

(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2015-516441

(P2015-516441A)

(43) 公表日 平成27年6月11日 (2015.6.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	4 C 0 8 6
A 6 1 K 38/55 (2006.01)	A 6 1 K 37/64	
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 45 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-511866 (P2015-511866)
 (86) (22) 出願日 平成25年5月17日 (2013.5.17)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年12月18日 (2014.12.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2013/000522
 (87) 国際公開番号 W02013/170317
 (87) 国際公開日 平成25年11月21日 (2013.11.21)
 (31) 優先権主張番号 2012902062
 (32) 優先日 平成24年5月18日 (2012.5.18)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

(71) 出願人 514290133
 ルオダ ファーマ ピーティーワイ リミ
 テッド
 オーストラリア国, ニュー サウス ウェ
 ールズ 2229, キャリングバー, 30
 4-318 ザ キングスウェイ, スイー
 ト 1
 (74) 代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一
 (74) 代理人 100121511
 弁理士 小田 直
 (74) 代理人 100191086
 弁理士 高橋 香元

最終頁に続く

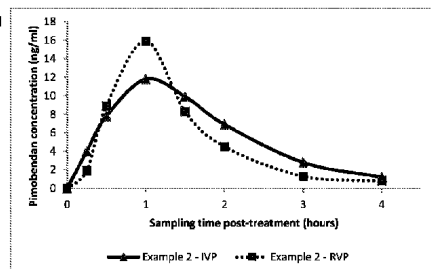
(54) 【発明の名称】 液体配合剤

(57) 【要約】

本発明は、プロピレングリコールと、イノダイレータ
 ー、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、またはイノダイ
 レーターとアンギオテンシン変換酵素阻害剤との組み合
 わせの有効量と、を含む液体配合剤に関し、そして心疾
 患および/または高血圧を処置するための該配合剤の使
 用に関する。

【選択図】 図 1

Figure 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

プロピレングリコールと、イノダイレーター、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、またはイノダイレーターとアンギオテンシン変換酵素阻害剤との組み合わせの有効量と、を含む液体配合剤。

【請求項 2】

イノダイレーターの有効量と、プロピレングリコールと、を含む液体配合剤。

【請求項 3】

アンギオテンシン変換酵素阻害剤の有効量と、プロピレングリコールと、を含む液体配合剤。

10

【請求項 4】

プロピレングリコールと、イノダイレーターとアンギオテンシン変換酵素阻害剤との組み合わせの有効量と、を含む液体配合剤。

【請求項 5】

前記イノダイレーターが、ピモベンダン、レボシメンダン、アムリノン、エノキシモン、ミルリノン、オルプリノン、ベスナリノン、およびそれらの医薬的もしくは獣医学的に許容し得る塩、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 1、2 および 4 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 6】

前記イノダイレーターが、ピモベンダン、またはそれらの医薬的もしくは獣医学的に許容し得る塩である、請求項 5 に記載の配合剤。

20

【請求項 7】

前記アンギオテンシン変換酵素阻害剤が、エナラプリル、ベナゼプリル、アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、フォシノプリル、イミダプリル、モエキシプリル、スピラプリル、テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、ならびにそれらの医薬的および獣医学的に許容し得る塩、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 1、3 および 4 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 8】

前記アンギオテンシン変換酵素阻害剤が、エナラプリル、ベナゼプリルならびにそれらの医薬的および獣医学的に許容し得る塩からなる群より選択される、請求項 7 に記載の配合剤。

30

【請求項 9】

1 種以上の更なる活性剤を更に含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 10】

前記更なる活性剤が、利尿薬である、請求項 9 に記載の配合剤。

【請求項 11】

前記利尿薬が、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、クロルチアリドン、ブメタニド、エタクリニン酸、トラセミド、クロロチアジド、スピロノラクトン、トリウムテレン、アミロライド、およびそれらの医薬的もしくは獣医学的に許容し得る塩、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 10 に記載の配合剤。

40

【請求項 12】

前記利尿薬が、フロセミド、またはその医薬的もしくは獣医学的に許容し得る塩である、請求項 11 に記載の配合剤。

【請求項 13】

前記イノダイレーターが、前記配合剤全体の約 0.1 重量% ~ 約 50 重量% の量で存在する、請求項 1、2 および 4 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 14】

前記更なる活性剤が、前記配合剤全体の約 0.1 重量% ~ 約 50 重量% の量で存在する、請求項 9 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

50

【請求項 15】

前記アンギオテンシン変換酵素阻害剤が、前記配合剤全体の約 0.1 重量% ~ 約 50 重量%の量で存在する、請求項 1、3 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 16】

前記プロピレングリコールが、前記配合剤全体の約 0.1 重量% ~ 約 99 重量%の量で存在する、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 17】

1 種以上の医薬的または獣医学的に許容し得る賦形剤（複数可）を更に含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 18】

前記医薬的または獣医学的に許容し得る賦形剤が、界面活性剤、粘度調整剤、香味増強剤、防腐剤および溶媒、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 17 に記載の配合剤。

【請求項 19】

前記界面活性剤が、アセトグリセリド、ジエチレングリコールエステル、ジエチレングリコールエーテル、エチレングリコールエステル、ベヘン酸グリセリル、グリセリルモノ - およびジ - エステル、モノカプリロカプリン酸グリセリル、モノリノール酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ステアリン酸グリセリル、マクロゴールセトステアリルエーテル、マクロゴール / グリセロールエステル、マクロゴール 6 グリセリルカプリロカプラート、マクロゴール 20 グリセリルモノステアラート、マクロゴール 15 ヒドロキシステアラート、ラウリン酸マクロゴール、マクロゴールラウリルエーテル、マクロゴールモノメチルエーテル、オレイン酸マクロゴール、マクロゴールオレイルエーテル、マクロゴール 40 ソルビトールヘプタオレアート、ステアリン酸マクロゴール、マクロゴールグリセロールココアート、ノンオキシノール、オクトキシノール、オレイン酸オレイル、パルミチン酸、ポロキサマー、ポリオキシヒマシ油、ポリオキシ水素化ヒマシ油、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート 80、ポリソルベート 60、ポリソルベート 40、ポリソルベート 20 など）、ポリビニルアルコール、プロピレングリコールカプリラート、プロピレングリコールジアセタート、プロピレングリコールラウラート、プロピレングリコールモノパルミトステアラート、キライア（quillia）、ソルビタンエステル、スクロースエステル、ジイソステアリン酸トリグリセロール、およびチロキサポール、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 18 に記載の配合剤。

【請求項 20】

前記界面活性剤が、前記配合剤全体の約 1 重量% ~ 約 99 重量%の量で存在する、請求項 18 または 19 に記載の配合剤。

【請求項 21】

前記粘度調整剤が、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドンおよびヒドロキシプロピルセルロース、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 22】

前記粘度調整剤が、前記配合剤全体の約 0.05 重量% ~ 約 50 重量%の量で存在する、請求項 18 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 23】

前記防腐剤が、安息香酸、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸、ベンジルアルコール、プロノポール、クロルブトール、フェノキシエタノール、o - フェノキシエタノール、クロルヘキシジン塩、ヒドロキシ安息香酸誘導体、フェニル第二水銀塩、チオメルサル、クロロクレゾール、クレゾール、フェノール、塩化ベンザルコニウム、セトリミド、α - トコフェロール、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエンおよびメタ重亜硫酸ナトリウム、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 18 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

10

20

30

40

50

【請求項 24】

前記防腐剤が、前記配合剤全体の約 0.001 重量%～約 10 重量%の量で存在する、請求項 18～23 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 25】

前記香味増強剤が、アセスルファミウム、アリテーム、アスパルテーム、アセスルファミウム、ベンゾアルデヒド、カラメル、シクラミン酸、安息香酸デナトニウム、セバシン酸ジブチル、エリトリトール、酢酸エチル、桂皮酸エチル、エチルマルトール、エチルバニリン、マルトール、グルタミン酸ナトリウム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、ネオテーム、ラズベリー、レッドチェリー、サッカリン、サフラン、ステビオシド、スクロース、オクタアセタート、タウマチン、テオブロマ、トリブチルアセチルシトラート、バニラ、バニリン、キシリトール、デキストロース、スクロースもしくはグルコース、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 18～24 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

10

【請求項 26】

前記香味増強剤が、前記配合剤全体の約 0.1 重量%～約 40 重量%の量で存在する、請求項 18～25 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 27】

前記溶媒が、グリセロール、エタノール、プロパノール、ブタノール、酢酸アミル、アミレン水和物、ブチレングリコール、グリセロールホルマル (glycerol formal)、ヘキシレングリコール、ポリエチレングリコール、PEG 300、グリコフロール、ピロリドン、プロピレングリコールジアセタート、菜種油、オリーブ油、ヒマシ油およびピーナッツ油、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 18～26 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

20

【請求項 28】

前記溶媒が、約 1 重量%～約 99.94 重量%の量で存在する、請求項 18～27 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 29】

経口投与に適する、請求項 1～28 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 30】

非経口投与に適する、請求項 1～28 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

30

【請求項 31】

獣医学的配合剤またはヒトの医薬配合剤である、請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 32】

獣医学的配合剤である、請求項 31 に記載の配合剤。

【請求項 33】

水で希釈される、請求項 1～32 のいずれか 1 項に記載の配合剤。

【請求項 34】

請求項 1～33 のいずれか 1 項に記載の液体配合剤を、必要とする対象に投与することを含む、心疾患および/または高血圧を処置する方法。

40

【請求項 35】

心疾患が、うっ血性心不全 (CHF)、急性 CHF、慢性 CHF、非代償性心内膜症 (DCE)、拡張型心筋症 (DCM)、無症候性 (潜在性) CHF、無症候性 DCM および慢性心臓弁膜症、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される原発性心疾患である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

心疾患が、麻酔時の心血管機能不全および腎灌流の低下、ショック、胃拡張、軸捻、心筋虚血、ならびに腎虚血、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される続発性心疾患である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 37】

50

前記対象が、コンパニオンアニマルである、請求項 3 4 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記対象が、イヌまたはネコである、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記投与が、経口投与である、請求項 3 4 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記投与が、非経口投与である、請求項 3 4 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 1】

イノダイレーターまたはアンギオテンシン変換酵素阻害剤の有効量をプロピレングリコールと混合することを含む、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の配合剤の調製方法。

10

【請求項 4 2】

イノダイレーターの有効量を含む第一の配合剤と、アンギオテンシン変換酵素阻害剤の有効量を含む第二の配合剤と、を含むキットであって、前記第一の配合剤と前記第二の配合剤が、別個に保持されていて、前記第一の配合剤および前記第二の配合剤の少なくとも一方が、プロピレングリコールを含む、キット。

【請求項 4 3】

イノダイレーターまたはアンギオテンシン変換酵素阻害剤の有効量を含む第一の配合剤と、更なる活性剤を含む第二の配合剤と、を含むキットであって、前記第一の配合剤と前記第二の配合剤が、別個に保持されていて、前記第一の配合剤および前記第二の配合剤の少なくとも一方が、プロピレングリコールを含む、キット。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明は、哺乳動物、特にイヌまたはネコの心疾患および/または高血圧を処置する際に使用される、液体配合剤、特にイノダイレーター、好ましくはピモベンダン、および/またはアンギオテンシン変換酵素阻害剤、好ましくはエナラプリルもしくはベナゼプリルを含む液体配合剤に関する。

【背景技術】

30

【0002】

背景

心疾患および/または高血圧は、動物、特にコンパニオンアニマルおよび動物園の動物において増加しつつある共通問題である。例えば、飼い犬のおよそ 10 % は、心疾患を有すると推定されている。イヌにおける一般的心疾患としては、原発性または続発性心疾患、例えばうっ血性心不全 (CHF)、急性 CHF、慢性 CHF、非代償性心内膜症 (DCE)、拡張型心筋症 (DCM)、無症候性 (潜在性) CHF、無症候性 DCM、慢性心臓弁膜症が挙げられる。心臓の機能不全は、ショック、胃拡張、軸捻、および心筋虚血に関連する可能性がある。これらの病気のうち、慢性心臓弁膜症 (CVHD) (僧帽弁粘液腫性変性としても公知) は、より一般的な病気の一つである。

40

【0003】

CVHD は、雄イヌよりも雌イヌに多く、一般的には左房室弁または僧帽弁に影響を及ぼすが、症例の約 30 % は右房室弁または三尖弁に関与する。CVHD の罹患率は、小型犬、例えば体重 20 kg 未満のイヌではかなり高いが、より大型のイヌでも罹患する可能性はある。CVHD の原因は、知られていない。

【0004】

The American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) は、2009 年の CVHD に関するコンセンサスステートメントを発表し、そこで心不全の機能的分類に関する 4 つのステージを提示しており、即ち：

50

クラスIは、無症候性心疾患の患者を表し；

クラスIIは、過激な運動の間だけ臨床兆候を誘発する心疾患患者を表し；

クラスIIIは、日常的な活動または軽度運動により臨床兆候を誘発する心疾患患者を表し；

クラスIVは、安静時でも重度の臨床兆候を誘発する心疾患患者を表す。

【0005】

C V H Dの処置のためのA C V I Mコンセンサス勧告には、イノダイレーターの投与が含まれる。A C V I Mは、クラスIII C V H Dの急性的な病院内処置および慢性的な家庭内処置のために、イノダイレーターであるピモベンダンでの1日2回投与を推奨した。

【0006】

A C V I Mコンセンサス勧告には、ピモベンダンでの処置に加えて、利尿薬フロセミドでの慢性クラスIII C V H Dの処置も含まれる。利尿薬は、急性および慢性の両処置に推奨されている。C V H Dの急性処置では、フロセミドとピモベンダンとの併用が好適とされる。

【0007】

A C V I Mコンセンサス勧告には、エナラプリルなどのアンギオテンシン変換酵素（A C E）阻害剤（A C E - I）でのC V H Dの慢性処置が含まれる。A C E - Iの効能および安全性を裏づける証拠は、クラスIII C V H Dの急性処置の場合、C V H Dの慢性処置ほど明確ではない。加えてA C E - Iは、高血圧の処置に有用である。

【0008】

クラスIII C V H Dの慢性処置のための好ましいA C V I Mコンセンサスは、ピモベンダン、フロセミドおよびA C E - Iのうちの1つ以上の投与である。

【0009】

心疾患および/または高血圧の少なからぬ問題を考慮して、そのような病気の処置に有用な活性剤の改善された配合剤を開発することが、引き続き求められている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

【課題を解決するための手段】

【0011】

概要

第一の態様において、プロピレングリコールと、イノダイレーター、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、またはイノダイレーターとアンギオテンシン変換酵素阻害剤との組み合わせの有効量と、を含む液体配合剤が提供される。

【0012】

第二の態様において、イノダイレーターの有効量と、プロピレングリコールと、を含む液体配合剤が提供される。

【0013】

第三の態様において、アンギオテンシン変換酵素阻害剤の有効量と、プロピレングリコールと、を含む液体配合剤が提供される。

【0014】

第四の態様において、プロピレングリコールと、イノダイレーターとアンギオテンシン変換酵素阻害剤との組み合わせの有効量と、を含む液体配合剤が提供される。

【0015】

該配合剤は、利尿薬またはカルシウムチャネルブロッカーなどの1種以上の更なる活性剤を含んでいてもよい。

【0016】

第五の態様において、先に定義された配合剤を、必要とする対象に投与することを含む、心疾患および/または高血圧を処置する方法が提供される。

【0017】

10

20

30

40

50

心疾患および／または高血圧の処置用の液体配合剤を製造する際の、プロピレングリコールと、イノダイレーター、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、またはイノダイレーターとアンギオテンシン変換酵素阻害剤との組み合わせの有効量と、の使用も提供される。

