(19)日本国特許庁(JP)　(12)特 許 公 報(B2)　(11)特許番号
特許第6116677号
(P6116677)
(45)発行日 平成29年4月19日(2017.4.19)　(24)登録日 平成29年3月31日(2017.3.31)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 31/407	(2006.01)	A61K	31/407	
A61K 31/5415	(2006.01)	A61K	31/5415	
A61P 25/04	(2006.01)	A61P	25/04	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	121

請求項の数 13　(全 35 頁)

(21)出願番号	特願2015-511956(P2015-511956)
(86)(22)出願日	平成25年5月16日(2013.5.16)
(65)公表番号	特表2015-516450(P2015-516450A)
(43)公表日	平成27年6月11日(2015.6.11)
(86)国際出願番号	PCT/EP2013/001469
(87)国際公開番号	WO2013/170970
(87)国際公開日	平成25年11月21日(2013.11.21)
審査請求日	平成28年1月8日(2016.1.8)
(31)優先権主張番号	12003896.3
(32)優先日	平成24年5月18日(2012.5.18)
(33)優先権主張国	欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 390035404
グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト・ベシュレンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国、５２０７８ アーヒエン、ツイーグレルストラーセ、６
(74)代理人 100069556
弁理士 江崎 光史
(74)代理人 100111486
弁理士 鍜治澤 實
(74)代理人 100139527
弁理士 上西 克礼
(72)発明者 フロシュ・シュテファニー
ドイツ連邦共和国、５２０７８ アーヘン、ベッカーストラーセ、４９

最終頁に続く

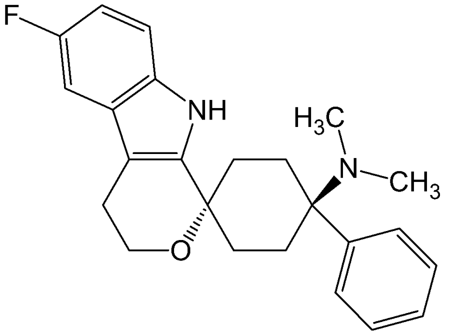
(54)【発明の名称】(１ｒ，４ｒ)－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミン

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ－［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンおよびその生理学的に許容可能な塩から選択される第１の薬理活性成分と、
（ｂ）メロキシカムまたはその生理学的に許容可能な塩である第２の薬理活性成分とを含む、疼痛の予防または治療のための医薬組成物。
【請求項２】
第１の薬理活性成分が、（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
患者への投与に際して相乗的治療効果を及ぼす重量比率で第１および第２の薬理活性成分を含有する、請求項１または２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対重量比率が、１：２～１：１０，０００の範囲内である、請求項１～３のいずれか一つに記載の医薬組成物。
【請求項５】
疼痛が、

－末梢性疼痛、中枢性疼痛もしくは筋肉骨格痛（ｍｕｓｃｌｅ　ｓｋｅｌｅｔａｌ　ｐａｉｎ）、および／または
－急性疼痛、亜急性疼痛もしくは慢性疼痛、および／または
－中等度の疼痛から重度の疼痛、および／または
－神経因性疼痛もしくは心因性疼痛もしくは侵害受容性疼痛もしくは混合性疼痛、および／または
－腰痛、内臓痛もしくは頭痛、および／または
－術後疼痛（手術後の疼痛）、癌性疼痛もしくは炎症性疼痛
である、請求項１～４のいずれか一つに記載の医薬組成物。
【請求項６】
請求項１～５のいずれか一つに記載の医薬組成物を含む医薬製剤。
【請求項７】
第１の薬理活性成分を１０～１，２００μｇの用量で含有する、請求項６に記載の医薬製剤。
【請求項８】
第２の薬理活性成分を２～５０ｍｇの用量で含有する、請求項６または７に記載の医薬製剤。
【請求項９】
第１の薬理活性成分の投与量が、第２の薬理活性成分の投与量と等効果である量の１：２０～２０：１の範囲内である、請求項６～８のいずれか一つに記載の医薬製剤。
【請求項１０】
経口、静脈内、腹腔内、経皮、鞘内、筋内、鼻腔内、経粘膜、皮下または直腸投与用である、請求項６～９のいずれか一つに記載の医薬製剤。
【請求項１１】
ｉｎ　ｖｉｔｒｏ条件下で、第１の薬理活性成分および／または第２の薬理活性成分の即時放出または制御放出をもたらす、請求項６～１０のいずれか一つに記載の医薬製剤。
【請求項１２】
請求項１または２に定義される第１の薬理活性成分を含む第１の医薬製剤と、請求項１に定義される第２の薬理活性成分を含む第２の医薬製剤とを含むキット。
【請求項１３】
第１および第２の医薬製剤が、同一または異なる投与経路のいずれかによる、同時または連続投与に適合されている、請求項１２に記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンおよびその生理学的に許容可能な塩から選択される第１の薬理活性成分と、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、ドロキシカムおよびそれらの生理学的に許容可能な塩からなる群から選択されるオキシカムである第２の薬理活性成分とを含む医薬組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンおよびその対応する生理学的に許容可能な塩、ならびにそれらの調製方法は、よく知られており、たとえば、ＷＯ２００４／０４３９６７（特許文献１）およびＷＯ２００８／０４０４８１（特許文献２）に記載されている。これらの化合物は、鎮痛性を示し、急性疼痛、内臓痛、神経因性疼痛または慢性疼痛（侵害受容性疼痛）の治療に特に好適である。

【０００３】
オキシカムは、好ましくはＮＳＡＩＤ、すなわち抗炎症、鎮痛および解熱の活性を有する非ステロイド系抗炎症薬および抗リウマチ薬と見なすことができるエノール酸（ｅｎｏｌｉｃ　ａｃｉｄｓ）である。
【０００４】
上記の物質クラスは両方とも、疼痛の予防および治療に使用でき、それら自体治療効果があるが、とりわけ長期使用時、または高投与量で投与された時に副作用が起きる恐れがある。
【０００５】
さらに、薬理活性化合物の特定の組合せが、投与に際して超相加的（相乗的）治療効果を及ぼすことが知られている。これらの特別な事例の利点は、全体の用量と、それに応じる不要な副作用のリスクが軽減できる点である。
【０００６】
さらなる態様では、相乗的効果を及ぼす２つの薬理活性化合物を、１つの単一医薬剤形、たとえば錠剤に組み合わせて、患者のコンプライアンスを強化できる。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００７】
【特許文献１】ＷＯ２００４／０４３９６７
【特許文献２】ＷＯ２００８／０４０４８１
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００８】
本発明の目的は、従来技術の医薬組成物と比較して利点を持つ医薬組成物を提供することである。特に、医薬組成物は、迅速な治療効果を与えるべきであるが、高い忍容性、良好なコンプライアンスおよび安全性を有するべきでもある。
【課題を解決するための手段】
【０００９】
この目的は、特許請求の範囲の主題によって実現された。
【００１０】
驚くべきことに、（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンおよびオキシカムを含む医薬組成物が、疼痛、とりわけ慢性炎症性疼痛、または急性もしくは非慢性術後疼痛（手術後の疼痛）の治療に有用であることが発見された。
【００１１】
さらに驚くべきことに、前記組成物は、投与に際して相乗的治療効果を示すことが発見された。したがって、全体の投与量を低減でき、それにより不要な副作用が少なくなる。
【図面の簡単な説明】
【００１２】
【図１】図１は、投与後の経過時間によって決まる、ｇで表す逃避閾値を示す。
【図２】図２は、投与後の時間によって決まる、第１および第２の薬理活性成分の％ＭＰＥ（最大可能性効果）、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の％ＭＰＥ、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の理論的％ＭＰＥを示す。
【図３】図３は、投与後の時間によって決まる、第１および第２の薬理活性成分の％ＭＰＥ（最大可能性効果）、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の％ＭＰＥ、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の理論的％ＭＰＥを示す。
【図４】図４は、投与後の時間によって決まる、第１および第２の薬理活性成分の％ＭＰＥ（最大可能性効果）、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の％ＭＰＥ、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の理論的％ＭＰＥを示す。

【図５】図５は、第１の薬理活性成分および第２の薬理活性成分としてのメロキシカムそれぞれの単回投与に相当するＥＤ$_{５０}$実験値、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与についての対応する理論的相加値を前記組合せについて決定されたＥＤ$_{５０}$実験値と比較したグラフ解析を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１３】
本発明の第１の態様は、
ａ）（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンおよびその生理学的に許容可能な塩から選択される第１の薬理活性成分と、
ｂ）メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、ドロキシカムおよびそれらの生理学的に許容可能な塩からなる群から選択されるオキシカムである第２の薬理活性成分とを含む医薬組成物に関する。
【００１４】
本発明による医薬組成物は、（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンおよびその生理学的に許容可能な塩から選択される第１の薬理活性成分を含む。
【００１５】
詳述すると、（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンは、式（Ｉ）の化合物であり、１，１－（３－ジメチルアミノ－３－フェニルペンタメチレン）－６－フルオロ－１，３，４，９－テトラヒドロピラノ［３，４－ｂ］インドール（トランス）とも呼ぶことができる。
【００１６】
【化１】

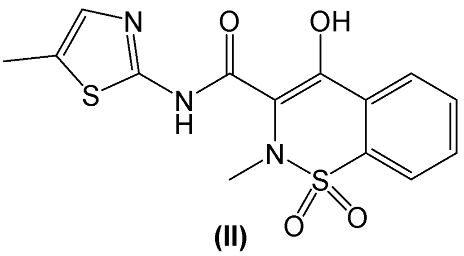


(I)

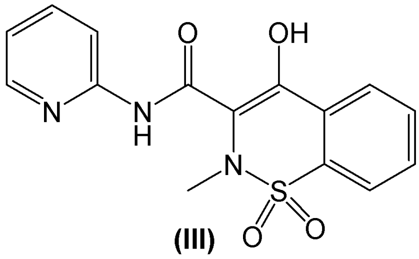
【００１７】
第１の薬理活性成分の定義には、遊離塩基形態の（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ－［３，４，ｂ］インドール］－４－アミン、すなわち溶媒和物、共結晶体および多形体を含めた任意の可能な形態の式（Ｉ）の化合物と、その生理学的に許容可能な塩、特に酸付加塩ならびに対応する溶媒和物、共結晶体および多形体とが含まれる。
【００１８】
薬理活性成分（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンは、生理学的に許容可能な塩、好ましくは酸付加塩の形態で、本発明による医薬組成物中に存在してもよく、これによりこのような付加塩を形成することができる任意の好適な酸を使用してもよい。

【００１９】
　対応する付加塩への（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンの変換は、たとえば、当業者に周知の様式で、好適な酸との反応を介して達成することができる。好適な酸は、これらに限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸および／またはアスパラギン酸が挙げられる。塩の形成は、好ましくは、溶剤、たとえば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、酢酸アルキル、アセトンおよび／または２－ブタノンの中で達成される。その上、水溶液中のトリメチルクロロシランも塩酸塩の調製に好適である。
【００２０】
　好ましい実施形態において、第１の薬理活性成分は、遊離塩基形態の（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミン、すなわち式（Ｉ）の化合物である。
【００２１】
　別の好ましい実施形態において、第１の薬理活性成分は、生理学的に許容可能な酸付加塩、特に塩酸塩、ヘミクエン酸塩（ｈｅｍｉｃｉｔｒａｔｅ）またはマレイン酸塩の形態の（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンである。
【００２２】
　別段の明確な規定がない限り、以下に指定される第１の薬理活性成分の全量は、遊離塩基形態の（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミン、すなわち式（Ｉ）の化合物の対応する量にしたがって与えられる。
【００２３】
　本発明による医薬組成物は、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、ドロキシカムおよびそれらの生理学的に許容可能な塩からなる群から選択されるオキシカムである第２の薬理活性成分を含む。
【００２４】
　メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカムおよびドロキシカムは、それぞれ式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）および（ＶＩ）による化合物である。
【００２５】

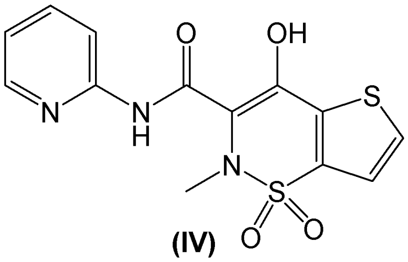
【化２】



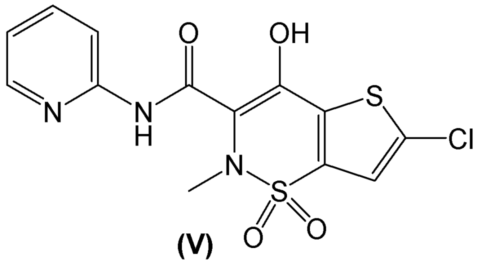
(II)



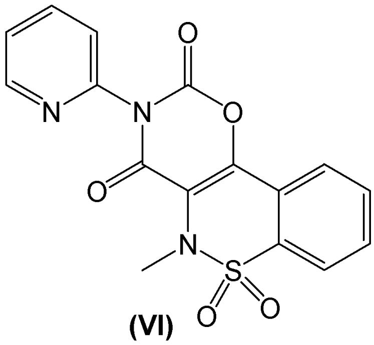
(III)



(IV)



(V)



(VI)

【００２６】

第２の薬理活性成分の定義は、任意のエナンチオマー、妥当な場合、溶媒和物、プロドラッグ、共結晶体および多形体を含めた任意の可能な形態の前記オキシカムと、それらの生理学的に許容可能な塩、特に金属塩およびアンモニウム塩ならびに対応する溶媒和物、共結晶体および多形体とを含む。

