(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2024-511994
(P2024-511994A)
(43)公表日　令和6年3月18日(2024.3.18)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4168(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4168	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/202 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/202	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/232 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/232	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*9/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全110頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-557270(P2023-557270)
(86)(22)出願日　令和4年3月17日(2022.3.17)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月20日(2023.11.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/020803
(87)国際公開番号　WO2022/197960
(87)国際公開日　令和4年9月22日(2022.9.22)
(31)優先権主張番号　63/162,960
(32)優先日　令和3年3月18日(2021.3.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/219,336
(32)優先日　令和3年7月7日(2021.7.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/283,117
最終頁に続く

(71)出願人　518014014
ジェニヴィジョン インク.
アメリカ合衆国 ９２６１７ カリフォルニア州 アーバイン カリフォルニア・アベニュー ５２７０ スイート ２００
(74)代理人　110003797
弁理士法人清原国際特許事務所
(72)発明者　ワン，ウェイツェン
アメリカ合衆国 ９２６１７ カリフォルニア州 アーバイン カリフォルニア・アベニュー ５２７０ スイート ２００
(72)発明者　ウッドワード，デイビッド，エフ.
アメリカ合衆国 ９２６１７ カリフォルニア州 アーバイン カリフォルニア・アベニュー ５２７０ スイート ２００
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　眼疾患を処置するための方法および組成物

(57)【要約】
【解決手段】様々な化合物を眼、特に眼の後部に局所的に投与するための組成物および方法が本明細書に記載されている。このような組成物および方法は、様々な疾患および障害を処置するために、ならびに眼の一般的な健康を促進するために有用である。
【選択図】図４

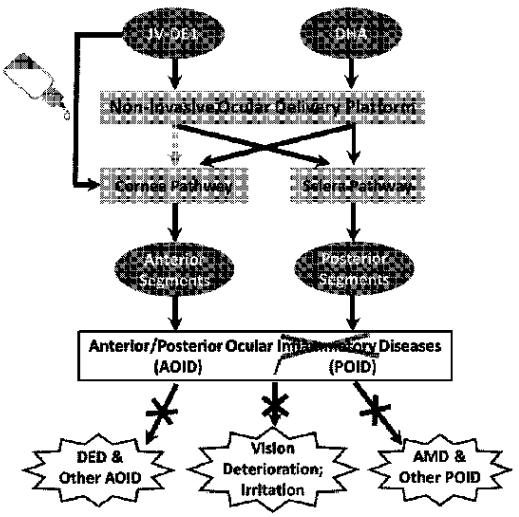


FIG. 4

【特許請求の範囲】
【請求項１】
眼の後部の疾患または障害に苦しむ患者の前記疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、前記患者の眼の眼窩周囲皮膚に投与する工程を含む、方法。
【請求項２】
前記眼の後部の疾患または障害は網膜疾患を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記網膜疾患は、網膜または脈絡膜の血管系からの出血を含む、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記出血は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系からの血漿漏出を含む、請求項２に記載の方法。
【請求項６】
前記血漿漏出は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系に関与する黄斑浮腫形成を含む、請求項２に記載の方法。
【請求項８】
前記眼の後部の疾患または障害は、加齢黄斑変性（滲出型および乾性型）、乾性および滲出型黄斑変性、格子状変性、黄斑円孔、黄斑パッカー、格子状変性、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、網膜中心静脈閉塞、眼内腫瘍、小児、新生児、または遺伝性の網膜障害、遺伝性網膜ジストロフィー、地図状萎縮、網膜色素変性症（レーバー先天黒内障を含む）、サイトメガロウイルス（ｃｍｖ）網膜感染、感染性網膜炎、網膜芽細胞腫、眼内炎、脈絡網膜炎、近視性黄斑変性および正常眼圧緑内障、緑内障における網膜変性、限定されないが、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、鎌状赤血球網膜症（Ｓｉｃｋｅｌ　ｃｅｌｌ　ｒｅｔｉｎｏｐａｔｈｙ）、放射線／太陽性網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、高血圧網膜症、末梢性網膜症および神経障害を含む様々な網膜症、黄斑浮腫、網膜出血、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑虚血、地図状萎縮、シュタルガルト病、ブドウ膜炎（中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、および全ブドウ膜炎を含む）、または、屈折異常（近視、遠視、および乱視）である、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
網膜の疾患または障害は加齢黄斑変性である、請求項２～８のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１０】
前記眼の後部の疾患または障害は、後部ブドウ膜炎である、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記患者に追加の治療剤を投与する工程をさらに含む、請求項１～１０のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１２】
前記追加の治療剤は、ＶＥＧＦ抗体、小分子ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＶＥＧＦ受容体を標的とするｓｉＲＮＡ、ＴＮＦα抗体、小分子ＴＮＦα受容体アンタゴニスト、ＴＮＦα受容体を標的とするｓｉＲＮＡ、炎症性サイトカイン受容体アンタゴニスト、炎症性サイトカインに対する抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン／トレオニン－プロテインキナーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、ステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎症剤、免疫

抑制薬、抗コリン作動薬、サリドマイド、プロスタグランジン受容体アンタゴニスト、神経保護剤、神経栄養剤、神経再生剤、眼圧降下薬、抗生物質、抗ウイルス剤、補体阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、ロイコトリエン受容体阻害剤、腫瘍形成と発育の阻害剤、血管新生阻害剤、または抗酸化もしくは抗微小血管漏出特性を有する剤である、請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、予防的に、緊急介入として、または所望の改善効果を達成するために必要に応じて、投与される、請求項１～１２のいずれか１つに記載の方法。

【請求項１４】

前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物として投与される、請求項１～１３のいずれか１つに記載の方法。

【請求項１５】

前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、前記組成物の約０．０００１％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項１４に記載の方法。

【請求項１６】

前記組成物は、水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、ローション、クリーム、または軟膏である、請求項１４または１５に記載の方法。

【請求項１７】

前記組成物は軟膏である、請求項１４～１６のいずれか１つに記載の方法。

【請求項１８】

前記軟膏はワセリン、蜜蝋、またはカカオバターを含む、請求項１７に記載の方法。

【請求項１９】

前記軟膏はワセリンおよび中鎖トリグリセリドを含む、請求項１７または１８に記載の方法。

【請求項２０】

前記中鎖トリグリセリドは、Ｃ６、Ｃ８、Ｃ１０、およびＣ１２脂肪酸の混合物を含む、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】

前記中鎖トリグリセリドは、カプリル酸およびカプリン酸の混合物を含む、請求項１９または２０に記載の方法。

【請求項２２】

前記軟膏は、約１：１（ｖ／ｖ）、約２：１（ｖ／ｖ）、約３：１（ｖ／ｖ）、約４：１（ｖ／ｖ）、約５：１（ｖ／ｖ）、または約６：１（ｖ／ｖ）の比でワセリンと中鎖トリグリセリドを含む、請求項１７～２１のいずれか１つに記載の方法。

【請求項２３】

前記軟膏は、約４：１（ｖ／ｖ）の比でワセリンと中鎖トリグリセリドを含む、請求項２２に記載の方法。

【請求項２４】

前記組成物は水溶液である、請求項１４～１６のいずれか１つに記載の方法。

【請求項２５】

前記水溶液はポリオキシルヒマシ油を含む、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】

前記ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化（ｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅ　ｇｌｙｃｏｌ（ＰＥＧ）－ｙｌａｔｅｄ）ヒマシ油である、請求項２５に記載の方法。

【請求項２７】

前記ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である、請求項２５または２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記組成物は眼表面潤滑剤を含む、請求項２４～２８のいずれか１つに記載の方法。
【請求項３０】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、スポイト、ポンプ、スプレー、クリックペンまたはローラー／リザーバーデバイスによって前記患者の少なくとも片眼の眼窩周囲皮膚に適用される、請求項１～２９のいずれか１つに記載の方法。
【請求項３１】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、ブラシ、Ｑチップ、またはスパーテルによって前記患者の少なくとも片眼の眼窩周囲皮膚に適用され、適用プロセスは任意選択で、目盛り付きスポイト、シリンジ、クリックペン、またはピペットの使用から開始される、請求項１～２９のいずれか１つに記載の方法。
【請求項３２】
眼窩周囲皮膚への浸透は、テープストリッピング（ｔａｐｅ－ｓｔｒｉｐｐｉｎｇ）、マイクロダーマブレーション（ｍｉｃｒｏｄｅｒｍａｂｒａｓｉｏｎ）、溶媒、パルスレーザー、イオン導入、またはそれらの組み合わせによって補助される、請求項１～３１のいずれか１つに記載の方法。
【請求項３３】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、前記患者の各眼の眼窩周囲皮膚に投与される、請求項１～３２のいずれか１つに記載の方法。
【請求項３４】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日１回投与される、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
前記方法は、上眼瞼の上方、下眼瞼の下方、または上眼瞼の上方と下眼瞼の下方の両方の眼窩周囲皮膚に組成物を投与する工程を含む、請求項１～３４のいずれか１つに記載の方法。
【請求項３６】
前記追加の治療剤は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩である、請求項１１に記載の方法。
【請求項３７】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、およびオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、単一組成物として製剤化および投与される、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
眼の後部の疾患または障害に苦しむ患者の前記疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能

なエステルもしくは塩を、前記患者の眼の眼表面に投与する工程を含む、方法。
【請求項３９】
前記眼の後部の疾患または障害は網膜疾患を含む、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記網膜疾患は、網膜または脈絡膜の血管系からの出血を含む、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記出血は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系からの血漿漏出を含む、請求項３８に記載の方法。
【請求項４３】
前記血漿漏出は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系における黄斑浮腫形成を含む、請求項３９に記載の方法。
【請求項４５】
前記眼の後部の疾患または障害は、加齢黄斑変性（滲出型および乾性型）、乾性および滲出型黄斑変性、格子状変性、黄斑円孔、黄斑パッカー、格子状変性、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、網膜中心静脈閉塞、眼内腫瘍、小児、新生児、または遺伝性の網膜障害、遺伝性網膜ジストロフィー、地図状萎縮、網膜色素変性症（レーバー先天黒内障を含む）、サイトメガロウイルス（ｃｍｖ）網膜感染、感染性網膜炎、網膜芽細胞腫、眼内炎、脈絡網膜炎、近視性黄斑変性および正常眼圧緑内障、緑内障における網膜変性、限定されないが、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、鎌状赤血球網膜症、放射線／太陽性網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、高血圧網膜症、末梢性網膜症および神経障害を含む様々な網膜症、黄斑浮腫、網膜出血、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑虚血、地図状萎縮、シュタルガルト病、ブドウ膜炎（中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、および全ブドウ膜炎を含む）、または、屈折異常（近視、遠視、および乱視）である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４６】
網膜の疾患または障害は加齢黄斑変性である、請求項３９～４５のいずれか１つに記載の方法。
【請求項４７】
前記眼の後部の疾患または障害は、後部ブドウ膜炎である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４８】
前記患者に追加の治療剤を投与する工程をさらに含む、請求項３８～４７のいずれか１つに記載の方法。
【請求項４９】
前記追加の治療剤は、小分子ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＶＥＧＦ受容体を標的とするｓｉＲＮＡ、小分子ＴＮＦα受容体アンタゴニスト、ＴＮＦα受容体を標的とするｓｉＲＮＡ、炎症性サイトカイン受容体アンタゴニスト、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン／トレオニン－プロテインキナーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、ステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎症剤、免疫抑制薬、抗コリン作動薬、サリドマイド、プロスタグランジン受容体アンタゴニスト、神経保護剤、神経再生剤、眼圧降下薬、抗生物質、抗ウイルス剤、補体阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、ロイコトリエン受容体阻害剤、腫瘍形成と発育の阻害剤、血管新生阻害剤、または抗酸化もしくは抗微小血管漏出特性を有する剤である、請求項４８に記載の方法。

【請求項５０】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは組成物として投与され、前記組成物は、リポソームまたはナノ粒子における水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、クリーム、軟膏である、請求項３８～４９のいずれか１つに記載の方法。
【請求項５１】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．０００１％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
前記組成物は水溶液である、請求項５０または５１に記載の方法。
【請求項５３】
前記水溶液はポリオキシルヒマシ油を含む、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
前記ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化ヒマシ油である、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
前記ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である、請求項５３または５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
前記組成物は眼表面潤滑剤を含む、請求項５３～５５のいずれか１つに記載の方法。
【請求項５８】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、患者の各眼の眼表面に投与される、請求項３８～５７のいずれか１つに記載の方法。
【請求項５９】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日１回投与される、請求項５８に記載の方法。
【請求項６０】
前記追加の治療剤は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩である、請求項４８に記載の方法。
【請求項６１】
前記オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、組成物として眼窩周囲に投与される、請求項６０に記載の方法。
【請求項６２】
ブドウ膜炎に苦しむ患者の前記ブドウ膜炎を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、前記患者の眼に投与する工程を含む、方法。
【請求項６３】
翼状片に苦しむ患者の前記翼状片を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、前記患者の眼に投与する工程を含む、方法。

【請求項６４】
眼の疾患または障害に苦しむ患者の前記疾患または障害を処置する方法であって、前記方法は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、前記患者の眼に投与する工程を含み、
前記眼の疾患または障害は、前眼部形成不全、白内障、虹彩炎、翼状片、角結膜炎、角膜炎、結膜炎、円錐角膜、拡張性障害（球状角膜、透明辺縁変性（ｐｅｌｌｕｃｉｄ ｍａｒｇｉｎａｌ ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ）を含む）、偽水晶体および無水晶体水疱性角膜症、上強膜炎、角膜潰瘍、角膜異形成、角膜潰瘍、フックス内皮ジストロフィーおよび他の角膜ジストロフィー（格子状、顆粒状、斑状、および地図状（ｍａｐ）－点状（ｄｏｔ）指紋状を含む）、眼の瘢痕性類天疱瘡、スティーヴンス・ジョンソン症候群、急性および慢性ブドウ膜炎（前部ブドウ膜炎、中間部ブドウ膜炎）、虹彩外傷を含む角膜、結膜、および前眼部への外傷、または貫通性眼外傷である、方法。
【請求項６５】
眼瞼に影響を与える眼の疾患または障害に苦しむ患者の前記眼の疾患または障害を処置する方法であって、前記方法は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、前記患者の眼に投与する工程を含み、前記眼瞼に影響を与える眼の疾患または障害は、眼瞼炎、眼瞼痙攣、霰粒腫、下垂症、コロボーマ、皮膚弛緩症、外反症、内反症、睫毛乱生症、麦粒腫、瞼板腺炎、マイボーム腺機能不全、涙腺閉塞、涙腺閉塞、脂漏性角膜炎、紫外線角膜炎、細菌感染、またはウイルス感染である、方法。
【請求項６６】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物として前記眼の表面に局所的に投与される、請求項６２～６５のいずれか１つに記載の方法。
【請求項６７】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物として眼窩周囲に投与される、請求項６２～６６のいずれか１つに記載の方法。
【請求項６８】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物として前記眼の表面に局所的に投与され、組成物として眼窩周囲に別々に適用される、請求項６２～６７のいずれか１つに記載の方法。
【請求項６９】
前記組成物は、ｓｉＲＮＡまたは抗体の同時取り込みを伴うまたはまたは伴わないリポソームまたはナノ粒子における、水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、クリーム、または軟膏である、請求項６６～６８のいずれか１つに記載の方法。
【請求項７０】
前記組成物は水溶液である、請求項６６～６９のいずれか１つに記載の方法。
【請求項７１】
前記水溶液はポリオキシルヒマシ油を含む、請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
前記ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化ヒマシ油である、請求項７１に記載の方法。
【請求項７３】
前記ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である、請求項７１または７２に記載の方法。
【請求項７４】

前記ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項７３に記載の方法。

【請求項７５】

前記組成物は眼表面潤滑剤を含む、請求項７０～７４のいずれか１つに記載の方法。

【請求項７６】

前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、スポイト、ポンプ、スプレー、クリックペン、またはローラー／リザーバーデバイスによって局所的に適用される、請求項６２～７５のいずれか１つに記載の方法。

【請求項７７】

前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、ブラシ、Ｑチップ、またはスパーテルによって少なくとも片眼の眼窩周囲皮膚に局所的に適用され、適用プロセスは、目盛り付きスポイト、シリンジ、クリックペン、またはピペットの使用から開始されてもよい、請求項６２～７６のいずれか１つに記載の方法。

【請求項７８】

前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、前記患者に投与される、請求項６２～７７のいずれか１つに記載の方法。

【請求項７９】

前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日１回投与される、請求項７８に記載の方法。

【請求項８０】

前記患者の眼の眼窩周囲皮膚に、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む局所用医薬組成物を投与する工程をさらに含む、請求項６２～７９のいずれか１つに記載の方法。

【請求項８１】

４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物。

【請求項８２】

前記医薬組成物は、ｓｉＲＮＡまたは抗体の同時取り込みを伴うまたはまたは伴わないリポソームまたはナノ粒子における、水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、クリーム、軟膏である、請求項８１に記載の医薬組成物。

【請求項８３】

前記医薬組成物は油性溶液として製剤化される、請求項８１または８２に記載の医薬組成物。

【請求項８４】

前記医薬組成物は前記医薬組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む、請求項８１～８３のいずれか１つに記載の方法。

【請求項８５】

前記医薬組成物は、前記医薬組成物の少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約９９．５％、少なくとも約９９．６％、少なくとも約９９．７％、少なくとも約９９．８％、少なくとも約９９．９％、少なくとも約９９．９５％、少なくとも約９９．９６％、少なくとも約９９．９７％、少なくとも約９９．９８％、または少なくとも約９

９．９９％（ｗ／ｗ）の量の油を含む、請求項８１～８４のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【請求項８６】
前記油は天然資源に由来する、請求項８２～８５のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【請求項８７】
前記油は植物、植物の種もしくは木の実、またはそれらの任意の組み合わせに由来する、請求項８６に記載の医薬組成物。
【請求項８８】
前記油は中鎖トリグリセリドを含む、請求項８３～８７のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【請求項８９】
前記中鎖トリグリセリドは、Ｃ６、Ｃ８、Ｃ１０、またはＣ１２脂肪酸の混合物を含む、請求項８８に記載の医薬組成物。
【請求項９０】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、前記医薬組成物の約０．０００１５％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項８１～８９のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【請求項９１】
前記医薬組成物は、１回の投与あたり、１つの眼につき約０．５マイクログラム（μｇ）～約５ミリグラム（ｍｇ）の前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを分注するように構成される、請求項８１～９０のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【請求項９２】
皮膚軟化剤、保湿剤、増粘剤、防腐剤、浸透促進剤、またはこれらの任意の組み合わせをさらに含む、請求項８１～９１のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【請求項９３】
オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩をさらに含む、請求項８１～９２のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【請求項９４】
４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩と、ポリオキシルヒマシ油とを含む、局所的な眼表面投与に適した医薬組成物。
【請求項９５】
前記ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化ヒマシ油である、請求項９４に記載の医薬組成物。
【請求項９６】
ＰＥＧ対ヒマシ油の比は約２０：１～約５０：１である、請求項９５に記載の医薬組成物。
【請求項９７】
前記ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である、請求項９４～９６のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【請求項９８】
前記ポリオキシル３５ヒマシ油は、前記医薬組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項９７に記載の医薬組成物。
【請求項９９】
前記ポリオキシル３５ヒマシ油は、前記医薬組成物の約１％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項９７または９８に記載の医薬組成物。
【請求項１００】

眼表面潤滑剤をさらに含む、請求項９４～９９のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【請求項１０１】
前記眼表面潤滑剤は、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒマシ油、またはグリセロールである、請求項１００に記載の医薬組成物。
【請求項１０２】
前記眼表面潤滑剤は、前記医薬組成物の約０．０５％～約２％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項１００または１０１に記載の医薬組成物。
【請求項１０３】
緩衝剤をさらに含む、請求項９４～１０２のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【請求項１０４】
前記医薬組成物は約６．５～約８．５のｐＨを有する、請求項９４～１０３のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【請求項１０５】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、前記医薬組成物の約０．０００１％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項９４～１０４のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【請求項１０６】
対象における眼の健康を促進し、または眼の疾患を予防もしくは処置する方法であって、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む局所用医薬組成物を、前記対象の眼の眼窩周囲皮膚に投与する工程を含む、方法。
【請求項１０７】
前記オメガ－３脂肪酸は魚組織から単離される、請求項１０６に記載の方法。
【請求項１０８】
前記オメガ－３脂肪酸は、植物源から単離される、請求項１０６に記載の方法。
【請求項１０９】
前記オメガ－３脂肪酸は、α－リノレン酸（ＡＬＡ）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項１０６～１０８のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１１０】
前記オメガ－３脂肪酸はＤＨＡを含む、請求項１０９に記載の方法。
【請求項１１１】
前記オメガ－３脂肪酸はＥＰＡを含む、請求項１０９に記載の方法。
【請求項１１２】
前記オメガ－３脂肪酸は、約０．１ｍｇ～約３０００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約５００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約２００ｍｇ、または約０．１ｍｇ～約１００ｍｇの量で投与される、請求項１０６～１１１のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１１３】
前記局所用医薬組成物は、クリーム、エマルジョン、軟膏、または油性溶液として製剤化される、請求項１０６～１１２のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１１４】
前記局所用医薬組成物はさらに、皮膚軟化剤、保湿剤、増粘剤、防腐剤、浸透促進剤、抗酸化剤、芳香マスキング剤、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項１０６～１１３のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１１５】
前記局所用医薬組成物は防腐剤をさらに含む、請求項１０６～１１４のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１１６】
前記局所用医薬組成物はさらに、前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、また

はその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む、請求項１０６～１１５のいずれか１つに記載の方法。

【請求項１１７】

前記局所用医薬組成物は、ローラーボール、クリックペンブラシ、ポンプボトル、または点眼ボトル、およびＱチップを有するボトルを用いて投与される、請求項１０６～１１６のいずれか１つに記載の方法。

【請求項１１８】

眼の健康を促進し、眼の疾患を予防または処置することは、ドライアイ疾患および眼の不快感、刺激、疼痛およびストレス、化学熱傷、前眼部形成不全、白内障、虹彩炎、翼状片、角結膜炎、角膜炎、結膜炎、円錐角膜、拡張性障害（球状角膜、透明辺縁変性を含む）、偽水晶体および無水晶体水疱性角膜症、上強膜炎、角膜潰瘍、角膜異形成、角膜潰瘍、フックス内皮ジストロフィーおよび他の角膜ジストロフィー（格子状、顆粒状、斑状、および地図状－点状指紋状を含む）、眼の瘢痕性類天疱瘡、スティーヴンス・ジョンソン症候群、急性および慢性ブドウ膜炎（前部ブドウ膜炎、中間部ブドウ膜炎）、虹彩外傷を含む角膜、結膜、および前眼部への外傷、貫通性眼外傷、眼瞼炎、眼瞼痙攣、霰粒腫、下垂症、コロボーマ、皮膚弛緩症、外反症、内反症、睫毛乱生症、麦粒腫、瞼板腺炎、マイボーム腺機能不全、涙腺閉塞、涙腺閉塞、脂漏性角膜炎、紫外線角膜炎、細菌感染、またはウイルス感染、加齢黄斑変性（滲出型および乾性型）、乾性および滲出型黄斑変性、格子状変性、黄斑円孔、黄斑パッカー、格子状変性、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、網膜中心静脈閉塞、眼内腫瘍、小児、新生児、または遺伝性の網膜障害、遺伝性網膜ジストロフィー、地図状萎縮、網膜色素変性症（レーバー先天黒内障を含む）、サイトメガロウイルス（ｃｍｖ）網膜感染、感染性網膜炎、網膜芽細胞腫、眼内炎、脈絡網膜炎、近視性黄斑変性および正常眼圧緑内障、緑内障における網膜変性、限定されないが、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、鎌状赤血球網膜症、放射線／太陽性網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、高血圧網膜症、末梢性網膜症および神経障害を含む様々な網膜症、黄斑浮腫、網膜出血、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑虚血、地図状萎縮、シュタルガルト病、屈折異常（近視、遠視、および乱視）、眼窩のリンパ管形成異常（別名眼窩リンパ管腫）、甲状腺眼疾患（グレーブス眼疾患）、もしくは急性および慢性ブドウ膜炎（中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、全ブドウ膜炎を含む）を処置または予防することを含む、請求項１０６～１１７のいずれか１つに記載の方法。

【請求項１１９】

眼の健康を促進すること、眼の疾患を予防または処置することは、ドライアイを処置または予防することを含む、請求項１０６～１１８のいずれか１つに記載の方法。

【請求項１２０】

眼の健康を促進すること、眼の疾患を予防または処置することは、滲出型および乾性型の加齢黄斑変性を処置または予防することを含む、請求項１０６～１１９のいずれか１つに記載の方法。

【請求項１２１】

眼の健康を促進すること、眼の疾患を予防または処置することは、限定されないが、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症を含む様々な網膜症を処置または予防することを含む、請求項１０６～１２０のいずれか１つに記載の方法。

【請求項１２２】

前記局所用医薬組成物は、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、患者に投与される、請求項１０６～１２１のいずれか１つに記載の方法。

【請求項１２３】

前記方法は、上眼瞼の上方、下眼瞼の下方、または上眼瞼の上方と下眼瞼の下方の両方の眼窩周囲皮膚に前記局所用医薬組成物を投与する工程を含む、請求項１０６～１２２のいずれか１つに記載の方法。

【請求項１２４】

前記局所用医薬組成物を眼窩周囲皮膚に投与することで、投与の３０分後に前記対象の眼の網膜において、オメガ－３脂肪酸の組織濃度は、ベースラインと比較して、少なくとも１１０マイクログラム／グラム高い、請求項１０６～１２３のいずれか１つに記載の方法。

【請求項１２５】

オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物。

【請求項１２６】

前記オメガ－３脂肪酸は魚組織から単離される、請求項１２５に記載の医薬組成物。

【請求項１２７】

前記オメガ－３脂肪酸は、植物源から単離される、請求項１２５に記載の医薬組成物。

【請求項１２８】

前記オメガ－３脂肪酸は、α－リノレン酸（ＡＬＡ）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項１２５～１２７のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【請求項１２９】

前記オメガ－３脂肪酸はＤＨＡを含む、請求項１２８に記載の医薬組成物。

【請求項１３０】

前記オメガ－３脂肪酸はＥＰＡを含む、請求項１２８に記載の医薬組成物。

【請求項１３１】

前記オメガ－３脂肪酸は、前記医薬組成物の約０．０１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項１２５～１３０のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【請求項１３２】

前記医薬組成物は、クリーム、エマルジョン、軟膏、または油性溶液として製剤化される、請求項１２５～１３１のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【請求項１３３】

前記医薬組成物はさらに、皮膚軟化剤、保湿剤、増粘剤、防腐剤、浸透促進剤、抗酸化剤、芳香マスキング剤、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項１２５～１３２のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【請求項１３４】

防腐剤をさらに含む、請求項１２５～１３３のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【請求項１３５】

前記防腐剤はビタミンＥである、請求項１３４に記載の医薬組成物。

【請求項１３６】

脂肪酸ビヒクルをさらに含む、請求項１２５～１３５のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【請求項１３７】

前記脂肪酸ビヒクルは、前記医薬組成物の約０．１％～約９９％の量で存在する、請求項１３６に記載の医薬組成物。

【請求項１３８】

前記脂肪酸ビヒクルはＣ１４～Ｃ２２脂肪酸である、請求項１３６または１３７に記載の組成物。

【請求項１３９】

前記脂肪酸ビヒクルはリノール酸を含む、請求項１３６～１３８のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【請求項１４０】

前記医薬組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の油をさらに含む、請求項１２５～１３５のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【請求項１４１】

前記油は天然資源に由来する、請求項１４０に記載の医薬組成物。

【請求項１４２】
前記油は植物、植物種子、または木の実に由来する、請求項１４０または１４１に記載の医薬組成物。
【請求項１４３】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩をさらに含む、請求項１２５～１４２のいずれか１つに記載の医薬組成物。
【請求項１４４】
眼の後部の疾患または障害に苦しむ患者の前記疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、前記患者の眼の眼瞼の外皮に投与する工程を含む、方法。
【請求項１４５】
前記眼の後部の疾患または障害は網膜疾患を含む、請求項１４４に記載の方法。
【請求項１４６】
前記網膜疾患は、網膜または脈絡膜の血管系からの出血を含む、請求項１４５に記載の方法。
【請求項１４７】
前記出血は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる、請求項１４６に記載の方法。
【請求項１４８】
網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系からの血漿漏出を含む、請求項１４５に記載の方法。
【請求項１４９】
前記血漿漏出は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる、請求項１４８に記載の方法。
【請求項１５０】
網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系に関与する黄斑浮腫形成を含む、請求項１４５に記載の方法。
【請求項１５１】
前記眼の後部の疾患または障害は、加齢黄斑変性（滲出型および乾性型）、乾性および滲出型黄斑変性、格子状変性、黄斑円孔、黄斑パッカー、格子状変性、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、網膜中心静脈閉塞、眼内腫瘍、小児、新生児、または遺伝性の網膜障害、遺伝性網膜ジストロフィー、地図状萎縮、網膜色素変性症（レーバー先天黒内障を含む）、サイトメガロウイルス（ｃｍｖ）網膜感染、感染性網膜炎、網膜芽細胞腫、眼内炎、脈絡網膜炎、近視性黄斑変性および正常眼圧緑内障、緑内障における網膜変性、限定されないが、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、鎌状赤血球網膜症、放射線／太陽性網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、高血圧網膜症、末梢性網膜症および神経障害を含む様々な網膜症、黄斑浮腫、網膜出血、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑虚血、地図状萎縮、シュタルガルト病、ブドウ膜炎（中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、および全ブドウ膜炎を含む）、または、屈折異常（近視、遠視、および乱視）である、請求項１４４に記載の方法。
【請求項１５２】
前記網膜の疾患または障害は加齢黄斑変性である、請求項１４５～１５１のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１５３】
前記眼の後部の疾患または障害は、後部ブドウ膜炎である、請求項１４４に記載の方法。
【請求項１５４】

前記患者に追加の治療剤を投与する工程をさらに含む、請求項１４４～１５３のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１５５】
前記追加の治療剤は、ＶＥＧＦ抗体、小分子ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＶＥＧＦ受容体を標的とするｓｉＲＮＡ、ＴＮＦα抗体、小分子ＴＮＦα受容体アンタゴニスト、ＴＮＦα受容体を標的とするｓｉＲＮＡ、炎症性サイトカイン受容体アンタゴニスト、炎症性サイトカインに対する抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン／トレオニン－プロテインキナーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、ステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎症剤、免疫抑制薬、抗コリン作動薬、サリドマイド、プロスタグランジン受容体アンタゴニスト、神経保護剤、神経栄養剤、神経再生剤、眼圧降下薬、抗生物質、抗ウイルス剤、補体阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、ロイコトリエン受容体阻害剤、腫瘍形成と発育の阻害剤、血管新生阻害剤、または抗酸化もしくは抗微小血管漏出特性を有する剤である、請求項１５４に記載の方法。
【請求項１５６】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、予防的に、緊急介入として、または所望の改善効果を達成するために必要に応じて、投与される、請求項１４４～１５５のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１５７】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物として投与される、請求項１４４～１５６のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１５８】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、前記組成物の約０．０００１％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項１４６に記載の方法。
【請求項１５９】
前記組成物は、水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、ローション、クリーム、または軟膏である、請求項１５７または１５８に記載の方法。
【請求項１６０】
前記組成物は軟膏である、請求項１５７～１５９のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１６１】
前記軟膏はワセリン、蜜蝋、またはカカオバターを含む、請求項１６０に記載の方法。
【請求項１６２】
前記軟膏はワセリンおよび中鎖トリグリセリドを含む、請求項１６０または１６１に記載の方法。
【請求項１６３】
前記中鎖トリグリセリドは、Ｃ６、Ｃ８、Ｃ１０、およびＣ１２脂肪酸の混合物を含む、請求項１６２に記載の方法。
【請求項１６４】
前記中鎖トリグリセリドは、カプリル酸およびカプリン酸の混合物を含む、請求項１６２または１６３に記載の方法。
【請求項１６５】
前記軟膏は、約１：１（ｖ／ｖ）、約２：１（ｖ／ｖ）、約３：１（ｖ／ｖ）、約４：１（ｖ／ｖ）、約５：１（ｖ／ｖ）、または約６：１（ｖ／ｖ）の比でワセリンと中鎖トリグリセリドを含む、請求項１６０～１６４のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１６６】
前記軟膏は、約４：１（ｖ／ｖ）の比でワセリンと中鎖トリグリセリドを含む、請求項１６５に記載の方法。
【請求項１６７】

前記組成物は水溶液である、請求項１５７～１５９のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１６８】
前記水溶液はポリオキシルヒマシ油を含む、請求項１６７に記載の方法。
【請求項１６９】
前記ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化ヒマシ油である、請求項１６８に記載の方法。
【請求項１７０】
前記ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である、請求項１６８または１６９に記載の方法。
【請求項１７１】
前記ポリオキシル３５ヒマシ油は、前記組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項１７０に記載の方法。
【請求項１７２】
前記組成物は眼表面潤滑剤を含む、請求項１６７～１７１のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１７３】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、スポイト、ポンプ、スプレー、クリックペンまたはローラー／リザーバーデバイスによって前記患者の眼の眼瞼の外皮に適用される、請求項１４４～１７２のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１７４】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、ブラシ、Ｑチップ、またはスパーテルによって前記患者の眼の眼瞼の外皮に適用され、適用プロセスは任意選択で、目盛り付きスポイト、シリンジ、クリックペン、またはピペットの使用から開始される、請求項１４４～１７２のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１７５】
眼瞼皮膚への浸透は、テープストリッピング、マイクロダーマブレーション、溶媒、パルスレーザー、イオン導入、またはそれらの組み合わせによって補助される、請求項１４４～１７４のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１７６】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、前記患者の各眼の眼瞼の皮膚に投与される、請求項１４４～１７５のいずれか１つに記載の方法。
【請求項１７７】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日１回投与される、請求項１７６に記載の方法。
【請求項１７８】
前記追加の治療剤は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩である、請求項１５４に記載の方法。
【請求項１７９】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、およびオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、単一組成物として製剤化および投与される、請求項１７８に記載の方法。
【請求項１８０】

眼の後部の疾患または障害を処置するための薬剤の製造において使用するための、患者の眼窩周囲皮膚への局所投与のために製剤化された有効成分であって、製剤は、患者の眼窩周囲皮膚への局所投与のために製剤化された治療有効量の前記有効成分を前記眼の後部に送達する、有効成分。

【請求項１８１】

前記有効成分は１０００Ｄａ以下の分子量を有する、請求項１８０に記載の製剤。

【請求項１８２】

前記有効成分は２００～５００Ｄａの分子量を有する、請求項１８０に記載の製剤。

【請求項１８３】

１ミリリットル～１０ミリリットルの製剤が、使用毎に前記患者の片眼の眼窩周囲皮膚に局所的に適用され、前記有効成分は、眼パッドを用いて局所的に適用される、請求項１８０に記載の製剤。

【請求項１８４】

３マイクロリットル～１００マイクロリットルの製剤が、使用毎に前記患者の片眼の眼窩周囲皮膚に直接、局所的に適用される、請求項１８０に記載の製剤。

【請求項１８５】

０．０１ミリグラム～１０グラムの有効成分が、使用毎に前記患者の片眼の眼窩周囲皮膚に局所的に適用され、前記有効成分は、眼パッドを用いて局所的に適用される、請求項１８０に記載の製剤。

【請求項１８６】

０．０１ミリグラム～１００ミリグラムの有効成分が、使用毎に前記患者の片眼の眼窩周囲皮膚に直接、局所的に適用される、請求項１８０に記載の製剤。

【請求項１８７】

組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の油をさらに含む、請求項１８０に記載の製剤。

【請求項１８８】

前記油は天然資源に由来する、請求項１８７に記載の製剤。

【請求項１８９】

前記油は植物、植物種子、または木の実に由来する、請求項１８７または１８８に記載の製剤。

【請求項１９０】

前記油は中鎖トリグリセリドを含む、請求項１８７に記載の製剤。

【請求項１９１】

前記油は大豆油を含む、請求項１８９に記載の製剤。

【請求項１９２】

前記有効成分は、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩である、請求項１８０に記載の製剤。

【請求項１９３】

前記オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、α－リノレン酸（ＡＬＡ）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項１９２に記載の製剤。

【請求項１９４】

前記オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、ＤＨＡを含む、請求項１９３に記載の製剤。

【請求項１９５】

前記オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、ＥＰＡを含む、請求項１９３に記載の製剤。

【請求項１９６】

前記オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、組成物の約０．０１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項１９２に記載の製剤。

【請求項１９７】
６．７ｍｇの製剤を投与することで、投与の３０分後に前記患者の眼の後部において、オメガ－３脂肪酸３０の組織濃度は、ベースラインと比較して約１１０マイクログラム／グラム高い、請求項１９２に記載の製剤。
【請求項１９８】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩をさらに含む、請求項１９２に記載の製剤。
【請求項１９９】
前記眼の後部組織において検出可能な有効成分の予想される範囲は、後部組織１グラム当たり約０．１μｇ～約１６００μｇである、請求項１８０に記載の製剤。
【請求項２００】
前記有効成分は、前記患者の各眼の眼窩周囲皮膚に、１日４回、１日３回、１日２回、または１日１回投与される、請求項１８０に記載の製剤。
【請求項２０１】
前記有効成分は、前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩である、請求項１８０に記載の製剤。
【請求項２０２】
前記４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．００００５％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項２０２に記載の製剤。
【請求項２０３】
オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩をさらに含む、請求項２０２に記載の製剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０２１年３月１８日に出願された米国仮特許出願第６３／１６２，９６０号、２０２１年７月７日に出願された米国仮特許出願第６３／２１９，３３６号、および２０２１年１１月２４日に出願された米国仮特許出願第６３／２８３，１１７号の利益を主張し、これら各々は本明細書に引用によって組み込まれる。
【０００２】
本明細書の実施形態は、眼疾患の処置および眼への化合物の送達を対象としている。
【発明の概要】
【０００３】
１つの態様において、眼の疾患または障害に苦しむ患者の上記疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール（ｉｍａｄａｚｏｌ）－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼の眼窩周囲皮膚に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供される。
【０００４】
別の態様において、眼の疾患または障害に苦しむ患者の上記疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール（ｉｍａｄａｚｏｌ）－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼の眼瞼の外皮に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供される。
【０００５】
さらなる態様において、眼の疾患または障害に苦しむ患者の上記疾患または障害を処置

する方法であって、抗炎症、抗酸化、抗微小血管漏出、または抗血管新生特性を有する治療有効量の化合物または混合物を、患者の眼の眼瞼の外皮に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供される。代替的な態様において、眼の疾患または障害に苦しむ患者の上記疾患または障害を処置する方法であって、抗炎症、抗酸化、抗微小血管漏出、または抗血管新生特性を有する治療有効量の２つ以上の化合物または混合物の組み合わせを、患者の眼の眼瞼の外皮に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供される。

【０００６】

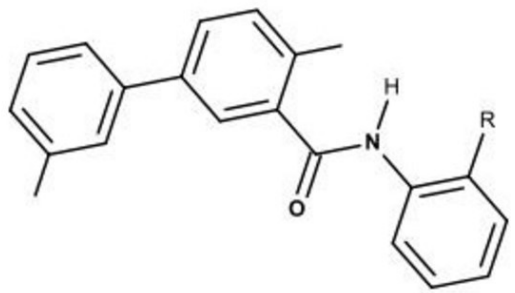
追加の態様において、眼の疾患または障害に苦しむ患者の上記疾患または障害を処置する方法であって、抗炎症、抗酸化、抗微小血管漏出、または抗血管新生特性を有する治療有効量の化合物または混合物を、患者の眼の眼窩周囲皮膚に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供される。