【0018】

心疾患および／または高血圧の処置において使用される、先に定義された配合剤も提供される。

【0019】

心疾患および／または高血圧を処置するための、先に定義された配合剤の使用も提供される。

【0020】

10

心疾患には、原発性および続発性心疾患がある。原発性心疾患は、うっ血性心不全（CHF）、急性CHF、慢性CHF、非代償性心内膜症（DCE）、拡張型心筋症（DCM）、無症候性（潜在性）CHF、無症候性DCMおよび慢性心臓弁膜症、またはそれらの組み合わせからなる群より選択され得る。続発性心疾患は、麻酔時の心血管機能不全および腎灌流の低下、ショック、胃拡張、軸捻、心筋虚血、ならびに腎虚血、またはそれらの組み合わせからなる群より選択され得る。

【0021】

高血圧は一般に、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系（RAAS）の活性化に関連する。高血圧に関連する障害としては、副腎皮質機能亢進症、甲状腺機能亢進症、クロム親和性細胞腫、原発性高アルドステロン症、糖尿病および腎疾患、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0022】

第六の態様において、イノダイレーターおよび／またはアンギオテンシン変換酵素阻害剤の有効量をプロピレングリコールと混合することを含む、先に定義された配合剤の調製方法が提供される。

【0023】

第七の態様において、イノダイレーターの有効量を含む第一の配合剤と、アンギオテンシン変換酵素阻害剤の有効量を含む第二の配合剤と、を含むキットであって、第一の配合剤と第二の配合剤が、別個に保持されていて、第一の配合剤および第二の配合剤の少なくとも一方が、プロピレングリコールを含む、キットが提供される。

30

【0024】

第八の態様において、イノダイレーターまたはアンギオテンシン変換酵素阻害剤の有効量を含む第一の配合剤と、更なる活性剤を含む第二の配合剤と、を含むキットであって、第一の配合剤と第二の配合剤が、別個に保持されていて、第一の配合剤および第二の配合剤の少なくとも一方が、プロピレングリコールを含む、キットが提供される。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】研究用動物医薬品（Investigational Veterinary Product）IVPと参照用動物医薬品（Reference Veterinary Product）RVPとの、経口投与後のイヌにおける血漿ピモベンダン濃度の比較を示すグラフである。

40

【図2】図1と同様の比較による、別のインビボ試験から得られた別のIVPと市販の動物医薬品（CVP）との比較を示すグラフである。

【図3】ピモベンダンおよびプロピレングリコールを含む液体配合剤と、ピモベンダンを含まない液体配合剤との、経口投与後のイヌにおける血漿ピモベンダン濃度の比較を示すグラフである。

【図4】ピモベンダンとACE-Iとの組み合わせを含む2種の研究用動物医薬品と、ピモベンダンを有効成分として含む市販の動物医薬品CVPとの、経口投与後のイヌにおける血漿ピモベンダン濃度の比較を示すグラフである。

【図5】ピモベンダンおよびエナラプリルを含む研究用動物医薬品（IVP）と、エナラ

50

プリルを含みピモベンダンを含まない市販の動物医薬品（ＣＶＰ）との、経口投与後のイヌにおける血漿エナラプリル濃度の比較を示すグラフである。

【図６】図５のＩＶＰおよびＣＶＰの経口投与後のイヌにおける血漿エナラプリラート濃度の比較を示すグラフである。

【図７】プロドラッグであるエナラプリルから活性エナラプリラートへのインビボ変換を示す、図５および図６のＩＶＰの経口投与後の血漿エナラプリルおよびエナラプリラート濃度を示すグラフである。

【図８】ピモベンダンとベナゼプリルの組み合わせを含むＩＶＰ４、ベナゼプリルを含みピモベンダンを含まないＩＶＰ３、およびベナゼプリルを含みピモベンダンを含まない市販の動物医薬品（ＣＰＶ２）における血漿ベナゼプリル濃度の比較を示すグラフである。

10

【図９】図８に記載されたＩＶＰ４、ＩＶＰ３およびＣＶＰ２の血漿ベナゼプリラート濃度の比較を示すグラフである。

【図１０】プロドラッグであるベナゼプリルから活性ベナゼプリラートへのインビボ変換を示す、ＩＶＰ３の経口投与後のベナゼプリルおよびベナゼプリラートの血漿濃度を示すグラフである。

【図１１】プロドラッグのベナゼプリルから活性ベナゼプリラートへのインビボ変換を示す、ＩＶＰ４の経口投与後のベナゼプリルおよびベナゼプリラートの血漿濃度を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【００２６】

20

詳細な説明 - 液体配合剤

一態様は、プロピレングリコールと、イノダイレーター、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、またはイノダイレーターとアンギオテンシン変換酵素阻害剤との組み合わせの有効量と、を含む液体配合剤を提供する。

【００２７】

該配合剤は、イヌまたはネコなどの必要とする対象への経口または非経口投与に適しており、心疾患および／または高血圧の急性または慢性処置に用いることができる。経口投与は一般に、慢性治療に好ましく、非経口投与は、急性処置に好ましい場合がある。つまり該液体配合剤は、動物またはヒト用の医薬配合剤の形態になり得る。

【００２８】

30

一態様は、イノダイレーターの有効量およびプロピレングリコールを含む液体配合剤を提供する。

【００２９】

イノダイレーターの例は、ピモベンダンである。本発明以前は、ピモベンダンは、経口固体配合剤として、または注射用水性配合剤として入手可能であった。これらの配合剤は多くの場合、投与が困難である。ＣＶＨＤなどの慢性病の処置では、多くの場合、動物の残り生涯を通して薬物療法を施す必要があることから、投与が困難であることは特に問題である。

【００３０】

40

例えばイヌまたはネコへの錠剤の投与は、多くの場合、錠剤を飲み込むことに対象が抵抗を感じることから難題となる。注射、例えば静脈内、筋肉内または皮下注射経路による薬物療法の実施も、任意の医療訓練を受けていない場合がある飼主には困難であり、可能性がある複数の合併症を誘発し得る。更に服用が困難な対象は、処置によりストレスを受けて、その結果、臨床的心疾患の管理が最適に行えないことが考えられる。同じく、動物による服用が困難であれば、飼主または介助者は、処置を施すことに抵抗を感じ、服薬遵守率が低下し、心疾患を管理する取り組みが更に低下することになる。

【００３１】

驚くべきことに、イノダイレーターおよびプロピレングリコールを含む液体配合剤が意外にも有利な特性を有することが、見出された。これに関連して、ピモベンダンおよびプロピレングリコールを含む液体配合剤が安定した経口生物学的利用性配合剤を提供するこ

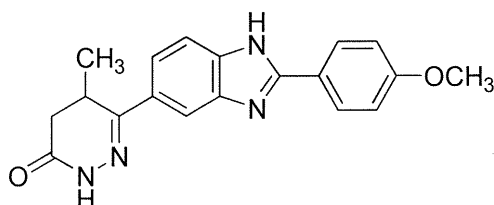
50

とが、見出された。

【 0 0 3 2 】

ピモベンダンは、(R S) - 6 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロピリダジン - 3 (2 H) - オンであり、以下の構造を有する：

【 化 1 】



10

【 0 0 3 3 】

ピモベンダンは、水に高不溶性の置換ベンゾイミダゾールである。例えばピモベンダン 1 g は、水 10 , 0 0 0 m L に溶解する。この溶解度は、p H 依存性であることが公知であり、p H 7 での溶解度は 0 . 1 m g / 1 0 0 m L (または 1 g / 1 , 0 0 0 , 0 0 0 m l) である。これらの溶解度は、過度に低いため、薬物の有効量を含む溶液を製造することができない。更に、対象の胃の p H は、一般に低く、例えばイヌでは約 p H 1 ~ 2 であるが、個々の対象の胃の p H が変動する可能性があり、例えばイヌの胃の p H は、p H 測定を空腹状態で行ったか、または摂餌された状態で行ったかなどの要因に影響を受けて、約 p H 1 ~ 約 p H 8 で変動する可能性がある。つまり本発明以前は、胃内のピモベンダンの溶解度が、投与された配合剤へのクエン酸添加により上昇することが公知であった。したがってピモベンダンの生物学的利用性形態を提供するために、ピモベンダンの固体配合剤は、クエン酸を含めて調製された。

20

【 0 0 3 4 】

あるいは、ピモベンダンの水溶液に高濃度のヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリン (H P β C D) を添加すれば、5 を超える p H でピモベンダンの溶解度を水性配合剤中 0 . 5 ~ 1 . 5 m g / m L の濃度に上昇させ得ることが示された。しかし 3 ~ 5 の p H では、H P β C D の添加は、ピモベンダンの水溶性を効果的に上昇させない。そのような水性配合剤は、ピモベンダンの静脈内 (I V) および / または皮下 (S C) 投与に有用である。

30

【 0 0 3 5 】

結果として本発明以前は、ピモベンダンの水溶性が低く p H に依存するため、ピモベンダンの安定した生物学的利用性配合剤を良好に調製するのに、クエン酸またはヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンなどの添加剤が必要と考えられた。

【 0 0 3 6 】

本明細書に記載された通り、安定していて、即時かつ急速に全身吸収される、または生物学的利用性のあるピモベンダンの供給源となるが、クエン酸またはヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンの添加を必要としない、ピモベンダンの液体配合剤を調製し得ることが見出された。

40

【 0 0 3 7 】

液体配合剤は、薬物を動物に投与する場合に、固体配合剤を超える利点を有する。活性剤を液体形態で動物に投与すれば、例えばほとんどの例で、用量を、例えばシリンジまたは他の服用デバイスから動物の口内に急速に送達し、嚙む必要がない、または場合により飲み込む必要がないため、より容易となる。同じく、一定用量を含む錠剤およびカプセルと比較して、投与される液体配合剤の適切な容量を選択することにより、投与されるピモベンダンの量を対象の体重に応じて即座に調整することができる。

【 0 0 3 8 】

本発明者らは、驚くべきことに、ピモベンダンなどのイノダイレーターの安定溶液が、

50

プロピレングリコールを用いることで、クエン酸またはシクロデキストリンを用いずに形成され得ることを見出した。意外にもそのような液体配合剤により、インビボpHレベルと一致したpH範囲で、水溶液中のピモベンダンの良好な溶解度がもたらされる。本発明者らは、そのような液体配合剤が経口生物学的利用性のあるイノダイレーターを提供することも見出した。

【0039】

クエン酸は、イヌなどの動物にとって不快な風味を生じる。結果として、クエン酸を含む錠剤は不快な風味を有し、それは多くの場合、香味増強物質を使用しても十分に遮られない。したがって、ピモベンダンの安定配合剤がプロピレングリコールを用いることでクエン酸を用いずに調製され得るという発見は、イヌまたはネコなどの動物にとってより口あたりの良い配合剤を提供するという利点を有する。これは、動物にピモベンダン配合剤を投与する際の容易さを大きく改善し、処置の長期持続も支援し得る。

10

【0040】

3～5のpHの水にHPβCDを含む配合剤に対するピモベンダン溶解度は、低い。ピモベンダンの水溶性は、広いpH範囲にわたって維持されないため、そのような配合剤は経口投与に適し得ない。

【0041】

したがって、ピモベンダンの安定配合剤がHPβCDを用いずにプロピレングリコールを用いて調製され得るという本発明者らによる発見は、経口生物学的利用性があり非経口投与にも適し得る配合剤を提供するという利点を有する。これは、対象へのピモベンダン配合剤の投与を支援する可能性があり、心疾患、例えばCHFまたはCVHDの処置の長期持続も支援する可能性がある。

20

【0042】

液体配合剤は、溶液またはエマルジョンからなり得る、またはそれを含み得る。溶液は、液体担体に溶解された1種以上の成分を含む。エマルジョンは、典型的には乳化剤の助けを借りて、別の液体に懸濁された液体を含む。マイクロエマルジョンは、視覚的検査では透明である、熱力学的に安定した溶液である。幾つかのマイクロエマルジョンでは、小さ過ぎて目視できない粒径を有する液体担体に、1種以上の成分が懸濁され得る。

【0043】

イノダイレーターは、必要とする対象に投与されると、正の変力作用および血管拡張作用を生じ得る任意の化合物であってもよい。例えばイノダイレーターは、ピモベンダン、レボシメンダン、アムリノン、エノキシモン、ミルリノン、オルプリノン、またはベスナリノンであってもよい。典型的にはイノダイレーターは、ピモベンダンであってもよい。本明細書で用いられる「イノダイレーター」は、ピモベンダン、その医薬的および/または獣医学的に許容し得る塩、誘導体、代謝産物、立体異性体またはプロドラッグを包含する。

30

【0044】

先に言及された対象は、ヒト、またはイノダイレーターでの処置により利益を受け得る任意の動物であってもよい。動物は、哺乳動物、典型的にはイヌ、ウマ、またはネコなどのコンパニオンアニマルであってもよいが、他の哺乳動物種を包含し得る。本明細書で用いられる用語、動物は、非限定的にイヌ、ネコ、モルモット、ハムスター、ウマ、ウシ、ヤギ、ヒツジなどのコンパニオンアニマルを包含する。典型的には対象は、イヌ、ウマまたはネコであり、最も典型的にはイヌまたはネコである。しかしそのような処置を必要とする動物は、サル、ゾウ、キリンおよび他の有蹄類、クマ、マウス、ならびに他の小型哺乳動物などの動物園の動物を包含し得る。

40

【0045】

液体配合剤の好ましい実施形態において、イノダイレーターは、ピモベンダン、その医薬的または獣医学的に許容し得る塩、立体異性体または代謝産物である。

【0046】

医薬的または獣医学的に許容し得る塩の場合、これらは、例えば塩化物、硫酸塩、リン

50

酸塩、二リン酸塩、臭化物および／または硝酸塩などの無機塩を包含する。更に本発明の配合剤は、例えばリンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、エチルコハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、パモ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、エストール酸塩、グルセプト酸塩またはラクトビオン酸塩などの有機塩を含有していてもよい。同時に、対応する塩は、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、アンモニウムなどの医薬的に許容し得る陽イオンを含有していてもよい。

【0047】

イノダイレーターは、配合剤全体の約0.01重量%～約50重量%、約0.01重量%～約45重量%、約0.01重量%～約40重量%、約0.01重量%～約35重量%、約0.01重量%～約30重量%、約0.01重量%～約25重量%、約0.05重量%～約50重量%、約0.05重量%～約35重量%、約0.05重量%～約25重量%、約0.1重量%～約50重量%、約0.1重量%～約35重量%、約0.1重量%～約25重量%、約1重量%～約50重量%、約1重量%～約35重量%、約1重量%～約25重量%、約0.01重量%～約20重量%、約0.1重量%～約50重量%、約1重量%～約20重量%、約5重量%～約20重量%、約5重量%～約50重量%、約3重量%～約25重量%、約3重量%～約50重量%または約0.1重量%～約5重量%の量で存在し得る。

10

【0048】

幾つかの実施形態において、イノダイレーターは、配合剤全体の50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、0.5、0.3、0.1、0.05、または0.01重量%以下の量で存在する。

20

【0049】

該配合剤は、プロピレングリコールも含む。プロピレングリコールは、 $C_3H_6(OH)_2$ の分子式を有する。

【0050】

本発明者らは、驚くべきことに、イノダイレーターおよびプロピレングリコールを含む液体配合剤が、イヌにおいて、ピモベンダンの市販固体配合剤と同等の、そして場合によりそれよりも優れた生物学的利用性を有することを見出した。注目すべきこととして、本明細書に記載された生物学的利用性試験に示された通り、本発明の液体配合剤は、市販の固体ピモベンダン配合剤とは異なり、効果的経口生物学的利用性を示すためクエン酸を必要としない。更に、本明細書に記載された生物学的利用性試験における液体配合剤は、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンなどのシクロデキストリンを含まない。

30

【0051】

本発明者らは、ピモベンダンおよびプロピレングリコールを含む液体配合剤が、ピモベンダンを含みプロピレングリコールが存在しない液体配合剤よりも、イヌにおいて経口投与後に生物学的利用性ピモベンダンを効果的にもたらしことも見出した（例えば、実施例3及び図3を参照する）。

40

【0052】

プロピレングリコールは、配合剤全体の約0.05重量%～約99.99重量%、約0.05重量%～約99.9重量%、約0.05重量%～約99重量%、約0.05重量%～約97重量%、約0.05重量%～約55重量%、約0.05重量%～約50重量%、約0.05重量%～約65重量%、約5重量%～約99.99重量%、約10重量%～約99.99重量%、約20重量%～約99.99重量%、約5重量%～約60重量%、約5重量%～約50重量%、約10重量%～約50重量%、または少なくとも20重量%の量で存在し得る。例えば、プロピレングリコールは、配合剤全体の少なくとも65、60、65、50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、

50

38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、0.75、0.5、0.2、0.1または0.05重量%の量で存在し得る。イノダイレーターの選択された量を可溶化するのに十分なプロピレングリコールを用いることを条件に、本明細書において言及されたプロピレングリコールの任意の量を、本明細書において言及されたピモベンダンなどのイノダイレーターの任意の量と共に用いることができる。

【0053】

特に、例えばピモベンダンなどでの、急性CHFの処置の場合だけでなく、本明細書に記載された任意の他の治療的使用の場合の、一般的治療有効性のある目的用量は、約0.05～1.0mgピモベンダン/kg動物体重/日、典型的には約0.1～0.5mgピモベンダン/kg動物体重/日、より典型的には約0.5mgピモベンダン/kg動物体重/日である。日用量は、典型的には分割されて2等分の用量として与えられ、重度の症例ではほぼ等しい時間間隔を置きながら3回与えられる。薬物製品中のピモベンダンの目的濃度は、適切には5.0mg/mlに設定されて、安全で均等な容量で投与されなければならない。例えば10kg体重のイヌは、厳密にはピモベンダン2.5mgを含む0.5mlの用量を受ける。当業者は、動物の体重および品種、ならびに他の判断事項、例えば既存の病気、動物の餌、具体的疾患状況および総体症状などに応じて、液体配合剤の量を即座に調整することができる。更に当業者は、動物の疾患状況および重症度に応じ、投薬の勧告および実務に即して、他のイノダイレーターの必要用量を即座に決定することができる。

10

20

【0054】

イヌのクラスIII CVHDの慢性処置に関するACVIMコンセンサス勧告には、ピモベンダンとACE-I、例えばエナラプリルまたは他の適切なACE-I、例えばベナゼプリルとの併用処置が含まれる。

【0055】

本発明者らは、ACE-Iおよびプロピレングリコールを含む配合剤が、動物、特にイヌにおいて、投与後に経口生物学的利用性のあるACE-I量をもたらすことを見出した。

【0056】

したがって一態様は、アンギオテンシン変換酵素阻害剤の有効量およびプロピレングリコールを含む液体配合剤を提供する。

30

【0057】

レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAAS)は、複雑であり、活性化すると血圧を上昇させる。アンギオテンシンIIは、血管収縮を誘発する、RAASに関与する強力な血圧調節剤である。つまりアンギオテンシンIIレベルを低下させることで、RAASのこの態様を不活性化させ、それにより血圧の低下を支援する。アンギオテンシン変換酵素(ACE)は、アンギオテンシンIからアンギオテンシンIIへの変換を触媒する。それゆえ、ACEの阻害は、ヒトおよび動物で同様に血圧を低下させる効果的な降圧剤になることが示された。更にRAAS活性化は、イヌおよびネコなどの動物における高血圧の主因の1つであるため、ACE-Iは、動物が高血圧を呈した場合の初期治療として推奨されている。

40

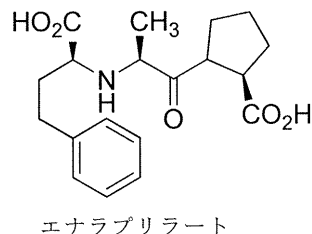
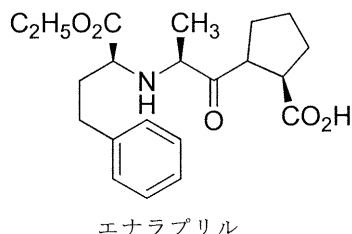
【0058】

更に血圧の低下は、多くの場合、CHFおよびCVHDなどの心臓病の処置に有用である。

【0059】

エナラプリルは、ACEの阻害剤であるエナラプリラートの経口活性プロドラッグである。エナラプリルおよびエナラプリラートは、以下の各構造を有する：

【化 2】

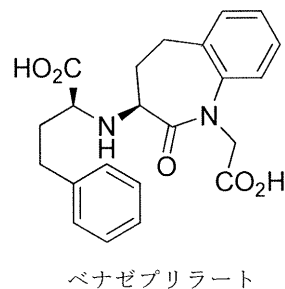
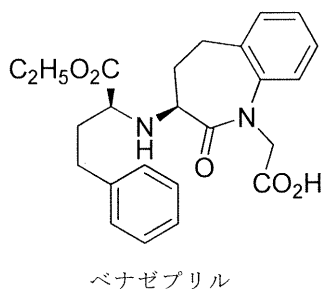


【 0 0 6 0 】

10

ベナゼプリルは、他の ACE 阻害剤であるベナゼプリラートの経口活性プロドラッグである。ベナゼプリルおよびベナゼプリラートは、以下の各構造を有する：

【化 3】



20

【 0 0 6 1 】

本明細書で用いられるアンギオテンシン変換酵素阻害剤（ACE - I）が ACE - I のプロドラッグまたは ACE - I の活性形態のいずれかを指し、即ちそれがエナラプリルおよびエナラプリラート、ベナゼプリルおよびベナゼプリラート、それらの医薬的および獣医学的に許容し得る塩、またはそれらの組み合わせを含むことは、認識されよう。他の適切な ACE - I としては、アラセプリル、シラザプリル、デラプリル、フォシノプリル、イミダプリル、モエキシプリル、スピラプリル、テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリル、カプトプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、ならびにそれらの医薬的および獣医学的に許容し得る塩、それらのプロドラッグもしくはは

30

【 0 0 6 2 】

アンギオテンシン変換酵素は、配合剤全体の約 0.01 重量%～約 50 重量%、約 0.01 重量%～約 45 重量%、約 0.01 重量%～約 40 重量%、約 0.01 重量%～約 35 重量%、約 0.01 重量%～約 30 重量%、約 0.01 重量%～約 25 重量%、約 0.05 重量%～約 50 重量%、約 0.05 重量%～約 35 重量%、約 0.05 重量%～約 25 重量%、約 0.1 重量%～約 50 重量%、約 0.1 重量%～約 35 重量%、約 0.1 重量%～約 25 重量%、約 1 重量%～約 50 重量%、約 1 重量%～約 35 重量%、約 1 重量%～約 25 重量%、約 0.01 重量%～約 20 重量%、約 0.1 重量%～約 50 重量%、約 1 重量%～約 20 重量%、約 5 重量%～約 20 重量%、約 5 重量%～約 50 重量%、約 3 重量%～約 25 重量%、約 3 重量%～約 50 重量%または約 0.1 重量%～約 5 重量%の量で存在し得る。

40

【 0 0 6 3 】

幾つかの実施形態において、アンギオテンシン変換酵素阻害剤は、配合剤全体の 50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、0.5、0.3、0.1、0.05、または 0.01 重量%以下の量で存在する。

【 0 0 6 4 】

50

プロピレングリコールは、先に記載された量と同様の量で存在し得る。ACE-Iの選択された量を可溶化するのに十分なプロピレングリコールを用いることを条件に、先に記載されたプロピレングリコールの任意の量が、先に記載されたACE-Iの任意の量と共に用いられ得る。

【0065】

特にクラスIII C V H Dの慢性処置の場合だけでなく、本明細書に記載された他の治療的使用の場合の、ACE-Iの一般的治療有効性のある目的用量は、約0.05~1.0 mg ACE-I / kg 動物体重 / 日、典型的には約0.1~0.5 mg ACE-I / kg 動物体重 / 日、より典型的には約0.5 mg ACE-I / kg 動物体重 / 日である。日用量は、典型的には水の摂取に続く単回投与として与えられるが、重度の症例では、1日のうちにほぼ等しい時間間隔を置きながら2または3回投与されてもよい。薬物製品中のACE-Iの目的濃度は、適切には5.0~10 mg / mlに設定され、選択されたACE-Iに従い安全で均等な容量で投与されなければならない。例えば10 kg 体重のイヌは、厳密にはACE-I 2.5 mgまたは5.0 mgを含む0.5 mlの用量を受ける。当業者は、動物の体重および品種、ならびに他の判断事項、例えば既存の病気、動物の餌、具体的疾患状況および総体症状などに応じて、液体配合剤の量を即座に調整することができる。更に当業者は、動物の疾患状況および重症度に応じ、投薬の勧告および実務に即して、投与される具体的ACE-Iの有効量を投与するのに必要な用量を即座に決定することができる。

10

【0066】

例えばイヌのクラスIII C V H Dの慢性処置のためのエナラプリルの推奨投薬量は、約0.5 mg / kg、PO q 12 hである。エナラプリルの推奨投薬範囲は、0.25~0.5 mg / kg、PO q 12 hまたはq 24 hである。同様にベナゼプリルの推奨投薬範囲は、0.25~0.5 mg / kg、PO q 12 hまたはq 24 hである。

20

【0067】

本明細書に記載されたイノダイレーター液体配合剤と同様に、液体配合剤の送達を介したイヌまたはネコなどの非ヒト動物へのACE-I投与は、多くの場合、他の投与形態、例えば錠剤よりも容易であることは認識されよう。更に、本発明以前は、ACE-Iの市販の即時使用される経口使用可能な非水性液体配合剤が存在しなかった。イヌまたはネコなどの動物における慢性病の管理では、即時使用される経口使用可能な液体配合剤が望ましい。

30

【0068】

本明細書に記載された通り、本発明者らは、イノダイレーター、ACE-Iおよびプロピレングリコールを含む配合剤が、発表された治療範囲内の血漿レベルの活性イノダイレーターおよびACE-Iをもたらすことを見出した。

【0069】

したがって一態様は、プロピレングリコールと、イノダイレーターとアンギオテンシン変換酵素阻害剤との組み合わせの有効量と、を含む液体配合剤を提供する。

【0070】

イノダイレーターとアンギオテンシン変換酵素阻害剤との組み合わせを含む即時使用される液体配合剤という条件は、他の配合タイプに比較して、液体配合剤による動物への活性剤服用が容易であることに関連した先に記載の理由から、有利である。更にイノダイレーターおよびアンギオテンシン変換酵素阻害剤は、多くの場合、心疾患の処置において併用で投与されるため、この配合剤は、処置の遵守および維持を支援し得る。

40

【0071】

該組み合わせ配合剤は、プロピレングリコール、イノダイレーターおよびアンギオテンシン変換酵素阻害剤を、先に記載されたものと同様の量で含む。当業者は、選択された特定の薬剤の推奨投薬量に基づき、組み合わせ配合剤中に含有されるイノダイレーターおよびアンギオテンシン変換酵素阻害剤の量を即座に決定することができよう。更に、投与される組み合わせ配合剤の量は、各活性剤の濃度に基づいて即座に認識され、動物の体重、

50

疾患状況および重症度など、先に記載された因子に応じて調節されてもよい。

【0072】

本明細書に記載された配合剤は、追加的に、1種以上の医薬的または獣医学的に許容し得る賦形剤（複数可）を含み得る。賦形剤は、液体投薬形態用の任意の医薬的または獣医学的に許容し得る賦形剤であってもよい。該配合剤中に存在し得る賦形剤としては、界面活性剤、増粘剤、香味増強剤、防腐剤、溶媒またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0073】

例えば該配合剤は、界面活性剤を含んでいてもよい。界面活性剤は、同一分子内に親水性領域と疎水性領域の両方を含んでいて、水性相と非水性相の間の界面張力を低下させることで混合を起こさせる化合物である。界面活性剤は、陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、両性イオン性界面活性剤、もしくは非イオン性界面活性剤であってもよく、またはそれらの界面活性剤の組み合わせが用いられてもよい。陰イオン性界面活性剤としては、モノステアリン酸アルミニウム、ステアロイル乳酸カルシウム、セトステアリル硫酸ナトリウム、ココイルイセチオン酸ナトリウム、ココイルサルコシン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロイルイセチオン酸ナトリウムまたはココイルイセチオン酸ナトリウム、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアロイル乳酸ナトリウムおよび硫酸化ヒマシ油が挙げられる。陽イオン性界面活性剤としては、臭化トソニウムが挙げられる。両性イオン性界面活性剤としては、アミノカルボン酸、アミノプロピオン酸誘導体、イミダゾリン誘導体、およびドジシンが挙げられる。非イオン性界面活性剤としては、アセトグリセリド、ジエチレングリコールエステル、ジエチレングリコールエーテル、エチレングリコールエステル、ベヘン酸グリセリル、グリセリルモノ - およびジ - エステル、モノカプリロカプリン酸グリセリル、モノリノール酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ステアリン酸グリセリル、マクロゴールセトステアリルエーテル、マクロゴールノグリセロールエステル、マクロゴール6グリセリルカプリロカプラート、マクロゴール20グリセリルモノステアラート、マクロゴール15ヒドロキシステアラート、ラウリン酸マクロゴール、マクロゴールラウリルエーテル、マクロゴールモノメチルエーテル、オレイン酸マクロゴール、マクロゴールオレイルエーテル、マクロゴール40ソルビトールヘプタオレアート、ステアリン酸マクロゴール、マクロゴールグリセロールココアート、ノンオキシノール、オクトキシノール、オレイン酸オレイル、パルミチン酸、ポロキサマー、ポリオキシルヒマシ油、ポリオキシル水素化ヒマシ油、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリソルベート40、ポリソルベート20など）、ポリビニルアルコール、プロピレングリコールカプリラート、プロピレングリコールジアセタート、プロピレングリコールラウラート、プロピレングリコールモノパルミトステアラート、キライア（quillia）、ソルビタンエステル、スクロースエステル、ジイソステアリン酸トリグリセロール、およびチロキサポールが挙げられる。

【0074】

界面活性剤は、配合剤全体の約1重量%～約99重量%、約1重量%～約90重量%、約1重量%～約80重量%、約1重量%～約60重量%、約1重量%～約40重量%、約1重量%～約30重量%、約1重量%～約25重量%、約5重量%～約99重量%、約5重量%～約90重量%、約5重量%～約80重量%、約5重量%～約60重量%、約5重量%～約40重量%、約5重量%～約30重量%、約5重量%～約25重量%、約20重量%～約99重量%、約20重量%～約90重量%、約20重量%～約80重量%、約20重量%～約60重量%、または約20重量%～約40重量%の量で存在し得る。

【0075】

例えば該配合剤は、粘度調整剤を含んでいてもよい。粘度調整剤は、液体配合剤の粘度を使用に適した粘稠度に調整する任意の医薬的または獣医学的に許容し得る物質であってもよい。つまり粘度調整剤は、増粘剤またはシンナーであってもよい。粘度調整剤は、例えばアカシア、寒天、アルギン酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、モノステアリン酸アルミニウム、ベントナイト、カルボマー、カルメロース、カラギーナン、セルロース、

