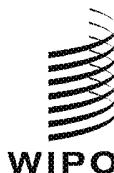


## (12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2015年3月26日(26.03.2015)(10) 国際公開番号  
WO 2015/041294 A1

## (51) 国際特許分類:

A61K 31/444 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)	A61P 27/06 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	

町 5 - 3 - 1 麻町ビジネスセンター Tokyo  
(JP).

## (21) 国際出願番号:

PCT/JP2014/074698

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

## (22) 国際出願日:

2014年9月18日(18.09.2014)

## (25) 国際出願の言語:

日本語

## (26) 国際公開の言語:

日本語

## (30) 優先権データ:

特願 2013-195329 2013年9月20日(20.09.2013) JP

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## 添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

## (71) 出願人: 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 村井 健二 (MURAI, Kenji); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 山田 和人 (YAMADA, Kazuhito); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

## (74) 代理人: 特許業務法人 津国, 外 (TSUKUNI &amp; ASSOCIATES et al.); 〒1020083 東京都千代田区麹

(54) Title: POLYETHYLENE GLYCOL-CONTAINING COMPOSITION

(54) 発明の名称: ポリエチレングリコール含有組成物

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition including: polyethylene glycol; and a compound represented by formula (1), or a salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、式(1)で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールを含有する医薬組成物に関する。

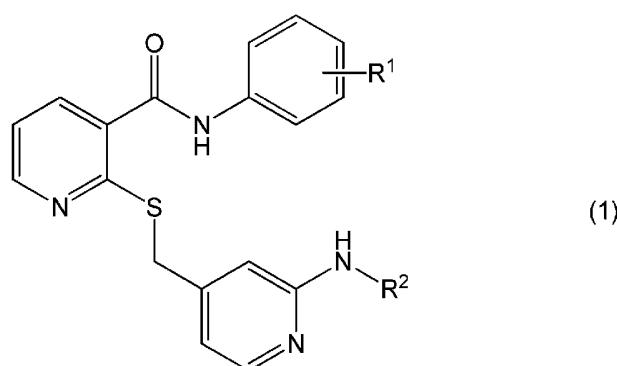
## 明 細 書

## 発明の名称：ポリエチレングリコール含有組成物

## 技術分野

[0001] 本発明は、式(1)：

[化1]



[式中、

$R^1$ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又は1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し、；

$R^2$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基又は1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換された $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基を示す]

で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールを含有する医薬組成物、並び当該化合物又はその塩を安定化する方法に関する。

## 背景技術

[0002] 特許文献1には、式(1)で表される化合物が、VEGF誘発HUVEC増殖反応評価系を用いた試験系において細胞増殖阻害作用を示すこと、マウス担癌モデルを用いた試験系において腫瘍増殖抑制作用を示すこと、ラットアジュバント関節炎モデルを用いた試験系において足浮腫抑制作用を示すこと、ラット脈絡膜血管新生モデルを用いた試験系において脈絡膜血管新生阻

害作用を示すことが記載されている。さらに、それらの薬理作用から式（1）で表される化合物は、医薬として有用であり、特に癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫などの疾患の予防または治療剤として期待されることが記載されている。

[0003] また、特許文献2には、式（1）で表される化合物の一つである、2-[2-[2-[（ヒドロキシアセチル）アミノ]-4-ピリジニル]メチル]チオ]-N-[4-（トリフルオロメトキシ）フェニル]-3-ピリジンカルボキサミドのベンゼンスルホン酸塩、その結晶、その結晶多形およびそれらの製造方法が記載されている。また、2-[2-[2-[（ヒドロキシアセチル）アミノ]-4-ピリジニル]メチル]チオ]-N-[4-（トリフルオロメトキシ）フェニル]-3-ピリジンカルボキサミドのベンゼンスルホン酸塩は、保存安定性に優れ、反復経口投与を行っても胃に鉱質沈着が認められないことが記載されている。

[0004] 一方、特許文献3～5には、受容体チロシンキナーゼ阻害化合物であるN-[4-（3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル）フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)尿素及びポリエチレングリコールを含有する眼科用組成物が開示されている。

[0005] また、特許文献6には、ラパマイシン及びポリエチレングリコールを含有する眼科用組成物が開示されている。

[0006] しかしながら、特許文献1～6には、式（1）で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールを含有する医薬組成物は記載されておらず、またポリエチレングリコールが、医薬組成物中の薬理活性化合物の安定性を向上することは一切記載されていない。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0007] 特許文献1：米国特許出願公開第2007/0149574号明細書  
特許文献2：米国特許出願公開第2012/0116088号明細書  
特許文献3：国際公開WO2007/076358号パンフレット

特許文献4：国際公開WO 2009/014510号パンフレット

特許文献5：国際公開WO 2010/101971号パンフレット

特許文献6：米国特許第8367097号明細書

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明者らは、前記式（1）で表される化合物又はその塩（以下、「本化合物」ともいう）を含有する医薬組成物の開発段階で、本化合物を溶解した医薬組成物中では、本化合物の安定性が著しく低下することを見出した。

[0009] 本発明の課題は、本化合物を含有する医薬組成物であって、医薬組成物中の本化合物が安定であり、また医薬組成生物が本化合物の持続放出性を有する、医薬組成物を提供することである。

### 課題を解決するための手段

[0010] 本発明者等は、上記課題を解決するために、本化合物を溶解させる溶媒（例えば、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド）について鋭意研究を行った結果、ポリエチレングリコールを用いた時に、医薬組成物中において本化合物が長期保存下でも高い残存率を有することを見出し、本発明を完成させた。

[0011] すなわち、本発明は、以下に関する。

（1）前記式（1）で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールを含有する医薬組成物。

（2）前記式（1）において、

R<sup>1</sup>がC<sub>1-6</sub>アルコキシ基又は1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示し、；

R<sup>2</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基又は1個若しくは複数個のヒドロキル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基を示す、上記（1）記載の医薬組成物。

（3）前記式（1）において、

R<sup>1</sup>が1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ基

を示し、；

$R^2$ が1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基を示す、上記(1)記載の医薬組成物。

(4) 前記式(1)で表される化合物が、2-[2-[2-[2-(ヒドロキシアセチル)アミノ]-4-ピリジニル]メチル]チオ]-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジンカルボキサミドである、上記(1)記載の医薬組成物。

(5) ポリエチレングリコールの平均分子量が100から2000の範囲内である、上記(1)～(4)のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(6) ポリエチレングリコールの平均分子量が200から600の範囲内である、上記(1)～(4)のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(7) ポリエチレングリコールがPEG400である、上記(1)～(4)のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(8) 前記医薬組成物中、ポリエチレングリコールの含有量が、70～99.99% (w/w) である、上記(1)～(7)のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(9) 前記式(1)で表される化合物又はその塩の含有量が、0.01～20% (w/v) である上記(1)～(8)のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(10) 眼疾患を予防又は治療するための上記(1)～(9)のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(11) 眼疾患が加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、眼腫瘍、放射線網膜症(radiation retinopathy)、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障又は増殖性硝子体網膜症(PVR)である上記(10)記載の医薬組成物。

(12) 硝子体内投与用である上記(10)又は(11)に記載の医薬組成物。

(13) 1回につき、1～100μL投与される上記(12)記載の医薬組成物。

(14) 1週間に1回～3年に1回の間隔で投与される上記(12)又は(13)に記載の医薬組成物。

(15) 前記式(1)で表される化合物又はその塩をポリエチレングリコールに溶解させることによる前記式(1)で表される化合物又はその塩を安定化する方法。

(16) 前記式(1)で表される化合物が、2-[[2-[(ヒドロキシアセチル)アミノ]-4-ピリジニル]メチル]チオ]-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジンカルボキサミドである、上記(15)記載の方法。

更に、本発明は、以下に関する。

(17) 前記式(1)において、

R<sup>1</sup>がC<sub>1-6</sub>アルコキシ基又は1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示し、；

R<sup>2</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基又は1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基を示す、上記(15)記載の方法。

(18) 前記式(1)において、

R<sup>1</sup>が1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示し、；

R<sup>2</sup>が1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基を示す、上記(15)記載の医薬組成物。

(19) 長期保存用の、上記(1)～(16)のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(20) 持続放出用の、上記(1)～(16)のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[0012] なお、前記(1)から(20)の各構成は、任意に2以上を選択して組み

合わせることができる。

## 発明の効果

[0013] 本発明により、医薬組成物中の本化合物が長期間にわたり安定化される医薬組成物を提供することができる。また、本発明の医薬組成物は、本化合物の持続放出性を有し、長期間にわたって網脈絡膜血管透過性亢進モデルに対し有効であることから、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、眼腫瘍、放射線網膜症 (radiation retinopathy) 、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、増殖性硝子体網膜症 (PVR) 等の予防又は治療剤として有用である。さらに、本発明の医薬組成物は、医薬品として十分な安全性を有するものである。

## 発明を実施するための形態

[0014] 以下に、本発明について詳細に説明する。

本発明の医薬組成物は、前記式 (1) で表される化合物又はその塩（本化合物）を含有する。

[0015] 「ハロゲン原子」とはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

[0016] 「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルキル基を示し、炭素原子数が1～4個の直鎖又は分枝のアルキル基が好ましい。具体例としてメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、イソペンチル基などが挙げられる。

[0017] 「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とはヒドロキシル基の水素原子が前記C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換された基を示す。具体例としてメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基、n-ペントキシ基、n-ヘキシルオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、イソペンチルオキシ基などが挙げられる。

[0018] 「C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基」とはホルミル基の水素原子が前記C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換された基を示す。具体例としてメチルカルボニル基（アセチ

ル基)、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、n-ブチルカルボニル基、n-ペンチルカルボニル基、n-ヘキシリカルボニル基、イソブロピルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基、イソペンチルカルボニル基などが挙げられる。

[0019] 本発明でいう「1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換された」とは、前記C<sub>1-6</sub>アルキル基が、1個以上、置換可能な数以下の個数のハロゲン原子で置換されていることを示す。夫々のハロゲン原子は同一であっても異なってもよく、ハロゲン原子の個数は2又は3個の場合が好ましく、3個の場合が特に好ましい。

[0020] 本発明でいう「1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換された」とは、前記C<sub>1-6</sub>アルキル基が、1個以上、置換可能な数以下の個数のヒドロキシル基で置換されていることを示す。ヒドロキシル基の個数は1又は2個の場合が好ましく、1個の場合が特に好ましい。

[0021] また、本発明における本化合物は、エステル、アミドなどの誘導体も包含する。エステルの具体例としては、本化合物中のヒドロキシル基と酢酸、プロピオン酸、イソプロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸などのカルボン酸が縮合したエステルが例示される。アミドの具体例としては、本化合物中のアミノ基と酢酸、プロピオン酸、イソプロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸などのカルボン酸が縮合したアミドが例示される。

[0022] また、本化合物は水和物又は溶媒和物の形態をとっていてもよい。

[0023] 本化合物に幾何異性体、互変異性又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

[0024] さらに本化合物に結晶多形が存在する場合は、結晶多形体も本発明の範囲に含まれる。

[0025] (a) 式(1)で表される化合物の好ましい例として、式(1)において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

(a 1) R<sup>1</sup>はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基又は1個若しくは複数個のハロゲン原子

で置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示し、；及び／又は

(a 2) R<sup>2</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基又は1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基を示す。

[0026] すなわち、式(1)で表される化合物において、上記(a 1)及び(a 2)から選択される1又は2以上の各組合せからなる化合物又はその塩が好ましい例として挙げられる。

[0027] (b) 式(1)で表される化合物のより好ましい例として、式(1)において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

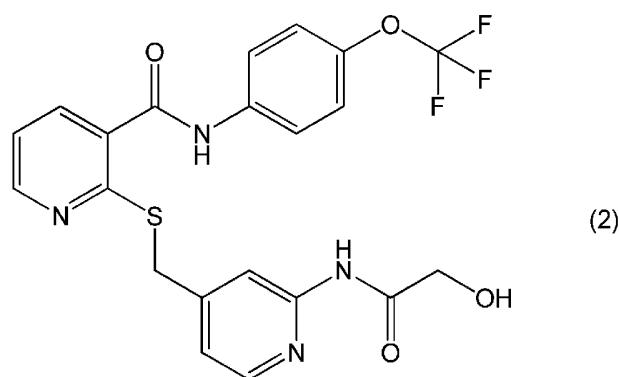
[0028] (b 1) R<sup>1</sup>は1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示し、；及び／又は

(b 2) R<sup>2</sup>は1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基を示す。

[0029] すなわち、式(1)で表される化合物において、上記(b 1)及び(b 2)から選択される1又は2以上の各組み合わせからなる化合物又はその塩が好ましい例として挙げられる。また、その選択された条件は、(a)の条件と組み合わせることもできる。

[0030] (c) 式(1)で表される化合物の最も好ましい例としては、式(2)：

[化2]



で表される化合物(2-[2-[2-[(ヒドロキシアセチル)アミノ]-4-ピリジニル]メチル]チオ]-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジンカルボキサミド)又はその塩が挙げられる。

[0031] 本発明の医薬組成物に含有される、式（1）で表される化合物又はその塩は、米国特許出願公開第2007/0149574号明細書に記載の方法等、当該技術分野における通常の方法に従って製造することができる。