【０００７】

いくつかの実施形態において、化合物または混合物は、その抗酸化、抗炎症、神経保護、鎮痛、および血管原性特性の抑制のためにドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）を含む。いくつかの実施形態において、化合物または混合物は、その抗酸化、抗炎症、神経保護、鎮痛、および血管原性特性の抑制のためにオメガ－３脂肪酸を含む。いくつかの実施形態において、化合物または混合物は、その抗酸化、抗炎症、神経保護、鎮痛、および血管原性特性の抑制のためにオメガ－３脂肪酸エチルエステルを含む。いくつかの実施形態において、化合物または混合物は、その抗酸化、抗炎症、神経保護、鎮痛、および血管原性特性の抑制のためにオメガ－３トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、化合物または混合物は、その抗酸化、抗炎症、神経保護、鎮痛、および血管原性特性の抑制のために、オメガ－３リン脂質、例えば、リゾホスファチジルコリン（ＬＰＣ）－オメガ－３（ＬＰＣ－ＤＨＡまたはＬＰＣ－ＥＰＡ）およびジ－ＤＨＡホスファチジルコリン（ＰＣ）などを含む。いくつかの実施形態において、化合物または混合物は、オメガ－３脂肪の代謝産物、例えば、ロイコトリエンＢ$_5$、ロイコトリエンＣ$_5$、ロイコトリエンＥ$_5$、プロスタグランジンＥ$_3$、プロスタグランジンＩ$_3$、トロンボキサンＡ$_3$、プロテクチン、マレシン、およびレゾルビンを含む。いくつかの実施形態において、化合物または混合物は、ジフルオロビフェニル部分を有する以下の一般構造を有する化合物を含み、

【０００８】

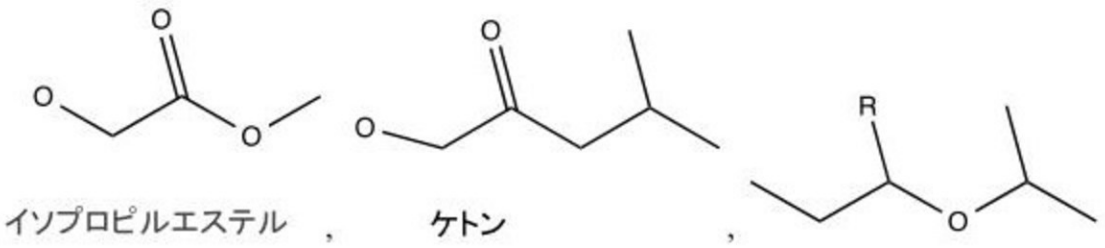
【化１】



式中、Ｒは

【０００９】

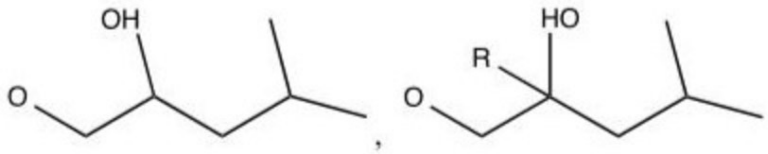
【化２】



からなる群から選択されてもよく、式中、ＲはＣｌまたはＢｒ、ＣＦ３、アルキル、およびＨ、

【００１０】

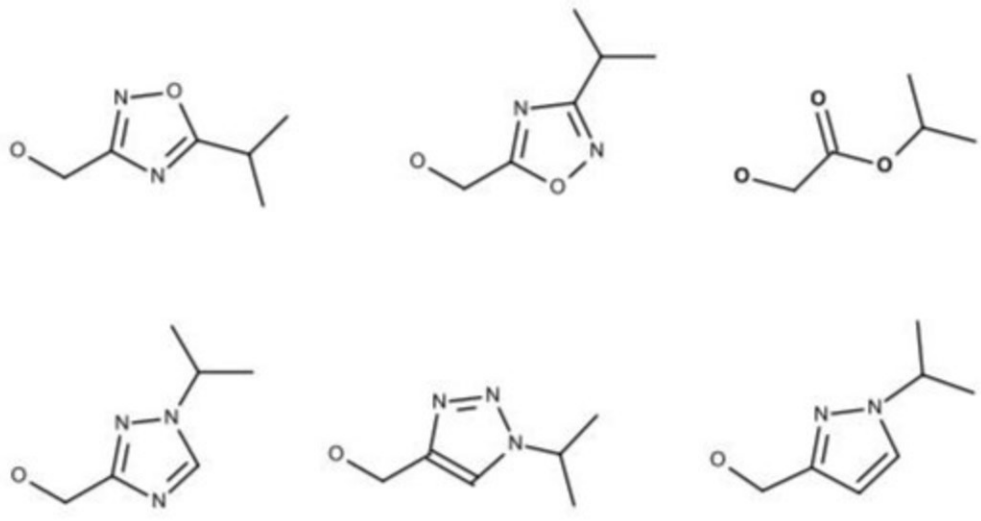
【化３】



であってもよく、式中、Ｒはメチル、イソブチル、

【００１１】

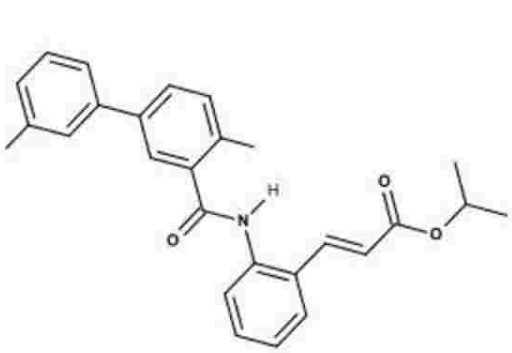
【化４】

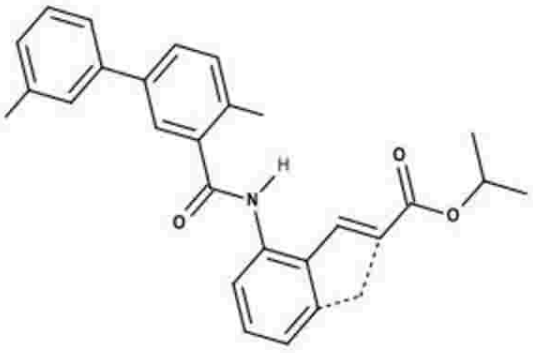


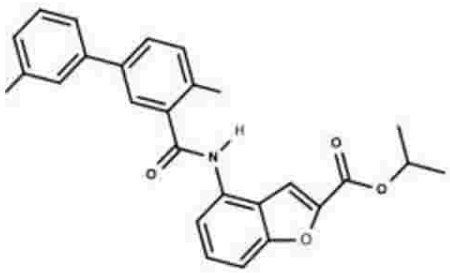
である。いくつかの実施形態において、化合物または混合物は、群

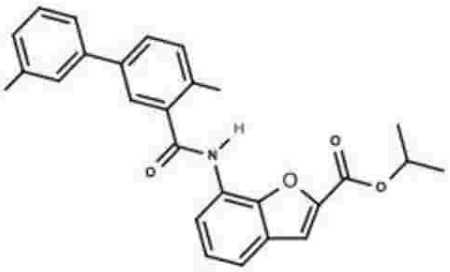
【００１２】

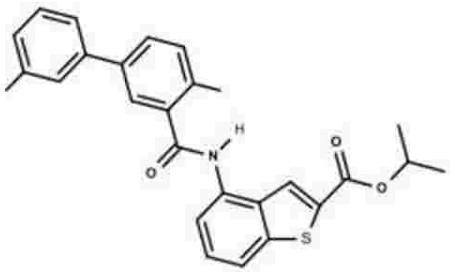
【化５－１】

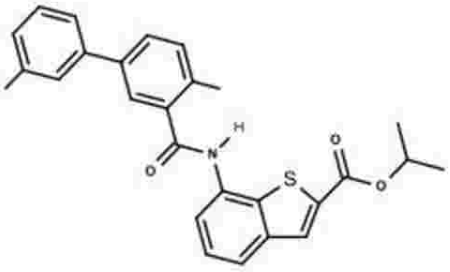


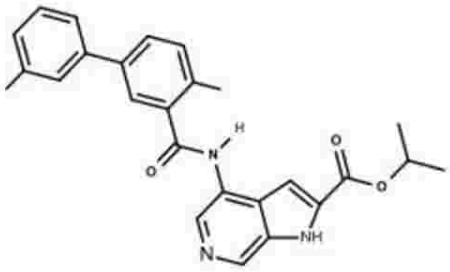


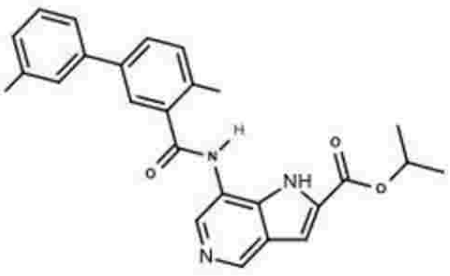






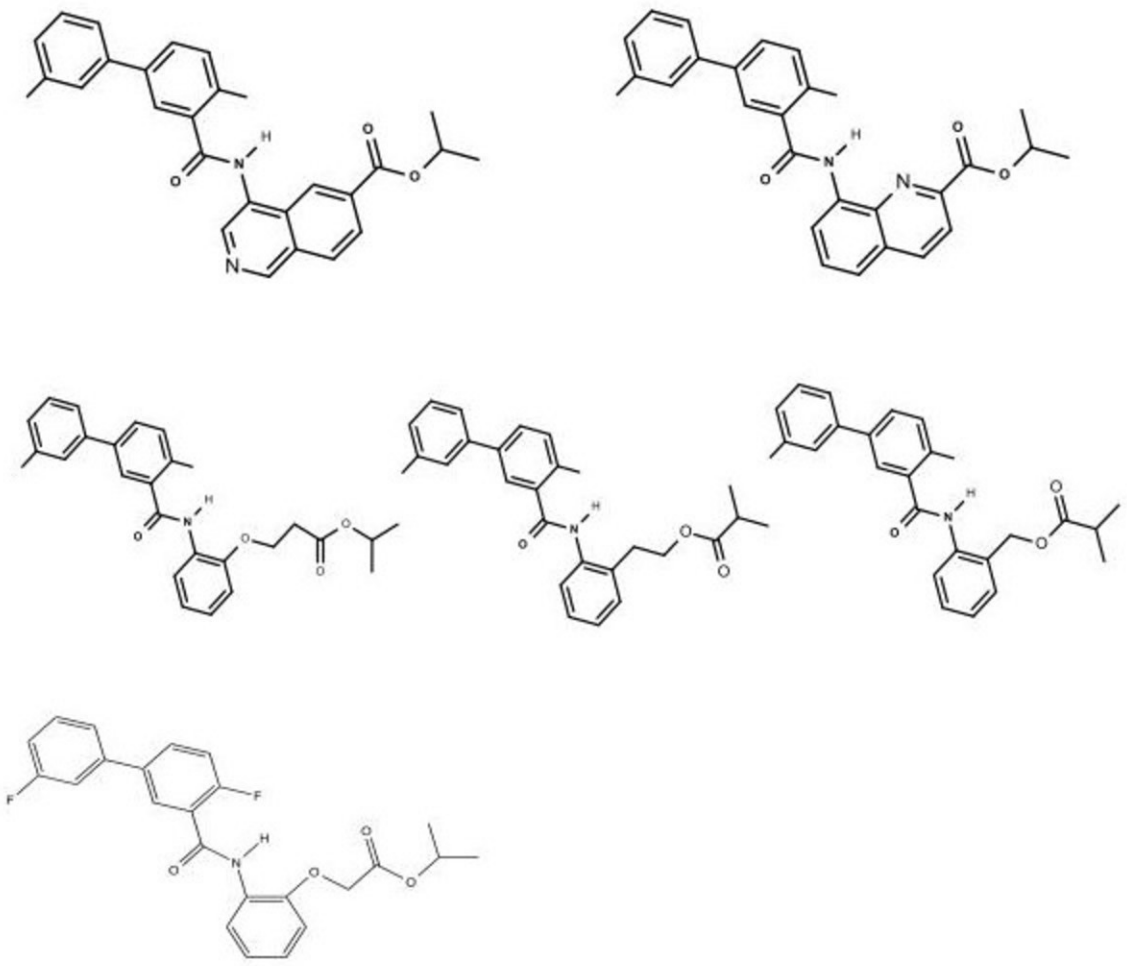






【００１３】

【化５－２】



から選択される化合物、３－［（３’－フルオロ－４－フルオロビフェニル－３－カルボニル）アミノ］フェノキシ酢酸イソプロピルエステル、その遊離塩基、アルカフタジン、クロモリン、デキサメタゾン、ブリモニジン、ジフルプレドナート、フルオロメトロン、ロテプレドノール、リメキソロン、アゼラスチン、エピナスチン、フマル酸エメダスチン、オロパタジン、点眼用クロモリン（ｃｒｏｍｏｌｙｎ　ｏｐｈｔｈａｌｍｉｃ）、ロドキサミド、ネドクロミル、ブロムフェナク、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ケトロラク、ネパフェナク、ロラダチン（ｌｏｒａｄａｔｉｎｅ）、ヒドロキシジン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、塩酸アゼラスチンブロムフェニラミン、シプロヘプタジン、テルフェナジン、クレマスチン、レボカバスチン、トリプロリジン、カルビノキサミン、ジフェニルピラリン、フェニンダミン、アザタジン、トリペレナミン、デクスクロルフェニラミン、デクスブロムフェニラミン、メトジラジン、およびトリメプラジン（ｔｒｉｍｐｒａｚｉｎｅ）ドキシラミン、フェニラミン、ピリラミン、ペミロラスト、クロルシクリジン（ｃｈｉｏｒｃｙｃｌｉｚｉｎｅ）、トンジルアミン、シスプラチン、エトポシド、インターフェロン、カンプトテシンおよびその誘導体、フェネステリン、タキソールおよびその誘導体、タキソテールおよびその誘導体、ビンブラスチン、ビンクリスチン、タモキシフェン、エトポシド、ピポスルファン、シクロホスファミド、フルタミド、アドリアマイシン、シクロホスファミド、アクチノマイシン、ブレオマイシン、ダウノルビシン（ｄｕａｎｏｒｕｂｉｃｉｎ）、ドキソルビシン、エピルビシン、マイトマイシン、メトトレキサート、フルオロウラシル、カルボプラチン、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、メチル－ＣＣＮＵ、アンピシリン、アモキシシリン、シクラシリン、アンピシリン、セファゾリン、セフラジン、セファクロル、セファピリン、セフチゾキシム、セフォペラゾ

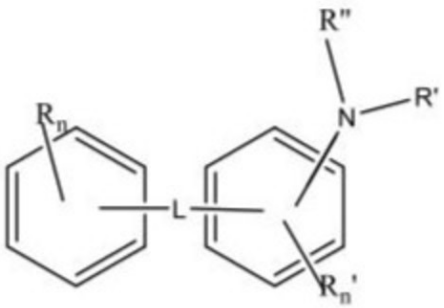
ン、セフォテタン、セフトキシム（ｃｅｆｕｔｏｘｉｍｅ）、セフォタキシム、セファドロキシル、セフタジジム、セファレキシン、セファロチン、セファマンドール、セフォキシチン、セフォニシド、セフォラニド、セフトリアキソン、セファドロキシル、セフラジン、セフロキシム、シクロスポリン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、ベシフロキサシン、シプロフロキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、オフロキサシン、アジスロマイシン、エリスロマイシン、バシトラシン、バシトラシン／ポリミキシン、ナタマイシン、ネオマイシン／ポリミキシンＢ／バシトラシン、ネオマイシン／ポリミキシンＢ／グラミシジン、ポリミキシンＢ／トリメトプリム、ペニシリンＧ、ペニシリンＶカリウム、ピペラシリン、オキサシリン、バカンピシリン、クロキサシリン、チカルシリン、アズロシリン、カルベニシリン、メチシリン、ナフシリン、エリスロマイシン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、アズトレオナム、クロラムフェニコール、シプロフロキサシン塩酸塩、クリンダマイシン、メトロニダゾール、ゲンタマイシン、リンコマイシン、トブラマイシン、バンコマイシン、ポリミキシンＢ硫酸塩、コリスチメタート、コリスチン、アジスロマイシン、オーグメンチン、スルファメトキサゾール、およびトリメトプリム、ならびに前述の化合物のすべての薬学的に許容可能なエステルまたは塩、アナログ、および、アイソフォーム、ならびに／または前述の化合物の少なくとも２つの混合物を含む。

【００１４】

いくつかの実施形態において、化合物または混合物は、以下の式、

【００１５】

【化６】



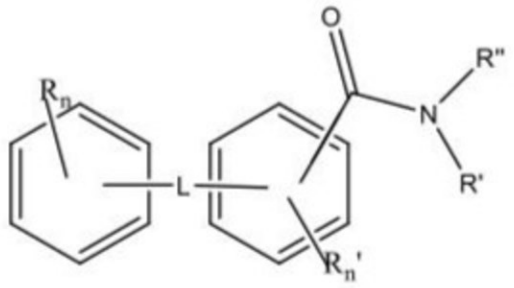
の１つ以上の化合物を含み、式中、Ｌはリンカー基であり、各リンカー基は独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはアルコキシからなる群から選択され、Ｒｎはそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、アルキル、アルコキシからなる群から選択され、Ｒｎ’はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはアルコキシからなる群から選択され、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはアルコキシからなる群から選択される。

【００１６】

いくつかの実施形態において、化合物または混合物は、以下の式、

【００１７】

【化７】



の１つ以上の化合物を含み、式中、Ｌはリンカー基であり、各リンカー基は独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、またはアルコキシからなる群から選択され、Ｒｎはそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、アルキル、アルコキシからなる群から選択され、Ｒｎ’はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、またはアルコキシからなる群から選択され、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、またはアルコキシからなる群から選択される。

【００１８】

いくつかの実施形態において、化合物または混合物は、化合物の以下のファミリー：Ｃ－Ｃモチーフ受容体３（ＣＣＲ３）阻害剤、ビタミンＡおよびビタミンＡの修飾形態（ＮＣＴ０３８４５５８２など）、補体因子１ｑ阻害剤、脱プリン／脱ピリミジン部位エンドヌクレアーゼ１／レドックスエフェクター因子－１（ＡＰＥ１／Ｒｅｆ－１）阻害剤、ステロイド、内皮細胞（ＥＣ）特異的受容体チロシンキナーゼＴｉｅ２アゴニスト（活性化因子）、アンジオポエチン－２アンタゴニスト、レチノール結合タンパク質４（ＲＢＰ４）アンタゴニスト、補体成分３（Ｃ３）阻害剤、ｐａｎ－アルギニルグリシルアスパラギン酸（ＲＧＤ）インテグリンアンタゴニスト、コネキシン４３ヘミチャネル遮断薬、補体成分５阻害剤、ｐａｎＲＧＤインテグリンアンタゴニスト、Ｒｈｏキナーゼ阻害剤、Ｒｅｆ－１阻害剤、ＡＰエンドヌクレアーゼ１阻害剤、セリン／トレオニンタンパク質キナーゼ（ＳＲＰＫ１）阻害剤、ＣＣ３（ＴＩＰ３０＝３０ｋＤａのｔａｔ相互作用タンパク質）阻害剤、補体Ｃ１Ｑ阻害剤、補体因子（ＢおよびＤ）阻害剤、Ｃ３コンバターゼ阻害剤、Ｃ５コンバターゼ阻害剤、インフラマソーム阻害剤、ＨｔｒＡ１阻害剤、マトリックスモジュレーター（ドキシサイクリンなど）、ＭＡＳＰ２（ＭＢＬ関連セリンプロテアーゼ２）遮断薬、ＭＡＳＰ３（ＭＢＬ関連セリンプロテアーゼ３）遮断薬、抗ウイルス薬（ガンシクロビルなど）、ＶＥＧＦ受容体（Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３）阻害剤、ＰＤＧＦ受容体阻害剤（イマチニブ、ソラフェニブ、およびスニチニブを含む）、プロスタノイドＩＰ受容体アンタゴニスト、チロシンキナーゼ阻害剤、ＰＡＦ（血小板活性化因子）受容体阻害剤、およびこれらの２つ以上の組み合わせからなる群から選択される。

【００１９】

いくつかの実施形態において、疾患または障害は、眼の後部のものである。いくつかの実施形態において、疾患または障害は、眼の前部のものである。いくつかの実施形態において、眼の後部の疾患または障害は網膜疾患を含む。いくつかの実施形態において、疾患または障害は、前眼部疾患（ＡＳＥＤ）である。いくつかの実施形態において、疾患または障害は、後眼部疾患（ＰＳＥＤ）である。いくつかの実施形態において、疾患または障害は、ドライアイ疾患および眼の不快感、刺激、疼痛およびストレス、化学熱傷、前眼部形成不全、白内障、虹彩炎、翼状片、角結膜炎、角膜炎、結膜炎、円錐角膜、拡張性障害（球状角膜、透明辺縁変性（ｐｅｌｌｕｃｉｄ ｍａｒｇｉｎａｌ ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ）を含む）、偽水晶体および無水晶体水疱性角膜症、上強膜炎、角膜潰瘍、角膜異形成、角膜潰瘍、フックス内皮ジストロフィーおよび他の角膜ジストロフィー（格子状、顆粒状、斑状、および地図状（ｍａｐ）－点状（ｄｏｔ）指紋状を含む）、眼の瘢痕性類

天疱瘡、スティーヴンス・ジョンソン症候群、急性および慢性ブドウ膜炎（前部ブドウ膜炎、中間部ブドウ膜炎）、虹彩外傷を含む角膜、結膜、および前眼部への外傷、貫通性眼外傷、眼瞼炎、眼瞼痙攣、霰粒腫、下垂症、コロボーマ、皮膚弛緩症、外反症、内反症、睫毛乱生症、麦粒腫、瞼板腺炎、マイボーム腺機能不全、涙腺閉塞、涙腺閉塞、脂漏性角膜炎、紫外線角膜炎、細菌感染またはウイルス感染、屈折異常（近視、遠視、および乱視）、ブドウ膜炎（急性および慢性の前部ブドウ膜炎、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、および汎ブドウ膜炎を含む）、加齢黄斑変性（滲出型および乾性型）、乾性および滲出型黄斑変性、格子状変性、黄斑円孔、黄斑パッカー、格子状変性、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、網膜中心静脈閉塞、眼内腫瘍、小児、新生児、または遺伝性の網膜障害、遺伝性網膜ジストロフィー、地図状萎縮、網膜色素変性症（レーバー先天黒内障を含む）、サイトメガロウイルス（ｃｍｖ）網膜感染、感染性網膜炎、網膜芽細胞腫、眼内炎、脈絡網膜炎、近視性黄斑変性および正常眼圧緑内障、緑内障における網膜変性、限定されないが、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、鎌状赤血球網膜症（Ｓｉｃｋｅｌ ｃｅｌｌ ｒｅｔｉｎｏｐａｔｈｙ）、放射線／太陽性網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、高血圧網膜症、末梢性網膜症および神経障害を含む様々な網膜症、黄斑浮腫、網膜出血、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑虚血、地図状萎縮、シュタルガルト病、眼窩のリンパ管形成異常（別名眼窩リンパ管腫）、もしくは甲状腺眼疾患（グレーブス眼疾患）、またはそれらの２つ以上の組み合わせである。

【００２０】

いくつかの実施形態において、眼の後部の疾患または障害は網膜疾患を含み、網膜疾患は、網膜または脈絡膜の血管系からの出血をさらに含む。いくつかの実施形態において、出血は、高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる。

【００２１】

いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系からの血漿漏出を含む。いくつかの実施形態において、血漿漏出は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる。

【００２２】

いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系に関与する黄斑浮腫形成を含む。

【００２３】

いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、加齢黄斑変性（滲出型および乾性型）、黄斑円孔、黄斑パッカー、格子状変性、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈閉塞、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞、眼内腫瘍、小児および新生児の網膜障害、遺伝性網膜ジストロフィー、地図状萎縮、網膜色素変性症（レーバー先天黒内障を含む）、サイトメガロウイルス（ｃｍｖ）網膜感染、感染性網膜炎、中心性漿液性脈絡網膜症、網膜芽細胞腫、糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）、網膜静脈閉塞、または眼内炎である。

【００２４】

いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は加齢黄斑変性である。

【００２５】

いくつかの実施形態において、眼の後部の疾患または障害は、後部ブドウ膜炎である。

【００２６】

いくつかの実施形態において、上記方法は、追加の治療剤を患者に投与する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、ＶＥＧＦ抗体、ＰＤＧＦ抗体、ＦＧＦ抗体、ＳＤＦ－１抗体、ＨＩＦ－１抗体、ＰＩＧＦ抗体、ＴＮＦ－α抗体、ＩＧＦ－１抗体、ＶＥＧＦ受容体アンタゴニスト、ＰＤＧＦ受容体アンタゴニスト、ＦＧＦ受容体アンタゴニスト、ＳＤＦ－１受容体アンタゴニスト、ＨＩＦ－１受容体アンタゴニスト、ＰＩＧＦ受容体アンタゴニスト、ＴＮＦ－α受容体アンタゴニスト、ＩＧＦ－１受容体アンタゴニスト、チロシンキナーゼ阻害剤、ステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎

症剤、免疫抑制薬、抗コリン作動薬、サリドマイド、プロスタグランジン受容体アンタゴニスト、神経保護剤、神経再生剤、神経保護をもたらすＲＮＡ干渉分子、神経再生を促進するＲＮＡ干渉分子、直接、神経保護をもたらし、かつ眼内圧を下げる小分子、神経再生を促進し、かつ眼内圧を下げるＲＮＡ干渉分子、神経保護をもたらし、かつ眼内圧を下げるＲＮＡ干渉、浮腫、出血、および血管新生を減らす抗体、浮腫、出血、および血管新生を減らすＲＮＡ干渉である。

【００２７】

いくつかの実施形態において、眼窩周囲皮膚への薬物の適用は、強膜への変化を促進することに起因する眼球の長軸の増加を防止するための強膜への好ましい送達経路となる。

【００２８】

いくつかの実施形態において、薬物送達は、ナノ粒子を含み得る。これらは、ポリマー、脂質ベース、リポソーム、アルブミン結合、無機、有機結晶、およびウイルスベースのナノ粒子を含む群から選択され得る。

【００２９】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、予防的に、緊急介入として、または所望の改善効果を達成するために必要に応じて、投与される。

【００３０】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物として投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．０００１％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。

【００３１】

いくつかの実施形態において、組成物は、水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、ローション、クリーム、または軟膏である。いくつかの実施形態において、組成物は軟膏である。いくつかの実施形態において、軟膏はワセリン、蜜蝋、またはカカオバターを含む。いくつかの実施形態において、軟膏はワセリンおよび中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、Ｃ６、Ｃ８、Ｃ１０、およびＣ１２脂肪酸の混合物を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、カプリル酸およびカプリン酸の混合物を含む。いくつかの実施形態において、軟膏は、約１：１（ｖ／ｖ）、約２：１（ｖ／ｖ）、約３：１（ｖ／ｖ）、約４：１（ｖ／ｖ）、約５：１（ｖ／ｖ）、または約６：１（ｖ／ｖ）の比でワセリンと中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、軟膏は、約４：１（ｖ／ｖ）の比でワセリンと中鎖トリグリセリドを含む。

【００３２】

いくつかの実施形態において、組成物の分子量は、約５０Ｄａ～約５００Ｄａである。いくつかの実施形態において、組成物の分子量は、約５０Ｄａ～約１００Ｄａ、約５０Ｄａ～約１５０Ｄａ、約５０Ｄａ～約２００Ｄａ、約５０Ｄａ～約２５０Ｄａ、約５０Ｄａ～約３００Ｄａ、約５０Ｄａ～約３５０Ｄａ、約５０Ｄａ～約４００Ｄａ、約５０Ｄａ～約４５０Ｄａ、約５０Ｄａ～約５００Ｄａ、約１００Ｄａ～約１５０Ｄａ、約１００Ｄａ～約２００Ｄａ、約１００Ｄａ～約２５０Ｄａ、約１００Ｄａ～約３００Ｄａ、約１００Ｄａ～約３５０Ｄａ、約１００Ｄａ～約４００Ｄａ、約１００Ｄａ～約４５０Ｄａ、約１００Ｄａ～約５００Ｄａ、約１５０Ｄａ～約２００Ｄａ、約１５０Ｄａ～約２５０Ｄａ、約１５０Ｄａ～約３００Ｄａ、約１５０Ｄａ～約３５０Ｄａ、約１５０Ｄａ～約４００Ｄａ、約１５０Ｄａ～約４５０Ｄａ、約１５０Ｄａ～約５００Ｄａ、約２００Ｄａ～約２５０Ｄａ、約２００Ｄａ～約３００Ｄａ、約２００Ｄａ～約３５０Ｄａ、約２００Ｄａ～約４００Ｄａ、約２００Ｄａ～約４５０Ｄａ、約２００Ｄａ～約５００Ｄａ、約２５０Ｄａ～約３００Ｄａ、約２５０Ｄａ～約３５０Ｄａ、約２５０Ｄａ～約４００Ｄａ、約２５０Ｄａ～約４５０Ｄａ、約２５０Ｄａ～約５００Ｄａ、約３００Ｄａ～約３５０Ｄａ、約３

００Ｄａ～約４００Ｄａ、約３００Ｄａ～約４５０Ｄａ、約３００Ｄａ～約５００Ｄａ、約３５０Ｄａ～約４００Ｄａ、約３５０Ｄａ～約４５０Ｄａ、約３５０Ｄａ～約５００Ｄａ、約４００Ｄａ～約４５０Ｄａ、約４００Ｄａ～約５００Ｄａ、または約４５０Ｄａ～約５００Ｄａである。いくつかの実施形態において、組成物の分子量は、約５０Ｄａ、約１００Ｄａ、約１５０Ｄａ、約２００Ｄａ、約２５０Ｄａ、約３００Ｄａ、約３５０Ｄａ、約４００Ｄａ、約４５０Ｄａ、または約５００Ｄａである。いくつかの実施形態において、組成物の分子量は、少なくとも約５０Ｄａ、約１００Ｄａ、約１５０Ｄａ、約２００Ｄａ、約２５０Ｄａ、約３００Ｄａ、約３５０Ｄａ、約４００Ｄａ、または約４５０Ｄａである。いくつかの実施形態において、組成物の分子量は、最大で約１００Ｄａ、約１５０Ｄａ、約２００Ｄａ、約２５０Ｄａ、約３００Ｄａ、約３５０Ｄａ、約４００Ｄａ、約４５０Ｄａ、または約５００Ｄａである。

【００３３】

いくつかの実施形態において、組成物は抗体を含む。いくつかの実施形態において、組成物は約１５０ｋＤａの分子量を有する。いくつかの実施形態において、組成物は約７ｋＤａの分子量を有する。いくつかの実施形態において、組成物は二本鎖ｓｉＲＮＡを含む。いくつかの実施形態において、組成物は一本鎖ｓｉＲＮＡを含む。いくつかの実施形態において、組成物は短いオリゴペプチドを含む。

【００３４】

いくつかの実施形態において、短いオリゴペプチドは、約１個のアミノ酸～約６個のアミノ酸の配列である。いくつかの実施形態において、短いオリゴペプチドは、約１個のアミノ酸～約２個のアミノ酸、約１個のアミノ酸～約３個のアミノ酸、約１個のアミノ酸～約４個のアミノ酸、約１個のアミノ酸～約５個のアミノ酸、約１個のアミノ酸～約６個のアミノ酸、約２個のアミノ酸～約３個のアミノ酸、約２個のアミノ酸～約４個のアミノ酸、約２個のアミノ酸～約５個のアミノ酸、約２個のアミノ酸～約６個のアミノ酸、約３個のアミノ酸～約４個のアミノ酸、約３個のアミノ酸～約５個のアミノ酸、約３個のアミノ酸～約６個のアミノ酸、約４個のアミノ酸～約５個のアミノ酸、約４個のアミノ酸～約６個のアミノ酸、または約５個のアミノ酸～約６個のアミノ酸の配列である。いくつかの実施形態において、短いオリゴペプチドは、約１個のアミノ酸、約２個のアミノ酸、約３個のアミノ酸、約４個のアミノ酸、約５個のアミノ酸、または約６個のアミノ酸の配列である。いくつかの実施形態において、短いオリゴペプチドは、少なくとも約１個のアミノ酸、約２個のアミノ酸、約３個のアミノ酸、約４個のアミノ酸、または約５個のアミノ酸の配列である。いくつかの実施形態において、短いオリゴペプチドは、最大で約２個のアミノ酸、約３個のアミノ酸、約４個のアミノ酸、約５個のアミノ酸、または約６個のアミノ酸の配列である。

【００３５】

いくつかの実施形態において、組成物はリポソームを含む。いくつかの実施形態において、組成物はナノ粒子を含む。いくつかの実施形態において、リポソームまたはナノ粒子の平均直径は、約０．１μｍ～約１μｍである。いくつかの実施形態において、リポソームまたはナノ粒子の平均直径は、約０．１μｍ～約０．２μｍ、約０．１μｍ～約０．３μｍ、約０．１μｍ～約０．４μｍ、約０．１μｍ～約０．５μｍ、約０．１μｍ～約０．６μｍ、約０．１μｍ～約０．７μｍ、約０．１μｍ～約０．８μｍ、約０．１μｍ～約０．９μｍ、約０．１μｍ～約１μｍ、約０．２μｍ～約０．３μｍ、約０．２μｍ～約０．４μｍ、約０．２μｍ～約０．５μｍ、約０．２μｍ～約０．６μｍ、約０．２μｍ～約０．７μｍ、約０．２μｍ～約０．８μｍ、約０．２μｍ～約０．９μｍ、約０．２μｍ～約１μｍ、約０．３μｍ～約０．４μｍ、約０．３μｍ～約０．５μｍ、約０．３μｍ～約０．６μｍ、約０．３μｍ～約０．７μｍ、約０．３μｍ～約０．８μｍ、約０．３μｍ～約０．９μｍ、約０．３μｍ～約１μｍ、約０．４μｍ～約０．５μｍ、約０．４μｍ～約０．６μｍ、約０．４μｍ～約０．７μｍ、約０．４μｍ～約０．８μｍ、約０．４μｍ～約０．９μｍ、約０．４μｍ～約１μｍ、約０．５μｍ～約０．６μｍ、約０．５μｍ～約０．７μｍ、約０．５μｍ～約０．８μｍ、約０．５μｍ～約０．９

μｍ、約０．５μｍ～約１μｍ、約０．６μｍ～約０．７μｍ、約０．６μｍ～約０．８μｍ、約０．６μｍ～約０．９μｍ、約０．６μｍ～約１μｍ、約０．７μｍ～約０．８μｍ、約０．７μｍ～約０．９μｍ、約０．７μｍ～約１μｍ、約０．８μｍ～約０．９μｍ、約０．８μｍ～約１μｍ、または約０．９μｍ～約１μｍである。いくつかの実施形態において、リポソームまたはナノ粒子の平均直径は、約０．１μｍ、約０．２μｍ、約０．３μｍ、約０．４μｍ、約０．５μｍ、約０．６μｍ、約０．７μｍ、約０．８μｍ、約０．９μｍ、または約１μｍである。いくつかの実施形態において、リポソームまたはナノ粒子の平均直径は、少なくとも約０．１μｍ、約０．２μｍ、約０．３μｍ、約０．４μｍ、約０．５μｍ、約０．６μｍ、約０．７μｍ、約０．８μｍ、または約０．９μｍである。いくつかの実施形態において、リポソームまたはナノ粒子の平均直径は、最大で約０．２μｍ、約０．３μｍ、約０．４μｍ、約０．５μｍ、約０．６μｍ、約０．７μｍ、約０．８μｍ、約０．９μｍ、または約１μｍである。

【００３６】

いくつかの実施形態において、組成物は親油性化合物である。いくつかの実施形態において、組成物は非極性化合物を含む。いくつかの実施形態において、組成物は極性化合物を含む。いくつかの実施形態において、組成物は双性イオンを含む。

【００３７】

いくつかの実施形態において、組成物は水溶液である。いくつかの実施形態において、水溶液はポリオキシルヒマシ油を含む。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化（（ＰＥＧ）－ｙｌａｔｅｄ）ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、組成物は眼表面潤滑剤を含む。

【００３８】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、スポイト、ポンプ、スプレー、クリックペンまたはローラー／リザーバーデバイスによって患者の少なくとも片眼の眼窩周囲皮膚に適用される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、ブラシ、Ｑチップ、指先、またはスパーテルによって患者の少なくとも片眼の眼窩周囲皮膚に適用され、適用プロセスは任意選択で、目盛り付きスポイト、シリンジ、クリックペン、またはピペットの使用から開始される。

【００３９】

いくつかの実施形態において、眼窩周囲皮膚への浸透は、浸透促進剤、テープストリッピング（ｔａｐｅ－ｓｔｒｉｐｐｉｎｇ）、マイクロダーマブレーション（ｍｉｃｒｏｄｅｒｍａｂｒａｓｉｏｎ）、溶媒、パルスレーザー、およびリポソームまたはナノ粒子中の抗体、ｓｉＲＮＡなどの高分子を送達するためのイオン導入によって補助され得る。いくつかの実施形態において、組成物は、皮膚バリアに容易に浸透することができる。

【００４０】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、患者の各眼の眼窩周囲皮膚に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日１回投与される。いくつかの実施形態において、上記方法は、上眼瞼の上方、下眼瞼の下方、または上眼瞼の上方と下眼瞼の下方の両方の眼窩周囲皮膚に組成物を投与する工程を含む。

【００４１】

１つの態様において、眼の後部の疾患または障害に苦しむ患者の上記疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼の眼表面に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供される。

【００４２】

いくつかの実施形態において、眼の後部の疾患または障害は網膜疾患を含む。

【００４３】

いくつかの実施形態において、網膜疾患は、網膜または脈絡膜の血管系からの出血を含む。いくつかの実施形態において、出血は、高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる。

【００４４】

いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系からの血漿漏出を含む。いくつかの実施形態において、血漿漏出は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる。

【００４５】

いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系に関与する黄斑浮腫形成を含む。

【００４６】

いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、加齢黄斑変性（滲出型および乾性型）、黄斑円孔、黄斑パッカー、格子状変性、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈閉塞、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞、眼内腫瘍、小児および新生児の網膜障害、遺伝性網膜ジストロフィー、地図状萎縮、網膜色素変性症（レーバー先天黒内障を含む）、サイトメガロウイルス（ｃｍｖ）網膜感染、感染性網膜炎、中心性漿液性脈絡網膜症、網膜芽細胞腫、および眼内炎である。

【００４７】

いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は加齢黄斑変性である。

【００４８】

いくつかの実施形態において、眼の後部の疾患または障害は、後部ブドウ膜炎である。

【００４９】

いくつかの実施形態において、疾患は神経変性眼疾患である。

【００５０】

いくつかの実施形態において、上記方法は、追加の治療剤を患者に投与する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、ＶＥＧＦ抗体、ＰＤＧＦ抗体、ｂＦＧＦ抗体、ＳＤＦ－１抗体、ＨＩＦ－１抗体、ＰＩＧＦ抗体、ＶＥＧＦアンタゴニスト、チロシンキナーゼ阻害剤、ステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎症剤、免疫抑制薬、抗コリン作動薬、サリドマイド、プロスタグランジン受容体アンタゴニスト、または神経保護剤、抗血管新生因子（例えば、ＰＥＤＦ）、神経再生剤、神経保護をもたらすＲＮＡ干渉、神経再生を促進するＲＮＡ干渉、直接、神経保護をもたらし、かつ眼内圧を下げる小分子、神経再生を促進し、かつ眼内圧を下げるＲＮＡ干渉、神経保護をもたらし、かつ眼内圧を下げるＲＮＡ干渉、浮腫、出血、および血管新生を減らす抗体、浮腫、出血、および血管新生を減らすＲＮＡ干渉である。

