

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和5年5月9日(2023.5.9)

【公開番号】特開2022-17260(P2022-17260A)

【公開日】令和4年1月25日(2022.1.25)

【年通号数】公開公報(特許)2022-013

【出願番号】特願2021-164372(P2021-164372)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/517(2006.01)

10

A 6 1 P 27/02(2006.01)

A 6 1 K 9/10(2006.01)

A 6 1 K 47/26(2006.01)

A 6 1 K 47/34(2017.01)

A 6 1 K 47/10(2017.01)

A 6 1 K 47/32(2006.01)

A 6 1 K 47/38(2006.01)

A 6 1 K 47/12(2006.01)

A 6 1 K 47/22(2006.01)

A 6 1 K 47/04(2006.01)

20

A 6 1 K 47/18(2017.01)

A 6 1 K 31/79(2006.01)

A 6 1 K 31/724(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 9/14(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 27/02

A 6 1 K 9/10

30

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 31/79

40

A 6 1 K 31/724

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 9/14

【誤訳訂正書】

【提出日】令和5年4月25日(2023.4.25)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

50

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

約 0.5 % w / v ~ 約 3.5 % w / v の量の 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 I )、又はその塩、共結晶、若しくは多形体の懸濁液と、  
界面活性剤としてチロキサポールと、

懸濁化剤と、

等張化剤と、

緩衝剤と、

任意選択により塩と、

任意選択により保存剤と、

100 % までの十分量 ( q s ) の水と、

を含む、製剤。

## 【請求項 2】

ポリソルベート界面活性剤、エチレンオキシドのブロック共重合体、プロピレンオキシド界面活性剤、又はポロクサマーのうちの 1 つ以上をさらに含む、請求項 1 に記載の製剤。

## 【請求項 3】

前記チロキサポールが、少なくとも約 0.001 % w / v、少なくとも約 0.01 % w / v、少なくとも約 0.02 % w / v、少なくとも約 0.03 % w / v、又は少なくとも約 0.04 % w / v であり、且つ約 1 % w / v 以下、約 0.5 % w / v 以下、約 0.3 % w / v 以下、又は約 0.2 % w / v 以下、約 0.1 % w / v 以下、又は約 0.08 % w / v 以下の量で存在する、請求項 1 に記載の製剤。

## 【請求項 4】

前記懸濁化剤が、カルボマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( ヒプロメロース )、ポリエチレングリコール、及びこれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の製剤。

## 【請求項 5】

前記懸濁化剤が、少なくとも約 0.05 % w / v、少なくとも約 0.1 % w / v、又は少なくとも約 0.2 % w / v であり、且つ約 1.0 % w / v 以下、約 0.6 % w / v 以下、又は約 0.5 % w / v 以下の量で前記製剤中に存在する、カルボマーである、請求項 4 に記載の製剤。

## 【請求項 6】

前記懸濁化剤が、実質的に全てカルボマーホモポリマー B 型である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の製剤。

## 【請求項 7】

前記等張化剤が、約 0.05 % w / v ~ 約 1.0 % w / v、約 0.1 % w / v ~ 約 8 % w / v、約 0.1 % w / v ~ 約 7 % w / v、約 0.1 % w / v ~ 約 5 % w / v の量で存在するポリオールからなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の製剤。

## 【請求項 8】

前記ポリオールが、マンニトール、グリセリン、キシリトール、ソルビトール、及びプロピレングリコール、並びにこれらの組合せから選択される群から選択される、請求項 7 に記載の製剤。

## 【請求項 9】

前記ポリオールが、0.1 % w / v ~ 約 5 % w / v、又は約 0.2 % w / v、約 0.3 % w / v、約 0.4 % w / v、約 0.5 % w / v、約 1 % w / v、約 2 % w / v、約 2.5 % w / v、約 3.0 % w / v、約 3.5 % w / v、約 4.0 % w / v、約 4.5 % w / v、又は約 5 % w / v の量で前記製剤中に存在する、マンニトール又はグリセリンである、請求項 8 に記載の製剤。

10

20

30

40

50

## 【請求項 10】

前記緩衝剤が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、炭酸水素塩、炭酸塩、クエン酸塩、エデト酸塩（EDTA）、グルコン酸塩、乳酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、及び TRIS（トロメタミン）からなる群から選択される、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の製剤。

## 【請求項 11】

前記塩が、塩化ナトリウムである、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の製剤。

## 【請求項 12】

前記懸濁化剤が、カーボポール（カルボマーホモポリマー B 型）であり、且つ塩化ナトリウムの量が、約 25 にて 60 rpm でスピンドル CP - 42 を使用するとき約 20 cP ～ 約 200 cP の前記製剤の粘度をもたらす量に調整される、請求項 6 に記載の製剤。

## 【請求項 13】

前記塩化ナトリウムが、約 0.01 % w/v ～ 約 0.5 % w/v、約 0.02 % w/v ～ 約 0.4 % w/v、約 0.03 % w/v ～ 約 0.3 % w/v、約 0.04 % w/v ～ 約 0.2 % w/v、約 0.05 % w/v ～ 約 0.1 % w/v、又は約 0.05 % w/v の量で存在する、請求項 11 に記載の製剤。

## 【請求項 14】

前記製剤の pH が、約 6.0 ～ 約 8.0、約 6.0、又は約 7.4 である、請求項 1 ～ 13 に記載の製剤。

## 【請求項 15】

約 0.5 % w/v、約 1.0 % w/v、約 1.5 % w/v、約 2.0 % w/v、又は約 2.5 % w/v の量の 4 - (7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - ベンゾニトリル（化合物 I）、又はその塩、共結晶、若しくは多形体の懸濁液と、

約 0.04 % w/v ～ 約 0.06 % w/v の量のチロキサポールと、

約 0.05 % w/v ～ 約 0.4 % w/v の量のカルボマーホモポリマー B 型と、

約 0.5 % w/v ～ 約 5 % w/v の量のグリセリンと、

エデト酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、トロメタミン、及びこれらの組合せからなる群から選択される緩衝剤と、

0.01 % w/v ～ 約 1 % w/v の量の塩化ナトリウムと、

100 % までの qs の水と、

を含む製剤であって；

前記製剤が約 5.5 ～ 約 8.0 の範囲の pH を有する、請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の製剤。

## 【請求項 16】

化合物 I が、多形態 B である、請求項 1 ～ 15 のいずれかに記載の製剤。

## 【請求項 17】

多形態 B の化合物 I と、

約 0.05 % w/v のチロキサポールと、

約 0.2 % w/v のカルボマーホモポリマー B 型と、

約 2.0 % のグリセリンと、

トロメタミン緩衝剤と、

pH を約 6.4 ～ 約 8.4 に調整するための塩酸と、

約 0.05 % w/v の塩化ナトリウムと、

100 % までの qs の水と、

を含む製剤であって；

前記製剤が、保存剤を含まない、請求項 15 に記載の製剤。

## 【請求項 18】

前記製剤が、室温での 6 ヶ月間の保管の後に約 10 % 未満、約 8 % 未満、約 7 % 未満、

約 6 % 未満、約 5 % 未満、約 4 % 未満、約 3 % 未満、又は約 2 % 未満の沈殿を呈する、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 19】

