

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成24年6月7日(2012.6.7)

【公表番号】特表2011-518155(P2011-518155A)

【公表日】平成23年6月23日(2011.6.23)

【年通号数】公開・登録公報2011-025

【出願番号】特願2011-505027(P2011-505027)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)
A 6 1 K	31/517	(2006.01)
A 6 1 K	31/472	(2006.01)
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/502	(2006.01)
A 6 1 K	31/381	(2006.01)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/06	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/72	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	11/08	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/08	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/10	(2006.01)
A 6 1 P	17/14	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/14	(2006.01)
A 6 1 P	27/04	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/4725
A 6 1 K	31/517
A 6 1 K	31/472
A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/496

A 6 1 K	31/502
A 6 1 K	31/381
A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	47/06
A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	9/72
A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/08
A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	17/08
A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	17/10
A 6 1 P	17/14
A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	27/14
A 6 1 P	27/04
A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	43/00
	1 0 1
	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成24年4月12日(2012.4.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

LFA-1アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、エアゾール噴射剤とを含み、前記LFA-1アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約2mL/分/kgを超える全身クリアランス速度を有する医薬製剤。

【請求項2】

前記LFA-1アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約30分以内に、約1μMを超える局所組織濃度を達成する、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項3】

前記LFA-1アンタゴニストの前記局所組織濃度が、被験体に投与された場合に少なくとも約8時間は約10nMを超える濃度で維持される、請求項2に記載の医薬製剤。

【請求項4】

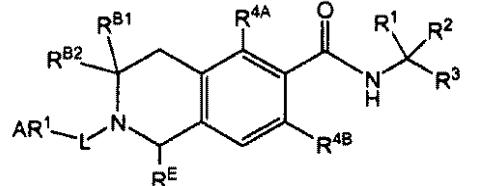
前記LFA-1アンタゴニストが、直接競合アンタゴニストである、請求項1に記載の

医薬製剤。

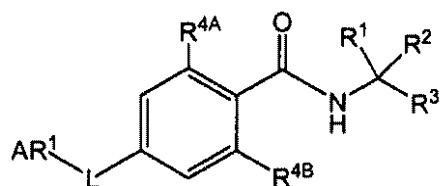
【請求項 5】

前記 LFA-1 アンタゴニストが、下記の構造を有する式 I または II の化合物および / または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを含む、請求項 1 に記載の医薬製剤

【化 1 3】



(I)



(II)

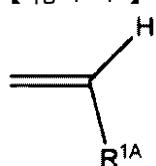
[式中、R¹ および R² は、それぞれ独立に、水素、アミノ酸側鎖、- (C_H₂)_mOH、- (C_H₂)_mアリール、- (C_H₂)_mヘテロアリール(ここで、m は 0 ~ 6 である)、- CH (R^{1A}) (OR^{1B})、- CH (R^{1A}) (NHR^{1B})、U-T-Q、または U-T-Q で場合により置換されている脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族もしくはヘテロ脂環式部分であり、

U は、存在しないか、- O -、- S (O) _{0 ~ 2} -、- SO₂N (R^{1A})、- N (R^{1A}) -、- N (R^{1A}) C (= O) -、- N (R^{1A}) C (= O) - O -、- N (R^{1A}) C (= O) - N (R^{1B}) -、- N (R^{1A}) - SO₂ -、- C (= O) -、- C (= O) - O -、- O - C (= O) -、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、- C (= O) - N (R^{1A}) -、- OC (= O) N (R^{1A}) -、- C (= N - R^{1E}) -、- C (= N - R^{1E}) - O -、- C (= N - R^{1E}) - N (R^{1A}) -、- O - C (= N - R^{1E}) - N (R^{1A}) -、- N (R^{1A}) C (= N - R^{1E}) - N (R^{1B}) -、- P (= O) (OR^{1A}) - O - または - P (= O) (R^{1A}) - O - であり；

T は、存在しないか、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり；

Q は、水素、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、- OR^{1B}；- SR^{1B}；- N (R^{1B})₂、- NH C (= O) OR^{1B}、- NH C (= O) N (R^{1B})₂、- NH C (= O) R^{1B}、- NH SO₂ R^{1B}、NH SO₂ N (R^{1B})₂、- NH SO₂ NH C (= O) OR^{1B}、- NH C (= O) NH SO₂ R^{1B}、- C (= O) NH C (= O) OR^{1B}、C (= O) NH C (= O) R^{1B}、- C (= O) NH SO₂ R^{1B}、- C (= O) NH SO₂ N (R^{1B})₂、C (= S) N (R^{1B})₂、- SO₂ R^{1B}、- SO₂ OR^{1B}、- SO₂ N (R^{1B})₂、- SO₂ NH C (= O) OR^{1B}、- OC (= O) - N (R^{1B})₂、- OC (= O) R^{1B}、- OC (= O) NH C (= O) R^{1B}、- OC (= O) NH SO₂ R^{1B}、- OSO₂ R^{1B} または脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、または R¹ および R² は一緒になって、脂環式または複素環式部分である、または一緒に、

【化 1 4】



であり、

R^{1A} および R^{1B} の各々の出現は独立に、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部

分、-C(=O)R^{1C}、または-C(=O)NR^{1C}R^{1D}であり；ここで、R^{1C}およびR^{1D}の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり；R^{1E}は、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分、-CN、-OR^{1C}、-NR^{1C}R^{1D}または-SO₂R^{1C}であり；

R³は、-C(=O)OR^{3A}、-C(=O)H、-CH₂OR^{3A}、-CH₂OC(=O)-アルキル、-C(=O)NH(R^{3A})、-CH₂X⁰であり；R^{3A}の各々の出現は独立に、水素、保護基、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール、ヘテロアルキルヘテロアリール部分であるか、または薬学的に許容される塩もしくはエステルであるか、またはR^{3A}は、R¹およびR²と一緒にになって、複素環式部分を形成し；ここで、X⁰は、F、BrまたはIから選択されるハロゲンであり；

R^{4A}およびR^{4B}は独立に、F、Cl、BrまたはIから選択されるハロゲンであり；R^{B1}、R^{B2}およびR^Eは独立に、水素または置換もしくは非置換低級アルキルであり；

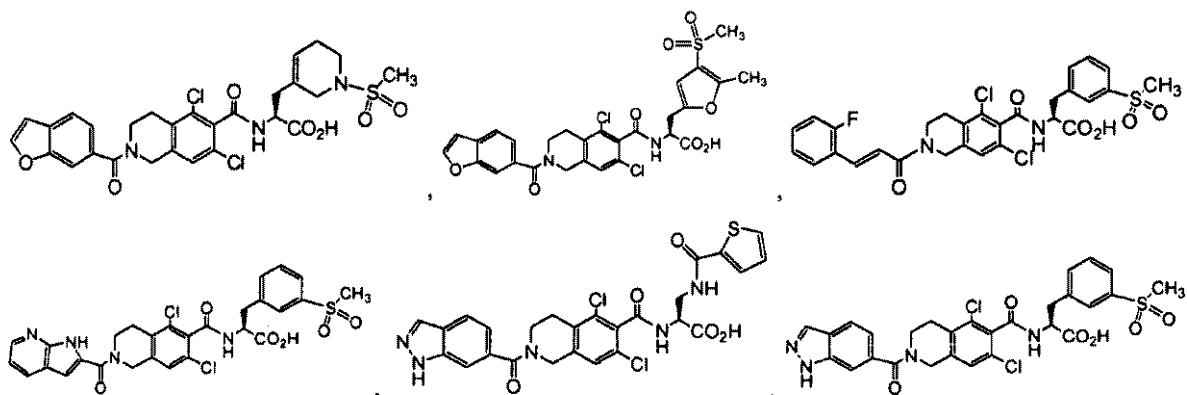
AR¹は、単環式または多環式アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、脂環式または複素環式部分であり；