【００５１】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、予防的に、緊急介入として、または所望の改善効果を達成するために必要に応じて、投与される。

【００５２】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物と

して投与される。いくつかの実施形態において、組成物は、水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、クリーム、または軟膏である。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．０００１％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。

【００５３】

いくつかの実施形態において、組成物は水溶液である。いくつかの実施形態において、水溶液はポリオキシルヒマシ油を含む。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化（（ＰＥＧ）－ｙｌａｔｅｄ）ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、組成物は眼表面潤滑剤を含む。

【００５４】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、患者の各眼の眼表面に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日１回投与される。

【００５５】

１つの態様において、ブドウ膜炎に苦しむ患者のブドウ膜炎を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供される。

【００５６】

１つの態様において、翼状片に苦しむ患者の翼状片を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供される。

【００５７】

１つの態様において、眼の疾患または障害に苦しむ患者の上記疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供され、眼の疾患または障害は、角結膜炎、円錐角膜、上強膜炎、角膜潰瘍、角膜異形成、角膜ジストロフィー、またはスティーヴンス・ジョンソン症候群である。

【００５８】

１つの態様において、眼瞼に影響を与える眼の疾患または障害に苦しむ患者の上記眼の疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供され、眼瞼に影響を与える眼の疾患または障害は、眼瞼炎、眼瞼痙攣、下垂症、コロボーマ、皮膚弛緩症、外反症、内反症、睫毛乱生症、麦粒腫、霰粒腫、瞼板腺炎、涙腺閉塞、涙腺閉塞、脂漏性角膜炎、紫外線角膜炎、細菌感染、またはウイルス感染である。

【００５９】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物と

して眼の表面に局所的に投与される。
【００６０】
いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物として眼窩周囲に投与される。
【００６１】
いくつかの実施形態において、組成物は、水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、クリーム、または軟膏である。いくつかの実施形態において、組成物は水溶液である。いくつかの実施形態において、水溶液はポリオキシルヒマシ油を含む。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化（（ＰＥＧ）－ｙｌａｔｅｄ）ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、組成物は眼表面潤滑剤を含む。
【００６２】
いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、スポイト、ポンプ、スプレー、クリックペン、またはローラー／リザーバーデバイスによって局所的に適用される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、ブラシ、Ｑチップ、指先、またはスパーテルによって少なくとも片眼の眼窩周囲皮膚に局所的に適用され、適用プロセスは、目盛り付きスポイト、シリンジ、クリックペン、またはピペットの使用から開始されてもよい。
【００６３】
いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、患者に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日１回投与される。
【００６４】
１つの態様において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを含む、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物が本明細書で提供される。
【００６５】
いくつかの実施形態において、組成物は、水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、クリーム、または軟膏である。いくつかの実施形態において、組成物は油性溶液として製剤化される。いくつかの実施形態において、組成物は組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約９９．５％、少なくとも約９９．６％、少なくとも約９９．７％、少なくとも約９９．８％、少なくとも約９９．９％、少なくとも約９９．９５％、少なくとも約９９．９６％、少なくとも約９９．９７％、少なくとも約９９．９８％、または少なくとも約９９．９９％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、油は天然資源に由来する。いくつかの実施形態において、油は植物、植物の種もしくは木の実、またはそれらの任意の組み合わせに由来する。いくつかの実施形態において、油は中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、Ｃ６、Ｃ８、Ｃ１０、またはＣ１２脂肪酸の混合物を含む。

【００６６】
いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．０００１％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、１回の投与あたり、約１０ｎｇ～約５ｍｇの４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを分注するように構成される。
【００６７】
いくつかの実施形態において、組成物はさらに、皮膚軟化剤、保湿剤、増粘剤、防腐剤、浸透促進剤、またはこれらの任意の組み合わせを含む。
【００６８】
１つの態様において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩と、ポリオキシルヒマシ油とを含む、局所的な眼表面投与に適した医薬組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化（（ＰＥＧ）－ｙｌａｔｅｄ）ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ＰＥＧ対ヒマシ油の比は約２０：１～約５０：１である。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約１％（ｗ／ｗ）の量で存在する。
【００６９】
いくつかの実施形態において、組成物は眼表面潤滑剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、眼表面潤滑剤は、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒマシ油、またはグリセロールである。いくつかの実施形態において、眼表面潤滑剤は、組成物の約０．０５％～約２％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、組成物は緩衝剤をさらに含む。いくつか実施形態において、医薬組成物は約６．５～約８．５のｐＨを有する。
【００７０】
いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．０００１％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。
【００７１】
１つの態様において、対象における眼の健康を促進し、眼の疾患を予防または処置する方法であって、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む局所用医薬組成物を、対象の眼の眼窩周囲皮膚に投与する工程を含む方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は魚組織から単離される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、オキアミ、大きな黒眼と赤みを帯びた半透明の体を有する小型のエビのような甲殻類から単離される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、植物源から単離される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、α－リノレン酸（ＡＬＡ）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＤＨＡを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、眼パッドとして使用される場合、１つの眼あたり約０．０１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約３０００ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約５００ｍｇ、または約０．０１ｍｇ～約１００ｍｇの量で、眼パッドとして使用されない場合、眼窩周囲皮膚に適用毎に１つの眼あたり約０．０１ｍｇ～約２００ｍｇ、または約０．０１ｍｇ～約１００ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約５０ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約２５ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約１０ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約５ｍｇ、約０．０

１ｍｇ～約１ｍｇ、または約０．０１ｍｇ～約０．５ｍｇの量で投与される。

【００７２】

１つの態様において、対象における眼の健康を促進し、眼の疾患を予防または処置する方法であって、オメガ－３脂肪酸エステル、またはその薬学的に許容可能なエチルエステルもしくは塩を含む局所用医薬組成物を、対象の眼の眼窩周囲皮膚に投与する工程を含む方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸エチルエステルは魚組織に由来する。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸エチルエステルは植物源に由来する。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、α－リノール酸エチル、エイコサペンタエン酸エチル、ドコサヘキサエン酸エチル、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸エチルエステルは、眼パッドとして使用される場合、１つの眼あたり約０．０１ｍｇ～約５０００ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約３０００ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約５００ｍｇ、または約０．０１ｍｇ～約１００ｍｇの量で、眼パッドとして使用されない場合、眼窩周囲皮膚に適用毎に１つの眼あたり約０．０１ｍｇ～約２００ｍｇ、または約０．０１ｍｇ～約１００ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約５０ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約２５ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約１０ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約５ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約１ｍｇ、または約０．０１ｍｇ～約０．５ｍｇの量で投与される。

【００７３】

いくつかの実施形態において、局所用医薬組成物は、クリーム、エマルジョン、軟膏、または油性溶液として製剤化される。いくつかの実施形態において、局所用医薬組成物はさらに、皮膚軟化剤、保湿剤、増粘剤、防腐剤、浸透促進剤、抗酸化剤、芳香マスキング剤、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、組成物は防腐剤をさらに含む。

【００７４】

いくつかの実施形態において、局所用医薬組成物は、ローラーボール、クリックペンブラシ、ポンプボトル、または点眼ボトル、眼パッド、およびＱチップを有するボトルを用いて投与される。

【００７５】

いくつかの実施形態において、眼の健康を促進すること、眼の疾患を予防または処置することは、加齢性視力喪失を処置または予防することを含む。いくつかの実施形態において、眼の健康を促進すること、眼の疾患を予防または処置することは、ドライアイを処置または予防することを含む。いくつかの実施形態において、眼の健康を促進すること、眼の疾患を予防または処置することは、加齢黄斑変性を処置または予防することを含む。いくつかの実施形態において、眼の健康を促進すること、眼の疾患を予防または処置することは、加齢黄斑変性を処置または予防することを含む。

【００７６】

いくつかの実施形態において、局所用医薬組成物は、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、患者に投与される。いくつかの実施形態において、上記方法は、上眼瞼の上方、下眼瞼の下方、または上眼瞼の上方と下眼瞼の下方の両方の眼窩周囲皮膚に組成物を投与する工程を含む。

【００７７】

いくつかの実施形態において、組成物を眼窩周囲皮膚に投与することで、投与の３０分後に対象の眼の網膜において、オメガ－３脂肪酸の組織濃度は、ベースラインと比較して、少なくとも１１０マイクログラム／グラム高い。

【００７８】

１つの態様において、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物が本明細書で提供される。

【００７９】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は魚組織から単離される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、植物源から単離される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、α－リノレン酸（ＡＬＡ）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＤＨＡを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、組成物の約０．０１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量で存在する。

【００８０】

いくつかの実施形態において、組成物は、クリーム、エマルジョン、軟膏、または油性溶液として製剤化される。

【００８１】

いくつかの実施形態において、医薬組成物はさらに、皮膚軟化剤、保湿剤、増粘剤、防腐剤、浸透促進剤、抗酸化剤、芳香マスキング剤、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、組成物は防腐剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、防腐剤はビタミンＥである。

【００８２】

いくつかの実施形態において、組成物はさらに脂肪酸ビヒクルを含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルは、組成物の約０．０１％～約９９％の量で存在する。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルはＣ１４～Ｃ２２脂肪酸である。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルはリノール酸を含む。

【００８３】

いくつかの実施形態において、組成物は組成物の約０．０１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、油は天然資源に由来する。いくつかの実施形態において、油は植物、植物種子、または木の実に由来する。

【００８４】

１つの態様において、眼の後部の疾患または障害に苦しむ患者の上記疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼の眼窩周囲皮膚に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、眼の後部の疾患または障害は網膜疾患を含む。いくつかの実施形態において、網膜疾患は、網膜または脈絡膜の血管系からの出血を含む。いくつかの実施形態において、出血は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる。いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系からの血漿漏出を含む。いくつかの実施形態において、血漿漏出は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる。いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系に関与する黄斑浮腫形成を含む。いくつかの実施形態において、眼の後部の疾患または障害は、加齢黄斑変性（滲出型および乾性型）、乾性および滲出型黄斑変性、格子状変性、黄斑円孔、黄斑パッカー、格子状変性、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、網膜中心静脈閉塞、眼内腫瘍、小児、新生児、または遺伝性の網膜障害、遺伝性網膜ジストロフィー、地図状萎縮、網膜色素変性症（レーバー先天黒内障を含む）、サイトメガロウイルス（ｃｍｖ）網膜感染、感染性網膜炎、網膜芽細胞腫、眼内炎、脈絡網膜炎、近視性黄斑変性および正常眼圧緑内障、緑内障における網膜変性、限定されないが、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、鎌状赤血球網膜症（Ｓｉｃｋｅｌ　ｃｅｌｌ　ｒｅｔｉｎｏｐａｔｈｙ）、放射線／太陽性網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、高血圧網膜症、末梢性網膜症および神経障害を含む様々な網膜症、黄斑浮腫、網膜出血、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑虚血、地図状萎縮、シュタルガルト病、または、屈折異常（近視、遠視、および乱視）である。いくつかの実施形態において、方法はさらに、追加の治療剤を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、ＶＥＧＦ抗体、小分子ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＶＥＧＦ受容体を

標的とするｓｉＲＮＡ、ＴＮＦα抗体、小分子ＴＮＦα受容体アンタゴニスト、ＴＮＦα受容体を標的とするｓｉＲＮＡ、炎症性サイトカイン受容体アンタゴニスト、炎症性サイトカインに対する抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン／トレオニン－プロテインキナーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、ステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎症剤、免疫抑制薬、抗コリン作動薬、サリドマイド、プロスタグランジン受容体アンタゴニスト、神経保護剤、神経栄養剤、神経再生剤、眼圧降下薬、抗生物質、抗ウイルス剤、補体阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、ロイコトリエン受容体阻害剤、腫瘍形成と発育の阻害剤、血管新生阻害剤、または抗酸化もしくは抗微小血管漏出特性を有する剤である。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、予防的に、緊急介入として、または所望の改善効果を達成するために必要に応じて、投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物として投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．０００１％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、組成物は、水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、ローション、クリーム、または軟膏である。いくつかの実施形態において、組成物は軟膏である。いくつかの実施形態において、軟膏はワセリン、蜜蝋、またはカカオバターを含む。いくつかの実施形態において、軟膏はワセリンおよび中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、Ｃ６、Ｃ８、Ｃ１０、およびＣ１２脂肪酸の混合物を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、カプリル酸およびカプリン酸の混合物を含む。いくつかの実施形態において、軟膏は、約１：１（ｖ／ｖ）、約２：１（ｖ／ｖ）、約３：１（ｖ／ｖ）、約４：１（ｖ／ｖ）、約５：１（ｖ／ｖ）、または約６：１（ｖ／ｖ）の比でワセリンと中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、軟膏は、約４：１（ｖ／ｖ）の比でワセリンと中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は水溶液である。いくつかの実施形態において、水溶液はポリオキシルヒマシ油を含む。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化（（ＰＥＧ）－ｙｌａｔｅｄ）ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、組成物は眼表面潤滑剤を含む。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、スポイト、ポンプ、スプレー、クリックペンまたはローラー／リザーバーデバイスによって患者の少なくとも片眼の眼窩周囲皮膚に適用される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、ブラシ、Ｑチップ、またはスパーテルによって患者の少なくとも片眼の眼窩周囲皮膚に適用され、適用プロセスは任意選択で、目盛り付きスポイト、シリンジ、クリックペン、またはピペットの使用から開始される。いくつかの実施形態において、眼窩周囲皮膚への浸透は、テープストリッピング（ｔａｐｅ－ｓｔｒｉｐｐｉｎｇ）、マイクロダーマブレーション（ｍｉｃｒｏｄｅｒｍａｂｒａｓｉｏｎ）、溶媒、パルスレーザー、イオン導入、またはそれらの組み合わせによって補助される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、患者の各眼の眼窩周囲皮膚に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日１回投与される。いくつかの実

施形態において、上記方法は、上眼瞼の上方、下眼瞼の下方、または上眼瞼の上方と下眼瞼の下方の両方の眼窩周囲皮膚に組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩である。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、およびオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、単一組成物として製剤化および投与される。

【００８５】

追加の態様では、眼の後部の疾患または障害に苦しむ患者の上記疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼の眼表面に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、眼の後部の疾患または障害は網膜疾患を含む。いくつかの実施形態において、網膜疾患は、網膜または脈絡膜の血管系からの出血を含む。いくつかの実施形態において、出血は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる。いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系からの血漿漏出を含む。いくつかの実施形態において、血漿漏出は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる。いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系における黄斑浮腫形成を含む。いくつかの実施形態において、眼の後部の疾患または障害は、加齢黄斑変性（滲出型および乾性型）、乾性および滲出型黄斑変性、格子状変性、黄斑円孔、黄斑パッカー、格子状変性、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、網膜中心静脈閉塞、眼内腫瘍、小児、新生児、または遺伝性の網膜障害、遺伝性網膜ジストロフィー、地図状萎縮、網膜色素変性症（レーバー先天黒内障を含む）、サイトメガロウイルス（ｃｍｖ）網膜感染、感染性網膜炎、網膜芽細胞腫、眼内炎、脈絡網膜炎、近視性黄斑変性および正常眼圧緑内障、緑内障における網膜変性、限定されないが、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、鎌状赤血球網膜症（Ｓｉｃｋｅｌ ｃｅｌｌ ｒｅｔｉｎｏｐａｔｈｙ）、放射線／太陽性網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、高血圧網膜症、末梢性網膜症および神経障害を含む様々な網膜症、黄斑浮腫、網膜出血、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑虚血、地図状萎縮、シュタルガルト病、または、屈折異常（近視、遠視、および乱視）である。いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は加齢黄斑変性である。いくつかの実施形態において、眼の後部の疾患または障害は、後部ブドウ膜炎である。いくつかの実施形態において、方法はさらに、追加の治療剤を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、小分子ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＶＥＧＦ受容体を標的とするｓｉＲＮＡ、小分子ＴＮＦα受容体アンタゴニスト、ＴＮＦα受容体を標的とするｓｉＲＮＡ、炎症性サイトカイン受容体アンタゴニスト、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン／トレオニン－プロテインキナーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、ステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎症剤、免疫抑制薬、抗コリン作動薬、サリドマイド、プロスタグランジン受容体アンタゴニスト、神経保護剤、神経再生剤、眼圧降下薬、抗生物質、抗ウイルス剤、補体阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、ロイコトリエン受容体阻害剤、腫瘍形成と発育の阻害剤、血管新生阻害剤、または抗酸化もしくは抗微小血管漏出特性を有する剤である。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物として投与され、組成物は、リポソームまたはナノ粒子中の水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、クリーム、軟膏である。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．０００１％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、組成物は水溶液である。いくつかの実施形態において、水溶液

はポリオキシルヒマシ油を含む。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化（（ＰＥＧ）－ｙｌａｔｅｄ）ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、組成物は眼表面潤滑剤を含む。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、患者の各眼の眼表面に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日１回投与される。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩である。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、組成物として眼窩周囲に投与される。

【００８６】

追加の態様において、ブドウ膜炎に苦しむ患者のブドウ膜炎を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供される。追加の態様において、翼状片に苦しむ患者を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供される。追加の態様において、眼の疾患または障害に苦しむ患者の上記疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供され、眼の疾患または障害は、前眼部形成不全、白内障、虹彩炎、翼状片、角結膜炎、角膜炎、結膜炎、円錐角膜、拡張性障害（球状角膜、透明辺縁変性（ｐｅｌｌｕｃｉｄ ｍａｒｇｉｎａｌ ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ）を含む）、偽水晶体および無水晶体水疱性角膜症、上強膜炎、角膜潰瘍、角膜異形成、角膜潰瘍、フックス内皮ジストロフィーおよび他の角膜ジストロフィー（格子状、顆粒状、斑状、および地図状（ｍａｐ）－点状（ｄｏｔ）指紋状を含む）、眼の瘢痕性類天疱瘡、スティーヴンス・ジョンソン症候群、急性および慢性ブドウ膜炎（前部ブドウ膜炎、中間部ブドウ膜炎）、虹彩外傷を含む角膜、結膜、および前眼部への外傷、または貫通性眼外傷である。追加の態様において、眼瞼に影響を与える眼の疾患または障害に苦しむ患者の上記眼の疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供され、眼瞼に影響を与える眼の疾患または障害は、眼瞼炎、眼瞼痙攣、霰粒腫、下垂症、コロボーマ、皮膚弛緩症、外反症、内反症、睫毛乱生症、麦粒腫、瞼板腺炎、マイボーム腺機能不全、涙腺閉塞、涙腺閉塞、脂漏性角膜炎、紫外線角膜炎、細菌感染、またはウイルス感染である。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物として眼の表面に局所的に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物として眼窩周囲に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物として眼の表面に局所的に

投与され、組成物として眼窩周囲に別々に適用される。いくつかの実施形態において、組成物は、ｓｉＲＮＡまたは抗体の同時取り込みを伴うまたはまたは伴わない、リポソームまたはナノ粒子中の、水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、クリーム、または軟膏である。いくつかの実施形態において、組成物は水溶液である。いくつかの実施形態において、水溶液はポリオキシルヒマシ油を含む。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化（（ＰＥＧ）－ｙｌａｔｅｄ）ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、組成物は眼表面潤滑剤を含む。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、スポイト、ポンプ、スプレー、クリックペン、またはローラー／リザーバーデバイスによって局所的に適用される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、ブラシ、Ｑチップ、またはスパーテルによって少なくとも片眼の眼窩周囲皮膚に局所的に適用され、適用プロセスは、目盛り付きスポイト、シリンジ、クリックペン、またはピペットの使用から開始されてもよい。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、患者に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日１回投与される。いくつかの実施形態において、方法はさらに、患者の眼の眼窩周囲皮膚に、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む局所用医薬組成物を投与する工程を含む。

【００８７】

追加の態様において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、組成物は、ｓｉＲＮＡまたは抗体の同時取り込みを伴うまたはまたは伴わない、リポソームまたはナノ粒子中の、水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、クリーム、軟膏である。いくつかの実施形態において、組成物は油性溶液として製剤化される。いくつかの実施形態において、組成物は組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約９９．５％、少なくとも約９９．６％、少なくとも約９９．７％、少なくとも約９９．８％、少なくとも約９９．９％、少なくとも約９９．９５％、少なくとも約９９．９６％、少なくとも約９９．９７％、少なくとも約９９．９８％、または少なくとも約９９．９９％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、油は天然資源に由来する。いくつかの実施形態において、油は植物、植物の種もしくは木の実、またはそれらの任意の組み合わせに由来する。いくつかの実施形態において、油は中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、Ｃ６、Ｃ８、Ｃ１０、またはＣ１２脂肪酸の混合物を含む。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．０００１５％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、１回の投与あたり、１つの眼につき約０．５マイクログラム（μｇ）～約５ミリグラム（ｍｇ）の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－

（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを分注するように構成される。いくつかの実施形態において、医薬組成物はさらに、皮膚軟化剤、保湿剤、増粘剤、防腐剤、浸透促進剤、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物はさらに、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む。

【００８８】

追加の態様において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩と、ポリオキシルヒマシ油とを含む、局所的な眼表面投与に適した医薬組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化（（ＰＥＧ）－ｙｌａｔｅｄ）ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ＰＥＧ対ヒマシ油の比は約２０：１～約５０：１である。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約１％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、医薬組成物はさらに眼表面潤滑剤を含む。いくつかの実施形態において、眼表面潤滑剤は、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒマシ油、またはグリセロールである。いくつかの実施形態において、眼表面潤滑剤は、組成物の約０．０５％～約２％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は緩衝剤をさらに含む。いくつか実施形態において、医薬組成物は約６．５～約８．５のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．０００１％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。

【００８９】

追加の態様において、対象における眼の健康を促進し、または眼の疾患を予防もしくは処置する方法であって、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む局所用医薬組成物を、対象の眼の眼窩周囲皮膚に投与する工程を含む方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は魚組織から単離される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、植物源から単離される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、α－リノレン酸（ＡＬＡ）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＤＨＡを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＥＰＡを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、約０．１ｍｇ～約３０００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約５００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約２００ｍｇ、または約０．１ｍｇ～約１００ｍｇの量で投与される。いくつかの実施形態において、局所用医薬組成物は、クリーム、エマルジョン、軟膏、または油性溶液として製剤化される。いくつかの実施形態において、局所用医薬組成物はさらに、皮膚軟化剤、保湿剤、増粘剤、防腐剤、浸透促進剤、抗酸化剤、芳香マスキング剤、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、局所用医薬組成物は防腐剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、局所用医薬組成物はさらに、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む。いくつかの実施形態において、局所用医薬組成物は、ローラーボール、クリックペンブラシ、ポンプボトル、または点眼ボトル、およびＱチップを有するボトルを用いて投与される。いくつかの実施形態において、眼の健康を促進し、眼の疾患を予防または処置することは、ドライアイ疾患および眼の不快感、刺激、疼痛およびストレス、化学熱傷、前眼部形成不全、白内障、虹彩炎、翼状片、角結膜炎、角膜炎、結膜炎、円錐角膜、拡張性障害（球状角膜、透明辺縁変性（ｐｅｌｌｕｃ

ｉｄ ｍａｒｇｉｎａｌ ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ）を含む）、偽水晶体および無水晶体水疱性角膜症、上強膜炎、角膜潰瘍、角膜異形成、角膜潰瘍、フックス内皮ジストロフィーおよび他の角膜ジストロフィー（格子状、顆粒状、斑状、および地図状（ｍａｐ）－点状（ｄｏｔ）指紋状を含む）、眼の瘢痕性類天疱瘡、スティーヴンス・ジョンソン症候群、急性および慢性ブドウ膜炎（前部ブドウ膜炎、中間部ブドウ膜炎）、虹彩外傷を含む角膜、結膜、および前眼部への外傷、貫通性眼外傷、眼瞼炎、眼瞼痙攣、霰粒腫、下垂症、コロボーマ、皮膚弛緩症、外反症、内反症、睫毛乱生症、麦粒腫、瞼板腺炎、マイボーム腺機能不全、涙腺閉塞、涙腺閉塞、脂漏性角膜炎、紫外線角膜炎、細菌感染、またはウイルス感染、加齢黄斑変性（滲出型および乾性型）、乾性および滲出型黄斑変性、格子状変性、黄斑円孔、黄斑パッカー、格子状変性、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、網膜中心静脈閉塞、眼内腫瘍、小児、新生児、または遺伝性の網膜障害、遺伝性網膜ジストロフィー、地図状萎縮、網膜色素変性症（レーバー先天黒内障を含む）、サイトメガロウイルス（ｃｍｖ）網膜感染、感染性網膜炎、網膜芽細胞腫、眼内炎、脈絡網膜炎、近視性黄斑変性および正常眼圧緑内障、緑内障における網膜変性、限定されないが、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、鎌状赤血球網膜症（Ｓｉｃｋｅｌ ｃｅｌｌ ｒｅｔｉｎｏｐａｔｈｙ）、放射線／太陽性網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、高血圧網膜症、末梢性網膜症および神経障害を含む様々な網膜症、黄斑浮腫、網膜出血、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑虚血、地図状萎縮、シュタルガルト病、屈折異常（近視、遠視、および乱視）、眼窩のリンパ管形成異常（別名眼窩リンパ管腫）、甲状腺眼疾患（グレーブス眼疾患）、もしくは急性および慢性ブドウ膜炎（中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、全ブドウ膜炎を含む）を処置または予防することを含む。いくつかの実施形態において、眼の健康を促進すること、眼の疾患を予防または処置することは、ドライアイを処置または予防することを含む。いくつかの実施形態において、眼の健康を促進すること、眼の疾患を予防または処置することは、滲出型および乾性型の加齢黄斑変性を処置または予防することを含む。いくつかの実施形態において、眼の健康を促進すること、眼の疾患を予防または処置することは、限定されないが、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症を含む様々な網膜症を処置または予防することを含む。いくつかの実施形態において、局所用医薬組成物は、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、患者に投与される。いくつかの実施形態において、上記方法は、上眼瞼の上方、下眼瞼の下方、または上眼瞼の上方と下眼瞼の下方の両方の眼窩周囲皮膚に組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、組成物を眼窩周囲皮膚に投与することで、投与の３０分後に対象の眼の網膜において、オメガ－３脂肪酸の組織濃度は、ベースラインと比較して、少なくとも１１０マイクログラム／グラム高い。

【００９０】

別の態様において、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は魚組織から単離される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、植物源から単離される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、α－リノレン酸（ＡＬＡ）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＤＨＡを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＥＰＡを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、組成物の約０．０１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、組成物は、クリーム、エマルジョン、軟膏、または油性溶液として製剤化される。いくつかの実施形態において、組成物はさらに、皮膚軟化剤、保湿剤、増粘剤、防腐剤、浸透促進剤、抗酸化剤、芳香マスキング剤、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、製剤は防腐剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、防腐剤はビタミンＥである。いくつかの実施形態において、製剤は脂肪酸ビヒクルをさらに含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルは、組

成物の約０．１％～約９９％の量で存在する。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルはＣ１４～Ｃ２２脂肪酸である。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルはリノール酸を含む。いくつかの実施形態において、製剤はさらに、組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、油は天然資源に由来する。いくつかの実施形態において、油は植物、植物種子、または木の実に由来する。いくつかの実施形態において、製剤はさらに、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む。

【００９１】

追加の態様では、眼の後部の疾患または障害に苦しむ患者の上記疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼の眼瞼の外皮に投与する工程を含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、眼の後部の疾患または障害は網膜疾患を含む。いくつかの実施形態において、網膜疾患は、網膜または脈絡膜の血管系からの出血を含む。いくつかの実施形態において、出血は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる。いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系からの血漿漏出を含む。いくつかの実施形態において、血漿漏出は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる。いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系に関与する黄斑浮腫形成を含む。いくつかの実施形態において、眼の後部の疾患または障害は、加齢黄斑変性（滲出型および乾性型）、乾性および滲出型黄斑変性、格子状変性、黄斑円孔、黄斑パッカー、格子状変性、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、網膜中心静脈閉塞、眼内腫瘍、小児、新生児、または遺伝性の網膜障害、遺伝性網膜ジストロフィー、地図状萎縮、網膜色素変性症（レーバー先天黒内障を含む）、サイトメガロウイルス（ｃｍｖ）網膜感染、感染性網膜炎、網膜芽細胞腫、眼内炎、脈絡網膜炎、近視性黄斑変性および正常眼圧緑内障、緑内障における網膜変性、限定されないが、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、鎌状赤血球網膜症（Ｓｉｃｋｅｌ　ｃｅｌｌ　ｒｅｔｉｎｏｐａｔｈｙ）、放射線／太陽性網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、高血圧網膜症、末梢性網膜症および神経障害を含む様々な網膜症、黄斑浮腫、網膜出血、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑虚血、地図状萎縮、シュタルガルト病、または、屈折異常（近視、遠視、および乱視）である。いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は加齢黄斑変性である。いくつかの実施形態において、眼の後部の疾患または障害は、後部ブドウ膜炎である。いくつかの実施形態において、方法はさらに、追加の治療剤を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、ＶＥＧＦ抗体、小分子ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＶＥＧＦ受容体を標的とするｓｉＲＮＡ、ＴＮＦα抗体、小分子ＴＮＦα受容体アンタゴニスト、ＴＮＦα受容体を標的とするｓｉＲＮＡ、炎症性サイトカイン受容体アンタゴニスト、炎症性サイトカインに対する抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン／トレオニン－プロテインキナーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、ステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎症剤、免疫抑制薬、抗コリン作動薬、サリドマイド、プロスタグランジン受容体アンタゴニスト、神経保護剤、神経栄養剤、神経再生剤、眼圧降下薬、抗生物質、抗ウイルス剤、補体阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、ロイコトリエン受容体阻害剤、腫瘍形成と発育の阻害剤、血管新生阻害剤、または抗酸化もしくは抗微小血管漏出特性を有する剤である。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、予防的に、緊急介入として、または所望の改善効果を達成するために必要に応じて、投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物として投与される。いくつかの実

施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．０００１％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、組成物は、水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、ローション、クリーム、または軟膏である。いくつかの実施形態において、組成物は軟膏である。いくつかの実施形態において、軟膏はワセリン、蜜蝋、またはカカオバターを含む。いくつかの実施形態において、軟膏はワセリンおよび中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、Ｃ６、Ｃ８、Ｃ１０、およびＣ１２脂肪酸の混合物を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、カプリル酸およびカプリン酸の混合物を含む。いくつかの実施形態において、軟膏は、約１：１（ｖ／ｖ）、約２：１（ｖ／ｖ）、約３：１（ｖ／ｖ）、約４：１（ｖ／ｖ）、約５：１（ｖ／ｖ）、または約６：１（ｖ／ｖ）の比でワセリンと中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、軟膏は、約４：１（ｖ／ｖ）の比でワセリンと中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は水溶液である。いくつかの実施形態において、水溶液はポリオキシルヒマシ油を含む。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化（（ＰＥＧ）－ｙｌａｔｅｄ）ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、組成物は眼表面潤滑剤を含む。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、スポイト、ポンプ、スプレー、クリックペンまたはローラー／リザーバーデバイスによって患者の眼の眼瞼の外皮に適用される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、ブラシ、Ｑチップ、またはスパーテルによって患者の眼の眼瞼の外皮に適用され、適用プロセスは任意選択で、目盛り付きスポイト、シリンジ、クリックペン、またはピペットの使用から開始される。いくつかの実施形態において、眼瞼皮膚への浸透は、テープストリッピング（ｔａｐｅ－ｓｔｒｉｐｐｉｎｇ）、マイクロダーマブレーション（ｍｉｃｒｏｄｅｒｍａｂｒａｓｉｏｎ）、溶媒、パルスレーザー、イオン導入、またはそれらの組み合わせによって補助される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、患者の各眼の眼瞼の皮膚に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１日１回投与される。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩である。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、およびオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、単一組成物として製剤化および投与される。

【００９２】

追加の態様において、眼の後部の疾患または障害を処置するための薬剤の製造において使用するための、患者の眼窩周囲皮膚への局所投与のために製剤化された有効成分が本明細書で提供され、製剤は、患者の眼窩周囲皮膚への局所投与のために製剤化された治療有効量の前記有効成分を眼の後部に送達する。いくつかの実施形態において、有効成分は１０００Ｄａ以下の分子量を有する。いくつかの実施形態において、有効成分は２００～５００Ｄａの分子量を有する。いくつかの実施形態において、１ミリリットル～１０ミリリットルの製剤が、使用毎に患者の片眼の眼窩周囲皮膚に局所的に適用され、有効成分は、眼パッドを用いて局所的に適用される。いくつかの実施形態において、３マイクロリット

ル～１００マイクロリットルの製剤が、使用毎に患者の片眼の眼窩周囲皮膚に直接、局所的に適用される。いくつかの実施形態において、０．０１ミリグラム～１０グラムの有効成分が、使用毎に患者の片眼の眼窩周囲皮膚に局所的に適用され、有効成分は、眼パッドを用いて局所的に適用される。いくつかの実施形態において、０．０１ミリグラム～１００ミリグラムの有効成分が、使用毎に患者の片眼の眼窩周囲皮膚に直接、局所的に適用される。いくつかの実施形態において、製剤はさらに、組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、油は天然資源に由来する。いくつかの実施形態において、油は植物、植物種子、または木の実に由来する。いくつかの実施形態において、油は中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、油は大豆油を含む。いくつかの実施形態において、有効成分は、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩である。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、α－リノレン酸（ＡＬＡ）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、ＤＨＡを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、ＥＰＡを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、組成物の約０．０１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、６．７ｍｇの製剤を投与することで、投与の３０分後に患者の眼の後部において、オメガ－３脂肪酸３０の組織濃度は、ベースラインと比較して約１１０マイクログラム／グラム高い。いくつかの実施形態において、製剤はさらに、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む。いくつかの実施形態において、眼の後部組織において検出可能な有効成分の予想される範囲は、後部組織１グラム当たり約０．１μｇ～約１６００μｇである。いくつかの実施形態において、有効成分は、患者の各眼の眼窩周囲皮膚に、１日４回、１日３回、１日２回、または１日１回投与される。いくつかの実施形態において、有効成分は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩である。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．００００５％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、製剤はさらに、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む。

【００９３】

引用による組み込み

本明細書で言及されるすべての公開物、特許、および特許出願は、あたかも個々の公開物、特許、または特許出願がそれぞれ参照により本明細書に具体的かつ個別に組み込まれるのと同じ程度にまで、参照により本明細書に組み込まれている。

【図面の簡単な説明】

【００９４】

【図１】眼の眼窩周囲領域の解剖学的構造を示す。

【図２Ａ】眼表面に直接、局所用眼製剤としてＪＶ－ＤＥ１を両側投与したウサギの右眼におけるＪＶ－ＤＥ１のバイオアベイラビリティを示す。

【図２Ｂ】眼表面に直接、局所用眼製剤としてＪＶ－ＤＥ１を両側投与したウサギの左眼におけるＪＶ－ＤＥ１のバイオアベイラビリティを示す。

【図３Ａ】眼表面に直接、局所用眼製剤としてＪＶ－ＤＥ１を右眼に投与したウサギの右眼におけるＪＶ－ＤＥ１のバイオアベイラビリティを示す。

【図３Ｂ】眼表面に直接、局所用眼製剤としてＪＶ－ＤＥ１を右眼に投与したウサギの左眼におけるＪＶ－ＤＥ１のバイオアベイラビリティを示す。

【図４】非侵襲的眼窩周囲適用による、角膜経路を介した眼の前部への、および強膜経路を介した眼の後部への化合物（例えば、本明細書に開示される化合物）の送達を示す。
【発明を実施するための形態】
【００９５】
本明細書では、眼疾患の処置としての化合物４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン（別名、ＪＶ－ＤＥ１、ＪＶ－ＭＤ２）の使用が提供される。いくつかの実施形態において、眼疾患は、眼の後部に関連する疾患および障害である。製剤化された化合物は、眼表面への点眼による適用後、より好適には眼窩周囲皮膚への適用後に、眼の後部におけるバイオアベイラビリティを達成する。いくつかの実施形態において、製剤化された化合物は、非侵襲性眼送達プラットフォーム（ＮＩＯＤＰ）を介して投与される。非侵襲性眼送達プラットフォーム（ＮＩＯＤＰ）は、眼窩周囲皮膚経皮投与と、眼組織のμｇ／ｇを超える眼薬、特に網膜薬を送達するための適切な薬物製剤との組み合わせである。
【００９６】
開示される実施形態は、眼の前部の疾患、および予想外に、眼の後部の疾患を含む眼疾患の処置を対象とする。これらの疾患は、眼の後部、眼の前部から、または、非限定的な例として、糖尿病、関節リウマチ、および全身性高血圧症などの全身性疾患の結果として生じ得る。眼の後極に治療的に適切な量の化合物を送達することができる製剤が含まれ、点眼薬による眼表面への適用または眼球を取り囲む眼窩周囲皮膚への適用によって達成される。
【００９７】
眼窩周囲投与を介して眼に向けられるオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸の送達のための方法および組成物も本明細書で提供される。驚くべきことに、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）を含むオメガ－３脂肪酸は、眼窩周囲投与を介して、眼の後部を含む眼におよび眼全体に効果的に送達され得ることが本明細書において分かっている。そのような投与経路は、点眼薬による投与を望ましくなくする油性の特徴を有するＤＨＡおよび他の脂肪酸にいくつかの利点を提供する。このようにオメガ－３脂肪酸を投与することは、眼の健康を促進し、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）を含む眼疾患を予防または処置するのに有用である。
【００９８】
さらに、眼瞼の外面への投与を介して、眼に直接、オメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸を送達するための方法および組成物が本明細書に開示される。
【００９９】
眼の後部の疾患
網膜疾患は、視力を損ない、結果として障害を生じさせ、最終的には完全な視力喪失を引き起こしかねない。それらは一般的であり、主要なリスク因子は「通常考えられる要因（ｕｓｕａｌ　ｓｕｓｐｅｃｔｓ）」である、年齢、肥満、および喫煙である。網膜および脈絡膜の血管系の異常、特に出血および血漿滲出は、糖尿病、高血圧、脂肪肝疾患、肥満、頭部外傷、貧血症、および白血病を含む全身性疾患の結果として生じる。
【０１００】
網膜は、２つの血液供給、脈絡膜血管系および網膜血管系を有する。脈絡膜循環は、網膜色素上皮、光受容体、および外網状層に血液に基づく栄養素を供給する。網膜循環は、血液媒介性の栄養素を内核層、網状層、神経節層、および神経線維層に供給する。黄斑は、網膜中心動脈の上枝および側枝によって供給される。網膜循環は、硝子体内への出血源であるように解剖学的に位置付けられる。
【０１０１】
網膜自体に由来する疾患としては、限定されないが、加齢黄斑変性、黄斑円孔、黄斑パッカー、変性、格子状変性、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈閉塞、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、眼内腫瘍、小児および新生児の網膜障害、サイトメガロウイルス（ｃｍｖ）網膜感染、ブドウ膜炎、感染性網膜炎、中心性漿液性網膜症、網膜芽細胞腫、眼内炎および地図状萎縮、網膜色素変性症などが挙げられる。網膜血管新生はさらに、小児

期の近視の結果生じ得る（Ｂｒｅｍｏｎｄ－Ｇｉｇｎａｃ Ｄ，２０２０，Ｍｅｄ Ｓｃｉ，３６：７６３－７６３）。したがって、血管系の異常は多くの網膜疾患の主要な特徴である。これらには、出血、浮腫、血管新生、炎症、および線維症が含まれる。