[0032] 本発明の医薬組成物において、式（1）で表される化合物の代わりに、Taf etinib、SIM-817378、ACTB-1003、Chiauranib、CT-53608、Cinnamon、chim4G 8-SDIE、CEP-5214、IMC-1C11、CEP-7055、3-[5-[2-[N-(2-Methoxyethyl)-N-m ethylamino]ethoxy]-1H-indol-2-yl]quinolin-2(1H)-one、hF4-3C5、ZK-CDK 、IMC-EB10、LS-104、CYC-116、OSI-930、PF-337210、JNJ-26483327、SSR-10 6462、R-1530、PRS-050、TG-02、SC-71710、SB-1578、AMG-191、AMG-820、Su lfatinib、Lucitanib hydrochloride、JNJ-28312141、Ilorasertib、PLX-562 2、ARRY-382、TAS-115、Tanibirumab、Henatinib、LY-2457546、PLX-7486、F PA-008、NVP-AEE-788、cgi-1842、RAF-265、MK-2461、SG-00529、Rebastinib 、Golvatinib、Roniciclib、BVT-II、X-82、XV-615、KD-020、Lestaurtinib 、Delphinidin、Semaxanib、Vatalanib、OSI-632、Telatinib、Alacizumab pegol、ATN-224、Tivozanib、XL-999、Icrucumab、Foretinib、Crenolanib besylate、R-406、Brivanib、Pegdinanib、TG-100572、Olaratumab、Fostamatinib disodium、BMS-690514、AT-9283、MGCD-265、Quizartinib、ENMD-9816 93、Famitinib、Anlotinib、Tovetumab、PLX-3397、Fruquintinib、(-)-Epigallocatechin、Midostaurin、NSC-706456、Orantinib、Cediranib、Dovitinib、XL-647、Motesanib、Linifanib、Brivanib、Cediranib、Apatinib、Fedratinib、Pacritinib、Ramucirumab、Intedanib、Masitinib、Elemene、Dihydroartemisinin、WS-1442、Itraconazole、Leflunomide、Dihydroartemisinin 、Imatinib、Sorafenib、Sunitinib、Dasatinib、Pazopanib、Vandetanib、Axitinib、Regorafenib、Cabozantinib及びPonatinibからなる群より選択されるチロシンキナーゼ阻害剤を用いても、本発明の効果が得られる。すなわち、医薬組成物中のそれらチロシンキナーゼ阻害剤が長期間にわたり安定化される医薬組成物を提供することができる。さらにその医薬組成物は、チロシンキナーゼ阻害剤の持続放出性を有し、長期間にわたって網脈絡膜血管透過

性亢進モデルに対し有効であり、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、眼腫瘍、放射線網膜症 (radiation retinopathy) 、虹彩ルベオーシス、血管新生縁内障、増殖性硝子体網膜症 (PVR) 等の予防又は治療剤として有用である。さらに、その医薬組成物は、医薬品として十分な安全性を有する。

[0033] 本発明の医薬組成物において、式 (1) で表される化合物の塩は、医薬として許容される塩であれば特に制限されず、塩としては無機酸との塩、有機酸との塩、四級アンモニウム塩、ハロゲンイオンとの塩、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、金属塩、有機アミンとの塩等が挙げられる。無機酸との塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩としては、酢酸、シュウ酸、マル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、アラニン、乳酸、馬尿酸、1, 2-エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、没食子酸、パモ酸、ポリガラクツロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸ラウリル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等との塩が挙げられる。四級アンモニウム塩としては、臭化メチル、ヨウ化メチル等との塩が挙げられる。ハロゲンイオンとの塩としては、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン等との塩が挙げられ、アルカリ金属との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩が挙げられ、アルカリ土類金属との塩としては、カルシウム、マグネシウム等との塩が挙げられ、金属塩としては、鉄、亜鉛等との塩が挙げられる。有機アミンとの塩としては、トリエチレンジアミン、2-アミノエタノール、2, 2-イミノビス (エタノール) 、1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-2-D-ソルビトール、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1, 3-プロパンジオール、プロカイン、N, N-ビス (フェニルメ

チル) - 1, 2-エタンジアミン等との塩が挙げられる。

[0034] 本発明の医薬組成物において、式(1)で表される化合物又はその塩の濃度は、所望の薬効を奏するのに十分な量であれば特に制限されないが、0.01~20% (w/v) が好ましく、0.1~15% (w/v) がより好ましく、0.5~12% (w/v) がさらに好ましく、1~10% (w/v) がさらにより好ましく、1~8% (w/v) が特に好ましく、1% (w/v)、1.5% (w/v)、2% (w/v)、2.5% (w/v)、3% (w/v)、3.5% (w/v)、4% (w/v)、5% (w/v)、6% (w/v)、7% (w/v) または8% (w/v) が最も好ましい。

[0035] 本発明の医薬組成物に含有される、ポリエチレングリコール (PEG) は、エチレングリコールが重合したポリエーテルであり、化学式  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$  で表され、nは重合数である。ポリエチレングリコール (PEG) は、市販されているものか、当該技術分野における通常の方法に従って製造されるものを用いることができる。

[0036] 本発明の医薬組成物において、ポリエチレングリコールの平均分子量は、100~2000が好ましく、100~1000がより好ましく、100~800がさらに好ましく、200~600がもっと好ましく、400~600がさらにより好ましく、400及び600が特に好ましく、400が最も好ましい。ポリエチレングリコールの具体例として、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG800等が挙げられる。

[0037] 本発明の医薬組成物において、ポリエチレングリコールの含有量は、70~99.99% (w/w) が好ましく、80~99.9% (w/w) がより好ましく、90~99.5% (w/w) がさらに好ましく、92~99.3% (w/w) が特に好ましく、93~99% (w/w) が最も好ましい。

[0038] 本発明の医薬組成物には、必要に応じて添加剤を用いることができ、添加剤としては、界面活性剤、緩衝化剤、等張化剤、安定化剤、防腐剤、抗酸化剤、高分子量重合体等を加えることができる。

[0039] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な界面活性剤、例えばカチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤を配合することができる。アニオン性界面活性剤の例としては、リン脂質等が挙げられ、リン脂質としてはレシチン等が挙げられる。カチオン性界面活性剤の例としては、アルキルアミン塩、アルキルアミンポリオキシエチレン付加物、脂肪酸トリエタノールアミンモノエステル塩、アシルアミノエチルジエチルアミン塩、脂肪酸ポリアミン縮合物、アルキルトリメチルアンモニウム塩、ジアルキルジメチルアンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アシルアミノアルキル型アンモニウム塩、アシルアミノアルキルピリジニウム塩、ジアシロキシエチルアンモニウム塩、アルキルイミダゾリン、1-アシルアミノエチル-2-アルキルイミダゾリン、1-ヒドロキシルエチル-2-アルキルイミダゾリン等が挙げられる。アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩としては、ベンザルコニウム塩化物、セタルコニウム塩化物等が挙げられる。非イオン性界面活性剤の例としては、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル、ビタミンE TPGS等が挙げられる。

[0040] ポリオキシエチレン脂肪酸エステルとしては、ステアリン酸ポリオキシル40等が挙げられる。

[0041] ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリソルベート40、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレート、ポリソルベート65等が挙げられる。

[0042] ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、酸化エチレンの重合数の異なる種々のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を用いることができ、酸化エチレンの重合数は10～100が好ましく、20～80がより好ましく、40～70が特に好ましく、60が最も好ましい。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ

油の具体例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等が挙げられる。

[0043] ポリオキシエチレンヒマシ油としては、酸化エチレンの重合数の異なる種々のポリオキシエチレンヒマシ油を用いることができ、酸化エチレンの重合数は5～100が好ましく、20～50がより好ましく、30～40が特に好ましく、35が最も好ましい。ポリオキシエチレンヒマシ油の具体例としては、ポリオキシル5ヒマシ油、ポリオキシル9ヒマシ油、ポリオキシル15ヒマシ油、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリオキシル40ヒマシ油等が挙げられる。

[0044] ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールとしては、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、ポリオキシエチレン(42)ポリオキシプロピレン(67)グリコール、ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール等が挙げられる。

[0045] ショ糖脂肪酸エステルとしては、ステアリン酸ポリオキシル40等が挙げられる。

[0046] ビタミンE TPGSは、トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸エステルともいう。

[0047] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な緩衝剤を配合することができる。緩衝剤の例としては、リン酸又はその塩、ホウ酸又はその塩、クエン酸又はその塩、酢酸又はその塩、炭酸又はその塩、酒石酸又はその塩、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、トロメタモール等が挙げられる。リン酸塩としては、リン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム等が挙げられ、ホウ酸塩としては、ホウ砂、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム等が挙げられ、クエン酸塩としては、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナ

トリウム等が挙げられ、酢酸塩としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられ、炭酸塩としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、酒石酸塩としては、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム等が挙げられる。

[0048] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な等張化剤を適宜配合することができる。等張化剤の例としては、イオン性等張化剤や非イオン性等張化剤等が挙げられる。イオン性等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等が挙げられ、非イオン性等張化剤としてはグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール等が挙げられる。

[0049] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な安定化剤を適宜配合することができる。安定化剤の例としては、エデト酸、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

[0050] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な防腐剤を適宜配合することができる。防腐剤の例としては、ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウム臭化物、ベンゼトニウム塩化物、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられる。

[0051] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な抗酸化剤を適宜配合することができる。抗酸化剤の例としては、アスコルビン酸、トコフェノール、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エリソルビン酸ナトリウム、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム等が挙げられる。

[0052] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な高分子量重合体を適宜配合することができる。高分子量重合体の例としては、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロ

ース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

[0053] 本発明の医薬組成物に添加剤を配合する場合の添加剤の濃度は、添加剤の種類などにより適宜調整することができるが、その総量としては0.0001～20% (w/v) が好ましく、0.001～10% (w/v) がより好ましく、0.01～8% (w/v) がさらに好ましく、0.1～5% (w/v) が特に好ましく、1～3% (w/v) が最も好ましい。

[0054] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な溶媒を適宜配合することができる。溶媒の例としては、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド、エタノール等が挙げられる。

[0055] 本発明の医薬組成物に溶媒を配合する場合の溶媒の濃度は、溶媒の種類などにより適宜調整することができるが、その総量としては0.1～30% (w/v) が好ましく、1～20% (w/v) がより好ましく、1.5～15% (w/v) がさらに好ましく、2～10% (w/v) が特に好ましく、3～7% (w/v) が最も好ましい。

[0056] 本発明の医薬組成物において、実質的に、式(1)で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールのみを含有する医薬組成物が好ましい。この場合、式(1)で表される化合物又はその塩の濃度は、0.01～20% (w/v) が好ましく、0.1～15% (w/v) がより好ましく、0.5～12% (w/v) がさらに好ましく、1～10% (w/v) がさらにより好ましく、1～8% (w/v) が特に好ましく、1% (w/v)、1.5% (w/v)、2% (w/v)、2.5% (w/v)、3% (w/v)、3.5% (w/v)、4% (w/v)、5% (w/v)、6% (w/v)、7% (w/v) または8% (w/v) が最も好ましい。

[0057] 本発明の医薬組成物は、経口でも、非経口でも投与することができる。本発明の医薬組成物の剤形は、医薬品として使用可能なものであれば特に制限されない。剤形としては、例えば、経口剤であれば、液剤、懸濁剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤が挙げられ、非経口剤であれば、注射剤、輸液、点鼻剤、点耳剤、点眼剤等が挙げられる。好ましくは、眼科用注射剤、点眼剤が挙げられ、より好ましくは眼科用注射剤が挙げられ、最も好ましくは硝子体内投与用注射剤が挙げられる。これらは当該技術分野における通常の方法に従って製造することができる。

[0058] 本発明の医薬組成物は、その剤型に応じて適宜投与することができる。例えば眼科用注射剤の場合は、硝子体内、後強膜近傍、眼窩周囲、強膜と結膜の間に投与することができる。例えば、眼科用注射剤を硝子体内に投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分な量であれば投与量に特に制限はないが、1回につき、1～100 μLが好ましく、5～50 μLがより好ましく、10～30 μLがさらに好ましく、10 μL、20 μLまたは30 μLが最も好ましい。本化合物の投与量では、0.001～30 mg/eyeが好ましく、0.01～10 mg/eyeがより好ましく、0.1～5 mg/eyeがさらに好ましく、0.2～1.6 mg/eyeが特に好ましく、0.2 mg/eye、0.3 mg/eye、0.4 mg/eye、0.5 mg/eye、0.6 mg/eye、0.7 mg/eye、0.8 mg/eye、1 mg/eye、1.2 mg/eye、1.4 mg/eyeまたは1.6 mg/eyeが最も好ましい。

[0059] 本発明の医薬組成物を硝子体内に連続して投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分であれば投与間隔に特に制限はないが、1週間に1回～3年に1回の間隔で投与されるのが好ましく、1週間に1回、2週間に1回、1カ月に1回、2カ月に1回、3カ月に1回、4カ月に1回、5カ月に1回、6カ月に1回、1年に1回、2年に1回又は3年に1回の間隔で投与されるのがより好ましく、2カ月に1回、3カ月に1回、4カ月に1回、5カ月に1回又は6カ月に1回の間隔で投与されるのが最も好ましい。また、投与間隔

