

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-515575
(P2018-515575A)

(43) 公表日 平成30年6月14日(2018.6.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/385 (2006.01)	A 6 1 K 31/385	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/185 (2006.01)	A 6 1 K 31/185	4 C 0 8 3
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-560794 (P2017-560794)
 (86) (22) 出願日 平成28年5月20日 (2016.5.20)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年11月16日 (2017.11.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/061358
 (87) 国際公開番号 W02016/184998
 (87) 国際公開日 平成28年11月24日 (2016.11.24)
 (31) 優先権主張番号 1554590
 (32) 優先日 平成27年5月21日 (2015.5.21)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)
 (31) 優先権主張番号 1650372
 (32) 優先日 平成28年1月18日 (2016.1.18)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(71) 出願人 517401613
 オフタルミ モナコ
 OPHTALMIS MONACO
 モナコ国 98000 アヴェニュー デ
 ラ コスタ ラ スカラ 16、5 エデ
 ジューエヌ1. 198
 (74) 代理人 100094640
 弁理士 紺野 昭男
 (74) 代理人 100103447
 弁理士 井波 実
 (74) 代理人 100111730
 弁理士 伊藤 武泰
 (74) 代理人 100180873
 弁理士 田村 慶政

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 浸透圧保護剤としてのリポ酸およびタウリンの組み合わせ

(57) 【要約】

本発明は、浸透圧の不均衡に関連した皮膚および粘膜の疾患の予防および治療のための浸透圧保護剤としての用途のリポ酸とタウリンとの組み合わせに関する。また、浸透圧の不均衡に関連した皮膚および粘膜の疾患の予防および治療のための方法において、適切な量のリポ酸とタウリンとの組み合わせを、必要とする患者の皮膚または粘膜に適用する方法に関する。本発明は、また、リポ酸とタウリンとの組み合わせを含む局所適用または眼科用組成物に適した薬学または化粧品組成物に関する。

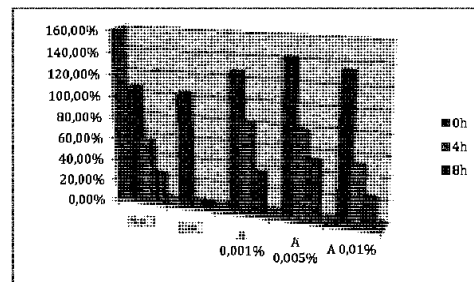


Figure 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

リポ酸：タウリンの重量比が、0.002から0.2の範囲にあることを特徴とする、リポ酸とタウリンとの組み合わせ。

【請求項 2】

リポ酸：タウリンの重量比が、0.004から0.05の範囲にある、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 3】

リポ酸およびタウリンを含んでなる組み合わせ物とされ、当該組み合わせ物の前記二つの成分は、同一の組成物に含まれるか、または組み合わせて用いられる二つの組成物に別々に含まれ、使用の前に調合調製され、または同時に使用されるものである、請求項 1 または 2 に記載の組み合わせ。

10

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載のリポ酸およびタウリンの組み合わせ、および薬学的または化粧品的に許容される担体を含んでなる、局所適用に適した医薬または化粧品組成物。

【請求項 5】

クリーム、軟膏、ゲル、ローション、溶液、エマルジョンおよび軟膏剤から選択される皮膚への適用に適した、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

当該組成物の総重量に対し、0.0001から0.1重量%の範囲のリポ酸を含んでなる、請求項 5 に記載の組成物。

20

【請求項 7】

組成物の総重量に対し、0.001から1.0重量%の範囲のタウリンを含んでなる、請求項 5 または 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

眼への適用に適したものである、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 9】

当該組成物の総重量に対し、0.0001から0.1重量%の範囲のリポ酸を含んでなる、請求項 8 に記載の眼科用組成物。

【請求項 10】

組成物の総重量に対し、0.001から1.0重量%の範囲のタウリンを含んでなる、請求項 8 または 9 に記載の眼科用組成物。

30

【請求項 11】

乾燥肌に現れた皮膚の状態の予防および治療に用いるための、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のリポ酸とタウリンとの組み合わせ、または請求項 4 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記皮膚の状態が、アトピー性皮膚炎、魚鱗癬、湿疹または乾癬から選択されるものである、請求項 11 に記載の用途の組み合わせまたは組成物。

【請求項 13】

ドライアイに関連する眼の状態の予防および治療に用いるための、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のリポ酸とタウリンとの組み合わせ、または請求項 4 または 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 14】

前記ドライアイが、マイボーム腺の機能不全、高蒸発性症候群、または涙欠乏症の徴候である、請求項 13 に記載の用途の組み合わせまたは組成物。

【請求項 15】

眼浮腫、とりわけ角膜浮腫に用いられる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のリポ酸とタウリンとの組み合わせ、または請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、浸透圧の不均衡に関連した皮膚および粘膜の疾患の予防および治療のための浸透圧保護剤としての用途のリボ酸とタウリンとの組み合わせに関する。また、浸透圧の不均衡に関連した皮膚および粘膜の疾患の予防および治療のための方法において、適切な量のリボ酸とタウリンとの組み合わせを、必要とする患者の皮膚または粘膜に適用する方法に関する。また、本発明は、リボ酸とタウリンとの組み合わせを含む局所適用又は眼科用組成物に適した薬学または化粧品組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

浸透圧の不均衡は、哺乳動物、特にヒトの皮膚および粘膜の疾患において観察され、一般的に乾燥皮膚または乾燥症として見られ、これらはアトピー性皮膚炎、魚鱗癬、湿疹、乾癬の徴候である可能性があり、あるいはドライアイとして見られ、これはマイボーム腺の機能不全、高蒸発性症候群、又は涙欠乏症の徴候である可能性があり、また眼浮腫に観察されることがある。