【０１０２】

脈絡膜および／または網膜の血管系からの出血は重大な問題である。現在、網膜出血の処置のための「リストされた」薬物は存在しない。血管新生の予防に非常に有効な抗ＶＥＧＦ抗体は、硝子体出血の処置においてほとんど価値がない（Ｅｌ Ａｎｎａｎ，Ｃａｒｖｏｕｎｉｓ ＰＥ，２０１４，Ｉｎｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｃｌｉｎ ５４：１４１－１５３）。ＩＰ受容体アゴニストプロスタサイクリン（ＰＧＩ２）の放出は、血管拡張を刺激し、眼微小血管系で血流を増加させることができることは周知である（Ｍｏｒｉ Ａ ｅｔ ａｌ．，２００７，Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ５７０：１３５－１４１）。脈絡膜または網膜の出血中のＩＰ受容体アンタゴニストの使用は、顕著な血管収縮をもたらし、網膜出血を減少させることになる。血小板活性化因子（ＰＡＦ）は、眼の炎症のメディエーターであるだけでなく、角膜および網膜の血管新生を刺激することもできる。様々なＰＡＦアンタゴニストは、前部ブドウ膜炎における微小血管系漏出を減少させること（Ｌｉｎ Ｎ ａｎｄ Ｂａｚａｎ Ｈ，ｅｔ ａｌ．１９９１；Ｒｕｂｉｎ ＲＭ，Ｓａｍｐｌｅｓ ＪＲ，ｅｔ ａｌ．１９８８）、角膜移植片における血管新生を減少させること（Ｃｏｈｅｎ ＲＡ，Ｇｅｂｈａｒｄｔ ＢＭ，ｅｔ ａｌ．１９９２）、およびラットモデルにおける脈絡膜の血管新生を減少させること（Ｚｈａｎｇ Ｈ，Ｙａｎｇ Ｙ，ｅｔ ａｌ．，２０１３）が示されている。４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンのＰＡＦアンタゴニスト特性は、網膜炎症および出血をさらに低減することになる。

【０１０３】

上昇したプロスタサイクリンレベルが糖尿病性網膜症において報告されている（Ｄａｖｉｓ ＴＭＥ，ｅｔ ａｌ．（１９８１）Ｂｒ Ｍｅｄ Ｊ ２８２：１２５９－１２６２；Ｌａｎｅ ＬＳ，ｅｔ ａｌ．（１９８２）Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ８９：７６３－７６６）。糖尿病性網膜症は、網膜微小循環における病変から生じ、脈絡膜微小血管系も関与し得る。それは硝子体出血の最も一般的な原因である。硝子体液への血液の漏出は、軽度の症例では飛蚊症、蜘蛛の巣状のもの（ｃｏｂｗｅｂｓ）、または影として視覚化され得るが、重度の症例では、霞み（ｈａｚｉｎｅｓｓ）、線条、またはさらには完全な視力喪失を引き起こしかねない。硝子体出血の最も一般的な原因は、進行性糖尿病性網膜症であるが、硝子体出血は、加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞、微小動脈瘤、テルソン症候群（Ｔｅｒｓｏｎ ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、増殖性鎌状赤血球網膜症、および網膜剥離または硝子体剥離などの他の網膜疾患において起こり得る。

【０１０４】

血管新生はさらに、特定の網膜症の発症における顕著な特徴である。血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）は、場合によっては、脈絡膜の血管新生をもたらし、抗ＶＥＧＦ抗体は、脈絡膜の血管新生のための有効な処置として広く使用されている。全身投与された受容体選択的ＩＰ受容体アンタゴニストも、脈絡膜の血管新生の予防に有効であることが示されており、これは最初に米国特許第９２９５６６５号および米国特許第９３２１７４５号で開示された。そのような新しく形成された血管は、組織の血液灌流を可能にするが、出血する傾向があり、血漿の滲出を可能にし、その結果、組織の腫脹（浮腫）および最適な視力にとって重要な網膜の寸法の変化をもたらす。ＶＥＧＦに加えて、ｂＦＧＦ（Ｄ’Ａｍｏｒｅ Ｐ．，１９９４，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ ３５：３９７４－３９７９）ＰＤＧＦ、ＳＤＦ－１、ＨＩＦ－１（Ｃａｍｐｏｃｈｉａｒｏ ＰＡ．，２０１５，Ｐｒｏｇ Ｒｅｔｉｎ Ｅｙｅ Ｒｅｓ ４９：６７－８１）、ＰＤＧＦ、ＰＩＧＦ（Ｎｏｍａ Ｈ ｅｔ ａｌ．，２０２０，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｍｅｄ ９：３４５７）、およびＩＧＦ－１（Ｌｉｎ Ｓ ｅｔ ａｌ，２０１７，Ｃｅｌｌ Ｐｒｏｌｉｆ．５０：ｅ１２３９０）などの血管新生因子は、血管新生の病因に関与してい

る。ＩＧＦ－１は、ＰＩ３Ｋ／Ａｋｔシグナル経路の活性化により血管新生を促進する（Ｌｉｎ Ｓ ｅｔ ａｌ，２０１７，Ｃｅｌｌ Ｐｒｏｌｉｆ．５０：ｅ１２３９０）。ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ／ｍＴＯＲシグナル伝達経路は、多くの腫瘍形成プロセスにおいて異常に活性化され、腫瘍形成および発生において重要な役割を有する。（Ｆｅｎｇ Ｚ，Ｌｅｖｉｎｅ ＡＪ，Ｔｒｅｎｄｓ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．２０１０ Ｊｕｌ；２０（７）：４２７－４３４）。

【０１０５】

網膜疾患における視力喪失のさらなる主要な原因は、黄斑浮腫である。黄斑は中心視力に必要不可欠である。黄斑領域への体液の血管外遊出は、黄斑の肥厚および変形に起因して視力障害をもたらす。血流の増加は、組織への流体滲出、特にプロスタノイド媒介血管拡張を増加させることが長い間知られている（Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＴＪ，Ｐｅｃｋ ＭＪ（１９７７）Ｎａｔｕｒｅ ２７０：５３０－５３２）。ＩＰ受容体アンタゴニストによるプロスタサイクリン媒介性の組織血流の減少は、黄斑浮腫を改善することになる。ＰＡＦは、同様に、血管拡張および組織への血漿滲出の増加を誘導することができ、したがって、網膜変性および炎症性疾患における黄斑浮腫に寄与し得る。ＶＥＧＦおよびＰＤＧＦに加えて、ＭＣＰ－１、ＩＣＡＭ－１、ＩＰ－１０、ＰＴＸ－３、ＩＬ－６、およびＩＬ－８も黄斑浮腫の発症に関与している（Ｎｏｍａ ｅｔ ａｌ．，２０２０）。

【０１０６】

網膜疾患は視力喪失の主な原因である。それらは、出血、浮腫、血管新生、炎症、線維症、および萎縮を含むいくつかの病態を特徴とし、これらは単一の事象としてまたは順列で起こり得る。血管新生および結果として生じる後遺症は、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）に対する抗体によって抑止され得る。網膜抗体療法は、眼球の後眼房に位置する硝子体液への注射を必要とする。硝子体内注射は本質的に望ましくない。眼科医による眼への抗体注射の頻度を減らすことに多くの努力が費やされ続けている。眼表面への点眼薬の自己適用は、眼疾患を処置するために典型的であり、好ましい。しかしながら、眼表面に適用される薬物は、眼の後部に適切に作用しない（Ａｗｗａｄ Ｓ ｅｔ ａｌ．，２０１７，Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ １７４：４２０５－４２２３；Ｄｅｌ Ａｍｏ ＥＭ ｅｔ ａｌ．，２０１７，Ｐｒｏｇ Ｒｅｔｉｎ Ｅｙｅ Ｒｅｓ ５７：１３４－１８５）。確実な成功は示されていない（ｄｅｌ Ａｍｏ ｅｔ ａｌ．，２０１７）。局所投与による眼の後部への薬物の送達は、「究極の理想（ｈｏｌｙ ｇｒａｉｌ）」として記載されている（Ｒｏｄｒｉｇｕｅｓ ＧＡ ｅｔ ａｌ．，２０１８，Ｐｈａｒｍ Ｒｅｓ ３５：２４５）。したがって、眼表面への局所適用後に後眼部および硝子体液に確実に到達する薬物は、ブレークスルーとなる。

【０１０７】

ＩＰ受容体拮抗作用は、網膜血管系と脈絡膜血管系に関連する出血、血漿滲出、血管新生、および黄斑浮腫を処置するための代替的かつ追加的な作用機序を表し、眼の後部に位置する組織に血液媒介性の栄養素を提供する。治療的介入の現在の主流は、ＶＥＧＦまたはその受容体を隔離するタンパク質の硝子体内注射である。硝子体へのＶＥＧＦ抗体注射はリスクがないわけではない。網膜抗体療法は、眼の後眼房への注射を必要とし、これは本質的に望ましくない。注射当たりの眼内炎、網膜剥離、および外傷性白内障の発生率は、それぞれ０．１６％、０．１７％、および０．０７％と報告された（ＭｉｃｈｅｌｓＳ，２００６，Ｂｒ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ９０：１３３３－１３３４）。患者が１年当たり４～１２回の注射を受ける場合、各注射でリスクが加わる。必要とされる硝子体内注射の回数を減らしたい、またはさらにはなくしたいという願望は広く認識されている。ＩＰ受容体アンタゴニストはＶＥＧＦの放出を防止するが、本発明によれば、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは注射を必要とすることなくその網膜標的を達成することができる。

【０１０８】

ＶＥＧＦ放出とは無関係に、ＩＰアンタゴニストは微小血管系の血液灌流を低減し、そ

れによって浮腫形成および出血の可能性を低減する。４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン（数的同一性ＲＯ－１１３８４５２およびＪＶ－ＤＥ１も割り当てられる）は、血管新生および線維症を阻害することになるＰＡＦ受容体アンタゴニスト特性も有するという点で独特である。失明は多くの患者にとって避けられない転帰であるため、現在、網膜疾患に有効な薬物のわずかな医療設備しか持っていない眼科医に４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを与えることは非常に貴重なことになる。

【０１０９】

本明細書には、対象における後眼部疾患、網膜の疾患または障害を処置する方法が提供され、上記方法は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、眼窩周囲皮膚として投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、眼に局所的に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、眼の表面に局所的に投与される。

【０１１０】

いくつかの実施形態において、後眼部疾患、網膜の疾患または障害は、加齢黄斑変性（滲出型および乾性型）、乾性および滲出型黄斑変性、格子状変性、黄斑円孔、黄斑パッカー、格子状変性、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、網膜中心静脈閉塞、眼内腫瘍、小児、新生児、または遺伝性の網膜障害、遺伝性網膜ジストロフィー、地図状萎縮、網膜色素変性症（レーバー先天黒内障を含む）、サイトメガロウイルス（ｃｍｖ）網膜感染、感染性網膜炎、網膜芽細胞腫、眼内炎、脈絡網膜炎、近視性黄斑変性および正常眼圧緑内障、緑内障における網膜変性、限定されないが、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、鎌状赤血球網膜症（Ｓｉｃｋｅｌ ｃｅｌｌ ｒｅｔｉｎｏｐａｔｈｙ）、放射線／太陽性網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、高血圧網膜症、末梢性網膜症および神経障害を含む様々な網膜症、黄斑浮腫、網膜出血、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑虚血、地図状萎縮、シュタルガルト病、または、屈折異常（近視、遠視、および乱視）である。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、加齢黄斑変性（滲出型および乾性型）である。いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は乾性型加齢黄斑変性である。いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は滲出型加齢黄斑変性である。

【０１１２】

いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、網膜の血管新生ではない。いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、血管新生ではない。いくつかの実施形態において、網膜の疾患または障害は、網膜の血管新生を含まない。

【０１１３】

ブドウ膜炎

さらに、ブドウ膜炎を処置する方法が本明細書で提供され、上記方法は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを患者の眼に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは眼窩周囲に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、眼の表面に局所的に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メ

チルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、眼窩周囲と、眼の表面に対して局所的の両方で投与される。

【０１１４】

ブドウ膜炎は、３つの部分：虹彩、毛様体、および脈絡膜からなるブドウ膜として知られている眼の部分の炎症を特徴とする疾病である。ブドウ膜炎には４種類ある。（１）最も一般的であり、通常はあまり重篤ではないタイプである前部ブドウ膜炎は、眼の前部の虹彩に影響を及ぼす。（２）中間部ブドウ膜炎は、毛様体および硝子体に影響を及ぼす。（３）後部ブドウ膜炎は、眼の後部の網膜および脈絡膜に影響を及ぼす。（４）全ブドウ膜炎は、眼の前部から後部まで、ブドウ膜のすべての部分に影響を及ぼす。全ブドウ膜炎はブドウ膜炎の最も重篤な形態であり、水晶体、網膜、視神経、および硝子体にも影響を及ぼし、視力低下または失明を引き起こし得る。４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、前部ブドウ膜炎、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、もしくは全ブドウ膜炎、またはこれらの組み合わせを処置するために投与され得る。ブドウ膜炎は、感染性または非感染性の原因を有し得る。感染原因としては、細菌、真菌、寄生虫、およびウイルス性の感染が挙げられる。非感染性の原因としては、免疫学的問題、アレルギー、悪性腫瘍、および未知の原因が挙げられる。全ブドウ膜炎を含むほとんどの種類のブドウ膜炎の処置の選択肢として、コルチコステロイド点眼薬は炎症および疼痛を軽減するために使用されており、経口薬または注射は重症例を治療するために使用されている。感染性ブドウ膜炎は、コルチコステロイドの有無にかかわらず、感染因子に特異的な抗生物質、駆虫薬、または抗ウイルス剤によって処置することができる。コルチコステロイドの短期間の使用では制御できない中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、および／または全ブドウ膜炎などの慢性、再発性、重篤なブドウ膜炎の場合、または日常活動を妨げる活動性炎症の場合、眼内注射によって送達される免疫調節薬（生物製剤）が必要である。したがって、疾患を処置する化合物を眼の後部に非侵襲的に送達する方法は、既存の処置を上回る大幅な改善を提供する。

【０１１５】

近視

近視の処置はさらに、強膜に直接重なる眼窩周囲皮膚への治療介入の適用から利益を得ることになる。広く保持されている概念は、焦点が合っていない画像によって作り出される形態覚遮断（ｆｏｒｍ　ｄｅｐｒｉｖａｔｉｏｎ）が網膜に信号を強膜に伝達させ、それによって眼球の長軸の伸長が強膜への変更によって作り出されることを含んでいる（Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，　１９９７；　Ｇａｌｌｅｇｏ　ｅｔ　ａｌ．，　２０１２）。眼窩周囲皮膚経路を介して送達される薬物は、強膜および網膜の両方において治療的に有効な薬物レベルをもたらし得る。興味深いことに、抗緑内障剤であるブリモニジン（Ｃａｒｒ　ｅｔ　ａｌ．，　２０１９）およびラタノプロスト（Ｅｌ－Ｎｉｍｒｉ　ａｎｄ　Ｗｉｌｄｓｏｅｔ，　２０１８）は、その動物モデルにおいて近視の進行を阻害することが報告されている。

【０１１６】

眼の前部の疾患

眼の前部と関連する特定の疾患および障害を処置する方法も本明細書で提供される。そのような疾患の例としては、眼瞼炎、眼瞼痙攣、霰粒腫、下垂症、コロボーマ、皮膚弛緩症、外反症、内反症、睫毛乱生症、麦粒腫、瞼板腺炎、マイボーム腺機能不全、涙腺閉塞、涙腺閉塞、脂漏性角膜炎、紫外線角膜炎、細菌感染、またはウイルス感染、前眼部形成不全、白内障、虹彩炎、翼状片、角結膜炎、角膜炎、結膜炎、円錐角膜、拡張性障害（球状角膜、透明辺縁変性（ｐｅｌｌｕｃｉｄ　ｍａｒｇｉｎａｌ　ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ）を含む）、偽水晶体および無水晶体水疱性角膜症、上強膜炎、角膜潰瘍、角膜異形成、角膜潰瘍、フックス内皮ジストロフィーおよび他の角膜ジストロフィー（格子状、顆粒状、斑状、および地図状（ｍａｐ）－点状（ｄｏｔ）指紋状を含む）、眼の瘢痕性類天疱瘡、スティーヴンス・ジョンソン症候群、急性および慢性ブドウ膜炎（前部ブドウ膜炎、

中間部ブドウ膜炎）、虹彩外傷を含む角膜、結膜、および前眼部への外傷、貫通性眼外傷が挙げられる。いくつかの実施形態において、疾患または障害は、前眼部の炎症性疾患を含む。いくつかの実施形態において、疾患または障害は、炎症、出血、浮腫、または線維症に関連する前眼部の障害である。いくつかの実施形態において、これらの疾患または障害は、プロスタノイドＩＰ受容体アンタゴニストまたは阻害剤、例えば、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン（別名ＪＶ－ＤＥ１）で処置することができる。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、（例えば、液滴製剤において）眼の表面への投与を介して眼の前部の疾患を処置することができる。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、眼窩周囲皮膚を通じる投与を介して眼の前部の疾患を処置することができる。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、（例えば、液滴製剤において）眼の表面への投与および眼窩周囲皮膚への投与を介して眼の前部の疾患を処置することができる。いくつかの実施形態において、これらの疾患または障害は、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置することができる。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、患者の眼の前部の疾患または障害を処置するために、患者の眼窩周囲に投与される。

【０１１７】

炎症は、ドライアイ、ブドウ膜炎、および翼状片を含む特定の前眼部疾患の発症において重要な役割を果たす。ＶＥＧＦは、炎症とこれらの疾患との間のクロストークにおけるコア分子であることが提唱されており、これは、これらの疾患の共存の高い発生率を説明し得る（Ｌｉｕ　Ｃ，Ｓｏｎｇ　Ｙ，ｅｔ　ａｌ．２０２０）。

【０１１８】

ＩＰ受容体刺激は、炎症事象を模倣するためにマクロファージをＴＮＦαで刺激した場合に、ヒト免疫細胞からのＶＥＧＦ放出を強力かつ高度に効果的に促進する。ＩＰアンタゴニスト、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、ＴＮＦαの存在下でＩＰ受容体アゴニストシカプロストによって誘導されるＶＥＧＦ放出を消失させた（ＵＳ９３２１７４５）。したがって、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、その抗炎症効果に起因して、炎症に関連する前眼部疾患において治療効果を提供し得る。

【０１１９】

血小板活性化因子（ＰＡＦ）は炎症のメディエーターであり、眼への損傷を引き起こし得る。様々なＰＡＦアンタゴニスト、例えば、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン（別名ＪＶ－ＤＥ１）は、前部ブドウ膜炎における微小血管系漏出を減少させ（Ｌｉｎ　Ｎ　ａｎｄ　Ｂａｚａｎ　Ｈ，　ｅｔ　ａｌ．　１９９１；　Ｒｕｂｉｎ　ＲＭ，　Ｓａｍｐｌｅｓ　ＪＲ，　ｅｔ　ａｌ．　１９８８）、角膜移植片における血管新生を減少させ、好酸球の蓄積を減らす（Ｃｏｈｅｎ　ＲＡ，　Ｇｅｂｈａｒｄｔ　ＢＭ，　ｅｔ　ａｌ．　１９９２）ことが示されている。したがって、ＰＡＦアンタゴニストは、眼の前部と後部における血管透過性および走化性活性などの眼の炎症反応を緩和するのに有用であり得る（Ｂａｚａｎ　Ｈ，　Ｙａｏ　Ｙ，　ｅｔ　ａｌ．　１９９４）。イチョウ抽出物は、低酸素／虚血、発作活性、および末梢神経損傷などの条件下で神経保護特性を有する。イチョウの成分のうちの１つであるギンコライド（ｇｉｎｋｇｏｌｉｄｅ）Ｂは、強力な血小板活性化因子（ＰＡＦ）アンタゴニストである（Ｓｍｉｔｈ　Ｐ，　Ｍａｃｌｅｎｎａｎ　Ｋ，　ｅｔ　ａｌ，　１９９６）。

【０１２０】

翼状片

本明細書には、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを対象に投与することによって、対象の翼状片を処置する方法が提供される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、眼の表面に局所的に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは眼窩周囲に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、眼窩周囲と、眼の表面に対して局所的の両方で投与される。いくつかの実施形態において、瞼裂斑または翼状片の処置は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンおよび別の抗炎症剤を投与する工程を含む。

【０１２１】

疾患過程の初期には、翼状片は通常無症候性である。しかし、病変が眼表面の不規則な湿潤を引き起こすので、ドライアイの徴候（熱傷、痒み、または流涙など）があり得る。翼状片上皮細胞の特有の特徴は、正常な結膜、角膜縁、または角膜細胞には存在しない異なるタイプのマトリックスメタロプロテイナーゼについてのその陽性免疫組織化学染色である（Ｋｒａｃｈｍｅｒ，　Ｊ．　Ｈ．　ｅｔ　ａｌ．　２００５）。局所コルチコステロイド点眼薬の短期間の使用は、発赤および炎症を減少させるために使用され得る。眼の乾燥が問題である場合、眼を良好に潤滑に保つために人工涙液が使用される。発赤（局所的な組織出血による）、腫脹、および疼痛などのより重篤な症状があり得る。ＶＥＧＦ抑制を介した抗炎症特性に加えて、ＩＰ受容体アンタゴニストは、血管拡張の阻害を介した出血抑制に関与することが示されている。

【０１２２】

１つの実施形態は、眼の表面への抗炎症剤を含む組成物の局所投与を含む、瞼裂斑または翼状片を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗炎症剤の眼の表面への局所投与は、点眼薬を介して達成される。いくつかの実施形態において、抗炎症剤は、非ステロイド系抗炎症剤である。別の実施形態において、薬剤は、単一または複数の受容体を遮断することができるステロイド、ＣＯＸ阻害剤、またはプロスタノイド受容体阻害剤である。別の実施形態において、薬剤は、コルチコステロイド、限定されないが、例えば、コルチゾン、プレドニゾロン、フルロメトロン、デキサメタゾン、メドリゾン、ロテプレドノールフルアザコルト、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、リアムシノロンヘキサアセトニド（ｒｉａｍｃｉｎｏｌｏｎｅ　ｈｅｘａｃａｔｏｎｉｄｅ）、酢酸パラメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノニド、フルオシノロン、およびトリアムシノロンである。別の実施形態において、薬剤は、アスピリン、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、イブプロフェン、またはインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症剤である。１つの実施形態は、眼の表面へのＩＰおよび／またはＰＡＦ受容体のアンタゴニストを含む組成物の局所投与を含む、瞼裂斑または翼状片を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、瞼裂斑または翼状片を処置するための眼の表面へのＩＰおよび／またはＰＡＦ受容体のアンタゴニストを含む組成物の局所投与は、点眼薬を介して達成される。１つの実施形態は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを含む組成物の眼の表面への局所投与を含む、瞼裂斑または翼状片を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンの眼の表面への局所投与は、点眼薬を用いて達成される。

【０１２３】

１つの実施形態は、抗炎症剤を含む組成物を眼瞼に投与する工程を含む、瞼裂斑または

翼状片を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗炎症剤は、非ステロイド系抗炎症剤である。別の実施形態において、薬剤は、単一または複数の受容体を遮断することができるステロイド、ＣＯＸ阻害剤、またはプロスタノイド受容体阻害剤である。別の実施形態において、薬剤は、コルチコステロイド、限定されないが、例えば、コルチゾン、プレドニゾロン、フルロメトロン、デキサメタゾン、メドリゾン、ロテプレドノールフルアザコルト、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、リアムシノロンヘキサアセトニド（ｒｉａｍｃｉｎｏｌｏｎｅ　ｈｅｘａｃａｔｏｎｉｄｅ）、酢酸パラメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノニド、フルオシノロン、およびトリアムシノロンである。別の実施形態において、薬剤は、アスピリン、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、イブプロフェン、またはインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症剤である。１つの実施形態は、ＩＰおよび／またはＰＡＦ受容体のアンタゴニストを含む組成物の眼瞼への投与を含む、瞼裂斑または翼状片を処置する方法を提供する。１つの実施形態は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを含む組成物の眼瞼への投与を含む、瞼裂斑または翼状片を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、瞼裂斑または翼状片の処置は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンおよび別の抗炎症剤を投与する工程を含む。

【０１２４】

１つの実施形態は、抗炎症剤を含む組成物の眼窩周囲投与を含む、瞼裂斑または翼状片を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗炎症剤は、非ステロイド系抗炎症剤である。別の実施形態において、薬剤は、単一または複数の受容体を遮断することができるステロイド、ＣＯＸ阻害剤、またはプロスタノイド受容体阻害剤である。別の実施形態において、薬剤は、コルチコステロイド、限定されないが、例えば、コルチゾン、プレドニゾロン、フルロメトロン、デキサメタゾン、メドリゾン、ロテプレドノールフルアザコルト、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、リアムシノロンヘキサアセトニド（ｒｉａｍｃｉｎｏｌｏｎｅ　ｈｅｘａｃａｔｏｎｉｄｅ）、酢酸パラメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノニド、フルオシノロン、およびトリアムシノロンである。別の実施形態において、薬剤は、アスピリン、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、イブプロフェン、またはインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症剤である。１つの実施形態は、ＩＰおよび／またはＰＡＦ受容体のアンタゴニストを含む組成物の眼窩周囲投与を含む、瞼裂斑または翼状片を処置する方法を提供する。１つの実施形態は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを含む組成物の眼窩周囲投与を含む、瞼裂斑または翼状片を処置する方法を提供する。１つの実施形態は、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物の眼窩周囲投与を含む、瞼裂斑または翼状片を処置する方法を提供する。

【０１２５】

他の前眼部疾患

さらに、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで前眼部のさらなる疾患を処置する方法が本明細書で提供されている。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、前眼部の疾患を処置するために眼の表面に局所的に投与される。いくつかの実施形態において、前眼部の疾患を処置するための、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンの眼の表面への局所投与は、点眼薬を用いて達成される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは眼窩周囲に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキ

シ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、対象の眼瞼に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、前眼部の疾患を処置するために点眼薬と眼窩周囲または眼瞼投与との組み合わせを介して投与される。

【０１２６】

オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を用いて前眼部の疾患を処置するための方法も本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、患者の眼の前部の疾患または障害を処置するために、患者の眼窩周囲に投与される。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、前眼部の疾患は、前眼部形成不全、白内障、虹彩炎、翼状片、角結膜炎、角膜炎、結膜炎、円錐角膜、拡張性障害（球状角膜、透明辺縁変性（ｐｅｌｌｕｃｉｄ ｍａｒｇｉｎａｌ ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ）を含む）、偽水晶体および無水晶体水疱性角膜症、上強膜炎、角膜潰瘍、角膜異形成、角膜潰瘍、フックス内皮ジストロフィーおよび他の角膜ジストロフィー（格子状、顆粒状、斑状、および地図状（ｍａｐ）－点状（ｄｏｔ）指紋状を含む）、眼の瘢痕性類天疱瘡、スティーヴンス・ジョンソン症候群、急性および慢性ブドウ膜炎（前部ブドウ膜炎、中間部ブドウ膜炎）、虹彩外傷を含む角膜、結膜、および前眼部への外傷、貫通性眼外傷である。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、前眼部の疾患または障害は、ドライアイ、ドライアイ疾患、眼の不快感、刺激、疼痛、およびストレス、または化学的熱傷である。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、ドライアイ、ドライアイ疾患、眼の不快感、刺激、疼痛、およびストレス、または化学的熱傷を処置するために、患者に眼窩周囲に投与される。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、眼の前方領域の疾患または障害は、眼瞼に影響を及ぼす疾病である。いくつかの実施形態において、眼瞼の疾病は、眼瞼炎、眼瞼痙攣、霰粒腫、下垂症、コロボーマ、皮膚弛緩症、外反症、内反症、睫毛乱生症、麦粒腫、瞼板腺炎、マイボーム腺機能不全、涙腺閉塞、涙腺閉塞、脂漏性角膜炎、紫外線角膜炎、細菌感染、またはウイルス感染である。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、眼瞼の疾病は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを眼の眼窩周囲皮膚に適用することによって処置される。いくつかの実施形態において、眼瞼の疾病は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを対象の眼瞼に適用することによって処置される。いくつかの実施形態において、眼瞼の疾病は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを眼の表面に適用することによって処置される。いくつかの実施形態において、眼瞼の疾病を処置するための、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンの眼の表面への局所投与は、点眼薬を用いて達成される。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、眼瞼の疾病は、眼の眼窩周囲皮膚にオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を適用することによって処置される。いくつかの実施形態において、眼瞼の疾病は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を対象の眼瞼に適用することによって処置される。

【０１３２】

眼の前部および後部に影響を及ぼす疾患

眼の前部および後部の両方に関連する特定の疾患および障害を処置する方法も本明細書で提供される。このような疾患の例としては、眼窩のリンパ管形成異常（すなわち、眼窩リンパ管腫）、甲状腺眼疾患（グレーブス眼疾患）、急性および慢性ブドウ膜炎（中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、全ブドウ膜炎を含む）が挙げられる。いくつかの実施形態において、これらの疾患または障害は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置することができる。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、（例えば、液滴製剤において）眼の表面への投与を介して眼の前部の疾患を処置することができる。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、眼窩周囲皮膚を通じる投与を介して眼の後部の疾患を処置することができる。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、（例えば、液滴製剤において）眼の表面への投与および眼窩周囲皮膚への投与を介して眼の前部および後部に影響を与える疾患を処置することができる。いくつかの実施形態において、これらの疾患または障害は、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置することができる。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、患者の眼の前部および後部の両方を処置するために、眼窩周囲皮膚を介して投与される。いくつかの実施形態において、これらの疾患または障害は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンと、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩との組み合わせで処置することができる。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、およびオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、患者の眼窩周囲皮膚に適用される単一組成物として一緒に製剤化される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、（例えば、液滴製剤において）眼の表面に局所的に投与され、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、患者の眼窩周囲皮膚への投与などの代替手段によって送達される。

【０１３３】

ブドウ膜炎（全ブドウ膜炎を含む）

ブドウ膜炎は、眼内部の炎症反応によって引き起こされる。ブドウ膜炎治療は主に、炎症を排除し、または疼痛を軽減しようと試みる。前部ブドウ膜炎は眼の前方で起こる。これはブドウ膜炎の最も一般的な形態である。中間部ブドウ膜炎は通常、若年成人に見られる。炎症の中心はしばしば硝子体に現れる。後部ブドウ膜炎は、ブドウ膜炎の非常にまれな形態である。それは主に眼の後方に生じ、しばしば網膜と脈絡膜の両方に関与する。治療は、患者が呈するブドウ膜炎の種類に依存する。コルチコステロイド点眼薬の使用および眼の周囲または眼の内側への注射などのいくつかは、もっぱら眼を標的とし得るが、口によって摂取される免疫抑制剤などの他の処置は、疾患が両眼、特に両眼の後部に起こっているときに使用され得る。前眼部および後眼部の両方に関与する全ブドウ膜炎がさらに生じることがある。

【０１３４】

本明細書には、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを対象に投与することによって、対象のブドウ膜炎を処置する方法も提供される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、眼の表面に局所的に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエト

キシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンの眼の表面への局所投与は、点眼薬を用いて達成される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは眼窩周囲に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、点眼薬と眼窩周囲投与との組み合わせを介して投与される。

【０１３５】

治療有効量のオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を患者に投与することによって、患者のブドウ膜炎を処置する方法も本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、眼窩周囲に投与される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、患者の眼瞼に投与される。いくつかの実施形態において、全ブドウ膜炎またはブドウ膜炎の処置は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンと、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を投与することを含む。

【０１３６】

１つの実施形態は、免疫抑制剤を含む組成物の眼の表面への局所投与を含む、瞼裂斑またはブドウ膜炎を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、瞼裂斑またはブドウ膜炎を処置するための眼の表面への免疫抑制剤の局所投与は、点眼薬を介して達成される。いくつかの実施形態において、免疫抑制剤は、メトトレキサート、ミコフェノール酸、アザチオプリン、またはシクロスポリンである。

【０１３７】

１つの実施形態は、免疫抑制剤を含む組成物の眼窩周囲投与を含む、瞼裂斑または翼状片を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、免疫抑制剤は、メトトレキサート、ミコフェノール酸、アザチオプリン、またはシクロスポリンである。

【０１３８】

１つの実施形態は、免疫抑制剤を含む組成物の眼瞼への投与を含む、瞼裂斑または翼状片を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、免疫抑制剤は、メトトレキサート、ミコフェノール酸、アザチオプリン、またはシクロスポリンである。いくつかの実施形態において、瞼裂斑または翼状片の処置は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンおよび免疫抑制剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、瞼裂斑または翼状片の処置は、治療有効量のオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩、および免疫抑制剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、瞼裂斑または翼状片の処置は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、治療有効量のオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩、および免疫抑制剤を投与することを含む。

【０１３９】

１つの実施形態は、抗炎症剤を含む組成物の眼の表面への局所投与を含む、瞼裂斑またはブドウ膜炎を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、瞼裂斑またはブドウ膜炎を処置するための眼の表面への抗炎症剤の局所投与は、点眼薬を介して達成される。いくつかの実施形態において、抗炎症剤は、非ステロイド系抗炎症剤である。別の実施形態において、薬剤は、単一または複数の受容体を遮断することができるステロイド、ＣＯＸ阻害剤、またはプロスタノイド受容体阻害剤である。別の実施形態において、薬剤は、コルチコステロイド、限定されないが、例えば、コルチゾン、プレドニゾロン、フルロメトロン、デキサメタゾン、メドリゾン、ロテプレドノールフルアザコルト、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、リアムシノロンヘキサ

アセトニド（ｒｉａｍｃｉｎｏｌｏｎｅ　ｈｅｘａｃａｔｏｎｉｄｅ）、酢酸パラメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノニド、フルオシノロン、およびトリアムシノロンである。別の実施形態において、薬剤は、アスピリン、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、イブプロフェン、またはインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症剤である。

【０１４０】

１つの実施形態は、抗炎症剤を含む組成物の眼窩周囲投与を含む、瞼裂斑または翼状片を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗炎症剤は、非ステロイド系抗炎症剤である。別の実施形態において、薬剤は、単一または複数の受容体を遮断することができるステロイド、ＣＯＸ阻害剤、またはプロスタノイド受容体阻害剤である。別の実施形態において、薬剤は、コルチコステロイド、限定されないが、例えば、コルチゾン、プレドニゾロン、フルロメトロン、デキサメタゾン、メドリゾン、ロテプレドノールフルアザコルト、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、リアムシノロンヘキサアセトニド（ｒｉａｍｃｉｎｏｌｏｎｅ　ｈｅｘａｃａｔｏｎｉｄｅ）、酢酸パラメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノニド、フルオシノロン、およびトリアムシノロンである。別の実施形態において、薬剤は、アスピリン、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、イブプロフェン、またはインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症剤である。

【０１４１】

１つの実施形態は、抗炎症剤を含む組成物を眼瞼に投与する工程を含む、瞼裂斑または翼状片を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗炎症剤は、非ステロイド系抗炎症剤である。別の実施形態において、薬剤は、単一または複数の受容体を遮断することができるステロイド、ＣＯＸ阻害剤、またはプロスタノイド受容体阻害剤である。別の実施形態において、薬剤は、コルチコステロイド、限定されないが、例えば、コルチゾン、プレドニゾロン、フルロメトロン、デキサメタゾン、メドリゾン、ロテプレドノールフルアザコルト、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、リアムシノロンヘキサアセトニド（ｒｉａｍｃｉｎｏｌｏｎｅ　ｈｅｘａｃａｔｏｎｉｄｅ）、酢酸パラメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノニド、フルオシノロン、およびトリアムシノロンである。別の実施形態において、薬剤は、アスピリン、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、イブプロフェン、またはインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症剤である。いくつかの実施形態において、瞼裂斑または翼状片の処置は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンおよび抗炎症剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、瞼裂斑または翼状片の処置は、治療有効量のオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩、および抗炎症剤を投与することを含む。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、瞼裂斑または翼状片の処置は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、治療有効量のオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩、および抗炎症剤を投与することを含む。

【０１４３】

甲状腺眼疾患

甲状腺眼疾患は、グレーブス眼疾患、グレーブス眼症、またはグレーブス眼窩症（Ｇｒａｖｅｓ’　Ｏｒｂｉｔｏｐａｔｈｙ）とも呼ばれることがある。甲状腺眼疾患は通常、グレーブス病によって引き起こされる過活動性甲状腺を有する人々において発症する。グレーブス病は、甲状腺細胞中および眼の後ろの細胞の表面上に存在する受容体に対する抗体によって引き起こされる自己免疫疾患である。甲状腺眼疾患は、眼の刺激またはゴロゴロした感覚、結膜の発赤または炎症、過剰な流涙またはドライアイ、眼瞼の腫脹、光に対する感受性、眼の前方変位または突出（眼球突出）、および複視を引き起こすことがある。甲状腺眼疾患のより進行した症例では、患者は、眼球運動の低下、角膜潰瘍を伴う不完

全な閉眼、視神経の圧迫、およびまれに視力喪失を経験することがある。

【０１４４】

甲状腺眼疾患の処置は主に炎症を排除し、または疼痛を軽減しようと試みる。処置は、冷たい湿布を患者の眼に適用すること、サングラスを着用すること、点眼薬を点すこと、患者の頭部を上げること、プリズム眼鏡、ステロイド、眼瞼手術、眼筋手術、眼窩減圧手術、またはインスリン様成長因子－１受容体（ＩＧＦ－１Ｒ）に対する抗体を含み得る。

【０１４５】

本明細書には、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを対象に投与することによって、対象の甲状腺眼疾患を処置する方法も提供される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、眼の表面に局所的に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンの眼の表面への局所投与は、点眼薬を用いて達成される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、点眼薬と眼窩周囲投与との組み合わせを介して投与される。

【０１４６】

治療有効量のオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を患者に投与することによって、患者の甲状腺眼疾患を処置する方法も本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、眼窩周囲に投与される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、患者の眼瞼に投与される。いくつかの実施形態において、甲状腺眼疾患の処置は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンと、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を投与することを含む。

【０１４７】

１つの実施形態は、免疫抑制剤を含む組成物の眼の表面への局所投与を含む、甲状腺眼疾患を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、甲状腺眼疾患を処置するための眼の表面への免疫抑制剤の局所投与は、点眼薬を介して達成される。いくつかの実施形態において、免疫抑制剤は、メトトレキサート、ミコフェノール酸、アザチオプリン、またはシクロスポリンである。

【０１４８】

１つの実施形態は、免疫抑制剤を含む組成物の眼窩周囲投与を含む、甲状腺眼疾患を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、免疫抑制剤は、メトトレキサート、ミコフェノール酸、アザチオプリン、またはシクロスポリンである。

【０１４９】

１つの実施形態は、免疫抑制剤を含む組成物の眼瞼への投与を含む、甲状腺眼疾患を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、免疫抑制剤は、メトトレキサート、ミコフェノール酸、アザチオプリン、またはシクロスポリンである。いくつかの実施形態において、甲状腺眼疾患の処置は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンおよび免疫抑制剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、甲状腺眼疾患の処置は、治療有効量のオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩、および免疫抑制剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、甲状腺眼疾患の処置は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、治療有効量のオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩、および免疫抑制剤

を投与することを含む。

【０１５０】

１つの実施形態は、抗炎症剤を含む組成物の眼の表面への局所投与を含む、甲状腺眼疾患を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、甲状腺眼疾患を処置するための眼の表面への抗炎症剤の局所投与は、点眼薬を介して達成される。いくつかの実施形態において、抗炎症剤は、非ステロイド系抗炎症剤である。別の実施形態において、薬剤は、単一または複数の受容体を遮断することができるステロイド、ＣＯＸ阻害剤、またはプロスタノイド受容体阻害剤である。別の実施形態において、薬剤は、コルチコステロイド、限定されないが、例えば、コルチゾン、プレドニゾロン、フルロメトロン、デキサメタゾン、メドリゾン、ロテプレドノールフルアザコルト、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、リアムシノロンヘキサアセトニド（ｒｉａｍｃｉｎｏｌｏｎｅ　ｈｅｘａｃａｔｏｎｉｄｅ）、酢酸パラメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノニド、フルオシノロン、およびトリアムシノロンである。別の実施形態において、薬剤は、アスピリン、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、イブプロフェン、またはインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症剤である。