は適宜変更することができる。

[0060] 本発明の組成物は医薬として有用であり、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、眼腫瘍、放射線網膜症 (radiation retinopathy) 、虹彩ルベオーシス、血管新生縁内障、増殖性硝子体網膜症 (PVR) 等の予防又は治療剤として用いることができる。

[0061] 以下に製剤例及び試験結果を示すが、これらは本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0062] 製剤例

以下に本化合物を用いた代表的な製剤例を示す。なお、下記製剤例において各成分の配合量は組成物 100 mL 中の含量である。

[0063] 製剤例 1

本化合物	0. 01～20 g
PEG 400	適量

[0064] 製剤例 2

本化合物	0. 01～20 g
ジメチルスルホキシド	0. 1～30 g
PEG 400	適量

[0065] 製剤例 3

本化合物	0. 01～20 g
ポリソルベート 20	0. 0001～20 g
PEG 400	適量

[0066] 製剤例 4

本化合物	0. 01～20 g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	0. 0001～20 g
PEG 400	適量

[0067] 製剤例 5

本化合物	0.01~20g
ポリオキシル35ヒマシ油	0.0001~20g
PEG400	適量

[0068] なお、前記製剤例1～5における本化合物、ポリエチレングリコール、添加剤、溶媒の種類や配合量を適宜調整し所望の組成物を得ることができる。

### [0069] 1. 安定性評価試験 (1)

本発明の医薬組成物の安定性を検討した。

## 〔0070〕 1-1. 被験製剤の調製

[0071] 実施例1の調製方法と同様の方法にて、表1に示す実施例2～4の製剤を調製した。ポリエチレングリコールは、ナカライトスク株式会社のものを使用した。

[0072] 1 - 2. 試験方法

被験製剤を3 mL ガラスバイアル (Wheaton) に0.4 mL 充填し、40°C 及び 60°C で、それぞれ 3 カ月及び 4 週間まで保存したときの、2-[2-[2-[ (ヒドロキシアセチル) アミノ] -4-ピリジニル] メチル] チオ] -N-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] -3-ピリジンカルボキサミドの含有量を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて定量し、その残存率 (%) を算出した。

### [0073] 1 - 3. 試験結果及び考察

試験結果を表1に示す。

〔0074〕

[表1]

		実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4
化合物 A		0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
ポリエチレングリコール400		適量	—	—	—
ポリエチレングリコール200		—	適量	—	—
ポリエチレングリコール300		—	—	適量	—
ポリエチレングリコール600		—	—	—	適量
全量		10mL	10mL	10mL	10mL
残存率(%)	60°C	2週	98.7	96.7	98.2
		4週	93.2	85.8	90.2
	40°C	1ヶ月	98.4	97.8	98.8
		2ヶ月	99.6	96.9	98.5
		3ヶ月	100.2	96.2	95.9
					97.6

[0075] 表1から明らかなように、実施例1～4の製剤は、40°Cで3ヶ月及び60°Cで4週間高い残存率を維持した。特に、ポリエチレングリコール400又はポリエチレングリコール600を用いた場合に高い残存率を示した。以上から、本発明の組成物は、優れた安定性を有することが確認された。

## [0076] 2. 安定性評価試験 (2)

本発明の医薬組成物の安定性を検討した。

### [0077] 2-1. 被験製剤の調製

化合物A 0.6g及び1.2gに、ポリエチレングリコール400（日油株式会社）を適量加えて全量を240mLとして攪拌溶解し、実施例5及び6の製剤を調製した。

### [0078] 2-2. 試験方法

被験製剤を3mLガラスバイアル（Wheaton）に2mL充填し、25°Cで、それぞれ3ヵ月まで保存したときの、2-[2-[2-[（ヒドロキシアセチル）アミノ]-4-ピリジニル]メチル]チオ]-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジンカルボキサミドの含有量を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて定量し、その残存率(%)を算出した。

### [0079] 2-3. 試験結果及び考察

試験結果を表2に示す。

[0080] [表2]

	実施例 5	実施例 6
化合物A	0.6g	12g
ポリエチレングリコール400	適量	適量
全量	240mL	240mL
残存率(%)	25°C, 3ヶ月	93.7
		98.3

[0081] 表2から明らかなように、実施例5及び6の製剤は、25°Cで3ヶ月高い残存率を維持した。以上から、本発明の組成物は、優れた安定性を有することが確認された。

[0082] 3. 安定性評価試験 (3)

ジメチルスルホキシドや非イオン性界面活性剤を含有する本発明の組成物の安定性を検討した。

[0083] 3-1. 被験製剤の調製

表3に示す実施例7は、化合物A 0.75gに、ジメチルスルホキシド1.50gとポリエチレングリコール400 32.11gを加え、攪拌溶解した。また、実施例1の調製方法と同様の方法にて、表3に示す実施例8および9の製剤を調製した。ポリエチレングリコール400は日油株式会社、ジメチルスルホキシドはナカライトスク株式会社、ポリソルベート20は日光ケミカルズ株式会社、ポリオキシル35ヒマシ油はBASFのものを使用した。

[0084] 3-2. 試験方法

被験製剤を2mLガラスバイアル（塩谷硝子株式会社）に0.4mL充填し、60°Cで4週まで保存したときの、2-[2-[2-[（ヒドロキシアセチル）アミノ]-4-ピリジニル]メチル]チオ]-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジンカルボキサミドの含有量を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて定量し、その残存率(%)を算出した。

[0085] 3-3. 試験結果及び考察

試験結果を表3に示す。

[0086] [表3]

		実施例 7	実施例 8	実施例 9
化合物A	0.75g	0.38g	0.37g	
ジメチルスルホキシド	1.50g	—	—	
ポリソルベート20	—	0.75g	—	
ポリオキシル35ヒマシ油	—	—	0.75g	
ポリエチレングリコール400	32.11g	適量	適量	
全量	約30mL	15mL	15mL	
残存率(%)	60°C, 4週	84.7	75.9	75.3

[0087] 表3から明らかなように、実施例7～9の製剤は、60°Cで4週間高い残存率を維持した。以上から、本発明の組成物は、ジメチルスルホキシドや非イオン性界面活性剤を添加しても、優れた安定性を有することが確認された。

#### [0088] 4. 動態試験

本発明の組成物の硝子体内投与後の動態を検討した。

##### [0089] 4-1. 被験製剤の調製

化合物A100.5mgに、ポリエチレングリコール400（ナカライトスク株式会社）を1.8mL加えて攪拌し、溶解を確認した後、ポリエチレングリコール400を適量加えて全量を2.0mLとし、実施例10の製剤を調製した。

[0090] 化合物A50.4mgに、ポリエチレングリコール400（ナカライトスク株式会社）を1.8mL加えて攪拌し、溶解を確認した後、ポリエチレングリコール400を適量加えて全量を2.0mLとし、実施例11の製剤を調製した。

[0091] 濃グリセリン（花王株式会社）2.5g、ポリソルベート80（三洋化成工業株式会社）1.0g、リン酸水素ナトリウム水和物（太平化学産業株式会社）12g、リン酸二水素ナトリウム（太平化学産業株式会社）1.2g、ヒプロメロース（信越化学工業株式会社）0.005gに注射用水（大塚製薬株式会社）約400mLを加え、攪拌溶解した。更に注射用水を加え500mLとしたものを懸濁液基剤とした。本化合物A75.3mgに、懸濁

液基剤を 5. 0 mL 加えて攪拌懸濁し、比較例 1 の製剤を調製した。

[0092] 4-2. 試験方法

被験製剤を日本白色種ウサギの眼の硝子体に注入した。このとき注入した溶液は周囲媒体に対して塊を形成した。注入の 4、8、12 又は 28 週後にウサギを標準的手順に従い安樂死させた。

[0093] 眼球を摘出した後、硝子体を分離し、ジルコニアビーズ 2 個 (5 mm) が入った 50 mL チューブ (風袋既知) の中に入れた。チューブの重量を測定後、メタノールを入れて Shake Master Auto にて組織をホモジナイズ (1, 100 rpm、10 分間) した。遠心 (3, 000 rpm、室温、10 分間) 分離後、上清を硝子体マトリックス試料とした。調製した硝子体マトリックス試料は使用まで超低温冷凍庫で冷凍保存 (設定温度: -80°C) した。

[0094] 硝子体を採取したあと、網膜表面を生理食塩液で洗浄した。視神経乳頭付近の網脈絡膜を採取し、10 mg/mL フッ化ナトリウム含有 2% ギ酸 0.5 mL およびジルコニアビーズ 2 個 (3 mm) が入った 2 mL チューブ (風袋既知) に入れた。網脈絡膜の入ったチューブの重量を測定した。 Shake Master Auto にてホモジナイズ (1, 100 rpm、10 分間) 後、メタノール 0.5 mL を加えて攪拌した。遠心 (11, 000 rpm、4°C、10 分間) し、上清を網膜脈絡膜マトリックス試料とした。使用まで超低温冷凍庫で冷凍保存 (設定温度: -80°C) した。

[0095] 硝子体内及びフッ化ナトリウムで分解防止処理した網膜脈絡膜組織中の化合物 A の含量を内部標準を用いて高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計 (HPLC/MS/MS) で決定した。硝子体内に観察された塊は硝子体部分に含まれた状態で分析した。

[0096] なお、各時間点で、それぞれのウサギの眼から得られた化合物 A の残存率または濃度をそれぞれ加え、分析した眼の全数で割って化合物 A の平均残存率または濃度を計算した。この実験では、各時間点で 2 匹のウサギの眼の平均 (各時間点で 3 または 4 個の眼) を各時間点で表した。

[0097] 硝子体中の化合物Aの残存率は、化合物Aの濃度を測定後、濃度値に硝子体重量を乗じ、化合物Aの投与量で割ることによって計算した。この測定値は、投与後組織採取時間における塊を含んだ硝子体中の化合物Aの残存量を示している。

[0098] 網膜脈絡膜中の濃度は、測定した化合物Aの量を算出した後、これに分析に用いた網膜脈絡膜の量で割ることによって計算した。この測定値は、硝子体組織から網膜脈絡膜に送達された化合物Aの濃度を示している。

[0099] 4-3. 試験結果及び考察

注入4週後、8週後、12週後および28週後の硝子体内に存在する化合物Aの残存率(%)及び注入4週後の網膜脈絡膜中の化合物Aの濃度(μg/g)を表4に示す。

[0100] [表4]

		実施例10	実施例11	比較例1
化合物A		100.5mg	50.4mg	7.53g (換算値)
ポリエチレングリコール400	適量	適量	—	
濃グリセリン	—	—	2.5g	
リン酸水素ナトリウム水和物	—	—	12g	
リン酸二水素ナトリウム	—	—	1.2g	
ポリソルベート80	—	—	1.0g	
ヒプロメロース	—	—	0.005g	
注射用水	—	—	適量	
全量	2.0mL	2.0mL	500mL	
硝子体投与量	20μL (1.0mg/eye)	20μL (0.5mg/eye)	50μL (0.75mg/eye)	
化合物A 硝子体内残存率 (%)	4週	73.3	71.9	15.8
	8週	54.9	54.1	—
	12週	56.0	—	8.8
	28週	—	22.2	—
化合物A 網膜脈絡膜濃度 (μg/g)	4週	1.45	0.716	0.102

[0101] 表4から明らかなように、実施例10及び11の製剤は、比較例1の製剤に比べ十分に高い硝子体内残存率及び網膜脈絡膜濃度を示した。以上から、本発明の組成物は、硝子体内に投与された時に優れた持続放出性を有するこ

とが確認された。

[0102] 5. 薬理試験

VEGF誘発ウサギ網膜血管透過性亢進モデルを用いて、化合物Aのポリエチレングリコール400製剤の有用性を評価した。なおVEGFは、硝子体内投与により網脈絡膜の血管透過性を亢進させることが報告 (Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54(1):503-11.) されており、網膜／脈絡膜血管異常を伴う病態（例えば、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、滲出型加齢黄斑変性など）の作製に汎用されている。

[0103] 5-1. 被験製剤の調製

本化合物A 1.5 g に、ポリエチレングリコール400（日油株式会社）を12 mL加えて攪拌し、溶解を確認した後、ポリエチレングリコール400を適量加えて全量を15 mLとした。

[0104] 5-2. 試験方法

(薬物投与方法)

ウサギに5%ケタミン注射液および2%キシラジン注射液の混合液（7:1）1 mL/kgを筋肉内投与して全身麻酔し、0.5%トロピカミド-0.5%塩酸フェニレフリン点眼液を点眼して散瞳させた。その後、水晶体ならびに網膜を傷つけないよう27G針を用いて、硝子体内に化合物A溶液を5 μL注入（=0.5 mg/eye）した。なお、基剤投与群のウサギには、ポリエチレングリコール400を同様に投与した。

[0105] (VEGF誘発ウサギ網膜血管透過性亢進モデル作製方法)

薬物投与の2か月後、ウサギに5%ケタミン注射液および2%キシラジン注射液の混合液（7:1）1 mL/kgを筋肉内投与して全身麻酔し、0.5%トロピカミド-0.5%塩酸フェニレフリン点眼液を点眼して散瞳させた。その後、水晶体ならびに網膜を傷つけないよう27G針を用いて、硝子体内にVEGF（50 μg/mL）を10 μL注入した。正常群のウサギにはVEGFの代わりにPBS（リン酸緩衝液）を同様に投与した。

