(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6276429号
(P6276429)

(45)発行日　平成30年2月7日(2018.2.7)　(24)登録日　平成30年1月19日(2018.1.19)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 31/437	(2006.01)	A61K	31/437	
A61P 3/00	(2006.01)	A61P	3/00	171
A61P 5/42	(2006.01)	A61P	5/42	
A61K 9/08	(2006.01)	A61K	9/08	
A61K 47/20	(2006.01)	A61K	47/20	

請求項の数 8　(全 19 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-572279 (P2016-572279)
(86)(22)出願日　平成27年6月11日 (2015.6.11)
(65)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)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/035237
(87)国際公開番号　WO2015/195448
(87)国際公開日　平成27年12月23日 (2015.12.23)
審査請求日　平成28年12月8日 (2016.12.8)
(31)優先権主張番号　62/013,819
(32)優先日　平成26年6月18日 (2014.6.18)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　594197872
イーライ　リリー　アンド　カンパニー
アメリカ合衆国　インディアナ州　４６２８５　インディアナポリス　リリー　コーポレイト　センター　(番地なし)
(74)代理人　100100158
弁理士　鮫島　睦
(74)代理人　100150500
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)【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、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～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経皮的非貼付製剤であって、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、５ｍｇ／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、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、６０ｐ．ｐ．ｗ．のカプリル酸および４０ｐ．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_8～C_{10}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４０％のＣＡＳ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４０％のＣＡＳ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２５ｍｇ／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、ウマ科における馬クッシング病を治療するための方法。

【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ＰＰＩＤの別名でも知られる、馬クッシング病（ＥＣＤ）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、ＥＣＤ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、多渇症、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。ＥＣＤは、主に高齢のウマ科（＞１５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。ＥＣＤ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ＰＯＭＣ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_1およびD_2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、ＥＣＤ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。

【０００５】

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】

【０００６】

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】

【０００７】

本発明は、薬剤浸透に対する皮膚のバリヤーが、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。

【０００８】

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」と言う語は、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」と言う語は、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」と言う語は、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（ＰＰＩＤ）の別名でも知られる、馬クッシング病である。

【０００９】

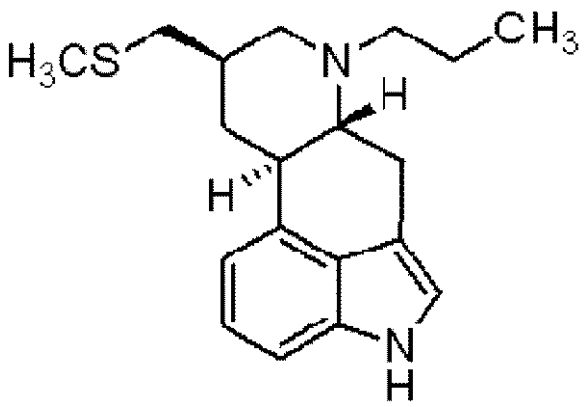
本発明は、いくつかの利点を提供する。第一に、本発明の製剤は、経口投与されるペル

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。

【００１０】

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－８β－メチルメルカプトメチルエルゴリン、または（８β）－８－［（メチルチオ）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】



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。

【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ＨＡＮＤＢＯＯＫ　ＯＦ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬ　ＳＡＬＴＳ：ＰＲＯＰＥＲＴＩＥＳ，ＳＥＬＥＣＴＩＯＮ　ＡＮＤ　ＵＳＥ、Ｐ．Ｈ．ＳｔａｈｌおよびＣ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ（編）、Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ、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に形成される。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。

【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_8～C_{10}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、５ｍｇ／ｍｌ以上、および約２５ｍｇ／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。

【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アート、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０、ＢＡＳＦ Ａｋｔｉｅｎｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ）およびＳｏｌｕｔｏｌ（登録商標）ＨＳ－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、ＢＡＳＦ Ａｋｔｉｅｎｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ、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、Ｋｌｅｐｔｏｓｅ（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６０ｐ．ｐ．ｗ．のカプリル酸および約４０ｐ．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_8～C_{10}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」と言う語は、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し、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１０ｍｌ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８ｍｌ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５ｍｌ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３ｍｌ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３ｍｌの総体積を有する。

【００２３】

一実施形態において、本発明による製剤は、約１０から約１５０ｍｇ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２５から約１５０ｍｇ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２５から約１２０ｍｇ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３０から約１２０ｍｇ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３０から約１００ｍｇ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３０から約９５ｍｇ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３５から約９５ｍｇ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３５から約８０ｍｇ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６０から約８０ｍｇのペルゴリド、またはその塩を、その中に有する。