【0003】

これら皮膚や粘膜の疾患について通常の治療は、保湿・軟化クリーム、コルチドベースクリームまたは軟膏、または局所免疫調節剤を適用して行われる。

【0004】

タウリンは、天然アミノスルホン酸であって、システインの変換によって哺乳類の膵臓によって産生される。その用途としては、エネルギードリンクへの食品添加物として知られている。タウリンの用途としては、また、眼科用組成物中において細胞におけるカルシウムイオンを調製する機能について、黄斑変性症を防止するものと記載されて（US 2006/188492）、あるいはキレート剤（US 5817630）として記載されている。

【0005】

リボ酸（チオクト酸（CAS番号0001077-28-7）とも呼ばれる）およびその誘導体は、その抗酸化性により知られている。それはタブレットの形態で食品サプリメントとして（Liponsaure-ratiopharm（商標）、Ratiopharm社によりドイツで販売）利用され、あるいは注射用希釈溶液として注射用に（Neurium（商標）、Hexal社によりドイツで販売）、糖尿病患者の治療において用いられている。酸化防止剤としてリボ酸を含むことができる眼科用又は化粧品用組成物が特許文献に記載されている（US2006/188492、US2004/265345、US5817630、WO02098345、DE10229995、WO01/93824、US2005/192229、BRPI0 800 818、CN103860 625、JP 2013-241398）。

【0006】

また、その抗菌特性は、BDTを含むコンタクトレンズのクリーニング液の用途において記載がされている（US616239）。

【0007】

リボ酸の抗酸化特性については、また、ラットの糖尿病性白内障への有効性の研究が提案されている（Masami Kojima & col., Japanese Journal of Ophthalmology, January 2007, Volume 51, Issue 1, pp 10-13）。

【0008】

角膜細胞においてリボ酸を試験したところ、本発明者らは、観察された抗酸化効果は比較的 low、栄養補助食品として記載されているものの観点から期待される効果よりも低いとの知見を得た。

【0009】

本発明者らは、上述の皮膚および粘膜、とりわけ眼における疾患の予防および治療において、リボ酸が有意におよび有利に用いられることを見出し、これは従来治療に代わるまたはそれに加わるものであり、さらに従来、リボ酸を含む組成物により治療されている状態とは無関係なものであった。とりわけ、リボ酸とタウリンとの組み合わせは、それぞ

10

20

30

40

50

れの成分について別個に観察された浸透圧保護の効果を増強しまた拡張することを見出した。タウリンの浸透圧保護剤の効果が表れる一方で、リポ酸は、その適用後、直ちに効果を示し、リポ酸の効果が減少しはじめるときでもその効果を延長させる。

【発明の概要】

【0010】

本発明は、リポ酸とタウリンの組み合わせに関し、特に、浸透圧不均衡に関連した皮膚および粘膜、とりわけ眼の疾患の予防および治療のための浸透圧保護剤としての用途に関する。

【0011】

本発明は、また、浸透圧の不均衡に関連した皮膚および粘膜の疾患の予防および治療方法に関し、適切な量のリポ酸とタウリンの組み合わせが、浸透圧保護剤として、必要とする患者の皮膚または粘膜に適用される。

10

【0012】

本発明は、また、リポ酸とタウリンとの組み合わせを含む局所適用または眼科用組成物に適した医薬組成物または化粧品組成物に関する。

【0013】

前記の組み合わせは、リポ酸とタウリンとを含んでなる組み合わせ物である。当該組み合わせ物の前記二つの成分は、同一の組成物に含まれるか、または組み合わせて用いられる二つの組成物に別々に含まれ、使用の前に調合調製され、または共に使用されるものである。

20

【0014】

有利には、組み合わせは、リポ酸とタウリンとが、リポ酸：タウリンとして0.002から0.2重量比、より有利には約0.004から約0.05、特に0.005、0.01、0.02または0.1である。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】リポ酸単独の種々の濃度における浸透圧ストレス後の細胞生存率の結果を示す図である。

【図2】リポ酸単独、またはグリセリンとの組み合わせの浸透圧ストレス後の細胞生存率の結果を示す図である。

30

【図3】リポ酸単独、またはタウリンとの組み合わせの浸透圧ストレス後の細胞生存率の結果を示す図である。

【図4】リポ酸、グリセリンおよびタウリン、それらの組み合わせの浸透圧ストレス後の細胞生存率の結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、リポ酸とタウリンの組み合わせに関し、特に、浸透圧の不均衡に関連した皮膚および粘膜、特に眼の疾患の予防および治療のための浸透圧保護剤としての用途に関する。

【0017】

本発明において「リポ酸」は、5-(1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタン酸を意味し、ラセミ体または任意の比率のそのエナンチオマーであり、特にR-エナンチオマー、純粋の、またはR-鏡像異性体の割合がSエナンチオマーのそれよりも大きい混合物、およびその薬学的に許容される塩である。

40

【0018】

本発明において、「薬学的に許容される塩」は、有利には、リポ酸と薬学的に許容される塩基とからなる付加塩であり、有機塩基としては、アンモニアのようなアミノ基を含むもの、リジン、アルギニンおよび薬局方に公知の化合物が、また無機塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムおよび薬局方に公知の他の無機塩基がある。好ましくは、薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩（ナトリウム、カリウム）、

50

アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム）、またはより好ましくはアルミニウムイオン、ナトリウム塩である。

