

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-517536

(P2017-517536A)

(43) 公表日 平成29年6月29日 (2017.6.29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/437 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/437	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 P 3/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/00 1 7 1	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 9/08 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/08	
<b>A 6 1 K 47/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/20	
<b>A 6 1 K 47/22 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/22	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-572279 (P2016-572279)	(71) 出願人	594197872
(86) (22) 出願日	平成27年6月11日 (2015.6.11)		イーライ リリー アンド カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成28年12月8日 (2016.12.8)		アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/035237		8 5 インディアナポリス リリー コー
(87) 国際公開番号	W02015/195448		ポレイト センター (番地なし)
(87) 国際公開日	平成27年12月23日 (2015.12.23)	(74) 代理人	100100158
(31) 優先権主張番号	62/013, 819		弁理士 鮫島 睦
(32) 優先日	平成26年6月18日 (2014.6.18)	(74) 代理人	100150500
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森本 靖
		(74) 代理人	100176474
			弁理士 秋山 信彦
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ペルゴリドの経皮製剤およびその使用

## (57) 【要約】

本発明は、ウマ科における疾患の治療のために有用な経皮的非貼付ペルゴリド製剤を提供する。本発明は、ウマ科に本発明の製剤を投与することによってウマ科における疾患を治療する方法も提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ペルゴリドまたはその塩、およびジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、ポリプロピレングリコール、メタノール、ポリオキシエチレンソルビタンモノエステル、約 40 % のシクロデキストリンを含む水、ジメチルイソソルビド、カプリル酸 / カプリン酸グリセリド、または適した  $C_8 \sim C_{10}$  ポリグリコール化グリセリドから選択される 1 種または複数の溶媒を含む溶媒系を含む製剤であって、前記ペルゴリドまたはその塩の前記溶媒系における溶解度が、 $5 \text{ mg / ml}$  以上である製剤。

## 【請求項 2】

前記ペルゴリドまたはその塩が、ペルゴリド遊離塩基でありかつ前記 1 種または複数の溶媒が、ジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、Soluto1 (登録商標) HS 15、約 40 % の Kleptose (登録商標) を含む水、ジメチルイソソルビド、Imwitor (登録商標) 742、または Labrasol (登録商標) から選択される、請求項 1 に記載の製剤。

## 【請求項 3】

前記ペルゴリドまたはその塩が、メシル酸ペルゴリドでありかつ前記 1 種または複数の溶媒が、ジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、ポリプロピレングリコール、メタノール、Soluto1 (登録商標) HS 15、または約 40 % の Captisol (登録商標) を含む水から選択される、請求項 1 に記載の製剤。

## 【請求項 4】

ペルゴリドまたはその塩、およびジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、または約 40 % の Captisol (登録商標) を含む水から選択される 1 種または複数の溶媒を含む溶媒系を含み、前記ペルゴリドまたはその塩の前記溶媒系における溶解度が約  $25 \text{ mg / ml}$  以上である、請求項 1 に記載の製剤。

## 【請求項 5】

前記溶媒系が、前記溶媒とは異なる少なくとも 1 種の揮発性液体をさらに含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 6】

前記少なくとも 1 種の揮発性液体が、エタノール、酢酸エチル、イソプロパノール、アセトン、ギ酸エチル、メタノール、酢酸メチル、メチルエチルケトン、ペンタノール、クロロホルム、およびベンジルアルコール、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 5 に記載の製剤。

## 【請求項 7】

前記ペルゴリドまたはその塩が、ペルゴリド遊離塩基であり、かつ前記 1 種または複数の溶媒が、ジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、またはテトラヒドロフランから選択される、請求項 4 に記載の製剤。

## 【請求項 8】

ペルゴリド遊離塩基、ジメチルスルホキシド、ベンジルアルコールを含み、かつ 2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノールをさらに含む、請求項 4 に記載の製剤。

## 【請求項 9】

ペルゴリド遊離塩基、ジメチルスルホキシド、およびベンジルアルコールを含み、かつジメチルイソソルビドをさらに含む、請求項 4 に記載の製剤。

## 【請求項 10】

メシル酸ペルゴリド、ジメチルスルホキシド、およびベンジルアルコールを含み、かつポリプロピレングリコールをさらに含む、請求項 4 に記載の製剤。

## 【請求項 11】

10

20

30

40

50

メシル酸ペルゴリド、およびジメチルスルホキシドを含み、かつポリプロピレングリコールをさらに含む、請求項 4 に記載の製剤。

【請求項 1 2】

請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の製剤をそれを必要とするウマ科に経皮的に投与するステップを含む、ウマ科における疾患を治療するための方法。

【請求項 1 3】

前記疾患が、馬クッシング病である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

ウマ科における馬クッシング病の治療において使用するための請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はペルゴリドの経皮製剤およびその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

下垂体中葉の機能異常または P P I D の別名でも知られる、馬クッシング病 ( E C D ) は、ウマ科において発生する最も一般的なホルモン障害の 1 つである。下垂体中葉の異常発達および過形成は、E C D においてしばしば観察される。結果としてのウマ科における臨床的兆候には、多毛症、多渴症、多尿症、多汗症、タンパク異化 ( 筋肉量の減少 ) 、蹄葉炎の発症、グルコース不耐性およびインスリン不応、免疫系の抑制、および全身の倦怠が含まれ得る。E C D は、主に高齢のウマ科 ( > 1 5 歳 ) に影響する進行性疾患であるが、7 歳ほどの若い個体においても認められている。E C D の病因および病原は、完全には分かっていないが、脳室周囲下垂体ドーパミン作動性ニューロンの変性および P O M C 由来ペプチドのドーパミン性抑制の随伴性消失に由来すると考えられている。予後は、本臨床的兆候が通常は非常に重篤であるのでウマ科における蹄葉炎の罹患率と関連する傾向がある。

【0003】

ペルゴリドは、D<sub>1</sub> および D<sub>2</sub> ドーパミン受容体の両方において強力なドーパミン作動性アゴニスト活性を示しかつ血漿プロラクチン濃度も下げるエルゴリン誘導体である。その化合物は、過プロラクチン血症と関連した生理学的徴候の治療において有用である。ペルゴリドは、E C D の治療のための標準治療であると考えられかつ典型的にはウマ科に経口投与される。日々の投与のための経口錠剤は、いくつかの国で入手可能である。しかしながら、日々の経口錠剤を 1 回分ずつ投与する必要性により調合される錠剤は、ウマ科、大きいサイズのウマ科において錠剤の不十分な嗜好性が原因で経口投与することは困難な場合があり、かつウマ科に嚥下させるために努力が必要とされる。ペルゴリドの種々の経口懸濁剤および粉末が、獣医学用途のために薬剤師によって調合され得る。しかしながら、経口投薬のために製剤された調合ペルゴリドの制限には、調合技術の変動が原因の投薬量のばらつき、製剤の乏しい安定性、製剤の一貫した効力の欠如、および調合された製剤をウマ科に投与することにおける潜在的な難しさが含まれる。

【0004】

経口投与の制限を克服するためにウマ科にペルゴリドを送達するための種々の方法が試みられてきた。例えば、貼付剤などの経皮的適用の方法は、非侵襲的投薬、消化管の回避、初回通過代謝の欠如、ピークおよびトラフ現象よりもむしろ安定した、連続的な薬剤送達、ピークの排除による副作用の潜在的な減少、トラフの排除に起因する有効性の欠如の潜在的な減少、ならびに利便性および服用遵守の向上のための投与頻度の減少を含めた経口投与に勝る潜在的な利点を有する。貼付製剤におけるペルゴリドの経皮的送達は、ヒトおよびラットを含めた、種々の動物において評価されている。しかしながら、ウマ科にペルゴリドを送達するための経皮貼付剤の使用は、ウマ科における全身性ペルゴリド暴露の潜在的な欠如または非再現性、ウマ科に適用された貼付剤への損傷の可能性、およびウマ

10

20

30

40

50

科に適用された貼付剤の消耗の可能性ならびに消耗の後に続いて生じるウマ科への毒性を含めた、さらなる欠点を付け加える。

【 0 0 0 5 】

ウマ科のための非貼付経皮製剤の調査も、問題に直面した。当技術分野において一般に述べられているような経皮溶液を採用する試みは、期待される治癒的値を下回るペルゴリドの血漿中濃度を結果として生じた。当技術分野の非貼付経皮製剤での1つの課題は、可溶化され得る、ペルゴリド、またはその塩の量が、少々驚いたことに、治療血漿濃度を得るために必要とされるよりも少ないことである。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