【００２７】

式（ＩＩ）～（ＶＩ）のいずれかによる好ましいオキシカムは、それら自体は酸性官能基を持っていないが、それらはケトーエノール互変異性を示すため、酸性プロトンを保有している。さらに、それらは窒素官能基を含有していてもよい。したがって、塩への変換は、当業者に周知の様式で、たとえば、好適な塩基との反応だけでなく、酸または金属塩との反応を介してももたらすことができる。好適な塩基には、これらに限定されないが、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよび／またはマグネシウムの水酸化物を含む無機塩基、ならびにトリエチルアミン、トリメチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ－メチルピペリジンおよびアンモニアなどの有機塩基が含まれる。好適な酸は、これらに限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸および／またはアスパラギン酸が挙げられる。その上、水溶液中のトリメチルクロロシランも塩酸塩の調製に好適である。好適な金属塩は、これらに限定されないが、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸および／またはシリルのナトリウム、カリウムまたはリチウムなどのアルカリ塩、ならびにアルカリ土類塩、特にマグネシウム塩およびカルシウム塩、たとえば、それらのリン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、マンデル酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、および／またはシリル塩が挙げられる。塩の形成は、好ましくは、溶剤、たとえば、ジエチルエーテル、

ジイソプロピルエーテル、酢酸アルキル、アセトンおよび／または２－ブタノンの中で達成される。

【００２８】

式（ＩＩ）～（ＶＩ）のいずれかによる好ましいオキシカムのプロドラッグとして、エーテルおよびエステルがとりわけ好ましい。所定の物質のプロドラッグを選択および調製する好適な方法は、たとえば、「Ｔｅｘｔｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｓｉｇｎ　ａｎｄ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ」、第３編、２００２年、１４章、４１０～４５８頁、Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎら編集、Ｔａｙｌｏｒ　ａｎｄ　Ｆｒａｎｃｉｓに記載されている。

【００２９】

第２の薬理活性成分は、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、ドロキシカムおよびそれらの生理学的に許容可能な塩からなる群から選択されるオキシカムである。

【００３０】

好ましい実施形態において、第２の薬理活性成分は、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカムおよびロルノキシカム、ならびにそれらの生理学的に許容可能な塩からなる群から選択されるオキシカムである。

【００３１】

別段の明確な規定がない限り、以下に指定される第２の薬理活性成分の全量は、対応する量の遊離化合物（すなわち、式（ＩＩ）～（ＶＩ）のいずれかによる）にしたがって与えられる。

【００３２】

好ましい実施形態において、第２の薬理活性成分は、遊離化合物（すなわち、式（ＩＩ）～（ＶＩ）のいずれかによる）の形態のオキシカムである。

【００３３】

別の好ましい実施形態において、第２の薬理活性成分は、遊離化合物（すなわち、式（ＩＩ）～（Ｖ）のいずれかによる）の形態のメロキシカム、ピロキシカム、テノキシカムおよびロルノキシカムからなる群から選択されるオキシカムである。

【００３４】

さらに別の好ましい実施形態において、第２の薬理活性成分は、それぞれナトリウム塩の形態のメロキシカム、ピロキシカム、テノキシカムおよびロルノキシカムからなる群から選択されるオキシカムである。

【００３５】

好ましい実施形態において、第２の薬理活性成分は、メロキシカムである。

【００３６】

好ましい実施形態において、第１の薬理活性成分は、遊離塩基形態の（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミン、すなわち式（Ｉ）の化合物であり、第２の薬理活性成分は、式（ＩＩ）～（ＶＩ）のいずれかによるオキシカムである。

【００３７】

別の好ましい実施形態において、第１の薬理活性成分は、遊離塩基形態の（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミン、すなわち式（Ｉ）の化合物であり、第２の薬理活性成分は、式（ＩＩ）～（Ｖ）のいずれかによるメロキシカム、ピロキシカム、テノキシカムおよびロルノキシカムからなる群から選択されるオキシカムである。

【００３８】

さらに別の好ましい実施形態において、第１の薬理活性成分は、遊離塩基形態の（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－

３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミン、すなわち式（Ｉ）の化合物であり、第２の薬理活性成分は、それぞれナトリウム塩の形態のメロキシカム、ピロキシカム、テノキシカムおよびロルノキシカムからなる群から選択されるオキシカムである。

【００３９】

さらに別の好ましい実施形態において、第１の薬理活性成分は、遊離塩基形態の（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミン、すなわち式（Ｉ）の化合物であり、第２の薬理活性成分は、式（ＩＩ）によるメロキシカムである。

【００４０】

さらに好ましい実施形態において、第１の薬理活性成分は、生理学的に許容可能な酸付加塩、特に塩酸塩、ヘミクエン酸塩またはマレイン酸塩の形態の（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンであり、第２の薬理活性成分は、式（ＩＩ）によるメロキシカムである。

【００４１】

さらに別の好ましい実施形態において、第１の薬理活性成分は、生理学的に許容可能な酸付加塩、特に塩酸塩、ヘミクエン酸塩またはマレイン酸塩の形態の（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンであり、第２の薬理活性成分は、ナトリウム塩の形態のメロキシカムである。

【００４２】

第２の薬理活性成分は、ケト－エノール互変異性に起因して酸性プロトンを保有するため、式（Ｉ）による第１の薬理活性成分と反応して、両方の薬理活性成分を合体する塩を形成することができる。

【００４３】

したがって、別の好ましい実施形態において、本発明による医薬組成物は、これらの２つの薬理活性成分から形成される塩の形態の第１および第２の薬理活性成分を含む。このような塩の形成は、部分的であってもよく、すなわち本発明による医薬組成物は、これらの薬理活性成分のうちの１つまたは両方を非塩形態でも含み、または塩の形成は本質的に全体的であってもよい。

【００４４】

本発明の別の態様は、本発明による医薬組成物を含む医薬剤形に関する。

【００４５】

第１および第２の薬理活性成分は、通常、治療上有効な量の本発明の医薬剤形中に含有される。治療上有効な量を構成する量は、薬理活性成分、治療される状態、前記状態の重症度、治療対象の患者、および医薬剤形が即時または制御放出用に設計されているかに応じて変わる。

【００４６】

好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形中および本発明による医薬組成物中の第１の薬理活性成分の含有量は、それぞれ、多くとも１０ｗｔ％または多くとも５ｗｔ％または多くとも３ｗｔ％または多くとも１．０ｗｔ％、より好ましくは多くとも０．８ｗｔ％、さらにより好ましくは多くとも０．５ｗｔ％、さらにより好ましくは多くとも０．２ｗｔ％、さらにより好ましくは多くとも０．１ｗｔ％、最も好ましくは多くとも０．０５ｗｔ％、特に多くとも０．０１ｗｔ％または多くとも０．００５ｗｔ％または多くとも０．００１ｗｔ％である。

【００４７】

好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形中および本発明による医薬組成物中の第２の薬理活性成分の含有量は、それぞれ、多くとも９５ｗｔ％、より好ましくは多く

とも８０ｗｔ％、さらにより好ましくは多くとも７０ｗｔ％、さらにより好ましくは多くとも６０ｗｔ％、さらにより好ましくは多くとも５５ｗｔ％、最も好ましくは多くとも５０ｗｔ％、特に多くとも４５ｗｔ％である。

【００４８】

別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形中および本発明による医薬組成物中の第２の薬理活性成分の含有量は、それぞれ、多くとも４５ｗｔ％、より好ましくは多くとも３０ｗｔ％、さらにより好ましくは多くとも２０ｗｔ％、さらにより好ましくは多くとも１５ｗｔ％、さらにより好ましくは多くとも１０ｗｔ％、最も好ましくは多くとも５ｗｔ％、特に多くとも１ｗｔ％である。

【００４９】

好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形中および本発明による医薬組成物中の第１の薬理活性成分の含有量は、それぞれ、少なくとも０．０００１ｗｔ％、より好ましくは少なくとも０．０００３ｗｔ％、さらにより好ましくは少なくとも０．０００５ｗｔ％、さらにより好ましくは少なくとも０．０００８ｗｔ％、さらにより好ましくは少なくとも０．００１ｗｔ％、最も好ましくは少なくとも０．００３ｗｔ％、特に少なくとも０．００５ｗｔ％である。

【００５０】

好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形中および本発明による医薬組成物中の第２の薬理活性成分の含有量は、それぞれ、少なくとも０．１ｗｔ％、より好ましくは少なくとも０．５ｗｔ％、さらにより好ましくは少なくとも１ｗｔ％、さらにより好ましくは少なくとも３ｗｔ％、さらにより好ましくは少なくとも５ｗｔ％、最も好ましくは少なくとも７．５ｗｔ％、特に少なくとも１０ｗｔ％である。

【００５１】

別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形中および本発明による医薬組成物中の第２の薬理活性成分の含有量は、それぞれ、少なくとも０．０１ｗｔ％、より好ましくは少なくとも０．０２ｗｔ％、さらにより好ましくは少なくとも０．０４ｗｔ％、さらにより好ましくは少なくとも０．０６ｗｔ％、最も好ましくは少なくとも０．０８ｗｔ％、特に少なくとも０．１ｗｔ％である。

【００５２】

別段の明確な規定がない限り、本発明の意味では、「ｗｔ％」の表示は、医薬剤形の全重量または医薬組成物の全重量それぞれ当たりの各成分の重量を意味するものとする。

【００５３】

好ましくは、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物それぞれの中での、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対重量比率は、１：２～１：１，０００，０００、より好ましくは１：２～１：１０，０００、最も好ましくは１：５～１：５，０００の範囲内である。

【００５４】

好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物それぞれの中での、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対重量比率は、１：２～１：１００、より好ましくは１：４～１：９０、さらにより好ましくは１：６～１：８０、最も好ましくは１：７～１：７０、特に１：１０～１：６０の範囲内である。

【００５５】

別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物それぞれの中での、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対重量比率は、１：２０～１：２００、より好ましくは１：３０～１：１８５、さらにより好ましくは１：５０～１：１７０、さらにより好ましくは１：６０～１：１６０、最も好ましくは１：７０～１：１４０、特に１：８０～１：１２０の範囲内である。

【００５６】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物それぞれの中での、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対重量比率は

、１：１００～１：９００、より好ましくは１：２５０～１：８００、さらにより好ましくは１：３００～１：７００、最も好ましくは１：３５０～１：６５０、特に１：４００～１：６００の範囲内である。

【００５７】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物それぞれの中での、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対重量比率は、１：５００～１：５，０００、より好ましくは１：６００～１：４，０００、さらにより好ましくは１：７００～１：３，０００、最も好ましくは１：７５０～１：２，５００、特に１：８００～１：２，０００の範囲内である。

【００５８】

さらに好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物それぞれの中での、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対重量比率は、１：１，０００～１：９，０００、より好ましくは１：２，５００～１：８，０００、さらにより好ましくは１：３，０００～１：７，０００、最も好ましくは１：３，５００～１：６，５００、特に１：４，０００～１：６，０００の範囲内である。

【００５９】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物それぞれの中での、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対重量比率は、１：３，０００～１：１０，０００、より好ましくは１：４，０００～１：９，８００、さらにより好ましくは１：５，０００～１：９，６００、最も好ましくは１：６，０００～１：９，５００、特に１：７，０００～１：９，０００の範囲内である。

【００６０】

好ましくは、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物それぞれの中での、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対モル比率は、１：２～１：１，０００，０００、より好ましくは１：２～１：１０，０００、最も好ましくは１：５～１：５，０００の範囲内である。

【００６１】

好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物それぞれの中での、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対モル比率は、１：２～１：１００、より好ましくは１：４～１：９０、さらにより好ましくは１：６～１：８０、最も好ましくは１：７～１：７０、特に１：１０～１：６０の範囲内である。

【００６２】

別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物それぞれの中での、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対モル比率は、１：２０～１：２００、より好ましくは１：３０～１：１８５、さらにより好ましくは１：５０～１：１７０、さらにより好ましくは１：６０～１：１６０、最も好ましくは１：７０～１：１４０、特に１：８０～１：１２０の範囲内である。

【００６３】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物それぞれの中での、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対モル比率は、１：１００～１：９００、より好ましくは１：２５０～１：８００、さらにより好ましくは１：３００～１：７００、最も好ましくは１：３５０～１：６５０、特に１：４００～１：６００の範囲内である。

【００６４】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物それぞれの中での、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対モル比率は、１：５００～１：５，０００、より好ましくは１：６００～１：４，０００、さらにより好ましくは１：７００～１：３，０００、最も好ましくは１：７５０～１：２，５００、特に１：８００～１：２，０００の範囲内である。

【００６５】

さらに好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物それぞれの中での、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対モル比率は、１：１，０００～１：９，０００、より好ましくは１：２，５００～１：８，０００、さらにより好ましくは１：３，０００～１：７，０００、最も好ましくは１：３，５００～１：６，５００、特に１：４，０００～１：６，０００の範囲内である。

【００６６】

さらに好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物それぞれの中での、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対モル比率は、１：３，０００～１：１０，０００、より好ましくは１：４，０００～１：９，８００、さらにより好ましくは１：５，０００～１：９，６００、最も好ましくは１：６，０００～１：９，５００、特に１：７，０００～１：９，０００の範囲内である。

【００６７】

本発明による医薬剤形中に含有される第１および第２の薬理活性成分の量は、当業者に周知の異なる要因、たとえば、患者の体重、投与経路、病気の重症度などに応じて変わり得る。

【００６８】

一般的に、本発明による医薬剤形中に含有される両方の薬理活性成分は、当業者が公知のその最大１日用量までの量を投与してもよい。たとえば、第２の薬理活性成分として、メロキシカムを好ましくは最大１５ｍｇまでの最大１日用量で患者に投与してもよく、ピロキシカムを好ましくは最大４０ｍｇまでの最大１日用量で患者に投与してもよく、テノキシカムを好ましくは最大４０ｍｇまでの最大１日用量で患者に投与してもよく、ロルノキシカムを好ましくは最大１６ｍｇまでの最大１日用量で患者に投与してもよい。