セラトニア、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、エチルセルロース、ゲラン
ガム、グアラプロロース (guaraprollose)、ヒエテロース (hyetellose)、ヒメテルロース、ヒプロロース (hyprollose)、ヒプロメロース、メ
チルセルロース、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアセタート、ポリビニルアルコール
、ポビドン、シリカ、ステアリルアルコールおよびトラガカント、またはそれらの組み合
わせであってもよい。典型的には粘度調整剤は、PEG 300などのポリエチレングリコ
ール、ポリプロピレングリコール、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドンもしくはヒ
ドロキシプロピルセルロース、またはそれらの組み合わせであってもよい。

【0076】

粘度調整剤は、配合剤全体の約0.05重量%～約50重量%、約0.05重量%～約
30重量%、約0.05重量%～約10重量%、約0.1重量%～約50重量%、約0.
1重量%～約30重量%、約0.1重量%～約10重量%、約1重量%～約50重量%、
約1重量%～約30重量%、または約1重量%～約10重量%の量で存在し得る。

10

【0077】

本発明の配合剤は、追加的に、香味増強剤を含んでいてもよい。香味増強剤は、必要と
する対象のために配合剤の香味を増強させる任意の物質または混合物であってもよい。香
味増強剤は、甘味剤であってもよい。つまり香味増強剤は、代用糖または別の香味、例え
ば鶏肉もしくは牛肉フレーバを含んでいてもよい。例えば香味増強剤は、アセスルファム
カリウム、アリテーム、アスパルテーム、アスパルテームアセスルファム、ベンゾアルデ
ヒド、カラメル、シクラミン酸、セバシン酸ジブチル、エリトリートル、酢酸エチル、桂
皮酸エチル、エチルマルトール、エチルバニリン、マルトール、グルタミン酸ナトリウ
ム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、ネオテーム、ラズベリー、レッドチェリー、サ
ッカリン、サフラン、ステビオシド、スクロース、オクタアセタート、タウマチン、テオ
ブロマ、トリブチルアセチルシトラート、バニラ、バニリン、キシリトール、デキストロ
ース、スクロースもしくはグルコース、またはそれらの組み合わせであってもよい。典型
的には香味増強剤は、アセスルファムカリウムおよびステビオシド、またはそれらの組み
合わせからなる群より選択され得る。

20

【0078】

香味増強剤は、配合剤全体の約0.1重量%～約40重量%、約0.1重量%～約20
重量%、約5重量%～約40重量%、または約5重量%～約20重量%の量で存在し得る
。

30

【0079】

本発明の配合剤は、防腐剤も含んでいてよい。防腐剤は、抗酸化剤、抗菌剤、フリーラ
ジカルスカベンジャーまたは配合剤の使用期限を延長させる任意の他の薬剤であってもよ
い。例えば防腐剤は、安息香酸、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビ
ン酸、ベンジルアルコール、プロノポール、クロルブトール、フェノキシエタノール、*o*-
フェノキシエタノール、クロルヘキシジン塩、ヒドロキシ安息香酸誘導体、フェニル第
二水銀塩、チオメルサル、クロロクレゾール、クレゾール、フェノール、塩化ベンザル
コニウム、セトリミド、 α -トコフェロール、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウ
ム、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエンもしくはメタ重亜硫酸
ナトリウム、またはそれらの組み合わせであってもよい。典型的には防腐剤は、ベンジル
アルコール、フェノキシエタノール、*o*-フェニルエタノールもしくはフェノール、また
はそれらの組み合わせであってもよい。より典型的には防腐剤は、ベンジルアルコールで
あってもよい。

40

【0080】

防腐剤は、配合剤全体の約0.001重量%～約10重量%、約0.001重量%～約
1重量%、約0.01重量%～約10重量%、または約0.01重量%～約1重量%の量
で配合剤中に存在し得る。

【0081】

本発明の配合剤は、プロピレングリコールに加えて、溶媒も含んでいてよい。例えば溶

50

媒は、グリセロール、エタノール、プロパノール、ブタノール、酢酸アミル、アミレン水和物、ブチレングリコール、グリセロールホルマル（glycerol formol）、ヘキシレングリコール、ポリエチレングリコール、例えばPEG300、グリコフロール、ピロリドン、プロピレングリコールジアセタート、もしくは植物油、例えば菜種油、オリーブ油、ヒマシ油、ピーナッツ油など、またはそれらの組み合わせであってもよい。典型的には溶媒は、グリセロールまたはPEG300であってもよい。

【0082】

溶媒は、配合剤全体の約1重量%～約99.94重量%、約1重量%～約90重量%、約1重量%～約75重量%、約1重量%～約70重量%、約1重量%～約65重量%、約1重量%～約60重量%、約1重量%～約50重量%、約7重量%～約99.94重量%、約7重量%～約90重量%、約7重量%～約75重量%、約7重量%～約70重量%、約7重量%～約65重量%、約7重量%～約60重量%、約7重量%～約50重量%、約15重量%～約99.94重量%、約15重量%～約90重量%、約15重量%～約75重量%、約15重量%～約70重量%、約15重量%～約65重量%、約15重量%～約60重量%または約15重量%～約50重量%の量で配合剤中に存在し得る。

10

【0083】

賦形剤、例えばオレンジ、レモンまたはライムフレーバなどの香味増強剤が少量のクエン酸を含み得ることは、当業者に認識されよう。そのような賦形剤が、本明細書に記載された液体配合剤中に組み込まれている場合、クエン酸の量は、経口投与後の動物に、ピモベンダンなどのイノダイレーターの生物学的利用性のある量をもたらすのに必要な量よりも少ない。これら配合剤は、1:10よりも少ないピモベンダン対クエン酸比でクエン酸を含有する。

20

【0084】

したがって別の態様は、ピモベンダンなどのイノダイレーターを含み、クエン酸などの酸性溶解性増進剤（acid solubility enhancer）を含まない経口使用可能な液体配合剤を提供する。一実施形態において、この態様による配合剤は、クエン酸を配合剤全体の約5、4、3、2、1、0.5、0.05、または0.01重量%未満の量で含み、典型的には全く含まない。

【0085】

賦形剤に加えて、本発明の配合剤は、1種以上の更なる活性剤（複数可）も含んでいてよい。本明細書で用いられる「活性剤」は、投与後に対象において治療効果をもたらす化合物に関し、言い換えれば活性剤は、医薬的または獣医学的物質である。CFH、CVH Dまたは先に議論された他の心臓病などの心疾患の処置のために、ピモベンダンなどのイノダイレーター、および/または例えばエナラプリルもしくはベナゼプリルなどのACE阻害剤と共に投与され得る更なる活性剤は、当該技術分野で公知であり、例えばフロセミド、スピロノラクトン、クロルタリドンもしくはヒドロクロロチアジド、またはそれらの組み合わせなどの利尿薬が挙げられる。高血圧の処置のためにACE阻害剤と共に投与され得る更なる活性剤としては、例えばアムロジピンなどのカルシウムチャネルブロッカーが挙げられる。

30

【0086】

更なる活性剤は、配合剤全体の約0.01重量%～約50重量%、約0.01重量%～約45重量%、約0.01重量%～約40重量%、約0.01重量%～約35重量%、約0.01重量%～約30重量%、約0.01重量%～約25重量%、約0.05重量%～約50重量%、約0.05重量%～約35重量%、約0.05重量%～約25重量%、約0.1重量%～約50重量%、約0.1重量%～約35重量%、約0.1重量%～約25重量%、約1重量%～約50重量%、約1重量%～約35重量%、約1重量%～約25重量%、約0.01重量%～約20重量%、約0.1重量%～約50重量%、約1重量%～約20重量%、約5重量%～約20重量%、約5重量%～約50重量%、約3重量%～約25重量%、約3重量%～約50重量%または約0.1重量%～約5重量%の量で存在し得る。

40

50

【 0 0 8 7 】

幾つかの実施形態において、更なる活性剤は、配合剤全体の 5 0、4 9、4 8、4 7、4 6、4 5、4 4、4 3、4 2、4 1、4 0、3 9、3 8、3 7、3 6、3 5、3 4、3 3、3 2、3 1、3 0、2 9、2 8、2 7、2 6、2 5、2 4、2 3、2 2、2 1、2 0、1 9、1 8、1 7、1 6、1 5、1 4、1 3、1 2、1 1、1 0、9、8、7、6、5、4、3、2、1、0 . 5、0 . 3、0 . 1、0 . 0 5、または 0 . 0 1 重量 % 以下の量で存在する。

【 0 0 8 8 】

更なる活性剤の先の量のいずれかが、先に定義されたイノダイレーターおよび / または A C E - I の任意の量と共に用いられ得ることは、認識されよう。イノダイレーター、A C E - I、および更なる活性剤の相対量は、それぞれの相対的な推奨投薬量に従って選択され得る。

10

【 0 0 8 9 】

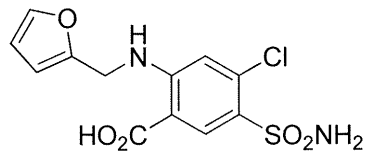
一実施形態において、液体配合剤は、フロセミド、スピロノラクトン、クロルタリドンもしくはヒドロクロロチアジド、またはそれらの獣医学的もしくは医薬的に許容し得る塩などの利尿薬を含んでいてもよい。

【 0 0 9 0 】

フロセミド（場合によりフルセミドと呼ばれる）は、以下の式で示される利尿薬である：

【 化 4 】

20



フロセミド

【 0 0 9 1 】

フロセミドは、ループ利尿薬であり、高血圧および浮腫の処置における使用が、記載されている。フロセミドは、イヌにおけるクラス III C V H D の急性または慢性処置に推奨されている。急性クラス III C V H D へのフロセミドのコンセンサス推奨投薬量は、臨床兆候の重症度、および初期用量、例えば約 1 ~ 約 4 m g / k g の投薬量への応答に即していなければならない。慢性処置では、動物患者の快適さを維持するために、より高い投薬量、例えば 6 m g / k g q 1 2 h 以上または必要なだけ多量な投薬量が推奨される。

30

【 0 0 9 2 】

「利尿薬」が、その医薬的もしくは獣医学的に許容し得る塩、またはそのプロドラッグを包含することは、認識されよう。適切な利尿薬としては、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、ブメタニド、エタクリニン酸、トラセミド、クロロチアジド、クロルチアリドン、スピロノラクトン、トリウムテレン、アミロライド、それらの医薬的もしくは獣医学的に許容し得る塩、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

40

【 0 0 9 3 】

本発明の液体配合剤が、フロセミドまたは他の利尿薬を含む場合、当業者は、動物の体重および品種、ならびに他の判断事項、例えば既存の病気、動物の餌、具体的疾患状況および総体症状などに応じて、液体配合剤の投薬量を即座に調整することができる。更に当業者は、投薬の勧告および実務に即した動物の疾患状況および重症度に応じて、投与される具体的利尿薬、例えばフロセミドの必要用量を即座に決定することができる。

【 0 0 9 4 】

別の態様は、活性剤およびプロピレングリコールを含む液体配合剤を提供し、活性剤は、イノダイレーター、A C E - I、利尿薬およびそれらの組み合わせからなる群より選択される。

50

【 0 0 9 5 】

一実施形態において、この態様による液体配合剤は、ピモベンダン、エナラプリル、ベナゼプリル、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、ならびにそれらの獣医学的および医薬的に許容し得る塩からなる群より選択される活性剤を含む。

【 0 0 9 6 】

幾つかの実施形態において、本発明の配合剤は、経口投与に適する。経口投与は、配合剤を口から必要とする対象に投与した後で、活性剤が生物学的利用性になることを意味する。イノダイレーターを含む本発明の配合剤の場合、配合剤の量を経口投与した後に、イノダイレーターの有効量が生物学的利用性になり、動物患者の血漿中に治療的濃度で存在する。ACE-Iを含む本発明の配合剤の場合、経口投与の後に、活性形態のACE-Iの有効量が生物学的利用性になり、動物患者の血漿中に治療的濃度で存在する。口もしくは口腔粘膜、胃腸管、または口を介して投与される場合に薬物吸収に利用可能な任意の他の経路による吸収が、包含される。

10

【 0 0 9 7 】

好ましくは、本発明の液体配合剤は、pHの全範囲、例えば約1～約9の水に添加されると、透明溶液を形成する。例えば、該液体配合剤は、約1～約2、約6～約8または約8～約9のpHの水に添加されると、透明水溶液を形成する。これらの溶液は、様々な生物学的環境でのpH条件を模倣しており、例えばpH8～9は、口のpHを模倣し、約pH6～8の中性pHは、小腸を模倣しており、約1～2のpHは、胃を模倣している。液体配合剤が、これらのpH範囲のそれぞれに適合させた水により透明溶液を形成する場合、それは、ピモベンダンが溶液中に残存し、必要とする対象に経口投与された後、生物学的利用性になり得ることの指標である。

20

【 0 0 9 8 】

幾つかの実施形態において、該配合剤は、滅菌注射用水性または油脂性溶液、エマルジョンまたは懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、それらの適切な分散または湿潤剤および懸濁剤を用いて、公知の技術により配合され得る。滅菌注射調製剤は、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤もしくは溶媒中の、例えば追加のプロピレングリコールと共にN-メチルピロリドンと混和された、滅菌注射溶液もしくは懸濁液であってもよく、または任意の更なる添加剤を含まずに適切であってもよい。とりわけ、用いられ得る、許容し得るベヒクルおよび溶媒は、水、リンガー液および等張性塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として従来から用いられている。これらの目的では、合成モノ-またはジ-グリセリドをはじめとする、任意の無刺激の不揮発性油が、用いられ得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射配合剤の調製に用途を見出している。注射配合剤は、ボーラス注射、静脈内(IV)、筋肉内(IM)および/または皮下(SC)経路により投与され得る。

30

【 0 0 9 9 】

つまり一般に液体配合剤は、単独で、または溶液、エマルジョンもしくは懸濁液の形態で投与され得る。つまり液体配合剤は、直接投与され得るか、あるいは適切な担体もしくは希釈剤で希釈され得る。例えば担体または希釈剤は、水、グリセロール、安息香酸アルキル、ビーズワックス、硫酸カルシウム、カンデリラワックス、セルロース、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、セチルエステル、コレステロール、ココナッツオイル、綿実油、クレアチニン、デキストラート、ジメチルスルホキシド、乳化ワックス、エリトリトール、オレイン酸エチル、ステアリン酸グリセリル、硬質脂肪、硬質パラフィン、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、マクロゴールモノメチルエーテル、液体パラフィン、微結晶ワックス、ミリスチルアルコール、オレイン酸、オレイルアルコール、パーム油、ポリデキストロース、シアバター、シリコーン、軟質パラフィン、スクアラン、ステアリルアルコール、テオブロマ、羊毛アルコール、羊毛脂および植物性脂肪油、またはそれらの組み合わせであってもよい。

40

【 0 1 0 0 】

溶液および懸濁液は、一般に水性であり、例えば水のみ(例えば、滅菌水またはパイロ

50

ジェンフリー水)から、または水と生理学的に許容し得る共溶媒(例えばエタノールまたはPEG 400などのポリエチレングリコール)とから調製される。

【0101】

そのような溶液または懸濁液は、追加的に他の賦形剤、例えば防腐剤(塩化ベンザルコニウム)、可溶化剤/界面活性剤、例えばポリソルベート(例えば、Tween 80、Span 80、塩化ベンザルコニウム)、緩衝剤、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム)、吸収促進剤および粘度増強剤を含んでいてもよい。懸濁液は、追加的に懸濁剤(例えば、微結晶セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム)を含んでいてもよい。

【0102】

所望なら、活性化合物の持続放出を与えるように適合された配合剤が、用いられてもよい。

10

【0103】

本発明の配合剤は、経直腸投与されてもよい。これらの実施形態において、配合剤は、対象の直腸に適用され、先に記載された通り、溶液または懸濁液の形態であってもよい。

【0104】

液体配合剤は、獣医学的組成物の形態で使用されるよう提供されてもよく、それは例えば当該技術分野で従来からある方法により調製され得る。そのような獣医学的組成物の例としては：