10

【 0 0 0 6 】

したがって、獣医薬においてウマ科の治療に恩恵をもたらすために経口、貼付、または他の経皮的な（非貼付）送達されたペルゴリドの制限の一部または全てを克服するペルゴリド製剤が必要である。したがって、本発明は、望ましい特性を示しかつウマ科における疾患の治療のために関連した利点を提供するペルゴリド、またはその塩の製剤を提供する。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

本発明は、薬剤浸透に対する皮膚のバリエーションが、その中に可溶化された、十分な量のペルゴリド、またはその塩を有するある種の経皮的（非貼付）製剤を用いることによってウマ科において克服され得ることを実証する。本発明は、ウマ科の角質層におけるペルゴリドの堆積と後に続く持続性の全身性吸収と考えられるものによって、経口製剤、経皮貼付製剤、または他の経皮的（非貼付）製剤において投与されたペルゴリドの制限を克服する。

20

【 0 0 0 8 】

本発明は、ウマ科に本発明の製剤を経皮的に投与することを含むウマ科における疾患の治療のための方法も提供する。本明細書で使用する場合、「ウマ科」という語は、例えばウマ、ポニー、ミニチュアホース、ミニチュアポニー、ロバ、ラバ、およびシマウマを含めた、ウマ科の任意の一員を指す。本発明による方法は、経皮投与を利用する。本明細書で使用する場合、「経皮」という語は、当技術分野におけるその普通の意味を有しかつウマ科の少なくとも1つの皮膚層を超える薬剤の通過を指す。本明細書で使用する場合、「疾患」という語は、ペルゴリドまたはその塩で治療され得るウマ科における任意の障害、病状、または状態を指す。一実施形態において、疾患は、下垂体中葉の機能異常（PPI D）の別名でも知られる、馬クッシング病である。

30

【 0 0 0 9 】

本発明は、いくつかの利点を提供する。第一に、本発明の製剤は、経口投与されるペルゴリドと比較して低い投薬頻度でウマ科に投与してよい。例えば、投薬は、1日おき、または3日、4日、5日、6日、もしくは7日に一回でよい。第二に、本発明は、ペルゴリドの経口製剤の投与と比較してウマ科における投与の有利な容易性を有する。第三に、本発明は、広い変動濃度および様々な薬剤師による非均質溶液の調合から生じるペルゴリド経口溶液の製剤の影響を受けにくいより均質な溶液において製剤され得る。第四に、本発明の使用は、貼付製剤においてウマ科に投与されるペルゴリドと比較して利点を提供する。例えば、本発明は、貼付製剤においてウマ科に投与されるペルゴリドと比較してウマ科によって容易に損傷または消耗されない製剤におけるペルゴリド投与を提供する。さらに、本発明は経皮的非貼付製剤でありかつデバイスではないので、本発明は適切なペルゴリド吸収を維持するためのウマ科における皮膚接触の維持を必要としない。本発明の製剤は、ウマ科の血漿におけるペルゴリドの治療濃度も提供する。

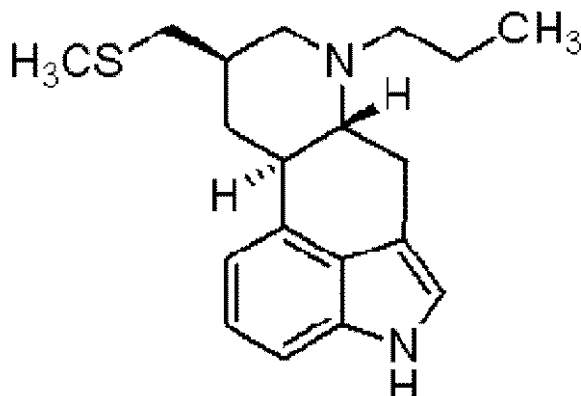
40

【 0 0 1 0 】

本発明の製剤は、ペルゴリドまたはその塩を含む。ペルゴリドは、D - 6 - n - プロピル - 8 - メチルメルカプトメチルエルゴリン、または（ 8 ） - 8 - [（メチルチオ）

50

メチル] - 6 - プロピルエルゴリンなどの化学名でも知られる。ペルゴリドの化学構造は、  
【化 1】



10

である。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図 1】図 1 は、研究 4 の結果を示す。

【図 2】図 2 は、研究 5 の結果を示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0012】

本明細書で使用する場合、ペルゴリドには、ペルゴリドおよび薬学的に許容可能なペルゴリドの塩が含まれる。こうした塩には、当業者に既知である H A N D B O O K O F P H A R M A C E U T I C A L S A L T S : P R O P E R T I E S , S E L E C T I O N A N D U S E、P . H . S t a h l および C . G . W e r m u t h ( 編 )、W i l l e y - V C H、ニューヨーク、2002年に記載されている薬学的に許容可能な塩が含まれる。酸付加性の薬学的に許容可能な塩は、ペルゴリドおよび塩基官能性を含むその中間体のいずれかが薬学的に許容可能な酸と反応するとき形成される。こうした酸付加塩を形成するために一般的に採用される薬学的に許容可能な酸には、無機および有機酸が含まれる。一実施形態において、薬学的に許容可能なペルゴリドの塩は、メシル酸塩である。

30

【0013】

製剤は、1種または複数の溶媒を含む溶媒系を採用する。本発明の製剤のために、溶媒系において採用される溶媒には、ジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、ポリプロピレングリコール、メタノール、ポリオキシエチレンソルビタンモノエステル、約40%のシクロデキストリンを含む水、ジメチルイソソルビド、カプリル酸 / カプリン酸グリセリド、または適した C<sub>8</sub> ~ C<sub>10</sub> ポリグリコール化グリセリドの少なくとも1種、および適した上記の混合物が含まれる。溶媒系は、溶媒系における、5 mg / ml 以上、および約 25 mg / ml 以上である、ペルゴリドまたはその塩の所望の溶解度を提供する。

40

【0014】

酸性水は、6未満、5未満、4未満、3未満、および2未満のpHを含む、7未満のpH、ならびに1~2、1~3、1~4、1~5、1~6、2~3、2~4、2~5、2~6、3~4、3~5、3~6、4~5、4~6、および5~6の範囲のpHを有する水である。

【0015】

ポリオキシエチレンソルビタンモノエステルには、例えば、ポリソルベート80 (ポリオキシエチレンソルビトールモノオレート、T w e e n ( 登録商標 ) 80、B A S F A k t i e n g e s e l l s c h a f t) および S o l u t o l ( 登録商標 ) H S - 15 (ポリオキシエチレングリコール660ヒドロキシステアレート、B A S F A k t i e

50

ngesellschaft、CAS 番号 70142-34-6) が含まれる。

【0016】

シクロデキストリンには、米国特許第 6,046,177 号、同第 5,874,418 号、同第 5,376,645 号、および同第 5,134,127 号に記載されているものが含まれる。詳細なシクロデキストリンには、Kleptosol (登録商標) (HPD および HP など)、および Captisol (登録商標) (CAS 番号 182410-00-0) の商標で市販されている物が含まれる。

【0017】

カプリル酸 / カプリン酸グリセリドは、カプリル酸および / またはカプリン酸のグリセリンとのエステル化生成物のものであり、かつ Imwitor (登録商標) の商品名で市販されているものなどのカプリル酸 / カプリン酸モノおよびジグリセリドを含むまたは主としてもしくは本質的にそれらからなるものによって例証される。詳細なこのクラスのカプリル酸 / カプリン酸グリセリド生成物は、約 60 p.p.w. のカプリル酸および約 40 p.p.w. のカプリン酸のグリセリンとの混合物のエステル化生成物である、Imwitor (登録商標) 742 である。

【0018】

適したポリグリコール化グリセリドは、5 から 16 の親水性 - 親油性 - バランス (HLB) を有し、かつ別の実施形態において約 10 から約 16 の HLB を有する C<sub>8</sub> ~ C<sub>10</sub> ポリグリコール化グリセリドである。適したポリグリコール化グリセリドは、商標 Labrasol (登録商標) の下で市販されているものによって例証される。

【0019】

2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノールは、Transcutol (登録商標) として入手可能である。