眼表面疼痛の治療における使用のための、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 20】

前記眼表面疼痛が、少なくとも 1 ヶ月、少なくとも 2 ヶ月、又は少なくとも 3 ヶ月間続く慢性眼表面疼痛である、請求項 19 に記載の製剤。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0008

10

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0008】

いくつかの実施形態において、本明細書では、

4 - (7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 I) 又はその塩、共結晶、若しくは多形体、

並びに界面活性剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、塩、及び保存剤からなる群から選択される 1 つ以上の賦形剤を含む水性製剤が記載される。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

20

【訂正対象項目名】0010

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0010】

いくつかの実施形態において、本明細書では、

約 0.5 % w / v ~ 約 3.5 % w / v の量において、製剤中に懸濁液として存在する 4 - (7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 I) 又はその塩、共結晶、若しくは多形体、

界面活性剤、

懸濁化剤、

30

並びに等張化剤、緩衝剤、塩、及び保存剤からなる群から選択される 1 つ以上の賦形剤を含む水性製剤が記載される。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0011

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0011】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される本発明は、

約 0.5 % w / v ~ 約 3.5 % w / v の量における 4 - (7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 I) 又はその塩、共結晶、若しくは多形体の懸濁液、

40

非イオン性界面活性剤；

懸濁化剤；

等張化剤；

緩衝剤；

塩；及び

任意選択により保存剤を含む製剤である。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

50

【訂正対象項目名】 0 0 1 2

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施形態では、本開示は、  
約 0 . 5 % w / v ~ 約 3 . 5 % w / v の量における 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロ  
ピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 I ) 又はそ  
の塩、共結晶、若しくは多形体の懸濁液、  
非イオン性、アニオン性、カチオン性界面活性剤、及びこれらの組合せからなる群から選  
択される界面活性剤；

懸濁化剤；

等張化剤；

緩衝剤；

任意選択により塩；

任意選択により保存剤；並びに

1 0 0 % までの十分量 ( q s ) の水を含む製剤に関する。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 1 9

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 1 9 】

本明細書に記載される製剤のいくつかの実施形態では、等張化剤は、ポリオールからな  
る群から選択される。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 2 6

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態では、本開示は、  
約 0 . 5 % w / v ~ 約 2 . 5 % w / v の量である化合物 I 又はその塩、共結晶、若しくは  
多形体、

約 0 . 0 1 % w / v ~ 0 . 2 % w / v の量におけるチロキサポール、ポロクサマー、又は  
これらの組合せである非イオン性界面活性剤；

ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール又はカルボマーホモポリ  
マー B 型である懸濁化剤；

約 0 . 0 5 % w / v ~ 約 1 0 % w / v の量における少なくとも 1 つのポリオールである等  
張化剤；

エデト酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、又はこれらの組合せである緩衝剤  
塩；及び

1 0 0 % までの q s の水を含み；且つ

p H が、約 5 . 5 ~ 約 8 . 0 の範囲である、製剤に関する。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 2 7

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態では、本開示は、

10

20

30

40

50

約 0.5 % w / v、約 1.0 % w / v、約 1.5 % w / v、約 2.0 % w / v、又は約 2.5 % w / v の量において存在する化合物 I 又はその塩、共結晶、若しくは多形体、  
 約 0.04 % w / v ~ 約 0.06 % w / v の量におけるチロキサポール、約 0.005 % w / v ~ 0.12 % w / v の量におけるポロクサマー、又はこれらの組合せである非イオン性界面活性剤；  
 約 0.1 % w / v ~ 約 0.8 % w / v の量におけるヒドロキシプロピルメチルセルロース、約 2 % w / v ~ 約 8 % w / v の量におけるポリエチレングリコール、約 0.05 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の量におけるカルボマーホモポリマー B 型、又はこれらの組合せである懸濁化剤；  
 約 0.1 % w / v ~ 約 5 % w / v の量におけるマンニトール又はグリセリンである等張化剤；  
 エデト酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、トロメタミン、又はこれらの組合せである緩衝剤； 0.01 % w / v ~ 約 1 % w / v の量における塩化ナトリウム；及び  
 100 % までの q s の水を含み；且つ  
 約 5.5 ~ 約 8.0 の範囲である pH を有する、製剤に関する。

10

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0041

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

20

【0041】

いくつかの実施形態では、本開示は、  
 ある量の 4 - (7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 I) 又はその塩、共結晶、若しくは多形体、  
 非イオン性界面活性剤；  
 懸濁化剤；  
 等張化剤；  
 緩衝剤；  
 塩；

任意選択により保存剤；及び

30

100 % までの q s の水を混合すること；並びに

pH を約 5.5 ~ 約 8.0 の範囲に調整することを含む、製剤を作製する方法に関する。

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0112

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0112】

いくつかの実施形態では、製剤は、等張化剤を含む。いくつかの実施形態では、等張化剤は、ポリオールである。本明細書で使用する場合、用語「ポリオール」は、互いに対してトランス配置ではない 2 個の隣接炭素原子の各々において少なくとも 1 個のヒドロキシル基を有する任意の化合物を含む。ポリオールは、得られる複合体が、水溶性であり且つ薬学的に許容される限り、直鎖状若しくは環状、置換若しくは非置換、又はその混合物であり得る。このような化合物の例としては：糖、糖アルコール、糖酸及びウロン酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、等張化剤は、マンニトール、グリセリン、キシリトール、ソルビトール及びプロピレングリコール、又はこれらの組合せを含むがこれらに限定されない、糖、糖アルコール及び糖酸などのポリオールである。特定の実施形態では、組成物は、マンニトール、グリセリン又はこれらの組合せを含む。いくつかの実施形態では、製剤中のポリオールの量は、約 0.05 % w / v ~ 約 10 % w / v、約 0.1 % w / v ~ 約 8 % w / v、約 0.1 % w / v ~ 約 7 % w / v、約 0.1 % w / v ~ 約 5 % w / v で

40

50

ある。特定の実施形態では、等張化剤はマンニトール又はグリセリンであり、これは、0.1% w/v ~ 約5% w/v、又は約0.2% w/v、約0.3% w/v、約0.4% w/v、約0.5% w/v、約1% w/v、約2% w/v、約2.5% w/v、約3.0% w/v、約3.5% w/v、約4.0% w/v、約4.5% w/v、又は約5% w/vの量において製剤中に存在する。特定の実施形態では、等張化剤は、マンニトールである。特定の実施形態では、等張化剤は、グリセリンである。

【誤訳訂正 1 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 2 0

【訂正方法】変更

10

【訂正の内容】

【0 1 2 0】

いくつかの実施形態において、本明細書では、約0.5% w/v ~ 約3.5% w/vの量における4 - (7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - ベンゾニトリル(化合物 I)又はその塩、共結晶、若しくは多形体、並びに界面活性剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、保存剤、塩、及び保存剤からなる群から選択される1つ以上の賦形剤を含む水性製剤が記載される。