【００６９】

規定された様式、たとえば１日１回または１日２回で投与する場合、本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物は、それぞれ、好ましくは、第１および第２の薬理活性成分を、互いに独立に、第１および第２の薬理活性成分のそれぞれの最大１日用量の７５±１５ｗｔ％、７５±１０ｗｔ％、７５±５ｗｔ％、５０±１５ｗｔ％、５０±１０ｗｔ％、５０±５ｗｔ％、２５±１５ｗｔ％、２５±１０ｗｔ％または２５±５ｗｔ％に相当する量で、含有する。

【００７０】

好ましくは、本発明による医薬剤形は、０．１μｇ～５，０００μｇ、より好ましくは、０．１μｇ～２，５００μｇ、さらにより好ましくは１．０μｇ～１，０００μｇ、さらにより好ましくは１０～８００μｇ、最も好ましくは１５μｇ～６００μｇ、特に２０μｇ～４４０μｇの用量で第１の薬理活性成分を含有する。

【００７１】

好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１３±１２μｇ、より好ましくは１３±１０μｇ、さらにより好ましくは１３±８μｇ、さらにより好ましくは１３±６μｇ、さらにより好ましくは１３±５μｇ、最も好ましくは１３±４μｇ、特に１３±３μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。

【００７２】

別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、２０±１５μｇ、より好ましくは２０±１３μｇ、さらにより好ましくは２０±１２μｇ、さらにより好ましくは２０±１０μｇ、さらにより好ましくは２０±８μｇ、最も好ましくは２０±６μｇ、特に２０±５μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。

【００７３】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、４０±３５μｇ、より好ましくは４０±３０μｇ、さらにより好ましくは４０±２５μｇ、さらにより好ましくは４０±２０μｇ、さらにより好ましくは４０±１５μｇ、最も好ましくは４０±１０μｇ、特に４０±５μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。

【００７４】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、６０±５０μｇ、より好ましくは６０±４０μｇ、さらにより好ましくは６０±３０μｇ、さらにより好ましくは６０±２０μｇ、最も好ましくは６０±１０μｇ、特に６０±５μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。

【００７５】

さらに好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、８０±７０μｇ、より好ましくは８０±６０μｇ、さらにより好ましくは８０±５０μｇ、さらにより好ましくは８０±４０μｇ、さらにより好ましくは８０±２０μｇ、最も好ましくは８０±１０μｇ、特に８０±５μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。

【００７６】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１００±９０μｇ、より好ましくは１００±８０μｇ、さらにより好ましくは１００±６０μｇ、さらにより好ましくは１００±４０μｇ、さらにより好ましくは１００±２０μｇ、最も好ましくは１００±１０μｇ、特に１００±５μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。

【００７７】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１２０±１００μｇ、より好ましくは１２０±８０μｇ、さらにより好ましくは１２０±６０μｇ、さらにより好ましくは１２０±４０μｇ、さらにより好ましくは１２０±２０μｇ、最も好ましくは１２０±１０μｇ、特に１２０±５μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。

【００７８】

別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１５０±９０μｇ、より好ましくは１５０±８０μｇ、さらにより好ましくは１５０±６０μｇ、さらにより好ましくは１５０±４０μｇ、さらにより好ましくは１５０±２０μｇ、最も好ましくは１５０±１０μｇ、特に１５０±５μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。

【００７９】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１７０±１３０μｇ、より好ましくは１７０±１００μｇ、さらにより好ましくは１７０±８０μｇ、さらにより好ましくは１７０±６０μｇ、さらにより好ましくは１７０±４０μｇ、最も好ましくは１７０±２０μｇ、特に１７０±１０μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。

【００８０】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、２００±１７５μｇ、より好ましくは２００±１５０μｇ、さらにより好ましくは２００±１２５μｇ、さらにより好ましくは２００±１００μｇ、さらにより好ましくは２００±７５μｇ、最も好ましくは２００±５０μｇ、特に２００±２５μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。

【００８１】

さらに好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、４００±３５０μｇ、より好ましくは４００±３００μｇ、さらにより好ましくは４００±２５０μｇ、さらにより好ましくは４００±２００μｇ、さらにより好ましくは４００±１５０μｇ、最も好ましくは４００±１００μｇ、特に４００±５０μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。

【００８２】

別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、６００±４００μｇ、より好ましくは６００±３００μｇ、さらにより好ましくは６００±２５０μｇ、さらにより好ましくは６００±２００μｇ、さらにより好ましくは６００±１５０μｇ、最も好ましくは６００±１００μｇ、特に６００±５０μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。

【００８３】
　さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、８００±５５０μｇ、より好ましくは８００±４００μｇ、さらにより好ましくは８００±３５０μｇ、さらにより好ましくは８００±２５０μｇ、さらにより好ましくは８００±１５０μｇ、最も好ましくは８００±１００μｇ、特に８００±５０μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。
【００８４】
　さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１，０００±８００μｇ、より好ましくは１，０００±６００μｇ、さらにより好ましくは１，０００±５００μｇ、さらにより好ましくは１，０００±３００μｇ、さらにより好ましくは１，０００±２００μｇ、最も好ましくは１，０００±１００μｇ、特に１，０００±５０μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。
【００８５】
　さらに好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１，２００±１，０００μｇ、より好ましくは１，２００±８００μｇ、さらにより好ましくは１，２００±６００μｇ、さらにより好ましくは１，２００±４００μｇ、さらにより好ましくは１，２００±２００μｇ、最も好ましくは１，２００±１００μｇ、特に１，２００±５０μｇの範囲内の用量で第１の薬理活性成分を含有する。
【００８６】
　好ましくは、本発明による医薬剤形は、１ｍｇ～７５ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～６０ｍｇ、さらにより好ましくは５ｍｇ～５０ｍｇ、最も好ましくは８ｍｇ～４０ｍｇ、特に１０ｍｇ～３０ｍｇの用量で第２の薬理活性成分を含有する。
【００８７】
　好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１０±８ｍｇ、より好ましくは１０±６ｍｇ、最も好ましくは１０±４ｍｇ、特に１０±２ｍｇの範囲内の用量で第２の薬理活性成分を含有する。
【００８８】
　別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１５±１０ｍｇ、より好ましくは１５±８ｍｇ、さらにより好ましくは１５±６ｍｇ、最も好ましくは１５±４ｍｇ、特に１５±２ｍｇの範囲内の用量で第２の薬理活性成分を含有する。
【００８９】
　さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、２０±１５ｍｇ、より好ましくは２０±１４ｍｇ、さらにより好ましくは２０±１２ｍｇ、さらにより好ましくは２０±１０ｍｇ、最も好ましくは２０±８ｍｇ、特に２０±５ｍｇの範囲内の用量で第２の薬理活性成分を含有する。
【００９０】
　さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、２５±１５ｍｇ、より好ましくは２５±１４ｍｇ、さらにより好ましくは２５±１３ｍｇ、さらにより好ましくは２５±１２ｍｇ、最も好ましくは２５±１０ｍｇ、特に２５±７ｍｇの範囲内の用量で第２の薬理活性成分を含有する。
【００９１】
　さらに好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、３０±２０ｍｇ、より好ましくは３０±１８ｍｇ、さらにより好ましくは３０±１５ｍｇ、さらにより好ましくは３０±１３ｍｇ、最も好ましくは３０±１０ｍｇ、特に３０±８ｍｇの範囲内の用量で第２の薬理活性成分を含有する。
【００９２】
　さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、３５±２０ｍｇ、より好ましくは３５±１８ｍｇ、さらにより好ましくは３５±１５ｍｇ、さらにより好ましくは３５±１３ｍｇ、最も好ましくは３５±１０ｍｇ、特に３５±８ｍｇの範囲内の用量で第２の薬理活性成分を含有する。

【００９３】
　さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、４０±２０ｍｇ、より好ましくは４０±１８ｍｇ、さらにより好ましくは４０±１５ｍｇ、さらにより好ましくは４０±１３ｍｇ、最も好ましくは４０±１０ｍｇ、特に４０±８ｍｇの範囲内の用量で第２の薬理活性成分を含有する。
【００９４】
　好ましい実施形態において、医薬剤形は、第２の薬理活性成分として、メロキシカムを、２ｍｇ～２８ｍｇの範囲内、より好ましくは4ｍｇ～２６ｍｇの範囲、さらにより好ましくは5ｍｇ～２４ｍｇの範囲、さらにより好ましくは6ｍｇ～２２ｍｇの範囲、最も好ましくは7ｍｇ～２０ｍｇの範囲、特に８ｍｇ～１８ｍｇの範囲の用量で含有する。
【００９５】
　別の好ましい実施形態において、医薬剤形は、第２の薬理活性成分として、ピロキシカムを、５ｍｇ～５０ｍｇの範囲内、より好ましくは7ｍｇ～４５ｍｇの範囲、さらにより好ましくは9ｍｇ～４０ｍｇの範囲、さらにより好ましくは１２ｍｇ～３５ｍｇの範囲、最も好ましくは１３ｍｇ～３０ｍｇの範囲、特に１５ｍｇ～２５ｍｇの範囲の用量で含有する。
【００９６】
　さらに別の好ましい実施形態において、医薬剤形は、第２の薬理活性成分として、テノキシカムを、５ｍｇ～５０ｍｇの範囲内、より好ましくは7ｍｇ～４５ｍｇの範囲、さらにより好ましくは9ｍｇ～４０ｍｇの範囲、さらにより好ましくは１２ｍｇ～３５ｍｇの範囲、最も好ましくは１３ｍｇ～３０ｍｇの範囲、特に１５ｍｇ～２５ｍｇの範囲の用量で含有する。
【００９７】
　さらに別の好ましい実施形態において、医薬剤形は、第２の薬理活性成分として、ロルノキシカムを、２ｍｇ～２６ｍｇの範囲内、より好ましくは4ｍｇ～２４ｍｇの範囲、さらにより好ましくは5ｍｇ～２２ｍｇの範囲、さらにより好ましくは6ｍｇ～２０ｍｇの範囲、最も好ましくは7ｍｇ～１８ｍｇの範囲、特に8ｍｇ～１６ｍｇの範囲の用量で含有する。
【００９８】
　本発明による医薬剤形中、第１の薬理活性成分の用量は、好ましくは、第２の薬理活性成分の投与量と等効果である量の１：２０～２０：１の範囲内である。この点で、「等効果」とは、好ましくは、単独で投与される場合に、同等な所望の治療効果を実現するために要すると思われる投与量を意味する。当業者は、所望の治療効果が鎮痛効果である場合、等効果の投与量が、第１の薬理活性成分および第２の薬理活性成分の鎮痛特性を基準にして決定されることを認識する。
【００９９】
　たとえば、本発明による医薬剤形中に含有される第２の薬理活性成分の用量が、たとえば３０ｍｇになり、この用量で単独で投与される際に鎮痛効果Ｅをもたらす場合、また第１の薬理活性成分の等効果の量、すなわち単独で投与される際に同じ鎮痛効果Ｅをもたらすのに必要な量が、たとえば４μｇになると思われる場合、本発明による医薬剤形中に含有される第１の薬理活性成分の投与量は、０．２μｇ（４μｇ／２０）～８０μｇ（２０・４μｇ）で変わり得る。
【０１００】
　好ましい実施形態において、第１の薬理活性成分の用量は、第２の薬理活性成分の用量と等効果である量の、１：１５～１５：１の範囲内、好ましくは1：１０～１０：１の範囲内、より好ましくは１：８～８：１の範囲内、さらにより好ましくは１：６～６：１の範囲内、さらにより好ましくは１：４～４：１の範囲内、最も好ましくは１：３～3：１の範囲内、特に好ましくは１：２～２：１の範囲内である。
【０１０１】
　本発明による医薬剤形の好適な投与経路は、これらに限定されないが、経口、静脈内、

腹腔内、皮内、経皮、鞘内、筋内、鼻腔内、経粘膜、皮下、局所および／または直腸投与が挙げられる。

【０１０２】

好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、経口投与用である。

【０１０３】

別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、非経口、特に静脈内、腹腔内、鞘内、筋内、または皮下投与用である。

【０１０４】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、直腸投与用である。

【０１０５】

本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物は、それぞれ、固体、半固体または液体であってもよい。

【０１０６】

本発明による医薬剤形および本発明による医薬組成物は、それぞれ、助剤、たとえば、担体、増量剤、溶剤、希釈剤、着色剤および／または結合剤を含有してもよい。使用する助剤およびその量の選択は、たとえば、第１および第２の薬理活性成分がどのように投与されるか、たとえば経口、静脈内、腹腔内、皮内、経皮、鞘内、筋内、鼻腔内、経粘膜、皮下、直腸または局所的に投与されるかに依存する。

【０１０７】

好適な助剤は、特に、生薬剤形の調製に有用な、当業者に公知の任意の物質である。好適な助剤の例として、これらに限定されないが、水、エタノール、２－プロパノール、グリセロール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グルコース、フルクトース、ラクトース、ショ糖、ブドウ糖、糖蜜、デンプン、加工デンプン、ゼラチン、ソルビトール、イノシトール、マンニトール、微結晶性セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、酢酸セルロース、シェラック、セチルアルコール、ポリビニルピロリドン、パラフィン、ワックス、天然および合成ゴム、アカシアゴム、アルギネート、デキストラン、飽和および不飽和脂肪酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸グリセロール、ラウリル硫酸ナトリウム、食用油、ゴマ油、ヤシ油、ピーナッツ油、ダイズ油、レシチン、乳酸ナトリウム、ポリオキシエチレンおよびポリプロピレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビン酸、安息香酸、クエン酸、アスコルビン酸、タンニン酸、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、二酸化ケイ素、酸化チタン、二酸化チタン、硫酸マグネシウム、硫酸亜鉛、硫酸カルシウム、カリ、リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、滑石、カオリン、ペクチン、クロスポビドン、寒天およびベントナイトが挙げられる。

