

(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2017-516770

(P2017-516770A)

(43) 公表日 平成29年6月22日 (2017. 6. 22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/505 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/505	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 P 27/02 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 27/02	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 9/08 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 9/08	
<b>A 6 1 K 47/38 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/38	
<b>A 6 1 K 47/10 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-568504 (P2016-568504)	(71) 出願人	510126117 ビットップ アーゲー b i t o p A G ドイツ連邦共和国 5 8 4 5 3 ヴィッテ ン シュトックマー シュトラーセ 2 8
(86) (22) 出願日	平成27年5月22日 (2015. 5. 22)	(74) 代理人	100073184 弁理士 柳田 征史
(85) 翻訳文提出日	平成29年1月18日 (2017. 1. 18)	(74) 代理人	100090468 弁理士 佐久間 剛
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/061434	(72) 発明者	ビルシュタイン, アンドレアス ドイツ連邦共和国 5 0 1 2 9 ベルクハ イム アム プラッツ 2
(87) 国際公開番号	W02015/177353	(72) 発明者	ガラ, ハンス-ヨアヒム ドイツ連邦共和国 4 8 1 6 1 ミュンス ター キュパーヴェーク 1 1
(87) 国際公開日	平成27年11月26日 (2015. 11. 26)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	102014007423. 4		
(32) 優先日	平成26年5月22日 (2014. 5. 22)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

(54) 【発明の名称】 眼の治療用組成物

## (57) 【要約】

本発明は、涙液膜の障害と関連性がある眼の疾患の治療および/または予防のための、エクトイン、ヒドロキシエクトインおよび/またはその化合物の塩類、エステル類またはアミド類を有効成分として含む組成物に関する。特に、この眼の疾患は、乾性角結膜炎であっても差し支えない。これらの化合物は、涙液膜の外部脂質層の破断を防止することができたので涙液の望ましくない急速な蒸発を避けることができることが示されたことは意外である。

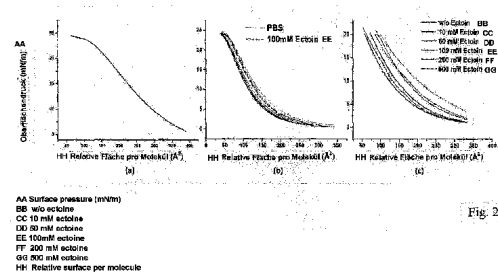


Fig. 2

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

涙液膜の障害と関連性がある眼の疾患の治療および／または予防の方法に適用するための、エクトイン、ヒドロキシエクトインおよび／またはその化合物の塩類、エステル類またはアミド類を有効成分として含む組成物。

## 【請求項 2】

乾性角結膜炎の治療および／または予防の方法に使用するための、請求項 1 記載の組成物。

## 【請求項 3】

前記組成物が水溶液である、請求項 1 または 2 記載の組成物。

10

## 【請求項 4】

前記組成物中のエクトイン、ヒドロキシエクトインおよび／またはその化合物の塩類、エステル類またはアミド類の濃度が 10 から 500 mM である、請求項 1 から 3 いずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 5】

前記組成物中のエクトイン、ヒドロキシエクトインおよび／またはその化合物の塩類、エステル類またはアミド類の濃度が 100 から 500 mM である、請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 6】

前記組成物が 1 つ以上の増粘剤を含む、請求項 1 から 5 いずれか 1 項記載の組成物。

20

## 【請求項 7】

前記増粘剤が、セルロースエーテル類、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、グリコサミノグリカン類、プロテオグリカン類、セチルアルコールおよびステアリルアルコールまたはその組合せ（セトステアリルアルコール）、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリアクリルアミド、ポリエーテル類、ポリイミン類、ポリアミド類、アルギン酸塩類、キサンタン、ポリウロニド類、アルギン酸、カラゲニン、コンドロイチン硫酸塩、グアーガム、ヒドロキシプロピルグアーガム、および酢酸澱粉から選択される、請求項 6 記載の組成物。

## 【請求項 8】

前記セルロースエーテルが、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルプロピルセルロース、メチルセルロース、メチルエチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロースから選択される、請求項 7 記載の組成物。