【誤訳訂正 1 2】

【訂正対象書類名】明細書

20

【訂正対象項目名】0 1 2 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 2 1】

いくつかの実施形態において、本明細書では、約0.5% w/v ~ 約3.5% w/vの量において、製剤中に懸濁液として存在する4 - (7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - ベンゾニトリル(化合物 I)又はその塩、共結晶、若しくは多形体、並びに界面活性剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、保存剤、塩、及び保存剤からなる群から選択される1つ以上の賦形剤を含む水性製剤が記載される。

30

【誤訳訂正 1 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 2 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 2 2】

いくつかの実施形態において、本明細書では、製剤中において懸濁液として存在する4 - (7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - ベンゾニトリル(化合物 I)又はその塩、共結晶、若しくは多形体、並びに界面活性剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、保存剤、塩、及び保存剤からなる群から選択される1つ以上の賦形剤を含む水性製剤が記載される。

40

【誤訳訂正 1 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 2 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 2 3】

いくつかの実施形態において、本明細書では、4 - (7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル)

50

- ベンゾニトリル（化合物Ⅰ）又はその塩、共結晶、若しくは多形体の懸濁液、並びに界面活性剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、保存剤、塩、及び保存剤からなる群から選択される１つ以上の賦形剤を含む水性製剤が記載される。

【誤訳訂正１５】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】０１２４

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【０１２４】

いくつかの実施形態において、本明細書では、  
約０．５％ｗ／ｖ～約３．５％ｗ／ｖの量において、製剤中に懸濁液として存在する４－（７－ヒドロキシ－２－イソプロピル－４－オキソ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－ベンゾニトリル（化合物Ⅰ）又はその塩、共結晶、若しくは多形体、界面活性剤、懸濁化剤、並びに等張化剤、緩衝剤、保存剤、塩、及び保存剤からなる群から選択される１つ以上の賦形剤を含む水性製剤が記載される。

10

【誤訳訂正１６】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】０１２５

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【０１２５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される発明は、  
約０．５％ｗ／ｖ～約３．５％ｗ／ｖの量において、製剤中に懸濁液として存在する４－（７－ヒドロキシ－２－イソプロピル－４－オキソ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－ベンゾニトリル（化合物Ⅰ）又はその塩、共結晶、若しくは多形体、非イオン性界面活性剤；懸濁化剤；等張化剤；緩衝剤；塩；及び任意選択により保存剤を含む製剤である。

20

【誤訳訂正１７】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】０１２６

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【０１２６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される発明は、  
約０．５％ｗ／ｖ～約３．５％ｗ／ｖの量における４－（７－ヒドロキシ－２－イソプロピル－４－オキソ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－ベンゾニトリル（化合物Ⅰ）又はその塩、共結晶、若しくは多形体の懸濁液、非イオン性界面活性剤；懸濁化剤；等張化剤；緩衝剤；塩；任意選択により保存剤；及び１００％までのｑｓの水を含む製剤である。

30

40

50



## 【誤訳訂正 18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0127

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0127】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される発明は、  
約 0.5 % w / v ~ 約 2.5 % w / v の量における 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロ  
ピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 I ) 又はそ  
の塩、共結晶、若しくは多形体の懸濁液、  
約 0.01 % w / v ~ 0.2 % w / v の量におけるチロキサポール、ポロクサマー、又は  
これらの組合せから選択される非イオン性界面活性剤；  
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール又はカルボマーホモポリ  
マー B 型から選択される懸濁化剤；  
約 0.05 % w / v ~ 約 10 % w / v の量におけるポリオールから選択される等張化剤；  
エデト酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、又はこれらの組合せから選択される緩衝剤；  
塩；及び  
100 % までの q s の水を含み；且つ  
約 5.5 ~ 約 8.0 の範囲の p H を含む製剤である。

10

## 【誤訳訂正 19】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0128

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0128】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される発明は、  
約 0.5 % w / v、約 1.0 % w / v、約 1.5 % w / v、約 2.0 % w / v、又は約 2  
.5 % w / v の量における 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H  
- キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 I ) 又はその塩、共結晶、若しくは  
多形体の懸濁液、  
約 0.04 % w / v ~ 約 0.06 % w / v の量におけるチロキサポール、約 0.005 %  
w / v ~ 0.12 % w / v の量におけるポロクサマー、又はこれらの組合せから選択され  
る非イオン性界面活性剤；  
約 0.1 % w / v ~ 約 0.8 w / v % の量におけるヒドロキシプロピルメチルセルロース  
、約 2 % w / v ~ 約 8 % w / v の量におけるポリエチレングリコール、約 0.05 % w /  
v ~ 約 0.5 % w / v の量におけるカルボマーホモポリマー B 型、又はこれらの組合せか  
ら選択される懸濁化剤；  
約 0.1 % w / v ~ 約 5 % w / v の量におけるマンニトール又はグリセリンから選択され  
る等張化剤；  
エデト酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、トロメタミン、又はこれらの組合せから選択される緩  
衝剤；  
0.01 % w / v ~ 約 1 % w / v の量における塩化ナトリウム；  
100 % までの q s の水、及び  
約 5.5 ~ 約 8.0 の範囲の p H を含む製剤である。

20

30

40

## 【誤訳訂正 20】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0147

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0147】

50

いくつかの実施形態では、製剤は、ある量の 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 I ) 又はその塩、共結晶、若しくは多形体と、界面活性剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、保存剤、塩、及び保存剤からなる群から選択される 1 つ以上の賦形剤を混合することによって作製される。

【誤訳訂正 2 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 4 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

10

【0 1 4 8】

いくつかの実施形態では、製剤は、ある量の 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 I ) 又はその塩、共結晶、若しくは多形体、非イオン性界面活性剤；  
懸濁化剤；  
等張化剤；  
緩衝剤；  
塩；

任意選択により保存剤；及び

20

1 0 0 % までの q s の水を混合すること；並びに

p H を約 5 . 5 ~ 約 8 . 0 の範囲に調整することによって作製される。

【誤訳訂正 2 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 5 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 5 1】

特定の実施形態では、非イオン性界面活性剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、及び塩は、上に記述されるとおりである。いくつかの実施形態では、製剤は、保存剤を含まない。

30

【誤訳訂正 2 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 5 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 5 2】

1 . 5 % w / v 化合物 I 懸濁液の製造の例示的な方法が、以下に記載される。

1 . ポリブチレンテレフタレート、P T F E ライニングキャップ及び磁性攪拌子とともに清浄な乾燥したガラス S c h o t t ボトルの風袋を計る。

2 . ボトルにバッチ量の化合物 I 溶媒 ( 懸濁化剤、等張化剤、界面活性剤、及び塩を含み、p H が最終 p H に調整されている ) を加える。密閉し、配合容器を蒸気で滅菌する ( F 0 3 0 ) 。

40

3 . 容器を水平層流ワークベンチに移し、冷却させる。

4 . 無菌的に秤量し、バッチ量の滅菌 1 0 % 化合物 I / 0 . 2 % 界面活性剤を配合容器に加える。必要であれば、滅菌 ( 蒸気滅菌又は無菌フィルター of のいずれか ) 精製水 q s とともに最終のバッチ重量に調整し、均一になるまで攪拌する。