【００２４】

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（ｃｈｒｏｎｉｃ）」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。

【００２５】

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」と言う語は、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。

【００２６】
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。
【００２７】
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」と言う語は、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」と言う語は、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。
【００２８】
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」と言う語は、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」と言う語は、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。
【００２９】
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」と言う語は、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。
【００３０】
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。
【００３１】
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。
【００３２】
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、「活性成分」または「治療成分」と言う語は、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てよ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。
【００３３】
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４８時間の期間、少なくとも７２時間の期間、少なくとも９６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１０日の期間、少なくとも１４日の期間、少なくとも２１日の期間、少なくとも２８日の期間、または少なくとも３０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４８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７２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９６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。

【００３４】

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_8～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、５ｍｇ／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）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。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）ＨＳ１５、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２５ｍｇ／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１２０ｍｇ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１２０ｍｇ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３０ｍｇ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３０ｍｇ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１２０ｍｇ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１２０ｍｇ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３０ｍｇ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３０ｍｇ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１５０ｍｇ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０．５０ｍｇ／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０．３０ｍｇ／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５ｍｌである。一実施形態において、製剤体積は、約３ｍｌ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_{8}～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、５ｍｇ／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、Ｓｏｌｕｔｏｌ（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。
【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、Ｓｏｌｕｔｏｌ（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、Ｓｏｌｕｔｏｌ（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、Ｓｏｌｕｔｏｌ（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。
【００５１】
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２５ｍｇ／ｍｌ以上である製剤。
【００５２】
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。
【００５３】
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。
【００５４】
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。
【００５５】
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。
【００５６】
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。
【００５７】
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。
【００５８】
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。
【００５９】
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。
【００６０】
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。
【００６１】
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。
【００６２】
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。
【００６３】
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。
【００６４】
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１２０ｍｇ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１２０ｍｇ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３０ｍｇ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３０ｍｇ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１２０ｍｇ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１２０ｍｇ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３０ｍｇ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３０ｍｇ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１５０ｍｇ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０．５０ｍｇ／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０．３０ｍｇ／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】
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】
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下限は、約５０ｐｇ／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５７６．５ｋｇ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３６ｍｇのペルゴリド遊離塩基を含有する６ｍｌ、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３６ｍｇのペルゴリド遊離塩基を含有する６ｍｌ、ｐＨはリン酸で３に調整、

３）Ｎ－メチルピロリドン中に６０ｍｇのペルゴリド遊離塩基を含有する４ｍｌ、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８０ｍｇのペルゴリド遊離塩基を含有する２ｍｌ

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_2ＥＤＴＡ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５ｐｇ／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_{max}は、治療３の６３２ｎｇ／ｍｌから治療４の２８６７ｎｇ／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、$AUC_{(0\sim最後)}$は、治療３の２０，４３３ｐｇ／ｍｌ＊ｈｒから治療４の３１，２３５ｐｇ／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５５１ｋｇ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）：１ｍｌの水中の２０％Ｃａｐｔｉｓｏｌ（登録商標）の２ｍｇ

／ｍｌ溶液（２ｍｇ用量のメシル酸ペルゴリド）、
２）経口（ＰＯ）：Ｐｒａｓｃｅｎｄ（登録商標）錠剤（１ｍｇ用量のメシル酸ペルゴリド）、および
３）経皮（ＴＤ）：４ｍｌのＮ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）中の１５ｍｇ／ｍｌ溶液（１前肢当り２ｍｌ／６０ｍｇ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５ｐｇ／ｍｌである。

【０１１９】
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８９２ｐｇ／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１，０６５ｐｇ／ｍｌ＊ｈｒに対して１２，１４９ｐｇ／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、６３２ｐｇ／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（２０，４３３ｐｇ／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５ｐｇ／ｍｌである。

【０１２２】
経口投与は、治療の間に１０，７０２ｐｇ／ｍＬの平均$AUC_{0\sim168}$（±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（±１６７．０９）かつ第７投与は、３０５．６７（±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５６２ｋｇ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$AUC_{(0\sim最後)}$、および１１，７７３．７時間＊ｐｇ／ｍｌ（±５８７６．０４）の$AUC_{(0\sim最初)}$。