30

## 【請求項 9】

前記組成物中の増粘剤の濃度が、0.05 から 10 重量％であり、好ましくは 0.1 から 3 重量％である、請求項 6 から 8 いずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 10】

前記組成物が、等張、低張または高張組成物である、請求項 1 から 9 いずれか 1 項記載の組成物。

40

## 【請求項 11】

前記組成物が、ナノ構造体にカプセル化される、またはリボソームの形態で存在する、請求項 1 から 10 いずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 12】

開いたまたは閉じた眼に前記組成物を適用するための、請求項 1 から 11 いずれか 1 項記載の組成物を含む噴霧器。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、涙液膜の障害、特にドライアイ症候群（乾性角結膜炎）と関連性がある眼の

50

疾患の治療の役割を果たす組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒトの涙腺 (glandulae lacrimales) は、涙液の産生に参与している。前記涙液は、結膜や角膜を潤す役割を果たす透明な弱アルカリ性の液体である。涙の産生または涙液膜の組成上の障害は、ドライアイ症候群 (乾性角結膜炎、乾性角膜炎; DES) を引き起こすおそれがある。これと関連性がある症状としては、異物感、灼熱感および眼の充血が挙げられる。重症患者は、失明に至るほどの角膜損傷を起こすおそれがある。乾性角結膜炎は、成人人口の約 10% から 20% を侵すほど起こすことが多い疾患である。治療は、ヒアルロン酸、人工涙液またはセルロース誘導体を用いて行われることが多い。しかしながら、前記治療は、治療結果が不十分または副作用のために不満足なことが多い。

10

【0003】

涙腺以外にも、マイボーム腺 (瞼板腺) が重要である。ここで、マイボーム腺とは、まぶたの縁にある皮脂腺のことである。このマイボーム腺は、油性液を分泌しそれが涙液と混合する。全体としては、外側の脂質層が涙液膜上に生ずることにより、水性涙液を急激すぎるほどには蒸発させない。マイボーム腺の分泌プロセス上の障害、例えば、分泌液の脂質組成上の障害または脂質層の破断は、ひいては涙液の早すぎる蒸発を引き起こすので、乾性角結膜炎を発症し易くすることになる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0004】

したがって、本目的は、脂質層の破断、それは涙液の蒸発の増加と関連性があり、その結果としてそれと関連する眼の疾患の発現を防止する組成物を提供することである。さらに詳しくは、この組成物が、乾性角結膜炎の発症を防止するまたはそれを治療することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明によれば、本目的は、エクトイン、ヒドロキシエクトインおよび/またはその化合物の塩類、エステル類またはアミド類を有効成分として含む組成物により達成される。

【0006】

30

エクトインおよびヒドロキシエクトインは、極限環境微生物、さらに詳しくは、好塩性微生物によってストレス条件下で合成されるテトラヒドロピリミジン誘導体である。これまで、エクトインおよびヒドロキシエクトインに関して様々な用途が、例えば、保湿剤として、血管漏出症候群 (VLS) の治療 (独国特許出願公開第 102006056766 号明細書) または神経皮膚炎の治療 (独国特許出願公開第 10330243 号明細書) に関して記載されている。独国特許出願公開第 10006578 号明細書には、プロテアーゼ、ヌクレアーゼまたはリパーゼなどの酵素を分解することにより生体高分子の分解を防止するために、エクトインおよびその誘導体を使用することが開示されている。

【0007】

40

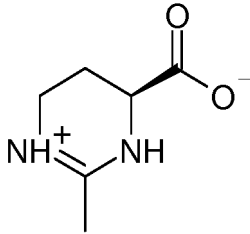
エクトインの組織名は、2 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - カルボン酸であり、ヒドロキシエクトインの組織名は、5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - カルボン酸である。

【0008】

天然の L - エクトイン ( (S) - 2 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - カルボン酸 ) の構造が下記に示されている。