5 . 1 . 5 % 懸濁液を滅菌調剤瓶に無菌的に充填する。懸濁チップを挿入し、回して固く締めてチップを設置し、密閉する。

6 . 層流ワークベンチから充填したユニットを取り出し、ラベルを付ける。最終 p H 及び重量オスモル濃度値を測定する。

50

【誤訳訂正 2 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 3 5 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 3 5 0】

本明細書で引用される全ての刊行物及び特許文献は、このような刊行物又は文献のそれぞれが具体的且つ個別に参照により本明細書に組み込まれるように指示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。本発明及びその実施形態は、詳細に記載された。しかしながら、本発明の範囲は、本明細書に記載されるいずれかのプロセス、製造、物質の組成、化合物、手段、方法、及び／又は工程の特定の実施形態に限定されることが意図されない。本発明の趣旨及び／又は本質的な特徴から逸脱することなく、様々な変更形態、置換、及び変形形態が本開示の材料に施され得る。したがって、当業者は、本明細書に記載される実施形態と同じ機能を実質的に実施するか又は同じ結果を実質的に達成する、後の変更形態、置換、及び／又は変形形態が、本発明のそのような関連する実施形態に従って利用され得ることを本発明から容易に理解するであろう。したがって、以下の特許請求の範囲は、本明細書に開示されるプロセス、製造、物質の組成、化合物、手段、方法、及び／又は工程に対する変更形態、置換、及び変形形態をそれらの範囲内に包含することが意図される。特許請求の範囲は、その趣旨が述べられていない限り、記載された順又は要素に限定して解釈すべきではない。形態及び詳細の様々な変更が添付の特許請求の範囲から逸脱することなく施され得ることを理解すべきである。

本発明は以下の態様を含む。

< 1 >

4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 I )、又はその塩、共結晶、若しくは多形体と、  
界面活性剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、塩、及び保存剤からなる群から選択される  
1 つ以上の賦形剤と、  
を含む、水性製剤。

< 2 >

前記 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 I )、又はその塩、共結晶、若しくは多形体が、前記製剤中において懸濁液として存在する、< 1 > に記載の水性製剤。

< 3 >

前記 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 I )、又はその塩、共結晶、若しくは多形体が、約 0 . 5 % w / v ~ 約 3 . 5 % w / v の量で前記製剤中に存在する、< 1 > 又は < 2 > のいずれかに記載の水性製剤。

< 4 >

約 0 . 5 % w / v ~ 約 3 . 5 % w / v の量の 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 I )、又はその塩、共結晶、若しくは多形体と、  
界面活性剤と、  
懸濁化剤、  
並びに等張化剤、緩衝剤、塩、及び保存剤からなる群から選択される 1 つ以上の賦形剤と  
を含む、< 1 > ~ < 3 > のいずれかに記載の水性製剤。

< 5 >

約 0 . 5 % w / v ~ 約 3 . 5 % w / v の量で前記製剤中に懸濁液として存在する 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 I )、又はその塩、共結晶、若しくは多形体と、

10

20

30

40

50

非イオン性界面活性剤と、  
 懸濁化剤と、  
 等張化剤と、  
 緩衝剤と、  
 塩と、  
 任意選択により保存剤と、

を含む、＜１＞～＜４＞のいずれかに記載の水性製剤。

＜６＞

約０．５％ｗ／ｖ～約３．５％ｗ／ｖの量の４－（７－ヒドロキシ－２－イソプロピル－４－オキソ－４Ｈ－キナゾリン－３－イル）－ベンゾニトリル（化合物Ⅰ）、又はその塩、共結晶、若しくは多形体の懸濁液と、

非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、及びこれらの組合せからなる群から選択される界面活性剤と、

懸濁化剤と、

等張化剤と、

緩衝剤と、

任意選択により塩と、

任意選択により保存剤と、

１００％までの十分量（ｑｓ）の水と、

を含む、製剤。

＜７＞

前記界面活性剤が、非イオン性界面活性剤である、＜１＞～＜６＞のいずれかに記載の製剤。

＜８＞

前記非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート界面活性剤、エチレンオキシドのブロック共重合体、プロピレンオキシド界面活性剤、ポロキサマー、チロキサポール、及びこれらの組合せからなる群から選択される、＜７＞に記載の製剤。

＜９＞

前記非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート界面活性剤、エチレンオキシドのブロック共重合体、プロピレンオキシド界面活性剤、又はポロキサマーのうちの１つ以上と任意選択により組み合わせられた、チロキサポールである、＜８＞に記載の製剤。

＜１０＞

前記非イオン性界面活性剤が、少なくとも約０．００１％ｗ／ｖ、少なくとも約０．０１％ｗ／ｖ、少なくとも約０．０２％ｗ／ｖ、少なくとも約０．０３％ｗ／ｖ、又は少なくとも約０．０４％ｗ／ｖであり、且つ約１％ｗ／ｖ以下、約０．５％ｗ／ｖ以下、約０．３％ｗ／ｖ以下、又は約０．２％ｗ／ｖ以下、約０．１％ｗ／ｖ以下、又は約０．０８％ｗ／ｖ以下の量で存在する、チロキサポールである、＜７＞に記載の製剤。

＜１１＞

約０．０３％ｗ／ｖ～０．０８％ｗ／ｖ、又は約０．０５％ｗ／ｖの量のチロキサポールを含む、＜１０＞に記載の製剤。

＜１２＞

前記非イオン性界面活性剤が、前記製剤の約１．５％ｗ／ｖ～約２．０％ｗ／ｖの量のポロキサマーである、＜１＞～＜７＞のいずれかに記載の製剤。

＜１３＞

前記懸濁化剤が、カルボマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）、ポリエチレングリコール、及びこれらの組合せからなる群から選択される、＜１＞～＜１２＞のいずれかに記載の製剤。

＜１４＞

前記懸濁化剤が、少なくとも約０．０５％ｗ／ｖ、少なくとも約０．１％ｗ／ｖ、又は少なくとも約０．２％ｗ／ｖであり、且つ約１．０％ｗ／ｖ以下、約０．６％ｗ／ｖ以下

10

20

30

40

50

、又は約 0.5 % w / v 以下の量で前記製剤中に存在する、カルボマーである、＜ 13 ＞に記載の製剤。

＜ 15 ＞

前記カルボマーが、0.1 % w / v ~ 約 0.3 % w / v、又は約 0.2 % w / v の量で前記製剤中に存在する、＜ 14 ＞に記載の製剤。

＜ 16 ＞

前記懸濁化剤が、少なくとも約 0.05 % w / v、少なくとも約 0.1 % w / v、又は少なくとも約 0.25 % w / v であり、且つ約 1.8 % w / v 未満、約 1.0 % w / v 未満、約 0.8 % w / v 未満、又は約 0.6 % w / v 未満の量で前記製剤中に存在する、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである、＜ 13 ＞に記載の製剤。