【０１５１】

１つの実施形態は、抗炎症剤を含む組成物の眼窩周囲投与を含む、甲状腺眼疾患を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗炎症剤は、非ステロイド系抗炎症剤である。別の実施形態において、薬剤は、単一または複数の受容体を遮断することができるステロイド、ＣＯＸ阻害剤、またはプロスタノイド受容体阻害剤である。別の実施形態において、薬剤は、コルチコステロイド、限定されないが、例えば、コルチゾン、プレドニゾロン、フルロメトロン、デキサメタゾン、メドリゾン、ロテプレドノールフルアザコルト、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、リアムシノロンヘキサアセトニド（ｒｉａｍｃｉｎｏｌｏｎｅ　ｈｅｘａｃａｔｏｎｉｄｅ）、酢酸パラメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノニド、フルオシノロン、およびトリアムシノロンである。別の実施形態において、薬剤は、アスピリン、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、イブプロフェン、またはインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症剤である。

【０１５２】

１つの実施形態は、抗炎症剤を含む組成物の眼瞼への投与を含む、甲状腺眼疾患を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、抗炎症剤は、非ステロイド系抗炎症剤である。別の実施形態において、薬剤は、単一または複数の受容体を遮断することができるステロイド、ＣＯＸ阻害剤、またはプロスタノイド受容体阻害剤である。別の実施形態において、薬剤は、コルチコステロイド、限定されないが、例えば、コルチゾン、プレドニゾロン、フルロメトロン、デキサメタゾン、メドリゾン、ロテプレドノールフルアザコルト、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、リアムシノロンヘキサアセトニド（ｒｉａｍｃｉｎｏｌｏｎｅ　ｈｅｘａｃａｔｏｎｉｄｅ）、酢酸パラメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノニド、フルオシノロン、およびトリアムシノロンである。別の実施形態において、薬剤は、アスピリン、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、イブプロフェン、またはインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症剤である。いくつかの実施形態において、甲状腺眼疾患の処置は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンおよび抗炎症剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、甲状腺眼疾患の処置は、治療有効量のオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩、および抗炎症剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、甲状腺眼疾患の処置は、治療有効量の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、治療有効量のオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩、および抗炎症剤を投与することを含む。

【０１５３】

眼窩リンパ管腫

リンパ管形成異常としても知られているリンパ管腫は、リンパ系および血管系を含む多嚢胞性局在性形成異常であり、最も一般的には頭部および頸部に生じ、通常は出生時または２歳までに明らかである。眼窩リンパ管腫は、結膜下組織および眼周囲組織を特徴的に含む。表層構造または前眼窩構造の病変は通常、早期に診断される。多くの患者において、リンパ管形成異常は、ＰＩＫ３ＣＡ遺伝子に活性化突然変異を有する。ＰＩＫ３ＣＡは、ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ経路を介するシグナル伝達によって細胞増殖を調節する役割を果たすことが知られている。ｎ－３多価不飽和脂肪酸（ＰＵＦＡ）、すなわち、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）およびドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）は、ｍＴＯＲ複合体１（ｍＴＯＲＣ１）およびｍＴＯＲＣ２の両方、ならびにそれらの下流のシグナル伝達を迅速かつ効率的に抑制し、その後、アポトーシスを促進しながら細胞増殖および血管新生を阻害する（Ｃｈｅｎ Ｚ，ｅｔ ａｌ．，２０１４，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，３３，４５４８－４５５７）。眼瞼下垂（垂れ下がっているまぶた）に加えて、症状としては、腫脹、眼窩内出血、眼球突出、蜂巣炎（皮膚の患部における発赤、腫脹、および疼痛）、結膜の小胞が挙げられる（Ｗｉｅｇａｎｄ ｅｔ ａｌ．，２０１３）。これらはすべて、ＪＶ－ＤＥ１およびオメガ－３多価不飽和脂肪酸によって抑制され得る炎症の典型的な症状である。

【０１５４】

眼窩リンパ管腫または任意の炎症性眼疾患を処置する方法が本明細書で提供され、上記方法は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを患者の眼に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは眼窩周囲に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、（例えば、液滴製剤において）眼の表面に局所的に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、眼窩周囲と、眼の表面に対して局所的の両方で投与される。

【０１５５】

さらに、本明細書では、眼窩リンパ管腫または任意の炎症性眼疾患を処置する方法が本明細書で提供され、上記方法は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を患者の眼窩周囲の眼に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、眼窩リンパ管腫または任意の他の炎症性眼疾患を処置するために、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンと組み合わされる。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、およびオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、患者の眼窩周囲皮膚に適用される単一組成物として一緒に製剤化される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、（例えば、液滴製剤において）眼の表面に局所的に投与され、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、患者の眼窩周囲皮膚への投与などの代替手段によって送達される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、患者の眼窩周囲皮膚に送達される。

【０１５６】

現在、リンパ管形成異常を処置するための主な治療選択肢は、能動的観察、経皮的ドレナージ、手術、硬化療法、レーザー治療、高周波アブレーション、または経口薬物、シロリムス、もしくはシルデナフィルの医学的療法である。硬化療法は、病変の嚢胞状空間に

（通常、超音波誘導下で）注射される複数のタイプの薬剤を特徴付ける包括的な用語であり、瘢痕形成ならびに嚢胞および病変のサイズの減少をもたらす。眼窩リンパ管腫の処置のための硬化療法に使用される特定の薬剤としては、ＯＫ－４３２（ピシニビル）、テトラデシル硫酸ナトリウム、ドキシサイクリン、エタノール、ピンヤンマイシン（ｐｉｎｇｙａｎｇｍｙｃｉｎ）、およびブレオマイシンが挙げられる。

【０１５７】

本明細書では、治療有効量のテトラデシル硫酸ナトリウムまたはその塩、遊離酸、もしくはエステルを患者の眼窩周囲皮膚に投与することによって眼窩リンパ管腫を処置する方法が提供される。治療有効量のドキシサイクリンまたはその塩、遊離酸、もしくはエステルを患者の眼窩周囲皮膚に投与することによって眼窩リンパ管腫を処置する方法も本明細書で提供される。治療有効量のピンヤンマイシンまたはその塩、遊離酸、もしくはエステルを患者の眼窩周囲皮膚に投与することによって眼窩リンパ管腫を処置する方法も本明細書で提供される。治療有効量のブレオマイシンまたはその塩、遊離酸、もしくはエステルを患者の眼窩周囲皮膚に投与することによって眼窩リンパ管腫を処置する方法も本明細書で提供される。

【０１５８】

リンパ管腫の原因は不明であるが、多くの患者においてＰＩＫ３ＣＡ遺伝子に活性化突然変異がある。ＰＩＫ３ＣＡは、ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ経路を介するシグナル伝達によって細胞増殖を調節する役割を果たすことが知られている。最も確立されたｍＴＯＲ阻害剤は、臨床試験において様々な腫瘍型に対する腫瘍応答を示した。ｍＴＯＲ阻害剤であるシロリムスは、経口投与を介してリンパ管形成異常を処置するためにＦＤＡによって承認されている。加えて、オメガ－３などのｎ－３多価不飽和脂肪酸（ＰＵＦＡ）は、インビトロおよびインビボでｍＴＯＲＣ１／２経路の活性を無効にすることができ、癌の予防および腫瘍抑制の可能性を有する（Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０１４）。本明細書では、治療有効量のｍＴＯＲ阻害剤を患者の眼窩周囲皮膚に投与することによって眼窩リンパ管腫を処置する方法が提供される。いくつかの実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤は、シロリムス、イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、アルペリシブ、ウムブラリシブ、リンペリシブ、ブパリシブ、またはＢＧＢ－１０１８８である。いくつかの実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤とオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩との組み合わせは、患者の眼窩周囲皮膚に投与される。

【０１５９】

治療有効量のホスホジエステラーゼ５（ＰＤＥ－５）阻害剤を患者の眼窩周囲皮膚に投与することによって眼窩リンパ管腫を処置する方法も本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、ＰＤＥ－５阻害剤はシルデナフィルである。いくつかの実施形態において、ＰＤＥ－５阻害剤とオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩との組み合わせは、患者の眼窩周囲皮膚に投与される。

【０１６０】

ＪＶ－ＤＥ１

特定の眼疾患を処置するための解決策は、本明細書では、眼表面に点眼薬として４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン（ＪＶ－ＤＥ１）を投与することによって、または眼窩周囲皮膚に適用することによって達成されている。意外かつ驚くべきことに、眼窩周囲の皮膚への４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンの適用は、点眼薬によって達成されたよりもはるかに大きな硝子体液および網膜に対するバイオアベイラビリティをもたらした。

【０１６１】

化合物４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン（ＪＶ－ＤＥ１、ＲＯ－１１３８４５２、ＣＡＹ１０４４１としても知られている）は、網膜疾患の処置において特に価値があ

る。これは、単一分子において２つの重要な薬理学的特性を具体化する。それは、プロスタノイドＩＰ受容体アンタゴニストおよび血小板活性化因子（ＰＡＦ）アンタゴニストの両方である（Ｂｌｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，　２００６）。血管ＩＰ受容体において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、８．２のｐＡ２を有する（Ｊｏｎｅｓ　ＲＬ　ｅｔ　ａｌ．（２００６）Ｂｒ　Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　１４９：　１１０－１２０）。ＰＡＦ受容体では、それは７．９のｐＫｉを有する高親和性アンタゴニストであった（Ｂｌｅｙ　ＫＲ　ｅｔ　ａｌ．（２００６）Ｂｒ　Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　１４７：３３５－３４５）。単一分子において２つの別個の多様な薬理学的特性を組み込むことは、薬物設計の特定の重要な態様：バイオアベイラビリティ、作用の持続時間、製剤薬物間適合性、および商品のコストに関して明確な利点（Ｗｏｏｄｗａｒｄ　ＤＦ，　Ｗａｎｇ　ＪＷ（２０２１）Ｔｒｅｎｄｓ　Ｍｅｄ．ＤＯＩ：　１０．１５７６１／ＴｉＭ．１０００２６４）である。

【０１６２】

ＪＶ－ＤＥ１を用いる組み合わせ

網膜疾患または後部ブドウ膜炎などの眼の後部の疾患または障害を含む様々な眼の疾患または障害の処置において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン（ＪＶ－ＤＥ１、ＲＯ－１１３８４５２、ＣＡＹ１０４４１としても知られている）は、１つ以上の追加の治療剤と組み合わせることができる。化合物４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、１つ以上の追加の治療薬と組み合わせることができ、この組み合わせは、眼窩周囲に、点眼薬を介して眼の表面に局所的に、または対象の眼瞼に局所的に投与することができる。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）およびエイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）を含むオメガ－３脂肪酸をさらに投与される。

【０１６４】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、ＶＥＧＦ抗体またはその機能的断片をさらに投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンの投与は、そうでなければ意図された治療効果をもたらすために投与される必要があるであろうＶＥＧＦ抗体の量を減少させる。いくつかの実施形態において、ＶＥＧＦ抗体の減少した量は、より低い用量のＶＥＧＦ抗体として、または好ましくは、より少ないもしくはより少ない頻度のＶＥＧＦ抗体の注射（例えば、患者の眼へのより少ない注射）として顕在化する。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、ＶＥＧＦ抗体の代わりにまたはＶＥＧＦ抗体に加えて、小分子ＶＥＧＦ受容体アンタゴニストを投与される。

【０１６５】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、チロシンキナーゼ阻害剤をさらに投与される。

【０１６６】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されて

いる患者は、ステロイド系抗炎症剤をさらに投与される。いくつかの実施形態において、ステロイド系抗炎症剤は、コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ラミシノロン、フルロメタロン、メドリゾン、デキサメタゾン、ロトプレドノール、ヘキサカトニド、ベタメタゾン、パラメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノニド、フルオシノロン、フルチカゾン、およびトリアムシノロンからなる群から選択される。

【０１６７】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、非ステロイド系抗炎症剤をさらに投与される。いくつかの実施形態において、非ステロイド系抗炎症剤は、ケトロラク、ネパフェナク、アンフェナク、アスピリン、インドメタシン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ロフェコキシブ、およびセレコキシブからなる群から選択される。

【０１６８】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、免疫抑制薬をさらに投与される。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、免疫抑制薬は、シクロスポリン、リフィテグラスト（ｌｉｆｔｅｇｒａｓｔ）、メトトレキサート、アザチオプリン、ＰＩ３Ｋ－ＡＫＴ－ｍＴＯＲシグナル伝達経路の阻害剤（例えば、シロリムス、イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、アルペリシブ、ウムブラリシブ、リンペリシブ、ブパリシブ、またはＢＧＢ－１０１８８）、ならびに補体経路の活性化および機能を妨害する薬剤（例えば、ＰＯＴ－４、ＡＲＣ１９０５）からなる群から選択される。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、患者は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンとシクロスポリンを同時投与される。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、患者は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンとリフィテグラストを同時投与される。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、患者は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンとメトトレキサートを同時投与される。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、患者は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンとアザチオプリンを同時投与される。いくつかの実施形態において、患者は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、シロリムス、イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、アルペリシブ、ウムブラリシブ、リンペリシブ、ブパリシブ、またはＢＧＢ－１０１８８を同時投与される。

【０１７４】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、ニコチン性抗コリン作動薬をさらに投与される。いくつかの実施形態において、ニコチン性抗コリン作動薬は、ヘキサメソニウム、デカメトニウム、およびメカミラミン（ｍｅｃａｍｙｌｉｎｅ）からなる群から選択される。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、サリドマイドをさらに投与される。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、プロスタグランジン受容体アンタゴニストをさらに投与される。いくつかの実施形態において、アンタゴニストは複数のプロスタグランジン受容体を遮断する。いくつかの実施形態において、アンタゴニストはＡＧＮ２１１３７７およびＡＧＮ２２５６６０である。

【０１７７】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、神経保護剤をさらに投与される。

【０１７８】

いくつかの実施形態において、神経保護剤は、α２アドレナリン受容体アゴニスト（例えば、ブリモニジン）、ＮＭＤＡアンタゴニスト（例えば、メマンチン）、ＡＭＰＡアンタゴニスト、Ｃａ２＋遮断薬、σ－Ｉｒｓ受容体アゴニスト、ペンタゾシン、エンドセリン受容体アンタゴニスト、キニンアンタゴニスト、および抗ＴＮＦα抗体からなる群から選択される。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、神経栄養剤／神経再生剤（例えば、毛様体神経栄養因子、神経成長因子、脳に由来する神経栄養因子、グリア細胞由来の神経栄養因子、ニューロトロフィン３）、熱ショックタンパク質、ＪＮＫ阻害剤、合成胆汁酸（例えば、ＵＤＣＡ、ＴＵＤＣＡ）、プロゲステロン、ドーパミン作動性剤（ｄｏｐａｍｉｎｅｒｇｉｃｓ）、神経栄養因子、カスパーゼ阻害剤、アセチル－Ｌ－カルニチン、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、シチコリン、アセチルシステイン、レチノイド（例えば、フェンレチニド）、エミクススタト、抗タンパク質凝集剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、ニコチンアミド、カンナビノイド、シチコリン、クルクミン、ミノサイクリン、エダラボン、エリスロポエチン、エストロゲン、Ｌ－テアニン、メラトニン、ミノサイクリン、ヌーペプト（ｎｏｏｐｅｐｔ）、ピロロキノリンキノン、セレギリン、シンバスタチン、エスケタミン、メチルフェニデート、ポネシモド、酢酸グラチラマー、パリペリドン、ならびに補体経路の活性化および機能を妨害するビンポセチン剤をさらに投与される。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、ＲＮＡ干渉分子をさらに投与される。

【０１８１】

いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子はｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、またはｓｈＲＮＡであってもよい。

【０１８２】

いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子は、タンパク質をコードする遺伝子配列に相補的である。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子は、タンパク質をコードする遺伝子配列に少なくとも部分的に相補的な配列を有する。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子の存在は、タンパク質をコードする遺伝子のサイレンシングをもたらす。いくつかの実施形態において、タンパク質は受容体である。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＲＮＡ干渉分子の組み合わせが、患者にさらに投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＲＮＡ干渉分子の組み合わせは、少なくとも

２つのタンパク質をコードする遺伝子を発現停止させる。いくつかの実施形態において、タンパク質は酵素である。いくつかの実施形態において、タンパク質は、ＶＥＧＦ、ＰＤＧＦ、ｂＦＧＦ、ＳＤＦ－１、ＨＩＦ－１、ＰＩＧＦ、ＧＬＵＴ－１、クローディン細胞間接着分子、ＨＭＢＧ－１、ＨｕＲ、Ｅｔｓ１、ＧＳＫ３β、ＲＴＰ８０１、カスパーゼ２－、３－、７－、ＰＧＣ－１、ＩＣＡＭ１、ｔ－ＰＡ、ＳＮＡＩ１、ＴＢＫ１、ＡＲＭＳ２、ＴＥＲＴ、ＡＳＫ－１、およびＮｒｆ－２の群から選択される。

【０１８３】

いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子は一本鎖ＲＮＡである。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子は二本鎖ＲＮＡである。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子の鎖の長さは、約１０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子の鎖の長さは、約１０ヌクレオチド～約２０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約３０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約４０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約５０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約６０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約７０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約８０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約３０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約４０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約５０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約６０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約７０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約８０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約４０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約５０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約６０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約７０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約８０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド～約５０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド～約６０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド～約７０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド～約８０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド～約６０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド～約７０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド～約８０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド～約７０ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド～約８０ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド～約８０ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約８０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約８０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約８０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約９０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約９０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、または、約１００ヌクレオチド～約２００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子の鎖の長さは、約１０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド、約８０ヌクレオチド、約９０ヌクレオチド、約１００ヌクレオチド、または約２００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子の鎖の長さは、少なくとも約１０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド、約８０ヌクレオチド、約９０ヌクレオチド、または約１００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子の鎖の長さは、最大で約２０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド、約８０ヌクレオチド、約９０ヌクレオチド、約１００ヌクレオチド、または約２００ヌクレオチドである。

【０１８４】
いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子は、ＶＥＧＦ受容体の発現を妨げるか、またはＶＥＧＦおよびその様々なアイソフォームの生合成を弱めることができる。
【０１８５】
いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、ＰＤＧＦ、ｂＦＧＦ、ＳＤＦ－１、ＨＩＦ－１、ＰＩＧＦ、ＧＬＵＴ－１、クローディン細胞間接着分子、ＨＭＢＧ－１、ＨｕＲ、Ｅｔｓ１、ＧＳＫ３β、ＲＴＰ８０１、カスパーゼ２－、３－、７－、ＰＧＣ－１、ＩＣＡＭ１、ｔ－ＰＡ、ＳＮＡＩ１、ＴＢＫ１、ＳＲＰＫ１、Ｃ１Ｑ、ＨｔｒＡ１、ＡＲＭＳ２、ＴＥＲＴ、ＡＳＫ－１、およびＮｒｆ－２の受容体発現を減少もしくは消失させるか、これらの生合成を減少させる群から選択されるＲＮＡ干渉分子をさらに投与される。
【０１８６】
いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、抗酸化剤をさらに投与される。いくつかの実施形態において、抗酸化剤は、β－カロテン、ルテイン、ゼアキサンチン、リボフラビン、ナイアシン、ならびに多価不飽和脂肪酸、例えば、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、エイコサペンタノン酸（ＥＰＡ）、ビタミンＢ３、ビタミンＢ６、ビタミンＢ９、ビタミンＢ１２、ビタミンＣ、ビタミンＥ、ＣｏＱ１０、グレリン、α－リポ酸、レスベラトロール、フラビノイド（ｆｌａｖｉｎｏｉｄｓ）、イチョウ抽出物、ＩＣＡＰＳ　Ｒ（登録商標）、ＯＦＴＡＮ　ＭＡＣＵＬＡ（登録商標）、およびエピガロカテキン－３－ガレートからなる群から選択される。
【０１８７】
いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、治療用抗体をさらに投与される。いくつかの実施形態において、治療用抗体は、ＰＤＧＦ、ＦＧＦ、ＰＩＧＦ、ＳＤＦ－１、またはＨＩＦ－１抗体である。いくつかの実施形態において、治療用抗体は、補体経路の活性化および機能を妨害する抗体である。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンの投与は、そうでなければ意図された治療効果をもたらすために投与される必要があるであろう治療用抗体の量を減少させる。いくつかの実施形態において、治療用抗体の減少した量は、より低い用量の治療用抗体として、または好ましくは、より少ないもしくはより少ない頻度の治療用抗体の注射（例えば、患者の眼へのより少ない注射）として顕在化する。
【０１８８】
いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンで処置されている患者は、アシル化、デアシル化、メチル化、または脱メチル化用のヒストンタンパク質の治療用エピジェネティックモジュレーターをさらに投与される。
【０１８９】
いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンによる処置は、レーザー手術またはステロイドインプラントなどの追加の介入物と対になる。
【０１９０】
いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンおよび追加の治療剤は、（例えば、患者の眼窩周囲皮膚に適用される単一の組成物として）一緒に製剤化される。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、注射、インプラント、または経口投与などの代替手段によって送達される。
【０１９１】

オメガ－３脂肪酸

世界保健機関は、成人が、全般的な健康上の利益のためには、１日あたり、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）およびエイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）を含む２００～５００ミリグラムのオメガ－３脂肪酸を摂取することを示唆している。オメガ－３脂肪酸には３つの主要な形態：冷水魚油に富むＤＨＡおよびＥＰＡ、ならびに通常は植物源に由来するα－リノレン酸（ＡＬＡ）がある。

【０１９２】

網膜は高濃度のＤＨＡを含有し、これは、正常な網膜の完全性および視覚機能の維持において重要であるだけでなく、網膜および脳において抗炎症性、抗アポトーシス性、神経保護の役割も果たす。その栄養特性、神経保護特性、および抗酸化特性に加えて、ＤＨＡは、網膜および眼表面、特に、これらのＤＨＡ誘導体がドライアイ疾患の病因に関与している涙腺において炎症応答を消散させ得るシクロオキシゲナーゼ酵素およびリポキシゲナーゼ酵素を含む経路を介したレゾルビンおよび関連化合物（例えば、プロテクチン）の重要な前駆体である（Ｃｏｒｔｉｎａ ａｎｄ Ｂａｚａｎ，２０１１）。さらに、ＤＨＡを含むオメガ－３脂肪酸は、局所麻酔効果をもたらす。ＤＨＡは、ラットにおいて侵害受容性の顎開口反射を弱めることが示されており、急性三叉神経侵害受容または三叉神経痛の予防のための治療剤および補完的代替医薬であり得る。ＤＨＡは急性炎症の消散を促進し、炎症性および神経因性の疼痛を潜在的に阻害する。

【０１９３】

ＤＨＡを含むオメガ－３脂肪酸のメガ用量の経口投与は、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）、ドライアイ疾患、色素性網膜炎、および未熟児網膜症に有益であり得る。しかしながら、ＤＨＡは、少数の食物源にしか含有されていないため、眼の利益のために充分な量で経口摂取することが最も困難である。加えて、こうした化合物の油性特性は、これらを点眼薬として眼に直接入れることを望ましくないものにしている。したがって、治療的または予防的に適切な量のオメガ－３脂肪酸を眼の組織に送達することができる送達方法が必要とされている。

【０１９４】

この問題を克服するために、驚くべきことに、ＤＨＡを含むオメガ－３脂肪酸の投与が、眼の眼窩周囲皮膚に投与される場合、眼の前部および後部の両方を含む眼全体にわたる組織において実質的な生体内分布をもたらすことが分かっている。

【０１９５】

１つの態様において、眼窩周囲皮膚への投与を介して、前部および後部を含む眼に１つ以上のオメガ－３脂肪酸を送達する方法が本明細書で提供される。オメガ－３脂肪酸は、任意の適切な供給源に由来し得る。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は魚組織から単離される。魚油中のオメガ－３の濃度はエチル化によって増加することがある。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、植物源から単離される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸の植物源は、藻類、海草、海苔、スピルリナ、またはクロレラである。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸の植物源はアマニ油である。

【０１９６】

いくつかの実施形態において、Ｃ１６～Ｃ２４オメガ－３脂肪酸、またはＣ１６～Ｃ２４オメガ－３脂肪酸の組み合わせである。いくつかの実施形態において、Ｃ１８～Ｃ２２オメガ－３脂肪酸、またはＣ１８～Ｃ２２オメガ－３脂肪酸の組み合わせである。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、超長鎖一価不飽和脂肪酸（ＶＬＣＭＵＦＡ）または超長鎖多価不飽和脂肪酸（ＶＬＣＰＵＦＡ）である。

【０１９７】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、ヘキサデカトリエン酸（ＨＴＡ）、α－リノレン酸（ＡＬＡ）、ステアリドン酸（ＳＤＡ）、エイコサトリエン酸（ＥＴＥ）、エイコサテトラエン酸（ＥＴＡ）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、ヘンエイコサペンタエン酸（ＨＰＡ）、ドコサペンタエン酸（ＤＰＡ）、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ

）、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、またはこれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、テトラコサン酸（ｔｅｔｒａｃｏｎｓｅｎｏｉｃ　ａｃｉｄ）、－酸性物質、ヘキサコサン酸（ｈｅｘａｃｏｓｅｎｏｉｃ　ａｃｉｄ）、オクタコサン酸（ｏｃｔａｃｏｓｅｎｏｉｃ　ａｃｉｄ）、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、ＡＬＡ、ＥＰＡ、ＤＨＡ、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＤＨＡを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＥＰＡを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＡＬＡを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＤＨＡとＥＰＡの両方を含む。

【０１９８】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、オメガ－３エチルエステルの形態である。いったん皮膚に入ると、オメガ－３エチルエステルは、エステラーゼによってオメガ－３遊離酸に変換することができ、これは、角質層および毛孔の細胞間脂質を容易に通過することができる。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＤＨＡエステルを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＥＰＡエステルを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＤＨＡエチルエステルを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＥＰＡエチルエステルを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＤＨＡとＥＰＡの両方のエステルを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はＤＨＡとＥＰＡの両方のエチルエステルを含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はオメガ－３－カルボン酸（主としてＥＰＡとＤＨＡで構成される遊離脂肪酸）を含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はイコサペント酸エチル（ＥＰＡのエチルエステル）を含む。

【０１９９】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、オメガ－３トリグリセリドの形態である。天然魚油は、オメガ－３脂肪酸ＥＰＡおよびＤＨＡを主にオメガ－３トリグリセリドの形態で含有する。オメガ－３トリグリセリドは、約９００Ｄａの分子量を有する。いったん皮膚に入ると、オメガ－３トリグリセリドは、リパーゼによってオメガ－３遊離酸に変換することができる。オメガ－３トリグリセリドはさらに、角質層の細胞間脂質を通過し、毛孔を通過し得る。

【０２００】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸の代謝産物は、眼の前部および後部の両方を含む眼全体にわたる組織に実質的な生体内分布をもたらすために、眼の眼窩周囲皮膚に投与され得る。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸代謝産物は、ロイコトリエンまたはその誘導体を含み得る。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、リポキシンまたはその誘導体を含み得る。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸代謝産物は、５－シリーズのロイコトリエン（５－ｓｅｒｉｅｓ　ｌｅｕｋｏｔｒｉｅｎｅ）（ＬＴＢ５、ＬＴＣ５、ＬＴＤ５、ＬＴＥ５）を含み得る。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸代謝産物は、プロスタノイド、例えば、プロスタサイクリン、トロンボキサン、もしくはプロスタグランジン、またはその誘導体を含み得る。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸代謝産物は、３シリーズのプロスタノイドまたはプロスタグランジンを含み得る。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸代謝産物は、プロスタグランジンＡ３を含み得る。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸代謝産物は、プロスタグランジン１３を含み得る。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸代謝産物は、プロスタグランジンＦ２αを含み得る。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸代謝産物は、トロンボキサンＡ３を含み得る。ＥＰＡは、身体のどこでも（例えば、心血管の健康または疾患のために）慢性疼痛および炎症の低下を助けるのに重要である一方で、ＤＨＡは脳にとって最良である。脳の健康を支援するために、必須脂肪酸サプリメントは、少なくとも４：１のＤＨＡ対ＥＰＡの比を有し得る。いくつかの実施形態において、必須脂肪酸サプリメントは、３：１のＤＨＡ対ＥＰＡの比を有し得る。いくつかの実施形態において、必須脂肪酸サプリメントは、２：１のＤＨ

Ａ対ＥＰＡの比を有し得る。いくつかの実施形態において、必須脂肪酸サプリメントは、１：１のＤＨＡ対ＥＰＡの比を有し得る。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸代謝産物は、マレシンまたはその誘導体を含み得る。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸代謝産物は、レゾルビンまたはその誘導体を含み得る。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸代謝産物は、プロテクチンまたはその誘導体を含み得る。

【０２０１】

いくつかの実施形態において、対象における眼の健康を促進し、眼の疾患を予防または処置する方法が本明細書で提供され、上記方法は、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物を、対象の眼に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、眼の健康を促進すること、眼の疾患を予防または処置することは、加齢性の視力喪失を処置または予防することを含む。いくつかの実施形態において、眼の健康を促進すること、眼の疾患を予防または処置することは、ドライアイを処置または予防することを含む。いくつかの実施形態において、眼の健康を促進すること、眼の疾患を予防または処置することは、加齢黄斑変性を処置または予防することを含む。いくつかの実施形態において、眼の健康を促進すること、眼の疾患を予防または処置することは、加齢黄斑変性を処置または予防することを含む。いくつかの実施形態において、眼の健康を促進することは、急性炎症と神経障害性疼痛を処置することを含む。いくつかの実施形態において、眼の健康を促進することは、急性三叉神経侵害受容または三叉神経痛を予防することを含む。

【０２０２】

いくつかの実施形態において、対象の加齢性視力喪失を処置または予防する方法が本明細書で提供され、上記方法は、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物を、対象の眼に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物は、対象の眼窩周囲皮膚に投与される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物は、患者の眼瞼に投与される。

【０２０３】

いくつかの実施形態において、対象のドライアイを処置または予防する方法が本明細書で提供され、上記方法は、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物を、対象の眼に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、方法は、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸塩、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物を、対象の眼に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、方法は、オメガ－３脂肪酸、およびヒアルロン酸、ヒアルロン酸塩、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物を、対象の眼に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物は、対象の眼窩周囲皮膚に投与される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物は、患者の眼瞼に投与される。

【０２０４】

いくつかの実施形態において、対象の加齢黄斑変性を処置または予防する方法が本明細書で提供され、上記方法は、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物を、対象の眼に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物は、対象の眼窩周囲皮膚に投与される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物は、患者の眼瞼に投与される。

【０２０５】

いくつかの実施形態において、対象の乾燥性加齢黄斑変性を処置または予防する方法が本明細書で提供され、上記方法は、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエ

ステルもしくは塩を含む組成物を、対象の眼に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物は、対象の眼窩周囲皮膚に投与される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物は、患者の眼瞼に投与される。

【０２０６】

オメガ－３脂肪酸を用いる組み合わせ

網膜疾患または後部ブドウ膜炎などの眼の後部の疾患または障害を含む様々な眼の疾患または障害を処置する際に、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩（ＤＨＡ、ＥＰＡなど）を１つ以上の追加の治療剤と組み合わせることができる。オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、１つ以上の追加の治療薬と組み合わせることができ、この組み合わせは、眼窩周囲または局所的に対象の眼瞼に投与することができる。

【０２０７】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩をさらに投与される。

【０２０８】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、ＶＥＧＦ抗体またはその機能的断片をさらに投与される。

【０２０９】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、チロシンキナーゼ阻害剤をさらに投与される。

【０２１０】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、ステロイド系抗炎症剤をさらに投与される。いくつかの実施形態において、ステロイド系抗炎症剤は、コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ラミシノロン、フルロメタロン、メドリゾン、デキサメタゾン、ロトプレドノール、ヘキサカトニド、ベタメタゾン、パラメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノニド、フルオシノロン、フルチカゾン、およびトリアムシノロンからなる群から選択される。

【０２１１】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、非ステロイド系抗炎症剤をさらに投与される。いくつかの実施形態において、非ステロイド系抗炎症剤は、ケトロラク、ネパフェナク、アンフェナク、アスピリン、インドメタシン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ロフェコキシブ、およびセレコキシブからなる群から選択される。

【０２１２】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、免疫抑制薬をさらに投与される。いくつかの実施形態において、免疫抑制薬は、シクロスポリン、リフィテグラスト（ｌｉｆｔｅｇｒａｓｔ）、メトトレキサート、アザチオプリン、ＰＩ３Ｋ－ＡＫＴ－ｍＴＯＲシグナル伝達経路の阻害剤（例えば、シロリムス、イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、アルペリシブ、ウムブラリシブ、リンペリシブ、ブパリシブ、またはＢＧＢ－１０１８８）、ならびに補体経路の活性化および機能を妨害する薬剤（例えば、ＰＯＴ－４、ＡＲＣ１９０５）からなる群から選択される。

【０２１３】

いくつかの実施形態において、患者は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能

なエステルもしくは塩と、シクロスポリンとを同時投与される。
【０２１４】
いくつかの実施形態において、患者は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩と、リフィテグラスト（ｌｉｆｔｅｇｒａｓｔ）とを同時投与される。
【０２１５】
いくつかの実施形態において、患者は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩と、メトトレキサートとを同時投与される。
【０２１６】
いくつかの実施形態において、患者は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩と、アザチオプリンとを同時投与される。いくつかの実施形態において、患者は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩と、ＰＩ３Ｋ－ＡＫＴ－ｍＴＯＲシグナル伝達経路の阻害剤（例えば、シロリムス、イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、アルペリシブ、ウムブラリシブ、リンペリシブ、ブパリシブ、またはＢＧＢ－１０１８８）を同時投与される。
【０２１７】
いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、ニコチン性抗コリン作動薬をさらに投与される。いくつかの実施形態において、ニコチン性抗コリン作動薬は、ヘキサメソニウム、デカメトニウム、およびメカミラミン（ｍｅｃａｍｙｌｉｎｅ）からなる群から選択される。
【０２１８】
いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、サリドマイドをさらに投与される。
【０２１９】
いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、プロスタグランジン受容体アンタゴニストをさらに投与される。いくつかの実施形態において、アンタゴニストは複数のプロスタグランジン受容体を遮断する。いくつかの実施形態において、アンタゴニストはＡＧＮ２１１３７７およびＡＧＮ２２５６６０である。
【０２２０】
いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、神経保護剤をさらに投与される。いくつかの実施形態において、神経保護剤は、α２アドレナリン受容体アゴニスト（例えば、ブリモニジン）、ＮＭＤＡアンタゴニスト（例えば、メマンチン）、ＡＭＰＡアンタゴニスト、Ｃａ２＋遮断薬、σ－Ｉｒｓ受容体アゴニスト、ペンタゾシン、エンドセリン受容体アンタゴニスト、キニンアンタゴニスト、および抗ＴＮＦα抗体からなる群から選択される。
【０２２１】
いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、神経栄養剤／神経再生剤（例えば、毛様体神経栄養因子、神経成長因子、脳に由来する神経栄養因子、グリア細胞由来の神経栄養因子、ニューロトロフィン３）、熱ショックタンパク質、ＪＮＫ阻害剤、合成胆汁酸（例えば、ＵＤＣＡ、ＴＵＤＣＡ）、プロゲステロン、ドーパミン作動性剤（ｄｏｐａｍｉｎｅｒｇｉｃｓ）、神経栄養因子、カスパーゼ阻害剤、アセチル－Ｌ－カルニチン、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、シチコリン、アセチルシステイン、レチノイド（例えば、フェンレチニド）、エミクススタト、抗タンパク質凝集剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、ニコチンアミド、カンナビノイド、シチコリン、クルクミン、ミノサイクリン、エダラボン、エリスロポエチン、エストロゲン、Ｌ－テアニン、メラトニン、ミノサイクリン、ヌーペプト（ｎｏｏｐｅｐｔ）、ピロロキノリンキノン、セレギリン、シンバスタチン、エスケタミン、メチルフェニデート、ポネシモド、酢酸グラチラマー、パリペリドン、ならびに補体経路の活性化および機能を妨害するビンポセチン剤をさらに投与される。

【０２２２】
いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、ＲＮＡ干渉分子をさらに投与される。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子はｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、またはｓｈＲＮＡであってもよい。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子は、タンパク質をコードする遺伝子配列に相補的である。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子は、タンパク質をコードする遺伝子配列に少なくとも部分的に相補的な配列を有する。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子の存在は、タンパク質をコードする遺伝子のサイレンシングをもたらす。いくつかの実施形態において、タンパク質は受容体である。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＲＮＡ干渉分子の組み合わせが、患者にさらに投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＲＮＡ干渉分子の組み合わせは、少なくとも２つのタンパク質をコードする遺伝子を発現停止させる。いくつかの実施形態において、タンパク質は酵素である。いくつかの実施形態において、タンパク質は、ＶＥＧＦ、ＰＤＧＦ、ｂＦＧＦ、ＳＤＦ－１、ＨＩＦ－１、ＰＩＧＦ、ＧＬＵＴ－１、クローディン細胞間接着分子、ＨＭＢＧ－１、ＨｕＲ、Ｅｔｓ１、ＧＳＫ３β、ＲＴＰ８０１、カスパーゼ２－、３－、７－、ＰＧＣ－１、ＩＣＡＭ１、ｔ－ＰＡ、ＳＮＡＩ１、ＴＢＫ１、ＡＲＭＳ２、ＴＥＲＴ、ＡＳＫ－１、およびＮｒｆ－２の群から選択される。

【０２２３】
いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子は一本鎖ＲＮＡである。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子は二本鎖ＲＮＡである。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子の鎖の長さは、約１０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子の鎖の長さは、約１０ヌクレオチド～約２０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約３０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約４０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約５０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約６０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約７０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約８０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約３０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約４０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約５０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約６０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約７０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約８０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約４０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約５０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約６０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約７０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約８０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド～約５０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド～約６０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド～約７０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド～約８０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド～約６０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド～約７０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド～約８０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド～約７０ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド～約８０ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド～約８０ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約８０ヌクレオチド～約９０ヌクレオチド、約８０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約８０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、約９０ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約９０ヌクレオチド～約２００ヌクレオチド、または、約１００ヌクレオチド～約２００ヌクレオチドである。いくつかの実施形

態において、ＲＮＡ干渉分子の鎖の長さは、約１０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド、約８０ヌクレオチド、約９０ヌクレオチド、約１００ヌクレオチド、または約２００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子の鎖の長さは、少なくとも約１０ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド、約８０ヌクレオチド、約９０ヌクレオチド、または約１００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子の鎖の長さは、最大で約２０ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド、約８０ヌクレオチド、約９０ヌクレオチド、約１００ヌクレオチド、または約２００ヌクレオチドである。