【0009】

## 【化 1】



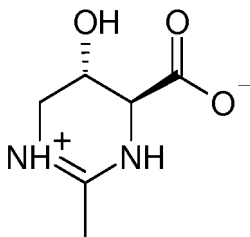
## 【 0 0 1 0 】

10

天然のヒドロキシエクトイン（（4S，5S）-5-ヒドロキシ-2-メチル-1，4，5，6-テトラヒドロピリミジン-4-カルボン酸の構造が下記に示されている。

## 【 0 0 1 1 】

## 【化 2】



20

## 【 0 0 1 2 】

特定の立体異性体の使用が好ましいが、必須ではなく、すなわち、その他の立体異性体またはラセミ体の使用も可能である。

## 【 0 0 1 3 】

結膜や角膜を潤して保護する役割を果たす涙液膜は、本質的に、内側のムチンリッチ層と、タンパク質、代謝物および塩類を含む水相と、さらに液体と空気の界面における外側の脂質層から構成されている。脂質層は、様々な脂質、さらに詳しくは、極性リン脂質と脂肪酸、コレステリルエステルおよびトリグリセリドから構成されている。これに関連して、極性脂質は、脂質層の底部を形成する、すなわち、下層にある水相との境界を形成する。コレステリルエステルとその他のステリルエステルは、極性脂質の無極性頭部基の間に埋め込まれているので、一種のプラットフォームがさらに外側に位置する脂質層の無極性部分、さらに詳しくは、トリグリセリドに関して形成される。

30

## 【 0 0 1 4 】

本発明は、脂質層の早すぎる破断の理由の1つが、乾性角結膜炎患者の脂質層の硬化が進んでいるということによって説明されるという発見に基づく。患者は、極性脂質に対する中性脂質の比率が増加する。したがって、健常人に比べて、脂質-脂質間の相互作用が増加していることを立証することが可能であった。関連する脂質層の硬化が進んでいることにより、前記脂質層に空隙を形成させ、その空隙を通して涙液が大気と接触して大部分が蒸発するおそれがある。

40

## 【 0 0 1 5 】

本発明による組成物は、乾性角結膜炎の治療に特に適しているが、涙液膜の障害と関連性があるその他の眼の疾患、例えば、眼瞼炎またはマイボーム腺炎の治療にも適用することができる。一般的には、この組成物は眼球乾燥症の治療に適しており、マイボーム腺の機能不全を特徴とする蒸発亢進型と、涙液分泌の不足によって特徴づけられる涙液減少型との間には区別が設けられている。この組成物は、蒸発亢進型のドライアイ症候群の治療に特に適している。

## 【 0 0 1 6 】

現在、エクトインとヒドロキシエクトインは、脂質層の流動化を確実に行うことができ

50

るので、乾性角結膜炎を防止するまたはそれを治療することができることが分かっている。したがって、本発明による組成物は、マイボーム腺によって生成される脂質層、例えば、その組成と関連性がある障害を治療することができる。具体的には、個別のリン脂質によって占められる面積が増加する。これにより、リン脂質層において配列が低下して空隙が広がるので、脂質層の疎水性構成要素、さらに詳しくは、トリグリセリドに関してプラットフォームが減少する。これらは空き空間が少ないので、トリグリセリドから構成される小さな液滴状構造体が外側の脂質層上に形成できる。全体的に見て、脂質層は一層動き易く硬化が少なくなり、脂質層の破断の確率が低減する。さらにまた、脂質層は広がり易くなり、脂質層の弾力性が増加する。特に、圧力がかかるような場合には、一部の脂質、特に、無極性トリグリセリドが収束して液滴状構造体を形成でき、膨張するような場合には、安定した脂質層を確保するように再び広がることができる。

10

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】エクトイン濃度が十分に高いことが涙液膜にどのような影響を及ぼすかを示す巨視的モデルの概略図

【図2】(a)は、エクトインなしのPBS副相上の脂質層の圧縮結果を示し、(b)は、圧縮-膨張曲線を示し、(c)は、エクトインありのPBS副相上の脂質層の圧縮結果を示すグラフ

【図3】エクトインの存在による脂質層の表面の様相を示す原子間力顕微鏡写真

【発明を実施するための形態】

20

【0018】

エクトイン濃度が十分に高いことが涙液膜にどのような影響を及ぼすかの巨視的モデルを図1に概略的に示す。a)は、エクトインを添加しない場合の涙液膜を示し、1が水相を示す。境界層2が、特に極性リン脂質によって形成され、覆っている層3からコレステリルエステル分子が部分的にインターカレーションを起こす。全体的に見れば、このようにして疎水性プラットフォームが無極性トリグリセリド4に関して形成され、環境に対する外側の境界層を形成する。