[0106] (評価方法)

VEGF 投与の 2 日後、ウサギに 10% フルオレセイン溶液を 0.1 mL / kg 静脈内投与した。フルオレセイン投与 2 時間後、フルオロフォトメトリーにより硝子体中のフルオレセイン濃度を測定し、これを網膜血管透過性の指標とした。

[0107] その後、式 1 に従い、VEGF が引き起こす網膜血管透過性亢進に対する、投与薬物の抑制率 (%) を算出した。結果を表 5 に示す。なお、各群の例数は 8 であり、その平均値を抑制率算出に用いた。

[0108] [式 1] 網膜血管透過性抑制率 (%) =  $(A_Y - A_Z) / (A_Y - A_X) \times 100$

$A_X$  : 基剤 (= ポリエチレングリコール 400) 投与 + PBS 投与群の硝子体中フルオレセイン濃度

$A_Y$  : 基剤 (= ポリエチレングリコール 400) 投与 + VEGF 投与群の硝子体中フルオレセイン濃度

$A_Z$  : 化合物 A 投与 + VEGF 投与群の硝子体中フルオレセイン濃度

[0109] [表 5]

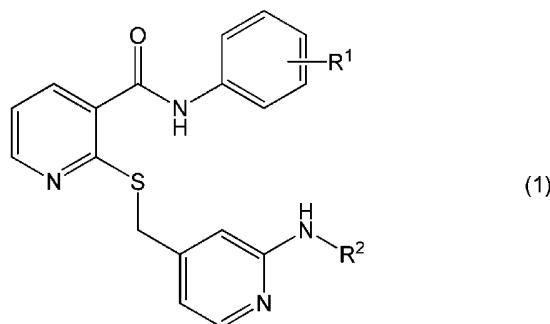
被験物質	抑制率(%)
化合物 A 0.5mg/eye	95.3

[0110] 以上の結果から、化合物 A のポリエチレングリコール 400 製剤は、硝子体内投与の 2 か月後においても VEGF 誘発の網膜血管透過性亢進に対して優れた抑制効果を有することが確認された。本発明の組成物は、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、滲出型加齢黄斑変性などの網膜／脈絡膜血管異常が関与する後眼部疾患に対して長期間持続的に顕著な効果を有することが示された。

## 請求の範囲

[請求項1] 式(1) :

[化3]



[式中、

$R^1$ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又は1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し、；

$R^2$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基又は1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換された $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基を示す]

で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールを含有する医薬組成物。

[請求項2] 式(1)において、

$R^1$ が $C_{1-6}$ アルコキシ基又は1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し、；

$R^2$ が $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基又は1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換された $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基を示す、請求項1記載の医薬組成物。

[請求項3] 式(1)において、

$R^1$ が1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し、；

$R^2$  が 1 個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換された  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基を示す、請求項 1 記載の医薬組成物。

[請求項4] 式 (1) で表される化合物が、 $2 - [ [ 2 - [ ( \text{ヒドロキシアセチル) アミノ} ] - 4 - \text{ピリジニル} ] \text{メチル} ] \text{チオ} ] - N - [ 4 - ( \text{トリフルオロメトキシ} ) \text{フェニル} ] - 3 - \text{ピリジンカルボキサミド}$  である、請求項 1 記載の医薬組成物。

[請求項5] ポリエチレングリコールの平均分子量が 100 から 2000 の範囲内である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項6] ポリエチレングリコールの平均分子量が 200 から 600 の範囲内である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項7] ポリエチレングリコールが PEG 400 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項8] 前記医薬組成物中、ポリエチレングリコールの含有量が、70 ~ 99.99% (w/w) である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項9] 式 (1) で表される化合物又はその塩の含有量が、0.01 ~ 20% (w/v) である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項10] 眼疾患を予防又は治療するための請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項11] 眼疾患が加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、眼腫瘍、放射線網膜症 (radiation retinopathy) 、虹彩ルベオーシス、血管新生縁内障又は増殖性硝子体網膜症 (PVR) である、請求項 10 記載の医薬組成物。

[請求項12] 硝子体内投与用である、請求項 10 又は 11 に記載の医薬組成物。

[請求項13] 1 回につき、1 ~ 100  $\mu L$  投与される、請求項 12 記載の医薬組成物。

成物。

[請求項14] 1週間に1回～3年に1回の間隔で投与される、請求項12又は13に記載の医薬組成物。

[請求項15] 式(1)で表される化合物又はその塩をポリエチレングリコールに溶解させることによる式(1)で表される化合物又はその塩を安定化する方法。

[請求項16] 式(1)で表される化合物が、2-[2-[2-[2-(ヒドロキシアセチル)アミノ]-4-ピリジニル]メチル]チオ]-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジンカルボキサミドである、請求項15記載の方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/074698

### A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/444(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61P3/10 (2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

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)

A61K31/444, A61K9/08, A61K47/34, A61P3/10, A61P27/02, A61P27/06, A61P35/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

### C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2006-96739 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 April 2006 (13.04.2006), claims; paragraphs [0001], [0118], [0125]; table 1; Pharmacological Tests & US 2007/0149574 A1 & EP 1717229 A1 & WO 2005/085201 A1 & KR 10-2006-0135818 A & CN 1918127 A	1-16
Y	JP 59-101478 A (Sunstar Inc.), 12 June 1984 (12.06.1984), claims; page 1, right column, line 12 to page 2, upper left column, line 8; experimental examples; examples (Family: none)	1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
--	--

Date of the actual completion of the international search  
 30 October, 2014 (30.10.14)

Date of mailing of the international search report  
 11 November, 2014 (11.11.14)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2014/074698

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2013-518130 A (Eagle Pharmaceuticals, Inc.), 20 May 2013 (20.05.2013), claims; paragraph [0004]; examples & US 2011/0184036 A1 & EP 2528602 A1 & WO 2011/094565 A1	1-16
Y	JP 58-219108 A (Beecham Group PLC), 20 December 1983 (20.12.1983), claims; page 2, upper left column, lines 1 to 10; examples & US 4524075 A1 & EP 95897 A2	1-16
Y	JP 9-110698 A (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 April 1997 (28.04.1997), claims; paragraph [0001]; examples (Family: none)	1-16
Y	JP 2011-504934 A (Merial Ltd.), 17 February 2011 (17.02.2011), claims; paragraph [0019]; examples & US 2009/0163575 A1 & EP 2222168 A1 & WO 2009/070687 A1	1-16

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K31/444(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K31/444, A61K9/08, A61K47/34, A61P3/10, A61P27/02, A61P27/06, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2014年
日本国実用新案登録公報	1996-2014年
日本国登録実用新案公報	1994-2014年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2006-96739 A (参天製薬株式会社) 2006.04.13, 【特許請求の範囲】 , 【0001】 , 【0118】 , 【0125】 , 【表1】 , [薬理試験] & US 2007/0149574 A1 & EP 1717229 A1 & WO 2005/085201 A1 & KR 10-2006-0135818 A & CN 1918127 A	1-16
Y	JP 59-101478 A (サンスター株式会社) 1984.06.12, 特許請求の範囲, 第1頁右欄12行-第2頁左欄8行, 実験例および実施例 (ファミリーなし)	1-16

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 30.10.2014	国際調査報告の発送日 11.11.2014
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 石井 裕美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 4C 5574

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求項の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	JP 2013-518130 A (イーグル・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド) 2013. 05. 20, 【特許請求の範囲】 , 【0004】 , 【実施例】 & US 2011/0184036 A1 & EP 2528602 A1 & WO 2011/094565 A1	1-16
Y	JP 58-219108 A (ビーチヤム・グループ・ピーエルシー) 1983. 12. 20, 特許請求の範囲, 第 2 頁左上欄 1-10 行, 実施例 & US 4524075 A1 & EP 95897 A2	1-16
Y	JP 9-110698 A (大鵬薬品工業株式会社) 1997. 04. 28, 【特許請求の範囲】 , 【0001】 , 【実施例】 (ファミリーなし)	1-16
Y	JP 2011-504934 A (メリアル リミテッド) 2011. 02. 17, 【特許請求の範囲】 , 【0019】 , 【実施例】 & US 2009/0163575 A1 & EP 2222168 A1 & WO 2009/070687 A1	1-16

(19)



(11)

EP 3 047 850 A1

(12)

**EUROPEAN PATENT APPLICATION**

published in accordance with Art. 153(4) EPC

(43) Date of publication:

27.07.2016 Bulletin 2016/30

(21) Application number: 14845745.0

(22) Date of filing: 18.09.2014

(51) Int Cl.:

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

(86) International application number:

PCT/JP2014/074698

(87) International publication number:

WO 2015/041294 (26.03.2015 Gazette 2015/12)

(84) Designated Contracting States:

AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB  
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO  
PL PT RO RS SE SI SK SM TR

Designated Extension States:

BA ME

(30) Priority: 20.09.2013 JP 2013195329

(71) Applicant: Santen Pharmaceutical Co., Ltd

Osaka-shi  
Osaka 533-8651 (JP)

(72) Inventors:

• MURAI, Kenji

Ikoma-shi

Nara 630-0101 (JP)

• YAMADA, Kazuhito

Ikoma-shi

Nara 630-0101 (JP)

(74) Representative: Müller-Boré & Partner

Patentanwälte PartG mbB

Friedenheimer Brücke 21

80639 München (DE)

**(54) POLYETHYLENE GLYCOL-CONTAINING COMPOSITION**

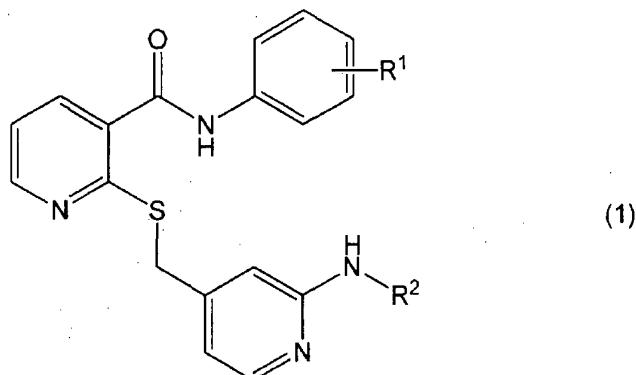
(57) The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a compound represented by the formula (1) or a salt thereof and polyethylene glycol.

EP 3 047 850 A1

**Description****TECHNICAL FIELD**

5 [0001] The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a compound represented by the formula (1):

[Formula 1]



[wherein

25 R<sup>1</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxyl group, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>1-6</sub> alkyl group substituted by one or more halogen atoms, a C<sub>1-6</sub> alkoxy group or a C<sub>1-6</sub> alkoxy group substituted by one or more halogen atoms; and

30 R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl group or a C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl group substituted by one or more hydroxyl groups]

or a salt thereof and polyethylene glycol, and a method for stabilizing said compound or a salt thereof.

**BACKGROUND ART**

35 [0002] It has been disclosed in Patent Document 1 that the compound represented by the formula (1) shows a cell proliferation inhibiting action in the test system using a VEGF-induced HUVEC proliferation reaction evaluating system, shows a tumor proliferation inhibiting action in the test system using a tumor-bearing mouse model, shows a feet swollen inhibiting action in the test system using a rat adjuvant arthritis model, and shows a choroidal neovascular inhibiting action in the test system using a rat choroidal neovascularization model. Further, the compound represented by the formula (1) is useful as a medicine from their pharmacological function, in particular, it has been disclosed that it is expected to be a prophylaxis or treatment agent of the diseases such as cancer, rheumatoid arthritis, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy and diabetic macular edema, etc.

40 [0003] Also, in Patent Document 2, there are disclosed a benzenesulfonic acid salt of 2-[[(2-[(hydroxyacetyl)amino]-4-pyridinyl)methyl]thio]-N-[4-(trifluoromethoxy)-phenyl]-3-pyridinecarboxamide, which is one of the compound represented by the formula (1), crystal thereof, crystal polymorphism thereof and processes for producing these. In addition, it has also been disclosed that a benzenesulfonic acid salt of 2-[[[2-[(hydroxyacetyl)amino]-4-pyridinyl)methyl] thio] -N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl] -3-pyridinecarboxamide is excellent in storage stability, and no deposition of minerals is recognized in the stomach even when repeated oral administration is carried out.

45 [0004] On the other hand, in Patent Documents 3 to 5, there are disclosed a composition for ophthalmology containing N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-yl)phenyl]-N'-(2-fluoro-5-methylphenyl)urea which is a compound inhibiting receptor tyrosine kinase and polyethylene glycol.

50 [0005] Further, in Patent Document 6, a composition for ophthalmology containing rapamycin and polyethylene glycol has been disclosed.

55 [0006] However, in Patent Documents 1 to 6, a pharmaceutical composition containing a compound represented by the formula (1) or a salt thereof and polyethylene glycol is not disclosed, and it is never disclosed that the polyethylene glycol improves stability of the pharmacologically active compound in the pharmaceutical composition.