Lは、存在しないか、またはV-W-X-Y-Zであり、ここで、V、W、X、YおよびZの各々の出現は独立に、存在しないか、C=O、NR^{L1}、-O-、-C(R^{L1})=、=C(R^{L1})-、-C(R^{L1})(R^{L2})、C(=N-OR^{L1})、C(=NR^{L1})、-N=、S(O)_{0~2}；置換もしくは非置換C_{1~6}アルケニリデンまたはC_{2~6}アルケニリデン鎖であり、ここで、2個までの非隣接メチレン単位は独立に、場合により-C(=O)-、-CO₂-、-C(=O)C(=O)-、-C(C=O)NR^{L3}-、-OC(=O)-、-OC(=O)NR^{L3}-、-NR^{L3}NR^{L4}-、-NR^{L3}NR^{L4}C(=O)-、-NR^{L3}C(=O)-、NR^{L3}CO₂-、NR^{L3}C(=O)NR^{L4}-、-S(=O)-、-SO₂-、-NR^{L3}SO₂-、-SO₂NR^{L3}、-NR^{L3}SO₂NR^{L4}、-O-、-S-または-NR^{L3}-により置き換えられており；R^{L3}およびR^{L4}の各々の出現は独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシリル；または脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分であり；R^{L1}およびR^{L2}の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、アミノ、保護アミノ、チオ、保護チオ、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、カルボキシ、カルボキシアルキル、ホルミル、ホルミルオキシ、アジド、ニトロ、ウレイド、チオウレイド、チオシアナト、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、スルホニアミド、ベンズアミド、トシリルまたは脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であるか、またはR^{L1}およびR^{L2}の1つまたは複数の出現は、一緒にになって、またはV、W、X、YまたはZの1つと一緒にになって、脂環式または複素環式部分を形成しているか、またはアリールまたはヘテロアリール部分を形成している】。

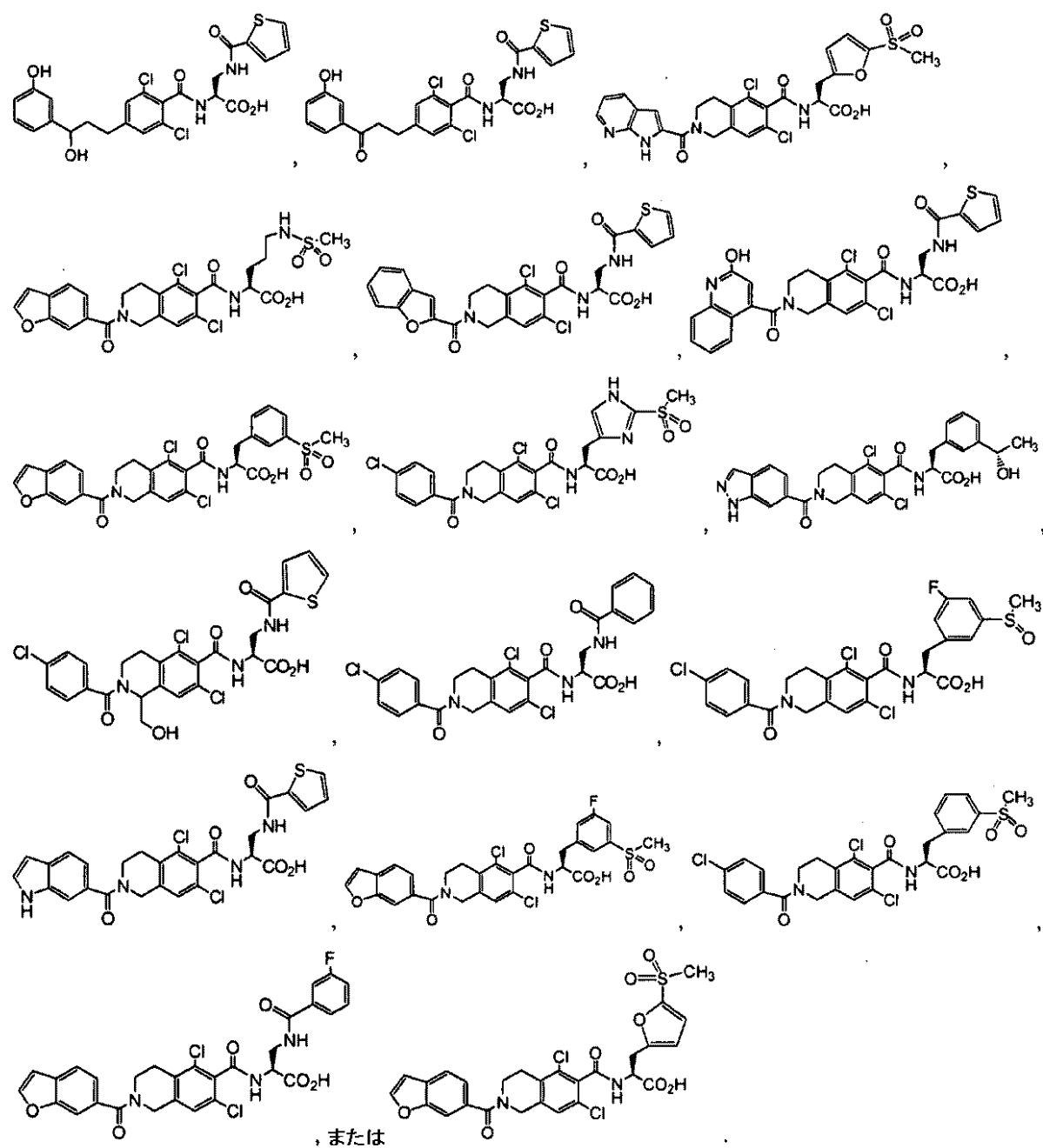
【請求項6】

前記LFA-1アンタゴニストが下記式のうちの1つを有する、請求項5に記載の医薬製剤。

【化 1 5 】



【化 1 6】



【請求項 7】

前記 L F A - 1 アンタゴニストがナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛またはカルシウム塩である、請求項 5 または 6 に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、T - 細胞と I C A M - 1 との結合を、約 1 0 0 n M の濃度で約 5 0 % 以上阻害する、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 9】

前記噴射剤が、フルオロカーボン、アルカンガス、気体エーテル、ハロゲン化物含有ガス、希ガス、圧縮空気、不活性ガス、乾燥空気、通常の空気または泡である、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 10】

前記フルオロクロロカーボンが、トリクロロ - モノフルオロメタン (F 1 1)、ジクロロジフルオロメタン (F 1 2)、モノクロロトリフルオロメタン (F 1 3)、ジクロロ - モノフルオロメタン (F 2 1)、モノクロロジフルオロメタン (F 2 2)、モノクロロモノフルオロメタン (F 3 1)、1 , 1 , 2 - トリクロロ - 1 , 2 , 2 - トリフルオロエタン (F 1 1 3)、1 , 2 - ジクロロ - 1 , 1 , 2 , 2 - ペンタフルオロエタン (F 1 1 5)、2 , 2 - ジクロロ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロエタン (F 1 2 3)、1 , 2 - ジクロロ - 1 , 1 , 2 - トリフルオロエタン (F 1 2 3 a)、2 - クロロ - 1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエタン (F 1 2 4 a)、1 , 2 - ジフルオロエタン (F 1 3 2 b)、1 - クロロ - 1 , 2 , 2 - トリフルオロエタン (F 1 3 3)、2 - クロロ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロエタン (F 1 3 3 a)、1 , 1 - ジクロロ - 1 - フルオロエタン (F 1 4 1 b)または 1 - クロロ - 1 , 1 - ジフルオロエタン (F 1 4 2 b)である、請求項 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