10

＜ 17 ＞

前記懸濁化剤が、約 200 Da ~ 約 20,000 Da の分子量を有するポリエチレングリコール (PEG) である、＜ 13 ＞に記載の製剤。

＜ 18 ＞

前記懸濁化剤が、約 4 % w / v ~ 約 9 % w / v、約 5 % w / v ~ 約 8 % w / v、又は約 7 % w / v の濃度の PEG 400、又は約 1 % w / v ~ 約 4 % w / v、約 1 % w / v ~ 約 3 % w / v、又は約 2 % w / v の濃度の PEG 6000 である、＜ 17 ＞に記載の製剤。

＜ 19 ＞

前記懸濁化剤が、実質的に全てカルボマーホモポリマー B 型である、＜ 1 ＞ ~ ＜ 15 ＞のいずれかに記載の製剤。

20

＜ 20 ＞

前記等張化剤が、ポリオールからなる群から選択される、＜ 1 ＞ ~ ＜ 19 ＞のいずれかに記載の製剤。

＜ 21 ＞

前記ポリオールが、マンニトール、グリセリン、キシリトール、ソルビトール、及びプロピレングリコール、並びにこれらの組合せから選択される群から選択される、＜ 20 ＞に記載の製剤。

＜ 22 ＞

前記ポリオールが、約 0.05 % w / v ~ 約 10 % w / v、約 0.1 % w / v ~ 約 8 % w / v、約 0.1 % w / v ~ 約 7 % w / v、約 0.1 % w / v ~ 約 5 % w / v の量で存在する、＜ 21 ＞に記載の製剤。

30

＜ 23 ＞

前記ポリオールが、0.1 % w / v ~ 約 5 % w / v、又は約 0.2 % w / v、約 0.3 % w / v、約 0.4 % w / v、約 0.5 % w / v、約 1 % w / v、約 2 % w / v、約 2.5 % w / v、約 3.0 % w / v、約 3.5 % w / v、約 4.0 % w / v、約 4.5 % w / v、又は約 5 % w / v の量で前記製剤中に存在する、マンニトール又はグリセリンである、＜ 22 ＞に記載の製剤。

＜ 24 ＞

前記緩衝剤が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、炭酸水素塩、炭酸塩、クエン酸塩、エデト酸塩 (EDTA)、グルコン酸塩、乳酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、及び TRIS (トロメタミン) からなる群から選択される、＜ 1 ＞ ~ ＜ 23 ＞のいずれかに記載の製剤。

40

＜ 25 ＞

前記緩衝剤が、リン酸塩又は TRIS である、＜ 24 ＞に記載の製剤。

＜ 26 ＞

前記塩が、塩化ナトリウムである、＜ 1 ＞ ~ ＜ 25 ＞のいずれかに記載の製剤。

＜ 27 ＞

前記懸濁化剤が、カーボボール (カルボマーホモポリマー B 型) であり、且つ塩化ナトリウムの量が、約 25 にて 60 rpm でスピンドル CP - 42 を使用するとき約 20 cP ~ 約 200 cP の前記製剤の粘度をもたらす量に調整される、＜ 19 ＞に記載の製剤

50

—

< 2 8 >

前記塩化ナトリウムが、約 0 . 0 1 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v、約 0 . 0 2 % w / v ~ 約 0 . 4 % w / v、約 0 . 0 3 % w / v ~ 約 0 . 3 % w / v、約 0 . 0 4 % w / v ~ 約 0 . 2 % w / v、約 0 . 0 5 % w / v ~ 約 0 . 1 % w / v、又は約 0 . 0 5 % w / v の量で存在する、< 2 6 > に記載の製剤。

< 2 9 >

前記製剤の p H が、約 5 . 0 ~ 約 8 . 0、約 5 . 5 ~ 約 8 . 0、約 5 . 5 ~ 約 7 . 5、約 5 . 0 ~ 約 7 . 4、約 5 . 5 ~ 約 7 . 4、約 6 . 0 ~ 約 8 . 0、約 6 . 5 ~ 約 8 . 0、約 6 . 0 ~ 約 7 . 4、又は約 6 . 5 ~ 約 7 . 4 である、< 1 > ~ < 2 8 > のいずれかに記載の製剤。

10

< 3 0 >

前記製剤の p H が、約 6 . 0 ~ 約 8 . 0、約 6 . 0、又は約 7 . 4 である、< 2 9 > に記載の製剤。

< 3 1 >

少なくとも約 1 . 5 w / v %、少なくとも約 3 . 0 w / v %、少なくとも約 3 . 5 w / v %、又は少なくとも約 4 . 5 w / v % であるが、約 1 0 . 0 w / v % 以下、約 8 . 0 w / v % 以下、約 6 . 5 w / v % 以下、又は約 5 . 5 w / v % 以下の量である、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、及びスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンからなる群から選択される追加の薬剤をさらに含む、< 1 > ~ < 3 0 > のいずれかに記載の製剤。

20

< 3 2 >

少なくとも約 1 . 5 w / v %、少なくとも約 3 . 0 w / v %、少なくとも約 3 . 5 w / v %、又は少なくとも約 4 . 5 w / v % であるが、約 1 0 . 0 w / v % 以下、約 8 . 0 w / v % 以下、約 6 . 5 w / v % 以下、又は約 5 . 5 w / v % 以下の量である、シクロデキストリンからなる群から選択される追加の薬剤をさらに含む、< 1 > ~ < 3 1 > のいずれかに記載の製剤。

< 3 3 >

前記シクロデキストリンが、前記製剤の約 5 % w / v の量のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン又はスルホアルキルエーテル - シクロデキストリンである、< 3 2 > に記載の製剤。

30

< 3 4 >

前記化合物 I、又はその塩、共結晶、若しくは多形体が、約 0 . 5 % w / v ~ 約 2 . 5 % w / v の量であり、

前記非イオン性界面活性剤が、約 0 . 0 1 % w / v ~ 0 . 2 % w / v の量のチロキサポール、ポロクサマー、又はこれらの組合せであり；

前記懸濁化剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、又はカルボマーホモポリマー B 型であり；

前記等張化剤が、約 0 . 0 5 % w / v ~ 約 1 0 % w / v の量の少なくとも 1 つのポリオールであり；

40

前記緩衝剤が、エデト酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、又はこれらの組合せであり塩；及び

1 0 0 % までの q s の水を含み；且つ

p H が、約 5 . 5 ~ 約 8 . 0 の範囲である、< 6 > に記載の製剤。

< 3 5 >

前記化合物 I、又はその塩、共結晶、若しくは多形体が、約 0 . 5 % w / v、約 1 . 0 % w / v、約 1 . 5 % w / v、約 2 . 0 % w / v、又は約 2 . 5 % w / v の量で存在し、

前記非イオン性界面活性剤が、約 0 . 0 4 % w / v ~ 約 0 . 0 6 % w / v の量のチロキサポール、約 1 5 % w / v ~ 2 0 % w / v の量のポロクサマー、又はこれらの組合せであり；

50

前記懸濁化剤が、約 0.1 % w / v ~ 約 0.8 % w / v の量のヒドロキシプロピルメチルセルロース、約 2 % w / v ~ 約 8 % w / v の量のポリエチレングリコール、約 0.05 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の量のカルボマーホモポリマー B 型、又はこれらの組合せであり；