【0020】

製剤は、溶媒系において揮発性液体を採用してよい。本明細書で使用する場合、「揮発性液体」という語は、溶媒系における他の溶媒 (1 種または複数) よりも揮発性 (低温でより容易に揮発することができるまたはより急速に蒸発する傾向がある) である溶媒系における追加の溶媒を指す。例えば、揮発性液体は、低温でより容易に揮発し得るかまたは急速に蒸発する傾向がある。揮発性液体は、具体的には投与の前に、ペルゴリドまたはそれらの塩のための可溶化剤として機能するであろう。揮発性液体は、ペルゴリドまたはその塩および / あるいは他の溶媒 (1 種または複数) を角質層内に移行することを助ける、浸透促進剤としても機能し得る。揮発性液体は、乾燥感を残しかつ液だれを防いで、比較的すぐに蒸発するであろう。さらには、揮発性液体の急速蒸発は、製剤の他の成分の過飽和をもたらす、成分の結晶化を防ぎかつペルゴリドまたはその塩の生物学的利用能を増加し得る。一部の実施形態において、本発明による揮発性液体には、安全な皮膚耐性の溶媒が含まれる。一部の実施形態において、揮発性液体は、低級アルキルアルコールまたはこうしたアルコールの混合物である。一部の実施形態において、揮発性液体は、エタノール、酢酸エチル、イソプロパノール、アセトン、ギ酸エチル、メタノール、酢酸メチル、メチルエチルケトン、ペンタノール、クロロホルム、およびベンジルアルコール、またはそれらの混合物からなる群から選択される。他の実施形態において、揮発性液体は、ベンジルアルコールである。

【0021】

本発明の製剤の治療量は、ウマ科によって異なってよくかつウマ科の全身の健康状態および治療すべき状態の根底にある原因を含めた、いくつかの要因に依存し得る。一部の実施形態において、製剤中に存在する、その中のペルゴリド、または塩の量は、ウマ科の体重の 1 キログラム当たり約 0.05 から約 0.5 ミリグラムである。別の実施形態において、製剤中に存在する、ペルゴリド、またはその塩の治療的有効量は、ウマ科の体重の 1 キログラム当たり約 0.05 から約 0.3 ミリグラムである。

【0022】

一部の実施形態において、製剤の単回投与経皮製剤は、約 0.5 から約 10 ml の間の

10

20

30

40

50

製剤の溶液を含む。一部の実施形態において、製剤の単回投与経皮製剤は、約 1 から約 8 m l の間の製剤の溶液を含む。一部の実施形態において、製剤の単回投与経皮製剤は、約 1 から約 5 m l の間の製剤の溶液を含む。一部の実施形態において、製剤の単回投与経皮製剤は、約 1 から約 3 m l の間の製剤の溶液を含む。一実施形態において、本発明による製剤は、約 3 m l の総体積を有する。

【 0 0 2 3 】

一実施形態において、本発明による製剤は、約 1 0 から約 1 5 0 m g のペルゴリド、またはその塩を、その中に有する。一実施形態において、本発明による製剤は、約 2 5 から約 1 5 0 m g のペルゴリド、またはその塩を、その中に有する。一実施形態において、本発明による製剤は、約 2 5 から約 1 2 0 m g のペルゴリド、またはその塩を、その中に有する。一実施形態において、本発明による製剤は、約 3 0 から約 1 2 0 m g のペルゴリド、またはその塩を、その中に有する。一実施形態において、本発明による製剤は、約 3 0 から約 1 0 0 m g のペルゴリド、またはその塩を、その中に有する。一実施形態において、本発明による製剤は、約 3 0 から約 9 5 m g のペルゴリド、またはその塩を、その中に有する。一実施形態において、本発明による製剤は、約 3 5 から約 9 5 m g のペルゴリド、またはその塩を、その中に有する。一実施形態において、本発明による製剤は、約 3 5 から約 8 0 m g のペルゴリド、またはその塩を、その中に有する。一実施形態において、本発明による製剤は、約 6 0 から約 8 0 m g のペルゴリド、またはその塩を、その中に有する。

10

【 0 0 2 4 】

本発明の一部の実施形態において、製剤は、馬クッシング病の治療のために投与される。一実施形態において、製剤は、救急療法として馬クッシング病の治療のために投与される。別の実施形態において、製剤は、長期療法として馬クッシング病の治療のために投与される。本明細書で使用する場合、「長期 ( c h r o n i c ) 」は、一般に長期間の定期投与を指す。例えば、長期投与は、定期的に十分な治療血漿濃度を提供する投与を包含する。例えば、こうした投与には、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12ヵ月間、あるいは1年間にわたる1日おき、3、4、5、6または7日毎に1回の投与が含まれ得る。

20

【 0 0 2 5 】

本発明の一実施形態において、製剤は、投与に先だって多回投与バイアルに含有される。本発明の製剤を含有する多回投与バイアルは、ガラス、プラスチック、または他の材料で作られていてよい。本発明の一実施形態において、製剤は、多回投与計画として投与される。本発明の一実施形態において、製剤は、単回投与として投与される。本発明のさらに別の実施形態において、製剤は、単回単位用量として投与される。本明細書で使用する場合、「単位用量」という語は、所定の量のペルゴリドまたはその塩を含む製剤の分離した量である。

30

【 0 0 2 6 】

一実施形態において、製剤は、毛が刈り込まれた場所においてウマ科に経皮的に投与され得る。別の実施形態において、製剤は、毛が刈り込まれていない場所においてウマ科に経皮的に投与され得る。一実施形態において、製剤は、皮膚が清浄にされた場所においてウマ科に経皮的に投与され得る。例えば、ウマ科の皮膚は、消毒剤溶液で清浄にされ得る。別の実施形態において、製剤は、皮膚が清浄にされていない場所においてウマ科に経皮的に投与され得る。

40

【 0 0 2 7 】

本発明の一実施形態において、製剤は、ウマ科の背部または背側位置においてウマ科に経皮的に投与される。本発明の方法によれば、「背部」という語は、その普通の意味を有しかつ本明細書で使用する場合は、動物の上部、すなわち、ウマ科の背中に沿った位置を指す。一実施形態において、製剤は、ウマの刈り込まれたまたは刈り込まれていない断尾 ( 尾の付け根 ) に投与され得る。本発明の一実施形態において、製剤は、ウマ科の腹側位置においてウマ科に経皮的に投与される。本発明の方法によれば、「腹側」という語は、

50

その普通の意味を有しかつ本明細書で使用する場合は、ウマ科の腹部に向かう、すなわち、ウマ科の身体の下面に沿った方向を指す。

【 0 0 2 8 】

本発明の別の実施形態において、製剤は、ウマ科の前肢上の位置においてウマ科に経皮的に投与される。本発明の方法によれば、「前肢」という語は、その普通の意味を有しかつ本明細書で使用する場合は、ウマ科の前肢のどちらかに隣接したまたは遠位の任意の位置を指す。本発明のさらに別の実施形態において、製剤は、ウマ科の後肢上の位置においてウマ科に経皮的に投与される。本発明の方法によれば、「後肢」という語は、その普通の意味を有しかつ本明細書で使用する場合は、ウマ科の後肢のどちらかに隣接したまたは遠位の任意の位置を指す。

10

【 0 0 2 9 】

本発明の一実施形態において、製剤は、ウマ科の頸部上の位置においてウマ科に経皮的に投与される。本発明の方法によれば、「頸部」という語は、その普通の意味を有しかつ本明細書で使用する場合は、頸部どちらかの側の任意の位置を指す。本発明の別の実施形態において、製剤は、たてがみの近くの位置においてウマ科に経皮的に投与される。

【 0 0 3 0 】

本発明のさらに別の実施形態において、製剤は、たてがみの下の位置においてウマ科に経皮的に投与される。本実施形態は、たてがみが管理者（例えば、所有者または世話人）を投与の部位から保護し得るので本発明のさらなる利点を提供し得る。したがって、管理者による製剤の偶発的な吸収が最小化され得る。

20

【 0 0 3 1 】

本発明の一実施形態において、製剤は、背部位置がウマ科のたてがみの下の上部、中部頸部領域である背部位置においてウマ科に経皮的に投与される。製剤は、背部位置上の、単一の線で、または複数の線でウマ科に投与され得る。一実施形態において、背部位置上の単一の線は、約 4 インチの長さである。別の実施形態において、投与は点であってよい。別の実施形態において、投与は線であってよい。