前記アルカンが、プロパン、ブタン、イソブタン、オクタフルオロプロパン (F 2 1 8)、ジフルオロメタン (H F A 3 2)、ペンタフルオロエタン (H F A 1 2 5)、1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエタン (H F A 1 3 4)、1 , 1 , 1 , 2 - テトラフルオロエタン (H F A 1 3 4 a)、1 , 1 , 2 - トリフルオロエタン (H F A 1 4 3)、1 , 1 , 1 - トリフルオロエタン (H F A 1 4 3 a)、ジフルオロエタン (H F A 1 5 2 a)または 1 , 1 , 1 , 2 , 3 , 3 , 3 - ヘプタフルオロプロパン (H F A 2 2 7)である、請求項 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 12】

前記噴射剤が、0 . 1 重量 % から 5 0 重量 % の範囲の割合で存在する、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 13】

前記医薬製剤が、4 . 5 から 7 . 5 の範囲の pH を有する、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 14】

賦形剤をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 15】

前記賦形剤が、水、緩衝水溶液、界面活性剤、揮発性液体、デンプン、ポリオール、造粒剤、微晶性セルロース、希釈剤、滑沢剤、酸、塩基、塩、乳剤、油、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、滅菌溶液、錯化剤または崩壊剤である、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 16】

前記界面活性剤が、オレイン酸、塩化セチルピリジニウム、大豆レシチン、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン - エチレンジアミンプロックコポリマー、ポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンプロックコポリマーまたはヒマシ油エトキシレートである、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 17】

前記揮発性液体が、エタノール、メタノール、イソプロパノールまたはその混合物である請求項15に記載の医薬製剤。

【請求項 18】

局所浸透増強剤をさらに含む、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 19】

前記局所浸透増強剤が、スルホキシド、エーテル、界面活性剤、アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、ポリオール、アミド、テルペン、アルカノンまたは有機酸である、請求項18に記載の医薬製剤。

【請求項 20】

前記医薬製剤の中央粒径が約1.0から約5.0 μm である、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 21】

少なくとも1種の追加的な治療剤をさらに含む、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 22】

前記追加的な治療剤が、抗酸化剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗脈管形成剤、抗アポトーシス剤、血管内皮成長因子阻害剤、抗ウイルス剤、カルシニューリン阻害剤、コルチコステロイドまたは免疫調節剤である、請求項21に記載の医薬製剤。

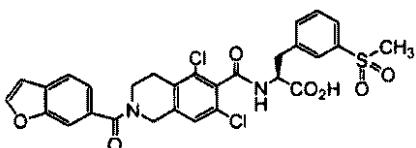
【請求項 23】

前記医薬製剤が、メチルパラベン約0.4%w/w；プロピルパラベン約0.02%w/w；および前記LFA-1アンタゴニスト約0.1%から約10%w/wを含む水溶液である、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 24】

前記LFA-1アンタゴニストが、下記式を有する化合物である、請求項6に記載の医薬製剤。

【化17】



【請求項 25】

前記LFA-1アンタゴニストが、請求項24に記載の化合物の形態A、形態B、形態C、形態D、形態E、非晶質形態またはこれらの組合せのいずれかである、請求項24に記載の医薬製剤。

【請求項 26】

前記LFA-1アンタゴニストが、請求項24に記載の化合物の形態Aである、請求項25に記載の医薬製剤。

【請求項 27】

請求項1に記載の医薬製剤を含有する密閉コンテナを含むエアゾールデバイス。

【請求項 28】

前記デバイスが定量噴霧吸入器である、請求項27に記載のエアゾールデバイス。

【請求項 29】

前記デバイスがネブライザーである、請求項27に記載のエアゾールデバイス。

【請求項 30】

請求項1に記載の医薬製剤を含有するバイアル。

【請求項 31】

請求項30に記載のバイアルを含有する定量噴霧吸入器。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 0 7 】

一態様では、LFA-1アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエヌテルと、エアゾール噴射剤とを含み、ここで、前記LFA-1アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約2mL/分/kgを超える全身クリアランス速度を有する医薬製剤を提供する。一実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体に投与された場合に約30分以内に約1μMを超える局所組織濃度に達する。一実施形態では、LFA-1アンタゴニストの局所組織濃度は、被験体に投与された場合に、少なくとも約8時間は、約10nMを超える濃度で維持される。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

LFA-1アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、エアゾール噴射剤とを含み、前記LFA-1アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約2mL/分/kgを超える全身クリアランス速度を有する医薬製剤。

(項目2)

前記 LFA-1 アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約 30 分以内に、約 1 μM を超える局所組織濃度を達成する、項目 1 に記載の製剤。

(項目3)

前記 LFA - 1 アンタゴニストの前記局所組織濃度が、被験体に投与された場合に少なくとも約 8 時間は約 10 nM を超える濃度で維持される、項目 2 に記載の製剤。

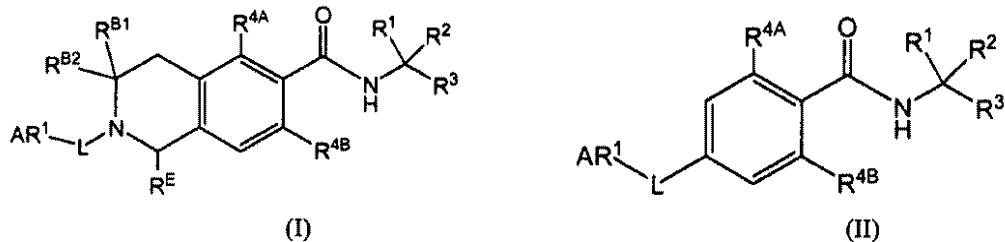
(項目4)

前記 LFA - 1 アンタゴニストが、直接競合アンタゴニストである、項目 1 に記載の製剤。

(項目5)

前記 LFA-1 アンタゴニストが、下記の構造を有する式 I または II の化合物および / または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを含む、項目 1 に記載の製剤：

【化 1 3】



[式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素、アミノ酸側鎖、-(CH₂)_mOH、-(CH₂)_mアリール、-(CH₂)_mヘテロアリール(ここで、mは0~6である)、-CH(R^{1A})(OR^{1B})、-CH(R^{1A})(NHR^{1B})、U-T-Q、またはU-T-Qで場合により置換されている脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族もしくはヘテロ脂環式部分であり。]

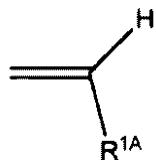
Uは、存在しないか、-O-、-S(O)_{0~2}-、-SO₂N(R^{1A})、-N(R^{1A}) -、-N(R^{1A})C(=O)-、-N(R^{1A})C(=O)-O-、-N(R^{1A})C(=O)-N(R^{1B})-、-N(R^{1A})-SO₂-、-C(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、-C(=O)-N(R^{1A})-、-OC(=O)N(R^{1A})-、-C(=N-R^{1E})-、-C(=N-R^{1E})-O-、-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-、-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-、-O-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-