【０１０８】

経口投与に好適な医薬剤形は、これらに限定されないが、錠剤、発泡錠、チューイング錠、糖衣錠、カプセル剤、ドロップ剤、ジュース剤およびシロップ剤が挙げられる。経口医薬剤形はまた、任意選択により錠剤に圧縮された、カプセルに充填された、サシェに充填された、または好適な液状媒体に懸濁された、顆粒、ペレット、スフェア（ｓｐｈｅｒｅｓ）、結晶などの多粒子形態であってもよい。経口医薬剤形はまた、腸溶性コーティングを備えていてもよい。

【０１０９】

非経口局所性吸入投与に好適な医薬剤形は、これらに限定されないが、液剤、懸濁剤、容易に再構成可能な乾燥製剤およびスプレー剤が挙げられる。

【０１１０】

坐剤は、直腸投与に好適な医薬剤形である。溶解形態で被覆物中にある剤形、たとえば、任意選択により皮膚への浸透を促進する薬剤を加えたパッチ中の剤形は、経皮投与に好適な剤形の例である。

【０１１１】
　とりわけ好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は錠剤である。
【０１１２】
　好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１日６回、１日５回、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、またはさらに低い頻度の投与用である。
【０１１３】
　別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１日１回未満の頻度、好ましくは４日間に３回（３／４）、３日間に２回（２／３）、５日間に３回（３／５）、２日間に１回（１／２）、１週間に３回（３／７）、５日間に２回（２／５）、３日間に１回（１／３）、１週間に２回（２／７）、４日間に１回（１／４）、５日間に１回（１／５）、６日間に１回（１／６）、または１週間に１回（１／７）の投与に適合されている。本実施形態によれば、２日間に１回（１／２）の投与が特に好ましい。
【０１１４】
　好ましい実施形態において、特に第２の薬理活性成分がメロキシカム、ピロキシカムまたはテノキシカムの場合、本発明による医薬剤形は、１日１回未満の頻度、特に２日間に１回（１／２）の投与用である。
【０１１５】
　別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１日１回の投与用である。
【０１１６】
　さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１日２回の投与用である。
【０１１７】
　さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１日３回の投与用である。
【０１１８】
　さらに好ましい実施形態において、特に第２の薬理活性成分がメロキシカムまたはロルノキシカムの場合、本発明による医薬剤形は、１日複数回、特に１日２回の投与用である。
【０１１９】
　詳述すると、「１日３回の投与」（ｔｉｄ）とは、好ましくは、本発明による医薬剤形が、１日当たり３つの医薬剤形の投与を含むレジメンにしたがって、連続的に投与されるように適合されることを意味し、ここで２つの医薬剤形の連続投与間の時間間隔は、少なくとも３時間、好ましくは少なくとも４時間、より好ましくは特に６時間、特に約８時間である。
【０１２０】
　詳述すると、「１日２回の投与」（ｂｉｄ）とは、好ましくは、本発明による医薬剤形が、１日当たり２つの医薬剤形の投与を含むレジメンにしたがって、連続的に投与されるように適合されることを意味し、ここで２つの医薬剤形の連続投与間の時間間隔は、少なくとも６時間、好ましくは少なくとも８時間、より好ましくは少なくとも１０時間、特に約１２時間である。
【０１２１】
　詳述すると、「１日１回の投与」（ｓｉｄ）とは、好ましくは、本発明による医薬剤形が、１日当たり１つの医薬剤形の投与を含むレジメンにしたがって、連続的に投与されるように適合されることを意味し、ここで２つの医薬剤形の連続投与間の時間間隔は、少なくとも１８時間、好ましくは少なくとも２０時間、より好ましくは少なくとも２２時間、特に約２４時間である。
【０１２２】
　当業者は、上記の投与レジメンが、特定の時点で投与すべき全量の第１の薬理活性成分および全量の第２の薬理活性成分を含有する単一医薬剤形を投与することにより、または、代替として、多数の用量単位、すなわち、２、３または４以上の用量単位（当該多数の

用量単位の合計が、前記特定の時点で投与すべき全量の第１の薬理活性成分および第２の薬理活性成分を含有し、ここで個々の用量単位は、同時投与もしくは短時間内、例えば５分、１０分もしくは１５分以内の投与に適合されている）を投与することにより、実現できることを十分に認識している。

【０１２３】

以下、第１および第２の薬理活性成分の用量は、１日当たりの規定投与の回数「ｎ」、すなわち２４時間の過程における本発明による医薬剤形の投与回数にしたがって表す。例として、１日１回（ｎ＝１）投与の場合の１００／ｎμｇは１００μｇの用量に相当し、１日２回（ｎ＝２）投与の場合の１００／ｎμｇは５０μｇの用量に相当する。

【０１２４】

好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１日１回未満の頻度（ｎ＝１／２、３／５または２／３）投与用であり、ここで医薬剤形は、１５／ｎ～１００／ｎμｇ、好ましくは２０／ｎ～８０／ｎμｇの用量の第１の薬理活性成分、および２／ｎ～５０／ｎｍｇの用量の第２の薬理活性成分を含有する。この実施形態によれば、本発明による医薬剤形は、好ましくは錠剤形態の、経口投与用であることが好ましい。

【０１２５】

別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１日１回（ｎ＝１）投与用であり、ここで医薬剤形は、１５／ｎ～１００／ｎμｇ、好ましくは２０／ｎ～８０／ｎμｇの用量の第１の薬理活性成分、および２／ｎ～５０／ｎｍｇの用量の第２の薬理活性成分を含有する。この実施形態によれば、本発明による医薬剤形は、好ましくは錠剤形態の、経口投与用であることが好ましい。

【０１２６】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１日複数回（ｎ＝２、３、４、５または６）投与用であり、ここで医薬剤形は、１５／ｎ～１００／ｎμｇ、好ましくは２０／ｎ～８０／ｎμｇの用量の第１の薬理活性成分、および２／ｎ～５０／ｎｍｇの用量の第２の薬理活性成分を含有する。この実施形態によれば、本発明による医薬剤形は、好ましくは錠剤形態の、経口投与用であることが好ましい。

【０１２７】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１日１回未満の頻度（ｎ＝１／２、３／５または２／３）投与用であり、ここで医薬剤形は、１５０／ｎ～１，２００／ｎμｇ、好ましくは２００／ｎ～８００／ｎμｇの用量の第１の薬理活性成分、および２／ｎ～５０／ｎｍｇの用量の第２の薬理活性成分を含有する。この実施形態によれば、本発明による医薬剤形は、好ましくは錠剤形態の、経口投与用であることが好ましい。

【０１２８】

さらに好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１日１回（ｎ＝１）投与用であり、ここで医薬剤形は、１５０／ｎ～１，２００／ｎμｇ、好ましくは２００／ｎ～８００／ｎμｇの用量の第１の薬理活性成分、および２／ｎ～５０／ｎｍｇの用量の第２の薬理活性成分を含有する。この実施形態によれば、本発明による医薬剤形は、好ましくは錠剤形態の、経口投与用であることが好ましい。

【０１２９】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、１日複数回（ｎ＝２、３、４、５または６）投与用であり、ここで医薬剤形は、１５０／ｎ～１，０００／ｎμｇ、好ましくは２００／ｎ～８００／ｎμｇの用量の第１の薬理活性成分、および２／ｎ～５０／ｎｍｇの用量の第２の薬理活性成分を含有する。この実施形態によれば、本発明による医薬剤形は、好ましくは錠剤形態の、経口投与用であることが好ましい。

【０１３０】

本発明による医薬剤形は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ条件下、第１の薬理活性成分および／または第２の薬理活性成分の即時放出または制御放出をもたらすことができる。Ｉｎ　ｖｉｔｒｏ放出は、欧州薬局方（Ｐｈ．Ｅｕｒ．）、好ましくはシンカーを用いるパドル法、７

５ｒｐｍ、３７℃、９００ｍＬの人工胃液、ｐＨ６．８によって決定されることが好ましい。

【０１３１】

第１の薬理活性成分および／または第２の薬理活性成分は、互いに独立して、少なくとも部分的に制御放出形態で医薬剤形中に存在することができる。たとえば、第１の薬理活性成分および／または第２の薬理活性成分は、たとえば経口、直腸または経皮を介して投与する場合、延長して医薬剤形から放出させてもよい。このような医薬剤形は、それぞれ１日に１回または１日に２回の服用のみを要する「１日１回」または「１日２回」製剤に特に有用である。好適な制御放出材料は、当業者に周知である。

【０１３２】

第１の薬理活性成分および／または第２の薬理活性成分を制御放出させる本発明による医薬剤形は、医薬剤形の従来技術において周知の材料、手段、装置およびプロセスを使用して製造できる。

【０１３３】

錠剤などの固体の医薬剤形を得るために、たとえば、医薬組成物の薬理活性成分を、医薬担体、たとえばトウモロコシデンプン、乳糖、ショ糖、ソルビトール、滑石、ステアリン酸マグネシウム、第二リン酸カルシウムまたは薬学的に許容可能なガム、および医薬希釈剤、たとえば水などの通例の錠剤の成分と共に粒状化して、均一に分布した薬理活性成分を含有する固体組成物を形成させてもよい。用語「均一に分布した」とは、薬理活性成分が組成物全体にわたって一様に分布していることを意味し、これにより、前記組成物は、均等に有効な用量単位、たとえば錠剤、丸薬、またはカプセル剤などに容易に分けることができる。次いで、固体の組成物は、用量単位に分けられる。制御放出型の剤形を提供するために、本発明による医薬組成物の錠剤または丸薬はまた、異なる様式で被覆または調合することもできる。

【０１３４】

薬理活性成分のうちの１つが他の薬理活性成分に先立って、たとえば少なくとも３０分または１時間前に放出されるべきである場合、対応する放出特性を有する医薬剤形を調製することができる。このような医薬剤形の例は、医薬剤形の内部（コア）からの、それ自体が他の薬理活性成分を含有するコーティングを介する、第１または第２の薬理活性成分のいずれかの遅延放出を達成するための、浸透圧駆動放出システムである（従って、他の薬理活性成分がより速く放出される）。経口投与に特に好適なこの種の放出系では、当該放出系の表面の少なくとも部分、好ましくは全てが、好ましくは放出媒体と接触する部分が、半透過性であり、好ましくは半透過性のコーティングを備えており、それにより、当該表面は前記放出媒体に対して透過性であるが、しかしながら、コアに含まれる薬理活性成分に対しては実質的に、好ましくは完全に不透過性であり、前記表面および／または場合により前記コーティングは、コアに含有される薬理活性成分を放出するための少なくとも１つの開口部を含む。さらに、まさに放出媒体と接触する表面は、前記の他の薬理活性成分を含有し、放出するコーティングを備えている。これは、好ましくは、放出開口部、第１または第２の薬理活性成分を含有するコア、膨張時に圧力をかけるポリマー部、半透過性膜、および他の薬理活性成分を含有するコーティングを含む錠剤形態のシステムを意味する。浸透圧駆動放出システムの実施形態および例は、たとえば、米国特許第４，７６５，９８９号、同第４，７８３，３３７号、および同第４，６１２，００８号で開示されている。

【０１３５】

好適な医薬剤形のさらなる例として、ゲルーマトリックス錠がある。好適な例は、米国特許第４，３８９，３９３号、同第５，３３０，７６１号、同第５，３９９，３６２号、同第５，４７２，７１１号および同第５，４５５，０４６号において提供されている。特に好適なのは、医薬組成物が不均一に分布した徐放性マトリックス剤形であり、ここでは例えば、１つの薬理活性成分、すなわち第１または第２の薬理活性成分がマトリックスの外部領域（放出媒体と最も早くに接触する部分）に分布し、他の薬理活性成分がマトリッ

クスの内部に分布している。放出媒体と接触することで、マトリックス外層が最初に（即座に）膨張し、先ずその中に含有されていた薬理活性成分を放出し、それに他の薬理活性成分の有意に（より）制御された放出が続く。好適なマトリックスの例として、薬学的に許容可能なマトリックス形成体として１～８０重量％の１つまたは複数の親水性または疎水性ポリマーを含むマトリックスが挙げられる。

【０１３６】

好ましくは、本発明による医薬剤形は、第１の薬理活性成分の即時放出、および第２の薬理活性成分の即時または制御放出をもたらす。

【０１３７】

好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、第１および第２の薬理活性成分両方の即時放出をもたらす。

【０１３８】

別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、第１の薬理活性成分の即時放出、および第２の薬理活性成分の制御放出をもたらす。この放出プロファイルは、前記方法を、たとえばコーティング中に第１の薬理活性成分を、そしてコア中に第２の薬理活性成分を備える浸透圧駆動放出システム、またはマトリックス外層中に第１の薬理活性成分をおよびマトリックス内部に第２の薬理活性成分を含有する徐放性マトリックス剤形を用いることによって実現できる。

【０１３９】

さらに別の好ましい実施形態において、本発明による医薬剤形は、第１および第２の薬理活性成分両方の制御放出をもたらす。

【０１４０】

さらなる態様において、本発明は、本発明による医薬組成物、および本発明による医薬剤形それぞれの、疼痛の予防または治療における使用に関する。

【０１４１】

好ましい実施形態において、本発明による医薬組成物および本発明による医薬剤形は、それぞれ、疼痛治療における使用用であり、疼痛は好ましくは、

－末梢性疼痛、中枢性疼痛もしくは筋肉骨格痛（ｍｕｓｃｌｅ　ｓｋｅｌｅｔａｌ　ｐａｉｎ）、および／または

－急性疼痛、亜急性疼痛もしくは慢性疼痛、および／または

－中等度の疼痛から重度の疼痛、および／または

－神経因性疼痛もしくは心因性疼痛もしくは侵害受容性疼痛もしくは混合性疼痛、および／または

－腰痛、内臓痛もしくは頭痛、および／または

－術後疼痛（手術後の疼痛）、癌性疼痛もしくは炎症性疼痛

である。

【０１４２】

詳述すると、「急性疼痛」は、好ましくは、最長で約４週間まで続く痛みを指し、「亜急性疼痛」は、好ましくは、約４週間超～約１２週間続く痛みを指し、「慢性疼痛」は、好ましくは、約１２週間よりも長く続く痛みを指す。