【 0 0 3 2 】

本発明の製剤および方法には、ペルゴリドまたはその塩に加えて、場合によっては 1 種または複数の他の活性成分も含有するものが含まれる。本明細書で使用する場合は、「活性成分」または「治療成分」という語は、治療的活性化合物、ならびに任意のそのプロドラッグならびに化合物およびプロドラッグの薬学的に許容可能な塩、水和物、および溶媒和物を指す。他の活性成分は、ペルゴリドと組み合わせるべくかつ別々にまたは同一の医薬品製剤において投与してよい。与えられる他の活性成分の量は、ペルゴリドを用いる療法に基づいて当業者によって容易に決定され得る。

30

【 0 0 3 3 】

一部の実施形態において、単回投与経皮製剤は、ウマ科における疾患を有効期間効果的に治療する。一部の実施形態において、有効期間は、少なくとも 4 8 時間の期間、少なくとも 7 2 時間の期間、少なくとも 9 6 時間（すなわち、4 日）の期間、少なくとも 5 日の期間、少なくとも 7 日の期間、少なくとも 1 0 日の期間、少なくとも 1 4 日の期間、少なくとも 2 1 日の期間、少なくとも 2 8 日の期間、または少なくとも 3 0 日の期間を含む。一実施形態において、単回投与経皮製剤は、少なくとも 4 8 時間毎に 1 回投与される。別の実施形態において、単回投与経皮製剤は、少なくとも 7 2 時間毎に 1 回投与される。さらに別の実施形態において、単回投与経皮製剤は、少なくとも 9 6 時間毎に 1 回投与される。別の実施形態において、単回投与経皮製剤は、少なくとも 5 日毎に 1 回投与される。別の実施形態において、単回投与経皮製剤は、少なくとも 7 日毎に 1 回投与される。

40

【 0 0 3 4 】

一実施形態において、ペルゴリドまたはその塩、およびジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、ポリプロピレングリコール、メタノール、ポリオキシエチレンソルビタンモノエステル、約 4 0 % のシクロデキストリンを含む水、ジメチルイソソルビド、カプリル酸 / カ

50



ブリン酸グリセリド、または適した  $C_8 \sim C_{10}$  ポリグリコール化グリセリドから選択される１種または複数の溶媒を含む溶媒系を含む製剤であって、前記ペルゴリドまたはその塩の前記溶媒系における溶解度が、 $5 \text{ mg/ml}$  以上である製剤が提供される。別の実施形態において、ペルゴリドまたはその塩は、ペルゴリド遊離塩基でありかつ前記１種または複数の溶媒は、ジメチルスルホキシド、 $N$ -メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、*Solutol*（登録商標）*HS 15*、約４０％の*Leptosol*（登録商標）を含む水、ジメチルイソソルビド、*Imwitor*（登録商標）*742*、または*Labrasol*（登録商標）から選択される。別の実施形態において、ペルゴリドまたはその塩は、ペルゴリド遊離塩基でありかつ前記１種または複数の溶媒は、ジメチルスルホキシド、 $N$ -メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、またはテトラヒドロフランから選択される。別の実施形態において、ペルゴリドまたはその塩は、メシル酸ペルゴリドでありかつ前記１種または複数の溶媒は、ジメチルスルホキシド、 $N$ -メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、ポリプロピレングリコール、メタノール、*Solutol*（登録商標）*HS 15*、または約４０％の*Captisol*（登録商標）を含む水から選択される。別の実施形態において、ペルゴリドまたはその塩は、メシル酸ペルゴリドでありかつ前記溶媒は、ジメチルスルホキシド、 $N$ -メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、または４０％の*Captisol*（登録商標）を含む水から選択される。別の実施形態において、溶媒系は、前記溶媒とは異なる少なくとも１種の揮発性液体をさらに含む。別の実施形態において、製剤は、メシル酸ペルゴリド、ジメチルスルホキシド、およびポリプロピレングリコールを含む。別の実施形態において、製剤は、メシル酸ペルゴリド、ジメチルスルホキシド、ベンジルアルコール、およびポリプロピレングリコールを含む。別の実施形態において、製剤は、ペルゴリド遊離塩基、ジメチルスルホキシド、ベンジルアルコール、および２-（２-エトキシエトキシ）エタノールを含む。別の実施形態において、製剤は、ペルゴリド遊離塩基、ジメチルスルホキシド、ベンジルアルコール、およびジメチルイソソルビドを含む。

#### 【００３５】

一実施形態において、ペルゴリドまたはその塩、およびジメチルスルホキシド、 $N$ -メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、または約４０％の*Captisol*（登録商標）を含む水から選択される１種または複数の溶媒を含む溶媒系を含む製剤であって、前記ペルゴリドまたはその塩の前記溶媒系における溶解度が約  $25 \text{ mg/ml}$  以上である製剤が提供される。一実施形態において、溶媒系は、前記溶媒とは異なる少なくとも１種の揮発性液体をさらに含む。一実施形態において、少なくとも１種の揮発性液体は、エタノール、酢酸エチル、イソプロパノール、アセトン、ギ酸エチル、メタノール、酢酸メチル、メチルエチルケトン、ペンタノール、クロロホルム、およびベンジルアルコールからなる群から選択される。一実施形態において、ペルゴリドまたはその塩は、ペルゴリド遊離塩基であり、かつ前記１種または複数の溶媒は、ジメチルスルホキシド、 $N$ -メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、またはテトラヒドロフランから選択される。一実施形態において、製剤は、ペルゴリド遊離塩基、ジメチルスルホキシド、ベンジルアルコール、および２-（２-エトキシエトキシ）エタノールを含む。一実施形態において、製剤は、ペルゴリド遊離塩基、ジメチルスルホキシド、ベンジルアルコール、およびジメチルイソソルビドを含む。一実施形態において、ペルゴリドまたはその塩は、メシル酸ペルゴリドであり、かつ前記溶媒は、ジメチルスルホキシド、 $N$ -メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、または４０％の*Captisol*（登録商標）を含む水から選択される。一実施形態において、製剤は、メシル酸ペルゴリド、ジメチルスルホキシド、ベンジルアルコール、およびポリプロピレングリコールを含む。一実施形態において、製剤は、メシル酸ペルゴリド、ジメチルスルホキシド、およびポリプロピレングリコールを含む。一実施形態において、製剤は、約４０～５０％のジメチルスルホキシド、約２０～２５％のベンジルアルコール、および約２５～３５％のポリプロピレングリコール中のメシル酸ペルゴリド

を含む。一実施形態において、製剤は、約 40 ~ 50 % のジメチルスルホキシドおよび約 50 ~ 60 % のポリプロピレングリコール中のメシル酸ペルゴリドを含む。一実施形態において、製剤は、約 40 ~ 50 % のジメチルスルホキシド、約 20 ~ 30 % のベンジルアルコール、および約 20 ~ 30 % の 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エタノール中のペルゴリド遊離塩基を含む。一実施形態において、製剤は、約 40 ~ 50 % のジメチルスルホキシド、約 30 ~ 40 % のベンジルアルコール、および約 10 ~ 20 % のジメチルイソソルビド中のペルゴリド遊離塩基を含む。一実施形態において、製剤は、約 40 ~ 50 % のジメチルスルホキシド、約 20 ~ 25 % のベンジルアルコール、および約 25 ~ 35 % のポリプロピレングリコール中の約 120 mg のメシル酸ペルゴリドを含む。一実施形態において、製剤は、約 40 ~ 50 % のジメチルスルホキシドおよび約 50 ~ 60 % のポリプロピレングリコール中の約 120 mg のメシル酸ペルゴリドを含む。一実施形態において、製剤は、約 40 ~ 50 % のジメチルスルホキシド、約 20 ~ 30 % のベンジルアルコール、および約 20 ~ 30 % の 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エタノール中の約 30 mg のペルゴリド遊離塩基を含む。一実施形態において、製剤は、約 40 ~ 50 % のジメチルスルホキシド、約 30 ~ 40 % のベンジルアルコール、および約 10 ~ 20 % のジメチルイソソルビド中の約 30 mg のペルゴリド遊離塩基を含む。一実施形態において、製剤は、約 46 . 7 % のジメチルスルホキシド、約 22 . 6 % のベンジルアルコール、および約 30 . 7 % のポリプロピレングリコール中の約 120 mg のメシル酸ペルゴリドを含む。一実施形態において、製剤は、約 46 . 7 % のジメチルスルホキシドおよび約 53 % のポリプロピレングリコール中の約 120 mg のメシル酸ペルゴリドを含む。一実施形態において、製剤は、約 46 . 7 % のジメチルスルホキシド、約 27 . 7 % のベンジルアルコール、および約 25 . 6 % の 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エタノール中の約 30 mg のペルゴリド遊離塩基を含む。一実施形態において、製剤は、約 47 . 6 % のジメチルスルホキシド、約 35 . 9 % のベンジルアルコール、および約 15 . 4 % のジメチルイソソルビド中の約 30 mg のペルゴリド遊離塩基を含む。