R^{1E}) -、-N(R^{1A})C(=N-R^{1E}) -O-、-N(R^{1A})C(=N-R^{1E}) -N(R^{1B}) -、-P(=O)(OR^{1A}) -O- または -P(=O)(R^{1A}) -O- であり；

Tは、存在しないか、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり；

Qは、水素、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、-OR^{1B}；-SR^{1B}；-N(R^{1B})₂、-NHC(=O)OR^{1B}、-NHC(=O)N(R^{1B})₂、-NHC(=O)R^{1B}、-NHSO₂R^{1B}、NHSO₂N(R^{1B})₂、-NHSO₂NHC(=O)OR^{1B}、-NHC(=O)NHSO₂R^{1B}、-C(=O)NHC(=O)OR^{1B}、C(=O)NHC(=O)R^{1B}、-C(=O)NHC(=O)N(R^{1B})₂、-C(=O)NHSO₂R^{1B}、-C(=O)NHSO₂N(R^{1B})₂、C(=S)N(R^{1B})₂、-SO₂R^{1B}、-SO₂OR^{1B}、-SO₂N(R^{1B})₂、-SO₂-NHC(=O)OR^{1B}、-OC(=O)-N(R^{1B})₂、-OC(=O)R^{1B}、-OC(=O)NHC(=O)R^{1B}、-OC(=O)NHSO₂R^{1B}、-OSO₂R^{1B} または脂肪族 ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、またはR¹およびR²は一緒になって、脂環式または複素環式部分である、または一緒に、

【化14】



であり、

R^{1A} および R^{1B} の各々の出現は独立に、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分、-C(=O)R^{1C}、または-C(=O)NR^{1C}R^{1D} であり；ここで、 R^{1C} および R^{1D} の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり； R^{1E} は、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分、-CN、-OR^{1C}、-N(R^{1C})R^{1D} または-SO₂R^{1C} であり；

R^{3A} は、-C(=O)OR^{3A}、-C(=O)H、-CH₂OR^{3A}、-CH₂OC(=O)-アルキル、-C(=O)NH(R^{3A})、-CH₂X⁰ であり； R^{3A} の各々の出現は独立に、水素、保護基、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール、ヘテロアルキルヘテロアリール部分であるか、または薬学的に許容される塩もしくはエステルであるか、または R^{3A} は、 R^1 および R^2 と一緒にになって、複素環式部分を形成し；ここで、 X^0 は、F、Br または I から選択されるハロゲンであり；

R^{4A} および R^{4B} は独立に、F、Cl、Br または I から選択されるハロゲンであり； R^{B1} 、 R^{B2} および R^E は独立に、水素または置換もしくは非置換低級アルキルであり；

$A R^1$ は、単環式または多環式アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、脂環式または複素環式部分であり；

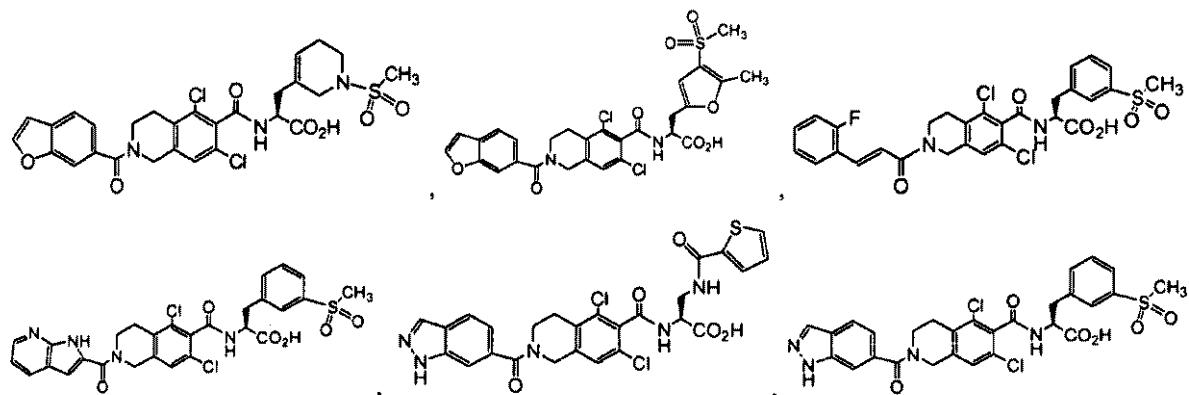
Lは、存在しないか、またはV-W-X-Y-Zであり、ここで、V、W、X、YおよびZの各々の出現は独立に、存在しないか、C=O、NR^{L1}、-O-、-C(R^{L1})=、=C(R^{L1})-、-C(R^{L1})(R^{L2})、C(=N-OR^{L1})、C(=NR^{L1})、-N=、S(O)_{0~2}；置換もしくは非置換C_{1~6}アルケニリデンまたはC_{2~6}アルケニリデン鎖であり、ここで、2個までの非隣接メチレン単位は独立に、場合により-C(=O)-、-CO₂-、-C(=O)C(=O)-、-C(C=O)NR^L

³ - 、 - O C (= O) - 、 - O C (= O) N R ^L ³ - 、 - N R ^L ³ N R ^L ⁴ - 、 - N R ^L ³ N R ^L ⁴ C (= O) - 、 - N R ^L ³ C (= O) - 、 N R ^L ³ C O ₂ - 、 N R ^L ³ C (= O) N R ^L ⁴ - 、 - S (= O) - 、 - S O ₂ - 、 - N R ^L ³ S O ₂ - 、 - S O ₂ N R ^L ³ 、 - N R ^L ³ S O ₂ N R ^L ⁴ 、 - O - 、 - S - または - N R ^L ³ - により置き換えられており； R ^L ³ および R ^L ⁴ の各々の出現は独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシル；または脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分であり； R ^L ¹ および R ^L ² の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、アミノ、保護アミノ、チオ、保護チオ、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、カルボキシ、カルボキシアルキル、ホルミル、ホルミルオキシ、アジド、ニトロ、ウレイド、チオウレイド、チオシアナト、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、スルホニアミド、ベンズアミド、トシリルまたは脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であるか、または R ^L ¹ および R ^L ² の 1 つまたは複数の出現は、一緒になって、または V 、 W 、 X 、 Y または Z のいずれかと一緒にになって、脂環式または複素環式部分を形成しているか、またはアリールまたはヘテロアリール部分を形成している] 。