【0019】

本発明の好ましい実施態様によれば、「リポ酸」は、リポ酸のR-鏡像異性体の塩、特にナトリウム塩（CAS 1761年10-81-9）またはマグネシウム塩である。

【0020】

本発明において、「タウリン」は、2-アミノエタンスルホン酸、そのジアステレオ異性体、それらの純粋物、それらの任意の比率の混合物、その薬学的に許容される塩を意味する。

【0021】

当該物質は、天然または器官において合成されたものであることができる。

【0022】

タウリンの塩は、酸または塩基の塩であることができる。有利には、本発明による組み合わせに使用されるタウリンは、特に化学合成によって得られた2-アミノエタンスルホン酸のジアステレオマーの混合物である。

【0023】

有利には、リポ酸とタウリンを含んでなる組み合わせは、リポ酸：タウリンの重量比が、0.002から0.2の範囲にあり、より有利には0.004から0.05の範囲にあり、好ましくは約0.005から約0.02であり、特に約0.005、0.01、0.02または0.04である。

【0024】

本発明による組合せは、リポ酸とタウリンとを含んでなる組み合わせ物である。組み合わせ物の当該二つの成分は、同一の組成物に含まれるか、または組み合わせて用いられる二つの組成物に別々に含まれ、使用の前に調合調製され、または同時に使用されるものとされてよい。

【0025】

組み合わせて同時に使用される二つの別々の組成物にあつては、各組成物は、有利には、皮膚または粘膜、とりわけ眼への適用に適した局所用組成物とされる。

【0026】

調合調製に組み合わせて使用される二つの別々の組成物にあつては、リポ酸またはタウリンを含む組成物の少なくとも一つは、有利には、皮膚または粘膜、とりわけ眼への適用に適した局所用組成物とされる。

【0027】

組み合わせにおける前記二成分間の重量比は、調合調製におけるそれぞれの成分に対応し、あるいは同時使用される場合、リポ酸およびタウリンを含んでなるそれぞれの組成物の相対的な量比に対応する。

【0028】

有利には、リポ酸とタウリンとの組み合わせは、皮膚または粘膜、特に眼への適用のための適切な局所用組成物として使用される。

【0029】

局所用組成物は、化粧品および医薬品の分野の当業者において周知である。

【0030】

これらは当業者に周知のすべての標準的な局所用組成物であり、特に溶媒または脂肪性物質中の懸濁液または分散液の形で、または小胞分散液の形態で、またはクリームまたは乳液のようなエマルジョンの形態で、軟膏、ゲル、軟膏、固形スティック、エアゾールの形態またはスプレーである。

【0031】

本発明による組成物は、上記剤型の調製のための従来知られた添加剤を含むことができ、例えば、脂質、有機溶媒、両性イオン性または非イオン性界面活性剤、柔軟剤、酸化防止剤、乳白剤、安定剤、イオン性または非イオン性増粘剤、シリコーン、消泡剤、保湿剤、ビタミン類、香料、防腐剤、充填剤、金属イオン封鎖剤、染料、pH調整のための塩基また

10

20

30

40

50

は酸、または通常化粧品または医薬組成物の調製に使用される任意の他の成分が挙げられる。本発明の組成物は、当該分野で周知の技術に従って調製される。

【0032】

本発明の一つの実施態様によれば、リポ酸とタウリンとの組み合わせは、他の活性物質と組み合わせで使用され、例えば別の浸透圧保護剤、抗炎症および/または抗酸化剤がある。

【0033】

本発明において使用され得る他の浸透圧保護剤としては、グリセリン、L-カルニチン、エリトリトール、トレハロース、エクトイン、ベタイン、サルコシン、および尿素が挙げられ、好ましくはグリセロールである。

【0034】

リポ酸と共に使用することができる抗炎症活性を有する薬剤としては、デキサメタゾン、フルルピプロフェン、フルオロメトロン、サリチル酸、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロンが挙げられ、好ましくはフルルピプロフェンリメキシロンおよびデキサメタゾンである。

【0035】

他の成分としては、レチノイン酸の誘導体または類似体が挙げられ、特にレチノールおよびその誘導体、とりわけそのエステル、さらに脂肪酸エステル、例えばパルミチン酸レチノールが挙げられる。

【0036】

リポ酸と、抗炎症活性を有する他の薬剤、特にヒドロコルチゾンおよびデキサメタゾンは、同じ組成物中においてまたは別々の組成物中において共に使用される。

【0037】

リポ酸と共に使用することができる酸化防止剤としては、ビタミンE、グルタチオン、ビタミンA、ビタミンCが挙げられる。

【0038】

リポ酸とタウリンと、または他の抗酸化剤の組み合わせは、同じ組成物中においてまたは別々の組成物中において共に使用することができる。有利には、同じ組成物中または別々の組成物に適用されるリポ酸：抗酸化剤比は0.001から0.01の範囲である。

【0039】

本発明の一つの実施態様によれば、リポ酸とタウリンとの組み合わせは、他の浸透圧保護剤と他の薬剤および/または少なくとも一つの抗炎症剤および/または少なくとも一つの酸化防止剤と、同じ組成物中に、好ましくは上記の割合で用いられる。

【0040】

本発明の別の実施態様によれば、組成物はまた、粘膜模倣ポリマー、特にヒアルロン酸およびその塩を含む。

【0041】

本発明によるリポ酸およびタウリンの組み合わせを含む組成物は、さらに保湿剤、瘢痕形成、抗炎症、抗老化、鎮静、抗刺激剤、再編、皮膚軟化剤を、それら単独または混合物として、任意の割合で含んでもよい。