【０１４３】

好ましくは、疼痛は、癌性疼痛、末梢神経因性疼痛、変形性関節症、慢性内臓痛、神経因性疼痛（糖尿病性多発神経障害、ＨＩＶ関連神経因性疼痛、外傷後神経因性疼痛、ヘルペス後神経痛、化学療法に関連する痛み）、帯状疱疹後神経痛、術後神経因性疼痛、炎症性疼痛、片頭痛、腰痛、線維筋痛症および三叉神経痛からなる群から選択される。

【０１４４】

好ましい実施形態において、疼痛は、慢性疼痛、特に慢性侵害受容性および／または慢性炎症性疼痛である。

【０１４５】

別の好ましい実施形態において、疼痛は、非慢性または急性の疼痛、特に術後（手術後

の）疼痛である。

【０１４６】

さらに別の好ましい実施形態において、疼痛は、急性または非慢性の術後の神経因性疼痛および慢性炎症性疼痛から選択される。

【０１４７】

以下、第１および第２の薬理活性成分の用量は、ここでも１日当たりの投与回数「ｎ」、すなわち２４時間の過程における本発明による医薬剤形の投与回数にしたがって表す。

【０１４８】

好ましい実施形態において、医薬剤形は、場合により侵害受容性疼痛と混合され得る神経因性疼痛の治療における使用用であり、医薬剤形中に含有される第１の薬理活性成分の用量は、好ましくは１／ｎμｇ～８００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～６００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～４００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～２５０／ｎμｇの範囲、より好ましくは５／ｎμｇ～１５０／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは１０／ｎμｇ～１００／ｎμｇの範囲、最も好ましくは２０／ｎμｇ～８０／ｎμｇの範囲、特に３０／ｎμｇ～５０／ｎμｇの範囲である。この実施形態によれば、医薬剤形中に含有される第２の薬理活性成分の用量は、好ましくは、２／ｎｍｇ～５０／ｎｍｇの範囲である。

【０１４９】

好ましい実施形態において、特に医薬剤形が神経因性疼痛の治療における使用用であり、第２の薬理活性成分がメロキシカムである場合、医薬剤形中に含有される第１の薬理活性成分の用量は、好ましくは、１／ｎμｇ～８００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～６００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～４００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～２５０／ｎμｇの範囲、より好ましくは５／ｎμｇ～１５０／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは１０／ｎμｇ～１００／ｎμｇの範囲、最も好ましくは２０／ｎμｇ～８０／ｎμｇの範囲、特に３０／ｎμｇ～５０／ｎμｇの範囲であり、医薬剤形中に含有される第２の薬理活性成分の用量は、好ましくは、２ｍｇ～２８ｍｇの範囲、より好ましくは４ｍｇ～２６ｍｇの範囲、さらにより好ましくは５ｍｇ～２４ｍｇの範囲、さらにより好ましくは６ｍｇ～２２ｍｇの範囲、最も好ましくは７ｍｇ～２０ｍｇの範囲、特に８ｍｇ～１８ｍｇの範囲である。

【０１５０】

別の好ましい実施形態において、特に医薬剤形が神経因性疼痛の治療における使用用であり、第２の薬理活性成分がピロキシカムである場合、医薬剤形中に含有される第１の薬理活性成分の用量は、好ましくは、１／ｎμｇ～８００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～６００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～４００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～２５０／ｎμｇの範囲、より好ましくは５／ｎμｇ～１５０／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは１０／ｎμｇ～１００／ｎμｇの範囲、最も好ましくは２０／ｎμｇ～８０／ｎμｇの範囲、特に３０／ｎμｇ～５０／ｎμｇの範囲であり、医薬剤形中に含有される第２の薬理活性成分の用量は、好ましくは、５ｍｇ～５０ｍｇの範囲、より好ましくは７ｍｇ～４５ｍｇの範囲、さらにより好ましくは９ｍｇ～４０ｍｇの範囲、さらにより好ましくは１２ｍｇ～３５ｍｇの範囲、最も好ましくは１３ｍｇ～３０ｍｇの範囲、特に１５ｍｇ～２５ｍｇの範囲である。

【０１５１】

さらに別の好ましい実施形態において、特に医薬剤形が神経因性疼痛の治療における使用用であり、第２の薬理活性成分がテノキシカムである場合、医薬剤形中に含有される第１の薬理活性成分の用量は、好ましくは、１／ｎμｇ～８００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～６００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～４００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～２５０／ｎμｇの範囲、より好ましくは５／ｎμｇ～１５０／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは１０／ｎμｇ～１００／ｎμｇの範囲、最も好ましくは２０／ｎμｇ～８０／ｎμｇの範囲、特に３０／ｎμｇ～５０／ｎμｇの範囲であり、医薬剤形中に含有される第２の薬理活性成分の用量は、好ましくは、５ｍｇ～５０ｍｇの範囲、より好ましくは７ｍｇ～４５ｍｇの範囲、さらにより好ましくは９ｍｇ～４０ｍｇの範囲、さらにより好ましくは１２ｍｇ～３５ｍｇの範囲、最も好ましくは１３ｍｇ～３０ｍｇの範囲、特に１５ｍｇ～２５ｍｇ

の範囲である。
【０１５２】
さらに別の好ましい実施形態において、特に医薬剤形が神経因性疼痛の治療における使用用であり、第２の薬理活性成分がロルノキシカムである場合、医薬剤形中に含有される第１の薬理活性成分の用量は、好ましくは、１／ｎμｇ～８００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～６００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～４００／ｎμｇまたは１／ｎμｇ～２５０／ｎμｇの範囲、より好ましくは５／ｎμｇ～１５０／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは１０／ｎμｇ～１００／ｎμｇの範囲、最も好ましくは２０／ｎμｇ～８０／ｎμｇの範囲、特に３０／ｎμｇ～５０／ｎμｇの範囲であり、医薬剤形中に含有される第２の薬理活性成分の用量は、好ましくは、２ｍｇ～２６ｍｇの範囲、より好ましくは４ｍｇ～２４ｍｇの範囲、さらにより好ましくは５ｍｇ～２２ｍｇの範囲、さらにより好ましくは６ｍｇ～２０ｍｇの範囲、最も好ましくは７ｍｇ～１８ｍｇの範囲、特に８ｍｇ～１６ｍｇの範囲である。
【０１５３】
別の好ましい実施形態において、医薬剤形は、場合により神経因性疼痛と混合され得る侵害受容性疼痛の治療における使用用であり、医薬剤形中に含有される第１の薬理活性成分の用量は、好ましくは５０／ｎμｇ～２，０００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，４００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，２００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，０００／ｎμｇの範囲、より好ましくは１００／ｎμｇ～８００／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは１５０／ｎμｇ～６５０／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは２５０／ｎμｇ～５５０／ｎμｇの範囲、最も好ましくは３５０／ｎμｇ～４５０／ｎμｇの範囲である。この実施形態によれば、医薬剤形中に含有される第２の薬理活性成分の用量は、好ましくは、２／ｎｍｇ～５０／ｎｍｇの範囲である。
【０１５４】
さらに別の好ましい実施形態において、特に医薬剤形が侵害受容性疼痛の治療における使用用であり、第２の薬理活性成分がメロキシカムである場合、医薬剤形中に含有される第１の薬理活性成分の用量は、好ましくは、５０／ｎμｇ～２，０００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，４００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，２００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，０００／ｎμｇの範囲、より好ましくは１００／ｎμｇ～８００／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは１５０／ｎμｇ～６５０／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは２５０／ｎμｇ～５５０／ｎμｇの範囲、最も好ましくは３５０／ｎμｇ～４５０／ｎμｇの範囲であり、医薬剤形中に含有される第２の薬理活性成分の用量は、好ましくは、２ｍｇ～２８ｍｇの範囲、より好ましくは４ｍｇ～２６ｍｇの範囲、さらにより好ましくは５ｍｇ～２４ｍｇの範囲、さらにより好ましくは６ｍｇ～２２ｍｇの範囲、最も好ましくは７ｍｇ～２０ｍｇの範囲、特に８ｍｇ～１８ｍｇの範囲である。
【０１５５】
さらに別の好ましい実施形態において、特に医薬剤形が侵害受容性疼痛の治療における使用用であり、第２の薬理活性成分がピロキシカムである場合、医薬剤形中に含有される第１の薬理活性成分の用量は、好ましくは、５０／ｎμｇ～２，０００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，４００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，２００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，０００／ｎμｇの範囲、より好ましくは１００／ｎμｇ～８００／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは１５０／ｎμｇ～６５０／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは２５０／ｎμｇ～５５０／ｎμｇの範囲、最も好ましくは３５０／ｎμｇ～４５０／ｎμｇの範囲であり、医薬剤形中に含有される第２の薬理活性成分の用量は、好ましくは、５ｍｇ～５０ｍｇの範囲、より好ましくは７ｍｇ～４５ｍｇの範囲、さらにより好ましくは９ｍｇ～４０ｍｇの範囲、さらにより好ましくは１２ｍｇ～３５ｍｇの範囲、最も好ましくは１３ｍｇ～３０ｍｇの範囲、特に１５ｍｇ～２５ｍｇの範囲である。
【０１５６】
さらに好ましい実施形態において、特に医薬剤形が侵害受容性疼痛の治療における使用用であり、第２の薬理活性成分がテノキシカムである場合、医薬剤形中に含有される第１

の薬理活性成分の用量は、好ましくは、５０／ｎμｇ～２，０００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，４００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，２００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，０００／ｎμｇの範囲、より好ましくは１００／ｎμｇ～８００／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは１５０／ｎμｇ～６５０／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは２５０／ｎμｇ～５５０／ｎμｇの範囲、最も好ましくは３５０／ｎμｇ～４５０／ｎμｇの範囲であり、医薬剤形中に含有される第２の薬理活性成分の用量は、好ましくは、５ｍｇ～５０ｍｇの範囲、より好ましくは７ｍｇ～４５ｍｇの範囲、さらにより好ましくは９ｍｇ～４０ｍｇの範囲、さらにより好ましくは１２ｍｇ～３５ｍｇの範囲、最も好ましくは１３ｍｇ～３０ｍｇの範囲、特に１５ｍｇ～２５ｍｇの範囲である。

【０１５７】

さらに別の好ましい実施形態において、特に医薬剤形が侵害受容性疼痛の治療における使用用であり、第２の薬理活性成分がロルノキシカムである場合、医薬剤形中に含有される第１の薬理活性成分の用量は、好ましくは、５０／ｎμｇ～２，０００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，４００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，２００／ｎμｇまたは５０／ｎμｇ～１，０００／ｎμｇの範囲、より好ましくは１００／ｎμｇ～８００／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは１５０／ｎμｇ～６５０／ｎμｇの範囲、さらにより好ましくは２５０／ｎμｇ～５５０／ｎμｇの範囲、最も好ましくは３５０／ｎμｇ～４５０／ｎμｇの範囲であり、医薬剤形中に含有される第２の薬理活性成分の用量は、好ましくは、２ｍｇ～２６ｍｇの範囲、より好ましくは４ｍｇ～２４ｍｇの範囲、さらにより好ましくは５ｍｇ～２２ｍｇの範囲、さらにより好ましくは６ｍｇ～２０ｍｇの範囲、最も好ましくは７ｍｇ～１８ｍｇの範囲、特に８ｍｇ～１６ｍｇの範囲である。

【０１５８】

好ましくは、医薬組成物は、患者への投与に際して相乗的治療効果を及ぼす重量比率で、第１および第２の薬理活性成分を含有する。その結果、用語「相乗的治療効果」は、疼痛の予防または治療に対する相乗的治療効果（相乗的鎮痛効果）を指す。相乗的治療効果をもたらす薬理活性成分の好適な重量比率は、当業者に周知の方法によって決定することができる。

【０１５９】

本発明のさらなる態様は、本発明による医薬剤形の、それを必要とする対象への、好ましくは１日２回または１日１回の、好ましくは経口投与を含む、疼痛を治療または予防する方法に関する。

【０１６０】

特に好ましい実施形態において、

－第１の薬理活性成分は、遊離塩基形態の式（Ｉ）の（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミン、またはそのヘミクエン酸塩、塩酸塩もしくはマレイン酸塩であり、かつ／あるいは

－第２の薬理活性成分は、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカムおよびそれらの生理学的に許容可能な塩からなる群から選択されるオキシカムであり、かつ／あるいは

－医薬組成物および医薬剤形は、それぞれ、２０μｇ～８０μｇ、もしくは８０μｇ～２００μｇもしくは２００μｇ～８００μｇまたは８００μｇ～１，２００μｇの用量の第１の薬理活性成分を含有し、かつ／あるいは

－医薬組成物および医薬剤形は、それぞれ、２ｍｇ～５０ｍｇの用量の第２の薬理活性成分を含有し、かつ／あるいは

－医薬組成物および医薬剤形それぞれの中の第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対重量比率は、１：２～１：１，０００，０００、好ましくは１：２～１：１０，０００の範囲内であり、かつ／あるいは