## PRIOR ART DOCUMENTS

## PATENT DOCUMENTS

## 5 [0007]

Patent Document 1: US Patent Application Publication No. 2007/0149574A  
 Patent Document 2: US Patent Application Publication No. 2012/0116088A  
 Patent Document 3: WO 2007/076358A  
 10 Patent Document 4: WO2009/014510A  
 Patent Document 5: WO2010/101971A  
 Patent Document 6: US Patent No. 8,367,097

## SUMMARY OF INVENTION

15

## TECHNICAL PROBLEM

[0008] The present inventors have found that, in the development stage of a pharmaceutical composition containing the compound represented by the above-mentioned formula (1) or a salt thereof (in the following, it is also referred to as "the present compound"), stability of the present compound is remarkably lowered in a pharmaceutical composition in which the present compound is being dissolved.

[0009] An object of the present invention is to provide a pharmaceutical composition in which the pharmaceutical composition contains the present compound, the present compound in the pharmaceutical composition is stable, and the pharmaceutical composition sustains release of the present compound.

25

## SOLUTION TO PROBLEM

[0010] The present inventors have intensively studied about the solvent (for example, polyethylene glycol, dimethylsulfoxide, N-methylpyrrolidone, N,N-dimethylacetamide) to dissolve the present compound to solve the above-mentioned problems, and as a result, they have found that the present compound in a pharmaceutical composition has high residual ratio under long term storage wherein polyethylene glycol is used for. The present invention has been accomplished.

[0011] That is, the present invention relates to the following.

(1) A pharmaceutical composition comprising a compound represented by the above-mentioned formula (1) or a salt thereof and polyethylene glycol.

(2) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned (1), wherein, in the above-mentioned formula (1),

R<sup>1</sup> represents a C<sub>1-6</sub> alkoxy group or a C<sub>1-6</sub> alkoxy group substituted by one or more halogen atoms; and

R<sup>2</sup> represents a C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl group or a C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl group substituted by one or more hydroxyl groups.

(3) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned (1), wherein, in the above-mentioned formula (1),

R<sup>1</sup> represents a C<sub>1-6</sub> alkoxy group substituted by one or more halogen atoms; and

R<sup>2</sup> represents a C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl group substituted by one or more hydroxyl groups.

(4) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned (1), wherein the compound represented by the above-mentioned formula (1) is 2-[[[2-[(hydroxyacetyl)-amino]-4-pyridinyl]methyl]thio]-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3-pyridine-caboxamide.

(5) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned any one of (1) to (4), wherein an average molecular weight of the polyethylene glycol is within the range of 100 to 2,000.

(6) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned any one of (1) to (4), wherein an average molecular weight of the polyethylene glycol is within the range of 200 to 600.

(7) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned any one of (1) to (4), wherein the polyethylene glycol is PEG 400.

(8) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned any one of (1) to (7), wherein the amount of the polyethylene glycol in the pharmaceutical composition is 70 to 99.99% (w/w).

(9) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned any one of (1) to (8), wherein the amount

of the compound represented by the above-mentioned formula (1) or a salt thereof is 0.01 to 20% (w/v).

(10) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned any one of (1) to (9), wherein it is used for prophylaxis or treatment of an eye disease.

(11) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned (10), wherein the eye disease is age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, retinal vein occlusion, retinal artery occlusion, polypoidal choroidal vasculopathy, retinal angiomatic proliferation, myopic choroidal neovascularization, diabetic macular edema, ocular tumor, radiation retinopathy, iris rubeosis, neovascular glaucoma or proliferative vitreoretinopathy (PVR).

(12) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned (10) or (11), wherein it is for intravitreal administration.

(13) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned (12), wherein it is administered with 1 to 100  $\mu$ L per one time.

(14) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned (12) or (13), wherein it is administered with an interval of once a week to once 3 years.

(15) A method for stabilizing the compound represented by the above-mentioned formula (1) or a salt thereof which comprises dissolving the above-mentioned formula (1) or a salt thereof in polyethylene glycol.

(16) The method described in the above-mentioned (15), wherein the compound represented by the above-mentioned formula (1) is 2-[[2-[(hydroxyacetyl)amino]-4-pyridinyl]methyl]thio]-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3-pyridinecarboxamide.

20

**[0012]** Further, the present invention relates to the following.

(17) The method described in the above-mentioned (15), wherein, in the above-mentioned formula (1),

25      R<sup>1</sup> represents a C<sub>1-6</sub> alkoxyl group or a C<sub>1-6</sub> alkoxyl group substituted by one or more halogen atoms; and  
 R<sup>2</sup> represents a C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl group or a C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl group substituted by one or more hydroxyl groups. (18) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned (15), wherein, in the above-mentioned formula (1),  
 R<sup>1</sup> represents a C<sub>1-6</sub> alkoxyl group substituted by one or more halogen atoms; and

30      R<sup>2</sup> represents a C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl group substituted by one or more hydroxyl groups.  
 (19) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned any one of (1) to (16), wherein it is for a long term preservation.  
 (20) The pharmaceutical composition described in the above-mentioned any one of (1) to (16), wherein it is for sustained release.

35

**[0013]** Incidentally, each of the constitutions of the above-mentioned (1) to (20) may be combined by optionally selecting 2 or more.

40

#### ADVANTAGEOUS EFFECTS OF INVENTION

**[0014]** According to the present invention, a pharmaceutical composition can be provided in which the present compound in the pharmaceutical composition has been stabilized for a long term. In addition, the pharmaceutical composition of the present invention sustains release of the present compound, and effective against the retinochoroidal vascular permeability promotion model for a long period of time, so that it is useful as a prophylaxis or treatment agent for age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, retinal vein occlusion, retinal artery occlusion, polypoidal choroidal vasculopathy, retinal angiomatic proliferation, myopic choroidal neovascularization, diabetic macular edema, ocular tumor, radiation retinopathy, iris rubeosis, neovascular glaucoma, proliferative vitreoretinopathy (PVR), etc. Further, the pharmaceutical composition of the present invention has sufficient safety as a medicine.

50

#### DESCRIPTION OF EMBODIMENTS

**[0015]** In the following, the present invention is explained in detail.

55

**[0016]** The pharmaceutical composition of the present invention contains the compound represented by the above-mentioned formula (1) or a salt thereof (the present compound).

**[0017]** The "halogen atom" means fluorine, chlorine, bromine or iodine.

**[0018]** The "C<sub>1-6</sub> alkyl group" represents a linear or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, and preferably a linear or branched alkyl group having 1 to 4 carbon atoms. Specific examples include a methyl group, an ethyl group,

an n-propyl group, an n-butyl group, an n-pentyl group, an n-hexyl group, an isopropyl group, an isobutyl group, a sec-butyl group, a tert-butyl group, an isopentyl group, etc.

**[0019]** The "C<sub>1-6</sub> alkoxyl group" represents a group in which the hydrogen atom(s) of the hydroxyl group(s) is/are substituted by the above-mentioned C<sub>1-6</sub> alkyl group. Specific examples include a methoxy group, an ethoxy group, an n-propoxy group, an n-butoxy group, an n-pentoxy group, an n-hexyloxy group, an isopropoxy group, an isobutoxy group, a sec-butoxy group, a tert-butoxy group, an isopentylxy group, etc.

**[0020]** The "C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl group" represents a group in which the hydrogen atom of the formyl group is substituted by the above-mentioned C<sub>1-6</sub> alkyl group. Specific examples include a methylcarbonyl group (an acetyl group), an ethylcarbonyl group, an n-propylcarbonyl group, an n-butylcarbonyl group, an n-pentylcarbonyl group, an n-hexylcarbonyl group, an isopropylcarbonyl group, an isobutylcarbonyl group, a secbutylcarbonyl group, a tert-butylcarbonyl group, an isopentylcarbonyl group, etc.

**[0021]** The terms "substituted by one or more halogen atoms" referred to in the present invention" means that the above-mentioned C<sub>1-6</sub> alkyl group is substituted by one or more and a substitutable number or less of the halogen atoms. The respective halogen atoms may be the same or different from each other, and a number of the halogen atoms is preferably the case of 2 or 3, particularly preferably the case of 3.

**[0022]** The terms "substituted by one or more hydroxyl groups" referred to in the present invention" means that the above-mentioned C<sub>1-6</sub> alkyl group is substituted by one or more and a substitutable number or less of the hydroxyl groups. A number of the hydroxyl groups is preferably the case of 1 or 2, particularly preferably the case of 1.

**[0023]** Also, the present compound in the present invention contains a derivative such as an ester, an amide, etc. Specific examples of the ester may be exemplified by an ester in which the hydroxyl group(s) in the present compound and a carboxylic acid such as acetic acid, propionic acid, isopropionic acid, butyric acid, isobutyric acid, pivalic acid, etc., are condensed. Specific examples of the amide may be exemplified by an amide in which the amino group in the present compound and a carboxylic acid such as acetic acid, propionic acid, isopropionic acid, butyric acid, isobutyric acid, pivalic acid, etc., are condensed.

**[0024]** In addition, the present compound may have a form of a hydrate or a solvate.

**[0025]** When geometric isomer, tautomer or optical isomer is present in the present compound, these isomers are also included in the scope of the present invention.

**[0026]** Further, when crystal polymorphism is present in the present compound, crystal polymorphs are also included in the scope of the present invention.

**[0027]** Preferred examples of (a) the compound represented by the formula (1) include a compound in which the respective groups in the formula (1) are the groups shown below, or a salt thereof.

(a1) R<sup>1</sup> represents a C<sub>1-6</sub> alkoxyl group or a C<sub>1-6</sub> alkoxyl group substituted by one or more halogen atoms; and/or

(a2) R<sup>2</sup> represents a C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl group or a C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl group substituted by one or more hydroxyl groups.

**[0028]** That is, the compound represented by the formula (1), a compound or a salt thereof comprising one or two or more respective combinations selected from the above-mentioned (a1) and (a2) include as a preferred example(s).

**[0029]** (b) More preferred example of the compound represented by the formula (1) includes a compound or a salt thereof in which each group in the formula (1) is a group mentioned below.

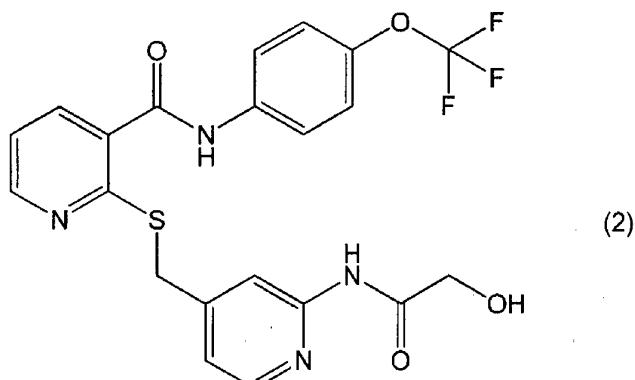
(b1) R<sup>1</sup> represents a C<sub>1-6</sub> alkoxyl group substituted by one or more halogen atoms; and/or

(b2) R<sup>2</sup> represents a C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl group substituted by one or more hydroxyl groups.

**[0030]** That is, the compound represented by the formula (1) includes a compound comprising 1 or 2 or more combinations selected from the above-mentioned (b1) and (b2) or a salt thereof as a preferred example. Also, the selected conditions may be combined with the conditions of (a).

**[0031]** Most preferred example of (c) the compound represented by the formula (1) is the compound (2-[[2-[(hydroxy-acetyl)amino]-4-pyridinyl]methyl]-thio]-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3-pyridinecarboxamide) represented by the formula (2):

[Formula 2]



or a salt thereof.

**[0031]** The compound represented by the formula (1) or a salt thereof contained in the pharmaceutical composition of the present invention can be manufactured according to the usual method in this field of the art such as the method disclosed in the specification of US Patent Application Publication No. 2007/0149574, etc.

**[0032]** In the pharmaceutical composition of the present invention, in stead of the compound represented by the formula (1), the effect of the present invention can be obtained when a tyrosine kinase inhibitor selected from the group consisting of Tafetinib, SIM-817378, ACTB-1003, Chiauranib, CT-53608, Cinnamon, chim4G8-SDIE, CEP-5214, IMC-1C11, CEP-7055, 3-[5-[2-[N-(2-Methoxyethyl)-N-methylamino]ethoxy]-1H-indol-2-yl]quinolin-2(1H)-one, hF4-3C5, ZK-CDK, IMC-EB10, LS-104, CYC-116, OSI-930, PF-337210, JNJ-26483327, SSR-106462, R-1530, PRS-050, TG-02, SC-71710, SB-1578, AMG-191, AMG-820, Sulfatinib, Lucitanib hydrochloride, JNJ-28312141, Ilorasertib, PLX-5622, ARRY-382, TAS-115, Tanibirumab, Henatinib, LY-2457546, PLX-7486, FPA-008, NVP-AEE-788, cgl-1842, RAF-265, MK-2461, SG-00529, Rebastinib, Golvatinib, Roniciclib, BVT-II, X-82, XV-615, KD-020, Lestaurtinib, Delphnidin, Semaxanib, Vatalanib, OSI-632, Telatinib, Alacizumab pegol, ATN-224, Tivozanib, XL-999, Icrucumab, Foretinib, Crenolanib besylate, R-406, Brivanib, Pegdinanib, TG-100572, Olaratumab, Fostamatinib disodium, BMS-690514, AT-9283, MGCD-265, Quizartinib, ENMD-981693, Famitinib, Anlotinib, Tovetumab, PLX-3397, Fruquintinib, (-)-Epigallocatechin, Midos-taurin, NSC-706456, Orantinib, Cediranib, Dovitinib, XL-647, Motesanib, Linifanib, Brivanib, Cediranib, Apatinib, Fedratinib, Pacritinib, Ramucirumab, Intedanib, Masitinib, Elemene, Dihydroartemisinin, WS-1442, Itraconazole, Leflunomide, Dihydroartemisinin, Imatinib, Sorafenib, Sunitinib, Dasatinib, Pazopanib, Vandetanib, Axitinib, Regorafenib, Cabozantinib and Ponatinib is used. That is, it is possible to provide a pharmaceutical composition in which these tyrosine kinase inhibitors in the pharmaceutical composition are stabilized for a long period of time. Moreover, the pharmaceutical composition sustaines release of the tyrosine kinase inhibitor, is effective against a retinochoroidal vascular permeability promotion model for a long period of time, and useful as a prophylaxis or treatment agent for age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, retinal vein occlusion, retinal artery occlusion, polypoidal choroidal vasculopathy, retinal angiomaticus proliferation, myopic choroidal neovascularization, diabetic macular edema, ocular tumor, radiation retinopathy, iris rubeosis, neovascular glaucoma, proliferative vitreoretinopathy (PVR), etc. Further, the pharmaceutical composition has sufficient safety as a medicine.