【0019】

b)は、涙液にエクトインが100mM存在するときの状態を示す。水相に隣接している脂質層の層2と3中の分子は、a)におけるよりも明らかに低い緻密度で配置されているので、これらの分子は、トリグリセリド4に関して連続的なプラットフォームをほぼ形成していない。したがって、これらは、大気に対する境界層において小さな液滴状局部クラスタを形成している。全体的に見れば、脂質層は、エクトインが存在するときに明らかに一層動き易く硬化が少なく、これにより破断のリスクが低減する。さらにまた、脂質層の厚さは、液滴状クラスタの部位において約200nmであるのに対し、エクトインが存在しない脂質層の厚さは、約20nmしかない。

30

【0020】

本発明による組成物は、特に、局部または局所適用を目的としている。したがって、この組成物は、液状、例えば、点眼薬の形態で存在することができる。水溶液が一般的に含まれる。この組成物は、例えば、等張液、低張液または高張液などであってもよい。なお、その他の投与形態、例えば、クリーム剤またはゲル剤なども考えられる。

40

【0021】

エクトイン/ヒドロキシエクトインの薬理適合性のある塩類の可能性として、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩類、さらに詳しくは、カリウム、ナトリウム、マグネシウムおよびカルシウムの塩類などが挙げられるが、例えば、非毒性脂肪族または芳香族アミン類などの有機塩基との塩類なども挙げられる。

【0022】

エクトイン/ヒドロキシエクトインのカルボキシル基をアルコール類またはアミン類と反応させることによって、対応するエステル類またはアミド類を得ることができ、これらも本発明において同様に使用可能である。アミドの場合、アミドの官能基として、入れ替

50

わって飽和または不飽和、直鎖または分岐アルキル基を有することができる。ヒドロキシエクトインの場合、異なる鎖長のカルボン酸と水酸基を反応させて、対応するエステルを形成することもできる。

【 0 0 2 3 】

この組成物は、従来の添加剤、例えば、賦形剤、防腐剤、殺菌剤、溶解剤、ビタミン、安定剤、発泡防止物質、浸透活性物質、染料、界面活性物質、乳化剤、湿潤剤物質などを含むことができる。

【 0 0 2 4 】

防腐剤としては、例えば、チメロサル、フェニル水銀などの有機水銀化合物、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、ベンジルアルコール、グルコース、エタノールおよび第四級アンモニウム塩類などが挙げられる。

10

【 0 0 2 5 】

特に有利なのは、増粘剤を添加することである。具体的には、粘度を増加させると、涙液膜の安定化がさらに支援され、増粘添加剤なしのエクトイン/ヒドロキシエクトインを使用するよりも良好な結果が得られることが分かったのは意外である。この理由は、おそらくエクトイン/ヒドロキシエクトインが眼の上で一層長く留まるので、更に長期にわたって涙液膜の安定化に寄与することができるためであろう。さらにまた、この体験は患者にとっても一層快適である。

【 0 0 2 6 】

増粘剤の例としては、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルプロピルセルロース、メチルセルロース、メチルエチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロースエーテル類などが挙げられる。その他の例としては、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、グリコサミノグリカン、プロテオグリカン類、セチルアルコール、およびステアリルアルコールまたはその組合せ（セトステアリルアルコール）、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリアクリルアミド、ポリエーテル、ポリイミン、ポリアミド、アルギン酸塩、キサンタン、ポリウロニド、アルギン酸、カラゲニン、コンドロイチン硫酸塩、グアーガム、ヒドロキシプロピルグアーガム、および酢酸澱粉などが挙げられる。

20

30

【 0 0 2 7 】

組成物中の増粘剤の濃度は、選択的に 0 . 0 5 から 1 0 重量 % であり、好ましくは 0 . 1 から 3 重量 % である。例えば、セルロースエーテル類は、0 . 2 から 2 . 5 重量 % の範囲の濃度、ポリエチレングリコールは、0 . 2 から 1 重量 % の範囲の濃度、ポリビニルアルコールは、0 . 1 から 4 重量 % の範囲の濃度、ポリアクリル酸は、0 . 1 から 0 . 3 重量 % の範囲の濃度が適切であることが分かっている。