前記等張化剤が、約 0.1 % w / v ~ 約 5 % w / v の量のマンニトール又はグリセリンであり；

前記緩衝剤が、エデト酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、トロメタミン、又はこれらの組合せであり；

0.01 % w / v ~ 約 1 % w / v の量の塩化ナトリウム；及び

100 % までの q s の水を含み；且つ

pH が、約 5.5 ~ 約 8.0 の範囲である、< 1 > ~ < 34 > のいずれかに記載の製剤。  
< 36 >

約 0.5 % w / v、約 1.0 % w / v、約 1.5 % w / v、約 2.0 % w / v、又は約 2.5 % w / v の量の 4 - (7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 I)、又はその塩、共結晶、若しくは多形体の懸濁液と、

約 0.04 % w / v ~ 約 0.06 % w / v の量のチロキサポールと、

約 0.05 % w / v ~ 約 0.4 % w / v の量のカルボマーホモポリマー B 型と、

約 0.5 % w / v ~ 約 5 % w / v の量のグリセリンと、

エデト酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、トロメタミン、及びこれらの組合せからなる群から選択される緩衝剤と、

0.01 % w / v ~ 約 1 % w / v の量の塩化ナトリウムと、

100 % までの q s の水と、

を含む製剤であって；

前記製剤が約 5.5 ~ 約 8.0 の範囲の pH を有する、< 1 > ~ < 35 > のいずれかに記載の製剤。

< 37 >

化合物 I が、多形態 B である、< 1 > ~ < 36 > のいずれかに記載の製剤。

< 38 >

約 0.5 % w / v、約 1.0 % w / v、約 1.5 % w / v、約 2.0 % w / v、又は約 2.5 % w / v の量の 4 - (7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 I) の多形態 B の懸濁液と、

約 0.04 % w / v ~ 約 0.06 % w / v の量のチロキサポールと、

約 0.05 % w / v ~ 約 0.4 % w / v の量のカルボマーホモポリマー B 型と、

約 0.5 % w / v ~ 約 5 % w / v の量のグリセリンと、

エデト酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、トロメタミン、又はこれらの組合せから選択される緩衝剤と、

0.01 % w / v ~ 約 1 % w / v の量の塩化ナトリウムと、

100 % までの q s の水と、

を含む製剤であって；

前記製剤が約 5.5 ~ 約 8.0 の範囲の pH を有する、製剤。

< 39 >

約 0.5 % w / v、約 1.0 % w / v、約 1.5 % w / v、約 2.0 % w / v、又は約 2.5 % w / v の量の化合物 I と、

約 0.05 % w / v のチロキサポールと、

約 0.2 % w / v のカルボマーホモポリマー B 型と、

約 2.0 % のグリセリンと、

トロメタミン緩衝剤と、

pH を約 6.4 ~ 約 8.4 に調整するための塩酸と、

約 0.05 % w / v の塩化ナトリウムと、

10

20

30

40

50

100%までのq sの水と、  
を含む製剤であって；

前記製剤が、保存剤を含まない、＜38＞に記載の製剤。

＜40＞

前記多形形態Bが、9.3、10.6、及び14.4±0.2°2から選択される  
2値での3つ以上のピークを有するX線回折パターンによって特徴付けられる、＜37  
>～＜40＞のいずれかに記載の製剤。

＜41＞

約25にて3rpm又は60rpmのいずれかでスピンドルCP-42を使用して測  
定されるとき、約20cP～約200cPの粘度を有する、＜1＞～＜40＞のいずれか  
に記載の製剤。

＜42＞

約200～約450のキログラム当たりミリオスモル(mOsm/kg)の重量オスモ  
ル濃度を有する、＜1＞～＜41＞のいずれかに記載の製剤。

＜43＞

前記製剤が、室温での6ヶ月間の保管の後に約10%未満、約8%未満、約7%未満、  
約6%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、又は約2%未満の沈殿を呈する、＜  
1＞～＜42＞のいずれかに記載の製剤。

＜44＞

前記製剤中の化合物Iの量が、冷蔵下での保管の約6ヶ月後、約8ヶ月後、約10ヶ月  
後、約12ヶ月後、約15ヶ月後、又は約18ヶ月後において最初の量の少なくとも90  
%である、＜1＞～＜43＞のいずれかに記載の製剤。

＜45＞

前記製剤中の化合物Iの量が、冷蔵下での保管の約18ヶ月後において最初の量の少な  
くとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少な  
くとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、又は少なくとも約98%であ  
る、＜1＞～＜44＞のいずれかに記載の製剤。

＜46＞

前記製剤が、冷蔵下で6ヶ月後において分解産物は約10%以下であり、前記分解産物  
が、0.1%のトリフルオロ酢酸(TFA)水/アセトニトリル移動相の勾配を使用する  
HPMCによって分析されるとき、化合物Iと比較して1.23の相対保持時間を有する  
、＜1＞～＜45＞のいずれかに記載の製剤。

＜47＞

前記製剤中の化合物Iの約10%以下が、40での12週間の保管時に分解する、＜  
1＞～＜46＞のいずれかに記載の製剤。

＜48＞

ある量の4-(7-ヒドロキシ-2-イソプロピル-4-オキソ-4H-キナゾリン-  
3-イル)-ベンゾニトリル(化合物I)、又はその塩、共結晶、若しくは多形体と、

非イオン性界面活性剤と、

懸濁化剤と、

等張化剤と、

緩衝剤と、

塩と、

任意選択により保存剤と、

100%までのq sの水と、

を混合すること；並びに

pHを約5.5～約8.0の範囲に調整することを含む、製剤を作製する方法。

＜49＞

前記化合物Iが、保存懸濁物として加えられる、＜48＞に記載の方法。

＜50＞

10

20

30

40

50



前記保存懸濁物が、所望の粒径の化合物 I を得るために粉碎される、< 4 8 > ~ < 4 9 > のいずれかに記載の方法。

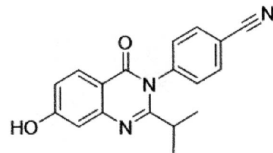
< 5 1 >

前記保存懸濁物が微粒子化される、< 5 0 > に記載の方法。

< 5 2 >

必要とする対象において眼表面疼痛を治療する方法であって、構造：

【化 1】



式I

10

を有する有効量の 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 式 I の化合物 )、又はその塩、溶媒和物、多形体、若しくは共結晶を前記対象に点眼することを含む、方法。

20

< 5 3 >

前記眼表面疼痛が、慢性眼表面疼痛 ( C O S P ) である、< 5 2 > に記載の方法。

< 5 4 >

前記式 I の化合物が、前記対象の角膜に投与される、< 5 2 > に記載の方法。

< 5 5 >

前記 C O S P が、ドライアイ疾患を伴う、< 5 2 > ~ < 5 4 > のいずれかに記載の方法。

< 5 6 >

前記投与が、ドライアイ疾患の 1 つ以上の症状の低減をもたらす、< 5 4 > に記載の方法。

< 5 7 >

前記投与が、ドライアイ疾患を伴う前記眼表面疼痛における低減をもたらす、< 5 4 > に記載の方法。

< 5 8 >

前記投与が、眼の乾燥、眼の不快感、眼充血、眼の灼熱感若しくは刺痛、ざらつき若しくは異物感、又は羞明のうちの 1 つ以上において少なくとも約 1 0 % の発生率の低減をもたらす、< 5 4 > に記載の方法。