[0033] In the pharmaceutical composition of the present invention, a salt of the compound represented by the formula (1) is not particularly limited so long as it is acceptable as a pharmaceutical, and the salt includes a salt with an inorganic acid, a salt with an organic acid, a quaternary ammonium salt, a salt with a halogen ion, a salt with an alkali metal, a salt with an alkaline earth metal, a metal salt, a salt with an organic amine, etc. The salt with the inorganic acid includes a salt with hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, etc. The salt with the organic acid includes a salt with acetic acid, oxalic acid, fumaric acid, maleic acid, succinic acid, malic acid, citric acid, tartaric acid, adipic acid, gluconic acid, glucoheptonic acid, glucuronic acid, terephthalic acid, methanesulfonic acid, alanine, lactic acid, hippuric acid, 1,2-ethanedisulfonic acid, isethionic acid, lactobionic acid, oleic acid, gallic acid, pamoic acid, polygalacturonic acid, stearic acid, tannic acid, trifluoromethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, lauryl sulfate, methyl sulfate, naphthalenesulfonic acid, sulfosalicylic acid, etc. The quaternary ammonium salt includes a salt with methyl bromide, methyl iodide, etc. The salt with the halogen ion includes a salt with a chloride ion, a bromide ion, an iodide ion, etc., the salt with an alkali metal includes a salt with lithium, sodium, potassium, etc., the salt with an alkaline earth metal includes a salt with calcium, magnesium, etc., the metal salt includes a salt with iron, zinc, etc. The salt with the organic amine includes a salt with triethylenediamine, 2-aminoethanol, 2,2-imino-bis(ethanol), 1-deoxy-1-(methylamino)-2-D-sorbitol, 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol, procaine, N,N-bis(phenylmethyl)-1,2-ethanediamine, etc.

[0034] In the pharmaceutical composition of the present invention, a concentration of the compound represented by the formula (1) or a salt thereof is not particularly limited so long as it is an amount sufficient for exhibiting a desired medicinal effect, and preferably 0.01 to 20% (w/v), more preferably 0.1 to 15% (w/v), further preferably 0.5 to 12% (w/v), further more preferably 1 to 10% (w/v), particularly preferably 1 to 8% (w/v), and most preferably 1% (w/v), 1.5% (w/v), 2% (w/v), 2.5% (w/v), 3% (w/v), 3.5% (w/v), 4% (w/v), 5% (w/v), 6% (w/v), 7% (w/v) or 8% (w/v).

[0035] The polyethylene glycol (PEG) contained in the pharmaceutical composition of the present invention is a polyether in which ethylene glycols are polymerized, which is represented by the chemical formula  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ , where  $n$  is a number of polymerization. The polyethylene glycol (PEG) may be used those commercially available, or those produced according to the usual method in this field of the art.

[0036] In the pharmaceutical composition of the present invention, an average molecular weight of the polyethylene glycol is preferably 100 to 2,000, more preferably 100 to 1,000, further preferably 100 to 800, more preferably 200 to 600, further more preferably 400 to 600, particularly preferably 400 and 600, and most preferably 400. Specific examples of the polyethylene glycol include PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 800, etc.

[0037] In the pharmaceutical composition of the present invention, the amount of the polyethylene glycol is preferably 70 to 99.99% (w/w), more preferably 80 to 99.9% (w/w), further preferably 90 to 99.5% (w/w), particularly preferably 92 to 99.3% (w/w), and most preferably 93 to 99% (w/w).

[0038] In the pharmaceutical composition of the present invention, an additive may be used, if necessary, and as the additive, a surfactant, a buffer, an isotonicifier, a stabilizer, an anticeptic, an antioxidant, a high-molecular weight polymer, etc., may be added.

[0039] In the pharmaceutical composition of the present invention, a surfactant which can be used as an additive(s) for the medicine, for example, a cationic surfactant, an anionic surfactant and/or a nonionic surfactant may be formulated. Examples of the anionic surfactant include phospholipid, etc., and the phospholipid include lecithin, etc. Examples of the cationic surfactant include an alkylamine salt, an alkylamine polyoxyethylene adduct, a fatty acid triethanolamine monoester salt, an acylaminoethyl diethylamine salt, a fatty acid polyamine condensate, an alkyltrimethyl ammonium salt, a dialkyl dimethyl ammonium salt, an alkyl dimethyl-benzyl ammonium salt, an alkyl pyridinium salt, an acylaminoalkyl type ammonium salt, an acylaminoalkyl pyridinium salt, a diacyloxyethyl ammonium salt, an alkylimidazoline, a 1-acylaminoethyl-2-alkylimidazoline, a 1-hydroxyethyl-2-alkylimidazoline, etc. The alkyl dimethylbenzyl ammonium salt include benzalkonium chloride, cetalkonium chloride, etc. Examples of the nonionic surfactant include a polyoxyethylene fatty acid ester, a polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, a polyoxyethylene hardened castor oil, a polyoxyethylene castor oil, a polyoxyethylene polyoxypropylene glycol, a sucrose fatty acid ester, vitamin E TPGS, etc.

[0040] The polyoxyethylene fatty acid ester include polyoxy 40 stearate, etc.

[0041] The polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester include polysorbate 80, polysorbate 60, polysorbate 40, polyoxyethylene sorbitan monolaurate, polyoxyethylene sorbitan trioleate, polysorbate 65, etc.

[0042] As the polyoxyethylene hardened castor oil, various polyoxyethylene hardened castor oils different in the polymerization number of the ethylene oxide may be used, and the polymerization number of the ethylene oxide is preferably 10 to 100, more preferably 20 to 80, particularly preferably 40 to 70, and most preferably 60. Specific examples of the polyoxyethylene hardened castor oil include polyoxy-ethylene hardened castor oil 10, polyoxyethylene hardened castor oil 40, polyoxy-ethylene hardened castor oil 50, polyoxyethylene hardened castor oil 60, etc.

[0043] As the polyoxyethylene castor oil, various polyoxyethylene castor oils different in the polymerization number of the ethylene oxide may be used, and the polymerization number of the ethylene oxide is preferably 5 to 100, more preferably 20 to 50, particularly preferably 30 to 40, and most preferably 35. Specific examples of the polyoxyethylene castor oil include Polyoxyl 5 castor oil, Polyoxyl 9 castor oil, Polyoxyl 15 castor oil, Polyoxyl 35 castor oil, Polyoxyl 40 castor oil, etc.

[0044] The polyoxyethylene polyoxypropylene glycol include polyoxyethylene (160) polyoxypropylene (30) glycol, polyoxyethylene (42) polyoxypropylene (67) glycol, polyoxyethylene (54) polyoxypropylene (39) glycol, polyoxyethylene (196) polyoxypropylene (67) glycol, polyoxyethylene (20) polyoxypropylene (20) glycol, etc.

[0045] The sucrose fatty acid ester include polyoxyl 40 stearate, etc.

[0046] The vitamin E TPGS is also called as tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate.

[0047] Into the pharmaceutical composition of the present invention, a buffer which can be used as an additive for a medicine may be formulated. Examples of the buffer include phosphoric acid or a salt thereof, boric acid or a salt thereof, citric acid or a salt thereof, acetic acid or a salt thereof, carbonic acid or a salt thereof, tartaric acid or a salt thereof,  $\epsilon$ -aminocaproic acid, trometamol, etc. Examples of the phosphate include sodium phosphate, sodium dihydrogen phosphate, disodium hydrogen phosphate, potassium phosphate, potassium dihydrogen phosphate, dipotassium hydrogen phosphate, etc., the borate include borax, sodium borate, potassium borate, etc., the citrate include sodium citrate, disodium citrate, etc., the acetate include sodium acetate, potassium acetate, etc., the carbonate include sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, etc., and the tartarate include sodium tartarate, potassium tartarate, etc.

[0048] Into the pharmaceutical composition of the present invention, an isotonicifier which can be used as an additive for a medicine may be optionally formulated. Examples of the isotonicifier include an ionic isotonicifier and a nonionic

isotonicifier, etc. The ionic isotonicifier include sodium chloride, potassium chloride, calcium chloride, magnesium chloride, etc., and the nonionic isotonicifier include glycerin, propylene glycol, sorbitol, mannitol, etc.

**[0049]** Into the pharmaceutical composition of the present invention, a stabilizer which can be used as an additive for a medicine may be optionally formulated. Examples of the stabilizer include edetic acid, sodium edetate, sodium citrate, etc.

**[0050]** Into the pharmaceutical composition of the present invention, an anticeptic which can be used as an additive for a medicine may be optionally formulated. Examples of the anticeptic include benzalkonium chloride, benzalkonium bromide, benzethonium chloride, sorbic acid, potassium sorbate, methyl paraoxybenzoate, propyl paraoxybenzoate, chlorobutanol, etc.

**[0051]** Into the pharmaceutical composition of the present invention, an antioxidant which can be used as an additive for a medicine may be optionally formulated. Examples of the antioxidant include ascorbic acid, tocopherol, dibutylhydroxytoluene, butylhydroxyanisole, sodium erythorbate, propyl gallate, sodium sulfite, etc.

**[0052]** Into the pharmaceutical composition of the present invention, a high-molecular weight polymer which can be used as an additive for a medicine may be optionally formulated. Examples of the high-molecular weight polymer include methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl methyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, carboxymethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, carboxymethyl ethyl cellulose, cellulose phthalate acetate, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, carboxyvinyl polymer, polyethylene glycol, etc.

**[0053]** A concentration of the additives when the additive(s) is/are formulated into the pharmaceutical composition of the present invention may be optionally adjusted depending on the kind(s) of the additive(s), and the total amount thereof is preferably 0.0001 to 20% (w/v), more preferably 0.001 to 10% (w/v), further preferably 0.01 to 8% (w/v), particularly preferably 0.1 to 5% (w/v), and most preferably 1 to 3% (w/v).

**[0054]** Into the pharmaceutical composition of the present invention, a solvent which can be used as an additive for a medicine may be optionally formulated. Examples of the solvent include dimethylsulfoxide, N-methylpyrrolidone, N,N-dimethylacetamide, ethanol, etc.

**[0055]** A concentration of the additives when the solvent(s) is/are formulated into the pharmaceutical composition of the present invention may be optionally adjusted depending on the kind(s) of the solvent(s), and the total amount thereof is preferably 0.1 to 30% (w/v), more preferably 1 to 20% (w/v), further preferably 1.5 to 15% (w/v), particularly preferably 2 to 10% (w/v), and most preferably 3 to 7% (w/v).

**[0056]** In the pharmaceutical composition of the present invention, a pharmaceutical composition substantially containing the compound represented by the formula (1) or a salt thereof and polyethylene glycol alone is preferred. In this case, a concentration of the compound represented by the formula (1) or a salt thereof is preferably 0.01 to 20% (w/v), more preferably 0.1 to 15% (w/v), further preferably 0.5 to 12% (w/v), further more preferably 1 to 10% (w/v), particularly preferably 1 to 8% (w/v), and most preferably 1% (w/v), 1.5% (w/v), 2% (w/v), 2.5% (w/v), 3% (w/v), 3.5% (w/v), 4% (w/v), 5% (w/v), 6% (w/v), 7% (w/v) or 8% (w/v).

**[0057]** The pharmaceutical composition of the present invention may be administered orally or parenterally. The dosage form of the pharmaceutical composition of the present invention is not particularly limited so long as it can be used as a medicine. The dosage form include, for example, as the oral agent, a liquid agent, a suspension, a tablet, a capsule, a granule and a powder, and as the parenteral agent, include an injection agent, an infusion, a nasal drop, an ear drop, an eye drop, etc. It is preferably mentioned an injection for ophthalmology and an eye drop, more preferably mentioned an injection for ophthalmology, and most preferably mentioned an injection for intravitreal administration. These can be manufactured according to the usual manner in this field of the art.