#### 【 0036 】

一実施形態において、製剤は、単回単位投与量の経皮的形態である。一実施形態において、製剤は、約 10 から約 150 mg のペルゴリドまたはその塩を含む。一実施形態において、製剤は、前記ペルゴリドまたはその塩が、ウマ科の体重の約 0 . 05 から約 0 . 50 mg / kg の量で提供されることを特徴とする。一実施形態において、製剤は、前記ペルゴリドまたはその塩が、ウマ科の体重の約 0 . 05 から約 0 . 30 mg / kg の量で提供されることを特徴とする。一実施形態において、製剤は、ウマ科に 1 日おきに 1 回投与されるように適合される。一実施形態において、製剤は、ウマ科に 3、4、5、6、または 7 日毎に 1 回投与されるように適合される。一実施形態において、製剤は、ウマ科に 7 日毎に 1 回投与されるように適合される。一実施形態において、製剤体積は、約 1 から約 5 ml である。一実施形態において、製剤体積は、約 3 ml である。

#### 【 0037 】

以下の項目は、本発明の実施形態を例示する。

#### 【 0038 】

1 . 一実施形態において、ペルゴリドまたはその塩、およびジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、ポリプロピレングリコール、メタノール、ポリオキシエチレンソルビタンモノエステル、約 40 % のシクロデキストリンを含む水、ジメチルイソソルビド、カプリル酸 / カプリン酸グリセリド、または適した C<sub>8</sub> ~ C<sub>10</sub> ポリグリコール化グリセリドから選択される 1 種または複数の溶媒を含む溶媒系を含む製剤であって、前記ペルゴリドまたはその塩の前記溶媒系における溶解度が、5 mg / ml 以上である製剤。

#### 【 0039 】

2 . 前記ペルゴリドまたはその塩が、ペルゴリド遊離塩基でありかつ前記 1 種または複数の溶媒が、ジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、S o l u t o l ( 登録商標 ) H S 1 5

、約40%のKleptose（登録商標）を含む水、ジメチルイソソルビド、Imwitor（登録商標）742、またはLabrasol（登録商標）から選択される、項目1の製剤。

【0040】

3．前記ペルゴリドまたはその塩が、ペルゴリド遊離塩基でありかつ前記溶媒が、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、Soluto1（登録商標）HS15、約40%のKleptose（登録商標）を含む水、ジメチルイソソルビド、Imwitor（登録商標）742、またはLabrasol（登録商標）から選択される、項目1の製剤。

【0041】

4．前記ペルゴリドまたはその塩が、ペルゴリド遊離塩基でありかつ前記1種または複数の溶媒が、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、またはテトラヒドロフランから選択される、項目1～3のいずれかの製剤。

【0042】

5．前記ペルゴリドまたはその塩が、メシル酸ペルゴリドでありかつ前記1種または複数の溶媒が、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、ポリプロピレングリコール、メタノール、Soluto1（登録商標）HS15、または約40%のCaptisol（登録商標）を含む水から選択される、項目1の製剤。

【0043】

6．前記ペルゴリドまたはその塩が、メシル酸ペルゴリドでありかつ前記溶媒が、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、ポリプロピレングリコール、メタノール、Soluto1（登録商標）HS15、または約40%のCaptisol（登録商標）を含む水から選択される、項目1の製剤。

【0044】

7．前記ペルゴリドまたはその塩が、メシル酸ペルゴリドでありかつ前記1種または複数の溶媒が、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、または40%のCaptisol（登録商標）を含む水から選択される、項目1、5または6の製剤。

【0045】

8．メシル酸ペルゴリド、ジメチルスルホキシド、およびポリプロピレングリコールを含む、項目1、5、6または7の製剤。

【0046】

9．前記溶媒系が、前記溶媒とは異なる少なくとも1種の揮発性液体をさらに含む、項目1～8のいずれかの製剤。

【0047】

10．前記少なくとも1種の揮発性液体が、エタノール、酢酸エチル、イソプロパノール、アセトン、ギ酸エチル、メタノール、酢酸メチル、メチルエチルケトン、ペンタノール、クロロホルム、およびベンジルアルコール、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、項目9の製剤。

【0048】

11．メシル酸ペルゴリド、ジメチルスルホキシド、ベンジルアルコール、およびポリプロピレングリコールを含む、項目10の製剤。

【0049】

12．ペルゴリド遊離塩基、ジメチルスルホキシド、ベンジルアルコール、および2-(2-エトキシエトキシ)エタノールを含む、項目10の製剤。

【0050】

13．ペルゴリド遊離塩基、ジメチルスルホキシド、ベンジルアルコール、およびジメチルイソソルビドを含む、項目10の製剤。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 1 】

14. ペルゴリドまたはその塩、およびジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、または約 40 % の Captisol (登録商標) を含む水から選択される 1 種または複数の溶媒を含む溶媒系を含む製剤であって、前記ペルゴリドまたはその塩の前記溶媒系における溶解度が約 25 mg / ml 以上である製剤。

## 【 0 0 5 2 】

15. 前記溶媒系が前記溶媒とは異なる少なくとも 1 種の揮発性液体をさらに含む、項目 14 の製剤。

## 【 0 0 5 3 】

16. 前記少なくとも 1 種の揮発性液体が、エタノール、酢酸エチル、イソプロパノール、アセトン、ギ酸エチル、メタノール、酢酸メチル、メチルエチルケトン、ペンタノール、クロロホルム、およびベンジルアルコール、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、項目 15 の製剤。

## 【 0 0 5 4 】

17. 前記ペルゴリドまたはその塩が、ペルゴリド遊離塩基であり、かつ前記 1 種または複数の溶媒が、ジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、またはテトラヒドロフランから選択される、項目 14 の製剤。

## 【 0 0 5 5 】

18. 前記ペルゴリドまたはその塩が、ペルゴリド遊離塩基であり、かつ前記溶媒が、ジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、またはテトラヒドロフランから選択される、項目 14 の製剤。

## 【 0 0 5 6 】

19. ペルゴリド遊離塩基およびジメチルスルホキシドを含みかつベンジルアルコール、および 2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノールをさらに含む、項目 14 または 17 の製剤。

## 【 0 0 5 7 】

20. ペルゴリド遊離塩基およびジメチルスルホキシドを含みかつベンジルアルコール、およびジメチルイソソルビドをさらに含む、項目 14 または 17 の製剤。

## 【 0 0 5 8 】

21. 前記ペルゴリドまたはその塩がメシル酸ペルゴリドである、項目 14 の製剤。

## 【 0 0 5 9 】

22. メシル酸ペルゴリド、ジメチルスルホキシドおよびベンジルアルコールを含み、かつポリプロピレングリコールをさらに含む、項目 14 または 21 の製剤。

## 【 0 0 6 0 】

23. メシル酸ペルゴリドおよびジメチルスルホキシドを含み、かつポリプロピレングリコールをさらに含む、項目 14 または 21 の製剤。

## 【 0 0 6 1 】

24. 約 40 ~ 50 % のジメチルスルホキシドおよび約 20 ~ 25 % のベンジルアルコール中のメシル酸ペルゴリドを含み、かつ約 25 ~ 35 % のポリプロピレングリコールをさらに含む、項目 14 の製剤。

## 【 0 0 6 2 】

25. 約 40 ~ 50 % のジメチルスルホキシド中のメシル酸ペルゴリドを含みかつ約 50 ~ 60 % のポリプロピレングリコールをさらに含む、項目 14 の製剤。

## 【 0 0 6 3 】

26. 約 40 ~ 50 % のジメチルスルホキシドおよび約 20 ~ 30 % のベンジルアルコール中のペルゴリド遊離塩基を含み、かつ約 20 ~ 30 % の 2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノールをさらに含む、項目 14 の製剤。