【０２２４】

いくつかの実施形態において、ＲＮＡ干渉分子は、ＶＥＧＦ受容体の発現を妨げるか、またはＶＥＧＦおよびその様々なアイソフォームの生合成を弱めることができる。

【０２２５】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、ＰＤＧＦ、ｂＦＧＦ、ＳＤＦ－１、ＨＩＦ－１、ＰＩＧＦ、ＧＬＵＴ－１、クローディン細胞間接着分子、ＨＭＢＧ－１、ＨｕＲ、Ｅｔｓ１、ＧＳＫ３β、ＲＴＰ８０１、カスパーゼ２－、３－、７－、ＰＧＣ－１、ＩＣＡＭ１、ｔ－ＰＡ、ＳＮＡＩ１、ＴＢＫ１、ＳＲＰＫ１、Ｃ１Ｑ、ＨｔｒＡ１、ＡＲＭＳ２、ＴＥＲＴ、ＡＳＫ－１、およびＮｒｆ－２の受容体発現を減少もしくは消失させるか、これらの生合成を減少させる群から選択されるＲＮＡ干渉分子をさらに投与される。

【０２２６】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、抗酸化剤をさらに投与される。いくつかの実施形態において、抗酸化剤は、β－カロテン、ルテイン、ゼアキサンチン、リボフラビン、ナイアシン、ならびに多価不飽和脂肪酸、例えば、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、エイコサペンタノン酸（ＥＰＡ）、ビタミンＢ３、ビタミンＢ６、ビタミンＢ９、ビタミンＢ１２、ビタミンＣ、ビタミンＥ、ＣｏＱ１０、グレリン、α－リポ酸、レスベラトロール、フラビノイド（ｆｌａｖｉｎｏｉｄｓ）、イチョウ抽出物、ＩＣＡＰＳ　Ｒ（登録商標）、ＯＦＴＡＮ　ＭＡＣＵＬＡ（登録商標）、およびエピガロカテキン－３－ガレートからなる群から選択される。

【０２２７】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、治療用抗体をさらに投与される。いくつかの実施形態において、治療用抗体は、ＰＤＧＦ、ＦＧＦ、ＰＩＧＦ、ＳＤＦ－１、またはＨＩＦ－１抗体である。いくつかの実施形態において、治療用抗体は、補体経路の活性化および機能を妨害する抗体である。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩の投与は、そうでなければ意図された治療効果をもたらすために投与される必要があるであろう治療用抗体の量を減少させる。いくつかの実施形態において、治療用抗体の減少した量は、より低い用量の治療用抗体として、または好ましくは、より少ないもしくはより少ない頻度の治療用抗体の注射（例えば、患者の眼へのより少ない注射）として顕在化する。

【０２２８】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩で処置されている患者は、アシル化、デアシル化、メチル化、または脱メチル化用のヒストンタンパク質の治療用エピジェネティックモジュレーターをさらに投与される。

【０２２９】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステ

ルもしくは塩を用いる処置は、レーザー手術またはステロイドインプラントなどの追加の介入物と対になる。

【０２３０】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩、および追加の治療剤は、（例えば、患者の眼窩周囲皮膚に適用される単一の組成物として）一緒に製剤化される。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、注射、インプラント、または経口投与などの代替手段によって送達される。

【０２３１】

ＪＶ－ＤＥ１およびオメガ－３脂肪酸の組み合わせ

眼の前部または後部の疾患または障害を含む様々な眼疾患または障害を処置する際に、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩と組み合わせることができる。４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、およびオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む組成物は、１つ以上の追加の治療剤と組み合わせることができる。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、およびオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、患者の眼窩周囲皮膚に適用される単一組成物として一緒に製剤化される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、（例えば、液滴製剤において）眼の表面に局所的に投与され、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、患者の眼窩周囲皮膚への投与などの代替手段によって送達される。

【０２３２】

他の有効成分および賦形剤

１つの態様において、本明細書に提供される局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物は、任意の薬学的に許容可能な賦形剤を含み得る。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤は、１つ以上の酸、塩基、電解質、緩衝剤、溶質、抗酸化剤、安定化剤、および必要に応じて防腐剤を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤は、半フッ素化アルカンを含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はパーフルオロヘキシルオクタンを含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤はパーフルオロブチルペンタンを含む。いくつかの実施形態において、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩、および半フッ素化アルカンを含む。いくつかの実施形態において、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩、およびパーフルオロヘキシルオクタンを含む。いくつかの実施形態において、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩、およびパーフルオロブチルペンタンを含む。いくつかの実施形態において、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンおよび半フッ素化アルカンを含む。いくつかの実施形態において、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、およびパーフルオロヘキシルオクタンを含む。いくつかの実施形態において、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、およびパーフルオロブチルペンタンを含む。いくつかの実施形態において、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミ

ン、オメガ－３脂肪酸、および半フッ素化アルカンを含む。いくつかの実施形態において、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、オメガ－３脂肪酸、およびパーフルオロヘキシルオクタンを含む。いくつかの実施形態において、局所的な眼窩周囲投与に適した医薬組成物は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、オメガ－３脂肪酸、およびパーフルオロブチルペンタンを含む。

【０２３３】

眼窩周囲皮膚への投与

網膜疾患の処置において、点眼薬として局所的に適用される薬物は、標的組織に到達しないこと、または眼の後部において薬理学的に不適切な濃度でのみ生物学的に利用可能であることが知られている。小さな眼を有する小さなげっ歯類における研究に従って成功が主張されているが、これらの成功は、ヒトの眼の寸法と類似する寸法の眼を有する種には言い換えられない（ｄｅｌ Ａｍｏ ｅｔ ａｌ．， ２０１７）。ヒトサイズの眼から成功が報告されている場合、これは不適切な実験設計から生じた。薬物自体は、組織学を伴う技術から推定されるのではなく、直接検出および定量化されなければならない。点眼投与後、薬物はしばしば血流中に吸収され、それによって網膜に送達される。血漿または血液レベルをモニタリングし、報告しなければならない。さらに、満足のいく網膜の生体内動態（ｂｉｏ－ｄｉｓｐｏｓｉｔｉｏｎ）は、適切な組織サンプリングによってのみ達成することができる。薬物の滞留は、硝子体液、神経網膜、および下層の後部強膜において確立されなければならない。組織サンプリング中に相互汚染があってはならない。薬物の全身血中レベルを測定しなければならない。上記の考慮事項に加えて、最終的な必須事項は、薬物が片側的に投与されるということである。薬物製剤を含有する点眼薬は片眼に適用されなければならず、対照として反対側の眼に適用されなければならない。薬物で処置および未処置の対照の眼ならびに血漿／血液からの結果の完全な表示は、すべての測定された時点で数値的に報告されなければならない。処置された眼および未処置の眼の後眼部組織における薬物レベルが実験誤差内である場合、網膜バイオアベイラビリティは、全身循環からの吸収（血液媒介送達）の結果である。

【０２３４】

網膜および硝子体液における薬物バイオアベイラビリティが主張されている場合、最適以下の実験計画がある。以下は、共通の実験的欠損の例を提供する。（１）Ａｃｈｅａｍｐｏｎｇ ＡＡ ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓｐ ３０：４２１－４２９： 相互汚染をサンプリング（ｄｅｌ Ａｍｏ ｅｔ ａｌ．，２０１７）、（２）２００１年、米国特許第６，２４２，４４２号。両側局所投与、血中レベルは報告されていない。（３）２０１６年、米国特許第９，４４６，０２６号。両側性眼投与、（４）Ｈｕ Ｓ，Ｋｏｅｖｅｒｙ Ｓ（２０１６）Ｊ Ｏｃｕｌａｒ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｈｅｒ ３２： ２０３－２１０： ウサギの眼、（５）Ｋａｄａｍ ＲＳ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓｐ ３９： １５２９－１５３７：対照としての未処置の眼がない、（６）Ｋｉｕｃｈｉ Ｋ ｅｔ ａｌ．（２００８）Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ ４９： １７０５－１７１１：薬物レベルが測定されておらず、局所適用後のマウス眼における生物学的効果のみ、（７）Ｃｈａｓｔａｉｎ ＪＥ ｅｔ ａｌ．（２０１６）Ｅｘｐ Ｅｙｅ Ｒｅｓ １４５： ５８－６７：反対側の対照の眼および血漿からの不適切なデータ報告。

【０２３５】

したがって、眼の後部の疾患を処置するための化合物の改善された送達方法が必要とされている。驚くべきことに、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンおよびオメガ－３脂肪酸を含む様々な化合物の眼窩周囲投与は、眼全体にわたる化合物の実質的な生体内分布をもたらすことが分かっている。さらに、眼窩周囲皮膚への適用は、硝子体液を介した網膜送達経路を提供し、網膜色素上皮、ブルッフ膜、および血液網膜関門によって妨げら

れない。図１は、眼の眼球に重なる眼窩周囲領域を含む眼の解剖学的構造の図を示す。

【０２３６】

化合物の眼窩周囲皮膚への適用は、近視に関連し得る全体的な伸長を予防する目的で、強膜経路を通して強膜および網膜への薬物送達をもたらすことになる。眼窩周囲皮膚の送達経路は、点眼薬の望ましくない侵害受容効果および不便さが回避されるため、最大の近視患者集団となる小児において特に有利であり得る。

【０２３７】

経口投与に加えて、局所点眼薬は、眼送達のための現在利用可能な２つしかない非侵襲的メカニズムの１つである。局所点眼薬投与のうち、後眼部に薬物を送達するための潜在的に２つの経路：第１に、薬物が眼表面から結膜へと強膜水チャネルを通って拡散して網膜に到達する「強膜経路」、第２に、薬物が角膜表面、眼房水、水晶体／虹彩／毛様体、硝子体液に浸透し、次いで網膜に到達する「角膜経路」がある。小動物モデルにおける眼の後ろへの薬学的に有効な用量での潜在的治療薬の局所送達を報告する複数の公開物があるが、これらは、ヒトの眼球に類似する眼球の関連する眼の解剖学的構造、生理学、およびサイズを有するより大きい種にうまく翻訳されていない。経口投与は、眼薬および栄養素を非侵襲的に輸送する現在利用可能な別の方法である。経口薬は、全身循環を介して網膜に到達する特定の機会を有し得るが、標的組織において効果的な薬理学的有効用量を達成することは困難であった。したがって、高用量の非侵襲的網膜薬物送達は、依然として、満たされていない大きな医学的ニーズであり、眼内薬物送達の最も望ましい方法である。

【０２３８】

眼窩周囲投与経路を介して化合物を投与することができることは、他のタイプの投与に勝るいくつかの利点を提供する。患者による自己投与が可能である。これは、網膜インプラント、網膜注射、および光凝固処置とは著しく対照的である。これらの治療介入はすべて、医療施設において医師によって行われなければならない。侵襲性硝子体内注射の副作用（眼内炎、網膜剥離、および外傷性白内障）は完全に回避されることになる。

【０２３９】

眼窩周囲皮膚への投与はさらに、多くの点で点眼薬と比較して有利である。これらの利点は、反射性まばたきおよび点眼薬に関連する不快感の回避を含む。皮膚は、高感受性角膜よりも、外因的に投与される物質に対してより頑丈かつ耐性であるので、より多くの量の薬物が、より頻繁に、かつ防腐剤を含まない製剤において投与され得る。さらに、眼は周囲の皮膚よりも刺激に対してはるかに敏感である。したがって、眼窩周囲送達は、点眼薬中の高濃度の有効成分がしばしば皮膚上で観察されない眼の刺激を引き起こすため、はるかに高い用量強度の送達を可能にする。

【０２４０】

具体的には、本明細書で報告される研究は、「平均」量（約１６０マイクログラム）の４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンの適用後の網膜における極めて高い濃度の小分子を明らかにした（表１）。表１で報告されたデータの考察は、眼窩周囲皮膚への投与が、少なくとも１日にわたって、極めて高い薬物濃度を良好に維持することを可能にすることを明らかにしている。物質収支の推定値は、レシピエントの眼にほとんど限定されている薬物適用と一致する。これは、わずかな割合の薬物のみが眼球の内部に送達される点眼薬とは著しく対照的である。まとめると、眼窩周囲皮膚への投与は、分子が網膜中の「到達困難な」ニューロン要素に埋め込まれた標的に到達することを可能にすることが提案される。眼窩周囲皮膚の下に、鋸状縁は、分子および粒子状物質に対して有意な障壁を呈していないようにみえる。

【０２４１】

眼表面への局所的な眼投与

いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、眼の表面

への局所的な眼投与を介して投与される。眼表面への投与は、網膜および硝子体液に治療剤を送達する他の投与形態を上回るいくつかの明確な利点を有する。これらの利点としては、自己投与する能力、自己投与の容易さ、眼表面への化合物の迅速な送達、および眼表面で高濃度を迅速に達成する能力が挙げられる。いくつかの実施形態において、眼表面への投与はさらに、網膜などの眼の後部の構造への十分な生体内分布をもたらす。本明細書で提供されるいくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、点眼薬製剤などにおいて、眼の表面に局所的に投与される。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンの組成物は、水溶液、非水溶液、油性溶液、油、ゲル、ヒドロゲル、ローション、軟膏、分散液、エマルジョン、クリーム、または懸濁液として、眼の眼表面への局所的な眼投与のために製剤化される。

【０２４２】

製剤

眼窩周囲皮膚への投与のための組成物

本明細書には、いくつかの実施形態において、対象の眼の眼窩周囲皮膚領域への適用に適した組成物が提供される。いくつかの実施形態において、これらの組成物は、非侵襲性眼送達プラットフォーム（ＮＩＯＤＰ）を介して投与され得る。

【０２４３】

いくつかの実施形態において、組成物は、水溶液、非水溶液、油性溶液、油、ゲル、ヒドロゲル、ローション、軟膏、分散液、エマルジョン、クリーム、および懸濁液の形態である。いくつかの実施形態において、組成物は、軟膏、クリーム、またはローションの形態である。いくつかの実施形態において、組成物は軟膏の形態である。いくつかの実施形態において、組成物は水溶液の形態である。いくつかの実施形態において、組成物は非水溶液の形態である。いくつかの実施形態において、組成物は油性溶液の形態である。いくつかの実施形態において、組成物は油の形態である。いくつかの実施形態において、組成物はゲルの形態である。いくつかの実施形態において、組成物はヒドロゲルの形態である。いくつかの実施形態において、組成物はローションの形態である。いくつかの実施形態において、組成物は軟膏の形態である。いくつかの実施形態において、組成物は分散液の形態である。いくつかの実施形態において、組成物はエマルジョンの形態である。いくつかの実施形態において、組成物はクリームの形態である。いくつかの実施形態において、組成物は懸濁液の形態である。

【０２４４】

いくつかの実施形態において、組成物は半固体の油性基材を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、石油基剤、鉱油、ポリオール、トリグリセリド、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、組成物は石油基剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物はワセリンを含む。いくつかの実施形態において、組成物はワセリン、トリグリセリド、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、組成物はワセリンおよびトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物はワセリン、蜜蝋、またはカカオバターを含む。いくつかの実施形態において、組成物は蜜蝋を含む。いくつかの実施形態において、組成物はカカオバターを含む。

【０２４５】

いくつかの実施形態において、組成物は油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は油または油の混合物を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、１つ以上の油で混合された本明細書で提供される化合物（例えば、オメガ－３脂肪酸または４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン）を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、１つ以上の油で混合された本明細書で提供される１つ以上の化合物（例えば、オメガ－３脂肪酸、および４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン）を含む。いくつかの実施形態にお

いて、組成物は、植物、植物種子、または木の実から生じた／由来する１つ以上の油を含む。いくつかの実施形態において、植物、植物種子、または木の実は、ココナッツ、パーム核（ｐａｌｍ　ｋｅｒｎｅｌ）、大豆、ごま、オリーブ、野菜、ヒマワリ、もしくは他の植物源、またはそれらの任意の組み合わせである。

【０２４６】

いくつかの実施形態において、組成物はほとんどが油である。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約９９．５％、少なくとも約９９．６％、少なくとも約９９．７％、少なくとも約９９．８％、少なくとも約９９．９％、少なくとも約９９．９５％、少なくとも約９９．９６％、少なくとも約９９．９７％、少なくとも約９９．９８％、または少なくとも約９９．９９％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、油および有効成分（例えば、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン）から本質的になる。

【０２４７】

いくつかの実施形態において、組成物は組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の約１％～約２０％、約１％～約４０％、約１％～約６０％、約１％～約８０％、約１％～約１００％、約２０％～約４０％、約２０％～約６０％、約２０％～約８０％、約２０％～約１００％、約４０％～約６０％、約４０％～約８０％、約４０％～約１００％、約６０％～約８０％、約６０％～約１００％、または約８０％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の約１％、約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の少なくとも約１％、約２０％、約４０％、約６０％、または約８０％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の最大で約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。

【０２４８】

いくつかの実施形態において、組成物はトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、トリグリセリドは中鎖または長鎖トリグリセリドである。いくつかの実施形態において、トリグリセリドは天然源に由来する。いくつかの実施形態において、トリグリセリドは植物、植物種子、または木の実に由来する。いくつかの実施形態において、植物、植物種子、または木の実は、ココナッツ、パーム核、大豆、ごま種子もしくは植物、オリーブ、ヒマワリ種子もしくは植物、または他の野菜もしくは植物源、またはそれらの任意の組み合わせの一部を含む。

【０２４９】

いくつかの実施形態において、組成物はほとんどがトリグリセリドである。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約９９．５％、少なくとも約９９．６％、少なくとも約９９．７％、少なくとも約９９．８％、少なくとも約９９．９％、少なくとも約９９．９５％、少なくとも約９９．９６％、少なくとも約９９．９７％、少なくとも約９９．９８％、または少なくとも約９９．９９％（ｗ／ｗ）の量のトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、トリグリセリドおよび有効成分（例えば、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン）から本質的になる。

【０２５０】

いくつかの実施形態において、組成物は組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量のトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の約１％～約２０％

、約１％～約４０％、約１％～約６０％、約１％～約８０％、約１％～約１００％、約２０％～約４０％、約２０％～約６０％、約２０％～約８０％、約２０％～約１００％、約４０％～約６０％、約４０％～約８０％、約４０％～約１００％、約６０％～約８０％、約６０％～約１００％、または約８０％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の約１％、約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量のトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の少なくとも約１％、約２０％、約４０％、約６０％、または約８０％（ｗ／ｗ）の量のトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の最大で約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量のトリグリセリドを含む。

【０２５１】

いくつかの実施形態において、トリグリセリドは中鎖トリグリセリドである。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは２つまたは３つの中程度の長さの脂肪酸を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドはＣ６またはそれよりも大きな脂肪酸を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、Ｃ６～Ｃ１２脂肪酸を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、Ｃ６～Ｃ１２脂肪酸の混合物を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、Ｃ６、Ｃ８、Ｃ１０、およびＣ１２脂肪酸、またはそれらの混合物から選択される脂肪酸を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、カプリル酸、カプリン酸、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリド鎖は、カプリル酸およびカプリン酸を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、約４：１（ｗ／ｗ）、約４：３（ｗ／ｗ）、約３：１（ｗ／ｗ）、約３：２（ｗ／ｗ）、約１：１（ｗ／ｗ）、約２：３（ｗ／ｗ）、約１：３（ｗ／ｗ）、約３：４（ｗ／ｗ）、または約１：４（ｗ／ｗ）の比のカプリル酸およびカプリン酸を含む。いくつかの実施形態において、比は約１：１（ｗ／ｗ）～約４：１（ｗ／ｗ）である。いくつかの実施形態において、比は約３：２（ｗ／ｗ）である。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、他の脂肪酸（ｗ／ｗ）と比較して、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、または少なくとも９５％のＣ６～Ｃ１２脂肪酸を含む。

【０２５２】

いくつかの実施形態において、組成物はほとんどが中鎖トリグリセリドである。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約９９．５％、少なくとも約９９．６％、少なくとも約９９．７％、少なくとも約９９．８％、少なくとも約９９．９％、少なくとも約９９．９５％、少なくとも約９９．９６％、少なくとも約９９．９７％、少なくとも約９９．９８％、または少なくとも約９９．９９％（ｗ／ｗ）の量の中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、中鎖トリグリセリドおよび有効成分（例えば、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン）から本質的になる。

【０２５３】

いくつかの実施形態において、組成物は組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の約１％～約２０％、約１％～約４０％、約１％～約６０％、約１％～約８０％、約１％～約１００％、約２０％～約４０％、約２０％～約６０％、約２０％～約８０％、約２０％～約１００％、約４０％～約６０％、約４０％～約８０％、約４０％～約１００％、約６０％～約８０％、約６０％～約１００％、または約８０％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の中鎖トリグリ

セリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の約１％、約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量の中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の少なくとも約１％、約２０％、約４０％、約６０％、または約８０％（ｗ／ｗ）の量の中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の最大で約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量の中鎖トリグリセリドを含む。

【０２５４】

いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、天然源に由来する。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、ココナッツ、パーム、もしくはパーム核、またはこれらの組み合わせに由来する。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドはココナッツまたはパームに由来する。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、ヤシまたはパームの胚乳から抽出された油である。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、米国食品（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｆｏｏｄ）（ＮＦ）グレード（ＮＦ）または米国薬局方（ＵＳＰ）グレードである。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、組成物は、ワセリンおよび中鎖トリグリセリドの混合物を含む。いくつかの実施形態において、ワセリン対中鎖トリグリセリドの比は、約１０：１（ｖ／ｖ）～約１：２（ｖ／ｖ）である。いくつかの実施形態において、ワセリン対中鎖トリグリセリドの比は、約６：１（ｖ／ｖ）～約１：１（ｖ／ｖ）である。いくつかの実施形態において、ワセリン対中鎖トリグリセリドの比は、約６：１（ｖ／ｖ）～約１：１（ｖ／ｖ）、約５：１（ｖ／ｖ）～約１：１（ｖ／ｖ）、約４：１（ｖ／ｖ）～約１：１（ｖ／ｖ）、約３：１（ｖ／ｖ）～約２：１（ｖ／ｖ）、または約３：２（ｖ／ｖ）～約１：１（ｖ／ｖ）である。いくつかの実施形態において、ワセリン対中鎖トリグリセリドの比は、約１：１（ｖ／ｖ）、約２：１（ｖ／ｖ）、約３：１（ｖ／ｖ）、約４：１（ｖ／ｖ）、約５：１（ｖ／ｖ）、または約６：１（ｖ／ｖ）である。いくつかの実施形態において、ワセリン対中鎖トリグリセリドの比は、約１：１（ｖ／ｖ）である。いくつかの実施形態において、ワセリン対中鎖トリグリセリドの比は、約２：１（ｖ／ｖ）である。いくつかの実施形態において、ワセリン対中鎖トリグリセリドの比は、約４：１（ｖ／ｖ）である。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、組成物は皮膚軟化剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、皮膚軟化剤は、植物油、鉱油、芳香油、必須脂肪酸、脂肪酸、脂肪酸エステル、および脂肪酸アルコールからなる群から選択される。

【０２５７】

いくつかの実施形態において、組成物は保湿剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、保湿剤は、プロピレングリコール、アロエベラ、乳酸、グリセリルトリアセタート、塩化リチウム、ポリデキストロース、キラヤ、ヘキサメタリン酸ナトリウム、グリセロール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、およびヒマシ油からなる群から選択される。

【０２５８】

いくつかの実施形態において、組成物は増粘剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、増粘剤は脂肪酸、脂肪酸エステル、および脂肪酸アルコールからなる群から選択される。

【０２５９】

いくつかの実施形態において、組成物は防腐剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、防腐剤は、ホウ酸ナトリウム／ホウ酸、ポリヘキサメチレンビグアナイド（ｐｈｍｂ）、パラベン（パラヒドロキシ安息香酸誘導体、硝酸フェニル第二水銀、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム（ｂｅｎｚｅｌｔｈｏｎｉｕｍ　ｃｈｌｏｒｉｄｅ）、クロルヘキシジン、クロルブタノール、メチルパラベン、フェニルエチルアルコール、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、プロピルパラベン、およびチメロサールからなる群か

ら選択される。
【０２６０】
いくつかの実施形態において、組成物は防腐剤を含まない。いくつかの実施形態において、組成物は塩化ベンザルコニウムを含まない。
【０２６１】
いくつかの実施形態において、組成物は抗菌薬をさらに含む。いくつかの実施形態において、抗菌薬は、バジル、オリガノ、タイム、柑橘オイルおよびモノテルペン、セスキテルペン、ならびにフェニルプロパノイドからなる群から選択される。
【０２６２】
いくつかの実施形態において、組成物は浸透促進剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、浸透促進剤は、エタノール、イソプロピルアルコール、ｄ－ヘキサノール、オクタノール、ドクタノール（ｄｏｃｔａｎｏｌ）、ミリスチルアルコール、酢酸エチル、酢酸オレイル（（ｏｌｅｏｙｌ　ａｃｅｔａｔｅ）、イソプロピルミリステート、アゾン（ａｚｏｎｅ）、カルバミド、グルセリルモノオレエート、オクチルサリチレート、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、１，２－ブチレングリコール、オレイン酸、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、２－ピロリドン、２－ピロリドン－５－カルボン酸、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、ラウリル硫酸ナトリウム、スパン８０、Ｔｗｅｅｎ　８０、シネオール、オイゲノール、Ｄ－リモネン、メントール、メンタン、シクロデキストリン、ヒアルロン酸、およびビタミンＥからなる群から選択される。
【０２６３】
いくつかの実施形態において、組成物は臭気マスキング剤をさらに含む。臭気マスキング剤は、残留臭気を有し得る動物の組織に由来する成分（例えば、魚由来のオメガ－３脂肪酸）を含む組成物に特に適している。いくつかの実施形態において、臭気マスキング剤は精油（例えば、花、果実、木材、ミント、ハーブ、または他の精油）である。
【０２６４】
眼窩周囲皮膚への投与のためのＪＶ－ＤＥ１の組成物
いくつかの実施形態において、眼窩周囲皮膚への投与に適した本明細書で提供される組成物は、有効成分として４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを含む。４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを含む組成物は、本明細書で提供される組成物のいずれであってもよい。いくつかの実施形態において、組成物は中鎖トリグリセリドを含む。
【０２６５】
いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．００００５％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．００００５％～約０．００５％、約０．０００００５％～約０．００５％、約０．０００００５％～約０．０５％、約０．０００００５％～約０．５％、約０．０００００５％～約１％、約０．０００００５％～約１０％、約０．０００５％～約０．００５％、約０．０００５％～約０．０５％、約０．０００５％～約０．５％、約０．０００５％～約１％、約０．０００５％～約１０％、約０．００５％～約０．０５％、約０．００５％～約０．５％、約０．００５％～約１％、約０．００５％～約１０％、約０．０５％～約０．５％、約０．０５％～約１％、約０．０５％～約１０％、約０．５％～約１％、約０．５％～約１０％、または約１％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．００５％、約０．０１％、約０．０２％、約０．０３％、約０．０４％、約０．０５％、約０．０６％、約０．０７％、約０．０８％、約０．０９％、または約０．１％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、

４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．００５％～約０．３％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、組成物の約０．００５％～約０．０１％、約０．００５％～約０．０３％、約０．００５％～約０．０６％、約０．００５％～約０．１％、約０．００５％～約０．３％、約０．０１％～約０．０３％、約０．０１％～約０．０６％、約０．０１％～約０．１％、約０．０１％～約０．３％、約０．０３％～約０．０６％、約０．０３％～約０．１％、約０．０３％～約０．３％、約０．０６％～約０．１％、約０．０６％～約０．３％、または約０．１％～約０．３％（ｗ／ｗ）の量で存在する。

【０２６６】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される組成物は、１回の投与あたり、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンの設定された量を分注するように構成される。いくつかの実施形態において、組成物は、１回の投与あたり、約１０ｎｇ～約５ｍｇの４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを分注するように構成される。いくつかの実施形態において、組成物は、１回の投与あたり、約１マイクログラム～約５００マイクログラムの４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを分注するように構成される。いくつかの実施形態において、組成物は、１回の投与あたり、約１マイクログラム～約５マイクログラム、約１マイクログラム～約１０マイクログラム、約１マイクログラム～約２５マイクログラム、約１マイクログラム～約５０マイクログラム、約１マイクログラム～約７５マイクログラム、約１マイクログラム～約１００マイクログラム、約１マイクログラム～約２００マイクログラム、約１マイクログラム～約３００マイクログラム、約１マイクログラム～約４００マイクログラム、約１マイクログラム～約５００マイクログラム、約５マイクログラム～約１０マイクログラム、約５マイクログラム～約２５マイクログラム、約５マイクログラム～約５０マイクログラム、約５マイクログラム～約７５マイクログラム、約５マイクログラム～約１００マイクログラム、約５～約２００マイクログラム、約５～約３００マイクログラム、約５～約４００マイクログラム、約５～約５００マイクログラム、約１０マイクログラム～約２５マイクログラム、約１０マイクログラム～約５０マイクログラム、約１０マイクログラム～約７５マイクログラム、約１０マイクログラム～約１００マイクログラム、約１０～約２００マイクログラム、約１０～約３００マイクログラム、約１０～約４００マイクログラム、約１０～約５００マイクログラム、約２５マイクログラム～約５０マイクログラム、約２５マイクログラム～約７５マイクログラム、約２５マイクログラム～約１００マイクログラム、約２５～約２００マイクログラム、約２５～約３００マイクログラム、約２５～約４００マイクログラム、約２５～約５００マイクログラム、約５０マイクログラム～約７５マイクログラム、約５０マイクログラム～約１００マイクログラム、約５０～約２００マイクログラム、約５０～約３００マイクログラム、約５～約４００マイクログラム、約５０～約５００マイクログラム、約７５マイクログラム～約１００マイクログラム、約７５～約２００マイクログラム、約７５～約３００マイクログラム、約７５～約４００マイクログラム、約７５～約５００マイクログラム、約１００～約２００マイクログラム、約１００～約３００マイクログラム、約１００～約４００マイクログラム、約１００～約５００マイクログラム、約２００～約５００マイクログラム、約３００～約５００マイクログラム、または、約４００～約５００マイクログラムの４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを分注するように構成される。

【０２６７】

外部眼瞼または眼窩周囲皮膚への投与のためのオメガ－３脂肪酸の組成物

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される局所的な眼窩周囲皮膚への投与に

適した組成物は、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む。いくつかの実施形態において、これらの組成物は、非侵襲性眼送達プラットフォーム（ＮＩＯＤＰ）を介して投与されてもよい。

【０２６８】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される局所的な外部眼瞼皮膚投与に適した組成物は、オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む。

【０２６９】

いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、組成物の約０．０１％～約１００％（ｗ／ｗ）の組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、組成物の約０．０１％～約５０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、組成物の約１％～約５０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、組成物の約１％～約５％、約１％～約１０％、約１％～約２０％、約１％～約３０％、約１％～約４０％、約１％～約５０％、約５％～約１０％、約５％～約２０％、約５％～約３０％、約５％～約４０％、約５％～約５０％、約５％～約７５％、約５％～約１００％、約１０％～約２０％、約１０％～約３０％、約１０％～約４０％、約１０％～約５０％、約１０％～約７５％、約１０％～約１００％、約２０％～約３０％、約２０％～約４０％、約２０％～約５０％、約２０％～約７５％、約２０％～約１００％、約３０％～約４０％、約３０％～約５０％、約３０％～約７５％、約３０％～約１００％、約４０％～約５０％、約４０％～約７５％、約４０％～約１００％、約５０％～約７５％、約５０％～約１００％、または約７５％～約１００％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、組成物の最大で約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、組成物の約１０％～約１５％、約１０％～約２０％、約１０％～約２５％、約１０％～約３０％、約１５％～約２０％、約１５％～約２５％、約１５％～約３０％、約２０％～約２５％、約２０％～約３０％、または約２５％～約３０％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、組成物の約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７　４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は単独で（例えば、ビヒクルなしで）投与される。

【０２７０】

いくつかの実施形態において、組成物は、約０．１ｍｇ～約３０００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約５００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約３００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約２００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約１００ｍｇの量のオメガ－３脂肪酸を送達するように構成される。いくつかの実施形態において、組成物は、約０．１ｍｇ～約１００ｍｇの量のオメガ－３脂肪酸を送達するように構成される。いくつかの実施形態において、組成物は、約０．１ｍｇ～約１ｍｇ、約０．１ｍｇ～約１０ｍｇ、約０．１ｍｇ～約２０ｍｇ、約０．１ｍｇ～約５０ｍｇ、約０．１ｍｇ～約１００ｍｇ、約１ｍｇ～約１０ｍｇ、約１ｍｇ～約２０ｍｇ、約１ｍｇ～約５０ｍｇ、約１ｍｇ～約１００ｍｇ、約１０ｍｇ～約２０ｍｇ、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約１０ｍｇ～約１００ｍｇ、約２０ｍｇ～約５０ｍｇ、約２０ｍｇ～約１００ｍｇ、または約５０ｍｇ～約１００ｍｇの量のオメガ－３脂肪酸を送達するように構成される。いくつかの実施形態において、組成物は、約０．１ｍｇ、約１ｍｇ、約１０ｍｇ、約２０ｍｇ、約５０ｍｇ、または約１００ｍｇの量のオ

メガ－３脂肪酸を送達するように構成される。いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも約０．１ｍｇ、約１ｍｇ、約１０ｍｇ、約２０ｍｇ、、または約５０ｍｇの量のオメガ－３脂肪酸を送達するように構成される。いくつかの実施形態において、組成物は、最大で約１ｍｇ、約１０ｍｇ、約２０ｍｇ、約５０ｍｇ、または約１００ｍｇの量のオメガ－３脂肪酸を送達するように構成される。

【０２７１】

いくつかの実施形態において、組成物は、オメガ－３脂肪酸の送達のためのビヒクルを含む。いくつかの実施形態において、ビヒクルは油を含む。いくつかの実施形態において、ビヒクルは油または油の混合物を含む。いくつかの実施形態において、ビヒクルは１つ以上の油に溶解したオメガ－３脂肪酸を含む。いくつかの実施形態において、油は天然資源に由来する。いくつかの実施形態において、ビヒクルは、植物、植物種子、または木の実に由来する１つ以上の油を含む。いくつかの実施形態において、植物、植物種子、または木の実は、大豆、ごま、オリーブ、野菜、ヒマワリ、もしくは他の植物源、またはそれらの任意の組み合わせである。

【０２７２】

いくつかの実施形態において、ビヒクルは油である。いくつかの実施形態において、組成物は組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の約１％～約２０％、約１％～約４０％、約１％～約６０％、約１％～約８０％、約１％～約１００％、約２０％～約４０％、約２０％～約６０％、約２０％～約８０％、約２０％～約１００％、約４０％～約６０％、約４０％～約８０％、約４０％～約１００％、約６０％～約８０％、約６０％～約１００％、または約８０％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の約１％、約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の少なくとも約１％、約２０％、約４０％、約６０％、または約８０％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の最大で約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、油は組成物の約５０％～約９９％（ｗ／ｗ）を含む。いくつかの実施形態において、油は組成物の約５０％～約６０％、約５０％～約７０％、約５０％～約８０％、約５０％～約９０％、約５０％～約９９％、約６０％～約７０％、約６０％～約８０％、約６０％～約９０％、約６０％～約９９％、約７０％～約８０％、約７０％～約９０％、約７０％～約９９％、約８０％～約９０％、約８０％～約９９％、または約９０％～約９９％（ｗ／ｗ）を含む。いくつかの実施形態において、油は組成物の約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、または約９９％（ｗ／ｗ）を含む。

【０２７３】

いくつかの実施形態において、ビヒクルはトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、トリグリセリドは中鎖または長鎖トリグリセリドである。いくつかの実施形態において、トリグリセリドは天然源に由来する。いくつかの実施形態において、トリグリセリドは植物、植物種子、または木の実に由来する。いくつかの実施形態において、植物、植物種子、または木の実は、ココナッツ、パーム核、大豆、ごま種子もしくは植物、オリーブ、ヒマワリ種子もしくは植物、または他の野菜もしくは植物源、またはそれらの任意の組み合わせの一部を含む。

【０２７４】

いくつかの実施形態において、組成物は組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量のトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の約１％～約２０％、約１％～約４０％、約１％～約６０％、約１％～約８０％、約１％～約１００％、約２０％～約４０％、約２０％～約６０％、約２０％～約８０％、約２０％～約１００％、約４０％～約６０％、約４０％～約８０％、約４０％～約１００％、約６０％～約８０％、約６０％～約１００％、または約８０％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の約１％、約２０％、約４０

％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量のトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の少なくとも約１％、約２０％、約４０％、約６０％、または約８０％（ｗ／ｗ）の量のトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の最大で約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量のトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、トリグリセリドは組成物の約５０％～約９９％（ｗ／ｗ）を含む。いくつかの実施形態において、トリグリセリドは組成物の約５０％～約６０％、約５０％～約７０％、約５０％～約８０％、約５０％～約９０％、約５０％～約９９％、約６０％～約７０％、約６０％～約８０％、約６０％～約９０％、約６０％～約９９％、約７０％～約８０％、約７０％～約９０％、約７０％～約９９％、約８０％～約９０％、約８０％～約９９％、または約９０％～約９９％（ｗ／ｗ）を含む。いくつかの実施形態において、トリグリセリドは組成物の約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、または約９９％（ｗ／ｗ）を含む。

【０２７５】

いくつかの実施形態において、トリグリセリドは中鎖トリグリセリドである。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは２つまたは３つの中程度の長さの脂肪酸を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドはＣ６またはそれよりも大きな脂肪酸を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、Ｃ６～Ｃ１２脂肪酸を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、Ｃ６～Ｃ１２脂肪酸の混合物を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、Ｃ６、Ｃ８、Ｃ１０、およびＣ１２脂肪酸、またはそれらの混合物から選択される脂肪酸を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、カプリル酸、カプリン酸、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリド鎖は、カプリル酸およびカプリン酸を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、約４：１（ｗ／ｗ）、約４：３（ｗ／ｗ）、約３：１（ｗ／ｗ）、約３：２（ｗ／ｗ）、約１：１（ｗ／ｗ）、約２：３（ｗ／ｗ）、約１：３（ｗ／ｗ）、約３：４（ｗ／ｗ）、または約１：４（ｗ／ｗ）の比のカプリル酸およびカプリン酸を含む。いくつかの実施形態において、比は約１：１（ｗ／ｗ）～約４：１（ｗ／ｗ）である。いくつかの実施形態において、比は約３：２（ｗ／ｗ）である。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、他の脂肪酸（ｗ／ｗ）と比較して、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、または少なくとも９５％のＣ６～Ｃ１２脂肪酸を含む。

【０２７６】

いくつかの実施形態において、組成物は組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の約１％～約２０％、約１％～約４０％、約１％～約６０％、約１％～約８０％、約１％～約１００％、約２０％～約４０％、約２０％～約６０％、約２０％～約８０％、約２０％～約１００％、約４０％～約６０％、約４０％～約８０％、約４０％～約１００％、約６０％～約８０％、約６０％～約１００％、または約８０％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の約１％、約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量の中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の少なくとも約１％、約２０％、約４０％、約６０％、または約８０％（ｗ／ｗ）の量の中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の最大で約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量の中鎖トリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは組成物の約５０％～約９９％（ｗ／ｗ）を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは組成物の約５０％～約６０％、約５０％～約７０％、約５０％～約８０％、約５０％～約９０％、約５０％～約９９％、約６０

％～約７０％、約６０％～約８０％、約６０％～約９０％、約６０％～約９９％、約７０％～約８０％、約７０％～約９０％、約７０％～約９９％、約８０％～約９０％、約８０％～約９９％、または約９０％～約９９％（ｗ／ｗ）を含む。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは組成物の約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、または約９９％（ｗ／ｗ）を含む。

【０２７７】

いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、天然源に由来する。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、ココナッツ、パーム、もしくはパーム核、またはこれらの組み合わせに由来する。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドはココナッツまたはパームに由来する。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、ヤシまたはパームの胚乳から抽出された油である。いくつかの実施形態において、中鎖トリグリセリドは、米国食品（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｆｏｏｄ）（ＮＦ）グレード（ＮＦ）または米国薬局方（ＵＳＰ）グレードである。