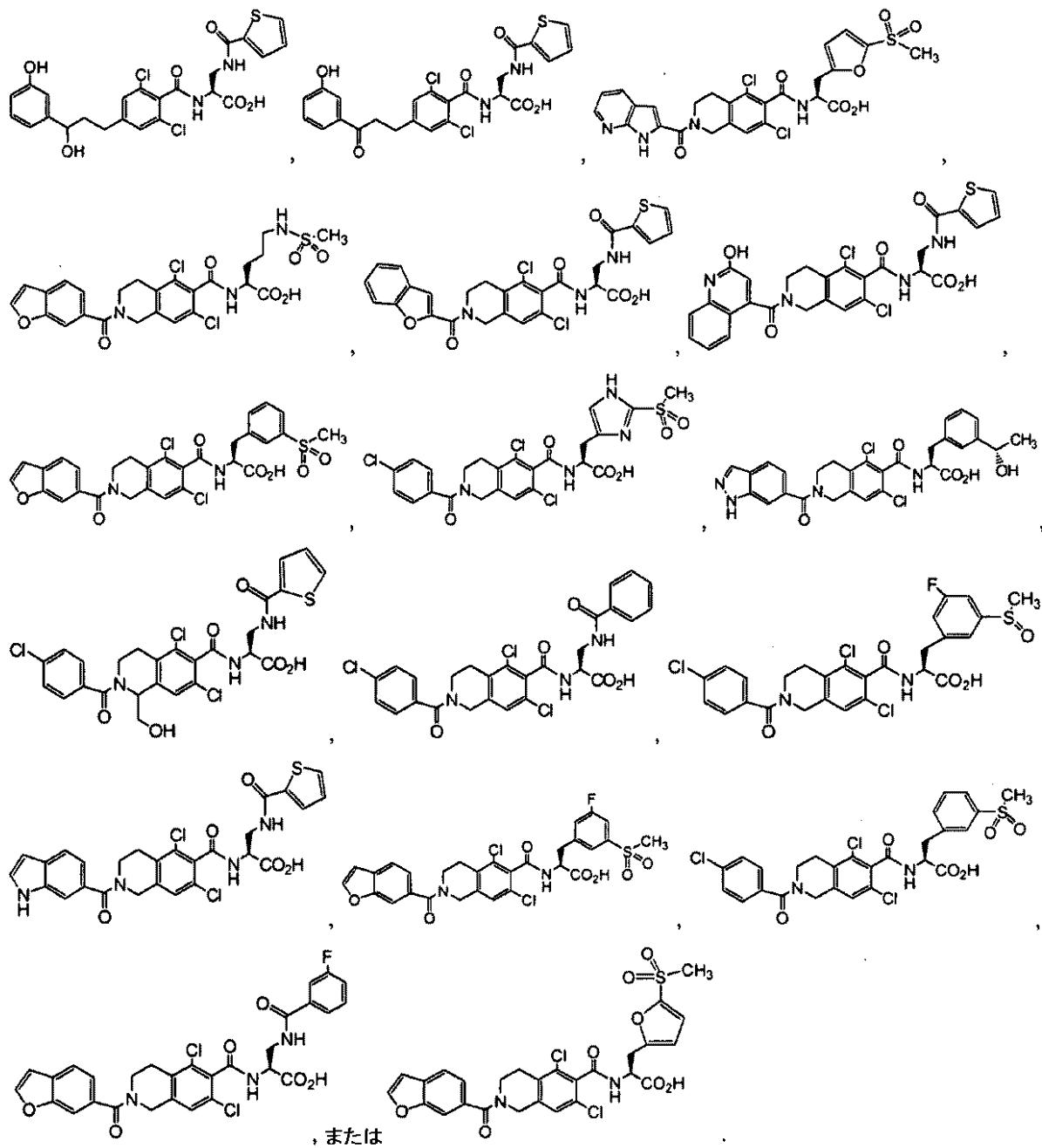
(項目6)

前記 L F A - 1 アンタゴニストが下記式の 1 つを有する、項目 5 に記載の製剤。

【化 1 5 】



【化 1 6】



(項目7)

前記 LFA-1 アンタゴニストがナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛またはカルシウム塩である、項目 5 または 6 に記載の製剤。

(項目 8)

前記 LFA - 1 アンタゴニストが、T - 細胞と ICAM - 1 との結合を、約 100 nM の濃度で約 50 % 以上阻害する、項目 1 に記載の製剤。

(項目 9)

前記噴射剤が、フルオロカーボン、アルカンガス、気体エーテル、ハロゲン化物含有ガス、希ガス、圧縮空気、不活性ガス、乾燥空気、通常の空気または泡である、項目1に記載の製剤。

（項目10）

前記フルオロクロロカーボンガストリクロロ-モノフルオロメタン(E111)、ジクロロ

ロジフルオロメタン (F 1 2) 、モノクロロトリフルオロメタン (F 1 3) 、ジクロロ-モノフルオロメタン (F 2 1) 、モノクロロジフルオロメタン (F 2 2) 、モノクロロモノフルオロメタン (F 3 1) 、1, 1, 2-トリクロロ-1, 2, 2-トリフルオロエタン (F 1 1 3) 、1, 2-ジクロロ-1, 1, 2, 2-テトラフルオロエタン (F 1 1 4) 、1-クロロ-1, 1, 2, 2-ペンタフルオロエタン (F 1 1 5) 、2, 2-ジクロロ-1, 1, 1-トリフルオロエタン (F 1 2 3) 、1, 2-ジクロロ-1, 1, 2-トリフルオロエタン (F 1 2 3 a) 、2-クロロ-1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン (F 1 2 4) 、2-クロロ-1, 1, 2, 2-テトラフルオロエタン (F 1 2 4 a) 、1, 2-ジクロロ-1, 1-ジフルオロエタン (1 3 2 b) 、1-クロロ-1, 2, 2-トリフルオロエタン (F 1 3 3) 、2-クロロ-1, 1, 1-トリフルオロエタン (F 1 3 3 a) 、1, 1-ジクロロ-1-フルオロエタン (F 1 4 1 b) または1-クロロ-1, 1-ジフルオロエタン (F 1 4 2 b) である、項目 9 に記載の製剤。

(項目 1 1)

前記アルカンが、プロパン、ブタン、イソブタン、オクタフルオロプロパン (F 2 1 8) 、ジフルオロメタン (HFA 3 2) 、ペントフルオロエタン (HFA 1 2 5) 、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエタン (HFA 1 3 4) 、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン (HFA 1 3 4 a) 、1, 1, 2-トリフルオロエタン (HFA 1 4 3) 、1, 1, 1-トリフルオロエタン (HFA 1 4 3 a) 、ジフルオロエタン (HFA 1 5 2 a) または1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン (HFA 2 2 7) である、項目 9 に記載の製剤。

(項目 1 2)

前記噴射剤が、0.1 重量 % から 50 重量 % の範囲の割合で存在する、項目 1 に記載の製剤。

(項目 1 3)

前記製剤が、4.5 から 7.5 の範囲の pH を有する、項目 1 に記載の製剤。

(項目 1 4)

賦形剤をさらに含む、項目 1 に記載の製剤。

(項目 1 5)

前記賦形剤が、水、緩衝水溶液、界面活性剤、揮発性液体、デンプン、ポリオール、造粒剤、微晶性セルロース、希釈剤、滑沢剤、酸、塩基、塩、乳剤、油、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、滅菌溶液、錯化剤または崩壊剤である、項目 1 に記載の製剤。

(項目 1 6)

前記界面活性剤が、オレイン酸、塩化セチルピリジニウム、大豆レシチン、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン-エチレンジアミンプロックコポリマー、ポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンプロックコポリマーまたはヒマシ油エトキシレートである、項目 1 5 に記載の製剤。

(項目 1 7)

前記揮発性液体が、エタノール、メタノール、イソプロパノールまたはその混合物である項目 1 5 に記載の製剤。

(項目 1 8)

局所浸透増強剤をさらに含む、項目 1 に記載の製剤。

(項目 1 9)

前記局所浸透増強剤が、スルホキシド、エーテル、界面活性剤、アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、ポリオール、アミド、テルペン、アルカノンまたは有機酸である、項目 1 8 に記載の製剤。

(項目 2 0)

前記分散製剤の中央粒径が約 1.0 から約 5.0 μm である、項目 1 に記載の製剤。

(項目 2 1)

少なくとも 1 種の追加的な治療剤をさらに含む、項目 1 に記載の製剤。

(項目 22)

前記追加的な治療剤が、抗酸化剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗脈管形成剤、抗アポトーシス剤、血管内皮成長因子阻害剤、抗ウイルス剤、カルシニューリン阻害剤、コルチコステロイドまたは免疫調節剤である、項目 21 に記載の製剤。