(a) 経口投与、外用、例えば飲薬(例えば、水性または非水性溶液または懸濁液)；液体充填カプセルもしくはボラス；粉末、本明細書に記載された液体配合剤を含み、例えば飼料と混和されて使用され得る顆粒もしくはペレットを含む錠剤；口腔内もしくは舌上に適用されるペースト；

20

(b) 例えば滅菌溶液もしくは懸濁液としての、例えば皮下、筋肉内もしくは静脈内注射による、非経口投与；

(c) 局所塗布；または

(d) 経直腸もしくは腔内投与、
に適合するものが挙げられる。

【0105】

併用療法を容易に促進するために、先に定義された配合剤は、活性剤の組み合わせを含むキットの一部として提供されてもよい。

30

【0106】

したがって一態様は、イノダイレーターの有効量を含む第一の配合剤と、アンギオテンシン変換酵素阻害剤の有効量を含む第二の配合剤と、を含むキットであって、第一の配合剤と第二の配合剤が、別個に保持されていて、第一の配合剤および第二の配合剤の少なくとも一方が、プロピレングリコールを含む、キットを提供する。

【0107】

別の態様は、イノダイレーターまたはアンギオテンシン変換酵素阻害剤の有効量を含む第一の配合剤と、更なる活性剤を含む第二の配合剤と、を含むキットであって、第一の配合剤および第二の配合剤が、別個に保持されていて、第一の配合剤および第二の配合剤の少なくとも一方が、プロピレングリコールを含む、キットを提供する。

40

【0108】

先に定義されたキットのイノディテータおよび/またはアンギオテンシン変換酵素阻害剤は、本明細書に記載された任意の適切なイノディテータまたはアンギオテンシン変換酵素阻害剤であってもよい。一実施形態において、イノダイレーターは、ピモベンダン、またはその医薬的もしくは獣医学的に許容し得る塩である。別の実施形態において、アンギオテンシン変換酵素阻害剤は、エナラプリル、ペナゼプリル、それらの医薬的もしくは獣医学的に許容し得る塩、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される。

【0109】

第一の配合剤と第二の配合剤は、1つの容器にそれぞれ別個に保持されていてもよい。容器は、配合剤の貯蔵および分配の両方に適していてもよい。貯蔵に適した容器としては

50

、例えばブリスタパック、バイアル、アンプルなどが挙げられる。そのような容器が用いられる場合、キットは、追加的にシリンジまたは容量目盛りの付いたレセプタクルなどのディスペンサーを含んでいてもよい。液体配合剤の貯蔵および分散の両方に適した容器としては、例えばシリンジ、容量目盛りの付いたレセプタクル、液体配合剤に浸漬されたスポンジなどが挙げられる。

【0110】

幾つかの実施形態において、キットは、第一の配合剤と第二の配合剤を、別個に、連続して、または同時に投与するように適合されている。別個、連続または同時の投与は、異なる経路での投与を含み、例えば第一の配合剤が経口投与されて、第二の配合剤が非経口投与されてもよい。更に別個および連続の投与は、第一の配合剤と第二の配合剤を同一または異なる経路により、異なる時間に、例えば最大6時間空けて、一般には互いに約2時間以内に投与することを含む。

10

【0111】

幾つかの実施形態において、第一の配合剤および第二の配合剤の両者が、プロピレングリコールを含む。これらの実施形態において、第一の配合剤と第二の配合剤は、投与前に混和されてもよい。

【0112】

一実施形態において、キットは、更なる活性剤の有効量を含む更なる配合剤を含む。典型的にはこの配合剤は、液体配合剤である。

【0113】

20

更なる活性剤は、利尿薬、例えばフロセミド、クロルチアリドン、ヒドロクロロチアジドおよびそれらの医薬的もしくは獣医学的に許容し得る塩、またはそれらの組み合わせをはじめとする、先に記載された適切な利尿薬のいずれかであってもよく、あるいは先に記載されたカルシウムチャネルブロッカーを挙げることができる。あるいはキットが利尿薬を既に含む場合、キットがイノダイレーターとアンギオテンシン変換酵素阻害剤と利尿薬との組み合わせを含むように、更なる活性剤は、イノダイレーター、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、またはカルシウムチャネルブロッカーのうちの任意の1つとしてもよい。

【0114】

別の実施形態において、キットは、使用説明書を含む。

【0115】

30

工程

該液体配合剤は、熱を加えて、または加えずに、イノダイレーターおよび/またはアンギオテンシン変換酵素阻害剤の有効量をプロピレングリコールと混合し、所望ならその後、先に言及された所望の賦形剤または更なる活性剤のいずれかを漸次、添加することにより調製され得る。

【0116】

したがって本発明の別の態様は、イノダイレーターまたはアンギオテンシン変換酵素阻害剤の有効量を、プロピレングリコールと混合することを含む、イノダイレーター、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、またはイノダイレーターとアンギオテンシン変換酵素阻害剤との組み合わせの有効量と、プロピレングリコールと、を含む液体配合剤の調製方法を提供する。

40

【0117】

一実施形態において、該工程は、以下の賦形剤：界面活性剤、粘度調整剤、香味増強剤、防腐剤および溶媒、またはそれらの組み合わせ、のうちの1つ以上の連続添加を更に含む。

【0118】

例えば以下のプロトコルを用いて、

イノダイレーター	0.25 g
プロピレングリコール	23 ml
防腐剤	0.05 ml

50

粘度調整剤	1 0 m l
香味増強剤	0 . 2 g
界面活性剤	0 . 3 m l
溶媒	5 0 m l にメスアップ

を含む液体配合剤を調製することができる。

【 0 1 1 9 】

ステップ 1 約 6 5 に加熱しながらイノダイレーターをプロピレングリコール (1 5 m l) に溶解する。

ステップ 2 攪拌しながら溶媒 (5 m l) を添加する。

ステップ 3 攪拌しながら防腐剤を添加する。

ステップ 4 攪拌しながら粘度調整剤を添加する

ステップ 5 別の容器内で、攪拌しながら香味増強剤をプロピレングリコール (5 m l) に溶解する。

ステップ 6 攪拌しながら、ステップ 5 で調製された溶液を、ステップ 4 で調製された原液 (b u l k s o l u t i o n) に移し入れる。

ステップ 7 別の容器内で、界面活性剤をプロピレングリコール (3 m l) および溶媒 (3 m l) に分散および溶解する。その溶液を約 6 5 に加熱した後、原液に添加する。

ステップ 8 ステップ 6 で調製された溶液を原液と混和する。透明になるまで混合する。放冷する。

ステップ 9 溶媒を最終的なバッチ容量まで添加する。

【 0 1 2 0 】

イノダイレーターと別の活性剤との組み合わせを含む液体配合剤など、イノダイレーター以外の活性剤を含む液体配合剤の実施形態において、先に記載された方法は、必要に応じて加熱しながら攪拌して、または加熱せずに攪拌して、活性剤をプロピレングリコールに溶解する更なるステップを含む。追加的活性剤の添加は多くの場合、先のステップ 1 と同時に、またはステップ 1 の直後に実施される。

【 0 1 2 1 】

アンギオテンシン変換酵素阻害剤 (A C E - I) およびプロピレングリコールを含む実施形態の場合、A C E - I が、先に記載されたものと同様の方法で、イノダイレーターの代わりに用いられる。

【 0 1 2 2 】

使用方法

該配合剤では、強心性物質、降圧性物質、抗炎症性物質および抗血栓性物質が治療的利益を有する疾患の処置において、用いられ得る。そのような疾患としては、心疾患および高血圧が挙げられる。

【 0 1 2 3 】

心疾患には、原発性および続発性心疾患がある。原発性心疾患としては、例えばうっ血性心不全 (C H F)、急性 C H F、慢性 C H F、非代償性心内膜症 (D C E)、拡張型心筋症 (D C M)、無症候性 (潜在性) C H F、無症候性 D C M および慢性心臓弁膜症、またはそれらの組み合わせが挙げられる。続発性心疾患としては、例えば麻酔時の心血管機能不全および腎灌流の低下、ショック、胃拡張、軸捻、心筋虚血、ならびに腎虚血、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【 0 1 2 4 】

したがって一実施形態は、先に定義された配合剤を必要とする対象に投与することを含む、原発性または続発性心疾患を処置する方法を提供する。

【 0 1 2 5 】

高血圧は一般に、先に記載されたレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 (R A A S) の活性化に関連する。高血圧に関連する障害としては、副腎皮質機能亢進症、甲状腺機能亢進症、クロム親和性細胞腫、原発性高アルドステロン症、糖尿病および腎疾患、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【 0 1 2 6 】

したがって一実施形態は、レニン - アンジオテンシン - アルドステロン系 (R A A S) の活性化に関連する疾患または障害を処置する方法を提供する。

【 0 1 2 7 】

心疾患および / または高血圧の処置用の液体配合剤を製造する際の、プロピレングリコールと、イノダイレーター、アンジオテンシン変換酵素阻害剤またはイノダイレーターとアンジオテンシン変換酵素阻害剤との組み合わせの有効量と、の使用も提供される。

【 0 1 2 8 】

心疾患および / または高血圧の処置において使用される、プロピレングリコールと、イノダイレーター、アンジオテンシン変換酵素阻害剤またはイノダイレーターとアンジオテンシン変換酵素阻害剤との組み合わせの有効量と、を含む液体配合剤も提供される。

10

【 0 1 2 9 】

心疾患および / または高血圧を処置するための、プロピレングリコールと、イノダイレーター、アンジオテンシン変換酵素阻害剤またはイノダイレーターとアンジオテンシン変換酵素阻害剤との組み合わせの有効量と、を含む液体配合剤の使用も提供される。

【 0 1 3 0 】

一実施形態において、原発性心疾患は、うっ血性心不全 (C H F)、急性 C H F、慢性 C H F、非代償性心内膜症 (D C E)、拡張型心筋症 (D C M)、無症候性 (潜在性) C H F、無症候性 D C M および慢性心臓弁膜症、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される。

20

【 0 1 3 1 】

一実施形態において、続発性心疾患は、麻酔時の心血管機能不全および / もしくは腎灌流障害、ショック、胃拡張、軸捻、心筋虚血、ならびに腎虚血、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される。

【 0 1 3 2 】

幾つかの実施形態において、対象は、イヌまたはネコなどのコンパニオンアニマルである。

【 0 1 3 3 】

幾つかの実施形態において、投与は、経口投与である。しかしその他では、投与は、非経口投与である。

30

【 0 1 3 4 】

当業者に明白な通り、イノダイレーター、A C E - I または利尿薬などの活性剤の有効量は、選択された具体的活性剤の活性、処置を必要とする対象の体重、ならびに処置される病気のタイプおよび重症度をはじめとする様々な因子に依存するであろう。当業者は即座に、処置を必要とする対象に投与されるイノダイレーター、A C E - I または利尿薬などの活性剤の有効量を決定することができ、この有効量に基づいて、投与される本発明の配合剤の量を決定することができる。

【 0 1 3 5 】

前に記載された通り、ピモベンダンの一般的な治療有効量は、動物体重 k g および使用あたり約 0 . 2 ~ 1 . 0 m g ピモベンダン、典型的には動物体重 k g および使用あたり約 0 . 3 ~ 0 . 6 m g ピモベン、更により典型的には動物体重 k g あたり約 0 . 5 m g ピモベンダンである。典型的には 1 日あたり 2 回投与され、各用量は先に言及された有効量の半量である。幾つかの実施形態において、1 / 3 用量が投与されてもよい。持続的吸収性を有するピモベンダンの液体配合剤は、1 日あたり 1 回の投与が適切となり得る。

40

【 0 1 3 6 】

例えば、C H F の処置の治療有効量は、約 0 . 2 ~ 1 . 0 m g ピモベンダン / k g 動物体重、好ましくは約 0 . 3 ~ 0 . 6 m g ピモベンダン / k g 動物体重、更により好ましくは約 0 . 5 m g ピモベンダン / k g 動物体重である。典型的には 1 日あたり 2 回投与され、1 回は午前に、もう一回はほぼ 1 2 時間後である。そのような処置は、麻酔時の心血管機能および / または腎灌流の維持、ショック、例えば手術、特に胃腸の手術および外傷に

50

より誘発された胃拡張または軸捻の場合にも有利である。

【0137】

A C E - Iであるエナラプリルおよびベナゼプリルの一般的治療有効量は、前に記載されている。フロセミドの一般的治療有効量も、前に記載されている。

【0138】

一般的に用語「処置」は、所望の薬理学的および/または生理学的効果を得るために対象、組織または細胞に影響を及ぼすことを意味し、(a)疾患を阻害すること、即ちその発症もしくは更なる発症を阻止すること；(b)疾患の影響を緩和もしくは寛解すること、即ち疾患の影響を退縮させること；(c)疾患の発生を低減すること、または(d)疾患の素因もしくはリスクがあるが診断されていない対象、組織もしくは細胞において、防御的な薬理学的および/もしくは生理学的作用により疾患の発病を予防して、該対象、組織もしくは細胞において疾患を発症もしくは発病させないこと、を包含する。

10

【0139】

本発明の具体的実施形態を、以下に詳細に参照する。本発明をこれらの具体的実施形態と併せて記載しているが、これが本発明をそのような具体的実施形態に限定するものではないことは理解されよう。逆に具体的実施形態は、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の主旨および範囲に含まれ得るため、代替、修正、交換、変形および均等物を含むものとする。

【0140】

実施例

20

実施例1：ピモベンダンの溶解度試験

ピモベンダンをプロピレングリコールまたは表1～4に記載された他の溶媒に溶解し、その後、ピモベンダンおよび溶媒を磁気攪拌装置で攪拌しながら残り成分を漸次、添加することにより、各配合剤を調製した。各試験配合剤が調製されたら、試料1mlを使い捨てピペットまたはシリンジにより採取して、pH1～2、7または9の水100mlに添加した。所望のpHが得られるまで、塩酸を蒸留水に添加してpHを電子pHメータでモニタリングすることにより、酸性水を調製した。水酸化ナトリウムを蒸留水に添加し、pHの変動をpHメータでモニタリングして、所望のpHに達したらNaOHの添加を停止することにより、アルカリ性水を調製した。

【0141】

30

pHが異なる3種の水の試料100mlに試験配合剤各1mlを添加し、完全に混合した後、各混合物の視覚的外観を注視して記録し、表1～4に概説した。

【表 1】

表 1：ピモベンダンの溶解度

成分	V 5 + ステ ビア + 鶏肉 フレーバ	V 5 + ステ ビア + 牛肉 フレーバ	V 5	V 6	V 7
ピモベンダン	0. 5	0. 5	0. 5	0. 5	0. 5
カプリル酸／カプリン 酸 T G			0	0	0
ヒマシ油					
ポリソルベート 8 0	1 0 0 にメ スアップ	1 0 0 にメ スアップ	1 0 0 にメ スアップ	1 0 0 にメ スアップ	1 0 0 にメ スアップ
プロピレングリコー ル	2 0	2 0	2 0	1 0	5
水					
性状	黄色透明	黄色透明	黄色透明		
人工胃液での希釈	透明液 油層なし	透明液 油層なし	透明液 油層なし	透明液 油層なし	透明液 油層なし
中性 p H 7 および p H 9 の水での希釈	透明液 油層なし	透明液 油層なし	透明液 油層なし	透明液 油層なし	透明液 油層なし

10

20

【表 2】

表 2：比較によるピモベンダンの溶解度

成分	V 1	ヒマシ油 + 水
ピモベンダン	0. 5	0. 5
カプリル酸／カプリン酸 T G	4 0	
ヒマシ油		2 0
ポリソルベート 8 0	1 0 0 にメスアップ	0
プロピレングリコール	2 0	0
水		1 0 0 にメスアップ
性状	濁りのある半透明物質	溶解せず
人工胃液での希釈	白色液、最上部に油層の光 沢、液滴なし	
中性 p H 7 および p H 9 の水での希 釈	白色液、最上部に油層の光 沢、液滴なし	