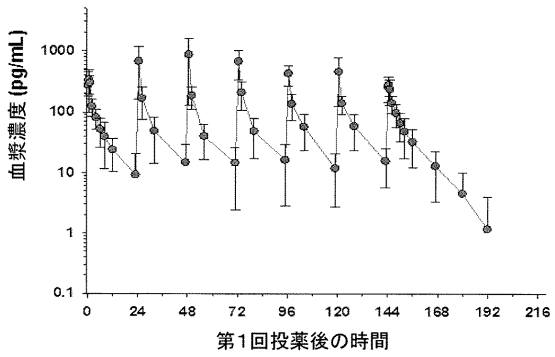
【０１２７】
治療２は、次の平均（±ＳＤ）薬物動態パラメータを有する：５０．２７時間（±５．１７）の半減期、５時間（±２．５８）のT_{max}、１８３．５３（±７２．９７）のC_{max}、６８９７．８０時間＊ｐｇ／ｍｌ（±２７５４．９３）の$AUC_{(0\sim最後)}$、および７６４７．０２時間＊ｐｇ／ｍｌ（±３００６．８４）の$AUC_{(0\sim最初)}$。

【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$AUC_{(0\sim最後)}$、および６０３８．９３時間＊ｐｇ／ｍｌ（±１４２３．５８）の$AUC_{(0\sim最初)}$。

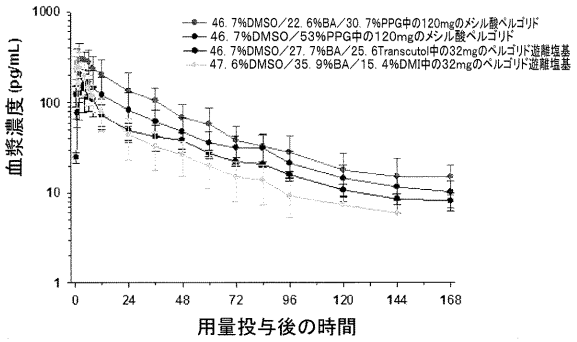
【０１２９】
治療４は、次の平均（±ＳＤ）薬物動態パラメータを有する：３５．０１時間（±１１．０６）の半減期、２．５時間（±１．７３）のT_{max}、２６７．５３（±１５４．０６）のC_{max}、４３０３．７７時間＊ｐｇ／ｍｌ（±２１２０．３５）の$AUC_{(0\sim最後)}$、および４５９９．７４時間＊ｐｇ／ｍｌ（±２０８９．１７）の$AUC_{(0\sim最初)}$。

【０１３０】
図２は、研究の結果を示す。

【図１】


血漿濃度 (pg/mL)
1000
100
10
1
0.1
0
24
48
72
96
120
144
168
192
216
第1回投薬後の時間

【図２】


46. 7%DMSO／22. 6%BA／30. 7%PPG中の120mgのメシル酸ベルゴリド
46. 7%DMSO／53%PPG中の120mgのメシル酸ベルゴリド
46. 7%DMSO／27. 7%BA／25. 6Transcutol中の32mgのベルゴリド遊離塩基
47. 6%DMSO／35. 9%BA／15. 4%DMI中の32mgのベルゴリド遊離塩基
血漿濃度 (pg/mL)
1000
100
10
1
0
24
48
72
96
120
144
168
用量投与後の時間

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61K 47/22	***(2006.01)***	A61K	47/22
A61K 47/18	***(2006.01)***	A61K	47/18
A61K 47/10	***(2006.01)***	A61K	47/10
A61K 47/04	***(2006.01)***	A61K	47/04
A61K 47/34	***(2017.01)***	A61K	47/34
A61K 47/26	***(2006.01)***	A61K	47/26
A61K 47/40	***(2006.01)***	A61K	47/40
A61K 47/14	***(2006.01)***	A61K	47/14
A61K 47/12	***(2006.01)***	A61K	47/12
A61K 47/08	***(2006.01)***	A61K	47/08
A61K 47/06	***(2006.01)***	A61K	47/06

(72)発明者　サラ・エリザベス・クローリー
アメリカ合衆国４６２０６－６２８８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６２８８、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４６２０６－６２８８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６２８８、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
(72)発明者　エイミー・ルイーズ・マー
アメリカ合衆国４６２０６－６２８８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６２８８、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

審査官　横山　敏志

(56)参考文献　特表２００５－５０６２９７（ＪＰ，Ａ）
Innera, M. et al., Veterinary Dermatology, ２０１３年, Vol. 24, Issue 1, p. 212-e47

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３１／００－３３／４４
Ａ６１Ｋ　　９／００－９／７２
Ａ６１Ｋ　４７／００－４７／６９
Ａ６１Ｐ　　１／００－４３／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）