## 【 0 0 6 4 】

27. 約 40 ~ 50 % のジメチルスルホキシドおよび約 30 ~ 40 % のベンジルアルコ

10

20

30

40

50

ール中のペルゴリド遊離塩基を含み、かつ約 10 ～ 20 % のジメチルイソソルビドをさらに含む、項目 14 の製剤。

【0065】

28. 約 40 ～ 50 % のジメチルスルホキシドおよび約 20 ～ 25 % のベンジルアルコール中の約 120 mg のメシル酸ペルゴリドを含み、かつ約 25 ～ 35 % のポリプロピレングリコールをさらに含む、項目 14 の製剤。

【0066】

29. 約 40 ～ 50 % のジメチルスルホキシド中の約 120 mg のメシル酸ペルゴリドを含みかつ約 50 ～ 60 % のポリプロピレングリコールをさらに含む、項目 14 の製剤。

【0067】

30. 約 40 ～ 50 % のジメチルスルホキシド、および約 20 ～ 30 % のベンジルアルコール中の約 30 mg のペルゴリド遊離塩基を含み、かつ約 20 ～ 30 % の 2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノールをさらに含む、項目 14 の製剤。

【0068】

31. 約 40 ～ 50 % のジメチルスルホキシド、および約 30 ～ 40 % のベンジルアルコール中の約 30 mg のペルゴリド遊離塩基を含み、かつ約 10 ～ 20 % のジメチルイソソルビドをさらに含む、項目 14 の製剤。

【0069】

32. 約 46.7 % のジメチルスルホキシド、および約 22.6 % のベンジルアルコール中の約 120 mg のメシル酸ペルゴリドを含み、かつ約 30.7 % のポリプロピレングリコールをさらに含む、項目 14 の製剤。

【0070】

33. 約 46.7 % のジメチルスルホキシド中の約 120 mg のメシル酸ペルゴリドを含みかつ約 53 % のポリプロピレングリコールをさらに含む、項目 14 の製剤。

【0071】

34. 約 46.7 % のジメチルスルホキシド、および約 27.7 % のベンジルアルコール中の約 30 mg のペルゴリド遊離塩基を含み、かつ約 25.6 % の 2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノールをさらに含む、項目 14 の製剤。

【0072】

35. 約 47.6 % のジメチルスルホキシド、および約 35.9 % のベンジルアルコール、および約 15.4 % のジメチルイソソルビド中の約 30 mg のペルゴリド遊離塩基を含む、項目 14 の製剤。

【0073】

36. 前記製剤が、単回単位投与量の経皮的形態である、項目 1 ～ 35 のいずれかの製剤。

【0074】

37. 約 10 から約 150 mg のペルゴリドまたはその塩を含む、項目 36 の製剤。

【0075】

38. 前記製剤が、前記ペルゴリドまたはその塩がウマ科の体重の約 0.05 から約 0.50 mg / kg の量で提供されることを特徴とする、項目 36 または 37 の製剤。

【0076】

39. 前記製剤が、前記ペルゴリドまたはその塩がウマ科の体重の約 0.05 から約 0.30 mg / kg の量で提供されることを特徴とする、項目 38 の製剤。

【0077】

40. 前記製剤が、ウマ科に 1 日おきに 1 回投与されるように適合される、項目 36 ～ 39 のいずれかの製剤。

【0078】

41. 前記製剤が、ウマ科に 3、4、5、6、または 7 日毎に 1 回投与されるように適合される、項目 36 ～ 39 のいずれかの製剤。

【0079】

10

20

30

40

50

42. 前記製剤が、ウマ科に7日毎に1回投与されるように適合される、項目36～39のいずれかの製剤。

【0080】

43. 前記製剤体積が、約1から約5mlである、項目36～39のいずれかの製剤。

【0081】

44. 前記製剤体積が、約3mlである、項目43の製剤。

【0082】

45. 項目1～44のいずれかの製剤をそれを必要とするウマ科に経皮的に投与することを含むウマ科における疾患を治療するための方法。

【0083】

46. 疾患が、馬クッシング病である、項目45の方法。

【0084】

47. 製剤が、救急療法として投与される、項目45または46の方法。

【0085】

48. 製剤が、長期療法として投与される、項目45または46の方法。

【0086】

49. 製剤が、ウマ科の背部位置に適用される、項目45～48のいずれかの方法。

【0087】

50. 背部位置が、ウマ科のたてがみの下の中部頸部領域である、項目49の方法。

【0088】

51. 製剤が、ウマ科の頸部上の位置に適用される、項目45～48のいずれかの方法。

【0089】

52. 製剤が、ウマ科の腹部位置に適用される、項目45～48のいずれかの方法。

【0090】

53. 製剤が、ウマ科の前肢上の位置に適用される、項目45～48のいずれかの方法。

【0091】

54. 製剤が、ウマ科の後肢上の位置に適用される、項目45～48のいずれかの方法。

【0092】

55. 製剤が、ウマ科の断尾（尾の付け根）に適用される、項目45～48のいずれかの方法。

【0093】

56. ペルゴリドまたはその塩が、約25から約150mgの用量において提供される、項目45～55のいずれかの方法。

【0094】

57. ペルゴリドまたはその塩が、ウマ科の約0.05から約0.30mg/kgの用量で提供される、項目45～56のいずれかの方法。

【0095】

58. 製剤が、1種または複数の他の治療成分と共に投与される、項目45～57のいずれかの方法。

【0096】

59. 療法において使用するための項目1～44のいずれかの製剤。

【0097】

60. ウマ科における疾患の治療において使用するための項目1～44のいずれかの製剤。

【0098】

61. 疾患が、馬クッシング病である、項目60に記載の使用のための製剤。

【0099】

10

20

30

40

50

62. 製剤が、救急療法として投与される、項目60または61に記載の使用のための製剤。

【0100】

63. 製剤が、長期療法として投与される、項目60または61に記載の使用のための製剤。

【0101】

64. 製剤が、ウマ科の背部位置に適用される、項目60～63のいずれかに記載の使用のための製剤。

【0102】

65. 背部位置が、ウマ科のたてがみの下の中部頸部領域である、項目64に記載の使用のための製剤。

【0103】

66. 製剤が、ウマ科の頸部上の位置に適用される、項目60～63のいずれかに記載の使用のための製剤。

【0104】

67. 製剤が、ウマ科の腹部位置に適用される、項目60～63のいずれかに記載の使用のための製剤。

【0105】

68. 製剤が、ウマ科の前肢上の位置に適用される、項目60～63のいずれかに記載の使用のための製剤。

【0106】

69. 製剤が、ウマ科の後肢上の位置に適用される、項目60～63のいずれかに記載の使用のための製剤。

【0107】

70. 製剤が、ウマ科の断尾（尾の付け根）に適用される、項目60～63のいずれかに記載の使用のための製剤。

【0108】

71. ペルゴリドまたはその塩が、約25から約150mgの用量で提供される、項目60～70のいずれかに記載の使用のための製剤。

【0109】

72. ペルゴリドまたはその塩が、ウマ科の約0.05から約0.30mg/kgの用量で提供される、項目60～70のいずれかに記載の使用のための製剤。

【0110】

73. 製剤が、1種または複数の他の治療成分と共に投与される、項目60～72のうちのいずれかに記載の使用のための製剤。

【0111】

74. ウマ科における馬クッシング病の治療のための薬物の製造のための項目1～44のいずれかの製剤の使用。

【実施例】

【0112】

#### 研究1：ウマ科に投与される経皮メシル酸ペルゴリド製剤の比較研究

製剤を、約1.25%（w/v）（12.5mg/ml）のメシル酸ペルゴリド、約5%（w/v）のサリチル酸オクチル、および約94%（w/v）のメタノールを含むように製剤する。

【0113】

製剤を、約10mgの用量で391から452kgの間の体重の4頭のウマに経皮的に投与する。製剤は、たてがみの下の上部、中部頸部領域においてウマ科の皮膚に経皮的に投与する。ウマ科への投与に続いて、ペルゴリドの血漿濃度を、投与後約1、2、4、6、8、12、24、36、48、60、72、84、96、108、120、144および168時間の間隔で検査する。ウマ科におけるペルゴリドの血漿濃度について定量化の

10

20

30

40

50

下限は、約 50 pg/mL である。投与に続いて、ペルゴリドの血漿濃度は検出可能であるが、全てのウマにおいて定量化可能なわけではない。

#### 【0114】

##### 研究2：ウマ科に投与される4種の経皮ペルゴリド遊離塩基製剤の研究

この研究は、体重 456.5 から 576.5 kg の間の 12 頭の成熟したウマの毛を刈られかつ清浄された前肢に4種の異なる経皮製剤において経皮的に適用された場合のペルゴリド遊離塩基の薬物動態を特徴付けるために実施する。製剤/治療は、