－医薬組成物は、疼痛の予防または治療における使用用であり、かつ／あるいは

－医薬組成物は、疼痛の治療における使用用であり、ここで疼痛は末梢性疼痛、中枢性疼

痛もしくは筋肉骨格痛；および／または急性疼痛、亜急性疼痛もしくは慢性疼痛；および／または中等度の疼痛から重度の疼痛；および／または神経因性疼痛もしくは心因性疼痛もしくは侵害受容性疼痛もしくは混合性疼痛；および／または腰痛、内臓痛もしくは頭痛；および／または術後疼痛（手術後の疼痛）、癌性疼痛もしくは炎症性疼痛であり、かつ／あるいは
－医薬組成物および医薬剤形は、それぞれ、第１の薬理活性成分および第２の薬理活性成分を、患者への投与の際にそれらが相乗的治療効果を及ぼす重量比率で含有し、かつ／あるいは
－医薬剤形は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで、Ｐｈ．Ｅｕｒ．にしたがって第１の薬理活性成分の即時放出をもたらし、かつ／あるいは
－医薬剤形は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで、Ｐｈ．Ｅｕｒ．にしたがって第２の薬理活性成分の即時または制御放出をもたらし、かつ／あるいは
－医薬剤形は、経口投与用であり、かつ／あるいは
－医薬剤形は、１日１回未満の頻度、特に２日間に１回、または１日１回、２回もしくは３回の投与用である。
【０１６１】
　さらなる態様において、本発明は、上記の第１の薬理活性成分を含む第１の医薬剤形と、上記の第２の薬理活性成分を含む第２の医薬剤形とを含むキットに関する。
【０１６２】
　好適な実施形態は、空間的に分離されているが、第１の薬理活性成分を含む第１の医薬剤形と、第２の薬理活性成分を含む第２の医薬剤形とが共通のプレゼンテーション形態、たとえばパッケージングにおいて提供されるキットである。
【０１６３】
　好ましくは、第１および第２の医薬剤形は、同時または連続投与に適合されており、第１の医薬剤形は第２の医薬剤形の前または後に投与してもよく、第１および第２の医薬剤形は、同一のまたは異なる投与経路のいずれかを介して投与される。
【０１６４】
　詳述すると、用語「同時投与」は、好ましくは、互いから１５分の時間帯以内での第１および第２の医薬剤形の投与を指し、一方、用語「連続投与」は、好ましくは、互いから１５分より長い時間帯の中での第１および第２の医薬剤形の投与を指す。
【０１６５】
　好ましい実施形態において、第１および第２の医薬剤形は、同じ経路を介する患者への投与に適合されている。
【０１６６】
　別の好ましい実施形態において、第１および第２の医薬剤形は、異なる経路を介する患者への投与に適合されている。
【０１６７】
　好ましい実施形態において、第１および第２の医薬剤形は、同時に投与される。
【０１６８】
　別の好ましい実施形態において、第１および第２の医薬剤形は、連続的に投与される。
【０１６９】
　好ましい実施形態において、第１および／または第２の医薬剤形は、１日１回未満の頻度の投与に適合されている。
【０１７０】
　別の好ましい実施形態において、第１および／または第２の医薬剤形は、１日１回の投与に適合されている。
【０１７１】
　さらに別の好ましい実施形態において、第１および／または第２の医薬剤形は、１日複数回、特に１日２回または１日３回の投与に適合されている。
【０１７２】

好ましい実施形態において、第１の医薬剤形は、１日１回の投与に適合されており、第２の医薬剤形は、１日複数回、特に１日２回または１日３回の投与に適合されている。

【０１７３】

別の好ましい実施形態において、第１の医薬剤形は、１日複数回、特に１日２回の投与に適合されており、第２の医薬剤形は１日１回の投与に適合されている。

【０１７４】

キットに含有される医薬剤形の好適な投与経路は、これらに限定されないが、経口、静脈内、腹腔内、皮内、鞘内、筋内、鼻腔内、経粘膜、皮下、および／または直腸投与が挙げられる。

【０１７５】

好ましい実施形態において、キットに含有される１つまたは両方の医薬剤形は、経口投与用である。

【０１７６】

別の好ましい実施形態において、キットに含有される１つまたは両方の医薬剤形は、非経口、特に静脈内、腹腔内、鞘内、筋内、または皮下投与用である。

【０１７７】

さらに別の好ましい実施形態において、キットに含有される片方または両方の医薬剤形は直腸投与用である。

【０１７８】

好ましい実施形態において、第１および第２の医薬剤形は、毎日より少ない頻度、特に２日間に１回の経口、同時投与用である。

【０１７９】

別の好ましい実施形態において、第１および第２の医薬剤形は、経口の、１日１回の同時投与用である。

【０１８０】

さらに別の好ましい実施形態において、第１および第２の医薬剤形は、１日複数回、１日２回または１日３回の経口、同時投与用である。

【０１８１】

さらに別の好ましい実施形態において、第１および第２の医薬剤形は、それぞれ、経口の、１日１回の連続投与用である。

【０１８２】

さらに好ましい実施形態において、第１および第２の医薬剤形は、それぞれ１日１回の連続投与用であり、第１および第２の医薬剤形は、異なる経路を介する投与、たとえば経口および非経口または直腸投与に適合されている。

【０１８３】

別の好ましい実施形態において、第１および第２の医薬剤形は、それぞれ、毎日より少ない頻度、特に２日間に１回の経口、連続投与用である。

【０１８４】

さらに別の好ましい実施形態において、第１および第２の医薬剤形は、それぞれ、１日複数回、特に１日２回または１日３回の経口、連続投与用である。

【０１８５】

別の好ましい実施形態において、第１および第２の医薬剤形は、それぞれ１日複数回、特に１日２回または１日３回の連続投与用であり、第１および第２の医薬剤形は、異なる経路を介する投与、たとえば経口および非経口または直腸投与に適合されている。

なお、本願は、特許請求の範囲に記載の発明に関するものであるが、他の態様として以下も包含し得る。

１．（ａ）（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ－［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンおよびその生理学的に許容可能な塩から選択される第１の薬理活性成分と、

（ｂ）メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、ドロキシカムおよびそれらの生理学的に許容可能な塩からなる群から選択されるオキシカムである第２の薬理活性成分と
を含む、医薬組成物。
２．第１の薬理活性成分が、（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンである、上記１に記載の医薬組成物。
３．第２の薬理活性成分が、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカムおよびそれらの生理学的に許容可能な塩からなる群から選択されるオキシカムである、上記１または２に記載の医薬組成物。
４．患者への投与に際して相乗的治療効果を及ぼす重量比率で第１および第２の薬理活性成分を含有する、上記１～３のいずれか一つに記載の医薬組成物。
５．第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対重量比率が、１：２～１：１０，０００の範囲内である、上記１～４のいずれか一つに記載の医薬組成物。
６．疼痛の予防または治療において使用するための、上記１～５のいずれか一つに記載の医薬組成物。
７．疼痛が、
－末梢性疼痛、中枢性疼痛もしくは筋肉骨格痛（ｍｕｓｃｌｅ　ｓｋｅｌｅｔａｌ　ｐａｉｎ）、および／または
－急性疼痛、亜急性疼痛もしくは慢性疼痛、および／または
－中等度の疼痛から重度の疼痛、および／または
－神経因性疼痛もしくは心因性疼痛もしくは侵害受容性疼痛もしくは混合性疼痛、および／または
－腰痛、内臓痛もしくは頭痛、および／または
－術後疼痛（手術後の疼痛）、癌性疼痛もしくは炎症性疼痛
である、上記６に記載の医薬組成物。
８．上記１～７のいずれか一つに記載の医薬組成物を含む医薬剤形。
９．第１の薬理活性成分を１０～１，２００μｇの用量で含有する、上記８に記載の医薬剤形。
１０．第２の薬理活性成分を２～５０ｍｇの用量で含有する、上記８または９に記載の医薬剤形。
１１．第１の薬理活性成分の投与量が、第２の薬理活性成分の投与量と等効果である量の１：２０～２０：１の範囲内である、上記８～１０のいずれか一つに記載の医薬剤形。
１２．経口、静脈内、腹腔内、経皮、鞘内、筋内、鼻腔内、経粘膜、皮下または直腸投与用である、上記８～１１のいずれか一つに記載の医薬剤形。
１３．ｉｎ　ｖｉｔｒｏ条件下で、第１の薬理活性成分および／または第２の薬理活性成分の即時放出または制御放出をもたらす、上記８～１２のいずれか一つに記載の医薬剤形。
１４．上記１または２に定義される第１の薬理活性成分を含む第１の医薬剤形と、上記１または３に定義される第２の薬理活性成分を含む第２の医薬剤形とを含むキット。
１５．第１および第２の医薬剤形が、同一または異なる投与経路のいずれかによる、同時または連続投与に適合されている、上記１４に記載のキット。
【０１８６】
以下の例は、さらに本発明を説明するが、その範囲を制限するものと解釈すべきではない。
【０１８７】
薬理学的方法：
以下、第１の薬理活性成分（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンを、ヘミクエン酸塩の形態で用いた。したがっ

て、全量の第１の薬理活性成分は、ヘミクエン酸塩を基準にして指定される。
【０１８８】
第２の薬理活性成分として、メロキシカムを用いた。
【０１８９】
例１：ラットの肢の切開モデル（術後疼痛）
本実験は、民間のブリーダー（Ｊａｎｖｉｅｒ、Ｆｒａｎｃｅ）から購入した体重が１７０ｇ～２３０ｇの雄のシロネズミ（Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙ）で実施した。動物を標準の条件下：明暗リズム（０６．００ｈ～１８．００ｈ明、１８．００～０６．００ｈ暗）、室温２０℃～２４℃、空気の相対湿度３５％～７０％、１時間当たり１５回換気、空気の動き＜０．２ｍ／ｓｅｃで飼育した。動物には、水道水と標準の実験用餌（Ｓｓｎｉｆｆ　Ｒ／Ｍ－Ｈａｌｔｕｎｇ、Ｓｓｎｉｆｆ　Ｓｐｅｚｉａｌｄｉａｅｔｅｎ　ＧｍｂＨ、Ｓｏｅｓｔ、Ｇｅｒｍａｎｙ）が自由に与えられた。両方とも試験中は控えた。ラットはすべて１回限りだけ使用された。１つの実験群に１０匹のラットを使用した。動物の配達から手術日まで少なくとも５日間あった。
【０１９０】
ラットを、肢に完全に接近できる金網底を備えるプラスチック・ケージの中に置いた。機械的な刺激の後に後肢の逃避閾値を、電子式ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ　ｈａｉｒｓ（ＳｏｍｅｄｉｃＳａｌｅｓ　ＡＢ、Ｈｏｅｒｂｙ、Ｓｗｅｄｅｎ）によって試験した。動物を、肢に完全に接近できる金網底を備えるプラスチック・ケージの中に置いた。行動の馴化を３０分間許可した。各事例において、傷に隣接した部位（同側）および傷のない肢の同じ部位（対側）で逃避反応を測定した。手術の２時間後、薬物投与の直前および薬物適用後の種々の時点で、触刺激に対する逃避閾値（ｔａｃｔｉｌｅ　ｗｉｔｈｄｒａｗａｌ　ｔｈｒｅｓｈｏｌｄ）として原発性過敏症を試験した。ビヒクルを注射された動物は対照としての役割を果たした。手術前に予備試験の測定を行ない、１つの試験ごとに２つの閾値を得、平均値を求めた。
【０１９１】
手術は、前述の通りに実施した［Ｂｒｅｎｎａｎ　Ｔ．Ｊ．、Ｖａｎｄｅｒｍｅｕｌｅｎ　Ｅ．Ｐ．、およびＧｅｂｈａｒｔ　Ｇ．Ｆ．、Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　ａ　ｒａｔ　ｍｏｄｅｌ　ｏｆ　ｉｎｃｉｓｉｏｎａｌ　ｐａｉｎ、Ｐａｉｎ　１９９６、６４：４９３～５０１頁］。簡潔に説明すると、ラットをイソフルランで麻酔し、かかと端近くから中肢指にかけての皮膚および肢底面の筋膜を１ｃｍに縦切開した。肢底筋を高くし、縦方向に切開した。筋起始および着点には手を付けなかった。筋を広げ、軽く圧迫を加えて止血した後、２針の結節縫合により皮膚を閉じた。手術後、ラットをもとのケージ中で回復させ、動物は２～５分以内で意識を取り戻した。麻酔からの完全な回復を確保するために、手術後２時間経過する前に個々の動物のベースラインを記録しておいた。
【０１９２】
第１の薬理活性成分を５％ＤＭＳＯおよび９５％グルコース溶液（５％）に溶解した。第２の薬理活性成分を蒸留水中１％ＣＭＣに溶解した。５ｍＬ／ｋｇの容量で静脈内（ｉ．ｖ．）適用および腹腔内（ｉ．ｐ．）適用した。
【０１９３】
データを記録し、各動物につき得られた５つの測定値から中央値を計算した。
【０１９４】
個々の潜時の中央値を、次式による最大可能性効果（Ｍａｘｉｍｕｍ　Ｐｏｓｓｉｂｌｅ　Ｅｆｆｅｃｔ）のパーセンテージ（％ＭＰＥ）として計算する。
％ＭＰＥ＝１００－［（適用後の値－手術前の予備試験）／（手術後の予備試験－手術前の予備試験）・１００］
【０１９５】
個々の％ＭＰＥ値をそれぞれの治療群について平均し、平均％ＭＰＥ±標準誤差（ＳＥＭ）で表した。