< 5 9 >

前記対象が、ドライアイ疾患、シェーグレン症候群、結膜炎 ( 角結膜炎、春季角結膜炎、アレルギー性結膜炎を含む )、角膜上皮基底膜ジストロフィー、アカントアメーバ、線維筋痛症、マイボーム腺機能不全、甲状腺眼症、酒さ、下垂症、円錐角膜、眼性疼痛症候群、スティーヴンス・ジョンソン症候群、角膜上皮症、角膜神経障害 ( L A S I K 誘導性角膜神経障害を含む )、角膜ジストロフィー ( 再発性角膜ジストロフィーを含む )、上皮基底膜ジストロフィー、角膜びらん若しくは角膜擦過傷 ( 再発性角膜びらん若しくは角膜擦過傷を含む )、眼表面疾患、眼瞼炎、移植片対宿主病、マイボーム腺炎、緑内障、結膜弛緩症、角膜症 ( 疱疹性角膜症、糸状角膜症、帯状又は水疱性角膜症、兔眼性角膜症を含む )、角膜炎 ( 単純ヘルペスウイルス角膜炎を含む )、虹彩炎、上強膜炎、角膜手術、多発性硬化症、睫毛乱生症、翼状片、神経痛、眼球乾燥症、神経栄養性角膜炎から回復している患者、又はレーザー屈折矯正角膜切除 ( P R K ) 手術若しくはレーザー角膜切削形成 ( L A S I K ) 手術後少なくとも 3 ヶ月間持続している眼性疼痛のうちの 1 つ以上に罹患している、< 5 2 > ~ < 5 8 > のいずれかに記載の方法。

40

50

< 6 0 >

前記対象に追加の治療剤を投与することをさらに含む、< 5 2 > ~ < 5 9 > のいずれかに記載の方法。

< 6 1 >

前記投与が、プラセボと比較して、少なくとも約 3、少なくとも約 4、少なくとも約 5、少なくとも約 6、少なくとも約 7、少なくとも約 8、少なくとも約 9、又は少なくとも約 10 の視力スケール (V A S) 上の疼痛スコアにおける低減をもたらす、< 5 2 > ~ < 6 0 > のいずれかに記載の方法。

< 6 2 >

V A S スコアにおける前記低減が、化合物 I の前記対象への投与の前及び後の V A S スコアの差から生じる、< 6 1 > に記載の方法。

< 6 3 >

V A S スコアにおける前記低減が、化合物 I の前記対象への投与後約 30 分以内、約 1 時間以内、約 2 時間以内、又は約 4 時間以内に生じる、< 6 1 > ~ < 6 2 > のいずれかに記載の方法。

< 6 4 >

前記投与が、M c M o n n i e s スケールにおいて、少なくとも約 1、少なくとも約 2、少なくとも約 3、少なくとも約 4、又は少なくとも約 5 の、前記対象における充血の低減をもたらす、< 5 2 > ~ < 6 3 > のいずれかに記載の方法。

< 6 5 >

前記投与が、プラセボと比較して、最高矯正視力、眼内圧、細隙灯生体顕微鏡検査、散瞳検査、まばたき速度、又は涙液産生のうちの 1 つ以上において変化をもたらさない、< 5 2 > ~ < 6 4 > のいずれかに記載の方法。

< 6 6 >

前記式 I の化合物が、< 1 > ~ < 4 7 > のいずれかに記載の製剤の形態において投与される、< 5 2 > ~ < 6 5 > のいずれかに記載の方法。

< 6 7 >

前記製剤が、少なくとも約 1、約 2、又は約 3 ヶ月間投与される、< 6 6 > に記載の方法。

< 6 8 >

前記製剤が、1 日 1 ~ 4 回投与される、< 6 6 > に記載の方法。

< 6 9 >

眼表面疼痛の治療における使用のための、< 1 > ~ < 4 7 > のいずれかに記載の製剤。

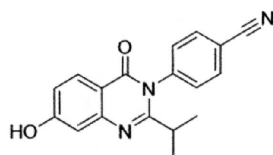
< 7 0 >

前記眼表面疼痛が、少なくとも 1 ヶ月、少なくとも 2 ヶ月、又は少なくとも 3 ヶ月間続く慢性眼表面疼痛である、< 6 9 > に記載の製剤。

< 7 1 >

必要とする対象において眼表面疼痛を低減する方法であって、構造：

【化 2】



式I

を有する 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 式 I )、又はその塩、溶媒和物、多形体、若しくは共結晶を

前記対象に点眼することを含む、方法。

< 7 2 >

前記眼表面疼痛が、慢性眼表面疼痛（COSP）である、< 7 1 >に記載の方法。

< 7 3 >

前記COSPが、ドライアイ疾患を伴う、< 7 1 >又は< 7 2 >に記載の方法。

< 7 4 >

前記投与が、ドライアイ疾患の1つ以上の症状における低減をもたらす、< 7 1 >に記載の方法。

< 7 5 >

前記投与が、ドライアイ疾患を伴う前記眼表面疼痛における低減をもたらす、< 7 1 >に記載の方法。

< 7 6 >

前記投与が、眼の乾燥、眼の不快感、眼充血、眼の灼熱感若しくは刺痛、ざらつき若しくは異物感、又は着明のうちの1つ以上において少なくとも約10%の発生率の低減をもたらす、< 7 1 >に記載の方法。

< 7 7 >

前記対象が、ドライアイ疾患、シェーグレン症候群、結膜炎（角結膜炎、春季角結膜炎、アレルギー性結膜炎を含む）、角膜上皮基底膜ジストロフィー、アカントアメーバ、線維筋痛症、マイボーム腺機能不全、甲状腺眼症、酒さ、下垂症、円錐角膜、眼性疼痛症候群、スティーヴンス・ジョンソン症候群、角膜上皮症、角膜神経障害（LASIK誘導性角膜神経障害を含む）、角膜ジストロフィー（再発性角膜ジストロフィーを含む）、上皮基底膜ジストロフィー、角膜びらん若しくは角膜擦過傷（再発性角膜びらん若しくは角膜擦過傷を含む）、眼表面疾患、眼瞼炎、移植片対宿主病、マイボーム腺炎、緑内障、結膜弛緩症、角膜症（疱疹性角膜症、糸状角膜症、帯状又は水疱性角膜症、兔眼性角膜症を含む）、角膜炎（単純ヘルペスウイルス角膜炎を含む）、虹彩炎、上強膜炎、角膜手術、多発性硬化症、睫毛乱生症、翼状片、神経痛、眼球乾燥症、神経栄養性角膜炎から回復している患者、又はレーザー屈折矯正角膜切除（PRK）手術若しくはレーザー角膜切削形成（LASIK）手術後少なくとも3ヶ月間持続している眼性疼痛のうちの1つ以上に罹患している、< 7 1 > ~ < 7 6 >のいずれかに記載の方法。