【0042】

本発明の一つの実施態様によれば、当該組成物はさらにヒアルロン酸またはその塩を含んでなり、好ましくは、組成物の全重量に対して0.05から2重量%の範囲の量で含む。医薬または化粧品組成物で使用されるヒアルロン酸およびその塩の種々の形態は、当該技術分野において周知であり、本発明による組成物に使用することができる。特にこれらの中でも1から2.5m³/kgの固有粘度を有するヒアルロン酸ナトリウムである。

【0043】

本発明の好ましい実施態様によれば、本発明のリポ酸とタウリンとの組み合わせを含む組成物は、保存剤を含まない組成物である。

【0044】

10

20

30

40

50

局所用組成物（化粧品、医薬品、眼科、等）に、それらの汚染を避けるために一般的に使用される防腐剤は当該技術分野の当業者に周知であり、例えば、第四級アンモニウム化合物、特に塩化ベンザルコニウム、アルキルジメチルベンジルアンモニウム、セトリミド、セチルピリジニウムクロライド、ベンゾドデシニウムプロマイド、ベンゾチオニウムクロライド、セタルコニウムクロライド、硝酸/酢酸/ホウ酸フェニル水銀のような水銀保存剤、チメロサル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール防腐剤、ソルビン酸のようなカルボン酸、フェノール類、特にメチル/プロピルパラベン、アミジン、例えばグルコン酸クロルヘキシジン、EDTA、少なくとも一つの防腐剤と併用して防腐剤の効力を増強するキレート剤の単独またはこれらの混合物が挙げられる。

10

【0045】

本発明において「保存剤を含まない」とは、「防腐剤を含まない」と表示できる、保存剤を実質的に含まない組成物を意味する。その含有量は10ppmまたはそれ以下、1ppmまたはそれ以下、好ましくは0 ppmであり、全く保存剤を含まない組成物も包含する。

【0046】

防腐剤なしの場合、本組成物は、その製造およびパッケージングにおいて、病原体による汚染を防ぐために特別な扱いがなされなければならない。これらの扱いおよび手順は、当該分野において周知である。この意味で、本発明による保存剤なしの組成物は、本発明による組成物、特に眼科用組成物を得るための無菌状態を得るためのこれらの特別な注意、または工程を経ることなく得られた通常の組成物とは異なるものである。

20

【0047】

本発明の一つの実施態様によれば、リポ酸とタウリンとの組み合わせは、皮膚への局所適用に適した組成物の形態で使用され、特に、クリーム、軟膏、ゲル、軟膏剤、液剤およびローションから選択される。

【0048】

リポ酸とタウリンとの組み合わせは、アトピー性皮膚炎、魚鱗癬、湿疹、乾癬を含む皮膚の乾燥を示す皮膚状態の予防および治療のための、浸透圧保護剤として有利に用いられる。

【0049】

当業者に、種々の局所医薬組成物または化粧品用組成物を調製する方法は知られており、それらは油中水型または水中油型のエマルジョン、水溶液、懸濁液またはゲルである。これらに用いられる成分およびその割合は、当業者には周知であり、例えば、フランス薬局方に記載されている。

30

【0050】

有利には、本発明による局所用組成物は、防腐剤を含まない。

【0051】

皮膚への適用のための局所用組成物において、リポ酸の含有量は、組成物の総重量に対して、有利には0.0001から0.1%であり、好ましくは0.001から0.05%であり、特に約0.01%である。

【0052】

タウリン含有量は、組成物の全重量に対して、有利には0.001から1.0%であり、好ましくは0.01から0.1%であり、特に好ましくは約0.05%である。

40

【0053】

化粧品組成物中のリポ酸：タウリンの重量比は、好ましくは0.002から0.2であり、有利には0.004から0.05であり、特に0.01から0.05であり、特に好ましくは約0.02である。

【0054】

有利には、乾燥物含有量は0.001から0.05%である。当該乾燥物は、水を除いた、製剤の組成に含まれるすべての成分からなる。

【0055】

別の実施態様によれば、リポ酸とタウリンとの組み合わせは、眼科用組成物（溶液、ゲ

50

ル、エマルジョン、懸濁液)の形態で使用され、また、本発明は、リポ酸とタウリンの組み合わせであって、マイボーム腺の機能不全、高蒸発性症候群、または涙欠乏症の徴候であるかもしれないドライアイに関連した眼科疾患、さらに眼浮腫、とりわけ角膜浮腫の予防または治療に用いられる。

【0056】

リポ酸とタウリンの組み合わせは、有利には、ヒトまたは動物、特にヒトの眼への適用のために適切な眼科用組成物の形態で使用される。それゆえ、眼科用組成物は、その成分の選択において特に、眼科用組成物の特定の技術的特性を満たさなければならない。「眼科的に許容される」成分は、個別にまたは組成物に関連し、組成物およびその活性成分により意図された効果以外の副作用を生じさせてはならない。眼は環境ストレスに敏感な器官であるから、意図した用途、とりわけ眼科疾患の治療に意図された眼科用組成物にとり悪影響となる寄生刺激またはアレルギー型反応を起こしてはならない。当該組成物の成分の選択は、それゆえ特に重要であり、その結果、眼科用組成物は、眼科用には用いられない単純な組成物と区別される。当業者は、眼科用組成物と、他の用途のための単純な組成物とを区別する前記成分を選択できる。

10

【0057】

眼科用組成物は5乃至7.5の間のpHを有するものとされてよい。それゆえ、眼科用として当業者に知られた緩衝剤を一般的には含む。その例としては、クエン酸三ナトリウム二水和物およびクエン酸一水和物の単独または混合物が挙げられる。