【０１９６】
薬理活性成分を、対数スタガード用量スキーム（ｌｏｇａｒｉｔｈｍｉｃａｌｌｙ ｓｔａｇｇｅｒｅｄ ｄｏｓｅ ｓｃｈｅｍｅ）を使用して投与した。結果を手術後の時間に対する平均±ＳＥＭとしてグラフに示す。
【０１９７】
反復測定による２要因分散分析法（ＡＮＯＶＡ）によってデータを分析した。治療効果、時間効果または治療×時間相互作用効果の有意性を、Ｗｉｌｋｓのラムダ統計学の手法によって分析した。有意な治療効果の場合、フィッシャーの最小有意差試験によって行なう対比較を異なる時点の効果で実施した。結果は、ｐ＜０．０５であれば統計的に有意と見なした。
【０１９８】
ED_{50}値は、用量依存的な結果の場合、回帰分析によって決定した（Ｌｉｔｃｈｆｉｅｌｄ Ｊ．Ｔ．およびＷｉｌｃｏｘｏｎ Ｆ．Ａ．、Ａ ｓｉｍｐｌｉｆｉｅｄ ｍｅｔｈｏｄ ｏｆ ｅｖａｌｕａｔｉｎｇ ｄｏｓｅ−ｅｆｆｅｃｔ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔｓ、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．１９４９；９６：９９～１１３頁にしたがう）。本発明による第１および第２の薬理活性成分の超相加的効果に対する結果の分析を、理論上相加的なED_{50}値の統計比較を介して、または所定の用量の第１および第２の薬理活性成分の理論的相加的効果とそれらの組合せの実測効果の比較によって実施する。ED_{50}値が計算できたら、いわゆる固定比率組合せのED_{50}理論値とED_{50}実測値との統計比較を実施した［Ｔａｌｌａｒｉｄａ Ｊ．Ｔ．、Ｐｏｒｒｅｃａ Ｆ．およびＣｏｗａｎ Ａ．、Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｄｒｕｇ−ｄｒｕｇ ａｎｄ ｓｉｔｅ−ｓｉｔｅ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ ｗｉｔｈ ｉｓｏｂｏｌｏｇｒａｍｓ、Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ．１９８９；４５：９４７～９６１頁によるイソボログラフィー解析（ｉｓｏｂｏｌｏｇｒａｐｈｉｃ ａｎａｌｙｓｉｓ）］。
【０１９９】
本明細書で提示される相互作用研究を、所定の用量の第１および第２の薬理活性成分の理論的相加的効果と、その組合せの実測効果とを比較することによって実施した。
【０２００】
第１の薬理活性成分の適用経路は静脈内（ｉ．ｖ．）であり、第２の薬理活性成分の適用経路は腹腔内（ｉ．ｐ．）だった。
【０２０１】
０．００４６ｍｇ／体重１ｋｇ～０．０１０ｍｇ／体重１ｋｇの用量の第１の薬理活性成分と、２１．５ｍｇ／体重１ｋｇの用量の第２の薬理活性成分とを使用して試験を実施した。
【０２０２】
第１および第２の薬理活性成分は、同時に投与した。
【０２０３】
本発明による第１および第２の薬理活性成分の併用投与の場合、有効性－計算の時点は、各薬理活性成分のピーク効果の時点に相当する。固定用量の組合せによる実験の効果は、実測した有効性が理論的に計算した有効性よりも高いことを示した。したがって、組合せ研究は、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分の有意な相乗的相互作用を実証する。
【０２０４】
併用投与した場合、第１および第２の薬理活性成分は、用量依存的鎮痛効力を示した。用量比率１：２，１５０で、第１の薬理活性成分（０．０１０ｍｇ／体重１ｋｇ、ｉ．ｖ．）および第２の薬理活性成分（２１．５ｍｇ／体重１ｋｇ、ｉ．ｐ．）の併用投与は、最大効果が投与後３０分で８２％ＭＰＥとなった。
【０２０５】
解析は、ED_{50}値２１．５０６（２１．５０６～２１．５０７）ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ

．／ｉ．ｖ．を有する第１の薬理活性成分（０．０１０ｍｇ／体重１ｋｇ、ｉ．ｖ．）および第２の薬理活性成分（２１．５ｍｇ／体重１ｋｇ、ｉ．ｐ．）の有意な相乗的相互作用を示した。

【０２０６】

用量０．０１０ｍｇ／体重１ｋｇ（ｉ．ｖ．）の第１の薬理活性成分を、用量２１．５ｍｇ／体重１ｋｇ（ｉ．ｐ．）の第２の薬理活性成分と併用投与すると副作用（鎮静）が起きた。

【０２０７】

図１は、投与後の経過時間によって決まる、ｇで表す逃避閾値を示す。

【０２０８】

【表１】

	用量[mg/kg]	
●	0.0 + 0.0	ビヒクル
▲	0.0046 + 21.5	第１の薬理活性成分＋第２の薬理活性成分
○	0.0068 + 21.5	第１の薬理活性成分＋第２の薬理活性成分
△	0.010 + 21.5	第１の薬理活性成分＋第２の薬理活性成分
*	p≦0.05	
**	p≦0.01	
***	p≦0.001	
——	同側	
-----	反対側	
OP:	手術	

【０２０９】

図２は、投与後の時間によって決まる、第１および第２の薬理活性成分の％ＭＰＥ（最大可能性効果）、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の％ＭＰＥ、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の理論的％ＭＰＥを示す。

【０２１０】

【表２】

	用量[mg/kg]
第１の薬理活性成分	0.0046
第２の薬理活性成分	21.5
第１の薬理活性成分＋第２の薬理活性成分の併用投与	0.0046 + 21.5
第１の薬理活性成分＋第２の薬理活性成分の理論的相加値	0.0046 + 21.5

【０２１１】

図３は、投与後の時間によって決まる、第１および第２の薬理活性成分の％ＭＰＥ（最大可能性効果）、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の％ＭＰＥ、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の理論的％ＭＰＥを示す。

【０２１２】

【表３】

	用量[mg/kg]
第１の薬理活性成分	0.0068
第２の薬理活性成分	21.5
第１の薬理活性成分＋第２の薬理活性成分の併用投与	0.0068 + 21.5
第１の薬理活性成分＋第２の薬理活性成分の理論的相加値	0.0068 + 21.5

【０２１３】

図４は、投与後の時間によって決まる、第１および第２の薬理活性成分の％ＭＰＥ（最大可能性効果）、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の％ＭＰＥ、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の理論的％ＭＰＥを示す。

【０２１４】

【表４】

		用量[mg/kg]
	第１の薬理活性成分	0.01
	第２の薬理活性成分	21.5
	第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分の**併用投与**	0.01 + 21.5
	第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分の**理論的相加値**	

イソボログラフィー解析の結果を以下の表１～７にまとめる。

【０２１５】

【表５】

表１：図１に対応するデータ

投与後の時間によって決まる、第１および第２の薬理活性成分の併用投与の％ＭＰＥ（最大可能性効果）と、第１および第２の薬理活性成分間の相互作用の解析：

%MPE				
	用量 [mg/kg]	**30 min.** 平均SEM	**60 min.** 平均SEM	**90 min.** 平均SEM
ビヒクル	0.0 + 0.0	-0.70 ± 0.62	-0.71 ± 0.52	-0.19 ± 0.64
第１の薬理活性成分＋第２の薬理活性成分	0.0046 + 21.5	32.2 ± 6.70 p≦0.001	37.0 ± 6.10 p≦0.001	23.4 ± 3.82 p≦0.001
	0.0068 + 21.5	57.6 ± 3.20 p≦0.001	36.2 ± 4.24 p≦0.001	16.8 ± 4.64 p≦0.01
	0.010 + 21.5	82.2 ± 4.55 p≦0.001	71.0 ± 5.16 p≦0.001	48.5 ± 3.32 p≦0.001

p:統計学的有意水準

【０２１６】

【表６】

表２：図１に対応するデータ

％ＭＰＥ：ＧＬＭ反復測定と２要因分散分析（ＡＮＯＶＡ）およびフィッシャーのＬＳＤ法にしたがうデータの統計学的評価：

GLM(一般線形モデル)%MPE			
処置	時間		相互作用
F(3,36) = 79.317 p < 0.001	F(2,72) = 39.795 p < 0.001		F(6,72) = 9.428 p < 0.001
ANOVA [フィッシャーのLSD法]			
用量[mg/kg]	30 min.	60 min.	90 min.
0.0046 + 21.5	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
0.0068 + 21.5	p < 0.001	p < 0.001	p = 0.0013
0.010 + 21.5	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001

p:統計学的有意水準

【０２１７】

【表７】

表３：図１に対応するデータ

同側：ＧＬＭ反復測定と２要因分散分析（ＡＮＯＶＡ）およびフィッシャーのＬＳＤ法にしたがうデータの統計学的評価：

GLM(一般線形モデル)同側			
処置	時間		相互作用
F(3,36) = 71.610 p < 0.001	F(2,72) = 40.123 p < 0.001		F(6,72) = 9.628 p = 0.000
ANOVA [フィッシャーのLSD法]			
用量[mg/kg]	30 min.	60 min.	90 min.
0.0046 + 21.5	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
0.0068 + 21.5	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
0.010 + 21.5	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001

p:統計学的有意水準

【０２１８】
【表８】
表４：図１に対応するデータ
対側：ＧＬＭ反復測定と２要因分散分析（ＡＮＯＶＡ）およびフィッシャーのＬＳＤ法にしたがうデータの統計学的評価：

GLM(一般線形モデル)対側		
処置	時間	相互作用
F(3,36) = 32.366 p < 0.001	F(2,72) = 38.199 p < 0.001	F(6,72) = 10.877 p < 0.001

ANOVA [フィッシャーのLSD法]			
用量[mg/kg]	30 min.	60 min.	90 min.
0.0046 + 21.5	p = 0.048	p = 0.046	p = 0.305
0.0068 + 21.5	p < 0.001	p = 0.166	p = 0.107
0.010 + 21.5	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001

p:統計学的有意水準

【０２１９】
【表９】
表５：図２に対応するデータ
投与後の時間によって決まる、第１および第２の薬理活性成分の％ＭＰＥ（最大可能性効果）、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の％ＭＰＥ、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の理論的％ＭＰＥと、第１および第２の薬理活性成分間の相互作用の分析：

	%MPE				1標本t検定*
	用量[mg/kg]	30 min.	60 min.	90 min.	
		平均SEM	平均SEM	平均SEM	
第１の薬理活性成分	0.0046	12.2 ± 2.69	10.6 ± 3.51	2.88 ± 2.27	p = 0.665
第２の薬理活性成分	21.5	18.0 ± 5.80	10.5 ± 1.49	2.61 ± 0.81	p = 0.0012
第１の薬理活性成分 ＋ 第２の薬理活性成分	0.0046 + 21.5	32.2 ± 6.7 (理論的相加値: 30.2 ± 6.39)	37.0 ± 6.1 (理論的相加値: 21.1 ± 3.81)	23.5 ± 3.82 (理論的相加値: 5.49 ± 2.41)	p < 0.001

p:統計学的有意水準
*:併用投与の実験値ｖｓ併用投与の理論的相加値

【０２２０】
【表１０】
表６：図３に対応するデータ
投与後の時間によって決まる、第１および第２の薬理活性成分の％ＭＰＥ（最大可能性効果）、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の％ＭＰＥ、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の理論的％ＭＰＥと、第１および第２の薬理活性成分間の相互作用の分析：

	%MPE				1標本t検定*
	用量[mg/kg]	30 min.	60 min.	90 min.	
		平均SEM	平均SEM	平均SEM	
第１の薬理活性成分	0.0068	26.0 ± 5.35	12.2 ± 2.56	4.64 ± 1.14	p = 0.849
第２の薬理活性成分	21.5	18.0 ± 5.80	10.5 ± 1.49	2.61 ± 0.81	p = 0.0011
第１の薬理活性成分 ＋ 第２の薬理活性成分	0.0068 + 21.5	57.6 ± 3.2 (理論的相加値: 44.0 ± 7.89)	36.2 ± 4.24 (理論的相加値: 22.6 ± 2.97)	16.8 ± 4.64 (理論的相加値: 7.07 ± 1.4)	p < 0.001

p:統計学的有意水準
*:併用投与の実験値ｖｓ併用投与の理論的相加値。

【０２２１】

【表１１】
表７：図４に対応するデータ
投与後の時間によって決まる、第１および第２の薬理活性成分の％ＭＰＥ（最大可能性効果）、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の％ＭＰＥ、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与の理論的％ＭＰＥと、第１および第２の薬理活性成分間の相互作用の分析：