**[0058]** The pharmaceutical composition of the present invention can be optionally administered depending on the dosage form. In the case of the injection for ophthalmology, for example, it can be administered into the vitreous body, at the neighbor of posterior sclera, at surrounding the eye socket, or between the sclera and the conjunctiva. When the injection for ophthalmology is, for example, administered into the vitreous body, the administration dose is not particularly limited so long as it is an amount sufficient for exhibiting a desired medicinal effect, and is, per one time, preferably 1 to 100  $\mu$ L, more preferably 5 to 50  $\mu$ L, further preferably 10 to 30  $\mu$ L, and most preferably 10  $\mu$ L, 20  $\mu$ L or 30  $\mu$ L. An administration dose of the present compound is preferably 0.001 to 30 mg/eye, more preferably 0.01 to 10 mg/eye, further preferably 0.1 to 5 mg/eye, particularly preferably 0.2 to 1.6 mg/eye, and most preferably 0.2 mg/eye, 0.3 mg/eye, 0.4 mg/eye, 0.5 mg/eye, 0.6 mg/eye, 0.7 mg/eye, 0.8 mg/eye, 1 mg/eye, 1.2 mg/eye, 1.4 mg/eye or 1.6 mg/eye.

**[0059]** When the pharmaceutical composition of the present invention is continuously administered into the vitreous body, the administration interval is not particularly limited so long as it is an amount sufficient for exhibiting a desired medicinal effect, and preferably administered with an interval of once a week to once 3 years, more preferably administered with an interval of once a week, once 2 weeks, once a month, once 2 months, once 3 months, once 4 months, once 5 months, once 6 months, once a year, once 2 years or once 3 years, and most preferably administered with an interval of once 2 months, once 3 months, once 4 months, once 5 months or once 6 months. In addition, the administration interval may be optionally changed.

5 [0060] The composition of the present invention is useful as a medicine, and can be used as a prophylaxis or treatment agent for age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, retinal vein occlusion, retinal artery occlusion, polypoidal choroidal vasculopathy, retinal angiomatic proliferation, myopic choroidal neovascularization, diabetic macular edema, ocular tumor, radiation retinopathy, iris rubeosis, neovascular glaucoma, proliferative vitreoretinopathy (PVR), etc.

10 [0061] In the following, preparation examples and test results are shown, and these are to better understand the present invention, which are not intended to limit the scope of the present invention.

15 Preparation examples

20 [0062] In the following, representative preparation examples using the present compound are shown. Incidentally, in the following mentioned preparation examples, a formulation amount of each component is a content in 100 mL of the composition.

25 Preparation example 1

[0063]

20	Present compound	0.01 to 20 g
	PEG 400	Quantum sufficit

30 Preparation example 2

25 [0064]

30	Present compound	0.01 to 20 g
	Dimethylsulfoxide	0.1 to 30 g
	PEG 400	Quantum sufficit

35 Preparation example 3

[0065]

35	Present compound	0.01 to 20 g
	Polysorbate 20	0.0001 to 20 g
	PEG 400	Quantum sufficit

40 Preparation example 4

[0066]

45	Present compound	0.01 to 20 g
	Polyoxyethylene hardened castor oil 60	0.0001 to 20 g
	PEG 400	Quantum sufficit

50 Preparation example 5

[0067]

55	Present compound	0.01 to 20 g
	Polyoxyl 35 castor oil	0.0001 to 20 g
	PEG 400	Quantum sufficit

55 [0068] Incidentally, a desired composition can be obtained by optionally adjusting a kind or a formulation amount of

the present compound, polyethylene glycol, an additive and/or a solvent in the above-mentioned preparation examples 1 to 5.

1. Stability evaluation test (1)

5

**[0069]** Stability of the pharmaceutical composition of the present invention was investigated.

1-1. Preparation of formulation to be tested

10

**[0070]** A suitable amount of polyethylene glycol 400 (Nacalai Tesque Inc.) was added to 0.10 g of the compound (2-[[2-[(hydroxyacetyl)amino]-4-pyridinyl]methyl]thio)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3-pyridinecarboxamide, in the following, it is also called as Compound A; prepared according to the method described in US Patent Application Publication No. 2007/0149574A) represented by the above-mentioned formula (2), and the whole amount was made 10 mL and dissolved under stirring to prepare a formulation of Example 1.

15

**[0071]** In the same manner as in the preparation method of Example 1, formulations of Examples 2 to 4 shown in Table 1 were prepared. The polyethylene glycols used were available from Nacalai Tesque Inc.

1-2. Test method

20

**[0072]** In 3 mL of a glass vial (Wheaton) was filled 0.4 mL of the formulation to be tested, and the amount of 2-[[2-[(hydroxyacetyl)amino]-4-pyridinyl]methyl]thio)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3-pyridinecarboxamide when it was preserved at 40°C and 60°C until each 3 months and 4 weeks were determined by using high-performance liquid chromatography (HPLC) to calculate the residual ratio (%) thereof.

25

1-3. Test results and consideration

**[0073]** The test results are shown in Table 1.

[Table 1]

30

			Example 1	Example 2	Example 3	Example 4	
Compound A			0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	
Polyethylene glycol 400			Quantum sufficit	-	-	-	
Polyethylene glycol 200			-	Quantum sufficit	-	-	
Polyethylene glycol 300			-	-	Quantum sufficit	-	
Polyethylene glycol 600			-	-	-	Quantum sufficit	
Whole amount			10mL	10mL	10mL	10mL	
Residual ratio (%)	60°C	2 weeks	98.7	96.7	98.2	100.3	
		4 weeks	93.2	85.8	90.2	96.5	
	40°C	1 month	98.4	97.8	98.8	99.1	
		2 months	99.6	96.9	98.5	99.3	
			3 months	100.2	96.2	95.9	
						97.6	

50

**[0074]** As can be clearly seen from Table 1, formulations of Examples 1 to 4 maintained high residual ratio at 40°C for 3 months and at 60°C for 4 weeks. In particular, high residual ratios were shown when polyethylene glycol 400 or polyethylene glycol 600 had been used. From the above, it was confirmed that the compositions of the present invention had excellent stability.

2. Stability evaluation test (2)

55

**[0075]** Stability of the pharmaceutical composition of the present invention was investigated.

## 2-1. Preparation of formulation to be tested

[0076] Suitable amount of polyethylene glycol 400 (NOF CORPORATION) was added to 0.6 g or 12 g of Compound A and the whole amount was made 240 mL, and the mixture was dissolved by stirring to prepare formulations of Examples 5 and 6.

## 2-2. Test method

[0077] In 3 mL of glass vial (Wheaton) was filled 2 mL of the formulation to be tested, and the amount of 2-[[2-[(hydroxyacetyl)amino]-4-pyridinyl]methyl]thio]-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3-pyridinecarboxamide when it was preserved at 25°C until each 3 months was determined by using high-performance liquid chromatography (HPLC) to calculate the residual ratio (%) thereof.

## 2-3. Test results and consideration

[0078] The test results are shown in Table 2.

[Table 2]

		Example 5	Example 6
20	Compound A	0.6g	12g
	Polyethylene glycol 400	Quantum sufficit	Quantum sufficit
25	Whole amount	240mL	240mL
	Residual ratio (%)	25°C 3 months	93.7
			98.3

[0079] As can be clearly seen from Table 2, the formulations of Example 5 and 6 maintained high residual ratios at 25°C for 3 months. From the above, it was confirmed that the compositions of the present invention had excellent stability.

## 3. Stability evaluation test (3)

[0080] Stabilities of the compositions of the present invention containing dimethylsulfoxide and a nonionic surfactant were investigated.

## 3-1. Preparation of formulation to be tested

[0081] Example 7 shown in Table 3 was prepared by adding 1.50 g of dimethylsulfoxide and 32.11 g of polyethylene glycol 400 to 0.75 g of Compound A, and dissolved by stirring. Also, in the same manner as in the preparation method of Example 1, formulations of Examples 8 and 9 shown in Table 3 were prepared. Polyethylene glycol 400 used was available from NOF CORPORATION, dimethylsulfoxide from Nacalai Tesque Inc., polysorbate 20 from Nikko Chemicals Co., Ltd., and Polyoxyl 35 castor oil from BASF.

## 3-2. Test method

[0082] In 2 mL glass vial (Shiotani Glass Co., Ltd.) was filled 0.4 mL of the formulation to be tested, and the amount of 2-[[2-[(hydroxyacetyl)amino]-4-pyridinyl]methyl]thio]-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3-pyridinecarboxamide when it was preserved at 60°C until 4 weeks were determined by using high-performance liquid chromatography (HPLC) to calculate the residual ratio (%) thereof.

## 3-3. Test results and consideration

[0083] The test results are shown in Table 3.

[Table 3]

	Example 7	Example 8	Example 9
	0.75g	0.38g	0.37g

(continued)

		Example 7	Example 8	Example 9
5	Dimethylsulfoxide	1.50g	-	-
	Polysorbate 20	-	0.75g	-
	Polyoxyl 35 castor oil	-	-	0.75g
10	Polyethylene glycol 400	32.11g	Quantum sufficit	Quantum sufficit
	Whole amount	About 30mL	15mL	15mL
	Residual ratio (%)	60°C, 4 weeks	84.7	75.9
				75.3

[0084] As can be clearly seen from Table 3, the formulations of Examples 7 to 9 maintained high residual ratios at 60°C for 4 weeks. From the above, it was confirmed that the compositions of the present invention had excellent stability even when dimethylsulfoxide or a nonionic surfactant had been added.

4. Pharmacokinetics test

[0085] Pharmacokinetics after intravitreal administration of the compositions of the present invention were investigated.

#### 4-1. Preparation of formulation to be tested

[0086] To 100.5 mg of Compound A was added 1.8 mL of polyethylene glycol 400 (Nacalai Tesque Inc.), the mixture was stirred, and after confirmation of dissolution, a suitable amount of polyethylene glycol 400 was added to the mixture to make the whole amount 2.0 mL to prepare a formulation of Example 10.

[0087] To 50.4 mg of Compound A was added 1.8 mL of polyethylene glycol 400 (Nacalai Tesque Inc.), the mixture was stirred, and after confirmation of dissolution, a suitable amount of polyethylene glycol 400 was added to the mixture to make the whole amount 2.0 mL to prepare a formulation of Example 11.

[0088] About 400 mL of water for injection (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) was added to 2.5 g of conc. glycerin (Kao Corporation), 1.0 g of polysorbate 80 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 12 g of sodium hydrogen phosphate hydrate (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), 1.2 g of sodium dihydrogen phosphate (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) and 0.005 g of hypromellose (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), and the mixture was dissolved by stirring. Water for injection was further added to make the whole amount 500 mL and this was made a base material for suspension. To 75.3 mg of the present compound A was added 5.0 mL of the base material for suspension, and the mixture was stirred to suspend therein to prepare a formulation of Comparative example 1.

4-2. Test method

[0089] The formulations to be tested were each injected into the vitreous body of the eyes of Japanese white rabbits. The solution injected at this time formed a lump to the surrounding medium. After 4, 8, 12 or 28 weeks from the injection, the rabbits were euthanized according to the standard procedure.

[0090] After enucleating eyeballs, the vitreous bodies were separated, and charged in a 50 mL tube (the tare weight has already been known) into which two zirconia beads (5 mm) had been charged. After measuring the weight of the tube, the tissue was homogenized (1,100 rpm, 10 minutes) by Shake Master Auto by charging methanol therein. After centrifugal separation (3,000 rpm, room temperature, 10 minutes), the supernatant was made a vitreous body matrix sample. The prepared vitreous body matrix sample was preserved by freezing (set temperature: -80°C) in an ultracold freezing storehouse until the use.

[0091] After collecting the vitreous body, the retinal surface was washed with a saline. The retina and choroid at around an optic disk was collected, and charged in a 2 mL tube (the tare weight has already been known) into which 0.5 mL of 2% formic acid containing 10 mg/mL of sodium fluoride and two zirconia beads (3 mm) had been charged therein. The weight of the tube into which the retina and choroid has been charged therein was measured. After homogenizing (1,100 rpm, 10 minutes) by Shake Master Auto, 0.5 mL of methanol was added thereto and the mixture was stirred. The mixture was centrifuged (11,000 rpm, 4°C, 10 minutes), and the supernatant was made a retinochoroidal matrix sample. It was preserved by freezing (set temperature: -80°C) in an ultracold freezing storehouse until the use.

[0092] Contents of Compound A in the vitreous body and in the retinochoroidal tissue subjected to decomposition preventive treatment by sodium fluoride were determined by high-performance liquid chromatography/tandem type mass spectrometer (HPLC/MS/MS) using an internal standard. The lump observed in the vitreous body was analyzed in the

state contained in the vitreous body portion.

[0093] Incidentally, at each time point, residual ratios or concentrations of Compound A obtained from the eyes of the respective rabbits were each added, and divided by the whole number of the eyes analyzed to calculate an average residual ratio or concentration of Compound A. In this experiment, at each time point, an average of eyes of two rabbits (3 or 4 eyes at each time point) at each time point was shown at the each time point.

[0094] The residual ratio of Compound A in the vitreous body was calculated by, after measurement of the concentration of Compound A, the vitreous body weight was multiplied to the concentration value, and dividing it with the administration amount of Compound A. This measured value shows the residual amount of Compound A in the vitreous body containing the lump at the tissue collecting time after the administration.

[0095] The concentration in the retina and the choroidea was calculated by calculating the amount of Compound A measured, then, dividing it by the amount of the retina and choroid used for the analysis. This measured value shows the concentration of Compound A transferred from the vitreous body tissue to the retina and the choroidea.

