びにpH及び色の変化を分析した。データを表10及び11に示す。

【表10】

表10. 55°Cで2週間貯蔵後の実施例8の製剤の安定性

製剤	充填容積 (ml)	形成されたバルデコキシブ (%)	外観	pH
LF25	1.2	1.1	無色透明	8.19
LF26	1.2	1.0	ほとんど無色で透明	8.34
LF27	1.2	1.0	無色透明	8.23
LF28	1.2	1.0	ほとんど無色で透明	8.26
LF25	0.7	1.2	無色透明	8.16
LF26	0.7	1.0	無色透明	8.25
LF27	0.7	1.1	無色透明	8.20
LF28	0.7	1.0	無色透明	8.33

【0110】

【表11】

表11. 55°Cで4週間貯蔵後の実施例8の製剤の安定性

製剤	充填容積 (ml)	形成されたバルデコキシブ (%)	外観	pH
LF25	1.2	1.8	—	8.01
LF26	1.2	1.7	透明、うす黄色	8.24
LF27	1.2	1.8	無色透明	8.11
LF28	1.2	1.7	透明、うす黄色	8.26
LF25	0.7	2.0	無色透明	8.08
LF26	0.7	1.7	透明、うす黄色	8.16
LF27	0.7	1.9	無色透明	8.13
LF28	0.7	1.7	透明、うす黄色	8.13

10

20

30

【0111】

これらのデータは、LF25～LF28の各製剤が55°での4週間の貯蔵の間に良好なパレコキシブの安定性を示したことをあらわす。さらに、製剤LF27はいずれの充填容積においても、そして製剤LF25は0.7mlの充填容積において、4週間の貯蔵を通じて透明かつ無色のままであった。

【図面の簡単な説明】

【0112】

【図1】図1は、実施例1に記載された多様な液体溶媒中において形成されたバルデコキシブの量によって測定された、パレコキシブナトリウムの安定性を示すグラフである。

【図2】図2は、実施例2に記載された、水及び多様な非水性の溶解剤を含む液体溶媒中において形成されたバルデコキシブの量によって測定された、パレコキシブナトリウムの安定性を示すグラフである。

【図3】図3は、実施例3に記載された、35%の水及び65%の多様な平均分子量のPEGを含む液体溶媒中において形成されたバルデコキシブの量によって測定された、パレコキシブナトリウムの安定性を示すグラフである。

【図4】図4は、充填容積を占有する液体溶媒中の水溶性のパレコキシブ塩の非経口的に送達可能な医薬組成物、及び酸素の制限された微小大気で満たされた上記組成物の上にある上部空間を有する密閉されたバイアルを含む、本発明の例示的製造品の図である。