30

【表 3】

表 3：ピモベンダンの溶解度

成分	N 2	I V P i
ピモベンダン	0. 5	0. 25 g
カプリル酸／カプリン酸 T G	0	0
ポリソルベート 8 0	1 0 0 にメスアップ	0
プロピレングリコール	2 0	2 3
エタノール 2 0 0 プルーフ	湿性	0
ポリエチレングリコール 3 0 0		1 0
ベンジルアルコール		0. 0 5
ステビオシド		0. 1
アセスルファムカリウム		0. 1
ポリビニルピロリドン		0. 3
グリセロール		5 0 m l にメスアップ
ロット番号	0 4 0 5 @ 5 4	
説明	透明黄色	透明黄色
人工胃液での希釈－性状	透明液 油層なし	透明液 油層なし
中性 p H の水での希釈－性状	透明液 油層なし	白色液

10

20

【表 4】

表 4：比較によるピモベンダンの溶解度

成分	N 1	A __ V 1	A __ V 2
ピモベンダン	0. 5	0. 5	0. 5
カプリル酸／カプリン酸 T G	0	4 0	2 0
ポリソルベート 8 0	1 0 0 にメスアップ	1 0 0 にメスアップ	1 0 0 にメスアップ
プロピレングリコール	湿性	0	0
エタノール 2 0 0 プルーフ	0	湿性	湿性
ポリエチレングリコール 3 0 0			
ベンジルアルコール			
ステビオシド			
アセスルファムカリウム			
ポリビニルピロリドン			
グリセロール			
ロット番号	0 4 0 5 @ 2 1	0 4 0 5 @ 4	0 4 0 5 @ 7
性状	黄色透明	濁りのある半透明物質	透明で極わずかな斑点
人工胃液での希釈－性状	透明だが、だまの多いゲルが形成された	白色液、最上部に油層の光沢、液滴なし	透明だが、だまの多いゲルが形成された
中性 p H の水での希釈－性状	透明だが、だまの多いゲルが形成された	白色液、最上部に油層の光沢、液滴なし	透明だが、だまの多いゲルが形成された

30

40

実施例 2：生物学的利用性試験

健康状態が良好な成犬 6 匹を、組み入れるために選択した。イヌは全て、実施例の開始前に、計量をはじめとする一般的身体検査（GPE）を受けた。GPE に関する心血管異常の兆候を有するイヌは、組み入れなかった。

【0143】

経口投与されたピモベンダンの生物学的利用性は、摂餌と同時に、または摂餌後短時間のうちに投与された場合に、かなり低下することが報告されている。それゆえ、処置前少なくとも 4 時間および処置後 1 時間は、摂餌を控えた。0 日目以外では、イヌは、市販のイヌ用乾燥餌を健康維持レベルまで与えられた。イヌは常時、新鮮な水を摂取することができた。

10

【0144】

各イヌ / 群の処置割り当てに関しては、検査室に知らされなかった。投与スタッフは、処置群について知らされた。

【0145】

2 種の異なる配合剤（研究用動物医薬品または IVP：ピモベンダン 5 mg / mL 液体配合剤（以下に詳述）、および参照用動物医薬品または RVP：Vetmedin（登録商標）（1.25、2.5 および 5 mg）カプセル（Boehringer Ingelheim）を評価した。

【0146】

0 日目に 1 回、各イヌに処置を施した。血液試料を所定の間隔で採取して（表 5）、分析した。

20

【0147】

IVP 液体配合剤：

ピモベンダン	0.5 g
プロピレングリコール	23 mL
PEG 300	10 mL
PVP	0.3 g
グリセロール	50 mL にメスアップ

【0148】

試験動物は、表 5 に概説されたスケジュールに従って処置された。各用量は、試験の直前に記録されたイヌの体重により計算した。

30

【表 5】

表 5：実務のスケジュール

施行日	実務
第一相	
試験前	組み入れるイヌの選択 イヌの一般的身体検査および計量 全てのイヌを 2 群：A および B に割り当てた
試験前	馴化；イヌに市販の乾燥餌を 1 日 1 回与えた
0 日目	日常観察の記録 A 群には IVP を、そして B 群には PRV を、投与当日に 1 回だけ処置された。 処置前と処置後 0.25、0.5、1、1.5、2、3 および 4 時間目に血液試料を採取して、採血時間を記録した。 試料を 2 本ずつ遠心分離、標記、凍結および貯蔵し、1 本は指定された検査室に運搬し、もう 1 本は保管した。

40

【0149】

イヌでの Vetmedin（登録商標）の推奨用量は、0.2 ~ 0.6 mg / kg である。好ましい日用量は、0.5 mg / kg 体重である。その用量を、ほぼ 12 時間間隔で

50

2 回に分割して投与しなければならない。各用量を、摂餌のほぼ 1 時間前に与えなければならない (Boehringer Ingelheim, Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA) による認可の表示)。

【 0 1 5 0 】

この実施例において、イヌは、推奨される総日用量の半量、即ち 0 . 2 5 m g ピモベンダン / k g 体重を 1 回服用した。

【 0 1 5 1 】

カプセルの形態は、この実施例で R V P 用量の限定要因であるため、用量は全て、入手可能なカプセルの最小投薬量に対応する 1 . 2 5 m g ピモベンダン / 匹の最も近い倍数に丸めた。適宜、カプセルサイズを組み合わせる用い、各イヌの最も正確なピモベンダン用量に到達させた。

【 0 1 5 2 】

I V P の用量は、イヌの体重に合わせた、カプセルでの均等用量に基づいた。

【 表 6 】

表 6 : ピモベンダンの用量 (ピモベンダン m g)

ピモベンダン投薬量 : 0 . 2 5 m g / k g									
		R V P (カプセル数)				I V P (R V P 用量をこのサイズのイヌに適合させる)			
		カプセルサイズ	1 . 2 5 m g	2 . 5 m g	5 m g				
体重 (k g)	用量 (m g)					実際の用量 ピモベンダン R V P (m g / k g)	5 m g / m l	実際の用量 ピモベンダン I V P (m g)	
1 0	2 . 5			1		0 . 2 5	0 . 5 0	2 . 5	
1 1	2 . 7 5			1		0 . 2 3	0 . 5 0	2 . 5	
1 2	3			1		0 . 2 1	0 . 5 0	2 . 5	
1 3	3 . 2 5		1	1		0 . 2 9	0 . 7 5	3 . 7 5	
1 4	3 . 5		1	1		0 . 2 7	0 . 7 5	3 . 7 5	
1 5	3 . 7 5		1	1		0 . 2 5	0 . 7 5	3 . 7 5	
1 6	4		1	1		0 . 2 3	0 . 7 5	3 . 7 5	
1 7	4 . 2 5		1	1		0 . 2 2	0 . 7 5	5	
1 8	4 . 5				1	0 . 2 8	1 . 0 0	5	
1 9	4 . 7 5				1	0 . 2 6	1 . 0 0	5	
2 0	5				1	0 . 2 5	1 . 0 0	5	

【 0 1 5 3 】

I V P および R V P を、経口投与した。

【 0 1 5 4 】

I V P の経口投与には、必要な用量をシリンジに吸引することが含まれた。シリンジを唇交連の位置からイヌの口に導入し、用量を舌の奥に入れた。イヌの口を閉じたまま、頭部をわずかに後ろに傾けて、投与された医薬品の全量を確実に飲み込ませた。

【 0 1 5 5 】

R V P カプセルを、口腔の奥の舌の付け根に載せて、イヌの口を閉じたまま、頭部をわずかに後ろに傾けて、カプセルを確実に飲み込ませた。

【0156】

各イヌを処置後に詳しく観察して、I V PおよびR V Pが逆流または吐出されていないことを確認した。

【0157】

イヌを一晩絶食させ、翌朝、投与後1時間は摂餌を控えた。処置は、可能な限り午前8時近くに実施した。

【0158】

各群のイヌ3匹に、0.25 mg ピモベンダン / kg 体重の用量率で経口投与した後、ピモベンダンの以下の血漿濃度 (ng / ml) が観察された。

【表7】

10

表7：ピモベンダンの経口投薬量の平均結果 (ng / mL)

処置	採取時間 (時間目)							
	処置前	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4
I V P	< 0.5	4.0	7.8	11.8	9.9	6.9	2.8	1.2
R V P	< 0.5	1.9	8.9	15.9	8.3	4.5	1.3	0.8

【0159】

血漿試料を、超高速液体クロマトグラフィーおよびタンデム質量分析を利用した分離および定量に基づく検証された分析法を利用して分析した。定量データは、表およびグラフの形態で ng / mL で報告されている。1匹を除く全てのイヌが、典型的な吸収および排出プロファイルを示したが、医薬品は両者とも吸収の変動が様々であった。

20

【0160】

データから、ピモベンダンが I V P 投与後急速に吸収され、ピモベンダンが4時間より長く、定量下限 (LLQ) よりも高濃度で全身循環に残留することが示される。経口溶液を投与されたイヌで得られた薬物動態データに基づけば、活性成分が溶液中に存在する場合、吸収がクエン酸の存在に依存しないことが明らかである。

【表8】

表8：薬物動態パラメータ

処置	C_{max} (ng / ml)	T_{max} (h)	AUC (ng · h / ml)
I V P	13	1.3	23
R V P	17	0.7	21

30

【0161】

I V P 処置群で観察された C_{max} は、およそ 13 ng / mL の平均値を有し、 T_{max} は、1または2時間目に生じた。このことから、ピモベンダンの溶液が、Vetmedinの医薬品情報に記載されたよりも大きな割合および大きな度合いで急速に吸収されることが実証される。

【0162】

40

考察

この実施例の分析成分の目的は、I V P (経口溶液) または R V P (Vetmedin (登録商標) カプセル) のいずれかを投与された成犬6匹から得られたイヌ血漿中ピモベンダン濃度を決定することであった。そのデータは、ピモベンダンの胃腸管吸収速度および臨界薬物動態パラメータ C_{max} 、 T_{max} および AUC に関する I V P と R V P との類似性または相違性を決定するのに必要であった。

【0163】

ピモベンダンは、溶液中で経口送達されると、急速に吸収されるようである。投与の15分後に得られた試料中のピモベンダン濃度は、平均 1.9 ng / mL (R V P) に比較して平均 4.0 ng / mL (I V P) であった。これらの結果から、溶解されたピモベン

50

ダンが、カプセル中で送達される固体活性成分と比較して、ほぼ直ちに生物学的利用性になることが示される。更に、溶液の急速な吸収から、刺激があつて口あたりの良くないクエン酸量が薬物吸収の促進に必要とならないことが示される。

【0164】

該経口溶液は、各群で検査されたイヌ3匹に基づくと、RVPよりも広範囲の吸収プロファイルを示し：わずかに低い C_{max} 、わずかに長い T_{max} およびわずかに大きなAUCを特徴とする。排出速度は、群間で同等であつたが、処置後3および4時間目のデータ検査から、IVP群の平均ピモベンダン濃度がRVP群の平均よりも有意に高いことが示される。平均すると、溶液により、全体的に高い全身ピモベンダン濃度がより長期間、成し遂げられた。これは、溶液を投与されたイヌで治療結果が改善される、と言い換えられる。

10

【0165】

結論

このプロジェクトには、ピモベンダンに関するイヌ血漿試料40本の分析が含まれた。試料は、イヌ6匹のものであり、3匹それぞれが、IVP（溶液）またはRVP（Vetmedin（登録商標）カプセル）のいずれかで処置された。血漿試料は、医薬品の投与後の指定された時点で採取された。

【0166】

血漿中のピモベンダンを0.5～50 ng/mLの範囲内で決定することが可能なLCMS/MSアッセイを、開発および検証した。

20

【0167】

作成されたデータの分析から、IVPの経口投与が、処置されたイヌにおいて治療性的見込みがある血漿ピモベンダン濃度を生じ得ることが示される。

【0168】

ピモベンダンの急速な取り込みが、経口溶液の投与ごとに明らかになっている。作成されたデータから、排出相において、経口溶液からの全身ピモベンダン濃度がRVPよりもわずかに高く、わずかに長時間持続されることが示唆される。

【0169】

実施例3：生物学的利用性試験

試験には、体重11.3～21.7 kgで1歳9ヶ月～5歳の性器を摘出された動物など、いずれかの性別の健常な成体ビーグル犬24匹が含まれた。試験のイヌは、処置の2日前に臨床検査を受け、計量された。イヌを体重の小さい順にランク付けし、引き続き動物8匹からなる3つのブロックにブロック化した（blocked）。各ブロック内の動物を、8つの処置群（1～8）に無作為に割り当てて（帽子からの抽選による）、各群が同様の体重範囲になるようにした。

30

【0170】

研究用医薬品および対照医薬品

・研究用動物医薬品（IVP）

IVP 1：

ピモベンダン	0.25 g
プロピレングリコール	23 ml
PEG 300	10 ml
PVP	0.3 g
ステビオシド90%粉末	0.1 g
アセスルファムカリウム	0.1 g
ベンジルアルコール	0.05 ml
グリセロール	50 mlにメスアップ

40

IVP 2：

ピモベンダン	0.25 g
PEG 300	10 g

50

ステビオシド 90 % 粉末	0 . 3 0 g	
グリセロール	6 . 0 g	
ポリビニルピロリドン (P V P) K 9 0	0 . 3 g	
ベンジルアルコール	0 . 0 5 g	
グリセロール	5 0 m l にメスアップ	
I V P 3 :		
ベナゼプリル塩酸塩	0 . 2 5 g	
プロピレングリコール	2 3 m l	
P E G 3 0 0	1 0 m l	
P V P	0 . 3 g	10
ステビオシド 90 % 粉末	0 . 1 g	
アセスルファムカリウム	0 . 1 g	
ベンジルアルコール	0 . 0 5 m l	
グリセロール	5 0 m l にメスアップ	
I V P 4 :		
ピモベンダン	0 . 2 5 g	
ベナゼプリル塩酸塩	0 . 2 5 g	
プロピレングリコール	2 3 m l	
P E G 3 0 0	1 0 m l	
P V P	0 . 3 g	20
ステビオシド 90 % 粉末	0 . 1 g	
アセスルファムカリウム	0 . 1 g	
ベンジルアルコール	0 . 0 5 m l	
グリセロール	5 0 m l にメスアップ	
I V P 5 :		
ピモベンダン	0 . 2 5 g	
エナラプリルマレイン酸塩	0 . 2 5 g	
プロピレングリコール	2 3 m l	
P E G 3 0 0	1 0 m l	
P V P	0 . 3 g	30
ステビオシド 90 % 粉末	0 . 1 g	
アセスルファムカリウム	0 . 1 g	
ベンジルアルコール	0 . 0 5 m l	
グリセロール	5 0 m l にメスアップ	
【 0 1 7 1 】		
I V P 1 を以下のプロトコルに従って調製した :		
ステップ 1 約 6 5 に加熱しながら、ピモベンダンをプロピレングリコール (1 5 m l) に溶解する。		
ステップ 2 攪拌しながら、グリセロール (5 m l) を添加する。		
ステップ 3 攪拌しながら、ベンジルアルコールを添加する。		40
ステップ 4 攪拌しながら、ポリエチレングリコール 3 0 0 を添加する。		
ステップ 5 別の容器で、攪拌しながらステビオシド 90 % 粉末およびアセスルファムカリウムをプロピレングリコール (5 m l) に溶解する。		
ステップ 6 攪拌しながら、ステップ 5 で調製された溶液を、ステップ 4 で調製された原液に移し入れる。		
ステップ 7 別の容器内で、ポリビニルピロリドン K 9 0 粉末をプロピレングリコール (3 m l) および溶媒 (3 m l) に分散および溶解する。その溶液を約 6 5 に加熱した後、原液に添加する。		
ステップ 8 ステップ 6 で調製された溶液を原液と混和する。透明になるまで混合する。放冷する。		50

