

【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2年11月12日(2020.11.12)

【公表番号】特表2019-533016(P2019-533016A)

【公表日】令和1年11月14日(2019.11.14)

【年通号数】公開・登録公報2019-046

【出願番号】特願2019-538106(P2019-538106)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/661 (2006.01)

A 6 1 K 31/77 (2006.01)

A 6 1 K 31/662 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 K 31/421 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/235 (2006.01)

A 6 1 K 31/21 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/04 (2006.01)

A 6 1 P 27/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/13 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/40 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/661

A 6 1 K 31/77

A 6 1 K 31/662

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 31/421

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/235

A 6 1 K 31/21

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/04

A 6 1 P 27/14
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 38/13
A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/40
A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 31/4725

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月25日(2020.9.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

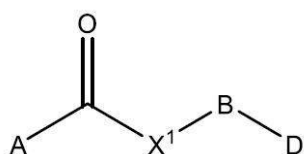
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

哺乳動物において眼の状態を処置する組成物であって、式 Iの化合物：

【化101】

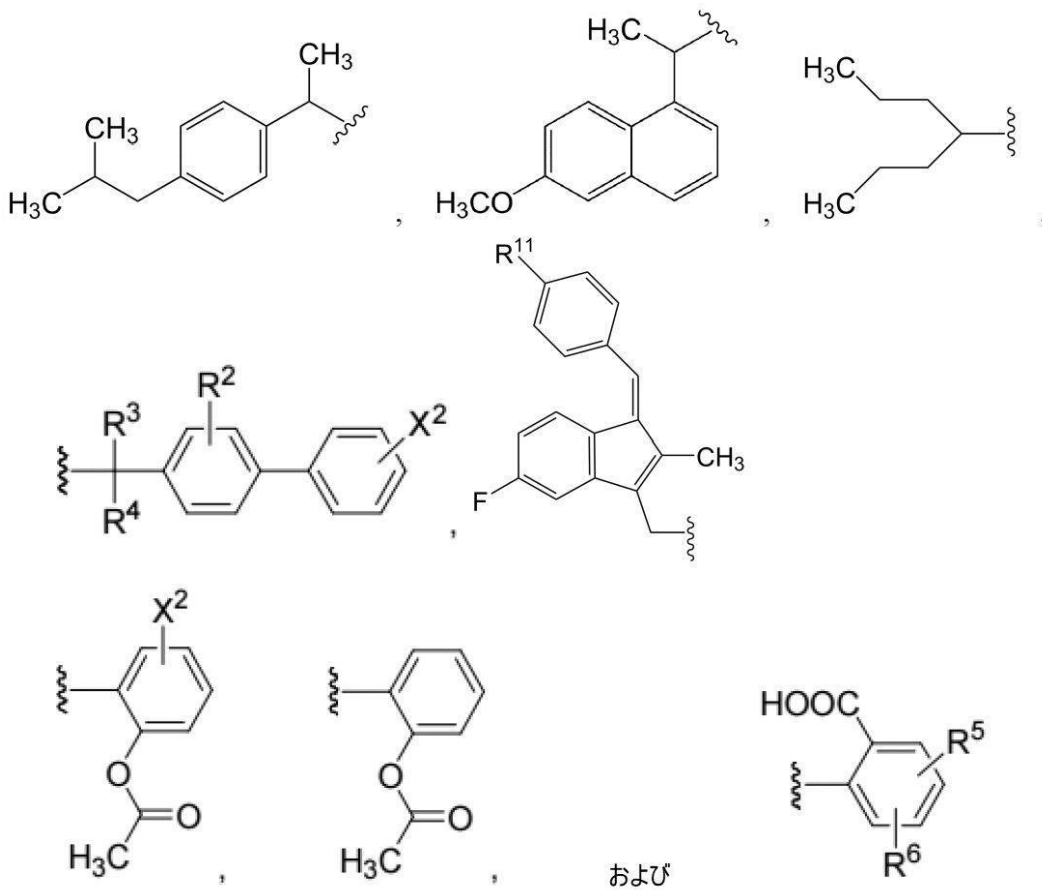


またはその塩（式 I 中：

X¹ は、- O -、- S - および - N R¹ - から選択され、R¹ は、H または C₁ - 10 - アルキルであり、

A は、フェニル、

【化102】



から選択され、

ここで、 R^2 は、ハロゲン原子であり、

R^3 および R^4 はそれぞれ、独立して、水素またはアルキルであり、

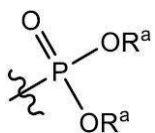
R^5 および R^6 はそれぞれ、独立して、水素、 $-OH$ 、アルコキシ、ハロ、トリフルオロアルキル、ハロアルキル、トリフルオロアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり、

R^{11} は、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)CH_3$ または $-S(O)_2CH_3$ であり、

B は、非置換アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであるか、または1つもしくは複数の X^2 で置換されている、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり、

X^2 はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、 $-CN$ 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、 $-OR^R$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ または

【化103】



から独立して選択され、

ここで、 R^a は、出現毎に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロ

シクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択され、

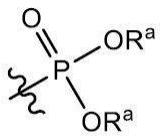
R^b および R^c は、出現毎に、水素、ヒドロキシ、 SO_2R^d 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択され、

R^d は、出現毎に、水素、 $-N(R^e)_2$ 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択され、

R^R は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルまたはアシルであり、

D は、

【化 1 0 4】



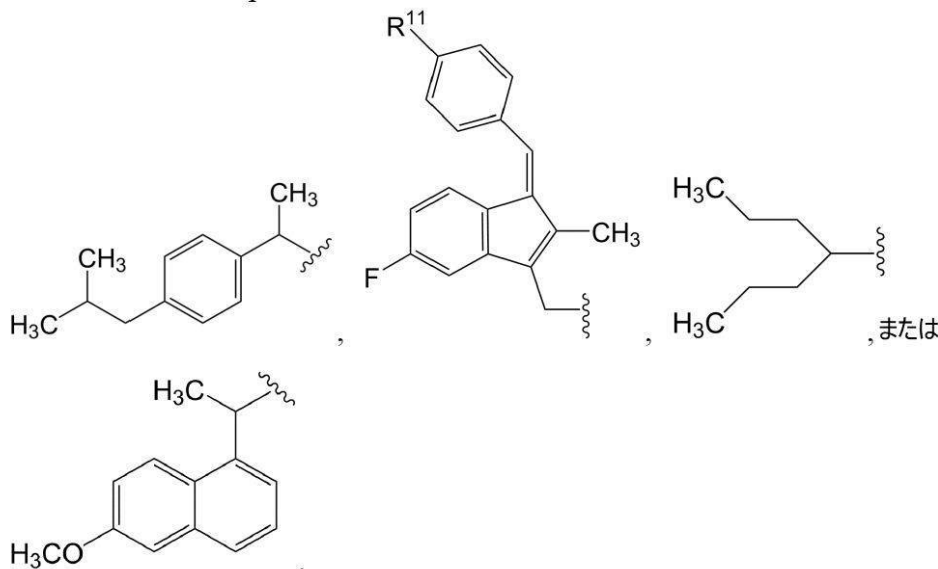
である)

を含み、該組成物が該哺乳動物に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 2】

A が、

【化 1 0 5】

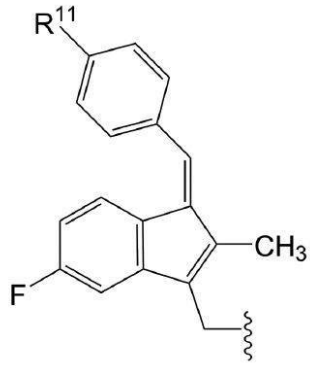


から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

A が、

【化 1 0 6】

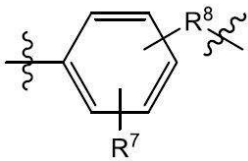


である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

B が、

【化 1 0 7】

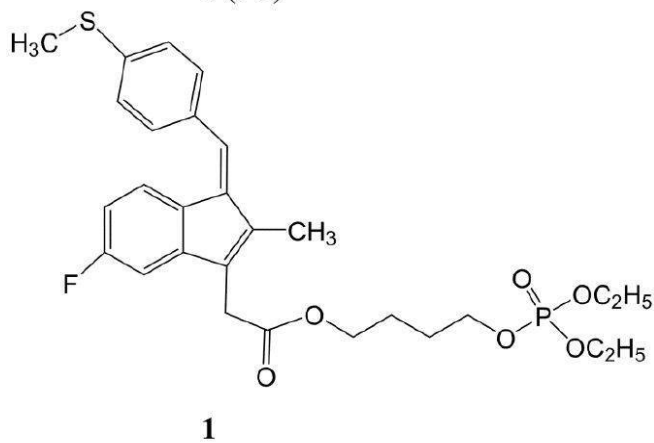
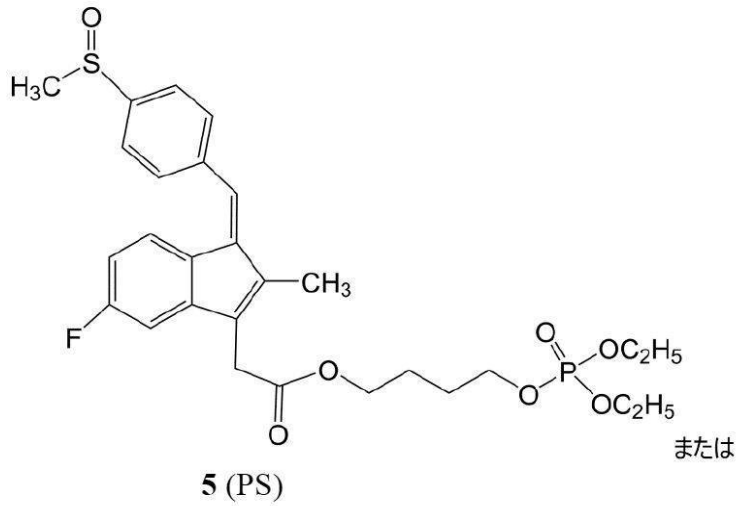


または $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンであり、 R^7 が $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^8 が、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシまたはハロゲンである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記式 I の化合物が、

【化 1 0 8】



から選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記式 I の化合物が PS である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

哺乳動物において眼の状態を処置するための組成物であって、式 I I の化合物：

A' - D - Y

式 I I

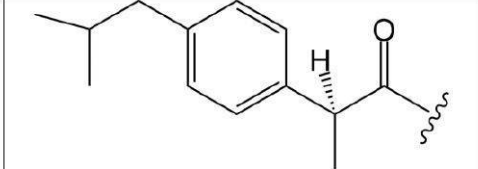
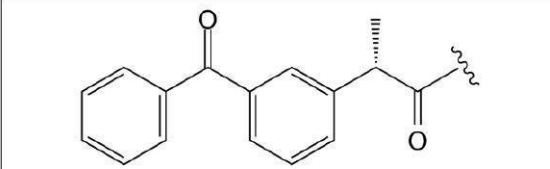
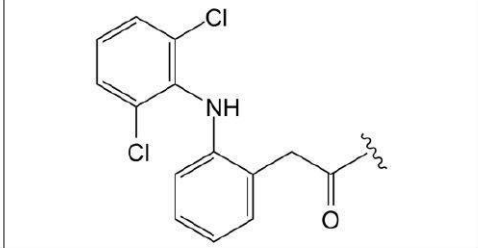
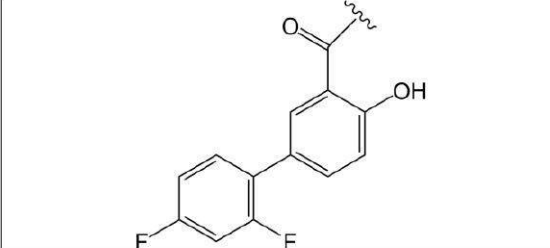
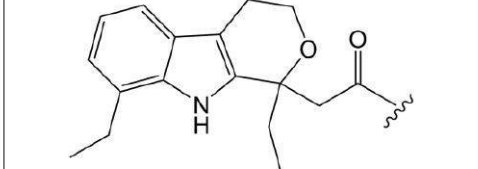
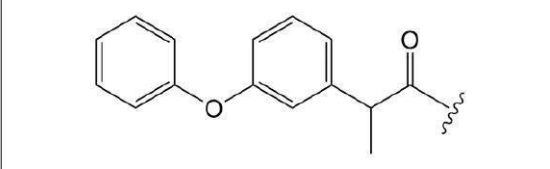
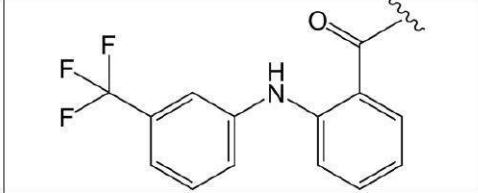
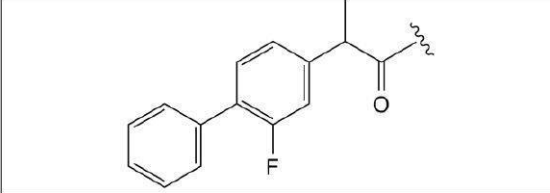
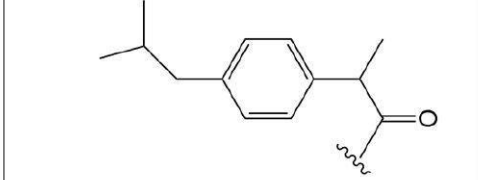
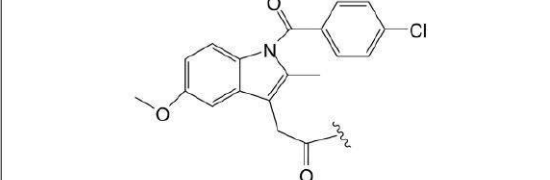
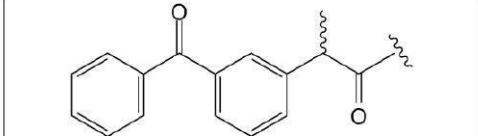
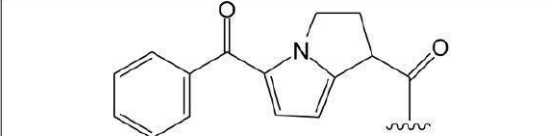
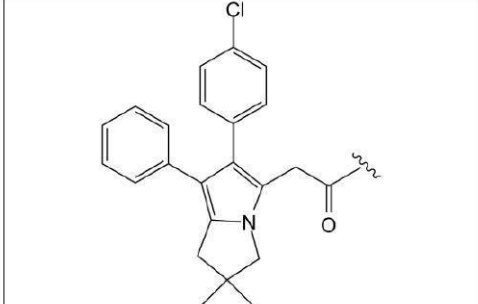
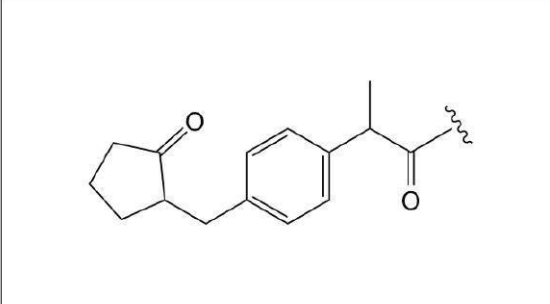
またはその塩（式中、