【図1】

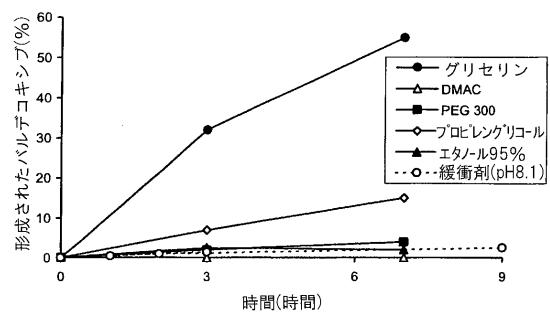


Fig. 1

【図3】

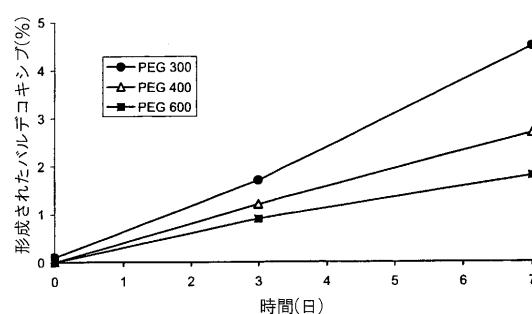


Fig. 3

【図2】

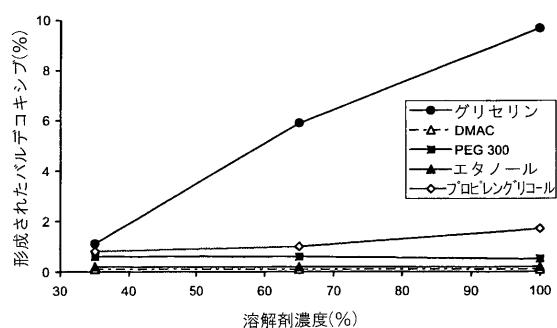


Fig. 2

【図4】

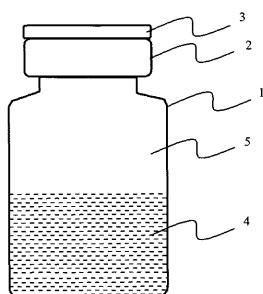


Fig. 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/21028

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K47/00

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 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 932 598 A (GRANETO MATTHEW J ET AL) 3 August 1999 (1999-08-03) cited in the application column 80-83; claims 7,14,17,24,67-72; examples 18,74,82 ----	1-22 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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 document 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	Date of mailing of the International search report
15 October 2003	03/11/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Kardas-Llorens, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Priority date	International Application No.
	JP/US 03/21028

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
X	TALLEY J J ET AL: "N-'(5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenylsulfonyl!propanamide, sodium salt, parecoxib sodium: a potent and selective inhibitor COX-2 for parenteral administration" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 43, no. 9, 4 May 2000 (2000-05-04), pages 1661-1663, XP002208175 ISSN: 0022-2623 cited in the application Results and Discussion --- 1-22
X	JAIN K K: "EVALUATION OF INTRAVENOUS PARECOXIB FOR THE RELIEF OF ACUTE POST-SURGICAL PAIN" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, vol. 9, no. 11, November 2000 (2000-11), pages 2717-2723, XP001084308 ISSN: 1354-3784 paragraph '5.4.1' --- 1-22
A	WO 01 41761 A (NADKARNI SREEKANT ;DESAI SUBHASH (US); KONTNY MARK J (US); PHARMAC) 14 June 2001 (2001-06-14) page 2, paragraph 2 --- 1-22
A	MARNETT L J ET AL: "Cyclooxygenase 2 inhibitors: discovery, selectivity and the future" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, vol. 20, no. 11, 1 November 1999 (1999-11-01), pages 465-469, XP004182942 ISSN: 0165-6147 The whole document --- 1-22
A	HAWKEY C J: "COX-2 inhibitors" LANCET, XX, XX, vol. 353, no. 9149, 23 January 1999 (1999-01-23), pages 307-314, XP004265889 ISSN: 0140-6736 The whole document --- 1-22
	-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tional Application No
ru/US 03/21028

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category "	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CATELLA-LAWSON F ET AL: "Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity" AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, XX, XX, vol. 110 Suppl 3A, 19 February 2001 (2001-02-19), pages 28S-32S, XP002229819 ISSN: 0002-9343 The whole document</p> <p>---</p>	1-22
X	<p>WO 01 56573 A (NAYLOR, ALAN, ;GLAXOSMITHKLINE (GB); MANGEL ALLEN WAYNE (US)) 9 August 2001 (2001-08-09) page 9 -page 10; claims 7,16</p> <p>-----</p>	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/21028

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 21 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

National Application No.