【0058】

本眼科用組成物は、眼における合併症に繋がる、あるいは引き起こす可能性ある病原体を生じさせないため、無菌でなければならない。本発明において「無菌」とは、欧州薬局方第8版(2014年)の意義の範囲内で細菌の不在を意味する。好ましくは、本発明のリポ酸を含む眼科用組成物は、保存剤なしの組成物である。

20

【0059】

本眼科用組成物は、一般的には液剤、水溶液またはエマルジョンの形態であり、またゲルまたは軟膏の形態であることもできる。本発明の眼科用組成物は、好ましくは眼に一つ以上の液滴を点眼することにより適用される液剤または液体エマルジョンとされる。液剤の粘度は、眼において特に角膜において、活性を発揮するのに十分な時間、それを保持することを可能にするよう選択される。

30

【0060】

本発明による眼科用組成物は、好ましくは、5から100センチポアズの範囲の粘度を有する。当該粘度は、 25 s^{-1} 、 100 s^{-1} で回転粘度計を用いて、欧州薬局方2.2.10の推奨法に従って測定される。溶液の粘度を測定するのに適した他の測定装置および方法は、当技術分野において公知であり、同様の結果を得ることができる。

【0061】

本発明の眼科用組成物の粘度は、その形態(溶液またはエマルジョン)に依存し、また増粘剤を添加することによって「眼科的に許容される」粘度とすることが出来る。当業者には、眼科用組成物の調製において用いられる増粘剤は周知であり、また望まれる粘度を得るための量もよく知られた事項である。その例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボマー、寒天ゲル、ポリビニルピロリドンおよびポリビニルアルコールが挙げられる。

40

【0062】

好ましくは、本発明の眼科用組成物は、カルボキシメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、好ましくは、0.05から0.5重量%の範囲のヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースを含み、有利には0.1から0.4重量%であり、より有利には0.2から0.3重量%であり、特に約0.25重量%である。

【0063】

特に断らない限り、百分率は、組成物の総重量に対するものである。

【0064】

50

本発明によるリポ酸を含む眼科用組成物は、有利には、組成物の総重量に対し0.0001から0.1重量%のリポ酸を含み、好ましくは少なくとも0.001重量%であり、より好ましくは約0.001重量%含む。

【0065】

タウリンの含有量は、組成物の全重量に対して、有利には0.01から1.0重量%であり、好ましくは0.01から0.05重量%である。

【0066】

眼科用組成物中のリポ酸：タウリンの重量比は、好ましくは0.002から0.2であり、有利には0.004から0.05である。

【0067】

本発明の好ましい眼科用組成物として、以下の組成物を挙げるができる。

【0068】

本発明の好ましい実施態様によれば、本発明のリポ酸を含む眼科用組成物は、水中油型エマルジョンである。

【0069】

本発明は、また、浸透圧の不均衡に関連した皮膚および粘膜の疾患の予防および治療方法に関し、適切な量のリポ酸とタウリンの組み合わせが、浸透圧保護剤として、必要とする患者の皮膚または眼を含む粘膜に適用される。

【0070】

上記および実施例に定義されるようなりポ酸とタウリンとの組み合わせは、有利には、組成物として、皮膚、粘膜または眼に適用される。

【0071】

適用されるリポ酸とタウリンの組み合わせの適切な量は、処置される状態、その重症度に依存する。患者の年齢や肥満度にも影響され、適用量は医師の選択となる。

【0072】

適切な用量の適用は、一度の適用、または複数回の毎日の適用として、所望の効果を得るために必要な時間、つまり皮膚または粘膜、特に浸透圧不均衡に関連した眼の治療または予防のためになされる。

【0073】

点眼用眼科用組成物の場合には、適切な量は滴下の数により与えられる。

【実施例】

【0074】

以下の実施例に与えられた組成物は、当該技術分野における標準的な方法に従って調製される。汚染を避けるため、防腐剤なしで組成物の製造およびパッケージングにおいて特別な衛生上措置が取られる。

【0075】

実施例1：皮膚用組成物

10

20

30

【表 1】

成分	量
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	20.00%
トリベヘニンPEG-20エステルズ	3.00%
ナイアシンアミド	3.00%
タウリン	0.50%
グリセリン	0.50%
アラントイン	0.20%
リポ酸ナトリウム	0.01%
セラミド3	0.10%
ヒアルロン酸ナトリウム	0.20%
リポ酸ナトリウム	0.01%
水酸化ナトリウム (10%溶液)	1.50%
逆浸透膜水	q.s. 100%

10

20

【0076】

実施例 2 : 皮膚用組成物

【表 2】

成分	量
ココミドプロピルベタイン	10.00%
デシルグルコシド	5.00%
グリセリン	5.00%
ナイアシンアミド	2.00%
クエン酸三トリナトリウム二水和物	1.45%
キサントガム	0.75%
タウリン	0.50%
アラントイン	0.20%
ヒアルロン酸ナトリウム	0.10%
クエン酸	0.025%
リポ酸	0.005%
水	q.s. 100%

30

40

【0077】

実施例 3 : 皮膚用組成物

50

【表 3】

成分	量
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	25.00%
ナイアシンアミド	4.00%
トリベヘニンPEG-20エステルズ	3.50%
グリセリン	3.00%
クエン酸三ナトリウム	1.45%
キサントタンガム	0.80%
タウリン	0.50%
アラントイン	0.50%
ヒアルロン酸ナトリウム	0.10%
セラミド NP	0.10%
クエン酸	0.05%
リポ酸	0.05%
水	q.s. 100%