A' は、A 1 ~ A 3 8 :

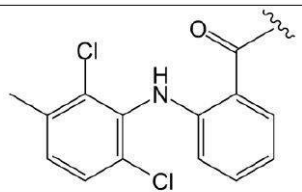
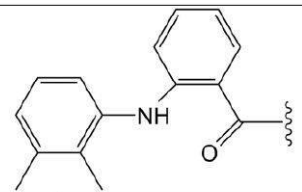
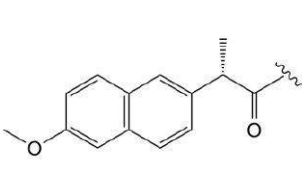
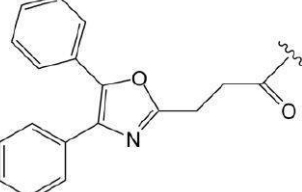
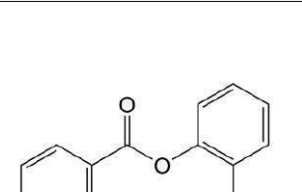
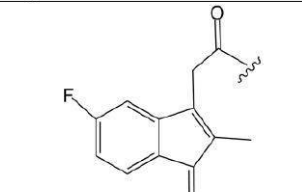
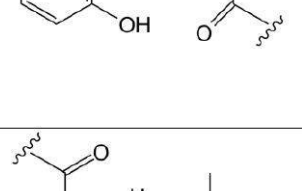
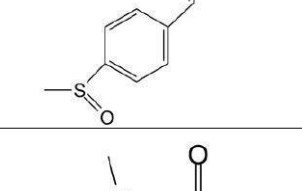
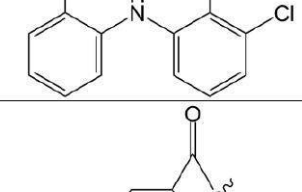
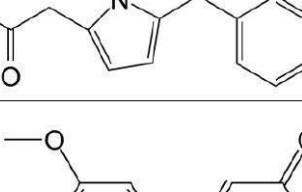
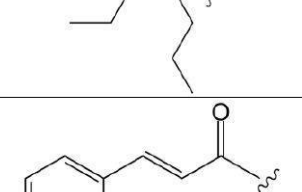
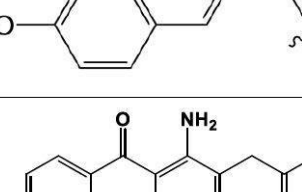
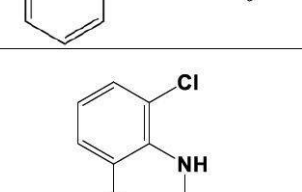
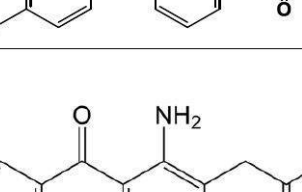
【表 1 0 1 - 1】

| | | | |
|----|---|-----|--|
| A1 | <p>Chemical structure A1 shows a naphthalene ring system with a methoxy group (-O-CH₃) at the 1-position and a propyl chain (-CH₂-CH₂-CH₂-) at the 4-position. The propyl chain is attached to a carbonyl group (-C(=O)-) which has a wavy line indicating a substituent.</p> | A20 | <p>Chemical structure A20 shows a benzene ring with two chlorine atoms (-Cl) at the 1 and 3 positions and an amino group (-NH-) at the 2-position. The amino group is attached to a propyl chain (-CH₂-CH₂-CH₂-) which is further attached to a carbonyl group (-C(=O)-). This carbonyl group is part of an ester linkage to another propyl chain (-O-CH₂-CH₂-CH₂-) which is attached to another carbonyl group (-C(=O)-) with a wavy line indicating a substituent.</p> |
|----|---|-----|--|

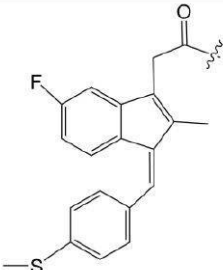
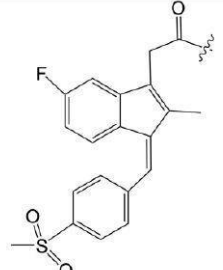
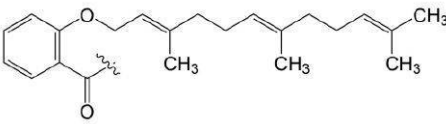
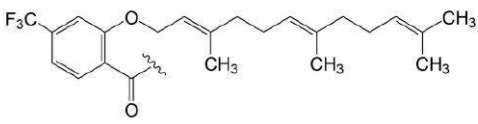
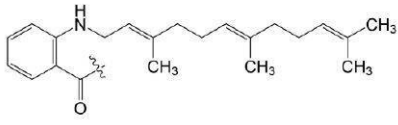
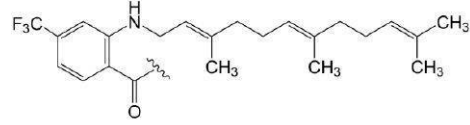
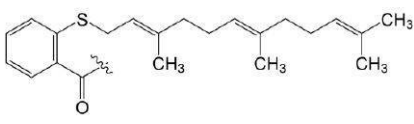
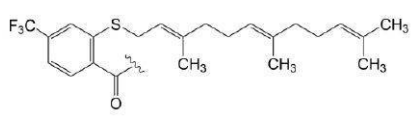
【表 101 - 2】

| | | | |
|----|---|-----|--|
| A2 |  | A21 |  |
| A3 |  | A22 |  |
| A4 |  | A23 |  |
| A5 |  | A24 |  |
| A6 |  | A25 |  |
| A7 |  | A26 |  |
| A8 |  | A27 |  |

【表 101 - 3】

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| A9 |  | A28 |  |
| A10 |  | A29 |  |
| A11 |  | A30 |  |
| A12 |  | A31 |  |
| A13 |  | A32 |  |
| A14 |  | A33 |  |
| A15 |  | A34 |  |

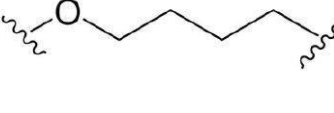

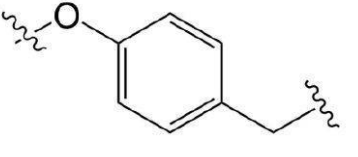
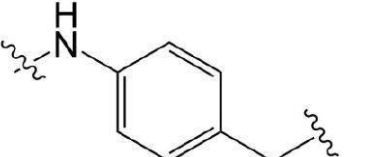
【表 101 - 4】

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| A16 |  | A35 |  |
| A17 |  | A36 |  |
| A18 |  | A37 |  |
| A19 |  | A38 |  |

から選択され、

D は、D 1 ~ D 10 :

【表 102 - 1】

| | | | |
|----|---|----|--|
| D1 |  | D6 |  |
| D2 |  | D7 |  |

【表 102 - 2】

| | | | |
|----|--|-----|--|
| D3 | | D8 | |
| D4 | | D9 | |
| D5 | | D10 | |

から選択され、

Y は、Y 1 ~ Y 4 :

【表 103】

| | | | |
|----|--|----|--|
| Y1 | | Y3 | |
| Y2 | | Y4 | |

から選択され、

n は、0 ~ 10 から選択され、

m は、1 ~ 100 から選択され、

R^a は、出現毎に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択される)

を含み、該組成物が患者に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 8】

前記式 I I の化合物が、化合物 1 ~ 120 から選択される化合物、またはその塩である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記式 I の化合物が、化合物 121 ~ 136 から選択される化合物、またはその塩である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記眼の状態がドライアイ疾患、シェーグレン症候群に関連するドライアイ疾患、眼痛、眼炎症、眼手術に関連する疼痛、ブドウ膜炎、結膜炎、アレルギー性結膜炎、類嚢胞黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、翼状片に関連するドライアイ疾患、機械的外傷に関連するドライアイ疾患、前記眼への化学損傷に関連するドライアイ疾患、未熟児網膜症、VEGF 網膜症、加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症、および高血圧性網膜症から選択される、請求項

1 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記組成物が、20重量%未満の前記式 I の化合物を含むことを特徴とする、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記組成物が、約 1 重量%から約 5 重量%の間の前記式 I の化合物を含むことを特徴とする、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記組成物が、0.5重量%未満の前記式 I の化合物を含むことを特徴とする、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記組成物が、0.4重量%未満の前記式 I の化合物を含むことを特徴とする、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記組成物が、0.3重量%未満の前記式 I の化合物を含むことを特徴とする、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記組成物が、0.2重量%未満の前記式 I の化合物を含むことを特徴とする、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記組成物が、0.1重量%未満の前記式 I の化合物を含むことを特徴とする、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記化合物が、約 0.01 μg 、約 0.05 μg 、約 0.1 μg 、および少なくとも 0.75 mg から選択される用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記化合物が、前記哺乳動物の体重 1 キログラムあたり約 0.001 mg から約 100 mg の間の前記式 I の化合物の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記化合物が、鎮痛用量未満である用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記化合物が、鎮痛用量である用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記化合物が、鎮痛用量未満である抗炎症用量である用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記化合物が、角膜融解を引き起こさない用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記組成物が、少なくとも 2 日間、少なくとも毎日 1 回投与されることを特徴とする、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記組成物が、少なくとも 7 日間、少なくとも毎日 1 回投与されることを特徴とする、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 6】

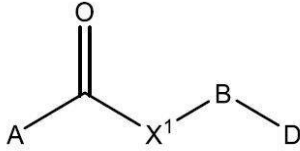
前記組成物が、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射、静脈内注射、動脈内注射、皮

下注射、筋肉内注射、血管内注射、腹腔内注射、眼内注射、翼状片内にマイクロインジェクション、注入、局所適用、鼻腔内適用、経皮適用、眼適用、直腸投与、カテーテルによる局部送達、ステントによる局部送達、吸入、および涙腺内または近くの沈着のうちの1つまたは複数により作用部位に送達されることを特徴とする、請求項1から25のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項27】

式Iの化合物：

【化109】



(I)