PCT/US 03/21028

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 5932598	A	03-08-1999	AP 1009 A AT 233743 T AU 734275 B2 AU 2722797 A BG 102916 A BR 1100403 A3 BR 9708574 A CA 2249009 A1 CN 1216043 A ,B CZ 9802710 A3 DE 69719496 D1 DK 892791 T3 EA 3319 B1 EE 9800351 A EP 1288206 A1 EP 0892791 A1 HK 1019741 A1 HU 9901807 A2 JP 3382624 B2 JP 2000509029 T JP 2003160554 A KR 2000005395 A LT 98142 A ,B LV 12239 A LV 12239 B NO 984727 A NZ 331542 A PL 329276 A1 PT 892791 T SI 9720035 A SK 124298 A3 TR 9802049 T2 WO 9738986 A1 US 6436967 B1 ZA 9703146 A	21-09-2001 15-03-2003 07-06-2001 07-11-1997 31-08-1999 25-07-2000 03-08-1999 23-10-1997 05-05-1999 13-01-1999 10-04-2003 23-06-2003 24-04-2003 15-04-1999 05-03-2003 27-01-1999 02-05-2003 28-09-1999 04-03-2003 18-07-2000 03-06-2003 25-01-2000 26-07-1999 20-03-1999 20-08-1999 14-12-1998 29-07-1999 15-03-1999 30-06-2003 30-06-1999 13-04-1999 18-01-1999 23-10-1997 20-08-2002 14-04-1998	21-09-2001 15-03-2003 07-06-2001 07-11-1997 31-08-1999 25-07-2000 03-08-1999 23-10-1997 05-05-1999 13-01-1999 10-04-2003 23-06-2003 24-04-2003 15-04-1999 05-03-2003 27-01-1999 02-05-2003 28-09-1999 04-03-2003 18-07-2000 03-06-2003 25-01-2000 26-07-1999 20-03-1999 20-08-1999 14-12-1998 29-07-1999 15-03-1999 30-06-2003 30-06-1999 13-04-1999 18-01-1999 23-10-1997 20-08-2002 14-04-1998
WO 0141761	A	14-06-2001	AU 1805901 A AU 1930301 A AU 1931001 A AU 1931101 A AU 2041201 A AU 750978 B2 AU 2057101 A BG 105808 A BG 105873 A BR 0008058 A BR 0008059 A BR 0008060 A BR 0008088 A CA 2362673 A1 CA 2362675 A1 CA 2362815 A1 CA 2362816 A1 CN 1376146 T CN 1379669 T CN 1411447 T CZ 20012875 A3 CZ 20013162 A3	18-06-2001 18-06-2001 18-06-2001 18-06-2001 18-06-2001 01-08-2002 18-06-2001 30-09-2002 30-04-2002 26-03-2002 26-03-2002 05-02-2002 09-04-2002 14-06-2001 14-06-2001 14-06-2001 14-06-2001 23-10-2002 13-11-2002 16-04-2003 13-02-2002 12-06-2002	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

National Application No
PCT/US 03/21028

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0141761	A	CZ 20013163 A3	12-06-2002
		CZ 20013210 A3	13-03-2002
		EA 3612 B1	26-06-2003
		EA 3464 B1	26-06-2003
		EE 200100414 A	16-12-2002
		EE 200100419 A	16-12-2002
		EP 1175214 A2	30-01-2002
		EP 1165072 A2	02-01-2002
		EP 1150959 A1	07-11-2001
		EP 1150960 A1	07-11-2001
		HR 20010582 A1	31-08-2002
		HR 20010589 A1	31-08-2002
		HU 0200409 A2	29-06-2002
		HU 0200580 A2	28-11-2002
		HU 0201450 A2	28-12-2002
		JP 2003523954 T	12-08-2003
		JP 2003516353 T	13-05-2003
		JP 2003516394 T	13-05-2003
		NO 20013855 A	05-10-2001
		NO 20013858 A	08-10-2001
		NO 20013859 A	08-10-2001
		NO 20013868 A	03-10-2001
		NZ 513960 A	28-09-2001
		NZ 513963 A	28-09-2001
WO 0156573	A 09-08-2001	AU 3039501 A	14-08-2001
		EP 1259239 A2	27-11-2002
		WO 0156573 A1	09-08-2001
		JP 2003521516 T	15-07-2003
		US 2003022897 A1	30-01-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/18	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 1/02	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/16	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 7/06	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/14	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 11/02	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/06	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/10	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/16	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 17/16	
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 21/04	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/12	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/04	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 41/00	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/06	
	A 6 1 P 41/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 7 1

(81)指定国

AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,

BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,
GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,
EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M
W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM
,ZW

(74)代理人 100127085

弁理士 越阪部 優子

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 ゴカーン, ヤティン アール.

アメリカ合衆国, イリノイ 60202, エバンストン, ヒンマン アベニュー 901

(72)発明者 チャートマン, リチャード

アメリカ合衆国, イリノイ 60201, エバンストン, シャーマン アベニュー 1415

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB11 CC01 CC03 CC10 CC11 CC26 CC29 DD26 DD37

DD38 DD50 DD52 DD56 DD59 EE23 FF12 FF14 FF15 FF36

FF39 FF43 FF51 FF63 FF68 GG45 GG46

4C086 AA01 AA02 BC67 MA03 MA05 MA17 MA66 NA02 NA03 NA10

ZA01 ZA07 ZA08 ZA15 ZA16 ZA33 ZA34 ZA36 ZA44 ZA45

ZA54 ZA55 ZA59 ZA67 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96

ZA97 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB32 ZB33 ZC06 ZC20 ZC31

ZC35 ZC41 ZC55 ZC61