1) padimate O (エタノール中 5:95) 中に 36 mg のペルゴリド遊離塩基を含有する 6 mL、pH はリン酸で 3 に調整 (比較製剤)、

2) エタノール中 10% のジメチルスルホキシド中に 36 mg のペルゴリド遊離塩基を含有する 6 mL、pH はリン酸で 3 に調整、

3) N-メチルピロリドン中に 60 mg のペルゴリド遊離塩基を含有する 4 mL、および

4) ジメチルスルホキシド/リン酸アンモニウム緩衝液 90:10 中に 80 mg のペルゴリド遊離塩基を含有する 2 mL

である。

#### 【0115】

0 日目に製剤を、治療群当り 3 頭のウマに投与する。用量は、毛が刈り込まれかつ投与より約 10 分に清浄した左および右の上部側面後肢の間で均等に分割する。血液試料を、投与の 1 時間前、投与の 1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、および 120 時間後にヘパリンナトリウムおよび K<sub>2</sub>EDTA 管内に集める。ペルゴリドの血漿濃度について定量化の下限は、約 5 pg/mL である。

#### 【0116】

ペルゴリドは、投与後 120 時間を通して全てのウマにおいて定量化可能である。平均 C<sub>max</sub> は、治療 3 の 632 ng/mL から治療 4 の 2867 ng/mL までの範囲である。最大濃度は、大きなばらつきがあり、CV の最大濃度は各治療群の 40% より大きい。平均半減期は、治療 4 の 31.5 時間から治療 3 の 56.2 時間までの範囲である。異なる治療によって適用される薬剤の量における大きな差異にもかかわらず、AUC<sub>(0-最後)</sub> は、治療 3 の 20,433 pg/mL \* hr から治療 4 の 31,235 pg/mL \* hr まで比較的安定したままである。

#### 【0117】

##### 研究3：ウマ科に経口、皮下および経皮的に投与されるメシル酸ペルゴリドの研究

この研究は、510 から 551 kg の間の体重の 5 頭のウマに経口、皮下、または経皮的に投与する場合のメシル酸ペルゴリドの薬物動態を特徴付けるために実施する。3 つの治療は、

1) 皮下注射 (SC) : 1 mL の水中の 20% Captisol (登録商標) の 2 mg/mL 溶液 (2 mg 用量のメシル酸ペルゴリド)、

2) 経口 (PO) : Prascend (登録商標) 錠剤 (1 mg 用量のメシル酸ペルゴリド)、および

3) 経皮 (TD) : 4 mL の N-メチルピロリドン (NMP) 中の 15 mg/mL 溶液 (1 前肢当り 2 mL / 60 mg 用量のメシル酸ペルゴリド)

である。

#### 【0118】

治療 1 は、腋窩領域において注射する。治療 3 は、治療に先立って毛が刈り込まれかつ治療より約 10 分前にアルコールで清浄にした左および右の上部側面前肢の間で均等に分割する。血液試料を、血漿ペルゴリド濃度およびプロラクチン濃度の測定のために治療の前および投薬後 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24、36、48、60、72、84、96、120、144、および 168 (治療 3 のみ) 時間で集める。ペルゴリドの血漿濃度について定量化の下限は、約 5 pg/mL である。

#### 【0119】

10

20

30

40

50



ペルゴリドは、治療 1 後の 48 時間を通して、治療 2 後の 12 時間を通して、および治療 3 後の 144 時間を通して全てのウマにおいて定量化可能である。平均  $C_{max}$  は、673 から 892 pg/ml の範囲にわたり治療群の中で完全に一致している。平均 AUC ( $0 \sim$  最後) は、治療 1 および 2 と比較して治療 3 群については際立って高い (それぞれ、5,162 および 1,065 pg/ml \* hr に対して 12,149 pg/ml \* hr)。同様に、治療 3 の平均半減期は、治療 1 および 2 について観察されたものよりも長い (それぞれ、29 時間に対して 13 時間および 6 時間)。平均  $T_{max}$  は、治療 1 について 1.1 時間、治療 2 について 0.35 時間、および治療 3 について 2.6 時間である。

#### 【0120】

比較すると、研究 2 においてペルゴリド遊離塩基は、研究 3 の治療 3 と同一製剤および同様の用量で適用される。研究 2 において観察された  $C_{max}$  は、632 pg/ml であり、本研究の NMP におけるメシル酸塩形態のそれと同様である。メシル酸塩と比較すると NMP における遊離塩基形態については平均半減期は長く (56.2 時間) かつ平均 AUC ( $0 \sim$  最後) は高い (20,433 pg/ml \* hr)。

#### 【0121】

##### 研究 4：ウマ科に投与される経口ペルゴリド錠剤の研究

本比較研究において、1mg のメシル酸ペルゴリド錠剤 (Prascend (登録商標) 錠剤) を、ウマ 1 頭当たり 7mg の合計投与のために、1 日 1 回経口で 7 日間ウマに与える。血液試料を、投薬より 1 時間前および初期投与後 15 分、30 分、ならびに 1、2、4、6、8、12、および 23 時間で取得する。2～6 日目については、各投与後 30 分、2、8、および 23 時間で血液試料を集める。最終投与 (投与 7) については、最終投与後 15 分、30 分、1、2、4、6、8、12、23、36、48、および 72 時間で血液試料を取得する。ペルゴリドの血漿濃度について定量化の下限は、約 5 pg/ml である。

#### 【0122】

経口投与は、治療の間に 10,702 pg/mL の平均 AUC  $0 \sim 168$  ( $\pm 4108$  標準偏差 (SD)) を生じる。全 7 投与にわたって、 $T_{max}$  は、0.25 時間～1 時間の範囲で、投与後平均値が 0.5 時間であり、かつ第 7 投与後の半減期は、2.7 時間から 13.29 時間の範囲で、平均半減期が 8.35 時間である。初期投与の平均  $C_{max}$  は、389.17 ( $\pm 167.09$ ) かつ第 7 投与は、305.67 ( $\pm 87.03$ ) であり、投薬期間にわたって蓄積はほとんど発生しないことを実証している。図 1 は、研究の結果を示す。

#### 【0123】

##### 研究 5：ウマ科に経皮的に投与されるメシル酸ペルゴリドおよび遊離塩基の研究

この研究は、体重 425 から 562 kg の、16 頭のウマの毛を刈り込まれた断尾 (尾の付け根) に投与された場合の 4 種の異なる経皮ペルゴリド製剤の薬物動態を決定するために実施する。4 つの治療群は、

1) 46.7% ジメチルスルホキシド / 22.6% ベンジルアルコール / 30.7% ポリプロピレングリコール中の 120mg のメシル酸ペルゴリド (30mg/ml の濃度、92mg のペルゴリド遊離塩基の用量と同等)、

2) 46.7% ジメチルスルホキシド / 53.0% ポリプロピレングリコール中の 120mg のメシル酸ペルゴリド (30mg/ml の濃度、92mg のペルゴリド遊離塩基の用量と同等)、

3) 46.7% ジメチルスルホキシド / 27.7% ベンジルアルコール / 25.6% Transcutol (登録商標) 中の 30mg のペルゴリド遊離塩基 (8mg/ml の濃度)、および

4) 47.6% ジメチルスルホキシド / 35.9% ベンジルアルコール / 15.4% ジメチルイソソルビド中の 30mg のペルゴリド遊離塩基 (8mg/ml の濃度) である。

#### 【0124】

ペルゴリド血漿濃度の決定のための血液試料を、投薬の前1時間以内および投薬後30分、1、2、4、6、8、12、24、36、48、60、72、84、96、120、144、および168時間で取得する。

【0125】

ペルゴリドは、治療1および3の投与の後の168時間を通して全てのウマにおいて定量化可能である。治療2は、144時間を通して全てのウマにおいて定量化可能なペルゴリドレベルを有する。治療4は、96時間を通して全てのウマにおいて定量化可能なペルゴリドレベルを有する。

【0126】

治療1は、次の平均(±SD)薬物動態パラメータを有する：57.15時間(±28.54)の半減期、4時間(±1.63)の $T_{max}$ 、352.25(±123.94)の $C_{max}$ 、10,746.80時間\*pg/ml(±5368.81)のAUC(0~最後)、および11,773.7時間\*pg/ml(±5876.04)のAUC(0~最初)。