またはその塩を含む製剤、および

ディスペンサーであって、

該ディスペンサーを使用して、該製剤を眼に送達する場合、該製剤の1滴または2滴が、眼の状態を処置するために治療上有効である該化合物の用量を含む、ディスペンサー

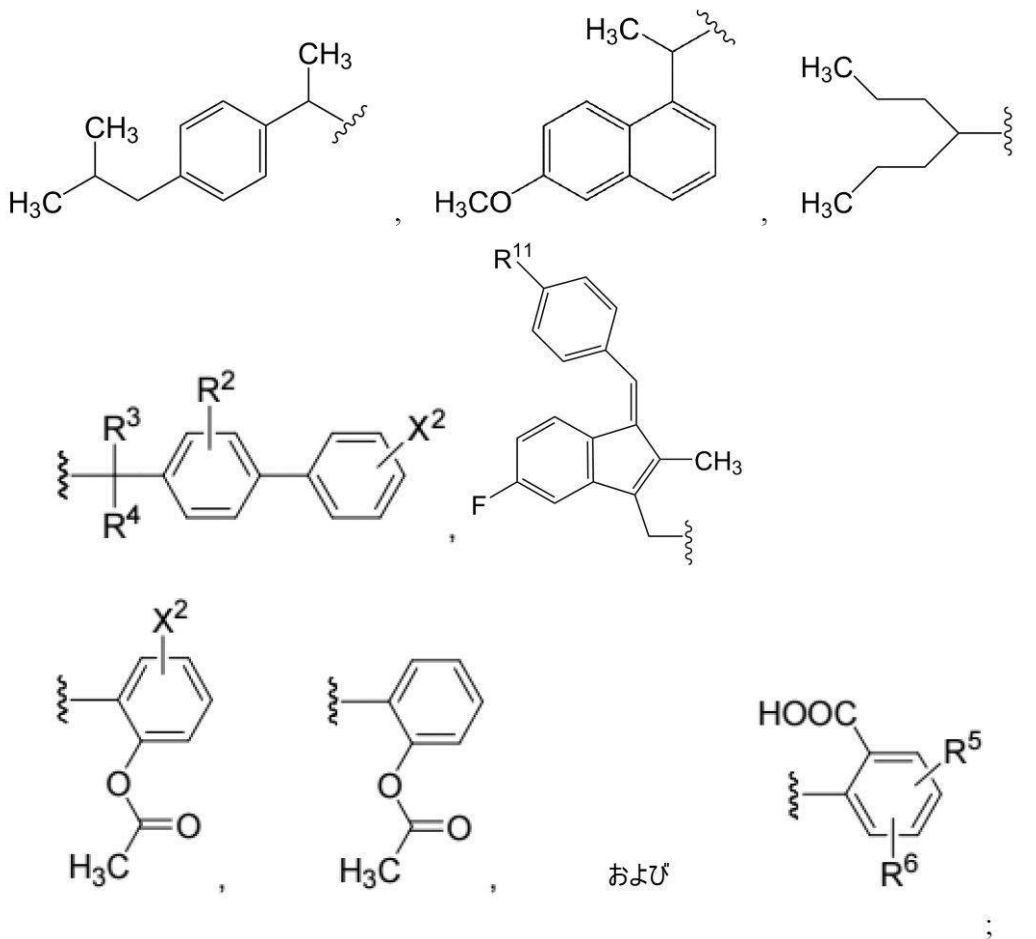
を含む医薬品パッケージであって、さらに、式中、

X¹は、-O-、-S-および-NR¹-から選択され、

R¹は、HまたはC₁₋₁₀-アルキルであり、

Aは、フェニル、

【化 1 1 0】



から選択され、

R^2 は、ハロゲン原子であり、

R^3 および R^4 はそれぞれ、独立して、水素またはアルキルであり、

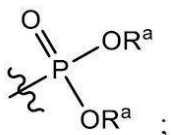
R^5 および R^6 はそれぞれ、独立して、水素、 $-OH$ 、アルコキシ、ハロ、トリフルオロアルキル、ハロアルキル、トリフルオロアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり、

R^{11} は、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)CH_3$ または $-S(O)_2CH_3$ であり、

B は、非置換アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであるか、または1つもしくは複数の X^2 で置換されている、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり、

X^2 はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、 $-CN$ 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、 $-OR^a$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ または

【化 1 1 1】



から独立して選択され、

R^a は、出現毎に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択され、

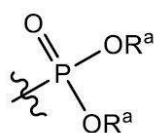
R^b および R^c は、出現毎に、水素、ヒドロキシ、 SO_2R^d 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択され、

R^d は、出現毎に、水素、 $-N(R^e)_2$ 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択され、

R^R は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルまたはアシルであり、

D は、

【化 1 1 2】

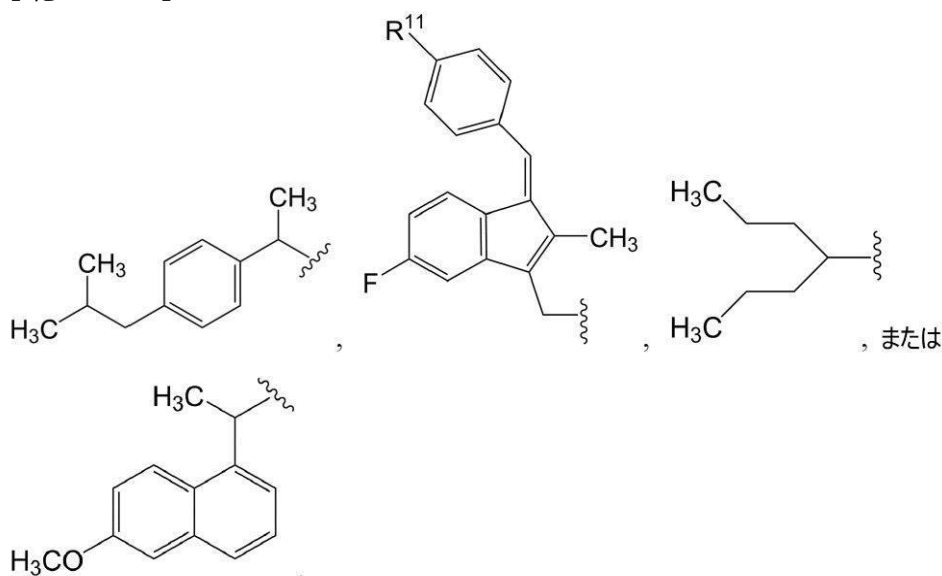


である、医薬品パッケージ。

【請求項 2 8】

A が、

【化 1 1 3】

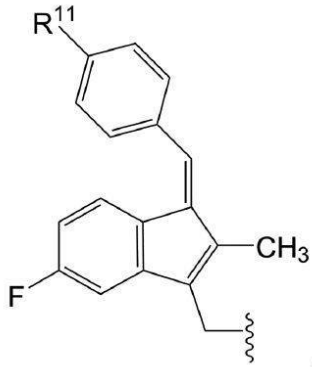


から選択される、請求項 2 7 に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 2 9】

A が、

【化 1 1 4】

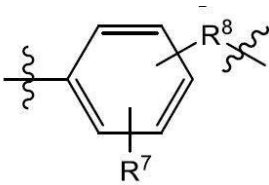


である、請求項 27 または 28 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 30】

B が、

【化 1 1 5】

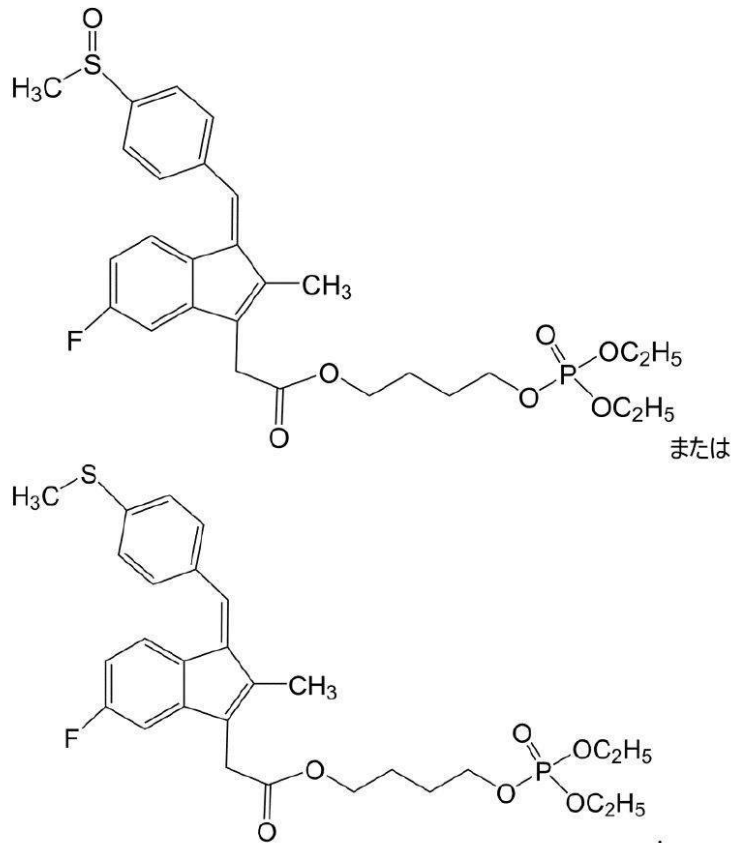


または $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンであり、 R^7 が $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^8 が、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシまたはハロである、請求項 27 から 29 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 31】

前記式 I の化合物が、

【化 1 1 6】



から選択される、請求項 27 から 30 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 32】

前記式 I の化合物が PS である、請求項 27 から 31 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 33】

式 I I の化合物：

A' - D - Y

式 I I

またはその塩を含む製剤、および

ディスペンサーであって、

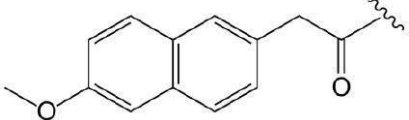
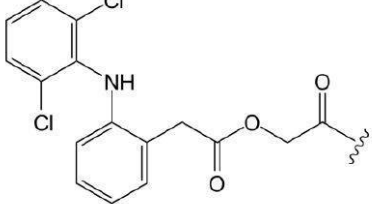
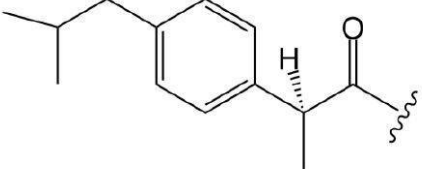
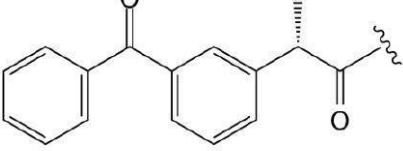
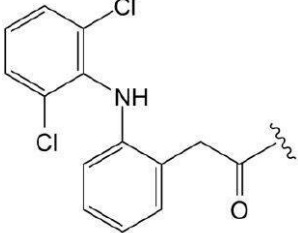
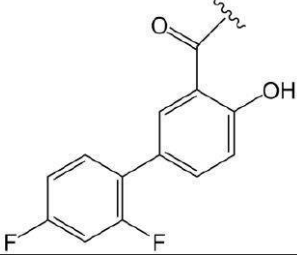
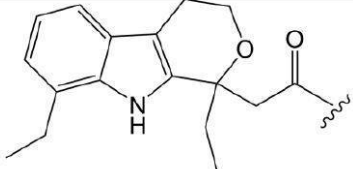
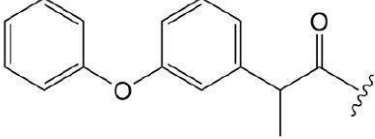
該ディスペンサーを使用して、該製剤を眼に送達する場合、該製剤の 1 滴または 2 滴が、

眼の状態を処置するために治療上有効である該化合物の用量を含む、ディスペンサー

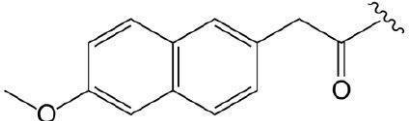
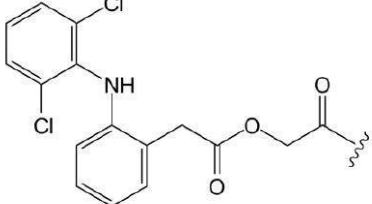
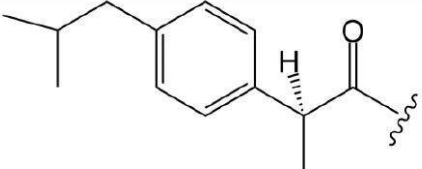
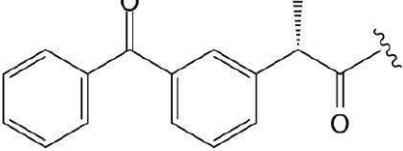
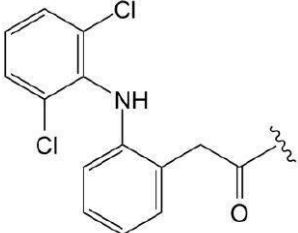
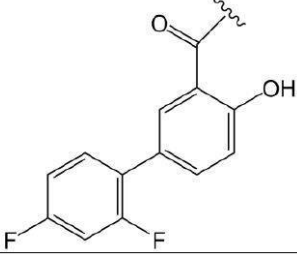
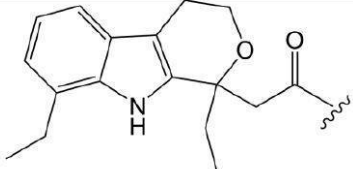
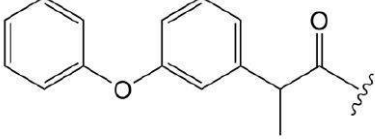
を含む医薬品パッケージであって、さらに、式中、