【０２７８】

いくつかの実施形態において、ビヒクルは脂肪酸ビヒクルである。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルは不飽和脂肪酸である。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルはＣ１４～Ｃ２２脂肪酸である。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルはＣ１４～Ｃ２２不飽和脂肪酸である。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルはリノール酸を含む。

【０２７９】

いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルは組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルは、組成物の約１％～約２０％、約１％～約４０％、約１％～約６０％、約１％～約８０％、約１％～約１００％、約２０％～約４０％、約２０％～約６０％、約２０％～約８０％、約２０％～約１００％、約４０％～約６０％、約４０％～約８０％、約４０％～約１００％、約６０％～約８０％、約６０％～約１００％、または約８０％～約１００％（ｗ／ｗ）を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルは組成物の約１％、約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルは組成物の少なくとも約１％、約２０％、約４０％、約６０％、または約８０％（ｗ／ｗ）を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルは組成物の最大で約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルは組成物の約５０％～約９９％（ｗ／ｗ）を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルは組成物の約５０％～約６０％、約５０％～約７０％、約５０％～約８０％、約５０％～約９０％、約５０％～約９９％、約６０％～約７０％、約６０％～約８０％、約６０％～約９０％、約６０％～約９９％、約７０％～約８０％、約７０％～約９０％、約７０％～約９９％、約８０％～約９０％、約８０％～約９９％、または約９０％～約９９％（ｗ／ｗ）を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸ビヒクルは組成物の約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、または約９９％（ｗ／ｗ）を含む。

【０２８０】

いくつかの実施形態において、非侵襲性眼送達プラットフォームを介した患者への組成物の投与は、眼の少なくとも１つの部分に生理学的に適切な量のオメガ－３脂肪酸をもたらす。

【０２８１】

いくつかの実施形態において、眼の部分は、上眼瞼、角膜、網膜、またはそれらの任意の組み合わせである。

【０２８２】

いくつかの実施形態において、患者への組成物の投与は、眼の少なくとも１つの部分に治療的なまたは他の有益な量のオメガ－３脂肪酸をもたらす。

【０２８３】

いくつかの実施形態において、眼の部分は、上眼瞼、角膜、網膜、またはそれらの任意の組み合わせである。

【０２８４】

いくつかの実施形態において、患者への組成物の投与は、投与の３０分後に上眼瞼において、ベースラインレベルを少なくとも１０μｇ／ｇ、少なくとも５０μｇ／ｇ、少なくとも１００μｇ／ｇ、少なくとも１５０μｇ／ｇ、少なくとも２００μｇ／ｇ、少なくとも２５０μｇ／ｇ、少なくとも３００μｇ／ｇ、少なくとも３５０μｇ／ｇ、少なくとも４００μｇ／ｇ、または少なくとも５００μｇ／ｇ上回るオメガ－３脂肪酸のレベルをもたらす。

【０２８５】

いくつかの実施形態において、患者への組成物の投与は、投与の３０分後に角膜において、ベースラインレベルを少なくとも１０μｇ／ｇ、少なくとも１５μｇ／ｇ、少なくとも２０μｇ／ｇ、少なくとも２５μｇ／ｇ、少なくとも３０μｇ／ｇ、少なくとも３５μｇ／ｇ、少なくとも４０μｇ／ｇ、少なくとも５０μｇ／ｇ、少なくとも６０μｇ／ｇ、または少なくとも７０μｇ／ｇ上回るオメガ－３脂肪酸のレベルをもたらす。

【０２８６】

いくつかの実施形態において、患者への組成物の投与は、投与の３０分後に網膜において、ベースラインレベルを少なくとも１０μｇ／ｇ、少なくとも１５μｇ／ｇ、少なくとも２０μｇ／ｇ、少なくとも２５μｇ／ｇ、少なくとも３０μｇ／ｇ、少なくとも３５μｇ／ｇ、少なくとも４０μｇ／ｇ、少なくとも４５μｇ／ｇ、少なくとも５０μｇ／ｇ、少なくとも６０μｇ／ｇ、または少なくとも７０μｇ／ｇ、少なくとも８０μｇ／ｇ、少なくとも９０μｇ／ｇ、少なくとも１００μｇ／ｇ、少なくとも１１０μｇ／ｇ、または少なくとも１２０μｇ／ｇ上回るオメガ－３脂肪酸のレベルをもたらす。

【０２８７】

ＪＶ－ＤＥ１の局所的な眼投与のための組成物

さらに、局所的な眼投与に適した４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン（別名、ＪＶ－ＤＥ１）の組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、局所的な眼投与は眼の表面に対するものである。いくつかの実施形態において、組成物は点眼薬として製剤化される。いくつかの実施形態において、組成物は、水溶液、非水溶液、油性溶液、油、ゲル、ヒドロゲル、ローション、軟膏、分散液、エマルジョン、クリームとして、リポソーム、またはナノ粒子、または懸濁液で製剤化される。いくつかの実施形態において、組成物は水溶液として製剤化される。いくつかの実施形態において、局所的な眼投与は患者の眼窩周囲皮膚に対するものである。

【０２８８】

いくつかの実施形態において、組成物はポリオキシルヒマシ油を含む。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、ポリ（アルキレンオキシド）ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）、ポリ（プロピレングリコール）、またはこれらの任意の組み合わせから選択されるポリ（アルキレンオキシド）サブユニットを含む。

【０２８９】

いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油はＰＥＧ化（ＰＥＧｙｌａｔｅｄ）ヒマシ油である。いくつかの実施形態において、ＰＥＧ化ヒマシ油中のＰＥＧ対ヒマシ油のモル比は、約２０：１～約５０：１の範囲である。いくつかの実施形態において、ＰＥＧ対ヒマシ油のモル比は、約２５：１～約４５：１、または約３０：１～約４０：１である。いくつかの実施形態において、ＰＥＧ対ヒマシ油のモル比は、約３５：１である。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である。

【０２９０】

いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、組成物の約０．１％～約２０

％、０．１％～約１５％、０．１％～約１０％、または０．１％～約５％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、組成物の約０．１％～約０．５％、約０．１％～約１％、約０．１％～約２％、約０．１％～約５％、約０．５％～約１％、約０．５％～約２％、約０．５％～約５％、約１％～約２％、約１％～約５％、または約２％～約５％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、組成物の約０．５％～約１．５％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態では、ポリオキシルヒマシ油は、約０．５％、約０．６％、約０．７％、約０．８％、約０．９％、約１％、約１．１％、約１．２％、約１．３％、約１．４％、または約１．５％の量で存在する。いくつかの実施形態において、ポリオキシルヒマシ油は、組成物の約０．５％～約１．５％、約０．６％～約１．４％、約０．７％～約１．３％、約０．８％～約１．２％、または約０．９％～約１．１％（ｗ／ｗ）の量で存在する。

【０２９１】

いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約２０％、０．１％～約１５％、０．１％～約１０％、または０．１％～約５％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約０．５％、約０．１％～約１％、約０．１％～約２％、約０．１％～約５％、約０．５％～約１％、約０．５％～約２％、約０．５％～約５％、約１％～約２％、約１％～約５％、または約２％～約５％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．５％～約１．５％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態では、ポリオキシル３５ヒマシ油は、約０．５％、約０．６％、約０．７％、約０．８％、約０．９％、約１％、約１．１％、約１．２％、約１．３％、約１．４％、または約１．５％の量で存在する。いくつかの実施形態において、ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．５％～約１．５％、約０．６％～約１．４％、約０．７％～約１．３％、約０．８％～約１．２％、または約０．９％～約１．１％（ｗ／ｗ）の量で存在する。

【０２９２】

いくつかの実施形態において、組成物は眼表面潤滑剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、眼表面潤滑剤は、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒマシ油、またはグリセロールから選択される。いくつかの実施形態において、眼表面潤滑剤はグリセロールである。

【０２９３】

いくつかの実施形態において、眼表面潤滑剤は、組成物の約０．０５％～約２％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、眼表面潤滑剤は、組成物の約０．０５％～約０．５％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、眼表面潤滑剤は、組成物の約０．０５％、約０．１％、約０．１５％、約０．２％、約０．２５％、約０．３％、約０．４％、または約０．５％（ｗ／ｗ）の量で存在する。いくつかの実施形態において、眼表面潤滑剤は、組成物の約０．０５％～約０．１％、約０．０５％～約０．１５％、約０．０５％～約０．２％、約０．０５％～約０．２５％、約０．０５％～約０．３％、約０．０５％～約０．４％、約０．０５％～約０．５％、約０．１％～約０．１５％、約０．１％～約０．２％、約０．１％～約０．２５％、約０．１％～約０．３％、約０．１％～約０．４％、約０．１％～約０．５％、約０．１５％～約０．２％、約０．１５％～約０．２５％、約０．１５％～約０．３％、約０．１５％～約０．４％、約０．１５％～約０．５％、約０．２％～約０．２５％、約０．２％～約０．３％、約０．２％～約０．４％、約０．２％～約０．５％、約０．２５％～約０．３％、約０．２５％～約０．４％、約０．２５％～約０．５％、約０．３％～約０．４％、約０．３％～約０．５％、または約０．４％～約０．５％（ｗ／ｗ）の量で存在する。

【０２９４】

いくつかの実施形態において、組成物は緩衝剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、緩衝剤はトリエタノールアミン（トリス）、ヒスチジン、重炭酸、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－Ｎ’－（２－エタンスルホン酸（ＨＥＰＥＳ）、２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸（ＭＥＳ）、２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸ナトリウム塩（ＭＥＳ）、３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸（ＭＯＰＳ）、および、Ｎ－トリス［ヒドロキシメチル］メチル－３－アミノプロパンスルホン酸（ＴＡＰＳ）から選択される。いくつかの実施形態において、緩衝剤はトリスである。いくつかの実施形態において、組成物はトリス緩衝生理食塩水を含む。

【０２９５】

いくつかの実施形態において、組成物は油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は油または油の混合物を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、１つ以上の油において混合される４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、植物、植物種子、または木の実に由来する１つ以上の油を含む。いくつかの実施形態において、植物、植物種子、または木の実は、大豆、ごま、オリーブ、野菜、ヒマワリ、もしくは他の植物源、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、油はトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、油は中鎖トリグリセリドを含む。

【０２９６】

いくつかの実施形態において、組成物はほとんどが油である。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、少なくとも約９９．５％、少なくとも約９９．６％、少なくとも約９９．７％、少なくとも約９９．８％、少なくとも約９９．９％、少なくとも約９９．９５％、少なくとも約９９．９６％、少なくとも約９９．９７％、少なくとも約９９．９８％、または少なくとも約９９．９９％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、油、および、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンから本質的になる。

【０２９７】

いくつかの実施形態において、組成物は組成物の約１％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の約１％～約２０％、約１％～約４０％、約１％～約６０％、約１％～約８０％、約１％～約１００％、約２０％～約４０％、約２０％～約６０％、約２０％～約８０％、約２０％～約１００％、約４０％～約６０％、約４０％～約８０％、約４０％～約１００％、約６０％～約８０％、約６０％～約１００％、または約８０％～約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の約１％、約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の少なくとも約１％、約２０％、約４０％、約６０％、または約８０％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、組成物の最大で約２０％、約４０％、約６０％、約８０％、または約１００％（ｗ／ｗ）の量の油を含む。いくつかの実施形態において、組成物は約６．５～約８．５のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、組成物は約６．７～約８．３、約７．０～約８．０、約７．２～約７．８、または約７．３～約７．７のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、組成物は約７．０、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、７．７、７．８、７．９、または８．０のｐＨを有する。

【０２９８】

いくつかの実施形態において、組成物は、オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を含む。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は魚組織から単離される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、植物源から単離

される。いくつかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、α－リノレン酸（ＡＬＡ）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、またはこれらの任意の組み合わせを含む。

【０２９９】

処置方法

本明細書で提供される化合物を用いる本明細書で提供される疾患および障害の処置方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、化合物は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンである。いくつかの実施形態において、化合物はオメガ－３脂肪酸である。

【０３００】

いくつかの実施形態において、化合物は、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、もしくは７日おきに１回、またはそれらの任意の組み合わせ（例えば、可変投与プロトコル）で、患者の各眼に投与される。いくつかの実施形態において、化合物は、週に１回、週に２回、週に３回、２週に１回、または３週に１回、患者の各眼に投与される。いくつかの実施形態において、化合物は、患者の各眼に１日１回投与される。

【０３０１】

いくつかの実施形態において、化合物は、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、もしくは７日おきに１回、またはそれらの任意の組み合わせ（例えば、可変投与プロトコル）で、患者の片眼に投与される。いくつかの実施形態において、化合物は、週に１回、週に２回、週に３回、週に１回、２週に１回、または３週に１回、患者の片眼に投与される。いくつかの実施形態において、化合物は、患者の片眼に１日１回投与される。

【０３０２】

いくつかの実施形態において、化合物は、片眼または両眼に対して自由に投与される。

【０３０３】

いくつかの実施形態において、化合物は、眼の眼表面に投与される。いくつかの実施形態において、化合物は、スポイト、ポンプ、スプレー、クリックペン、またはチューブによって投与される。

【０３０４】

いくつかの実施形態において、化合物は、デバイスを使用して眼窩周囲皮膚に適用される。いくつかの実施形態において、デバイスは、スポイト、ポンプ、スプレー、クリックペン、またはチューブリザーバデバイスである。いくつかの実施形態において、化合物は、ブラシ、Ｑチップ、またはスパーテルによって局所投与される。

【０３０５】

いくつかの実施形態において、化合物は、眼パッドを使用して眼窩周囲皮膚に適用される。アイパッチとしても知られている眼パッドは、眼の眼窩周囲領域を覆うのに充分な大きさの小さい（かつ無菌であり得る）パッドであり、眼窩周囲または眼瞼投与のための製剤の吸収のために特に設計される。いくつかの実施形態において、眼パッドは、あらかじめ選択された用量の有効成分を含む。対象は、特定の期間、眼窩周囲皮膚に眼パッドを適用してもよい。時間は、所望の有効成分の所望の用量に依存し得る。いくつかの実施形態において、眼パッドは、１分、５分、１０分、２０分、３０分、４５分、または１時間、患者の眼窩周囲皮膚に適用されてもよい。

【０３０６】

いくつかの実施形態において、デバイスは、患者の眼窩周囲皮膚上に均一にあらかじめ選択された投与量を放出する。いくつかの実施形態において、化合物は、ローラーデバイスによって眼窩周囲皮膚に適用される。いくつかの実施形態において、化合物は、Ｑチップによって眼窩周囲皮膚に適用される。いくつかの実施形態において、化合物は、スパーテルよって眼窩周囲皮膚に適用される。いくつかの実施形態において、適用プロセスは、

目盛り付きスポイト、シリンジ、クリックペン、またはピペットの使用から開始されてもよい。

【０３０７】

防腐剤を含まない製剤を使用することが有益であり得る。いくつかの実施形態において、化合物は、使い捨て容器に入れられる。いくつかの実施形態において、使い捨て容器はブローフィルシール（ｂｌｏｗ－ｆｉｌｌ－ｓｅａｌ）カプセルである。いくつかの実施形態において、使い捨て容器はソフトゲルカプセルである。いくつかの実施形態において、化合物は、複数回使用容器に入れられる。いくつかの実施形態において、複数回使用容器は、エアレスポンプまたは点眼ボトル（ｄｒｏｐ　ｂｏｔｔｌｅ）である。いくつかの実施形態において、パーケージングは、オメガ－３脂肪酸の酸化によって引き起こされ得る魚臭を最小限に抑えるように設計される。

【０３０８】

いくつかの実施形態において、化合物は、上眼瞼の上方、下眼瞼の下方、または上眼瞼の上方と下眼瞼の下方の両方の眼窩周囲皮膚に投与される。いくつかの実施形態において、化合物は上眼瞼の上に投与される。いくつかの実施形態において、化合物は、下眼瞼の下に投与される。いくつかの実施形態において、化合物は、上眼瞼の上と下眼瞼の下の両方に投与される。

【０３０９】

いくつかの実施形態において、眼窩周囲皮膚を通る浸透は、浸透促進剤、テープストリッピング（ｔａｐｅ－ｓｔｒｉｐｐｉｎｇ）、マイクロダーマブレーション（ｍｉｃｒｏｄｅｒｍａｂｒａｓｉｏｎ）、溶媒、パルスレーザー、およびイオン導入によって増加され、これは、リポソーム中またはナノ粒子中に巨大分子、例えば、抗体、ｓｉＲＮＡを送達するのに有用であることが分かっている（Ｆｕｋｕｔａ　ｅｔ　ａｌ．　（２０２０）　Ｊ　Ｃｏｎｔｒｏｌ　Ｒｅｌｅａｓｅ　１０：　３２３－３３２．）。

【０３１０】

いくつかの実施形態において、化合物は、デバイスを使用して眼瞼皮膚に適用される。いくつかの実施形態において、デバイスは、スポイト、ポンプ、スプレー、クリックペン、またはチューブリザーバデバイスである。いくつかの実施形態において、化合物は、ブラシ、Ｑチップ、またはスパーテルによって局所投与される。

【０３１１】

いくつかの実施形態において、デバイスは、患者の眼瞼皮膚上に均一にあらかじめ選択された投与量を放出する。いくつかの実施形態において、化合物は、ローラーデバイスによって眼瞼皮膚に適用される。いくつかの実施形態において、化合物は、Ｑチップによって眼瞼皮膚に適用される。いくつかの実施形態において、化合物は、スパーテルよって眼瞼皮膚に適用される。いくつかの実施形態において、適用プロセスは、目盛り付きスポイト、シリンジ、クリックペン、またはピペットの使用から開始されてもよい。

【０３１２】

いくつかの実施形態において、眼瞼皮膚を通る浸透は、浸透促進剤、テープストリッピング（ｔａｐｅ－ｓｔｒｉｐｐｉｎｇ）、マイクロダーマブレーション（ｍｉｃｒｏｄｅｒｍａｂｒａｓｉｏｎ）、溶媒、パルスレーザー、およびイオン導入によって増加され、これは、リポソーム中またはナノ粒子中に巨大分子、例えば、抗体、ｓｉＲＮＡを送達するのに有用であることが分かっている（Ｆｕｋｕｔａ　ｅｔ　ａｌ．　（２０２０）　Ｊ　Ｃｏｎｔｒｏｌ　Ｒｅｌｅａｓｅ　１０：　３２３－３３２．）。

【０３１３】

いくつかの実施形態において、化合物は、予防的に、緊急介入として、または所望の改善効果を達成するために必要に応じて、投与される。

【０３１４】

特定の定義

本明細書と添付の特許請求の範囲において使用されるように、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈が明確に別のことを指定していない限り、複数の指示対象を

含む。ゆえに、例えば、「薬剤（ａｎ　ａｇｅｎｔ）」への言及は複数のこのような薬剤を含み、「細胞」への言及は１以上の細胞（または複数の細胞）、および当業者に知られている同等物などへの言及を含む。分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性に関する範囲が本明細書で使用されているとき、範囲のすべての組み合わせと部分的な組み合わせ、および範囲内の具体的な実施形態は包含されるように意図されている。数または数の範囲について言及するときの用語「約」は、言及される数または数の範囲が、実験的な可変性の範囲内の（または統計的実験誤差内の）概算であることを意味し、故に、数または数の範囲は明示された数または数の範囲の１％－１５％の間で変動することがある。用語「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」（および、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」または「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、または「有している（ｈａｖｉｎｇ）」または「含んでいる（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」などの関連語）は、他の実施形態において、例えば、本明細書に記載される任意の合成物、組成物、方法、またはプロセスなどの実施形態が、記載された特徴「～からなる」または「～から本質的になる」場合があることを除外することを意図したものではない。

【０３１５】

明細書において使用されるような「処置する」または「処置」は、臨床的結果を含む、対象の疾病における有益な結果または望ましいは結果を得るためのいかなるアプローチも含む。有益なまたは所望の臨床結果には、限定されないが、１つ以上の症状または状態の緩和または改善、疾患の程度の減少、疾患の状態の安定化（すなわち、悪化しない）、疾患進行の遅延または緩徐化、疾患の改善、疾患の再発の減少が挙げられ得る。処置は、疾患が生じることを予防する、すなわち、疾患の症状を軽減する、疾患の根底にある原因を完全にまたは部分的に除去する、疾患の持続期間を短縮する、または上記の組み合わせを行う。

【０３１６】

明細書において使用されるような「処置する」および「処置」は、予防処置を含むこともある。処置方法は、治療有効量の活性薬剤を対象に投与する工程を含む。投与する工程は、単回投与からなることもあれば、一連の投与を含むこともある。処置期間の長さは、疾病の重症度、患者の年齢、活性薬剤の濃度、処置において使用される組成物の活性、またはそれらの組み合わせなどの様々な因子に依存する。処置または予防のために使用される薬剤の効果的な投与量は、特定の処置または予防レジメンの経過中に増減することがあることも理解されるだろう。結果として投与量の変化が生じ、それは当該技術分野で既知の標準的な診断アッセイによって明白となり得る。いくつかの例では、長期投与が必要とされることもある。例えば、組成物は、ある量で患者を処置するのに十分な期間、対象に投与される。

【０３１７】

「有効量」、「治療有効量」、または「薬学的有効量」は、検出可能な量の改善から、症状の実質的な軽減／改善または疾患もしくは疾病の治癒までの範囲の効果を含む、網膜疾患または他の眼疾患に有効な活性薬剤の量を指す。その結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因が減少および／もしくは軽減され得るか、または、生物系の任意の他の所望の変化がもたらされ得る。例えば、治療用途のための「有効量」は、眼疾患を臨床的に著しく減少させるのに必要とされる本明細書に記載の薬剤を含む組成物の量である。例えば、所定の態様（例えば、発症の長さ）について、治療有効量は、少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、４０％、５０％、６０％、７５％、８０％、９０％、または１００％の増加または減少を示すだろう。治療薬の有効性も「～倍」増加または減少すると表現され得る。例えば、治療有効量は、対照よりも少なくとも１．２倍、１．５倍、２倍、５倍、またはそれ以上の効果を有しうる。任意の個体の症例における適切な「有効」量は、用量漸増試験などの技術を使用して定められてもよい。

【０３１８】

「眼窩周囲」という用語は、眼球孔を取り囲む領域を指す。

【０３１９】

「眼窩前」という用語は、眼窩または眼球孔の前方の領域を指す。
【０３２０】
「眼瞼」という用語は、眼を覆う皮膚の可動性の襞を指す。
【０３２１】
「ＯＤ」は右眼を指す。
【０３２２】
「ＯＳ」は左眼を指す。
【０３２３】
「ＯＵ」は両眼を指す。
【０３２４】
「眼窩周囲投与」は、眼窩周囲皮膚への投与を含み、具体的には、上眼瞼、下眼瞼、および眼瞼縁への投与を除外する。
【０３２５】
「ローション」という用語はエマルジョン液の剤形に説明している。この剤形は通常、皮膚への外部適用のためのものである（ＵＳ　ＦＤＡ　Ｄｒｕｇ　Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ　Ｍｏｎｏｇｒａｐｈ，　ｎｕｍｂｅｒ　Ｃ－ＤＲＧ－００２０１）。
【０３２６】
「クリーム」という用語は、エマルジョンの半固形の剤形について説明しており、通常、ビヒクルとして、＞２０％の水および揮発性物質、ならびに／または＜５０％の炭化水素、ワックス、もしくはポリオールを含有している。クリームはローションよりも粘性である。この剤形は通常、皮膚への外部適用のためのものである（ＵＳ　ＦＤＡ　Ｄｒｕｇ　Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ　Ｍｏｎｏｇｒａｐｈ，　ｎｕｍｂｅｒ　Ｃ－ＤＲＧ－００２０１）。
【０３２７】
「軟膏」という用語は、半固形の剤形について説明しており、通常、ビヒクルとして、＜２０％の水および揮発性物質、ならびに／または＞５０％の炭化水素、ワックス、もしくはポリオールを含有している。この剤形は通常、皮膚または粘膜への外部適用のためのものである（ＵＳ　ＦＤＡ　Ｄｒｕｇ　Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ　Ｍｏｎｏｇｒａｐｈ，　ｎｕｍｂｅｒ　Ｃ－ＤＲＧ－００２０１）。
【０３２８】
「溶液」という用語は、溶媒、または互いに混和する溶媒の混合物において溶解する１つ以上の化学物質を含有する、透明で均質な液体の剤形について説明している（ＵＳ　ＦＤＡ　Ｄｒｕｇ　Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ　Ｍｏｎｏｇｒａｐｈ，　ｎｕｍｂｅｒ　Ｃ－ＤＲＧ－００２０１）。
【０３２９】
「懸濁液」という用語は、沈澱には十分に大きな固形微粒子を含有する不均一な混合物を指す。
【０３３０】
「エマルジョン」は、限定されないが、水中油型エマルジョン、油中水型エマルジョン、10^{-9}の粒径を指すマイクロエマルジョンを意味する。
【０３３１】
「製剤」および「組成物」は、同等であるように意図され、製薬用途に適切な（すなわち、許容可能な薬物動態的および毒物学的特性を所有するものと同様な治療効果をもたらす）物質の組成物を指す。
【０３３２】
「皮膚軟化剤」は皮膚を柔らかくし和らげる薬剤である。
【０３３３】
「保湿剤」は皮膚を湿らせる吸湿剤である。
【０３３４】
「浸透促進剤」は経皮的な薬物送達を改善する薬剤である。

【０３３５】
「増粘剤」は最適な適用特性を達成するために製剤の粘度を増大させる。
【０３３６】
「眼表面」は、角膜および強膜、ならびにそれに関連する眼球結膜である。
【０３３７】
「眼に許容可能な組成物」は眼に投与することができる組成物である。
【０３３８】
「薬学的に許容可能な」は、生理学的に許容可能であることと同等であるとして使用される。特定の実施形態において、薬学的に許容可能な組成物または調製物は、保存中の緩衝および保存のための薬剤を含み、投与経路に依存して適切な送達のための緩衝剤および担体を含み得る。
【０３３９】
「対象」、「患者」、「個体」は、限定するようには意図されておらず、一般的には相互交換することができる。すなわち、「患者」として記載される個体は、所定の疾患を必ずしも有するわけではなく、医学の助言を単に求めていることもある。明細書において使用される「対象」という用語は、示された障害に苦しみやすい動物界のすべてのメンバーを含む。いくつかの態様において、対象は哺乳動物であり、いくつかの態様では、対象はヒトである。
【０３４０】
本明細書で使用されるように、「局所的な」、「局所適用」、「局所投与」、および「局所的に投与する」は、本明細書において交換可能に使用され、他に指定されない限り、対象の眼の表面または眼窩周囲皮膚に投与することを含む。局所適用または局所投与は、眼への直接的な活性薬剤の送達を結果としてもたらすこともある。
【０３４１】
組み合わせという用語は、改善されたまたは最適な治療上の利益および安全性を達成するために一緒に使用される別々の実体を指す。最も単純な場合において、組み合わせは、同時に投与される固定用量での２つの治療剤の組み合わせであり得る。この場合、成分は別々に製剤化されてもよく、または単一の製剤中で一緒に混合されてもよい。しかしながら、満足のいく疾患制御を達成するために、治療剤の用量およびそれらの投与の相対的タイミングは、ある程度の柔軟性を必要とすることがある。例えば、２つの治療の組み合わせにおいて、２つの治療のうちの一方の治療を最初に投与することで、他方の（第２の）薬物を添加する前に、そのベースラインの改善レベルを確立することができる。薬物の組み合わせは、異なる製剤、投与方法、および異なる投与経路による薬物の投与を含み得る。例示的な例として、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンは、同じ製剤中に存在する４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミンの有無にかかわらず、ＶＥＧＦ抗体の硝子体内注射、静脈内投与されたＶＥＧＦ抗体、または眼窩周囲皮膚に局所的に投与されたＶＥＧＦ抗体とともに、眼窩周囲皮膚に局所的に適用され得る。送達経路および方法のさらなる順列が企図される。
【０３４２】
「局所製剤」および「局所医薬組成物」は、本明細書において互換的に使用され、眼への局所適用に適した製剤を含む。特定される場合、局所製剤は、眼の表面への局所適用、眼の眼窩周囲皮膚への局所適用のいずれか、またはその両方に好適であり得る。局所製剤は、例えば、その使用者に治療上の利益を与えるために使用され得る。
【０３４３】
ＩＰ受容体は、Ｇタンパク質共役受容体スーパーファミリーに属する細胞表面タンパク質である。ＩＰ受容体の主要な内因性リガンドは、プロスタサイクリン（ＰＧＩ２）、プロスタグランジンＥ１（ＰＧＥ１）、および１９（Ｓ）－ＨＥＴＥ（Ｗｏｏｄｗａｒｄ Ｄ，ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｒｅｖ ６３：４７１－５３

８；Ｔｕｎａｒａ Ｓ ｅｔ ａｌ．（２０１６）ＰＬＯＳ ｏｎｅ １１：０１６３６３３）である。

【０３４４】

血小板活性化因子（ＰＡＦ）受容体はさらに、Ｇタンパク質共役受容体スーパーファミリーに属する細胞表面タンパク質である（Ｉｓｈｉｉ Ｓ ｅｔ ａｌ．（２００２）ＰＧｓ ＆ Ｏｔｈｅｒ Ｌｉｐｉｄ Ｍｅｄ ６８－６９：５９９－６０９）。

【０３４５】

ＳｉＲＮＡは、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｍａｌｌ ｉｎｔｅｒｆｅｒｉｎｇ ＲＮＡ）、低分子阻害ＲＮＡ、および低分子干渉ＲＮＡ（ｓｈｏｒｔ ｉｎｔｅｒｆｅｒｉｎｇ ＲＮＡ）として様々に記載されているのと同じ実体を表す。

【０３４６】

実施形態

実施形態１．眼の後部の疾患または障害に苦しむ患者の上記疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量のオメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩を、患者の眼の眼瞼の外皮に投与する工程を含み、オメガ－３脂肪酸は眼の後部への送達のために製剤化される、方法。

【０３４７】

実施形態２．眼の後部の疾患または障害は網膜疾患を含む、実施形態１に記載の方法。

【０３４８】

実施形態３．網膜疾患は、網膜または脈絡膜の血管系からの出血を含む、実施形態２に記載の方法。

【０３４９】

実施形態４．出血は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる、実施形態３に記載の方法。

【０３５０】

実施形態５．網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系からの血漿漏出を含む、実施形態２に記載の方法。

【０３５１】

実施形態６．血漿漏出は、全身性高血圧症、糖尿病、脂肪肝疾患、肥満症、揺さぶられっ子症候群、頭部外傷、貧血症、または白血病によって引き起こされる、実施形態５に記載の方法。

【０３５２】

実施形態７．網膜の疾患または障害は、網膜または脈絡膜の血管系に関与する黄斑浮腫形成を含む、実施形態２に記載の方法。

【０３５３】

実施形態８．眼の後部の疾患または障害は、加齢黄斑変性（滲出型および乾性型）、乾性および滲出型黄斑変性、格子状変性、黄斑円孔、黄斑パッカー、格子状変性、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、網膜中心静脈閉塞、眼内腫瘍、小児、新生児、または遺伝性の網膜障害、遺伝性網膜ジストロフィー、地図状萎縮、網膜色素変性症（レーバー先天黒内障を含む）、サイトメガロウイルス（ｃｍｖ）網膜感染、感染性網膜炎、網膜芽細胞腫、眼内炎、脈絡網膜炎、近視性黄斑変性および正常眼圧緑内障、緑内障における網膜変性、限定されないが、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、鎌状赤血球網膜症（Ｓｉｃｋｅｌ ｃｅｌｌ ｒｅｔｉｎｏｐａｔｈｙ）、放射線／太陽性網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、高血圧網膜症、末梢性網膜症および神経障害を含む様々な網膜症、黄斑浮腫、網膜出血、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑虚血、地図状萎縮、シュタルガルト病、ブドウ膜炎（中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、および全ブドウ膜炎を含む）、または、屈折異常（近視、遠視、および乱視）である、実施形態１に記載の方法。

【０３５４】

実施形態９．網膜の疾患または障害は加齢黄斑変性である、実施形態２０５～２１１の

いずれか１つに記載の方法。
【０３５５】
実施形態１０．眼の後部の疾患または障害は、後部ブドウ膜炎である、実施形態１に記載の方法。
【０３５６】
実施形態１１．患者に追加の治療剤を投与する工程をさらに含む、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の方法。
【０３５７】
実施形態１２．追加の治療剤は、ＶＥＧＦ抗体、小分子ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＶＥＧＦ受容体を標的とするｓｉＲＮＡ、ＴＮＦα抗体、小分子ＴＮＦα受容体アンタゴニスト、ＴＮＦα受容体を標的とするｓｉＲＮＡ、炎症性サイトカイン受容体アンタゴニスト、炎症性サイトカインに対する抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン／トレオニン－プロテインキナーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、ステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎症剤、免疫抑制薬、抗コリン作動薬、サリドマイド、プロスタグランジン受容体アンタゴニスト、神経保護剤、神経栄養剤、神経再生剤、眼圧降下薬、抗生物質、抗ウイルス剤、補体阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、ロイコトリエン受容体阻害剤、腫瘍形成と発育の阻害剤、血管新生阻害剤、または抗酸化もしくは抗微小血管漏出特性を有する剤である、実施形態１１に記載の方法。
【０３５８】
実施形態１３．オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、予防的に、緊急介入として、または所望の改善効果を達成するために必要に応じて、投与される、実施形態１～１２のいずれか１つに記載の方法。
【０３５９】
実施形態１４．オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、組成物として投与される、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の方法。
【０３６０】
実施形態１５．オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、組成物の約０．０００１％～約１０％（ｗ／ｗ）の量で存在する、実施形態１に記載の方法。
【０３６１】
実施形態１６．組成物は、水溶液、非水溶液、油性溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョン、ローション、クリーム、または軟膏である、実施形態１４または１５に記載の方法。
【０３６２】
実施形態１７．組成物は軟膏である、実施形態１４～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０３６３】
実施形態１８．軟膏はワセリン、蜜蝋、またはカカオバターを含む、実施形態１７に記載の方法。
【０３６４】
実施形態１９．軟膏はワセリンおよび中鎖トリグリセリドを含む、実施形態１７または１８に記載の方法。
【０３６５】
実施形態２０．中鎖トリグリセリドは、Ｃ６、Ｃ８、Ｃ１０、およびＣ１２脂肪酸の混合物を含む、実施形態１９に記載の方法。
【０３６６】
実施形態２１．中鎖トリグリセリドは、カプリル酸およびカプリン酸の混合物を含む、実施形態１９または２０に記載の方法。
【０３６７】
実施形態２２．軟膏は、約１：１（ｖ／ｖ）、約２：１（ｖ／ｖ）、約３：１（ｖ／ｖ）、約４：１（ｖ／ｖ）、約５：１（ｖ／ｖ）、または約６：１（ｖ／ｖ）の比でワセリ

ンと中鎖トリグリセリドを含む、実施形態１７～２１のいずれか１つに記載の方法。
【０３６８】
実施形態２３．軟膏は、約４：１（ｖ／ｖ）の比でワセリンと中鎖トリグリセリドを含む、実施形態２２に記載の方法。
【０３６９】
実施形態２４．組成物は水溶液である、実施形態１４～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０３７０】
実施形態２５．水溶液はポリオキシルヒマシ油を含む、実施形態２４に記載の方法。
【０３７１】
実施形態２６．ポリオキシルヒマシ油は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化（（ＰＥＧ）－ｙｌａｔｅｄ）ヒマシ油である、実施形態２５に記載の方法。
【０３７２】
実施形態２７．ポリオキシルヒマシ油はポリオキシル３５ヒマシ油である、実施形態２５または２６に記載の方法。
【０３７３】
実施形態２８．ポリオキシル３５ヒマシ油は、組成物の約０．１％～約５％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約１５％、または約０．１％～約２０％（ｗ／ｗ）の量で存在する、実施形態２７に記載の方法。
【０３７４】
実施形態２９．組成物は眼表面潤滑剤を含む、実施形態２４～２８のいずれか１つに記載の方法。
【０３７５】
実施形態３０．オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、スポイト、ポンプ、スプレー、クリックペンまたはローラー／リザーバーデバイスによって患者の眼の眼瞼の外皮に適用される、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の方法。
【０３７６】
実施形態３１．オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、ブラシ、Ｑチップ、またはスパーテルによって患者の眼の眼瞼の外皮に適用され、適用プロセスは任意選択で、目盛り付きスポイト、シリンジ、クリックペン、またはピペットの使用から開始される、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の方法。
【０３７７】
実施形態３２．眼瞼皮膚への浸透は、テープストリッピング（ｔａｐｅ－ｓｔｒｉｐｐｉｎｇ）、マイクロダーマブレーション（ｍｉｃｒｏｄｅｒｍａｂｒａｓｉｏｎ）、溶媒、パルスレーザー、イオン導入、またはそれらの組み合わせによって補助される、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法。
【０３７８】
実施形態３３．オメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、１日４回、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに１回、３日おきに１回、４日おきに１回、または７日おきに１回、患者の各眼の眼瞼の皮膚に投与される、実施形態１～３２のいずれか１つに記載の方法。
【０３７９】
実施形態３４．オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、１日１回投与される、実施形態３３に記載の方法。
【０３８０】
実施形態３５．追加の治療剤は、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩である、実施形態１１に記載の方法。
【０３８１】

実施形態３６．オメガ－３脂肪酸またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩、および、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン、またはその薬学的に許容可能なエステルもしくは塩は、単一組成物として製剤化および投与される、実施形態３５に記載の方法。

【実施例】

【０３８２】

実施例１：両眼の表面へのＪＶ－ＤＥ１局所眼投与に関するウサギ研究

網膜のバイオアベイラビリティ試験を、４，５－ジヒドロ－Ｎ－［４－［［４－（１－メチルエトキシ）フェニル］メチル］フェニル］－１Ｈ－イマダゾール－２－アミン（コード記号　ＪＶ－ＤＥ１が割り当てられる）で実施した。この研究は、点眼薬に製剤化され、前眼部表面の両側に投与された化合物が網膜において生物学的に利用可能であるという示唆を与えるものであった。ＪＶ－ＤＥ１のこの薬物動態および眼組織分布研究をニュージーランドウサギで行った。簡潔に述べると、５匹のウサギ（オス）に、両眼に０．１２ｍｇ／眼の用量でＪＶ－ＤＥ１を点眼により投与した。血液試料（１ｍＬ）を、両眼への単回眼投与の０、０．５、２、４、８、および２４時間後に採取した。各時点で、血液採取後に１匹の動物を安楽死させ、次いで両眼から眼組織試料を採取した。眼房水、眼球結膜、前強膜、後強膜（視神経出口領域）、網膜、角膜、毛様体、および虹彩を採取し、計量した。その後、試料を超低温フリーザーに保存した。続いて、試料中の薬物濃度をＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法により決定した。結果を図２Ａ（右眼）および図２Ｂ（左眼）に示す。

【０３８３】

血漿中のＪＶ－ＤＥ１の濃度は、眼投与後のニュージーランドウサギでは低かった。Ｃｍａｘは、投与後０．５時間で約２ｎｇ／ｍＬであり、投与後２４時間で良好なクリアランスであった。ＪＶ－ＤＥ１は眼組織に広く分布しており、薬物投与は両側性であったため、左眼と右眼で有意な差はなかった。ＪＶ－ＤＥ１眼組織レベルは、投与後８時間にわたって良好に維持されたが、２４時間までに低下した。角膜、前強膜、および眼球結膜は、両眼において最も高いレベルのＪＶ－ＤＥ１を有していたが、ＪＶ－ＤＥ１レベルは、眼球内に位置するこれらの構造ではより低かった。最も有意な知見は、網膜、および網膜の下にあって網膜を支持する後強膜において、予想外に高いレベルのＪＶ－ＤＥ１であったことである。これらのデータは、低い血漿レベルと共に、賦形剤としてポリオキシル３５ヒマシ油を含有する製剤中のＪＶ－ＤＥ１が、治療上有効な薬物濃度を眼の網膜および後極に送達することができたという明確な指標を提供した。