	用量[mg/kg]	%MPE 30 min. 平均SEM	%MPE 60 min. 平均SEM	%MPE 90 min. 平均SEM	1標本t検定*
第１の薬理活性成分	0.01	43.2 ± 2.61	34.1 ± 4.88	7.7 ± 2.23	p = 0.665
第２の薬理活性成分	21.5	18.0 ± 5.80	10.5 ± 1.49	2.61 ± 0.81	p = 0.0012
第１の薬理活性成分 ＋ 第２の薬理活性成分	0.01 + 21.5	82.2 ± 4.55 (理論的相加値: 61.2 ± 6.36)	71.0 ± 5.16 (理論的相加値: 44.6 ± 5.10)	45.5 ± 3.32 (理論的相加値: 10.3 ± 2.37)	p < 0.001

p:統計学的有意水準
*:併用投与の実験値ｖｓ併用投与の理論的相加値。

【０２２２】
例２：ラットにおけるＲａｎｄａｌｌ　Ｓｅｌｉｔｔｏ試験
超相加的効果（相乗的効果）をもたらす第１および第２の薬理活性成分の重量比率は、炎症性疼痛のモデルであるＡｒｃｈ．　Ｉｎｔ．　Ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎ．、１９５７、１１１：　４０９～４１９頁に記載のＲａｎｄａｌｌおよびＳｅｌｉｔｔｏの試験を介して決定できる。文献の各部分は参照により本明細書に組み込まれており、本開示の一部を構成する。
【０２２３】
カラゲニン懸濁液０．１ｍｌをラットの後肢腹側に注射することによって、水腫が誘発され、スタンプ（先端部直径２ｍｍ）で圧力を連続的に増加させることによって４時間後にそこから痛みが生じる。試験した薬理活性成分の抗侵害受容活性および抗痛覚過敏活性を、薬理活性成分の投与後の種々の時点で決定する。決定すべき測定値および同時に疼痛試験のエンドポイントは、ラットの啼声反応が起こる圧力である。パーセンテージ最大可能性効果（％ＭＰＥ）を計算する。スタンプの最大圧力は２５０ｇである。群のサイズはｎ＝１２である。
【０２２４】
ＥＤ$_{５０}$値は、用量依存的な結果の場合、回帰分析によって決定した（Ｌｉｔｃｈｆｉｅｌｄ　Ｊ．Ｔ．およびＷｉｌｃｏｘｏｎ　Ｆ．Ａ．、Ａ　ｓｉｍｐｌｉｆｉｅｄ　ｍｅｔｈｏｄ　ｏｆ　ｅｖａｌｕａｔｉｎｇ　ｄｏｓｅ－ｅｆｆｅｃｔ　ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔｓ、Ｊ．　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．　Ｅｘｐ．　Ｔｈｅｒ．　１９４９；　９６：　９９～１１３頁にしたがう）。第１および第２の薬理活性成分の超相加的効果に対する結果の分析を、いわゆる固定比率組合せのＥＤ$_{５０}$理論的相加値とＥＤ$_{５０}$実測値との統計比較を介して実施する［Ｔａｌｌａｒｉｄａ　Ｊ．Ｔ．、Ｐｏｒｒｅｃａ　Ｆ．およびＣｏｗａｎ　Ａ．、Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ　ａｎａｌｙｓｉｓ　ｏｆ　ｄｒｕｇ－ｄｒｕｇ　ａｎｄ　ｓｉｔｅ－ｓｉｔｅ　ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ　ｗｉｔｈ　ｉｓｏｂｏｌｏｇｒａｍｓ、Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉ．　１９８９；　４５：　９４７～９６１頁によるイソボログラフィー解析］。
【０２２５】
本明細書で提示される相互作用研究は、単独で投与した場合、第１および第２の薬理活性成分の各ＥＤ$_{５０}$値の比率から計算した等効果の用量の第１および第２の薬理活性成分を使用して実施した。
【０２２６】
第１の薬理活性成分の適用経路は静脈内（ｉ．ｖ．）であり、第２の薬理活性成分の適用経路は腹腔内（ｉ．ｐ．）だった。第１の薬理活性成分を、５％ＤＭＳＯ、５％Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒおよび９０％グルコース溶液（５％）に溶解した。第２の薬理活性成分を蒸留水中１％ＣＭＣに溶解した。５ｍｌ／ｋｇの容量で静脈内（ｉ．ｖ．）および腹腔内（

ｉ．ｐ．）適用した。
【０２２７】
組み合わせて同時投与した場合、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分との相対用量比率は、それぞれ１：４２，５４９だった。
ヘミクエン酸塩形態の（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンである第１の薬理活性成分を単独で適用した場合、適用１５ｍｉｎ後（第１の測定の時点）にピーク効果に達し、３．３１（３．０６～３．５６）μｇ／ｋｇ（ｉ．ｖ．）のＥＤ$_{50}$値に相当した。第２の薬理活性成分メロキシカムは、１４０，８６２（１１８，９５２～１６６，９６４）μｇ／ｋｇ（ｉ．ｐ．）のＥＤ$_{50}$値で用量依存的鎮痛効果を誘発し、適用１８０ｍｉｎ後にピーク効果に達した。それらのピーク効果の各時点にしたがって、相互作用実験の測定の時点より１５ｍｉｎ前に第１の薬理活性成分を適用し、１８０ｍｉｎ前に第２の薬理活性成分を適用した（すなわち、第２の薬理活性成分は第１の薬理活性成分より１６５ｍｉｎ前に適用された）。
【０２２８】
したがって、本発明による第１および第２の薬理活性成分の併用投与の場合、ＥＤ$_{50}$の計算の時点は、各薬理活性成分のピーク効果の時点に相当する。イソボログラフィー解析は、第１および第２の薬理活性成分の併用投与に関するＥＤ$_{50}$実験値が、それぞれのＥＤ$_{50}$理論値よりも有意に低いことを明らかにした。したがって、組合せ研究は、第１の薬理活性成分と第２の薬理活性成分の有意な相乗的相互作用を実証する。
【０２２９】
イソボログラフィー解析の結果を以下の表８にまとめる。
【０２３０】
図５は、第１の薬理活性成分および第２の薬理活性成分としてのメロキシカムそれぞれの単回投与に相当するＥＤ$_{50}$実験値、ならびに第１および第２の薬理活性成分の併用投与についての対応する理論的相加値を前記組合せについて決定されたＥＤ$_{50}$実験値と比較したグラフ解析を示す。
【０２３１】
【表１２】

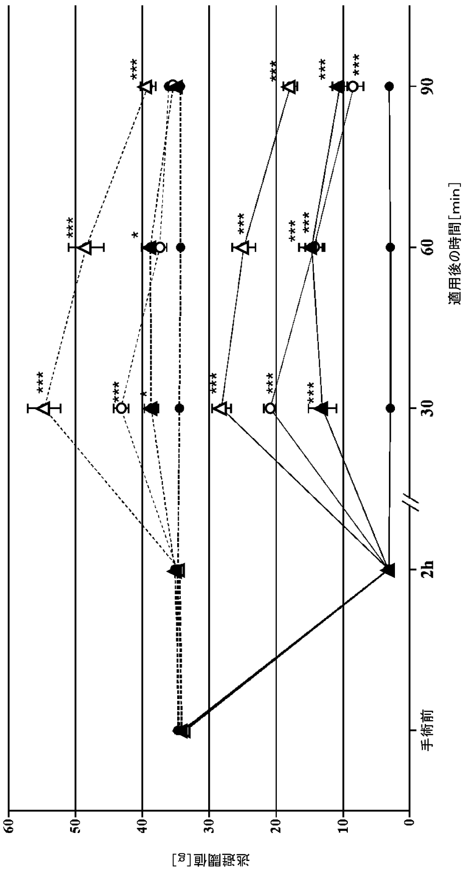
	ED$_{50}$ (95% CI)[μg/kg] (i.v./i.p.)
第１の薬理活性成分	＝ 3.31 (3.06 − 3.56)
第２の薬理活性成分	＝ 140,862 (118,952 − 166,964)
■ **理論的相加値**	＝ 70,437 (64,045 − 76,829)
第１の薬理活性成分の部分	＝ 1.66 (1.51 − 1.81)
第２の薬理活性成分の部分	＝ 70,435 (64,043 − 76,827)
● 第１および第２の薬理活性成分の併用投与の実験値	＝ 48,561 (45,399 − 51,603)
第１の薬理活性成分の部分	＝ 1.14 (1.06 − 1.23)
第２の薬理活性成分の部分	＝ 48,560 (40,253 − 56,868)

【０２３２】
【表１３】
表８：
第１および第２の薬理活性成分のＥＤ$_{50}$実験値と、第１および第２の薬理活性成分間の相互作用のイソボログラフィー解析：

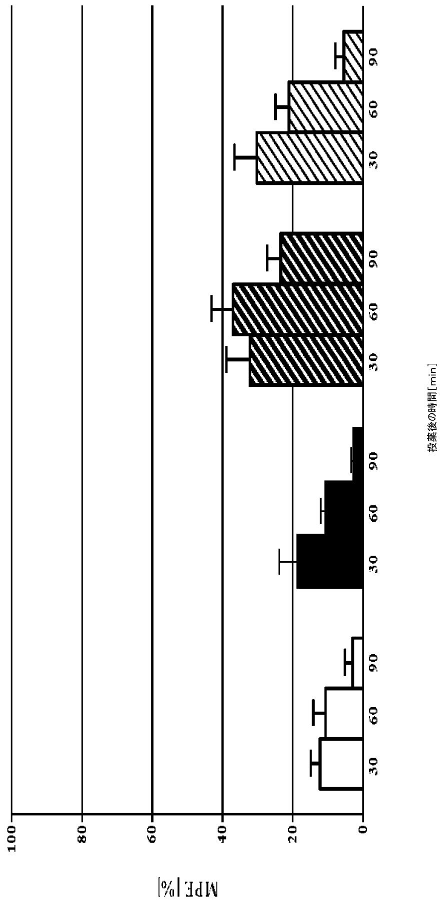
物質/ED$_{50}$[μg/kg]（信頼区間）				
第１の薬理活性成分	第２の薬理活性成分	併用投与のED$_{50}$理論値 [μg/kg]	併用投与のED$_{50}$実験値 [μg/kg]	相互作用
3.31 (3.06 − 3.56)	140,862 (118,952 − 166,964)	70,437 (64,045 − 76,829)	48,561 (45,399 − 51,603)	超相加的 (p<0.001)

p:統計学的有意水準

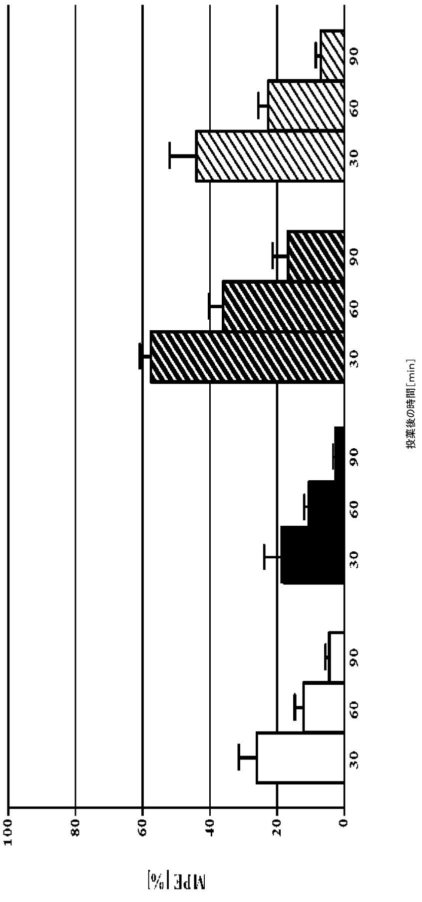
【図１】


逃避閾値[g]
適用後の時間[min]
手術前
2h
30
60
90

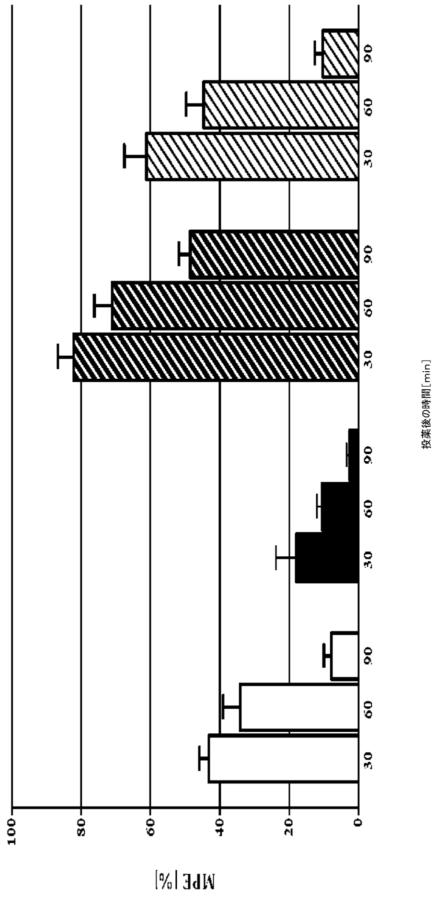
【図２】


MPE[%]
投薬後の時間[min]

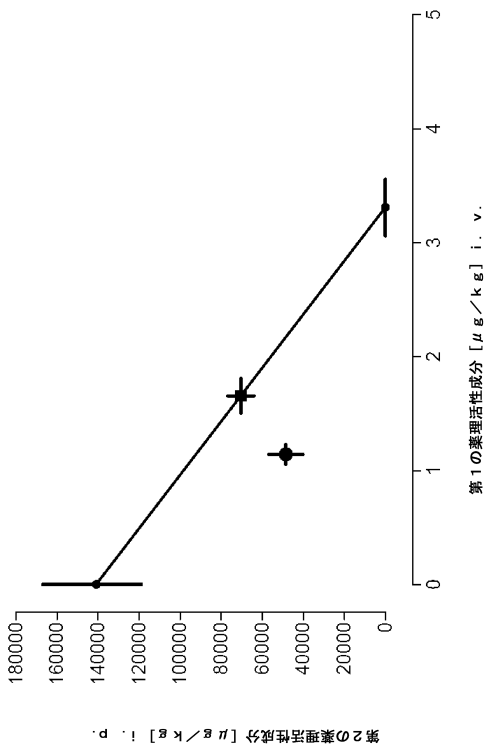
【図３】


MPE[%]
投薬後の時間[min]

【図４】


MPE[%]
投薬後の時間[min]

【図５】



フロントページの続き

(72)発明者 リンツ・クラウス
ドイツ連邦共和国、５３３５９ ラインバッハ、ナッハティガレングルント、５
(72)発明者 シーネ・クラウス
ドイツ連邦共和国、４１３６３ ユッヘン、シャーン、５１

審査官 常見 優

(56)参考文献 国際公開第２０１２／０１６６９８（WO，A２）
国際公開第２０１２／０１６６９７（WO，A２）
特表２００１－５１６６９９（JP，A）
特表２０１２－５０１９８７（JP，A）
特表２００９－５３５３１２（JP，A）
特表２００６－５０８１１４（JP，A）
国際公開第２０１２／０１６７０３（WO，A２）
国際公開第２０１２／０１６６９５（WO，A２）
特表２０１２－５０１９８６（JP，A）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ３１／００－３３／４４
Ａ６１Ｐ １／００－４３／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）

(54)【発明の名称】（１ｒ，４ｒ）－６’－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－フェニル－４’，９’－ジヒドロ－３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－ピラノ［３，４，ｂ］インドール］－４－アミンおよびオキシカムを含む医薬組成物