10

20

【0078】

実施例 4：皮膚用組成物

【表 4】

成分	量
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	20.00%
トリベヘニンPEG-20エステルズ	3.00%
グリセリン	3.00%
クエン酸三ナトリウム	1.45%
キサントタンガム	0.80%
ヒアルロン酸ナトリウム	0.50%
タウリン	0.50%
アラントイン	0.20%
ひまわり(ひまわり油), パルミチン酸レチニル	0.10%
クエン酸	0.05%
リポ酸	0.01%
水	q.s. 100%

30

40

50

【 0 0 7 9 】

実施例 5 : 眼科用組成物

【 表 5 】

成分	量
ヒアルロン酸ナトリウム	0.20%
タウリン	0.5%
リポ酸ナトリウム	0.001%
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	0.05%
大豆レシチン	0.15%
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.15%
クエン酸三ナトリウム二水和物	0.05%
クエン酸	0.02%
水酸化ナトリウム (10%溶液)	q.s. pH 6.7
塩化ナトリウム	q.s. 150 mOsmol/L
注射用水	q.s. 100%

10

20

【 0 0 8 0 】

実施例 6 : 眼科用組成物

【 表 6 】

成分	量
塩化ナトリウム	5.00%
ヒアルロン酸ナトリウム	0.18%
タウリン	0.1%
リポ酸	0.001%
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.3%
クエン酸二ナトリウム二水和物	1.5%
クエン酸一水和物	q.s. pH 7
純水	q.s. 100%

30

40

【 0 0 8 1 】

実施例 4 リポ酸およびタウリンの単独または混合物の浸透圧保護活性

試験は、ヒト結膜 (WKD) および角膜 (HCE) 細胞に高浸透圧性ストレスをかけ、リポ酸ナトリウム (A) の浸透圧保護活性を定めることで行った。

【 0 0 8 2 】

第二の段階として、リポ酸、グリセリン (B)、およびタウリン (C) の効果を比較するために、個々に、そして組み合わせた場合について、高浸透圧性ストレス下の HCE 細胞において試験した。

50

【 0 0 8 3 】

A、そしてAと、BおよびCの浸透圧保護活性を、細胞生存率を測定することにより評価した。この目的のために、細胞を17時間、試験物質とともにプレインキュベートした。次いで、培地を除去し、培地（WKD細胞についてM199、およびHCE細胞についてKSFM）に塩化ナトリウム（100mM NaCl）を添加することにより、細胞に高浸透圧ストレスを与えた。対照の細胞増殖細胞は、等張培地と接触させた。細胞生存率は、17時間のインキュベーションのために細胞と接触したままの浸透圧ストレス前（0時間）、そして4時間、8時間および24時間の浸透圧ストレス誘導後に測定した。細胞生存率の測定は、XTTアッセイにより行った。

【 0 0 8 4 】

Aの異なる濃度における「単独分子」試験：0.0005%、0.001%、0.005%、0.01%、および0.05% w / vにおいて試験した。混合物についての試験のために、以下の濃度を試験した：Aについて0.001%、0.005%および0.01% w / v、Bについて0.25% w / v、およびCについて0.5%および1% w / v。

【 0 0 8 5 】

データの妥当性と優位性を確保するために、結果を統計学的に分析した。以下に示す結果は、異なる日に行った3回の独立した反復試験の平均値である。

【 0 0 8 6 】

【表 7】

細胞 WKD を用いたリポ酸（リポ酸ナトリウム）の異なる濃度
における細胞生存率の測定

	0 h	4 h	8 h	24 h
0.0005%	99.90%	62.70%	38.50%	18.80%
0.001%	98.50%	69.60%	42.40%	18.50%
0.005%	102.80%	109.40%	76.10%	12.60%
0.01%	98.10%	119.90%	82.90%	8.90%
0.05%	56.30%	46.00%	27.80%	2.70%
塩化ナトリウム	98.80%	50.70%	33.50%	25.80%
HIDC	92.30%	68.80%	50.40%	56.40%

【 0 0 8 7 】

HCE細胞を用いたリポ酸（リポ酸ナトリウム）の種々の濃度における細胞生存率の測定は、図 1 に示されるとおりであった。

【 0 0 8 8 】

リポ酸は、ストレス後4時間および8時間、0.005%および0.001%（w / v）において浸透圧ストレスに対して高い浸透圧保護活性を示した。

【 0 0 8 9 】

図 2 乃至図 4 は、Aと、B、CおよびB + Cとの種々の混合物を用いて得られた生存率の結果を表す。

【 0 0 9 0 】

グリセリン（B）と、およびタウリン（C）と、またはその両方と組み合わせた場合、リポ酸の改善された浸透圧保護の効果が観察された。この改善は、リポ酸単独、またはタウリン単独の場合に観察されるものよりも高い細胞生存率によって表現される。特にリポ酸とタウリンの組み合わせ（図3）が、ストレス後24時間まで、浸透圧保護作用を増加させ

ることは顕著である。

【 0 0 9 1 】

実施例 5 リポ酸とタウリンの混合物の浸透圧保護活性

実施例4の手順を、リポ酸ナトリウム (A) とタウリン (B) の 1 1 の組み合わせ (1M から11M) について繰り返した。得られた細胞生存率の結果は、実施例4の混合物について観察された浸透圧保護の増加を確認するものである。