ステップ9 グリセロールを最終的なバッチ容量まで添加する。

【0172】

I V P 2 は、以下のプロトコルに従う配合剤であった：

ステップ1 ピモベンダン[®]を65 のPEG300に溶解する（およそ30分間）。

ステップ2 ステビオシド90%粉末を混合物に添加して溶解させる。

ステップ3 別の容器で、グリセロール（6.0g）およびポリビニルピロリドン（PVP）K90を混和する（65）。

ステップ4 ステップ3で調製された混合物を、溶解されたピモベンダンに添加する。

ステップ5 ベンジルアルコールを添加する。

ステップ6 グリセロールで50mlにする。十分に混合する。

10

【0173】

必要に応じて先に列挙された原材料を代用し、I V P 1 について概説されたものと類似の手順に従って、I V P 3、4および5を配合させた。

【0174】

・対照用動物医薬品（CVP）

CVP 1：

医薬品名：イヌ用Vetmedin [1.25mg、2.5mg、5mg] カプセル

活性剤：ピモベンダン

CVP 2：

医薬品名：イヌおよびネコ用Fortekor 2.5mg / 5mg錠

活性剤：ベナゼプリル塩酸塩

20

CVP 3：

医薬品名：イヌ用Enalfor 2.5mg [5mg ; 10mg]（エナラプリルマレイン酸塩）錠

活性剤：エナラプリルマレイン酸塩

【0175】

処置および試料採取

この実施例では、様々な心血管剤を投与されたイヌにおいて実施された一期薬物動態試験を説明する。ピモベンダン；ベナゼプリルおよびその活性代謝産物であるベナゼプリラート；エナラプリルおよびその活性代謝産物であるエナラプリラートの濃度を、先に議論された配合剤の投与後数時間内に、試験対象から採取された血漿試料中で測定した。

30

【0176】

イヌは、処置前日7：30位から絶食し、処置は9：30（0日目）または10：00（1日目）に実施し、2分間隔でイヌにI V PまたはR V Pを経口単回投与することになった。処置群1、2、4および6の試験動物は、0日目に1回、そして処置群3、5、7および8は、1日目に1回処置された。処置群1は、0.5%ピモベンダン溶液（I V P 1）を服用した。処置群2は、0.5%ピモベンダン溶液（I V P 2）を服用した。処置群3は、0.5%ベナゼプリルの溶液（I V P 3）を服用した。処置群4は、0.5%ピモベンダンおよび0.5%ベナゼプリルの溶液（I V P 4）を服用した。処置群5は、0.5%ピモベンダンおよび1.0%エナラプリルの溶液（I V P 5）を服用した。処置群6は、ピモベンダンを含むカプセル（CVP 1）を服用した。処置群7は、ベナゼプリル塩酸塩を含む錠剤（CVP 2）を服用した。処置群8は、エナラプリルマレイン酸塩を含む錠剤（CVP 3）を服用した。錠剤またはカプセルを投与された直後に、各イヌに少量の水（5～10mL）をシリンジで与えることで、錠剤を胃に確実に到達させ、「湿っていない」食道内に留まる可能性をなくした。液体配合剤は、1.0mLシリンジを用いて投与した。水は随意に摂取できた。イヌは、処置後3時間、おりに個別に飼育され、その後は1つのおりに3匹の処置群で飼育された。処置後少なくとも4時間は、餌を与えなかった。

40

【0177】

血液試料を処置の2日前、ならびに処置後15分目、30分目、60分目、90分目、

50

2 時間目、3 時間目、4 時間目、8 時間目、12 時間目および 24 時間目に採取した。血液試料（およそ 5 mL）を、新しい滅菌針および偏心ルアシリンジ（eccentric luer syringes）を用いて橈側皮静脈または頸静脈の静脈穿刺によりイヌから採取して、リチウムヘパリンおよびゲルセパレータを含む 1 本の 8 mL Vacuumette（登録商標）に直接注入した。試料を遠心分離し、新しいディスプレイザブルプラスチックピペットを用いて血漿を採取した。

【0178】

血漿中のピモベンダン濃度は、超高速液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析を利用した機器測定に基づく検証された分析法を利用して決定した。試料の調製には、機器測定の前を除蛋白質ステップが含まれた。

10

【0179】

ベナゼプリル、ベナゼプリラート、エナラプリルおよびエナラプリラートを、超高速液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析を利用した機器測定に基づく分析法を利用して決定した。試料を調製するために、固相抽出法を利用して下の検出限界に達成させた。

【0180】

重水素化された内部標準に対する分析物の比率を利用して作成されたマトリックスマッチング法による検量線を、分析物の定量に用いた。検量線の相関係数は、定量の実施あたり 0.99 を超えていた。ピモベンダン、ベナゼプリル、ベナゼプリラート、エナラプリルおよびエナラプリラートの定量下限（LLOQ）は、0.2 ng/mL と決定され、この試験では十分と思われた。

20

【0181】

結果

【表 9】

表 9：ピモベンダン、エナラプリル、エナラプリラート、ベナゼプリル、およびベナゼプリラートの生物学的利用性に関する薬物動態（PK）試験の全体的概要

群	分析物	分類記載	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC0-x (ng·h/mL)	x
群 7	ベナゼプリル	CVP 2	0.58	9.91	5.55	3 h
群 3	ベナゼプリル	IVP 3	0.50	6.04	3.17	3 h
群 4	ベナゼプリル	IVP 4	0.42	24.73	16.94	3 h
群 3	ベナゼプリラート	IVP 3	2.00	31.17	130.04	24 h
群 7	ベナゼプリラート	CVP 2	2.33	11.33	91.67	24 h
群 4	ベナゼプリラート	IVP 4	1.67	24.55	113.99	24 h
群 8	エナラプリル	CVP 3	1.50	25.50	58.01	24 h
群 5	エナラプリル	IVP 5	0.50	11.99	29.25	24 h
群 8	エナラプリラート	CVP 3	3.00	80.37	578.55	24 h
群 5	エナラプリラート	IVP 5	3.67	38.63	328.78	24 h
群 6	ピモベンダン	CVP 1	1.42	8.13	12.66	4 h
群 1	ピモベンダン	IVP 1	0.50	25.40	32.00	4 h
群 2	ピモベンダン	IVP 2	0.83	10.57	21.04	4 h
群 4	ピモベンダン	IVP 4	0.58	14.70	21.58	4 h
群 5	ピモベンダン	IVP 5	0.42	12.73	14.31	4 h

30

40

【0182】

考察

・ピモベンダンの薬物動態（PK）

群 1、2、4、5 および 6 には、ピモベンダンを含む組成物、即ちそれぞれ IVP 1、2、4、5 および CVP 1 を投与した。群 1、2、4、5 および 6 の動物の全てに、

50

0.25 mg/kg の目的用量率でピモベンダンを投与した。

【表 10】

表 10：服用後 24 時間のピモベンダンの薬物動態

群	I V P / C V P	0	0.2 5	0.5	1	1.5	2	3	4	8	12	24
1	I V P 1	0.00	14.56	25.40	14.44	9.57	5.52	2.22	0.94	0.05	0.05	0.05
2	I V P 2	0.00	5.58	9.86	9.08	7.40	5.67	3.55	1.44	0.05	0.05	0.05
6	C V P 1	0.00	4.32	3.76	4.87	4.00	3.28	2.69	1.18	0.05	0.05	0.05
4	I V P 4	0.00	12.24	13.97	8.62	6.38	4.22	2.05	1.12	0.05	0.05	0.05
5	I V P 5	0.00	10.00	11.78	5.71	3.63	2.11	0.85	0.36	0.05	0.05	0.05

10

【表 11】

表 11：ピモベンダン PK 結果の概要

群	分類記載	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	AUC 0-4 h (ng·h/ml)
群 1	I V P 1	0.50	25.40	32.00
群 2	I V P 2	0.83	10.57	21.04
群 4	I V P 4	0.58	14.70	21.58
群 5	I V P 5	0.42	12.73	14.31
群 6	C V P 1	1.42	8.13	12.66

20

【0183】

全ての処置群で、投与後にピモベンダンの生物学的利用性が示された。ピモベンダンおよびプロピレングリコールを含む I V P 1 は、ピモベンダンおよびクエン酸を含む市販の動物医薬品 Vetmedin 固体配合剤よりも高い AUC を示した（図 2）。これらの結果は、先の実施例 2 で議論されたより初期の試験と比較して、Vetmedin に関してより低い AUC を示しており、それはおそらく自然な生物学的多様性によるものであろう。

30

【0184】

同じく I V P 1、即ちピモベンダンおよびプロピレングリコールを含むものが、I V P 2、即ちピモベンダンを含まプロピレングリコールを含まないものよりも大きな AUC を示した。I V P 2 は、PEG 300 およびグリセロールの両方を含み、これらの結果から、プロピレングリコールが、ピモベンダンを可溶化し得てプロピレングリコールと構造的に類似した溶媒、即ち PEG 300 およびグリセロールを含む液体配合剤よりも、経口投与後にピモベンダンの高い生物学的利用性をもたらすのに効果的であることが示唆される（図 3）。

40

【0185】

I V P 4 および 5 は、両者ともピモベンダンと ACE-I の組み合わせを含む。両者とも、治療範囲内で C V P 1 よりも大きな AUC をもたらすことが示される（図 4）。しかし I V P 4 および 5 は、I V P 1 よりも低い AUC を示し、ACE-I の存在がピモベンダンの生物学的利用性に影響を及ぼし得ることが示唆される。しかし先に言及された通り、I V P 4 および 5 の経口投与後測定されたピモベンダンの AUC、Cmax および Tmax は、本明細書に記載された方法による治療での使用に適する。更に他の溶媒、例えば PEG 300 およびグリセロールに比較した、プロピレングリコールの高い有効性は、これらの組み合わせ配合剤において、経口投与後にピモベンダンの所望の血漿濃

50

度をもたらすのに特に有用である。

【 0 1 8 6 】

・エナブラリルの P K

エナブラリルは、 活性剤エナブラリラートの経口的に利用可能なプロドラッグである。エナブラリルおよびエナブラリラートの血漿濃度を測定した。エナブラリラートの濃度は、この A C E - I の投薬量の有効性に関係する。

【表 1 2】

表 1 2 : 服用後 2 4 時間のエナブラリルおよびエナブラリラートの薬物動態

群	I V P / C V P	0	0 . 2 5	0 . 5	1	1 . 5	2	3	4	8	1 2	2 4
5	I V P 5 (エナブラ リル)	0 . 0 0	9 . 9 4	1 1 . 9 9	8 . 7 2	6 . 6 1	4 . 7 6	2 . 5 1	1 . 6 0	0 . 5 3	0 . 2 6	0 . 0 5
8	C V P 3 (エナブラ リル)	0 . 0 0	0 . 6 2	1 0 . 8 9	1 7 . 7 3	1 1 . 8 1	7 . 3 8	7 . 9 8	6 . 3 7	0 . 9 8	0 . 5 7	0 . 1 7
5	I V P 5 (エナブラ リラート)	0 . 0 0	0 . 2 0	1 . 4 5	5 . 3 5	1 8 . 7 1	3 1 . 7 1	3 7 . 5 0	3 7 . 9 7	1 7 . 1 0	9 . 0 5	3 . 1 9
8	C V P 3 (エナブラ リラート)	0 . 0 0	0 . 0 5	0 . 3 8	1 1 . 9 9	2 9 . 3 4	5 0 . 1 5	6 2 . 1 9	7 7 . 0 3	3 7 . 4 3	1 0 . 7 7	4 . 9 2

10

20

【表 1 3】

表 1 3 : エナブラリルの P K 結果の概要

群	分析物	分類記載	T m a x (h)	C m a x (n g / m l)	A U C _{0-x h} (n g · h / m l)	x
群 8	エナブラリル	C V P 3	1 . 5 0	2 5 . 5 0	5 8 . 0 1	2 4 h
群 5	エナブラリル	I V P 5	0 . 5 0	1 1 . 9 9	2 9 . 2 5	2 4 h

30

【表 1 4】

表 1 4 : エナブラリラートの P K 結果の概要

群	分析物	分類記載	T m a x (h)	C m a x (n g / m l)	A U C _{0-x h} (n g · h / m l)	x
群 8	エナブラリレート	C V P 3	3 . 0 0	8 0 . 3 7	5 7 8 . 5 5	2 4 h
群 5	エナブラリレート	I V P 5	3 . 6 7	3 8 . 6 3	3 2 8 . 7 8	2 4 h

【 0 1 8 7 】

図 7 に示された通り、エナブラリルの濃度が低下するにつれ、エナブラリラートの濃度は上昇する。この関係は、エナブラリルからエナブラリレートへのインビボ変換によるものである。

40

【 0 1 8 8 】

これらのデータは、I V P 5 よりも C V P 3 で、投与後にエナブラリラートの A U C が大きくなることを示しているが、I V P 5 の A U C は、0 . 5 m g / k g 用量エナブラリル投与後のエナブラリラートの発表された A U C と一致する。イヌへの 0 . 5 m g / k g エナブラリル投与後のエナブラリラートの発表された A U C は、3 9 3 n g / h / m l (= 2 3 , 5 8 9 n g / 分 / m l) である (例えば、T o u t a i n , P . L . , H . P . L e f e b v r e , a n d V . L a r o u t e . 2 0 0 0 . N e w i n s i g h t s o n e f f e c t o f k i d n e y i n s u f f i c i e n c y o n

50

disposition of angiotensin converting enzyme inhibitors: case of enalapril and benazepril in dogs. J Pharmacol Exp Ther 292:1094-103 参照)。

【0189】

・ベナゼプリルのPK

エナラプリルに関して先に議論された通り、ベナゼプリルは、活性ベナゼプリラートのプロドラッグである。つまりベナゼプリラートの濃度は、各配合剤の効果的ACE-I用量に関係する。

【表15】

表15：服用後24時間のベナゼプリルおよびベナゼプリラートの薬物動態

群	I V P / C V P (分析物)	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	8	12	24
3	I V P 3 (ベナゼプリル)	0.00	4.85	2.00	2.17	0.13	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
4	I V P 4 (ベナゼプリル)	0.00	13.7	22.1	6.11	2.76	0.85	0.33	0.11	0.05	0.05	0.05
7	C V P 2 (ベナゼプリル)	0.00	4.51	6.0	3.33	0.72	0.18	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
3	I V P 3 (ベナゼプリラート)	0.00	1.92	5.87	15.2	24.3	31.2	15.4	8.75	4.10	2.71	1.48
4	I V P 4 (ベナゼプリラート)	0.00	1.09	6.86	16.9	17.4	22.1	9.58	6.36	4.93	2.26	2.36
7	C V P 2 (ベナゼプリラート)	0.00	0.40	2.39	5.55	8.65	9.47	9.68	7.95	4.23	2.65	1.47

【表16】

表16：ベナゼプリルのPK結果の概要

群	分析物	分類記載	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	AUC _{0-xh} (ng·h/ml)	x
群7	ベナゼプリル	CVP2	0.58	9.91	5.55	3h
群3	ベナゼプリル	IVP3	0.50	6.04	3.17	3h
群4	ベナゼプリル	IVP4	0.42	24.73	16.94	3h

【表17】

表17：ベナゼプリラートのPK結果の概要

群	分析物	分類記載	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	AUC _{0-xh} (ng·h/ml)	x
群7	ベナゼプリラート	CVP2	2.33	11.33	91.67	24h
群3	ベナゼプリラート	IVP3	2.00	31.17	130.04	24h
群4	ベナゼプリラート	IVP4	1.67	24.55	113.99	24h