A' は、A1 ~ A38：

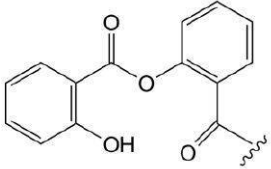
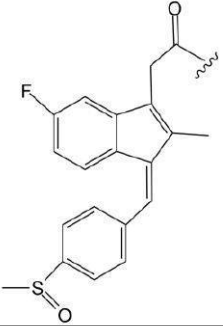
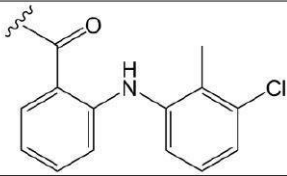
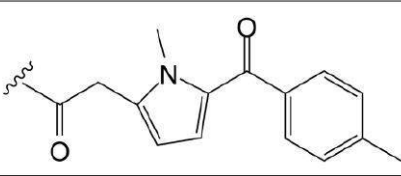
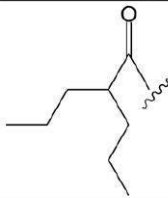
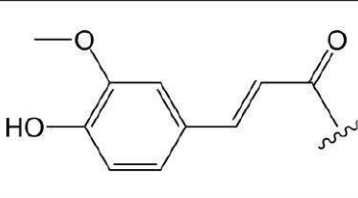
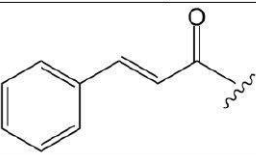
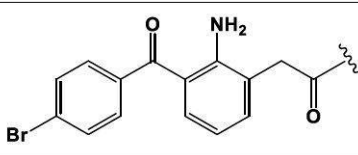
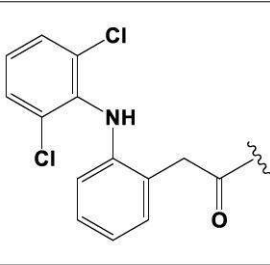
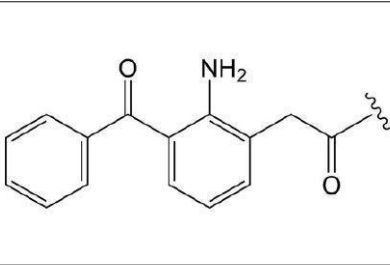
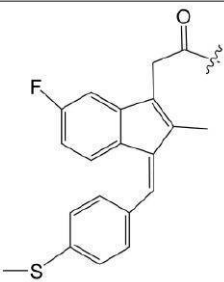
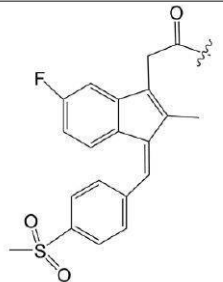
【表 104 - 1】

| | | | |
|----|--|-----|---|
| A1 |  | A20 |  |
| A2 |  | A21 |  |
| A3 |  | A22 |  |
| A4 |  | A23 |  |

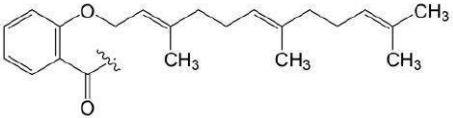
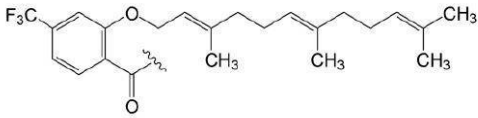
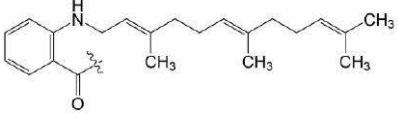
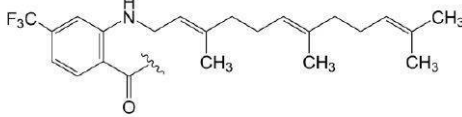
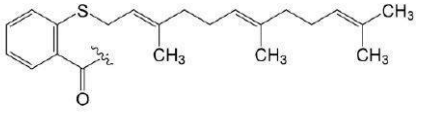
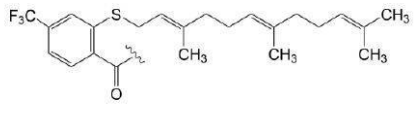
【表 104 - 2】

| | | | |
|----|---|-----|--|
| A1 |  | A20 |  |
| A2 |  | A21 |  |
| A3 |  | A22 |  |
| A4 |  | A23 |  |

【表 104 - 3】

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| A11 |  | A30 |  |
| A12 |  | A31 |  |
| A13 |  | A32 |  |
| A14 |  | A33 |  |
| A15 |  | A34 |  |
| A16 |  | A35 |  |



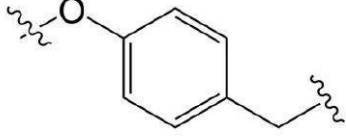
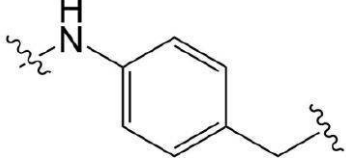
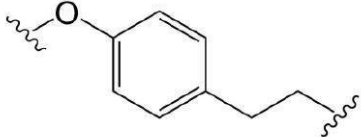
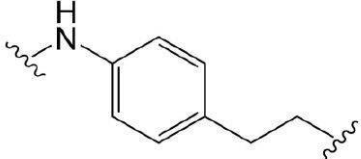
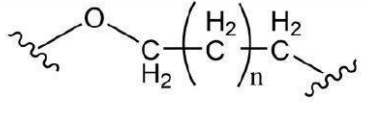
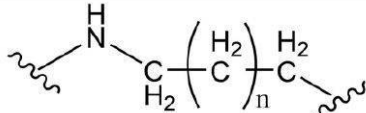
【表 104 - 4】

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| A17 |  | A36 |  |
| A18 |  | A37 |  |
| A19 |  | A38 |  |

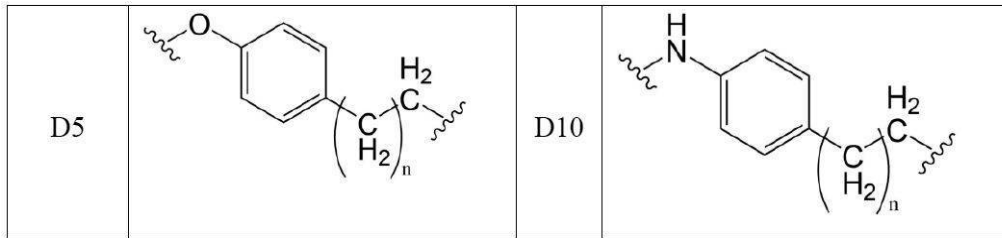
から選択され、

D は、D 1 ~ D 10 :

【表 105 - 1】

| | | | |
|----|---|----|--|
| D1 |  | D6 |  |
| D2 |  | D7 |  |
| D3 |  | D8 |  |
| D4 |  | D9 |  |

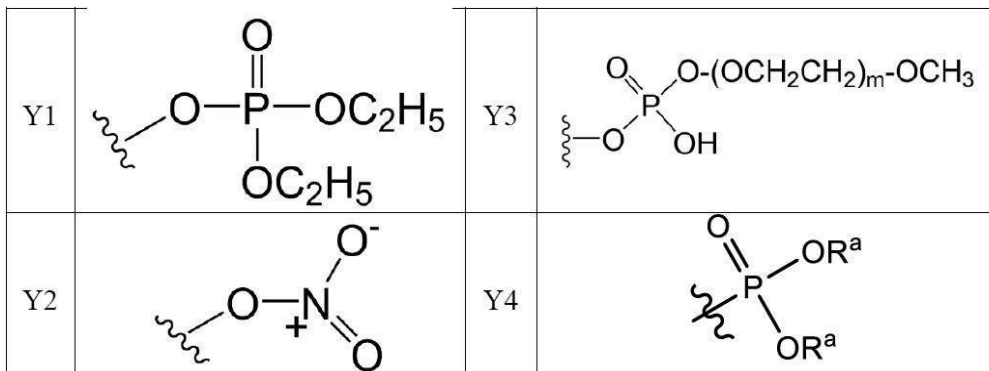
【表 105 - 2】



から選択され、

Y は、Y 1 ~ Y 4 :

【表 106】



から選択され、

n は、0 ~ 10 から選択され、

m は、1 ~ 100 から選択され、

R^a は、出現毎に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択される、医薬品パッケージ。

【請求項 34】

前記式 I I の化合物が、化合物 1 ~ 120 から選択される化合物、またはその塩である、請求項 33 に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 35】

前記式 I I の化合物が、化合物 121 ~ 136 から選択される化合物またはその塩である、請求項 27 に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 36】

前記眼の状態がドライアイ疾患、シェーグレン症候群に関連するドライアイ疾患、眼痛、眼炎症、眼手術に関連する疼痛、ブドウ膜炎、結膜炎、アレルギー性結膜炎、類嚢胞黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、翼状片に関連するドライアイ疾患、機械的外傷に関連するドライアイ疾患、前記眼への化学損傷に関連するドライアイ疾患、未熟児網膜症、VEGF 網膜症、加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症、および高血圧性網膜症から選択される、請求項 27 から 35 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 37】

前記製剤が、20 重量%未満の前記式 I の化合物を含む、請求項 27 から 36 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 38】

前記製剤が、約 1 重量%から約 5 重量%の間の前記式 I の化合物を含む、請求項 37 に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 39】

前記製剤が、0.5 重量%未満の前記式 I の化合物を含む、請求項 37 に記載の医薬品

パッケージ。

【請求項 4 0】

前記製剤が、0.4重量%未満の前記式 I の化合物を含む、請求項 3 9 に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 4 1】

前記製剤が、0.3重量%未満の前記式 I の化合物を含む、請求項 4 0 に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 4 2】

前記製剤が、0.2重量%未満の前記式 I の化合物を含む、請求項 4 1 に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 4 3】

前記製剤が、0.1重量%未満の前記式 I の化合物を含む、請求項 4 2 に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 4 4】

前記用量が、約 0.01 μ g、約 0.05 μ g、約 0.1 μ g、および少なくとも 0.75 mg から選択される、請求項 2 7 から 4 3 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 4 5】

前記用量が、前記哺乳動物の体重 1 キログラム当たり約 0.001 mg から約 100 mg の間の前記式 I の化合物である、請求項 2 7 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 4 6】

前記用量が、鎮痛用量未満である、請求項 2 7 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 4 7】

前記用量が、鎮痛用量である、請求項 2 7 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 4 8】

前記用量が、鎮痛用量未満である炎症用量である、請求項 2 7 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 4 9】

前記用量が、角膜融解を引き起こさない、請求項 2 7 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 5 0】

前記ディスペンサーが点眼器である、請求項 2 7 から 4 9 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

【請求項 5 1】

治療有効量の追加の活性剤をさらに含む、請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 2】

前記追加の活性剤が、抗生物質、シクロスポリン、リフィテグラストおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 5 1 に記載の組成物。

【請求項 5 3】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

可溶化剤、糖アルコール、酸、および保存剤のうちの 1 つまたは複数を含み、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記可溶化剤が、ビタミン E T P G S (d - - トコフェリルポリエチレングリコール 1 0 0 0 スクシネート) を含む、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 56】

前記糖アルコールが、マンニトールを含む、請求項 54 または 55 に記載の組成物。

【請求項 57】

前記酸がホウ酸を含む、請求項 54 から 56 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 58】

前記保存剤が、ポリクオタニウム - 1 (ポリクワッド) を含む、請求項 54 から 57 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 59】

ゲル化賦形剤、ポロキサマー、可溶化剤、界面活性剤、ポリエーテル、およびシクロデキストリンのうちの一つまたは複数をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 60】

前記ゲル化賦形剤が、ゲランガムおよびアルギン酸ナトリウムのうちの一つまたは複数を含む、請求項 59 に記載の組成物。

【請求項 61】

前記可溶化剤が、ビタミン E T P G S を含む、請求項 59 または 60 に記載の組成物。

【請求項 62】

前記シクロデキストリンが、(2-ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリンを含む、請求項 59 から 61 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 63】

前記界面活性剤が、T w e e n (登録商標) (例えば、T w e e n (登録商標) 80) およびステアリン酸ポリオキシルのうちの一つまたは複数を含む、請求項 59 から 62 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 64】

前記ポリエーテルが、ポリ(エチレングリコール)(PEG) (例えば、PEG 400) および c r e m o p h o r E L のうちの一つまたは複数を含む、請求項 59 から 63 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 65】

前記ポロキサマーがポロキサマー 407 を含む、請求項 59 から 64 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0090

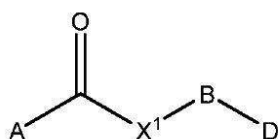
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0090】

【図 15】図 15 は、S . a u r e u s の成長に適用した感受性ディスクを有する寒天プレート为例示している。成長阻害ゾーンがあることは明白である。試験した抗生物質は、レボフロキサシンであった。本発明は、例えば、以下の項目を提供する。(項目 1) 哺乳動物において眼の状態を処置する方法であって、患者に式 I の化合物：