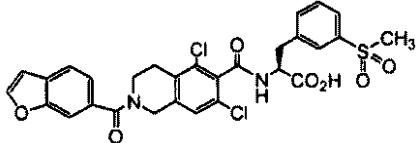
(項目 23)

前記製剤が、メチルパラベン約 0.4% w/w; プロピルパラベン約 0.02% w/w; および前記 LFA-1 アンタゴニスト約 0.1% から約 10% w/w を含む水溶液である、項目 1 に記載の製剤。

(項目 24)

前記 LFA-1 アンタゴニストが、下記式を有する化合物である、項目 6 に記載の製剤。

【化 17】



(項目 25)

前記 LFA-1 アンタゴニストが、項目 24 に記載の化合物の形態 A、形態 B、形態 C、形態 D、形態 E、非晶質形態またはこれらの組合せのいずれかである、項目 24 に記載の製剤。

(項目 26)

前記 LFA-1 アンタゴニストが、項目 24 に記載の化合物の形態 A である、項目 25 に記載の製剤。

(項目 27)

被験体における炎症性障害または免疫関連障害を治療する方法であって、それを必要とする前記被験体に、LFA-1 アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、エアゾール噴射剤とを含んでおり、被験体に投与された場合に、前記 LFA-1 アンタゴニストが約 2 mL / 分 / kg を超える全身クリアランス速度を有する、エアゾール製剤を投与することを含む方法。

(項目 28)

投与後に、投与後約 30 分以内は、前記 LFA-1 アンタゴニストが、前記製剤が適用された上皮表面の約 10 mm 内に治療有効濃度で存在し、血漿中では治療有効レベル未満で存在する、項目 27 に記載の方法。

(項目 29)

前記 LFA-1 アンタゴニストが、前記被験体に投与された場合に投与時点から約 30 分以内は、約 10 nM より高い局所組織濃度を有する、項目 27 に記載の方法。

(項目 30)

前記 LFA-1 アンタゴニストが、前記被験体に投与された場合に投与時点から約 30 分以内は、約 1 μM より高い局所組織濃度および血漿中で測定して約 100 nM 未満の全身濃度を有する、項目 27 に記載の方法。

(項目 31)

前記 LFA-1 アンタゴニストの前記局所組織濃度が、被験体に投与された場合に少なくとも約 8 時間は、約 10 nM より高く維持される、項目 29 に記載の方法。

(項目 32)

前記 LFA-1 アンタゴニストの前記局所組織濃度は、前記製剤が適用された上皮表面の約 10 mm 内である、項目 29 に記載の方法。

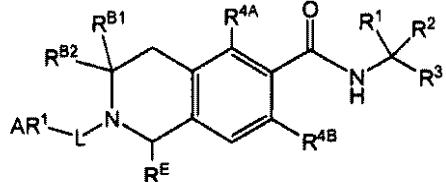
(項目 33)

前記 LFA - 1 アンタゴニストが直接競合アンタゴニストである、項目 27 に記載の方法。

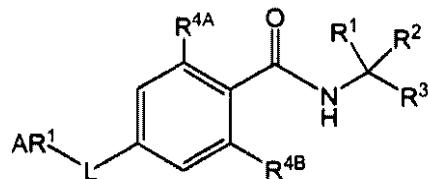
(項目 34)

前記 LFA - 1 アンタゴニストが、下記の構造を有する式 (I) または (II) の化合物および/または薬学的に許容されるその塩またはエステルである、項目 27 に記載の方法：

【化 18】



(I)



(II)

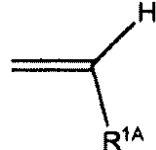
[式中、R¹ および R² は、それぞれ独立に、水素、アミノ酸側鎖、- (CH₂)_mOH、- (CH₂)_mアリール、- (CH₂)_mヘテロアリール(ここで、m は 0 ~ 6 である)、- CH(R^{1A})(OR^{1B})、- CH(R^{1A})(NHR^{1B})、U-T-Q、または U-T-Q で場合により置換されている脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族もしくはヘテロ脂環式部分であり、

U は、存在しないか、- O -、- S (O) _{0 ~ 2} -、- SO₂N(R^{1A})、- N(R^{1A}) -、- N(R^{1A})C(=O) -、- N(R^{1A})C(=O) - O -、- N(R^{1A})C(=O) - N(R^{1B}) -、- N(R^{1A}) - SO₂ -、- C(=O) -、- C(=O) - O -、- O - C(=O) -、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、- C(=O) - N(R^{1A}) -、- O C(=O) N(R^{1A}) -、- C(=N - R^{1E}) -、- C(=N - R^{1E}) - O -、- C(=N - R^{1E}) - N(R^{1A}) -、- O - C(=N - R^{1E}) - N(R^{1A}) -、- N(R^{1A})C(=N - R^{1E}) - N(R^{1B}) -、- P(=O)(OR^{1A}) - O - または - P(=O)(R^{1A}) - O - であり；

T は、存在しないか、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり；

Q は、水素、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、- OR^{1B}；- SR^{1B}；- N(R^{1B})₂、- NH C(=O) OR^{1B}、- NH C(=O) N(R^{1B})₂、- NH C(=O) R^{1B}、- NH SO₂ R^{1B}、- NH SO₂ N(R^{1B})₂、- NH SO₂ NH C(=O) OR^{1B}、- NH C(=O) NH SO₂ R^{1B}、- C(=O) NH C(=O) OR^{1B}、C(=O) NH C(=O) R^{1B}、- C(=O) NH C(=O) N(R^{1B})₂、- C(=O) NH SO₂ R^{1B}、- C(=O) NH SO₂ N(R^{1B})₂、- C(=S) N(R^{1B})₂、- SO₂ R^{1B}、- SO₂ OR^{1B}、- SO₂ N(R^{1B})₂、- SO₂ - NH C(=O) OR^{1B}、- O C(=O) - N(R^{1B})₂、- O C(=O) R^{1B}、- O C(=O) NH C(=O) R^{1B}、- O C(=O) NH SO₂ R^{1B}、- OSO₂ R^{1B} または脂肪族ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、または R¹ および R² は一緒になって、脂環式または複素環式部分であるか、または一緒に、

【化 19】



であり、

R^{1A} および R^{1B} の各々の出現は独立に、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分、 $-C(=O)R^{1C}$ 、または $-C(=O)NR^{1C}R^{1D}$ であり；ここで、 R^{1C} および R^{1D} の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり； R^{1E} は、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分、 $-CN$ 、 $-OR^{1C}$ 、 $-NR^{1C}R^{1D}$ または $-SO_2R^{1C}$ であり；

R^3 は、 $-C(=O)OR^{3A}$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CH_2OR^{3A}$ 、 $-CH_2OC(=O)-$ アルキル、 $-C(=O)NH(R^{3A})$ 、 $-CH_2X^0$ であり； R^{3A} の各々の出現は独立に、水素、保護基、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール、ヘテロアルキルヘテロアリール部分であるか、または薬学的に許容される塩もしくはエステルであるか、または R^{3A} は、 R^1 および R^2 と一緒にになって、複素環式部分を形成し；ここで、 X^0 は、F、Br または I から選択されるハロゲンであり；

R^{4A} および R^{4B} は独立に、F、Cl、Br または I から選択されるハロゲンであり； R^{B1} 、 R^{B2} および R^E は独立に、水素または置換もしくは非置換低級アルキルであり；