10

【0127】

治療2は、次の平均(±SD)薬物動態パラメータを有する：50.27時間(±5.17)の半減期、5時間(±2.58)の $T_{max}$ 、183.53(±72.97)の $C_{max}$ 、6897.80時間\*pg/ml(±2754.93)のAUC(0~最後)、および7647.02時間\*pg/ml(±3006.84)のAUC(0~最初)。

20

【0128】

治療3は、次の平均(±SD)薬物動態パラメータを有する：75.40時間(±30.52)の半減期、1.5時間(±0.58)の $T_{max}$ 、231.00(±111.36)の $C_{max}$ 、5189.74時間\*pg/ml(±1220.16)のAUC(0~最後)、および6038.93時間\*pg/ml(±1423.58)のAUC(0~最初)。

【0129】

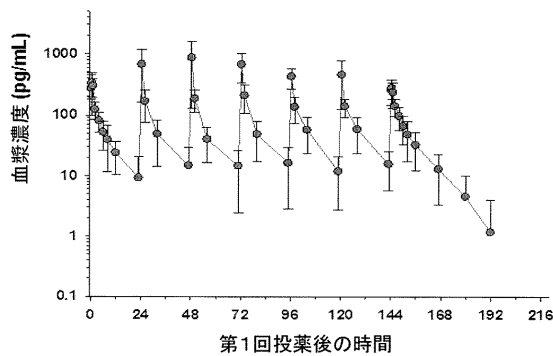
治療4は、次の平均(±SD)薬物動態パラメータを有する：35.01時間(±11.06)の半減期、2.5時間(±1.73)の $T_{max}$ 、267.53(±154.06)の $C_{max}$ 、4303.77時間\*pg/ml(±2120.35)のAUC(0~最後)、および4599.74時間\*pg/ml(±2089.17)のAUC(0~最初)。

30

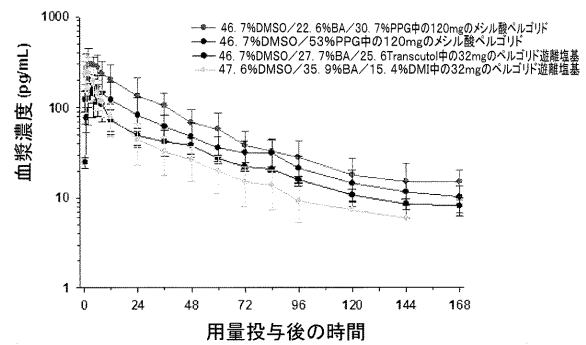
【0130】

図2は、研究の結果を示す。

【 図 1 】



【 図 2 】



## 【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成28年12月8日 (2016.12.8)

## 【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

ペルゴリドまたはその塩、およびジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、ポリプロピレングリコール、メタノール、ポリオキシエチレンソルビタンモノエステル、約40%のシクロデキストリンを含む水、ジメチルイソソルビド、カプリル酸 / カプリン酸グリセリド、または適したC<sub>8</sub> ~ C<sub>10</sub> ポリグリコール化グリセリドから選択される1種または複数の溶媒を含む溶媒系を含む製剤であって、前記ペルゴリドまたはその塩の前記溶媒系における溶解度が、5 mg / ml 以上である製剤。

【 請求項 2 】

前記ペルゴリドまたはその塩が、ペルゴリド遊離塩基でありかつ前記1種または複数の溶媒が、ジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、ポリオキシエチレングリコール660ヒドロキシステアレート、約40%のシクロデキストリンを含む水、ジメチルイソソルビド、約60 p . p . w . のカプリル酸および約40 p . p . w . のカプリン酸の混合物のグリセリンとのエステル化生成物、または適したC<sub>8</sub> ~ C<sub>10</sub> ポリグリコール化グリセリドから選択される、請求項1に記載の製剤。

【 請求項 3 】

前記ペルゴリドまたはその塩が、メシル酸ペルゴリドでありかつ前記１種または複数の溶媒が、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、酸性水、ポリプロピレングリコール、メタノール、ポリオキシエチレングリコール 660 ヒドロキシステアレート、または約 40% の C A S 番号 182410-00-0 を含む水から選択される、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 4】

ペルゴリドまたはその塩、およびジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、または約 40% の C A S 番号 182410-00-0 を含む水から選択される１種または複数の溶媒を含む溶媒系を含む製剤であって、前記ペルゴリドまたはその塩の前記溶媒系における溶解度が約 25 mg / ml 以上である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 5】

前記溶媒系が、前記溶媒とは異なる少なくとも１種の揮発性液体をさらに含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 6】

前記少なくとも１種の揮発性液体が、エタノール、酢酸エチル、イソプロパノール、アセトン、ギ酸エチル、メタノール、酢酸メチル、メチルエチルケトン、ペンタノール、クロロホルム、およびベンジルアルコール、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 5 に記載の製剤。

【請求項 7】

メシル酸ペルゴリド、およびジメチルスルホキシドを含み、かつポリプロピレングリコールをさらに含む、請求項 4 に記載の製剤。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の製剤をそれを必要とするウマ科に経皮的に投与するステップを含む、ウマ科における疾患を治療するための方法。

【請求項 9】

前記疾患が、馬クッシング病である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

ウマ科における馬クッシング病の治療において使用するための請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の製剤。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2015/035237

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K47/10 A61K47/14 A61K47/16 A61K47/20 A61K47/22  
A61K9/08 A61K47/40 A61K31/48

ADD.

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)

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/120995 A1 (MARTIN DEBRA A [US] ET AL) 24 June 2004 (2004-06-24)	1-11
Y	paragraphs [0024], [0025], [0029], [0031], [0033], [0035], [0044]; table 4	12-14
X	DE 198 21 788 C1 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]) 2 December 1999 (1999-12-02)	1-11
Y	example 4; table 1	12-14
X	US 2007/225379 A1 (CARRARA DARIO NORBERTO R [CH] ET AL) 27 September 2007 (2007-09-27)	1-11
Y	paragraph [0100]; example G	12-14
X	US 2007/015763 A1 (ROMANO STEVE [US]) 18 January 2007 (2007-01-18)	1-11
	paragraph [0138]; example 3	
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 July 2015

Date of mailing of the international search report

03/08/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giménez Miralles, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/035237

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>INNERA M. ET AL.: "Comparison of hair follicle histology between horses with pituitary pars intermedia dysfunction and excessive hair growth and normal aged horses",  VETERINARY DERMATOLOGY,  vol. 24, 2013, pages 212-e47, XP002742353,  the whole document</p> <p>-----</p>	12-14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/035237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004120995	A1	24-06-2004	NONE
DE 19821788	C1	02-12-1999	AT 210432 T 15-12-2001
		AU 743229 B2 24-01-2002	
		AU 4040799 A 06-12-1999	
		BR 9910404 A 09-01-2001	
		CA 2327187 A1 25-11-1999	
		CN 1301152 A 27-06-2001	
		DE 19821788 C1 02-12-1999	
		DK 1077688 T3 02-04-2002	
		EP 1077688 A1 28-02-2001	
		ES 2167116 T3 01-05-2002	
		HK 1037541 A1 07-10-2005	
		IL 138005 A 25-07-2005	
		JP 4556039 B2 06-10-2010	
		JP 2002515424 A 28-05-2002	
		MX PA00011253 A 19-05-2003	
		NO 20004859 A 27-09-2000	
		PL 344160 A1 08-10-2001	
		PT 1077688 E 31-05-2002	
		US 6461636 B1 08-10-2002	
		WO 9959558 A1 25-11-1999	
		ZA 200004670 A 22-11-2000	
US 2007225379	A1	27-09-2007	US 2007225379 A1 27-09-2007
			US 2015005337 A1 01-01-2015
US 2007015763	A1	18-01-2007	NONE

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/34	(2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/40	(2006.01)	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/08	(2006.01)	A 6 1 K 47/08	
A 6 1 K 47/06	(2006.01)	A 6 1 K 47/06	

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

(72)発明者 サラ・エリザベス・クローリー

アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ジェーン・グランビル・オーウェンズ

アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 エイミー・ルイズ・マー

アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

F ターム(参考) 4C076 AA11 BB31 CC21 DD21A DD35A DD37A DD38A DD40A DD41A DD45A

DD46A DD52A DD55A DD59A DD60A EE23A EE39A FF12 FF68

4C086 AA01 AA02 CB05 MA03 MA05 NA10 ZC03 ZC61