< 7 8 >

前記対象に追加の治療剤を投与することをさらに含む、< 7 1 > ~ < 7 7 >のいずれかに記載の方法。

< 7 9 >

前記投与が、プラセボと比較して、少なくとも約3、少なくとも約4、少なくとも約5、少なくとも約6、少なくとも約7、少なくとも約8、少なくとも約9又は少なくとも約10の視力スケール（VAS）上で測定される際の疼痛スコアにおける低減をもたらす、< 7 1 > ~ < 7 8 >のいずれかに記載の方法。

< 8 0 >

前記投与が、プラセボと比較して、少なくとも約6、少なくとも約7、少なくとも約8、少なくとも約9又は少なくとも約10のVAS疼痛スコアにおける低減をもたらす、< 7 1 > ~ < 7 9 >のいずれかに記載の方法。

< 8 1 >

VASスコアにおける前記低減が、化合物Iの前記対象への投与の前及び後のVASスコアの差から生じる、< 7 9 >又は< 8 0 >に記載の方法。

< 8 2 >

前記投与が、McMonniesスケールにおいて、少なくとも約1、少なくとも約2、少なくとも約3、少なくとも約4、又は少なくとも約5の前記対象における充血の低減をもたらす、< 7 1 > ~ < 8 1 >のいずれかに記載の方法。

< 8 3 >

前記投与が、前記化合物の投与前のVASスコアと比較して、少なくとも約3の視力ス

10

20

30

40

50

ケール（VAS）上の疼痛スコアにおける低減をもたらす、＜ 7 9 ＞に記載の方法。

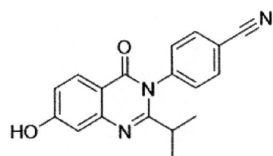
＜ 8 4 ＞

前記式 I の化合物が、＜ 1 ＞～＜ 4 7 ＞のいずれかに記載の製剤として投与される、＜ 7 1 ＞～＜ 8 3 ＞のいずれかに記載の方法。

＜ 8 5 ＞

必要とする対象において眼充血を低減する方法であって、構造：

【化 3】



式I

10

を有する 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 式 I )、又はその塩、溶媒和物、多形体、若しくは共結晶を前記対象に点眼することを含み、

前記式 I の化合物が、約 0 . 5 % w / v ~ 約 3 . 5 % w / v、約 0 . 5 % w / v ~ 約 2 . 5 % w / v、又は約 0 . 5 % w / v ~ 約 1 . 5 % w / v、約 0 . 5 % w / v ~ 約 3 . 0 % w / v、約 1 . 0 % w / v ~ 約 2 . 5 % w / v、約 1 . 5 % w / v ~ 約 3 . 0 % w / v、又は約 0 . 5 % w / v ~ 約 2 . 5 % w / v の濃度で投与される、方法。

20

＜ 8 6 ＞

眼充血における前記低減が、McMonnies スケールにおいて、少なくとも約 1、少なくとも約 2、少なくとも約 3、少なくとも約 4、又は少なくとも約 5 である、＜ 8 5 ＞に記載の方法。

＜ 8 7 ＞

前記投与が、眼の乾燥、眼の不快感、眼の灼熱感若しくは刺痛、ざらつき若しくは異物感、又は羞明のうちの 1 つ以上において少なくとも約 1 0 % の発生率の低減をもたらす、＜ 8 5 ＞～＜ 8 6 ＞のいずれかに記載の方法。

30

＜ 8 8 ＞

前記対象が、ドライアイ疾患、シェーグレン症候群、結膜炎（角結膜炎、春季角結膜炎、アレルギー性結膜炎を含む）、角膜上皮基底膜ジストロフィー、アカントアメーバ、線維筋痛症、マイボーム腺機能不全、甲状腺眼症、酒さ、下垂症、円錐角膜、眼性疼痛症候群、スティーヴンス・ジョンソン症候群、角膜上皮症、角膜神経障害（LASIK 誘導性角膜神経障害を含む）、角膜ジストロフィー（再発性角膜ジストロフィーを含む）、上皮基底膜ジストロフィー、角膜びらん若しくは角膜擦過傷（再発性角膜びらん若しくは角膜擦過傷を含む）、眼表面疾患、眼瞼炎、移植片対宿主病、マイボーム腺炎、緑内障、結膜弛緩症、角膜症（疱疹性角膜症、糸状角膜症、帯状又は水疱性角膜症、兔眼性角膜症を含む）、角膜炎（単純ヘルペスウイルス角膜炎を含む）、虹彩炎、上強膜炎、角膜手術、多発性硬化症、睫毛乱生症、翼状片、神経痛、眼球乾燥症、神経栄養性角膜炎から回復している患者、又はレーザー屈折矯正角膜切除（PRK）手術若しくはレーザー角膜切削形成（LASIK）手術後少なくとも 3 ヶ月間持続している眼性疼痛のうちの 1 つ以上に罹患している、＜ 8 5 ＞～＜ 8 7 ＞のいずれかに記載の方法。

40

＜ 8 9 ＞

前記対象に追加の治療剤を投与することをさらに含む、＜ 8 5 ＞～＜ 8 8 ＞のいずれかに記載の方法。

＜ 9 0 ＞

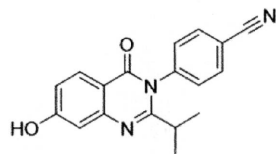
前記式 I の化合物が、＜ 1 ＞～＜ 4 7 ＞のいずれかに記載の製剤として投与される、＜ 8 5 ＞～＜ 8 9 ＞のいずれかに記載の方法。

50

&lt; 9 1 &gt;

必要とする対象において眼表面疼痛を治療又は低減する方法であって、構造：

【化 4】



化合物I

10

を有する化合物 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 I ) を含む製剤を前記対象に投与することを含み、

前記製剤が、結膜の  $C_{max}$  の約 1.5 ~ 約 3 倍のウサギ角膜の  $C_{max}$  化合物 I をもたらし、 $C_{max}$  が、単回用量の投与後の特定の組織における化合物 I の最大濃度である、方法。

&lt; 9 2 &gt;

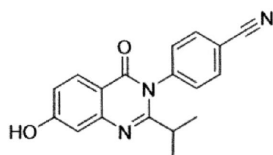
前記化合物 I が、< 1 > ~ < 4 7 > のいずれかに記載の製剤として投与される、< 9 1 > に記載の方法。

20

&lt; 9 3 &gt;

必要とする対象において眼表面疼痛を治療又は低減する方法であって、構造：

【化 5】



化合物I

30

を有する化合物 4 - ( 7 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル ( 化合物 I ) を含む製剤を前記対象に投与することを含み、

前記製剤が、血漿における化合物 I の  $C_{max}$  の約 500 倍のウサギ角膜における化合物 I の  $C_{max}$  をもたらし、 $C_{max}$  が、単回用量の投与後の特定の組織における化合物 I の最大濃度である、方法。

&lt; 9 4 &gt;

前記化合物 I が、< 1 > ~ < 4 7 > のいずれかに記載の製剤として投与される、< 9 3 > に記載の方法。

40

50