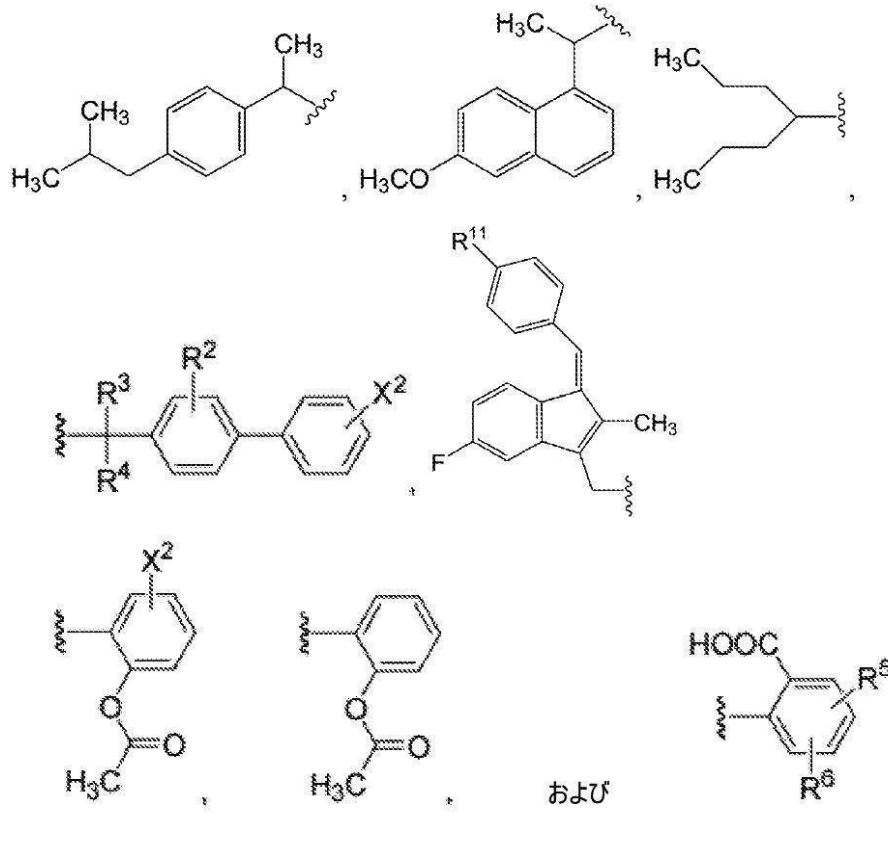
【化 22】



式 I

またはその塩(式 I 中：

X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ および $-NR^1-$ から選択され、
 R^1 は、H または C_{1-10} -アルキルであり、
A は、フェニル、
 【化 2 3】



から選択され、

R^2 は、ハロゲン原子であり、

R^3 および R^4 はそれぞれ、独立して、水素またはアルキルであり、

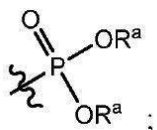
R^5 および R^6 はそれぞれ、独立して、水素、 $-OH$ 、アルコキシ、ハロ、トリフルオロアルキル、ハロアルキル、トリフルオロアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり、

R^{11} は、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)CH_3$ または $-S(O)_2CH_3$ であり、

B は、非置換アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであるか、または 1 つもしくは複数の X^2 で置換されている、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり、

X^2 はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、 $-CN$ 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、 $-OR^a$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ または

【化 2 4】



から独立して選択され、

R^a は、出現毎に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択され、

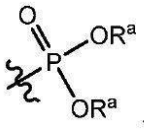
R^b および R^c は、出現毎に、水素、ヒドロキシ、 SO_2 、 R^d 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択され、

R^d は、出現毎に、水素、 $-N(R^e)_2$ 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択され、

R^R は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルまたはアシルであり、

D は、

【化 2 5】



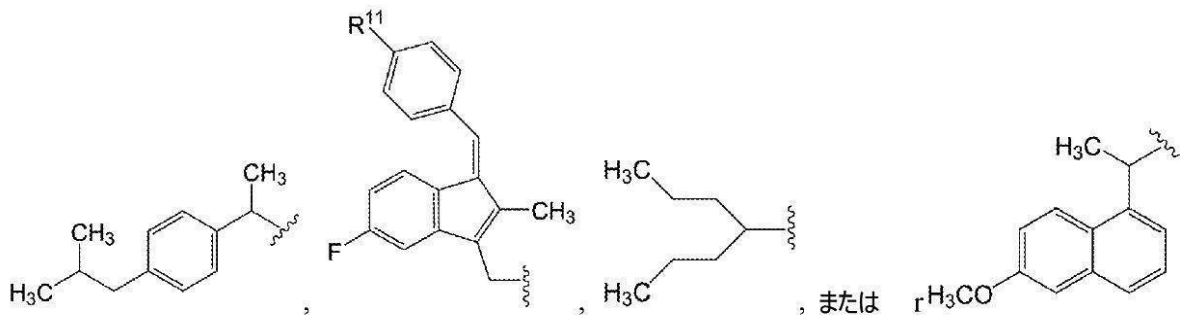
である)

を投与することを含む、方法。

(項目 2)

A が、

【化 2 6】

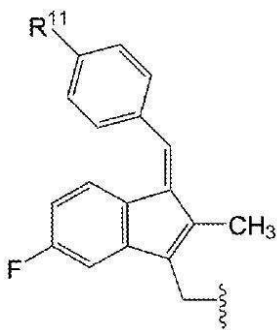


から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

A が、

【化 2 7】

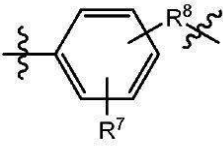


である、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目4)

Bが、

【化28】

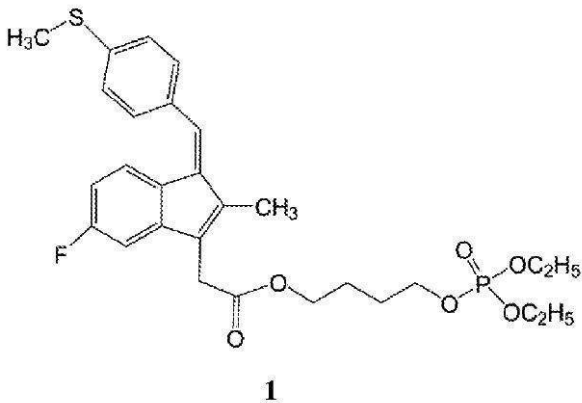
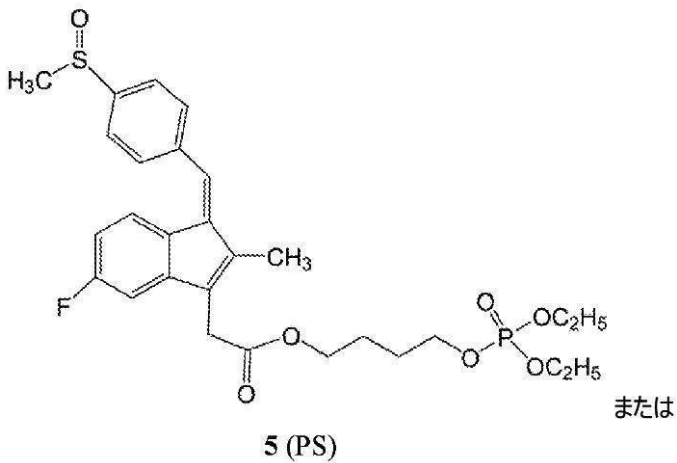


または C₁ ~ C₁₀ アルキレンであり、R⁷ が C₁ ~ C₃ アルキルであり、R⁸ が、H、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシまたはハロである、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記式Iの化合物が、

【化29】



から選択される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

前記式Iの化合物がPSである、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

患者において眼の状態を処置する方法であって、該患者に、式IIの化合物：

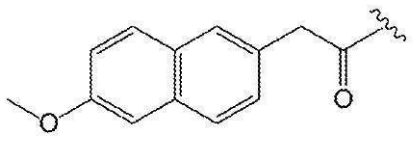
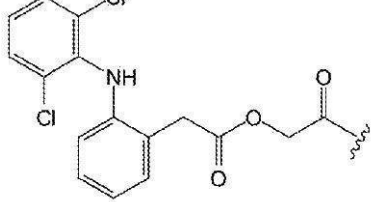
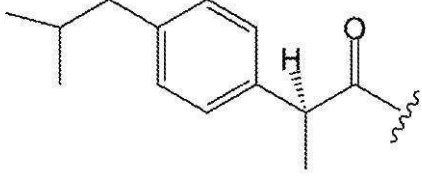
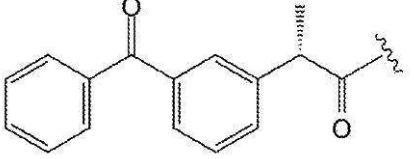
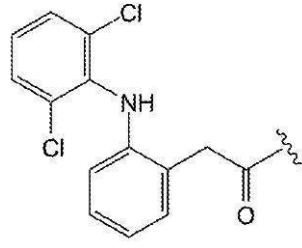
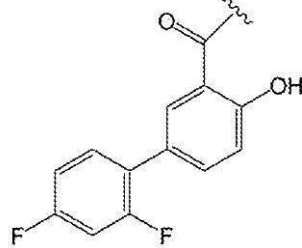
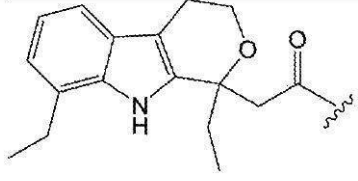
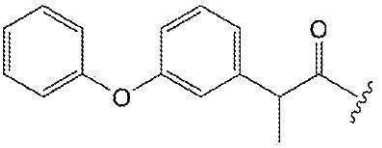

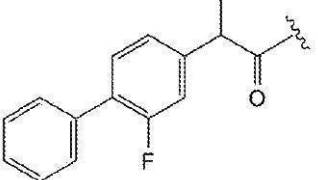
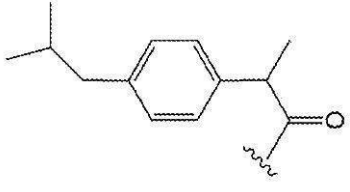
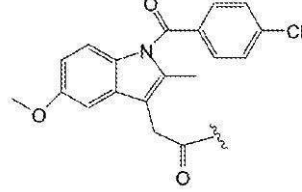
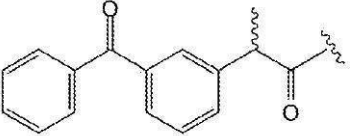
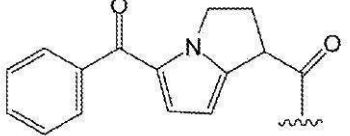
A - D - Y

式II

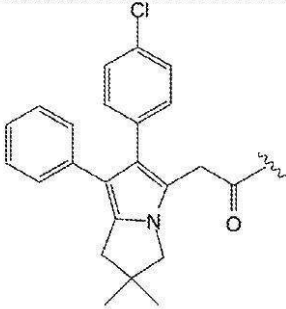
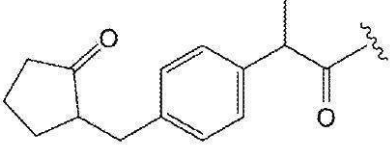
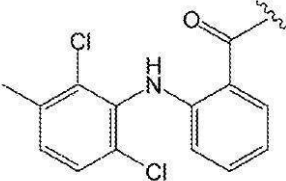
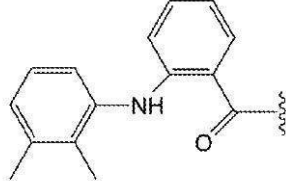
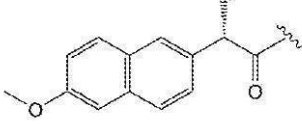
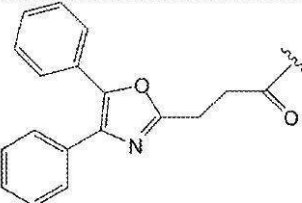
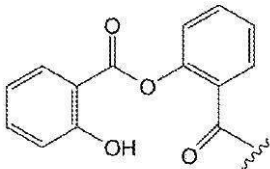
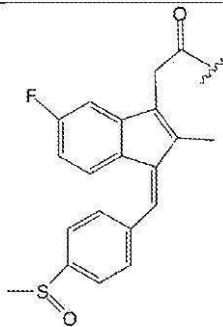
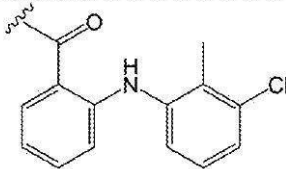
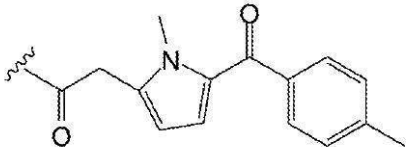
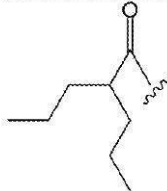
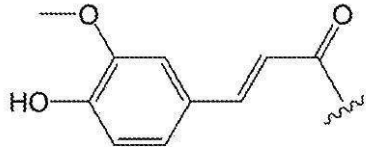
またはその塩(式中、