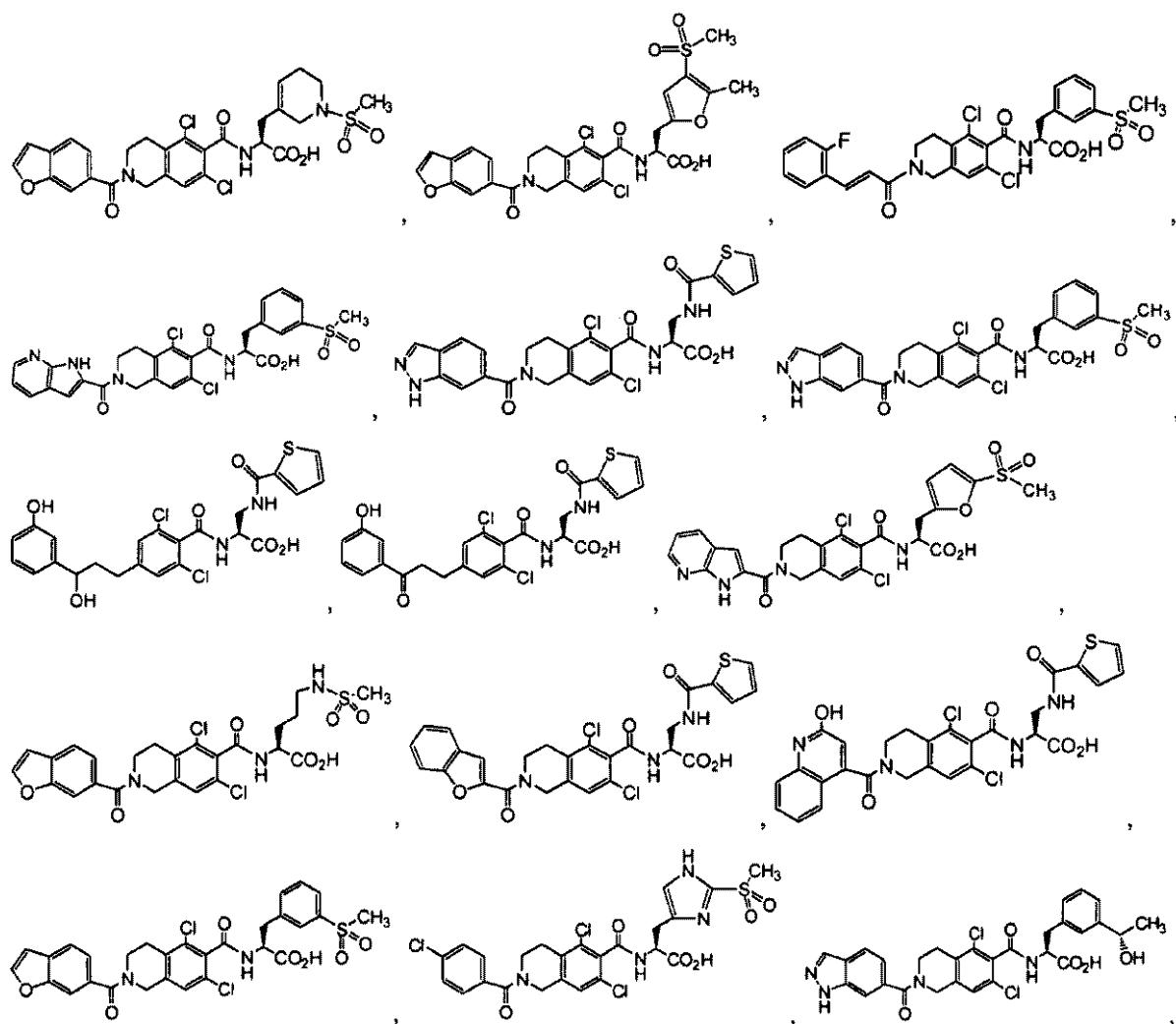
AR^1 は、単環式または多環式アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、脂環式または複素環式部分であり；

L は、存在しないか、または $V-W-X-Y-Z$ であり、ここで、 V 、 W 、 X 、 Y および Z の各々の出現は独立に、存在しないか、 $C=O$ 、 NR^{L1} 、 $-O-$ 、 $-C(R^{L1})=C(R^{L1})-$ 、 $-C(R^{L1})(R^{L2})$ 、 $C(=N-OR^{L1})$ 、 $C(=NR^{L1})$ 、 $-N=$ 、 $S(O)_{0~2}$ ；置換もしくは非置換 $C_{1~6}$ アルケニリデンまたは $C_{2~6}$ アルケニリデン鎖であり、ここで、2 個までの非隣接メチレン単位は独立に、場合により $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(C=O)NR^{L3}-$ 、 $-OOC(=O)-$ 、 $-OOC(=O)NR^{L3}-$ 、 $-NR^{L3}NR^{L4}-$ 、 $-NR^{L3}NR^{L4}C(=O)-$ 、 $-NR^{L3}C(=O)-$ 、 $-NR^{L3}CO_2-$ 、 $NR^{L3}C(=O)NR^{L4}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L3}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L3}-$ 、 $-NR^{L3}SO_2NR^{L4}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{L3}-$ により置き換えられており； R^{L3} および R^{L4} の各々の出現は独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシル；または脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分であり； R^{L1} および R^{L2} の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、アミノ、保護アミノ、チオ、保護チオ、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、カルボキシ、カルボキシアルキル、ホルミル、ホルミルオキシ、アジド、ニトロ、ウレイド、チオウレイド、チオシアナト、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、スルホニアミド、ベンズアミド、トシリ、または脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であるか、または R^{L1} および R^{L2} の 1 つまたは複数の出現は、一緒にになって、または V 、 W 、 X 、 Y または Z のいずれかと一緒にになって、脂環式または複素環式部分を形成しているか、またはアリールまたはヘテロアリール部分を形成している]。

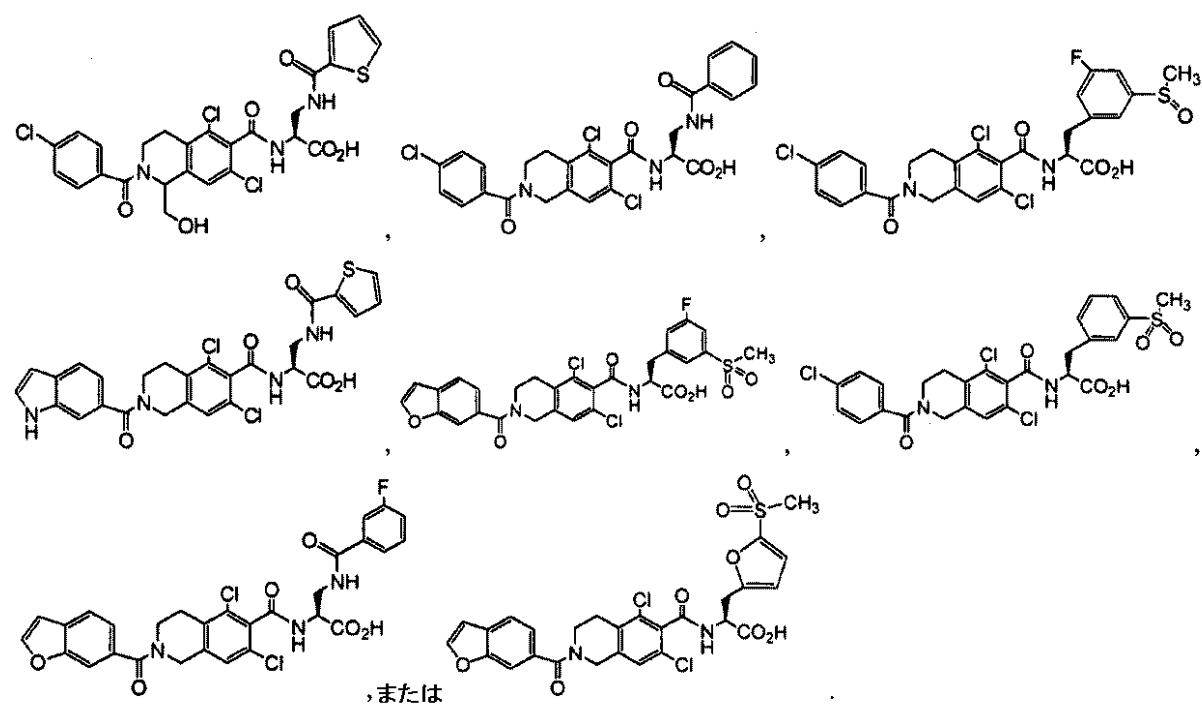
(項目 35)