【０３８４】

実施例２：片眼の表面へのＪＶ－ＤＥ１局所眼投与に関するウサギ研究

ＪＶ－ＤＥ１の薬物送達が、点眼薬の前眼部表面組織との接触後に血液循環を介する以外に、眼の再分布に本質的に限定されたことを検証するために、単眼薬物適用研究を実施した。ＪＶ－ＤＥ１を、ｐＨ７．６のＴＢＳ中の２．４％のＣｒＥＬおよび０．２％のグリセロール中で製剤化した。ＣｒＥＬはポリオキシル３５ヒマシ油である。ポリオキシル３５ヒマシ油の他の名称としては、マクロゴールグリセロールリシノレエート、ＰＥＧ－３５ヒマシ油、およびポリオキシル３５硬化ヒマシ油が挙げられる。簡潔に述べると、生体内動態実験のために、ＪＶ－ＤＥ１を、０．１２ｍｇ／眼の用量で、片眼（ＯＤ）に、前記眼への点眼を介して投与した。血液試料（１ｍＬ）を、単回の点眼薬の眼投与の０、０．５、２、６、および２４時間後に採取した。上記時点の各時点で、血液採取後に１匹の動物を安楽死させ、選択した眼組織試料を両眼から採取した。眼房水、眼球結膜、前強膜、後強膜（視神経出口領域）、網膜、角膜、毛様体、および虹彩を採取し、計量した。その後、試料を超低温フリーザーに保存した。続いて、試料中のＪＶ－ＤＥ１濃度をＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法により決定した。図３Ａは、ＪＶ－ＤＥ１が様々な時点で投与された眼の様々な部分におけるＪＶ－ＤＥ１の濃度を示す。図３Ｂは、反対側の眼への投与後の様々な時点でＪＶ－ＤＥ１を投与されなかった眼の様々な部分におけるＪＶ－ＤＥ１の濃度を示す。

【０３８５】
血漿中のＪＶ－ＤＥ１の濃度は、単眼投与後のニュージーランドウサギでは低かった。Ｃｍａｘは、投与後０．５時間で約０．９５ｎｇ／ｍＬであり、投与後２４時間までは完全なクリアランスであった。ＪＶ－ＤＥ１は、化合物を投与された眼（ＯＤ）の眼組織に広く分布していた。眼組織レベルでのＪＶ－ＤＥ１の濃度は、投与後８時間にわたって良好に維持されたが、２４時間までに低下した。角膜、前強膜、および眼球結膜は、処置された眼において最高レベルのＪＶ－ＤＥ１を有し、これは、毛様体／虹彩、後強膜、および網膜におけるＪＶ－ＤＥ１レベルよりも約１００倍高かった。最も有意な知見は、硝子体液中のＪＶ－ＤＥ１の予想外のレベルであった。対側の未処置の眼（ＯＳ）では、化合物は角膜、後強膜、および網膜においてのみ検出された。しかし、対側の未処置の眼の網膜におけるＪＶ－ＤＥ１レベルは、処置された眼のものの１０分の１であった。これらのデータは、低血漿レベルと共に、薬物の９０％が、眼表面に局所投与された点眼薬の眼球内再分布によって医薬レベルで網膜に到達したことを示した。約１０％のみが血流からの送達によって網膜に到達した。

【０３８６】
実施例３：片眼の眼窩周囲皮膚に投与したＪＶ－ＤＥ１のカニクイザル研究
眼球の前部を取り囲む眼窩周囲皮膚への局所適用後のその生体内動態を決定することを含むＪＶ－ＤＥ１に関する追加の実験を行った。

【０３８７】
ＪＶ－ＤＥ１を中鎖トリグリセリド（ＭＣＴ）油中で製剤化した。約０．１６ｍｇの量のＪＶ－ＤＥ１製剤を、眼球の前部を取り囲む眼窩周囲皮膚への円周方向の局所適用によって片眼（ＯＤ）に投与した。血液試料（１ｍＬ）を、右眼（ＯＤ）の眼窩周囲皮膚への単回投与の０、０．５、２、６、および２４時間後に採取した。上記あらかじめ指定された時点の各時点で、血液採取後に１匹の動物を安楽死させ、選択した眼組織試料を両眼から採取した。以下の代表的な組織：上眼瞼、角膜、網膜、および硝子体液を採取した。続いて、試料中のＪＶ－ＤＥ１濃度をＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法により決定した。結果を以下の表１にまとめている。

【０３８８】

【表１】

表 1 – JV-DE1 の右眼窩周囲皮膚への単回投与後の生体内分布

被験物質		JV-DE1				
投与部位		眼窩周囲皮膚				
動物番号		101*	101	102	103	104
時間 (h)		0	0.5	3	6	24
用量レベル (µg/ 左眼)		0	0	0	0	0
用量レベル (µg/ 右眼)		0	179.120	160.580	162.230	159.260
血漿中の薬物濃度 (ng/mL)		BLQ	0.131	0.210	0.260	BLQ
組織中の薬物濃度 (ng/g)	左の上眼瞼	-	NA	NA	NA	NA
	左の角膜	-	NA	NA	NA	NA
	左の網膜	-	NA	NA	NA	NA
	左の硝子体液	-	NA	NA	NA	NA
	右の上眼瞼	-	26535.400	32454.700	7945.600	11597.800
	右の角膜	-	39.600	27.900	45.500	5.500
	右の網膜	-	9299.300	16688.700	23929.500	1621.300
	右の硝子体液	-	15.200	7.790	3.900	18.970
投与された用量の%	左の上眼瞼	-	NA	NA	NA	NA
	左の角膜	-	NA	NA	NA	NA
	左の網膜	-	NA	NA	NA	NA
	左の硝子体液	-	NA	NA	NA	NA
	右の上眼瞼	-	0.64	1.50	0.48	0.60
	右の角膜	-	0.00	0.00	0.00	0.00
	右の網膜	-	0.09	0.26	0.25	0.05
	右の硝子体液	-	4.67	2.91	3.13	1.79

【０３８９】

血漿中のＪＶ－ＤＥ１の濃度は、単回用量の単眼眼窩周囲投与後のカニクイザルでは低かった。C_{max}は、投与期間後６時間にかけて約０．１３～０．２６ｎｇ／ｍＬであり、投与後２４時間で完全なクリアランスであった。ＪＶ－ＤＥ１の濃度は、上眼瞼（適用部位）において最も高かった。網膜におけるＪＶ－ＤＥ１濃度は、＞２００倍～＞５００倍で角膜における濃度を大幅に超えた。

【０３９０】

眼窩周囲皮膚への適用後のＪＶ－ＤＥ１の眼分布は、眼表面への従来の点眼薬投与に関連する分布とはまったく異なっていた。眼窩周囲投与後の後眼部への化合物の送達は、角膜への化合物の送達よりも実質的に多かった。対照的に、点眼薬投与は、眼窩周囲送達よりもはるかに多くのＪＶ－ＤＥ１を角膜および他の前眼部組織（図２Ａ、２Ｂ、３Ａ）に送達した。それにもかかわらず、両方の投与経路は、ヒトＩＰ受容体およびＰＡＦ受容体に対して得られたＪＶ－ＤＥ１　pK_i値に従って、治療的に意味のある濃度のＪＶ－ＤＥ１を網膜および角膜に送達することができた（Ｂｌｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，　２００６）。驚くべき発見は、ＪＶ－ＤＥ１を網膜に送達した眼窩周囲または点眼薬の投与がＩＰお

よびＰＡＦ受容体におけるｐＫｉ値を大幅に超え、その結果、完全な拮抗作用が２４時間にわたって達成されることになるということである。網膜および硝子体液に送達されるＪＶ－ＤＥ１の高レベルおよび一貫したレベルは、眼に送達される薬物のかなりの量が眼に留まることを示唆している。硝子体液および網膜におけるＪＶ－ＤＥ１の急速な蓄積は、特定の条件下で特定の薬物浸透に対するほぼ「開放された経路（ｏｐｅｎ　ｐａｔｈｗａｙ）」を示唆している。

【０３９１】

眼窩周囲皮膚層から眼瞼に送達される化合物の生体内分布は、以前は実験的調査の対象ではなかった。上眼瞼縁に適用されたビマトプロストは、眼瞼縁の上方の色素沈着過剰誘発皮膚変色が起こらないため、眼窩周囲皮膚には到達しないことが、膨大な患者体験の宝庫から知られている。眼窩周囲皮膚への適用後、上眼瞼において高レベルのＪＶ－ＤＥ１が達成された（表１を参照）。ＪＶ－ＤＥ１は、この薬物動態および生体内分布研究においてサルの右眼（ＯＤ）にＮＩＯＤＰを介して１６５．３０±４．６５μｇ／眼（平均±ＳＥＭ）の用量で投与した。試料処理の便宜上、上眼瞼のみを採取した。２４時間後、かなりの量の薬物が上眼瞼／眼窩周囲領域に残った。１０００ｎｇ／ｇを超える（すなわち、＞１μｇ／ｇ）同様の量の薬物が網膜に見られ、投与後のすべての試験時点でそのような高いレベルのままであった。他方、薬物レベルは、角膜および硝子体液において最も低かった。網膜で保持された薬物レベルは、投与後０．５、３、６、および２４時間の各試験時点で角膜よりも２００倍超高かった。ＪＶ－ＤＥ１は、投与後６時間で網膜において２３９２９．５ｎｇ／ｇ（２３．９μｇ／ｇ）のその最大濃度であったが、血漿濃度は０．３ｎｇ／ｍｌ未満のままであり、定量下限（ＬＬＯＱ、０．１ｎｇ／ｍｌ）付近であった。

【０３９２】

実施例４：眼窩周囲に投与したドコサヘキサエン酸のカニクイザル研究

眼窩周囲皮膚への適用による眼の後部組織、特に網膜への化合物の送達は、ＪＶ－ＤＥ１に制限または限定されない。これは、表２に示す著しく異なる化合物ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）で得られた結果によって支持される。リノール酸中の１４．８５ｍｇ／ｍＬのβ－カロテン＋１９８．０２ｍｇ／ｍＬのＤＨＡを含む油性溶液を、眼球の前部を取り囲む眼窩周囲皮膚への円周方向の局所適用によって片眼（ＯＤ）に投与した。血液試料（１ｍＬ）を、片眼（ＯＤ）の眼窩周囲皮膚への単回投与の０、０．５、２、６、および２４時間後に採取した。上記あらかじめ指定された時点の各時点で、血液採取後に１匹の動物を安楽死させ、選択した眼組織試料を両眼から採取した。以下の代表的な組織：上眼瞼、角膜、網膜、および硝子体液を採取した。試料中のＤＨＡ濃度をＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法により決定した。結果を以下の表２にまとめている。ＤＨＡは、薬物動態および生体内分布研究においてサルの左眼にＮＩＯＤＰを介して６７７５．１±９２．５μｇ／眼（平均±ＳＥＭ）の用量で投与した。再度、試料処理の便宜上、上眼瞼のみを採取した。かなりの量のＤＨＡ（＞１０μｇ／ｇ）が、投与の０．５、３、６、および２４時間後のすべての試験時点で、上眼瞼／眼窩周囲領域、網膜、および角膜で残っていた。ＤＨＡは投与後０．５時間で、網膜において１１０．９μｇ／ｇの最大値に急速に達した。硝子体液において、ＤＨＡは、定量限界を下回った（ＢＬＱ）ままであり、定量下限（ＬＬＯＱ）は０．５μｇ／ｍｌであった（図３）。ＢＬＱベースラインと比較して、ＤＨＡの血漿濃度は１．２～３．１μｇ／ｍｌであり、ＮＩＯＤＰを介して３．６５～９．４ｍＭ（ＭＷ　３２８．５）と同等であった。血漿C_{max}は投与の５時間後であった。

【０３９３】

【表２】

表２-眼窩周囲皮膚投与後のDHAの生体内分布

被験物質		ドコサヘキサエン酸 (DHA)				
投与部位		眼窩周囲皮膚				
動物番号		101*	101	102	103	104
時間 (h)		0	0.5	3	6	24
用量レベル (μg/ 左眼)		0	6567.89	6768.26	7017.66	6746.51
用量レベル (μg/ 右眼)		NA	NA	NA	NA	NA
血漿中の薬物濃度 (μg/mL)		BLQ	2.160	3.13	2.11	1.15
組織中の薬物濃度 (μg/g)	左の上眼瞼	-	380.600	419.600	10.700	16.200
	左の角膜	-	66.300	21.600	22.300	25.900
	左の網膜	-	110.900	66.700	78.600	47.300
	左の硝子体液	-	0.000	0.000	0.000	0.000
	右の上眼瞼	-	NA	NA	NA	NA
	右の角膜	-	NA	NA	NA	NA
	右の網膜	-	NA	NA	NA	NA
	右の硝子体液	-	NA	NA	NA	NA
投与された用量の%	左の上眼瞼	-	0.42	0.38	0.01	0.02
	左の角膜	-	0.03	0.01	0.01	0.02
	左の網膜	-	0.04	0.04	0.01	0.03
	左の硝子体液	-	0.00	0.00	0.00	0.00
	右の上眼瞼	-	NA	NA	NA	NA
	右の角膜	-	NA	NA	NA	NA
	右の網膜	-	NA	NA	NA	NA
	右の硝子体液	-	NA	NA	NA	NA

【０３９４】

ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）の血漿レベルは、２４時間の実験時間の経過を通して本質的に安定していた。投与の０．５、３、６、および２４時間後にそれぞれ２．２、３．１、２．１、および１．２μｇ／ｍＬであった。このＤＨＡの血漿濃度は、サルにおいてその内因性レベル（＜０．５μｇ／ｍｌ）より約２～６倍有意に上昇することが分かった。これは、ＮＩＯＤＰ送達も、ヒト身体の全身健康のためにＤＨＡのより高い全身循環を達成するために有益であり得ることを意味している。ＡＭＤ処置および他の網膜疾患のためのより多くのＤＨＡオメガ－３臨床試験は、ＮＩＯＤＰ経路を使用して行われなければならない。ＮＩＯＤＰは、眼への注射の必要性をなくすか、または有意に低減し、その結果、網膜薬物送達のために選択される現在の方法を崩壊させる可能性を有する。ＪＶ－ＤＥ１と比較して、ＤＨＡは眼組織に急速に浸透し、上眼瞼における適用部位において急速に減少した。

【０３９５】

逆に、製剤のβ－カロテン成分は、表３に示すように、投与後に容易に取り込まれず、

生体内分布しなかった。したがって、すべての化合物が容易に取り込まれ、眼の後部に分布するわけではない。

【０３９６】

【表３】

表 3 - 眼窩周囲皮膚投与後の β-カロテンの生体内分布

被験物質		ベータ(β)-カロテン				
投与部位		眼窩周囲皮膚				
動物番号		101*	101	102	103	104
時間 (h)		0	0.5	3	6	24
用量レベル (µg/ 左眼)		0	492.59	507.60	526.32	505.99
用量レベル (µg/ 右眼)		0	0	0	0	0
血漿中の薬物濃度 **(µg/mL)**		BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
組織中の薬物濃度 **(µg/g)**	上眼瞼	-	12.600	36.000	0.000	0.000
	角膜	-	0.000	0.000	0.000	0.000
	網膜	-	0.000	0.000	0.000	0.000
	硝子体液	-	0.000	0.000	0.000	0.000
	右の上眼瞼	-	NA	NA	NA	NA
	右の角膜	-	NA	NA	NA	NA
	右の網膜	-	NA	NA	NA	NA
	右の硝子体液	-	NA	NA	NA	NA
投与された用量の**%**	左の上眼瞼	-	0.19	0.44	0.000	0.000
	左の角膜	-	0.000	0.000	0.000	0.000
	左の網膜	-	0.000	0.000	0.000	0.000
	左の硝子体液	-	0.000	0.000	0.000	0.000
	右の上眼瞼	-	NA	NA	NA	NA
	右の角膜	-	NA	NA	NA	NA
	右の網膜	-	NA	NA	NA	NA
	右の硝子体液	-	NA	NA	NA	NA

【０３９７】

眼窩周囲皮膚に適用される化合物の投与は、驚くべきことに、後眼部、ならびに眼表面および眼瞼に治療的かつ有益に有効な量を提供する。眼窩周囲への適用は、化合物を網膜に供給するのに特に有利であった。示される投与経路は、理論によって限定されるものではないが、眼窩周囲投与後の硝子体液および網膜への好ましい浸透が水晶体を迂回することを含み、このことは、点眼薬の場合に、前眼部から網膜を含む眼後部への薬物の通過に大きな障害を提供することを示唆している。

【０３９８】

実施例５：非侵襲性の眼窩周囲眼用薬物送達

薬物は溶解され、眼の眼窩周囲皮膚への投与によって、非侵襲性かつ非刺激性の製剤を

介して眼の前部および後部の両方に送達される。親油性である薬物は、好ましくは眼のこれらの部分に運ばれる。薬物が眼窩周囲皮膚の角質層を通過すると、薬物は、結膜を介して強膜水チャネルに受動的に拡散し得る。強膜水チャネル内の生理学的ｐＨでイオン化可能であり得る薬物は、好ましくは、眼の後部に運ばれ、網膜へのアクセスを制限する保護的な解剖学的および生理学的な障壁によってもたらされる制限を克服する。

【０３９９】

実施例６：眼組織における内因性ＤＨＡレベル

表２に示す眼窩周囲皮膚への投与後の眼組織におけるＤＨＡの生体内分布は、ＤＨＡの内因性レベルによるものではない（ＤＨＡは生物内から生じ、いかなる外部因子にも起因しない）。眼組織内のＤＨＡの内因性レベルは無視できる。表４は、μｇ／ｍＬで測定された、眼組織に存在するＤＨＡの内因性レベルを示す。表４における測定の前に、患者にはいかなる薬物製剤も投与しなかった。

【０４００】

【表４】

表4－ブランクマトリックス中のDHAの結果

試料名	試料タイプ	希釈倍率	分析物濃度(ng/mL)	分析物ピーク面積(数値)	ISピーク面積(数値)	算出濃度(μg/mL)	精度(%)
ダブルブランク-1-網膜	ダブルブランク	1	0	2.48E+04	N/A	1.63	N/A
ダブルブランク-2-網膜	ダブルブランク	1	0	2.65E+04	N/A	1.74	N/A
ダブルブランク-1-上眼瞼	ダブルブランク	1	0	0.00E+00	N/A	BLQ	N/A
ダブルブランク-2-上眼瞼	ダブルブランク	1	0	0.00E+00	N/A	BLQ	N/A
ダブルブランク-1-角膜	ダブルブランク	1	0	0.00E+00	N/A	BLQ	N/A
ダブルブランク-2-角膜	ダブルブランク	1	0	0.00E+00	N/A	BLQ	N/A
ダブルブランク-1-血漿	ダブルブランク	1	0	1.20E+04	N/A	0.53	N/A
ダブルブランク-2-血漿	ダブルブランク	1	0	1.36E+04	N/A	0.61	N/A
ダブルブランク-1-硝子体液	ダブルブランク	1	0	0.00E+00	N/A	BLQ	N/A
ダブルブランク-2-硝子体液	ダブルブランク	1	0	0.00E+00	N/A	BLQ	N/A

BLQ: 定量下限（LLOQ=0.5μg/mL）未満で、関連する計算式で０の値が与えられる。

【０４０１】

実施例７：眼組織における内因性β－カロテンレベル

表３に示す眼窩周囲皮膚への投与後の眼組織におけるβ－カロテンの生体内分布は、β－カロテンの内因性レベルによるものではない（β－カロテンは生物内から生じ、いかなる外部因子にも起因しない）。眼組織内のβ－カロテンの内因性のレベルは無視できる。表５は、μｇ／ｍＬで測定された、眼組織に存在するβ－カロテンの内因性レベルを示す。表５における測定の前に、患者にはいかなる薬物製剤も投与しなかった。

【０４０２】

【表５】

表5－ブランクマトリックス中のβ-カロテンの結果

試料名	試料タイプ	希釈倍率	分析物濃度(ng/mL)	分析物ピーク面積(数値)	ISピーク面積(数値)	算出濃度(μg/mL)	精度(%)
ダブルブランク-1-網膜	ダブルブランク	1	0	1.44E+05	N/A	1.15	N/A
ダブルブランク-2-網膜	ダブルブランク	1	0	0.00E+00	N/A	BLQ	N/A
ダブルブランク-1-上眼瞼	ダブルブランク	1	0	3.26E+04	N/A	BLQ	N/A
ダブルブランク-2-上眼瞼	ダブルブランク	1	0	0.00E+00	N/A	BLQ	N/A
ダブルブランク-1-角膜	ダブルブランク	1	0	7.10E+04	N/A	BLQ	N/A
ダブルブランク-2-角膜	ダブルブランク	1	0	2.37E+03	N/A	BLQ	N/A
ダブルブランク-1-血漿	ダブルブランク	1	0	3.31E+03	N/A	BLQ	N/A
ダブルブランク-2-血漿	ダブルブランク	1	0	3.81E+02	N/A	BLQ	N/A
ダブルブランク-硝子体液	ダブルブランク	1	0	0.00E+00	N/A	BLQ	N/A
ダブルブランク-硝子体液	ダブルブランク	1	0	0.00E+00	N/A	BLQ	N/A

BLQ: 定量下限(LLOQ=0.5μg/mL)未満で、関連する計算式で０の値が与えられる。

【０４０３】

実施例８：非侵襲性の眼瞼眼用薬物送達

薬物は溶解され、眼の眼瞼皮膚への投与によって、非侵襲性かつ非刺激性の製剤を介して眼の前部および後部の両方に送達される。親油性である薬物は、好ましくは眼のこれらの部分に運ばれる。薬物が眼瞼皮膚の角質層を通過すると、薬物は、結膜を介して強膜水チャネルに受動的に拡散し得る。例えば、ＤＨＡおよびＪＶ－ＤＥ１は両方とも親油性であり、つまり、両方の化合物は１以上の予測された親油性指標を有する。ＤＨＡの予測された親油性指標（対数Ｐ値）は約６．８である。ＪＶ－ＤＥ１の予測された親油性指標（対数Ｐ値）は約３．３６である。強膜水チャネル内の生理学的ｐＨでイオン化可能であり得る薬物は、好ましくは、眼の後部に運ばれ、網膜へのアクセスを制限する保護的な解剖学的および生理学的な障壁によってもたらされる制限を克服する。例えば、ＤＨＡは－１の生理的な電荷を有する。同様に、ＪＶ－ＤＥ１は＋１の生理的な電荷を有する。生理学

的なｐＨの１つを超えるイオン化中心を有する化合物は、眼の後部に到達する可能性が高い。

【０４０４】

実施例９：ＪＶ－ＤＥ１およびＤＨＡの薬物送達のための点眼薬との非侵襲性眼送達プラットフォームの比較

非侵襲性眼送達プラットフォーム（ＮＩＯＤＰ）は、眼窩周囲皮膚への経皮投与と、眼組織のμｇ／ｇを超える眼薬、特に網膜薬を送達するための適切な薬物製剤との組み合わせである。眼の抗炎症性および抗微小血管漏出特性を有する高用量（＞１μｇ／ｇ）のＪＶ－ＤＥ１を、点眼薬として眼の前眼房に送達することができ、および、ＮＩＯＤＰを介して眼の後眼房、特に網膜に送達することができることが実証された。点眼薬として投与されたＪＶ－ＤＥ１の体内分布用量勾配は、角膜≧結膜≧前強膜　虹彩≧毛様体≧後強膜≧眼房水≧網膜であった。ＮＩＯＤＰを介した生体内分布は、眼瞼≧網膜≧角膜≧硝子体液であった。オメガ－３抗酸化剤のドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）もＮＩＯＤＰを介して投与した。ＤＨＡについては、ＮＩＯＤＰを介した投与のための用量勾配は、眼瞼　網膜＞角膜＞＞硝子体液＝０であった。点眼剤として投与されたＪＶ－ＤＥ１は、角膜において高濃度を達成したが、虹彩および毛様体において捕捉され、前眼房水中の濃度は、非常に低いままであり（網膜における濃度とほぼ同じくらい低い）、硝子体液を通過して網膜に至るさらなる拡散の運動量を失ったように見えた。他方、ＪＶ－ＤＥ１は、結膜から後強膜を通って網膜までの強膜経路を通して良好な濃度勾配のままであった。したがって、ＪＶ－ＤＥ１点眼薬の６０ｎｇ／ｇ未満の網膜分布は、角膜経路を介するのではなく強膜経路を介する可能性が高い。

【０４０５】

同様に、硝子体液中の薬物が、たとえ薬物濃度が角膜中で高かったとしても（ＤＨＡ）、かなり低かった（ＪＶ－ＤＥ１）かＢＬＱ（ＤＨＡ）かのいずれかであったため、ＪＶ－ＤＥ１およびＤＨＡは、ＮＩＯＤＰによって送達された場合に、強膜経路を介して網膜にも到達するようである。この観察は、結膜／強膜注射（眼窩周囲皮膚の下）を介して、非イオン性ノミセル（ｎｏｍｉｃｅｌｌｅｓ）は、角膜経路を通って網膜に拡散するよりも、強膜水チャネルを通って拡散して網膜に到達することができたという以前の報告と一致している。強膜水チャネルは、水性媒体中のコラーゲン線維、プロテオグリカン、および糖タンパク質のネットワークである。分子量、半径、電荷、および親油性などの薬物の物理化学的特性に応じて、強膜経路は、特定の薬物が前眼部障壁（水晶体、虹彩、および毛様体）を迂回し、薬物を眼の後部に運ぶためのより容易な経路を提供する。

【０４０６】

図４に要約されるように、点眼薬経路を介して投与される場合、ほとんどの薬物は、角膜経路を通って運ばれ、まれにごくわずかなレベルで網膜に到達するだけである。しかしながら、ＮＩＯＤＰ経路を介して適用される場合、いったん眼窩周囲皮膚の角質層を通して浸透すると、薬物は、強膜水チャネル（「強膜経路」）を通って網膜に受動的に拡散するか、または角膜経路をとって前眼部に至ることができる。ＮＩＯＤＰは、角膜経路を介して前眼部へ、および強膜経路を介して後眼部へ高用量で化合物を送達することができるが、点眼薬は、ほとんどが角膜経路を介して眼の前部へ薬物（ＪＶ－ＤＥ１）を送達する。標的組織における有効な薬物濃度は、ドライアイ疾患（ＤＥＤ）および他の前眼部炎症性疾患（ＡＯＩＤ）、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）、他の後眼部炎症性疾患（ＰＯＩＤ）および神経変性眼疾患などの標的疾患の処置の成功と、これらの炎症性疾患および神経変性疾患に関連する、結果として生じる視力低下および刺激の進行の予防の成功とを決定する。

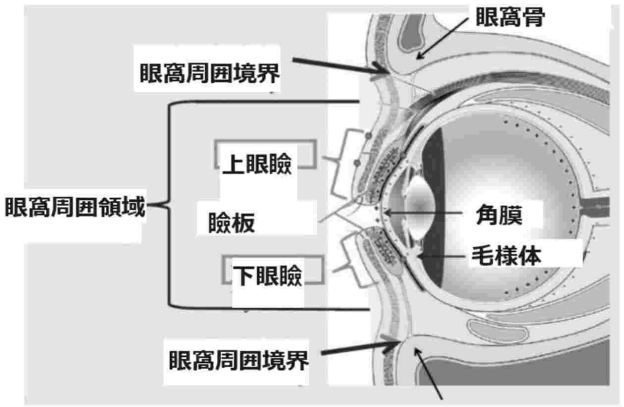
【０４０７】

本発明の好ましい実施形態が本明細書に示され、説明されてきたが、そのような実施形態はほんの一例としてのみ提供されることが当業者には明らかであろう。本発明が明細書内で提供される特定の例によって制限されることは意図されていない。本発明は前述の明細書に関して記載されているが、本明細書中の実施形態の記載および例示は、限定的な意味で解釈されることを意味するものではない。当業者であれば、多くの変形、変更、およ

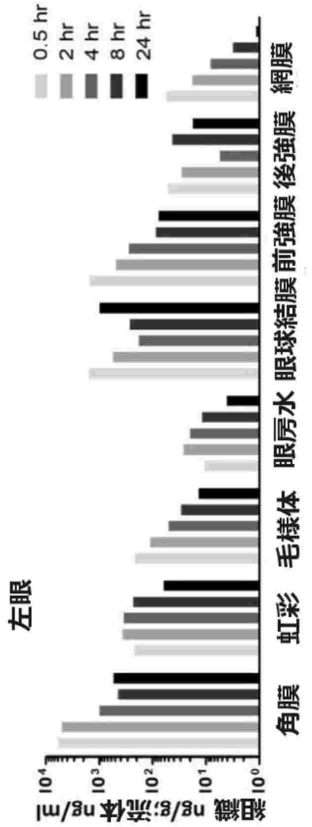
び置換が、本発明から逸脱することなく思い浮かぶであろう。さらに、本発明のすべての態様は、様々な条件および変数に依存する、本明細書で説明された特定の描写、構成、または相対的な比率に限定されないことが理解されよう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代替案が、本発明の実施に際して利用され得ることを理解されたい。それゆえ、本発明は、任意のそのような代替物、修正物、変形物、または同等物にも及ぶものと企図される。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定義し、この特許請求の範囲内の方法および構造体、ならびにその均等物がそれによって包含されることが意図されている。

【図面】

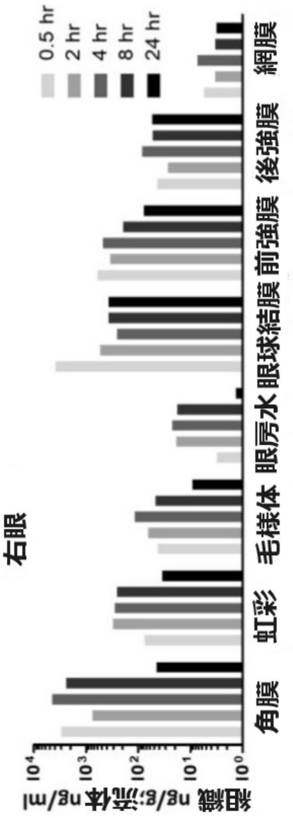
【図１】



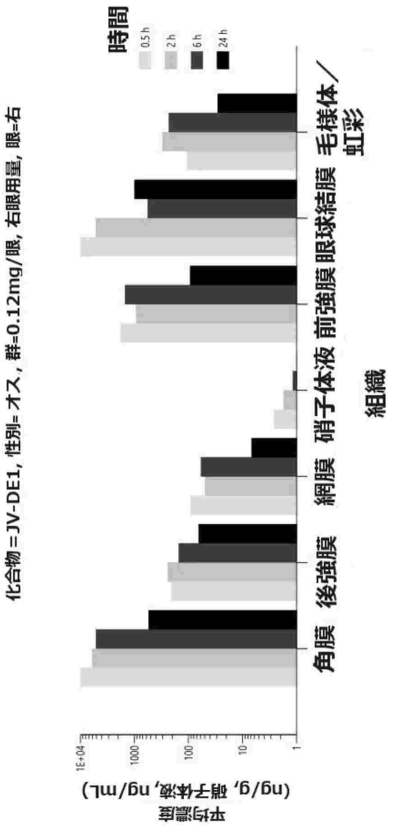
【図２Ａ】



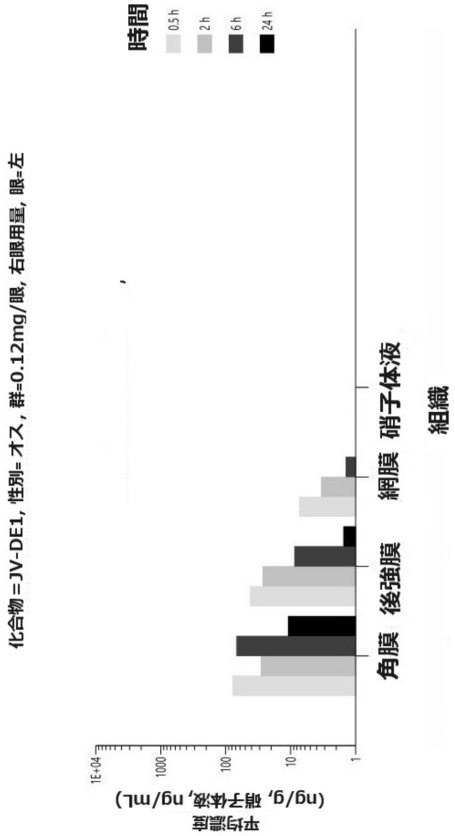
【図２Ｂ】



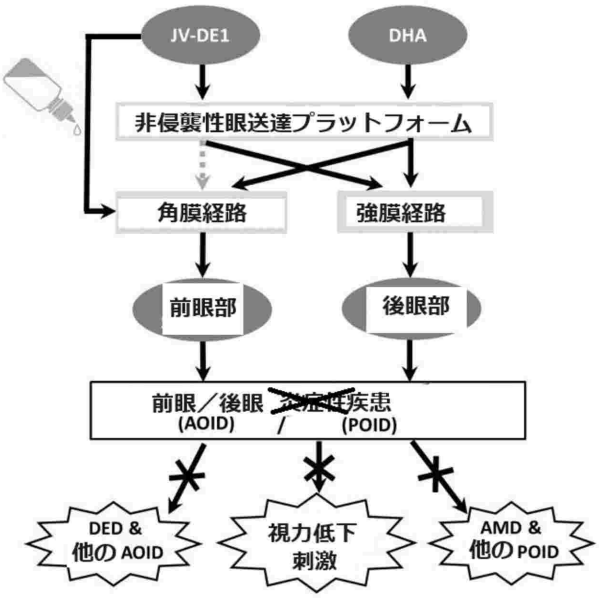
【図３Ａ】



【図３Ｂ】



【図４】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/20803

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/4168; A61K 31/505; A61K 31/404 (2022.01)
CPC - A61K 9/0051; A61K 31/21; A61P 29/00

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X – Y	US 2020/0345697 A1 (JENIVISION INC) 05 November 2020 (05.11.2020); para [0037], [0039], [0071]-[0072], claim 22	1-2, 8, 10, 38-39, 45, 47, 62-66, 81-83, 94-98, 144-145, 151, 153 --- 3-7, 9, 40-44, 46, 146-150, 152, 158
Y	US 2006/0035870 A1 (Cournoyer et al.) 16 February 2006 (16.02.2006); abstract, para [0004], [0103]	3-7, 9/(3-7), 40-44, 46/(40-44), 146-150, 152/(146-150), 158
Y	US 2014/0275238 A1 (ALLERGAN, INC.) 18 September 2014 (18.09.2014); para [0006], [0023]	9, 46, 152
A	US 2006/0004075 A1 (Keltz et al.) 05 January 2006 (05.01.2006); entire document	1-10, 38-47, 62-66, 81-83, 94-98, 144-153, 158
A	US 2011/0243999 A1 (Dellamary et al.) 06 October 2011 (06.10.2011); entire document	1-10, 38-47, 62-66, 81-83, 94-98, 144-153, 158

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
28 June 2022	JUL 18 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/20803

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.: 11-37, 48-61, 67-80, 84-93, 99-105, 112-124, 131-143, 154-157, 159-179
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 page)

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.:
1-10, 38-47, 62-66, 81-83, 94-98, 144-153 and 158

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.
PCT/US 22/20803

–continued from Box No. III–

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-10, 38-47, 62-66, 81-83, 94-98, 144-153 and 158, directed to a method of treating a disease or disorder of the eye in a patient suffering from the disease or disorder comprising administering a therapeutically effective amount of 4,5- dihydro-N-[4-[[4-(1-methylethoxy) phenyl] methyl] phenyl]-1H-imadazol-2-amine and compositions comprising the same.

Group II: Claims 106-111 and 125-130, directed to a method of promoting ocular health or preventing or treating ocular disease in a subject, comprising administering an omega-3 fatty acid or and compositions comprising the same.

Group III: Claims 180-203, directed to an active ingredient formulated for topical administration to the periorbital skin of a patient, for use in the manufacture of a medicament for treating a disease or disorder of the posterior of the eye, wherein the formulation delivers a therapeutically effective amount of said active ingredient formulated for topical administration to the periorbital skin of a patient to the posterior of the eye.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I includes the technical feature of a method of treating a disease or disorder of the eye in a patient suffering from the disease or disorder comprising administering a therapeutically effective amount of 4,5- dihydro-N-[4-[[4-(1-methylethoxy) phenyl] methyl] phenyl]-1H -imadazol-2-amine, which is not required by any other invention of Group II or III.

Group II includes the technical feature of a method of promoting ocular health or preventing or treating ocular disease in a subject, comprising administering an omega-3 fatty acid, which is not required by any other invention of Group I or III.

Group III includes the technical feature of an active ingredient formulated for topical administration to the periorbital skin of a patient, for use in the manufacture of a medicament formulated for topical administration to the periorbital skin of a patient to the posterior of the eye, which is not required by any other invention of Group I or II.

Common technical features:

The inventions of Groups I-III share the technical feature of treating a disease or disorder of the posterior of the eye in a patient comprising an active ingredient formulated for topical administration to the periorbital skin of a patient.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticpated by US 2011/0243999 A1 to Dellamary et al (hereinafter Dellamary). Dellamary discloses treating a disease or disorder of the posterior of the eye in a patient (para [0169]: posterior pole of the retina...neovascularization...reduced) comprising an active ingredient (para [0169]: compound V) formulated for topical administration to the periorbital skin of a patient (para [0120]: periocular administration; para [0167]: topical administration).

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I-III. The inventions of Group I-III thus lack unity under PCT Rule 13.

Note: Claims 11-37, 48-61, 67-80, 84-93, 99-105, 112-124, 131-143, 154-157, 159-179 have been found to be unsearchable because they are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Claim 202 is a self-dependent claim. For the purposes of completing this ISR, claim 202 is assumed to depend from claim 201.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*9/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/06		
Ａ６１Ｋ	*47/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/06		
Ａ６１Ｋ	*47/44 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/44		
Ａ６１Ｋ	*47/14 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14		
Ａ６１Ｋ	*9/127(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/127		
Ａ６１Ｋ	*9/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/12		
Ａ６１Ｋ	*47/10 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		
Ａ６１Ｋ	*47/32 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32		
Ａ６１Ｋ	*47/22 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22		
Ａ６１Ｐ	*27/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｐ	*27/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/06		
Ａ６１Ｐ	*27/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/12		
Ａ６１Ｐ	*27/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/10		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

(32)優先日　令和3年11月24日(2021.11.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(72)発明者　スナイダー，ノンナ
アメリカ合衆国 ９２６１７ カリフォルニア州 アーバイン カリフォルニア・アベニュー ５２７０ スイート ２００

Ｆターム（参考）
4C076 AA06 AA07 AA09 AA11 AA12 AA13 AA14 AA17 AA19 AA22 AA24 BB24 CC10 DD09 DD34 DD38 DD41 DD46 DD59R EE06 EE23 EE51 EE53
4C084 AA19 MA02 MA13 MA17 MA22 MA23 MA24 MA28 MA58 NA05 NA14 ZA331 ZA332 ZB082 ZB112 ZB212 ZB262 ZB332 ZB352 ZC202 ZC412 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC38 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA24 MA28 MA58 NA05 NA14 ZA33 ZC75
4C206 AA01 AA02 DA05 DB09 DB43 MA04 MA05 MA33 MA37 MA42 MA43 MA44 MA48 MA78 NA05 NA14 ZA33 ZC75