#### 4-3. Test results and consideration

[0096] The residual ratio (%) of Compound A existing in the vitreous body after 4 weeks from the injection, 8 weeks, 12 weeks and 28 weeks, and the concentration ( $\mu\text{g/g}$ ) of Compound A in the retina and choroid after 4 weeks from the injection were shown in Table 4.

[Table 4]

		Example 10	Example 11	Comparative example 1
	Compound A	100.5mg	50.4mg	7.53g (calculated value)
	Polyethylene glycol 400	Quantum sufficit	Quantum sufficit	-
	Conc. glycerin	-	-	2.5g
	Sodium hydrogen phosphate hydrate	-	-	12g
	Sodium dihydrogen phosphate	-	-	1.2g
	Polysorbate 80	-	-	1.0g
	Hypromellose	-	-	0.005g
	Water for injection	-	-	Quantum sufficit
	Whole amount	2.0mL	2.0mL	500mL
	Administered amount to vitreous body	20 $\mu\text{L}$ (1.0mg/eye)	20 $\mu\text{L}$ (0.5mg/eye)	50 $\mu\text{L}$ (0.75mg/eye)
Compound A residual ratio (%) in vitreous body	4 weeks	73.3	71.9	15.8
	8 weeks	54.9	54.1	-
	12 weeks	56.0	-	8.8
	28 weeks	-	22.2	-
Compound A concentration ( $\mu\text{g/g}$ ) in retinochoroidal	4 weeks	1.45	0.716	0.102

[0097] As can be clearly seen from Table 4, the formulations of Example 10 and 11 showed sufficiently high residual ratio in the vitreous body and the retinochoroidal concentration as compared with those of the formulation of Comparative example 1. From the above, it was confirmed that the compositions of the present invention has excellent sustained releasability when it was administered into the vitreous body.

## 5. Pharmacological test

**[0098]** By using the VEGF induced rabbit retinal vascular permeability promotion model, usefulness of the polyethylene glycol 400 formulation of Compound A was evaluated. Incidentally, the VEGF has been reported to promote retinocchoroidal vascular permeability by intravitreal administration (Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54(1):503-11.), and has generally been used for preparation of a pathological condition accompanied by retinal and choroidal vascular disorder (for example, diabetic retinopathy, diabetic macular edema, retinal vein occlusion, retinal artery occlusion, exudative age-related macular degeneration, etc.).

## 10 5-1. Preparation of formulation to be tested

**[0099]** To 1.5 g of the present compound A was added 12 mL of polyethylene glycol 400 (NOF CORPORATION) and the mixture was stirred, and after confirming the dissolution thereof, a suitable amount of polyethylene glycol 400 was added to make the whole amount 15 mL.

## 15 5-2. Test method

(Administration method of medicine)

20 **[0100]** Rabbits were intramuscularly administered 1 mL/kg of a mixed solution (7:1) of a 5% ketamine injection solution and a 2% xylazine injection solution to carry out general anesthesia, and dropped eye drops containing 0.5% tropicamide and 0.5% phenylephrine hydrochloride to make the eyes mydriasis. Thereafter, 5  $\mu$ L of Compound A solution (=0.5 mg/eye) was injected into the vitreous body using a 27G needle so that the crystalline lens and the retina were not injured. Incidentally, to the rabbits of the base material administered group, polyethylene glycol 400 was administered 25 in the same manner.

(Preparation method of VEGF induced rabbit retinal vascular permeability promotion model)

30 **[0101]** After 2 months from administration of the medicine, rabbits were intramuscularly administered 1 mL/kg of a mixed solution (7:1) of a 5% ketamine injection solution and a 2% xylazine injection solution to carry out general anesthesia, and dropped eye drops containing 0.5% tropicamide and 0.5% phenylephrine hydrochloride to make the eyes mydriasis. Thereafter, 10  $\mu$ L of VEGF (50  $\mu$ g/mL) was injected into the vitreous body using a 27G needle so that the crystalline lens and the retina were not injured. The rabbits of the normal group were similarly administered PBS (phosphate buffer solution) in place of VEGF in the same manner.

35 (Evaluation method)

**[0102]** After 2 days from the VEGF administration, 0.1 mL/kg of a 10% fluorescein solution was intravenously administered to rabbits. After 2 hours from administration of the fluorescein, the fluorescein concentration in the vitreous body 40 was measured by fluorophotometry, and this was used as an index of the retinal vascular permeability.

**[0103]** Thereafter, according to Formula 1, an inhibition ratio (%) of the administered medicine to the retinal vascular permeability promotion caused by VEGF was calculated. The results are shown in Table 5. Incidentally, a number of examples in each group was 8, and an average value thereof was used for calculating the inhibition ratio.

45 **[0108]** [Formula 1] Retinal vascular permeability inhibition ratio (%) =  $(A_Y - A_Z) / (A_Y - A_X) \times 100$ 

$A_X$ : Fluorescein concentration in vitreous body of base material (=polyethylene glycol 400) administered+PBS administered group

$A_Y$ : Fluorescein concentration in vitreous body of base material (=polyethylene glycol 400) administered+VEGF administered group

$A_Z$ : Fluorescein concentration in vitreous body of Compound A administered+VEGF administered group

[Table 5]

Substance to be tested	Inhibition ratio (%)
Compound A 0.5mg/eye	95.3

5

10

**[0104]** From the results mentioned above, it could be confirmed that the polyethylene glycol 400 formulation of Compound A had an excellent inhibition effect against the VEGF induced retinal vascular permeability promotion even after two months from the intravitreal administration. It has been shown that the composition of the present invention had remarkable effects continuously for a long period of time to the posterior ocular diseases to which retinal and choroidal vascular disorder pertains such as diabetic retinopathy, diabetic macular edema, retinal vein occlusion, retinal artery occlusion, exudative age-related macular degeneration, etc.

15

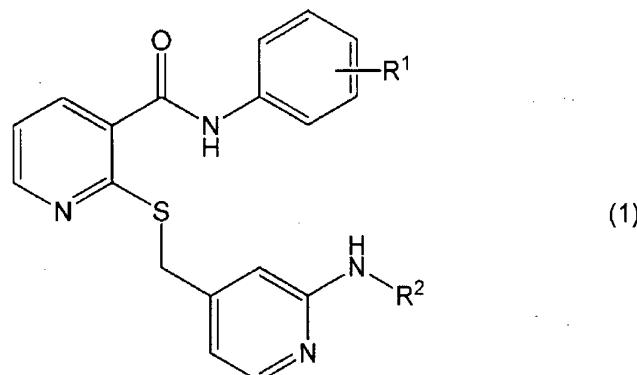
### Claims

20

1. A pharmaceutical composition which comprises a compound represented by the formula (1):

[Formula 3]

25



30

35

wherein  $R^1$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group substituted by one or more halogen atoms, a  $C_{1-6}$  alkoxy group or a  $C_{1-6}$  alkoxy group substituted by one or more halogen atoms; and

40

$R^2$  represents a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{1-6}$  alkylcarbonyl group or a  $C_{1-6}$  alkylcarbonyl group substituted by one or more hydroxyl groups,

or a salt thereof and polyethylene glycol.

45

2. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein

$R^1$  represents a  $C_{1-6}$  alkoxy group or a  $C_{1-6}$  alkoxy group substituted by one or more halogen atoms; and  
 $R^2$  represents a  $C_{1-6}$  alkylcarbonyl group or a  $C_{1-6}$  alkylcarbonyl group substituted by one or more hydroxyl groups in the formula (1).

50

3. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein

$R^1$  represents a  $C_{1-6}$  alkoxy group substituted by one or more halogen atoms; and  
 $R^2$  represents a  $C_{1-6}$  alkylcarbonyl group substituted by one or more hydroxyl groups in the formula (1).

55

4. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the compound represented by the formula (1) is 2-[[[2-[(hydroxyacetyl)amino]-4-pyridinyl]methyl] - thio]-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3-pyridinecarboxamide.

5. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 4, wherein an average molecular weight of the polyethylene glycol is within the range of 100 to 2,000.
6. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 4, wherein an average molecular weight of the polyethylene glycol is within the range of 200 to 600.
7. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 4, wherein the polyethylene glycol is PEG 400.
8. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 7, wherein the amount of the polyethylene glycol in the pharmaceutical composition is 70 to 99.99% (w/w).
10. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 8, wherein the amount of the compound represented by the formula (1) or a salt thereof is 0.01 to 20% (w/v).
15. 10. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 9 for prophylaxis or treatment of an eye disease.
11. The pharmaceutical composition according to claim 10, wherein the eye disease is age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, retinal vein occlusion, retinal artery occlusion, polypoidal choroidal vasculopathy, retinal angiomatic proliferation, myopic choroidal neovascularization, diabetic macular edema, ocular tumor, radiation retinopathy, iris rubeosis, neovascular glaucoma or proliferative vitreoretinopathy (PVR).
12. The pharmaceutical composition according to claim 10 or 11, which is for intravitreal administration.
13. The pharmaceutical composition according to claim 12, which is administered 1 to 100  $\mu$ L per once.
25. 14. The pharmaceutical composition according to claim 12 or 13, which is administered with an interval of once per week to once per 3 years.
15. A method for stabilizing a compound represented by the formula (1) or a salt thereof which comprises dissolving the compound represented by the formula (1) or a salt thereof in polyethylene glycol.
30. 16. The method according to claim 15, wherein the compound represented by the formula (1) is 2-[[2-[(hydroxy-acetyl)amino]-4-pyridinyl]methyl]thio]-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3-pyridinecarboxamide.

35

40

45

50

55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2014/074698									
5	<p><b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b></p> <p>A61K31/444(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>										
10	<p><b>B. FIELDS SEARCHED</b></p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</p> <p>A61K31/444, A61K9/08, A61K47/34, A61P3/10, A61P27/02, A61P27/06, A61P35/00</p>										
15	<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2014 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014</p>										
20	<p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p> <p>CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>										
25	<p><b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X Y</td> <td>JP 2006-96739 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 April 2006 (13.04.2006), claims; paragraphs [0001], [0118], [0125]; table 1; Pharmacological Tests &amp; US 2007/0149574 A1 &amp; EP 1717229 A1 &amp; WO 2005/085201 A1 &amp; KR 10-2006-0135818 A &amp; CN 1918127 A</td> <td>1-16 1-16</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 59-101478 A (Sunstar Inc.), 12 June 1984 (12.06.1984), claims; page 1, right column, line 12 to page 2, upper left column, line 8; experimental examples; examples (Family: none)</td> <td>1-16</td> </tr> </tbody> </table>		Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X Y	JP 2006-96739 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 April 2006 (13.04.2006), claims; paragraphs [0001], [0118], [0125]; table 1; Pharmacological Tests & US 2007/0149574 A1 & EP 1717229 A1 & WO 2005/085201 A1 & KR 10-2006-0135818 A & CN 1918127 A	1-16 1-16	Y	JP 59-101478 A (Sunstar Inc.), 12 June 1984 (12.06.1984), claims; page 1, right column, line 12 to page 2, upper left column, line 8; experimental examples; examples (Family: none)	1-16
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X Y	JP 2006-96739 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 April 2006 (13.04.2006), claims; paragraphs [0001], [0118], [0125]; table 1; Pharmacological Tests & US 2007/0149574 A1 & EP 1717229 A1 & WO 2005/085201 A1 & KR 10-2006-0135818 A & CN 1918127 A	1-16 1-16									
Y	JP 59-101478 A (Sunstar Inc.), 12 June 1984 (12.06.1984), claims; page 1, right column, line 12 to page 2, upper left column, line 8; experimental examples; examples (Family: none)	1-16									
30	<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>										
35	<p>* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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 "&amp;" document member of the same patent family</p>										
40	<p>Date of the actual completion of the international search 30 October, 2014 (30.10.14)</p> <p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p> <p>Facsimile No.</p>										
45	<p>Date of mailing of the international search report 11 November, 2014 (11.11.14)</p> <p>Authorized officer</p> <p>Telephone No.</p>										
50	<p>Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)</p>										

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/074698

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
	Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
5	Y	JP 2013-518130 A (Eagle Pharmaceuticals, Inc.), 20 May 2013 (20.05.2013), claims; paragraph [0004]; examples & US 2011/0184036 A1 & EP 2528602 A1 & WO 2011/094565 A1	1-16
10	Y	JP 58-219108 A (Beecham Group PLC), 20 December 1983 (20.12.1983), claims; page 2, upper left column, lines 1 to 10; examples & US 4524075 A1 & EP 95897 A2	1-16
15	Y	JP 9-110698 A (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 April 1997 (28.04.1997), claims; paragraph [0001]; examples (Family: none)	1-16
20	Y	JP 2011-504934 A (Merial Ltd.), 17 February 2011 (17.02.2011), claims; paragraph [0019]; examples & US 2009/0163575 A1 & EP 2222168 A1 & WO 2009/070687 A1	1-16
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2009)

**REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION**

*This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.*

**Patent documents cited in the description**

- US 20070149574 A [0007] [0031] [0070]
- US 20120116088 A [0007]
- WO 2007076358 A [0007]
- WO 2009014510 A [0007]
- WO 2010101971 A [0007]
- US 8367097 B [0007]

**Non-patent literature cited in the description**

- *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2013, vol. 54 (1), 503-11 [0098]

## 摘要

本发明涉及含有式(1)表示的化合物或其盐及聚乙二醇的药物组合物。