【0190】

図10および11に示された通り、ベナゼプリルがインビボでベナゼプリラートに変換されるにつれ、ベナゼプリラートの濃度は上昇する。

【0191】

IVP 3および4の両方の投与により、CVP 2よりも活性ベナゼプリラートで高いAUCをもたらした。イヌへの0.5mg/kgベナゼプリル投与後のベナゼプリラートの発表されたAUCは、230ng/h/ml (=13.790ng/分/ml)であり、0.25mg/kgの用量では114.9ng/h/mlである(例えば、Toussaint, P.L., H.P. Lefebvre, and V. Laroute. 2000. New insights on effect of kidney insufficiency on disposition of angiotensin converting enzyme inhibitors: case of enalapril and benazepril in dogs. J Pharmacol Exp Ther 292:1094-103参照)。IVP 3および4の両方の結果は、この値と一致している。

10

【0192】

IVP 3は、有効成分としてベナゼプリルのみを含み、IVP 4は、ベナゼプリルおよびピモベンダンを含む。ベナゼプリラートのAUCは、IVP 4よりもIVP 3の方が大きい。IVP 4投与後のベナゼプリル濃度は、最初の3時間ではIVP 3よりも高いCmaxおよびAUCを有し、そのことがIVP 4でのベナゼプリラートのより低いAUCに寄与した可能性がある。

20

【0193】

結論

これらの結果は、ピモベンダンおよびプロピレングリコールを含む液体配合剤が経口投与後にピモベンダンを動物に効果的に投与することを実証している。更にこれらの結果は、IVP 1のCmaxおよびAUCとしてのプロピレングリコールの予測されなかった効能が、プロピレングリコールを含まない同様のIVP 2のそれを大きく上回ることを示している。同じく結果から、ピモベンダンとエナラプリルまたはベナゼプリルのいずれかとの組み合わせ、およびプロピレングリコールを含む液体配合剤が、両方の活性剤の経口的に生物学的利用性のある量をもたらすことも実証される。更にベナゼプリルおよびプロピレングリコールを含む液体配合剤は、経口投与後のイヌにおいて、生物学的利用性のあるベナゼプリラートをもたらす。

30

【0194】

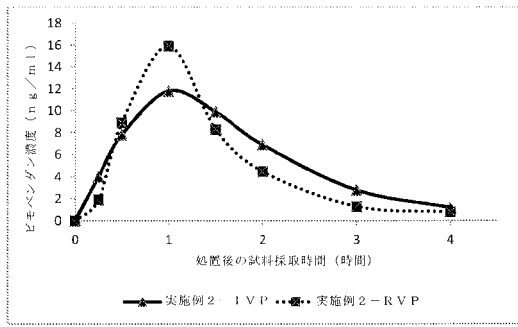
本明細書における先行の技術文書の参照によって、その文書がオーストラリアまたは任意の他国における技術分野の一般的知識の一部を形成することが承認されるわけではないことが、理解されなければならない。

【0195】

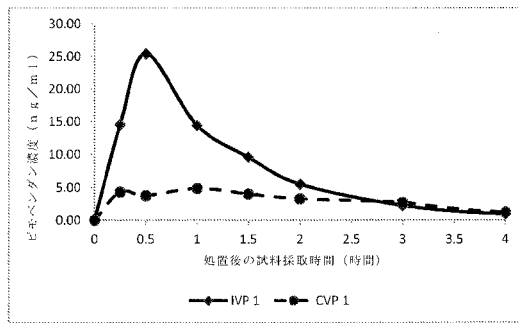
以下の特許請求の範囲および本発明の先の記載において、言語または必然的な関係を表すために必要である場合を除き、単語「含む」または「含んでいる」などの変形は、包括的意味に用いられ、即ち述べられた特色の存在を特定し、本発明の様々な実施形態において更なる特色の存在または追加を排除しないように用いられる。

40

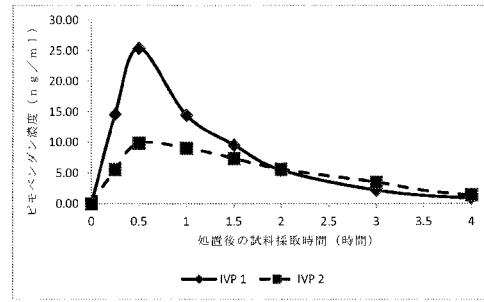
【図 1】



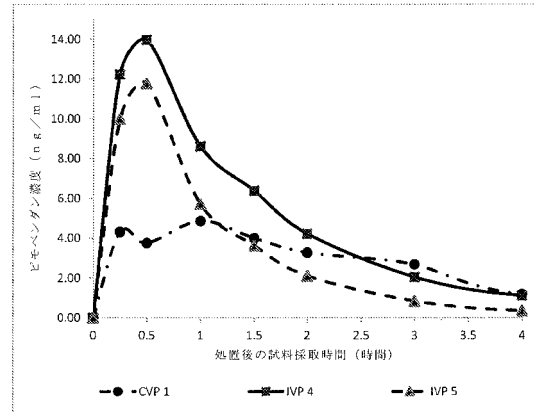
【図 2】



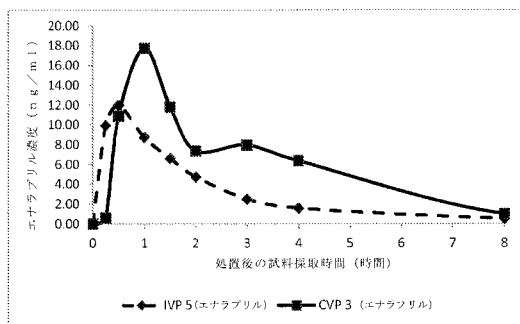
【図 3】



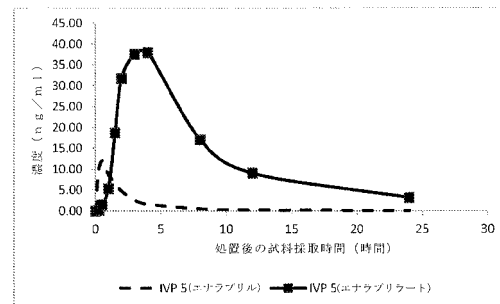
【図 4】



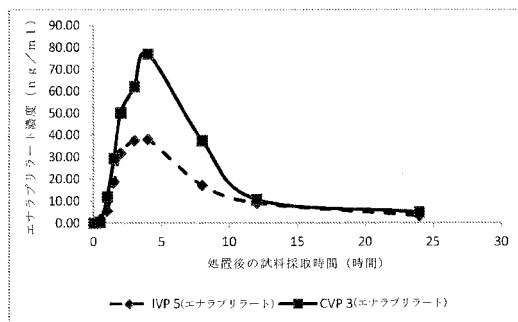
【図 5】



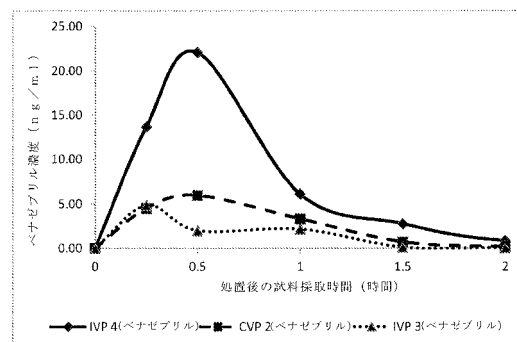
【図 7】



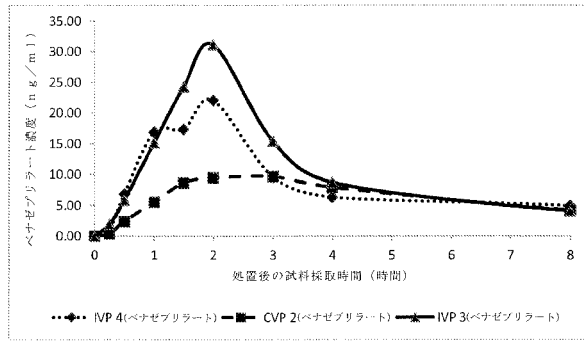
【図 6】



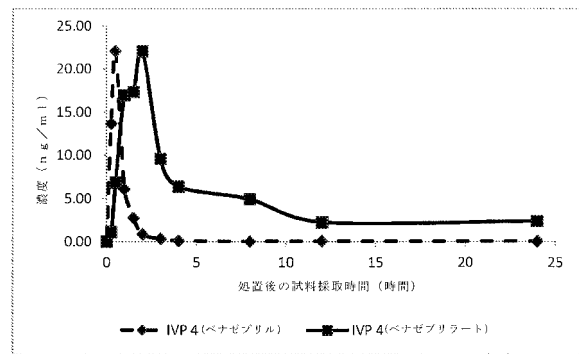
【図 8】



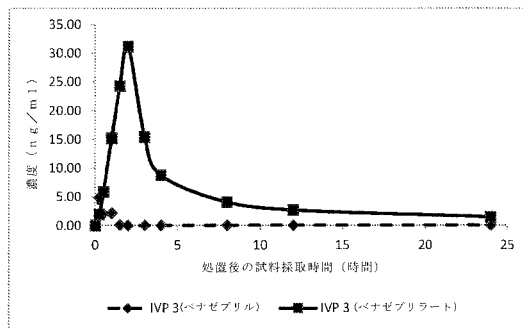
【図 9】



【図 11】



【図 10】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2013/000522
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 47/10 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01) A61K 31/401 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)		
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)		
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)		
Databases Consulted: WPI, EPODOC, MEDLINE Search Terms: inolidator, substituted benzimidazole, pimobendan, thiabendazole, fuberidazole, oxibendazole, parabendazole, angiotensin converting enzyme inhibitor, ACE inhibitor, enalapril, benazapril, alacepril, captopril, cilazapril, celapril, fosinopril, imidapril, perindopril, propylene glycol, liquid, solution, emulsion, suspension, fluid, and like terms.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ 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 "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 22 July 2013		Date of mailing of the international search report 22 July 2013
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999		Authorised officer Safiea Khan AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262832521

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2013/000522

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

See Supplemental Box for Details

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority **did not** invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2013/000522
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/0128239 A1 (HAYES, et al.) 07 June 2007 Abstract, [0003], [0008], [0014], Examples 2-4 at [0030], [0011], [0028], [0013], [0017], [0029]-[0031], [002]-[0022]	1, 2, 5, 6, 9-14, 16-41, 43
X	US 2009/0048322 A1 (CHOW et al.) 19 February 2009 Abstract, [0100], [0135]-[0137], [0034]-[0035], [0049], [0053], [0052], [0101], [0051], [0099], [0121]-[0122]	1, 2, 5, 6, 9-14, 16-41, 43
X	AU 2010/201490 A1 (JUROY Pty Ltd) 11 April 2010 Abstract, Page 8, Page 10 lines 25-27, page 13, claims, Trial 1 at adjoining paragraphs of pages 13-14, page 12 lines 5-21, page 11 lines 26-29	1, 2, 5, 6, 9-14, 16-41, 43
A	HAAGSTROM J, et al. 'Effect of Pimobendan or Benazapril Hydrochloride on Survival Times in Dogs with Congestive Heart Failure Caused by Naturally Occurring Myxomatous Mitral Valve Disease: The Quest Study,' J Vet Intern Med, (2008) Vol 22, pp 1124-1135. Whole document, particularly: Abstract, page 1125 column 1	1-43
A	DEI CAS, L, et al. 'Clinical Pharmacology of Inodilators,' Journal of Cardiovascular Pharmacology (1989) Vol 14 (Suppl 8), pp S60-S71. Whole document, particularly: Summary, page S61	1-43
A	US 2006/0099230 A1 (CHIANG) 11 May 2006 Whole document, in particular: Abstract, Examples at [0029]-[0062]	1-43
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/AU2013/000522
Supplemental Box	
Continuation of: Box III This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. This Authority has found that there are different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups: • Invention 1: Claim 1 (in part), 2, 5-6 (in part), 9-14 (in part), 16-41(in part), and 43 (in part) are directed to a formulation, method of using and kit comprising a liquid formulation comprising an effective amount of an inodilator and propylene glycol. The feature of a liquid formulation of an inodilator and propylene glycol is specific to this group of claims. • Invention 2: Claim 1 (in part), 3, 4, 5-6(in part), 7, 8, 9-14 (in part), 15, 16-41 (in part), 42 and 43 (in part) are directed to a formulation, method of using, and kit comprising a liquid formulation comprising an effective amount of an angiotensin converting enzyme inhibitor and propylene glycol, or a liquid formulation comprising propylene glycol and both an ACE inhibitor and an inodilator. The feature of a liquid formulation of an angiotensin converting enzyme inhibitor and propylene glycol is specific to this group of claims. PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art. When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention. In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. The only feature common to all of the claimed inventions and which provides a technical relationship among them is a liquid formulation comprising propylene glycol and an inodilator. However this feature does not make a contribution over the prior art because it is disclosed in: D1: US 2007/0128239 A1 (at [0012], Examples 2-4 at [0030]). Therefore in the light of this document this common feature cannot be a special technical feature. Therefore there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are consequently not satisfied <i>a posteriori</i>. However, since all fees were paid, the search and opinion has not been restricted and the International Searching Authority has provided a search and opinion on all claimed inventions. Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2013/000522	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
US 2007/0128239 A1	07 Jun 2007	AU 2006322120 A1	14 Jun 2007
		AU 2006322120 B2	26 Jul 2012
		BR PI0619620 A2	04 Oct 2011
		CA 2630458 A1	14 Jun 2007
		EP 1957040 A2	20 Aug 2008
		JP 2009518400 A	07 May 2009
		KR 20080073700 A	11 Aug 2008
		NZ 567991 A	30 Jul 2010
		TW 200800293 A	01 Jan 2008
		US 2007128239 A1	07 Jun 2007
		US 7687471 B2	30 Mar 2010
		WO 2007067470 A2	14 Jun 2007
		ZA 200804915 A	25 Aug 2010
US 2009/0048322 A1	19 Feb 2009	EP 2310009 A2	20 Apr 2011
		US 2005038096 A1	17 Feb 2005
		US 7419996 B2	02 Sep 2008
		US 2008293796 A1	27 Nov 2008
		US 2009048322 A1	19 Feb 2009
		US 2010310611 A1	09 Dec 2010
		WO 2005018623 A2	03 Mar 2005
AU 2010/201490 A1	11 Apr 2010	WO 2010011289 A2	28 Jan 2010
		NZ 584629 A	24 Dec 2010
US 2006/0099230 A1	11 May 2006	US 2006099230 A1	11 May 2006
		WO 2006052461 A2	18 May 2006
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			

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	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/06	(2006.01)	A 6 1 K	47/06
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/22
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/04
			A 6 1 P	9/12

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), 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, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72) 発明者 ボヴァ, ニコラス
オーストラリア国, ニュー サウス ウェールズ 2 2 2 9, キャリングバー, 3 0 4 - 3 1 8
ザ キングスウェイ, スイート 1

(72) 発明者 ペイジ, スティーブン
オーストラリア国, ニュー サウス ウェールズ 2 0 4 2, ニュータウン, 5 5 キャンベル
ストリート

(72) 発明者 ピッピア, ジュゼッペ
オーストラリア国, ニュー サウス ウェールズ 2 0 6 7, チャツウッド ウェスト, 1 2 6
グレビル ストリート, レベル 3, スイート 3 . 5 0 1

F ターム(参考) 4C076 DD08 DD09 DD38 DD46 DD61 EE16 EE23 FF15 FF36
4C084 AA02 AA03 AA17 AA20 BA01 BA14 BA23 DC40 MA16 MA52
NA03 ZA36 ZA37 ZA42 ZC20 ZC61
4C086 AA01 AA02 AA10 BC41 DA20 GA07