【 0 0 9 2 】

【表 8】

細胞 WKD を用いたリポ酸 (リポ酸ナトリウム-A) とタウリン (B) の異なる濃度における細胞生存率の測定

10

	A%	C%	A/C	t = 0 h	t = 4 h	t = 8 h	t = 24 h
M1	0.0001	0.10	0.001	81%	63%	50%	33%
M2	0.0002	0.10	0.002	84%	66%	51%	32%
M3	0.0050	1.00	0.005	84%	70%	67%	54%
M4	0.0050	0.50	0.010	93%	72%	66%	52%
M5	0.0050	0.25	0.020	96%	78%	65%	46%
M6	0.0100	0.50	0.020	96%	73%	69%	51%
M7	0.0200	1.00	0.020	82%	63%	58%	50%
M8	0.0200	1.00	0.020	90%	64%	57%	40%
M9	0.0050	0.10	0.050	92%	74%	58%	36%
M10	0.0500	0.25	0.200	61%	49%	40%	21%
M11	0.0500	0.10	0.500	73%	52%	27%	19%
対照 (NaCl)				94%	68%	46%	22%

20

30

【 0 0 9 3 】

改善された浸透圧保護効果が、好ましいリポ酸 : タウリン重量比について示され、その範囲は約0.004から約0.05 (M3から M9の混合物) である。

40

【 0 0 9 4 】

参考文献

- US 5,817,630
- US 6,162,393
- US 2004/265345
- US 2005/192229
- US 2006/188492
- WO 01/93824
- WO 02098345
- DE10229995

50

- BR P10 800 818
- CN 103 860 625
- JP 2013 241398
- Masami Kojima et al., Japanese Journal of Ophthalmology, January 2007, Volume 51, Issue

【 図 1 】

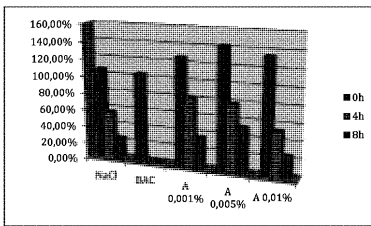


Figure 1

【 図 4 】

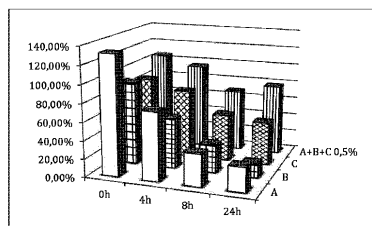


Figure 4

【 図 2 】

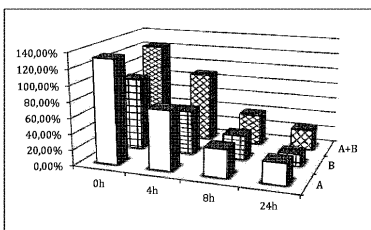


Figure 2

【 図 3 】

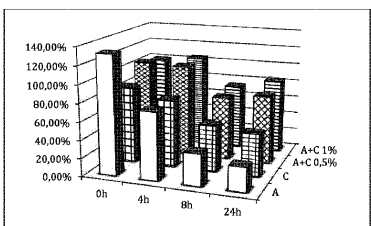


Figure 3

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/061358

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	A61Q19/00	A61K9/00	A61K31/045	A61K31/185	A61K31/385
	A61P17/00	A61P17/06	A61P27/02	A61K8/46	A61K8/49
ADD.					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
A61K A61Q A23L					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)					
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.	
X	US 2006/127505 A1 (HAINES DAVID [US] ET AL) 15 June 2006 (2006-06-15) paragraph [0013] paragraph [0048] paragraph [0065] - paragraph [0066] tables A,C claims			1-15	
X	US 2001/031744 A1 (KOSBAB JOHN V [US]) 18 October 2001 (2001-10-18) paragraph [0010] - paragraph [0011] paragraph [0166] tables 3,4 claims			1-11,13	
			----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.			<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :					
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
E earlier application or patent but published on or after the international filing date			*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)			*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			*B* document member of the same patent family		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
6 July 2016			19/07/2016		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer		
			Fey-Lamprecht, F		

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/061358

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 817 630 A (HOFMANN ROBERT F [US] ET AL) 6 October 1998 (1998-10-06) cited in the application column 2, line 5 - line 12 claims -----	1,3,4, 8-10,13, 14
X	US 2012/258168 A1 (MONTESINOS CARLOS A [US]) 11 October 2012 (2012-10-11) paragraph [0017] paragraph [0022] paragraph [0026] paragraph [0029] claims -----	1,3,4, 8-10, 13-15
X	US 6 649 195 B1 (GORSEK WAYNE F [US]) 18 November 2003 (2003-11-18) column 1, line 54 - column 2, line 4 claims -----	1-3, 13-15
X	WO 2005/027950 A1 (RAY AND TERRY S HEALTH PRODUCT [US]; GROSSMAN TERRY [US]; KURZWEIL RAY) 31 March 2005 (2005-03-31) claims -----	1-3,13
X	DATABASE WPI Week 201172 Thomson Scientific, London, GB; AN 2011-L12576 XP002759503, & CN 102 144 780 A (CUI X) 10 August 2011 (2011-08-10) abstract -----	1-3, 13-15
X	US 6 620 425 B1 (GARDINER PAUL T [CA]) 16 September 2003 (2003-09-16) examples 1,2 claims -----	1,3-7
X	EP 2 311 454 A2 (UMBERT MILLET IGNACIO [ES]) 20 April 2011 (2011-04-20) paragraph [0001] examples 1-5 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/061358