Aは、A1 ~ A38：

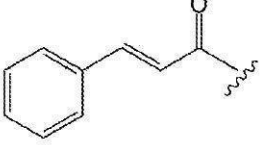
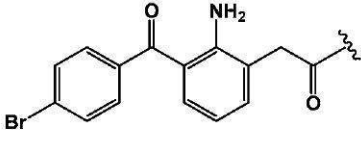
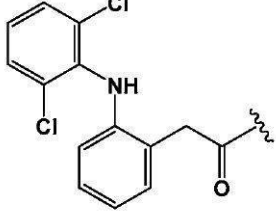
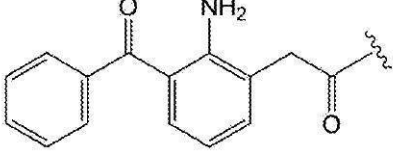
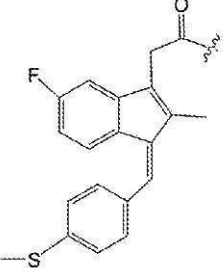
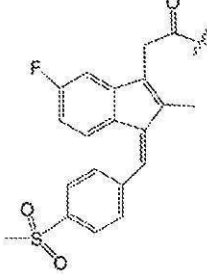
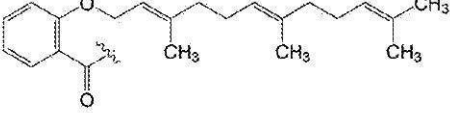
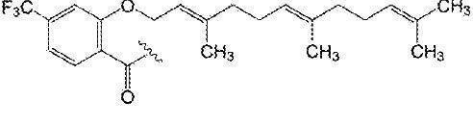
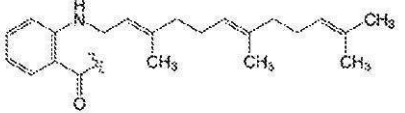
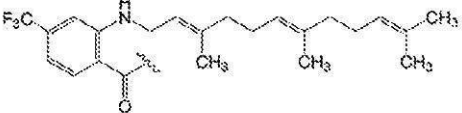
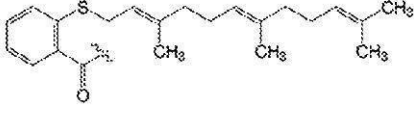
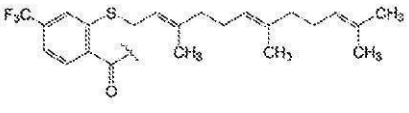
【表 2 4 - 1】

| | | | |
|----|---|-----|--|
| A1 |  | A20 |  |
| A2 |  | A21 |  |
| A3 |  | A22 |  |
| A4 |  | A23 |  |
| A5 |  | A24 |  |
| A6 |  | A25 |  |
| A7 |  | A26 |  |

【表 2 4 - 2】

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| A8 |  | A27 |  |
| A9 |  | A28 |  |
| A10 |  | A29 |  |
| A11 |  | A30 |  |
| A12 |  | A31 |  |
| A13 |  | A32 |  |

【表 2 4 - 3】

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| A14 |  | A33 |  |
| A15 |  | A34 |  |
| A16 |  | A35 |  |
| A17 |  | A36 |  |
| A18 |  | A37 |  |
| A19 |  | A38 |  |

から選択され、
D は、D 1 ~ D 1 0 :

【表 2 5】

| | | | |
|----|--|-----|--|
| D1 | | D6 | |
| D2 | | D7 | |
| D3 | | D8 | |
| D4 | | D9 | |
| D5 | | D10 | |

から選択され、

Y は、Y 1 ~ Y 4 :

【表 2 6】

| | | | |
|----|--|----|--|
| Y1 | | Y3 | |
| Y2 | | Y4 | |

から選択され、

n は、0 ~ 10 から選択され、

m は、1 ~ 100 から選択され、

R a は、出現毎に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択される)

を投与することを含む、方法。

(項目 8)

前記式 I I の化合物が、化合物 1 ~ 1 2 0 のうちの 1 つ、またはその塩である、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

患者において眼の状態を処置する方法であって、該患者に、化合物 1 2 1 ~ 1 3 6 から選択される化合物またはその塩を投与することを含む、方法。

(項目 1 0)

前記眼の状態がドライアイ疾患である、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1)

前記ドライアイ疾患がシェーグレン症候群に関連する、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 2)

前記ドライアイ疾患がシェーグレン症候群に関連する、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 3)

前記ドライアイ疾患が、眼手術に伴う眼炎症および疼痛のうちの 1 つまたは複数である、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記ドライアイ疾患がブドウ膜炎または結膜炎である、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記ドライアイ疾患が類囊胞黄斑浮腫または糖尿病性網膜症である、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記ドライアイ疾患が翼状片に関連する、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記ドライアイ疾患が、眼への機械的外傷または化学損傷に関連する、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記化合物が、少なくとも 0 . 7 5 m g の用量で投与される、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記化合物が、少なくとも 1 . 5 m g の用量で投与される、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記化合物が、少なくとも 2 m g の用量で投与される、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記化合物が、鎮痛用量未満であるドライアイ疾患用量で投与される、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記眼の状態が、疼痛または炎症である、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記化合物が、少なくとも 2 m g の用量で投与される、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記化合物が、少なくとも 3 m g の用量で投与される、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記化合物が、少なくとも 4 m g の用量で投与される、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記化合物が、鎮痛用量で投与される、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記化合物が、鎮痛用量未満である抗炎症用量で投与される、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記眼の状態が結膜炎である、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記結膜炎がアレルギー性結膜炎である、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記化合物が、少なくとも 2 mg の用量で投与される、項目 28 に記載の方法。

(項目 31)

前記化合物が、少なくとも 3 mg の用量で投与される、項目 28 に記載の方法。

(項目 32)

前記化合物が、少なくとも 4 mg の用量で投与される、項目 30 に記載の方法。

(項目 33)

前記化合物が、鎮痛用量で投与される、項目 28 に記載の方法。

(項目 34)

前記化合物が、角膜融解を引き起こさない用量で投与される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 35)

前記化合物が、少なくとも 2 日間、少なくとも毎日 1 回、投与される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

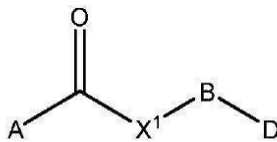
(項目 36)

前記化合物が、少なくとも 7 日間、少なくとも毎日 1 回、投与される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 37)

式 I の化合物：

【化 30】



(I)

またはその塩を含む製剤、および

ディスペンサーであって、

該ディスペンサーを使用して、該製剤を眼に送達する場合、該製剤の 1 滴または 2 滴が、

眼の状態を処置するために治療上有効である該化合物の用量を含む、ディスペンサー

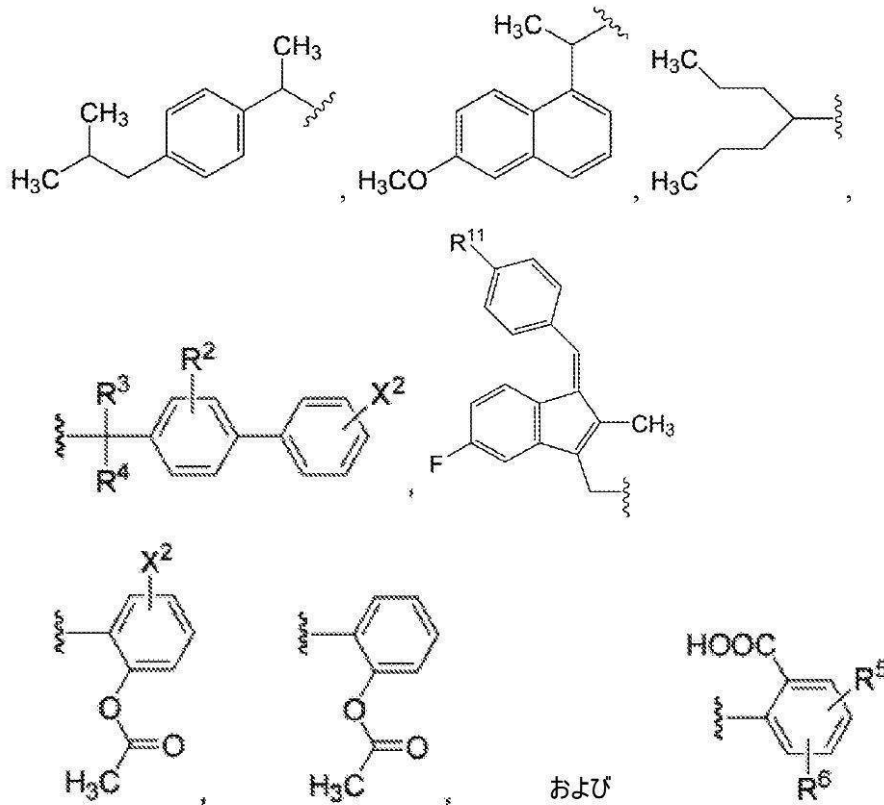
を含む医薬品パッケージであって、さらに、式中、

X¹ は、-O-、-S- および -NR¹- から選択され、

R¹ は、H または C₁₋₁₀-アルキルであり、

A は、フェニル、

【化 3 1】



から選択され、

R^2 は、ハロゲン原子であり、

R^3 および R^4 はそれぞれ、独立して、水素またはアルキルであり、

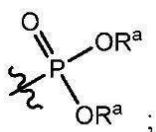
R^5 および R^6 はそれぞれ、独立して、水素、 $-OH$ 、アルコキシ、ハロ、トリフルオロアルキル、ハロアルキル、トリフルオロアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり、

R^{11} は、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)CH_3$ または $-S(O)_2CH_3$ であり、

B は、非置換アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであるか、または1つもしくは複数の X^2 で置換されている、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり、

X^2 はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、 $-CN$ 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、 $-OR^R$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ または

【化 3 2】



から独立して選択され、

R^a は、出現毎に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択され

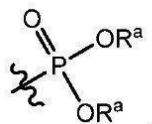
R^b および R^c は、出現毎に、水素、ヒドロキシ、SO₂R^d、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択され、

R^d は、出現毎に、水素、-N(R^e)₂、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択され、

R^R は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルまたはアシルであり、

D は、

【化 3 3】

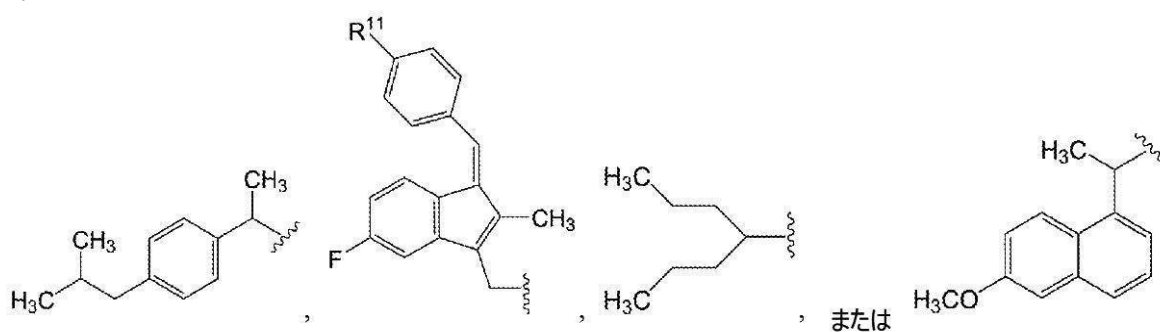


である、医薬品パッケージ。

(項目 3 8)

A が、

【化 3 4】

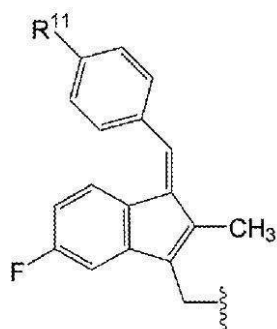


から選択される、項目 3 7 に記載の医薬品パッケージ。

(項目 3 9)

A が、

【化 3 5】

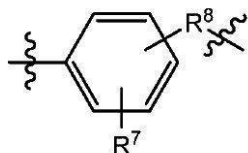


である、項目 3 7 または 3 8 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

(項目 4 0)

B が、

【化 3 6】

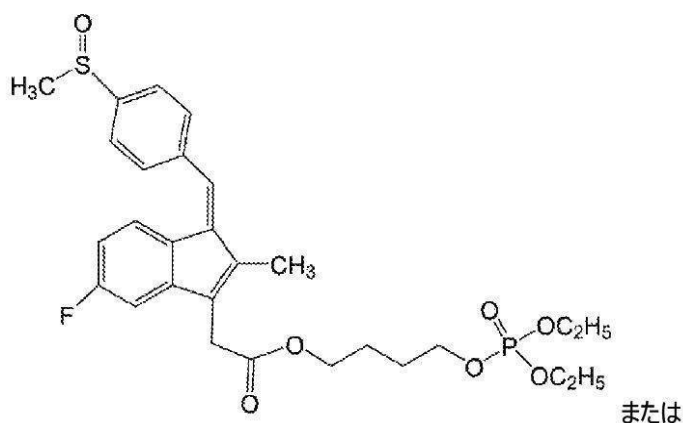


または C₁ ~ C₁₀ アルキレンであり、R⁷ が C₁ ~ C₃ アルキルであり、R⁸ が、H、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシまたはハロである、項目 37 から 39 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

(項目 41)