前記 LFA-1 アンタゴニストが下記式の 1 つを有する、項目 34 に記載の方法。

【化 2 0】



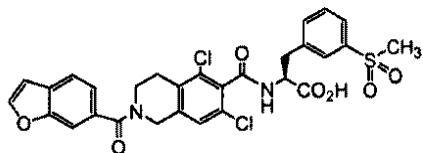
【化 2 1】



(項目36)

前記LFA-1アンタゴニストが、下記式を有する化合物である、項目35に記載の方法。

【化22】



(項目37)

前記LFA-1アンタゴニストが、項目36に記載の化合物の形態A、形態B、形態C、形態D、形態Eまたは非晶質形態のいずれかである、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記LFA-1アンタゴニストが、項目37に記載の化合物の形態Aである、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記LFA-1アンタゴニストが、T細胞とICAM-1との結合を、約100nMの濃度で約50%以上阻害する、項目27に記載の方法。

(項目40)

前記分散製剤の中央粒径が約1.0から約5.0μmである、項目27に記載の方法。

(項目41)

前記製剤を、皮膚、眼、口、鼻、膣粘膜または肛門粘膜に適用する、項目27に記載の方法。

(項目42)

前記噴射剤が、フルオロカーボン、アルカンガス、気体エーテル、ハロゲン化物含有ガス、希ガス、圧縮空気、不活性ガス、乾燥空気、通常の空気または泡である、項目27に記載の方法。

(項目43)

前記フルオロクロロカーボンが、トリクロロ-モノフルオロメタン(F11)、ジクロロジフルオロメタン(F12)、モノクロロトリフルオロメタン(F13)、ジクロロ-モノフルオロメタン(F21)、モノクロロジフルオロメタン(F22)、モノクロロモノフルオロメタン(F31)、1,1,2-トリクロロ-1,2,2-トリフルオロエタン(F113)、1,2-ジクロロ-1,1,2,2-テトラフルオロエタン(F114)、1-クロロ-1,1,2,2-ペンタフルオロエタン(F115)、2,2-ジクロロ-1,1,1-トリフルオロエタン(F123)、1,2-ジクロロ-1,1,2-テトラフルオロエタン(F114)、1,2-ジクロロ-1,1-ジフルオロエタン(F123a)、2-クロロ-1,1,1,2-テトラフルオロエタン(F124)、2-クロロ-1,1,2,2-テトラフルオロエタン(F124a)、1,2-ジクロロ-1,1-ジフルオロエタン(F132b)、1-クロロ-1,2,2-トリフルオロエタン(F133a)、1,1-ジクロロ-1-フルオロエタン(F141b)または1-クロロ-1,1-ジフルオロエタン(F142b)である、項目42に記載の方法。

(項目44)

前記アルカンガスが、プロパン、ブタン、イソブタン、オクタフルオロプロパン(F218)、ジフルオロメタン(HFA32)、ペンタフルオロエタン(HFA125)、1,1,2,2-テトラフルオロエタン(HFA134)、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA134a)、1,1,2-トリフルオロエタン(HFA143)、1,1,1-トリフルオロエタン(HFA143a)、ジフルオロエタン(HFA152a)または1,1,1,2,3,3-ヘptaフルオロプロパン(HFA227)である、

項目 4 2 に記載の方法。(項目 4 5)

前記噴射剤が、0.1重量%から50重量%の範囲の割合で存在する、項目27に記載の方法。

(項目 4 6)

賦形剤をさらに含む、項目27に記載の方法。

(項目 4 7)

前記賦形剤が、水、緩衝水溶液、界面活性剤、揮発性液体、デンプン、ポリオール、造粒剤、微晶性セルロース、希釈剤、滑沢剤、酸、塩基、塩、乳剤、油、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、滅菌溶液、錯化剤または崩壊剤である、項目46に記載の方法。

(項目 4 8)

前記製剤が、オレイン酸、塩化セチルピリジニウム、大豆レシチン、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン - エチレンジアミンロックコポリマー、ポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンロックコポリマーまたはヒマシ油エトキシレートである界面活性剤を含む、項目27に記載の方法。

(項目 4 9)

前記揮発性液体が、エタノール、メタノール、イソプロパノールまたはその混合物である、項目47に記載の方法。

(項目 5 0)

前記エアゾール製剤が少なくとも1種の追加的な治療剤をさらに含む、項目27に記載の方法。

(項目 5 1)

前記追加的な治療剤が、抗酸化剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗脈管形成剤、抗アポトーシス剤、血管内皮成長因子阻害剤または抗ウイルス剤である、項目50に記載の方法。

(項目 5 2)

前記製剤がネプライザーにより投与される、項目27に記載の方法。

(項目 5 3)

前記ネプライザーが、噴霧式、ジェット、超音波、電子または振動多孔性プレートネプライザーである、項目52に記載の方法。

(項目 5 4)

前記製剤が、加圧定量噴霧ユニットにより投与される、項目27に記載の方法。

(項目 5 5)

前記炎症性障害または免疫障害が、眼内炎症、眼周囲炎症、眼表面炎症、角結膜炎、乾性角結膜炎（KCS、別名ドライアイ）、シェーグレン症候群の患者でのKCS、アレルギー性結膜炎、ブドウ膜炎、コンタクトレンズの装着による眼の炎症、コンタクトレンズの装着による角膜の炎症、コンタクトレンズの装着による眼周囲組織の炎症、手術後の眼の炎症、眼内炎症、網膜炎、浮腫、網膜障害、角膜炎症、グレーブス病（バセドウ病）またはグレーブス眼症である、項目27に記載の方法。

(項目 5 6)

前記炎症性障害または免疫障害が、乾癬、刺激性接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、免疫学的に媒介される障害の皮膚発現、脱毛症、円形脱毛症、成人呼吸窮迫症候群、肺線維症、水腫性硬化症（scleredema）、瘢痕形成、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アトピー性皮膚炎、腎臓移植による炎症、喘息、化膿性汗腺炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎、移植片対宿主疾患（GVHD）、口腔扁平苔癬、関節痛または臍島細胞移植炎症である、項目27に記載の方法。

(項目 5 7)

項目1に記載の製剤を含有する密閉コンテナを含むエアゾールデバイス。

(項目58)

前記デバイスが定量噴霧吸入器である、項目57に記載のエアゾールデバイス。

(項目59)

前記デバイスがネブライザーである、項目57に記載のエアゾールデバイス。

(項目60)

項目1に記載の製剤を含有するバイアル。

(項目61)

項目60に記載のバイアルを含有する定量噴霧吸入器。