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006127505	A1	15-06-2006	NONE
US 2001031744	A1	18-10-2001	AU 6141498 A 25-08-1998 CA 2280093 A1 06-08-1998 EP 1021177 A1 26-07-2000 JP 2001511153 A 07-08-2001 US 2001031744 A1 18-10-2001 US 2003108624 A1 12-06-2003 WO 9833494 A1 06-08-1998
US 5817630	A	06-10-1998	CA 2200501 A1 20-09-1998 US 5817630 A 06-10-1998
US 2012258168	A1	11-10-2012	CA 2738357 A1 07-10-2012 US 2012258168 A1 11-10-2012 WO 2012139132 A1 11-10-2012
US 6649195	B1	18-11-2003	NONE
WO 2005027950	A1	31-03-2005	US 2005112210 A1 26-05-2005 WO 2005027950 A1 31-03-2005
CN 102144780	A	10-08-2011	NONE
US 6620425	B1	16-09-2003	US 6136339 A 24-10-2000 US 6620425 B1 16-09-2003
EP 2311454	A2	20-04-2011	BR PI0915722 A2 27-10-2015 CA 2728664 A1 23-12-2009 CN 102123705 A 13-07-2011 DK 2311454 T3 01-06-2015 EP 2311454 A2 20-04-2011 ES 2316312 A1 01-04-2009 ES 2538788 T3 24-06-2015 JP 2011524884 A 08-09-2011 US 2011129546 A1 02-06-2011 WO 2009153373 A2 23-12-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2016/061358

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 817 630 A (HOFMANN ROBERT F [US] ET AL) 6 octobre 1998 (1998-10-06) cité dans la demande colonne 2, ligne 5 - ligne 12 revendications -----	1,3,4, 8-10,13, 14
X	US 2012/258168 A1 (MONTESINOS CARLOS A [US]) 11 octobre 2012 (2012-10-11) alinéa [0017] alinéa [0022] alinéa [0026] alinéa [0029] revendications -----	1,3,4, 8-10, 13-15
X	US 6 649 195 B1 (GORSEK WAYNE F [US]) 18 novembre 2003 (2003-11-18) colonne 1, ligne 54 - colonne 2, ligne 4 revendications -----	1-3, 13-15
X	WO 2005/027950 A1 (RAY AND TERRY S HEALTH PRODUCT [US]; GROSSMAN TERRY [US]; KURZWEIL RAY) 31 mars 2005 (2005-03-31) revendications -----	1-3,13
X	DATABASE WPI Week 201172 Thomson Scientific, London, GB; AN 2011-L12576 XP002759503, & CN 102 144 780 A (CUI X) 10 août 2011 (2011-08-10) abrégé -----	1-3, 13-15
X	US 6 620 425 B1 (GARDINER PAUL T [CA]) 16 septembre 2003 (2003-09-16) exemples 1,2 revendications -----	1,3-7
X	EP 2 311 454 A2 (UMBERT MILLET IGNACIO [ES]) 20 avril 2011 (2011-04-20) alinéa [0001] exemples 1-5 -----	1-12

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2016/061358

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2006127505	A1	15-06-2006	AUCUN	
US 2001031744	A1	18-10-2001	AU 6141498 A CA 2280093 A1 EP 1021177 A1 JP 2001511153 A US 2001031744 A1 US 2003108624 A1 WO 9833494 A1	25-08-1998 06-08-1998 26-07-2000 07-08-2001 18-10-2001 12-06-2003 06-08-1998
US 5817630	A	06-10-1998	CA 2200501 A1 US 5817630 A	20-09-1998 06-10-1998
US 2012258168	A1	11-10-2012	CA 2738357 A1 US 2012258168 A1 WO 2012139132 A1	07-10-2012 11-10-2012 11-10-2012
US 6649195	B1	18-11-2003	AUCUN	
WO 2005027950	A1	31-03-2005	US 2005112210 A1 WO 2005027950 A1	26-05-2005 31-03-2005
CN 102144780	A	10-08-2011	AUCUN	
US 6620425	B1	16-09-2003	US 6136339 A US 6620425 B1	24-10-2000 16-09-2003
EP 2311454	A2	20-04-2011	BR P10915722 A2 CA 2728664 A1 CN 102123705 A DK 2311454 T3 EP 2311454 A2 ES 2316312 A1 ES 2538788 T3 JP 2011524884 A US 2011129546 A1 WO 2009153373 A2	27-10-2015 23-12-2009 13-07-2011 01-06-2015 20-04-2011 01-04-2009 24-06-2015 08-09-2011 02-06-2011 23-12-2009

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00	
A 6 1 K 8/04 (2006.01)	A 6 1 K 8/04	
A 6 1 K 8/49 (2006.01)	A 6 1 K 8/49	
A 6 1 K 8/46 (2006.01)	A 6 1 K 8/46	

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

(72) 発明者 クラレ、マルティーン

スイス国 セーアシュ - 1 0 2 5 サン シュルピス、9 シュマン デュ ボシエ

(72) 発明者 クラレ、クロード

スイス国 セーアシュ - 1 0 2 5 サン シュルピス、9 シュマン デュ ボシエ

(72) 発明者 シャタルド - バティスト、カロリーヌ

フランス国 0 6 1 0 0 ニース、アヴェニュー デ サン パルテルミー 3 6

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA12 AA17 AA22 BB31 CC10 CC18 DD22 DD23 DD38
DD43 DD45 DD46 DD52 DD54 DD60 DD63 DD69 EE23 EE30
EE32 EE37 EE53 FF12 FF16
4C083 AA112 AB032 AB102 AC122 AC302 AC352 AC392 AC402 AC642 AC682
AC712 AC791 AC792 AC852 AC861 AC862 AD202 AD272 AD332 AD352
AD572 CC02 DD23 DD27 DD31 DD41 EE10 EE13
4C086 AA01 AA02 BB04 MA02 MA03 MA04 MA05 MA17 MA22 MA23
MA28 MA63 NA05 NA14 ZA33 ZA89 ZB13 ZC75
4C206 AA01 AA02 JA08 MA02 MA03 MA04 MA05 MA37 MA42 MA43
MA48 MA83 NA05 NA14 ZA33 ZA89 ZB13 ZC75