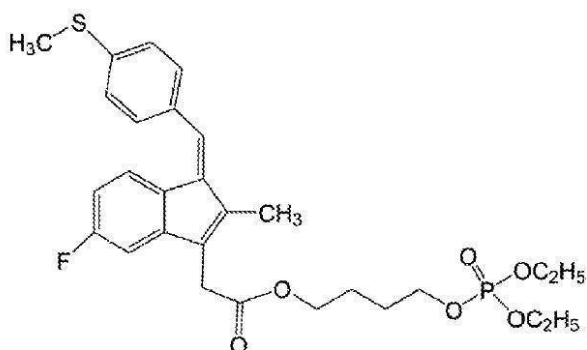
前記式 I の化合物が、

【化 3 7】



または

【化 3 8】



から選択される、項目 37 から 40 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

(項目 42)

前記式 I の化合物が PS である、項目 37 から 41 のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

(項目 43)

式 II の化合物：

A - D - Y

式 II

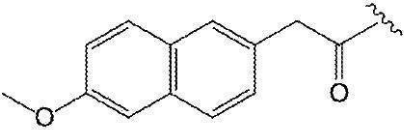
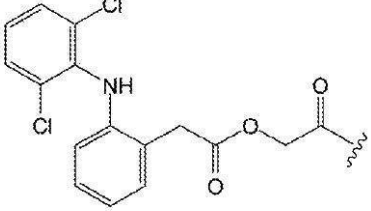
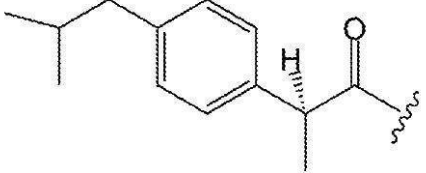
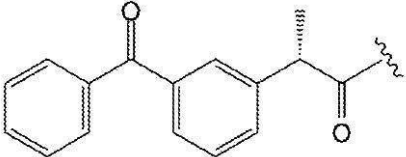
またはその塩を含む製剤、および

ディスペンサーであって、

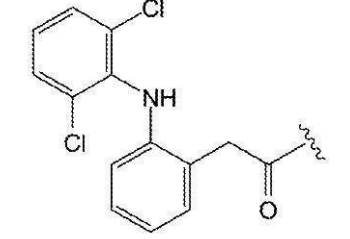
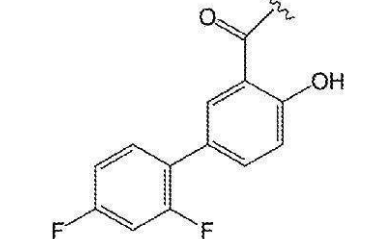
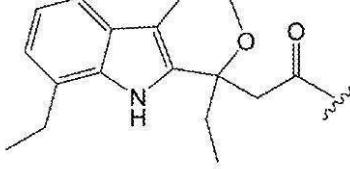
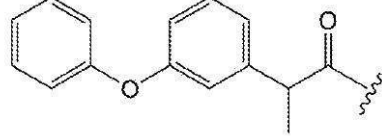
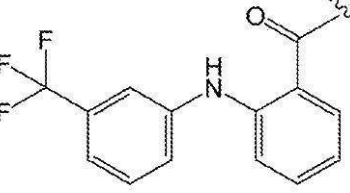
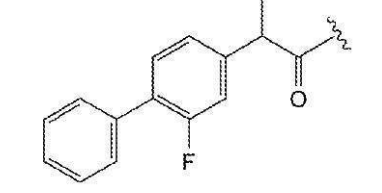
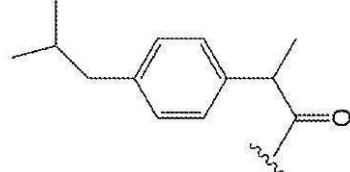
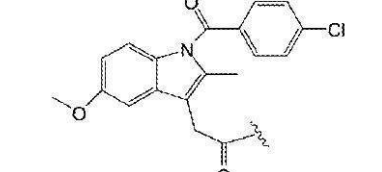
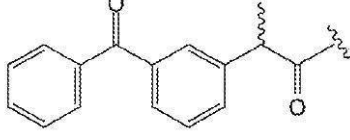
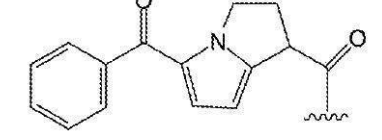
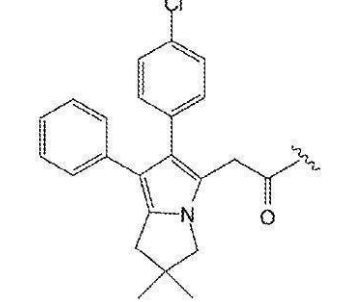
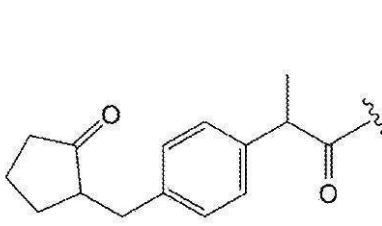
該ディスペンサーを使用して、該製剤を眼に送達する場合、該製剤の 1 滴または 2 滴が、眼の状態を処置するために治療上有効である該化合物の用量を含む、ディスペンサー

を含む医薬品パッケージであって、さらに、式中、
A は、A 1 ~ A 3 8 :

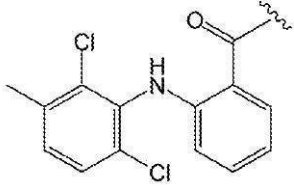
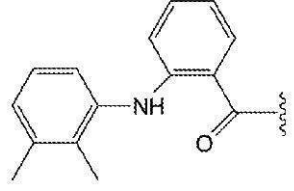
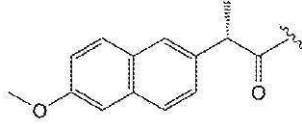
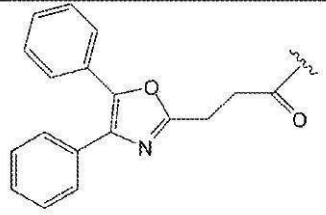
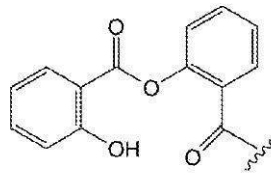
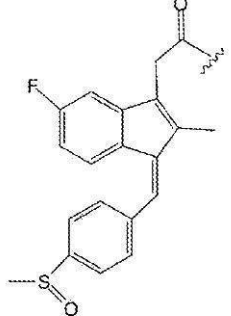
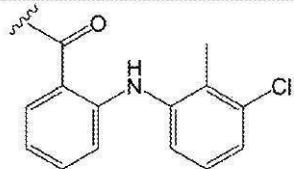
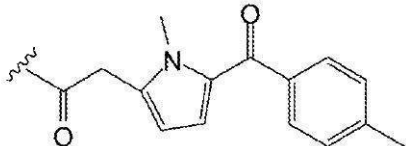
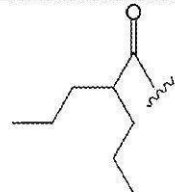
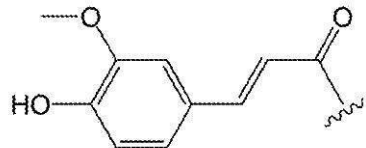
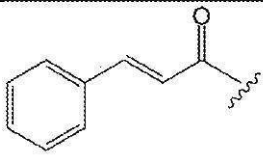
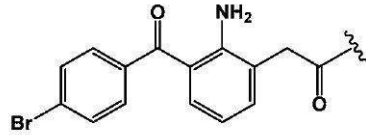
【表 2 7 - 1】

| | | | |
|----|---|-----|--|
| A1 |  | A20 |  |
| A2 |  | A21 |  |

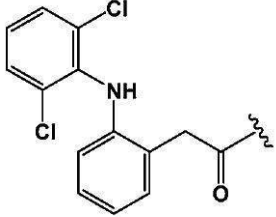

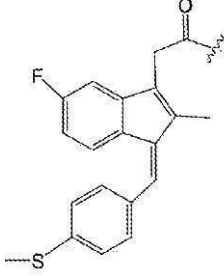
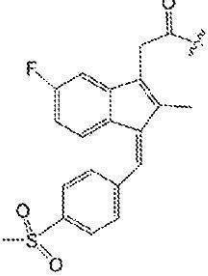
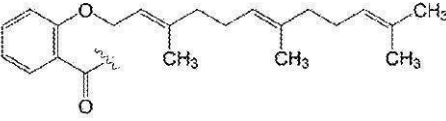
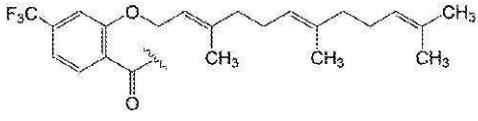
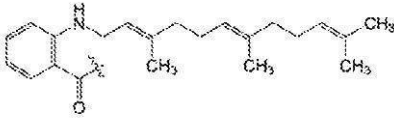
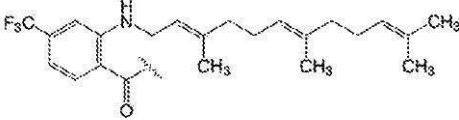
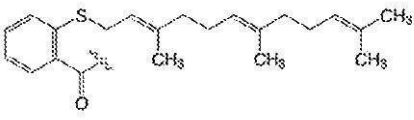
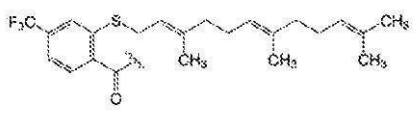
【表 27 - 2】

| | | | |
|----|---|-----|--|
| A3 |  | A22 |  |
| A4 |  | A23 |  |
| A5 |  | A24 |  |
| A6 |  | A25 |  |
| A7 |  | A26 |  |
| A8 |  | A27 |  |

【表 27 - 3】

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| A9 |  | A28 |  |
| A10 |  | A29 |  |
| A11 |  | A30 |  |
| A12 |  | A31 |  |
| A13 |  | A32 |  |
| A14 |  | A33 |  |

【表 27 - 4】

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| A15 |  | A34 |  |
| A16 |  | A35 |  |
| A17 |  | A36 |  |
| A18 |  | A37 |  |
| A19 |  | A38 |  |

から選択され、
D は、D 1 ~ D 10 :

【表 2 8】

| | | | |
|----|--|-----|--|
| D1 | | D6 | |
| D2 | | D7 | |
| D3 | | D8 | |
| D4 | | D9 | |
| D5 | | D10 | |

から選択され、

Y は、Y 1 ~ Y 4 :

【表 2 9】

| | | | |
|----|--|----|--|
| Y1 | | Y3 | |
| Y2 | | Y4 | |

から選択され、

n は、0 ~ 10 から選択され、

m は、1 ~ 100 から選択され、

R a は、出現毎に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル (heterocycl)、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルから独立して選択される、医薬品パッケージ。

(項目 4 4)

前記式 I I の化合物が、化合物 1 ~ 120 のうちの 1 つである、項目 4 3 に記載の医薬品パッケージ。

(項目45)

化合物121～136から選択される化合物またはその塩を含む製剤、およびディスペンサーであって、
該ディスペンサーを使用して、該製剤を眼に送達する場合、該製剤の1滴または2滴が、
眼の状態を処置するために治療上有効である該化合物の用量を含む、ディスペンサー
を含む、医薬品パッケージ。

(項目46)

前記眼の状態がドライアイ疾患である、項目37から45のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

(項目47)

前記用量が、鎮痛用量未満であるドライアイ疾患用量である、項目46に記載の医薬品パッケージ。

(項目48)

前記眼の状態が疼痛または炎症である、項目37から45のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

(項目49)

前記用量が、鎮痛用量未満である抗炎症用量である、項目48に記載の医薬品パッケージ。

(項目50)

前記用量が鎮痛用量である、項目48に記載の医薬品パッケージ。

(項目51)

前記眼の状態が結膜炎である、項目37から45のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

(項目52)

前記結膜炎がアレルギー性結膜炎である、項目51に記載の医薬品パッケージ。

(項目53)

前記用量が、鎮痛用量未満である抗炎症用量である、項目51または52のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

(項目54)

前記用量が鎮痛用量である、項目51または52のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

(項目55)

前記ディスペンサーを使用して、眼に前記製剤を送達する場合、該製剤の1滴が、1.5mgの前記化合物を含む、項目37～45のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

(項目56)

前記ディスペンサーを使用して、眼に前記製剤を送達する場合、該製剤の1滴が、2mgの前記化合物を含む、項目55に記載の医薬品パッケージ。

(項目57)

前記ディスペンサーを使用して、眼に前記製剤を送達する場合、該製剤の1滴が、3mgの前記化合物を含む、項目55に記載の医薬品パッケージ。

(項目58)

前記ディスペンサーを使用して、眼に前記製剤を送達する場合、該製剤の1滴が、4mgの前記化合物を含む、項目55に記載の医薬品パッケージ。

(項目59)

前記ディスペンサーを使用して、眼に前記製剤を送達する場合、該製剤の1滴が、5mgの前記化合物を含む、項目55に記載の医薬品パッケージ。

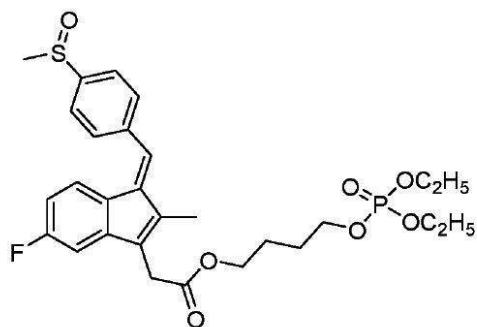
(項目60)

前記ディスペンサーが点眼器である、項目37から59のいずれか一項に記載の医薬品パッケージ。

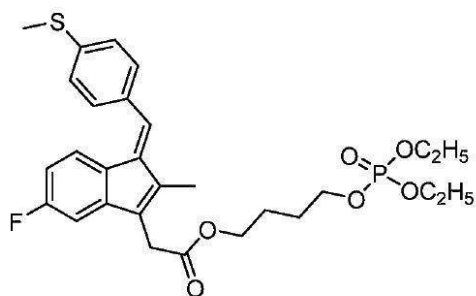
(項目61)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置する方法であって、該患者に、治療有効量の式 I I I もしくは式 I V の化合物：

【化 3 9】



(III), または



(IV),

または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

(項目 6 2)

治療有効量の式 I I I の化合物、または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、項目 6 1 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記眼の状態がドライアイ疾患である、項目 6 1 または 6 2 に記載の方法。

(項目 6 4)

前記眼の状態が、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、V E G F 網膜症、加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症および高血圧性網膜症からなる群から選択される網膜症である、項目 6 1 または 6 2 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記眼の状態が糖尿病性網膜症である、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

治療有効量の追加の活性剤を投与するステップを含む、項目 6 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 7)

前記追加の活性剤が、抗生物質、シクロスポリン、リフィテグラストおよびそれらの組合せからなる群から選択される、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記化合物が、前記患者に局所投与される、項目 6 1 から 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

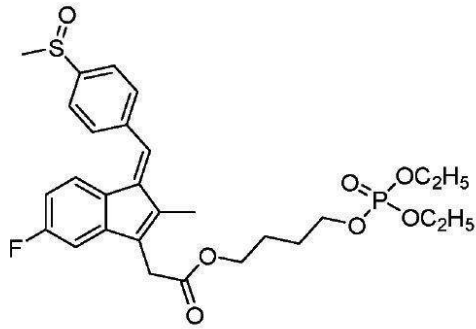
(項目 6 9)

前記化合物が、前記患者に点眼剤形で局所投与される、項目 6 8 に記載の方法。

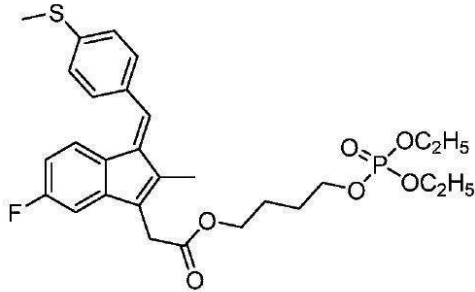
(項目 7 0)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、治療有効量の式 I I I もしくは式 I V の化合物：

【化 4 1】



(III), または



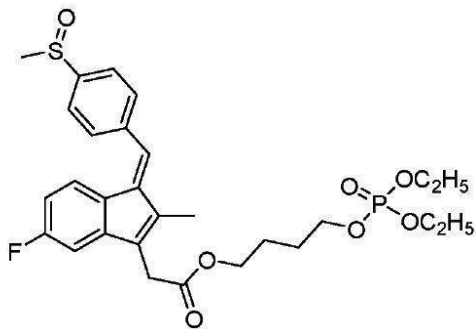
(IV),

または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

(項目 7 9)

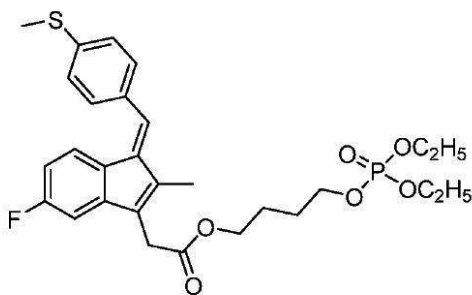
眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、治療有効量の式 I I I もしくは式 I V の角膜融解のリスクが低減した化合物：

【化 4 2】



(III), または

【化 4 3】



(IV),

または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体を含む、組成物。

(項目80)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、治療有効量の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに可溶化剤、糖アルコール、酸および保存剤のうちの1つまたは複数を含む、組成物。

(項目81)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約0.5%~約10%の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約0%~約25%のビタミンE TP GS (d- -トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート)、約0%~約10%のマンニトール、約0%~約10%のホウ酸および約0%~約1%のポリクオタニウム-1 (ポリクワッド)のうちの1つまたは複数を含む、組成物。

(項目82)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で0.5%より多い式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに5%より多いビタミンE TP GS (d- -トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート)、0.5%より多いマンニトール、0.5%より多いホウ酸および0.001%より多いポリクオタニウム-1 (ポリクワッド)のうちの1つまたは複数を含む、組成物。

(項目83)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で10%未満の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに25%未満のビタミンE TP GS (d- -トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート)、10%未満のマンニトール、10%未満のホウ酸および1%未満のポリクオタニウム-1 (ポリクワッド)のうちの1つまたは複数を含む、組成物。

(項目84)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約3.5%の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約16%のビタミンE TP GS (d- -トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート)、約3.18%のマンニトール、約1.2%のホウ酸および約0.005%のポリクオタニウム-1 (ポリクワッド)のうちの1つまたは複数を含む、組成物。

(項目85)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、治療有効量の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびにゲル化賦形剤、ポロキサマー、可溶化剤、界面活性剤、ポリエーテルおよびシクロデキストリンのうちの1つまたは複数を含む、組成物。

(項目86)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、治療有効量の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびにゲランガム、ビタミンE TP GS および (2-ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリンのうちの1つまたは複数を含む、組成物。

(項目 87)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約 0.5% ~ 約 10% の式 III もしくは式 IV の化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約 0% ~ 約 5% のゲランガム、約 0% ~ 約 20% のビタミン E T P G S および約 0% ~ 約 20% の (2-ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリンのうちの一つまたは複数を含む、組成物。

(項目 88)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で 0.5% より多い式 III もしくは式 IV の化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに 0.1% より多いゲランガム、1% より多いビタミン E T P G S および 5% より多い (2-ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリンのうちの一つまたは複数を含む、組成物。

(項目 89)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で 20% 未満の式 III もしくは式 IV の化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに 5% 未満のゲランガム、20% 未満のビタミン E T P G S および 20% 未満の (2-ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリンのうちの一つまたは複数を含む、組成物。

(項目 90)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約 2.4% ~ 約 3% の式 III もしくは式 IV の化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約 0.5% のゲランガム、約 5% のビタミン E T P G S、約 10% の (2-ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリンのうちの一つまたは複数を含む、組成物。

(項目 91)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約 2.4% ~ 約 3% の式 III もしくは式 IV の化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約 0.4% のゲランガム、約 10% のビタミン E T P G S、約 5% の (2-ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリンのうちの一つまたは複数を含む、組成物。

(項目 92)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、治療有効量の式 III もしくは式 IV の化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびにアルギン酸ナトリウム、ビタミン E T P G S、(2-ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリン、Tween (例えば、Tween 80)、ポリ(エチレングリコール) (PEG) (例えば、PEG 400) およびステアリン酸ポリオキシルのうちの一つまたは複数を含む、組成物。

(項目 93)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約 0.5% ~ 約 10% の式 III もしくは式 IV の化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約 0% ~ 約 5% のアルギン酸ナトリウム、約 0% ~ 約 20% のビタミン E T P G S および約 0% ~ 約 20% の (2-ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリンのうちの一つまたは複数を含む、組成物。

(項目94)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で0.5%より多い式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに0.1%より多いアルギン酸ナトリウム、1%より多いビタミンE TPGSおよび5%より多い(2-ヒドロキシプロピル)- β -シクロデキストリンのうちの1つまたは複数を含む、組成物。

(項目95)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で10%未満の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに5%未満のアルギン酸ナトリウム、20%未満のビタミンE TPGS、20%未満の(2-ヒドロキシプロピル)- β -シクロデキストリンのうちの1つまたは複数を含む、組成物。

(項目96)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約3%の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約1.5%のアルギン酸ナトリウム、約5%のビタミンE TPGS、約10%の(2-ヒドロキシプロピル)- β -シクロデキストリンのうちの1つまたは複数を含む、組成物。

(項目97)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約0.5%~約10%の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約0%~約5%のアルギン酸ナトリウム、約0%~約25%のTween 80、約0%~約20%の(2-ヒドロキシプロピル)- β -シクロデキストリン、約0%~約20%のPEG 400および約0%~約10%のステアリン酸ポリオキシルのうちの1つまたは複数を含む、組成物。

(項目98)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で0.5%より多い式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに1%より多いアルギン酸ナトリウム、1%より多いTween 80、1%より多い(2-ヒドロキシプロピル)- β -シクロデキストリン、1%より多いPEG 400および1%より多いステアリン酸ポリオキシルのうちの1つまたは複数を含む、組成物。

(項目99)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で10%未満の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに5%未満のアルギン酸ナトリウム、25%未満のTween 80、20%未満の(2-ヒドロキシプロピル)- β -シクロデキストリン、20%未満のPEG 400および10%未満のステアリン酸ポリオキシルのうちの1つまたは複数を含む、組成物。

(項目100)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で3%の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約1.5%のアルギン酸ナトリウム、約15%のTween 80、約10%の(

2 - ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリン、約 10 % の PEG 400 および約 5 % のステアリン酸ポリオキシルのうちの 1 つまたは複数を含む、組成物。

(項目 101)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約 1 % ~ 約 5 % の式 III もしくは式 IV の化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約 50 % ~ 約 90 % の (2 - ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリン (HP - CD)、約 0.05 % ~ 約 1 % の cremophor EL (F1) および約 0.5 % ~ 約 5 % の Tween 80 (F2) のうちの 1 つまたは複数を含む、組成物。

(項目 102)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約 1 % ~ 約 5 % の式 III もしくは式 IV の化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約 50 % ~ 約 90 % の (2 - ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリン (HP - CD) および約 0.05 % ~ 約 1 % の cremophor EL (F1) のうちの 1 つまたは複数を含む、組成物。

(項目 103)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約 1 % ~ 約 5 % の式 III もしくは式 IV の化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約 50 % ~ 約 90 % の (2 - ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリン (HP - CD) および約 0.5 % ~ 約 5 % の Tween 80 (F2) のうちの 1 つまたは複数を含む、組成物。

(項目 104)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約 3 % ~ 約 4 % の式 III もしくは式 IV の化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約 80 % の (2 - ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリン (HP - CD) および約 0.1 % の cremophor EL (F1) のうちの 1 つまたは複数を含む、組成物。

(項目 105)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約 3 % ~ 約 4 % の式 III もしくは式 IV の化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約 80 % の (2 - ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリン (HP - CD) および約 1 % の Tween 80 (F2) のうちの 1 つまたは複数を含む、組成物。

(項目 106)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約 1 % ~ 約 10 % の式 III もしくは式 IV の化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約 1 % ~ 約 40 % のポロキサマー 407 および約 1 % ~ 約 20 % の ビタミン E TPGS のうちの 1 つまたは複数を含む、組成物。

(項目 107)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で 1 % より多い式 III もしくは式 IV の化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに 1 % より多いポロキサマー 407 および 1 % より多い ビタミン E TPGS のうちの 1 つまたは複数を含む、組成物。

(項目108)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で10%未満の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに40%未満のポロキサマー407および20%未満のビタミンE TPGSのうちの一つまたは複数を含む、組成物。

(項目109)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約5.4%の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、ならびに約20%のポロキサマー407および約12%のビタミンE TPGSのうちの一つまたは複数を含む、組成物。

(項目110)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩および薬学的に許容される担体を含むナノ粒子製剤を含む組成物。

(項目111)

前記ナノ粒子製剤がポリ(エチレングリコール)(PEG)ナノ粒子を含む、項目110に記載の組成物。

(項目112)

前記ナノ粒子製剤がメトキシポリ(エチレングリコール)-ポリ(ラクチド)(mPEG-PLA)ナノ粒子を含む、項目100または101に記載の組成物。

(項目113)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約1%~約5%の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、および約90%~約98%のmPEG-PLAを含むナノ粒子製剤を含む、組成物。

(項目114)

眼の状態を処置することを必要とする患者において、ドライアイ疾患および網膜症からなる群から選択される眼の状態を処置するための組成物であって、重量で約3%~約3.5%の式IIIもしくは式IVの化合物、または薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、および約96.5%~約97%のmPEG-PLAを含むナノ粒子製剤を含む、組成物。

(項目115)

網膜症が、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、VEGF網膜症、加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症および高血圧性網膜症からなる群から選択される、項目69から114のいずれか一項に記載の組成物。

(項目116)

網膜症が糖尿病性網膜症である、項目115に記載の組成物。