【 0 0 2 8 】

保湿または湿潤剤物質としては、例えば、グリセロール、ソルビトール、トレハロース、ベタイン、デクспанテノール、1 , 2 - プロピレングリコール、キシリトール、または他の多価アルコール類などが挙げられる。

40

【 0 0 2 9 】

同様に、本発明の配合物は、所望の pH を設定し維持するために、pH 調整用の適切な緩衝系またはその他の添加剤を含むことができる。適切な緩衝系としては、クエン酸塩、リン酸塩、T R I S、グリシン、ホウ酸塩、および酢酸塩などが挙げられる。前記緩衝系は、クエン酸、一ナトリウムリン酸塩、リン酸ナトリウム、グリシン、ホウ酸、テトラホウ酸ナトリウム、酢酸、または酢酸ナトリウムなどの物質から調製することができる。

【 0 0 3 0 】

この組成物は、有効成分をさらに含むことができる。しかしながら、有効成分として、エクトインおよび/またはヒドロキシエクトイン、または対応する塩類、エステル類またはアミド類のみを含む組成物を使用することも、眼の疾患の治療または防止に関して特に

50

可能でありそれで充分である。

【0031】

さらに、有効成分は、例えば、その他の適合する溶質であってもよい。ここで、特に、ジ・ミオイノシトールリン酸塩(DIP)、環式2,3-ジホスホグリセリン酸(cDPG)、1,1-ジグリセロリン酸(DGP)、 $\alpha$ -マンノシルグリセリン酸(フィロイン)、 $\alpha$ -マンノシルグリセルアミド(フィロインA)、ジマンノシル-ジイノシトールリン酸塩(DMIP)、グルコシルグリセロール、タウリン、ベタイン、シトルリン、4,5-ジヒドロ-2-メチルイミダゾール-4-カルボン酸(DHMICA)、および4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-1H-[1,3]-ジアゼピン-4-S-カルボン酸(ホモエクトイン)、さらに対応する誘導体、さらに詳しくは、塩類、エステル類またはアミド類に言及することも可能である。その他の適切な有効成分としては、局所抗炎症剤(例えば、ステロイド、サイクロスポリンA、ベータ受容体遮断薬)などが挙げられる。

10

【0032】

抗生物質は、この組成物の一部であってもよい。このような抗生物質として、ゲンタシン、カナマイシン、ネオマイシン、トブラマイシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、クロールテトラサイクリン、シプロフロキサシン、エリスロマイシン、フシジン酸、ロメフロキサシン、レボフロキサシン、およびオキシテトラサイクリンなどが挙げられる。

20

【0033】

天然由来のその他の有効成分は、 $\gamma$ -3脂肪酸、ルリハコベ、ジギタリス、コゴメグサ、ブルーベリー、カモミール、ゼニアオイ、およびバルバドスアロエなどであってもよい。

【0034】

エクトイン/ヒドロキシエクトイン、および/または対応する塩類、エステル類またはアミド類の濃度は、特に、10から500mMの範囲、好ましくは50から500mMの範囲、特に好ましくは100から500mMまたは100から200mMの範囲であってもよい。これらの濃度は、本発明による効果をもたらすのに適していることが分かっている。さらに詳しくは、エクトイン/ヒドロキシエクトイン、および/または対応する塩類、エステル類またはアミド類の組成物中の割合は、0.1から10重量%の範囲であってもよい。例えば、0.5から2重量%の間の範囲で良好な効果を見ることができた。

30

【0035】

本発明による組成物の適用および貯蔵寿命を向上させるために、これらの有効成分を含む組成物をナノ構造体にカプセル化する、またはリポソームの形態で投与することもできる。このことは、組成物が保存剤を含んでいない場合に特に有利であり、眼における使用目的に関して好ましい。カプセル化の関連する方法は、先行技術から周知であることはもちろんである。リポソームの使用が特に有利でもあるのは、リン脂質と脂肪酸を含む、リポソームの膜を形成する脂質が、マイボーム腺膜の形成にも寄与しているからである。

【0036】

さらにまた、本発明は、開いているまたは閉じた眼に本発明による組成物を適用するために使用できる噴霧器にも関する。この噴霧器は、組成物を噴霧化させる手段を有し、通常、出口開口部を有しており、その大きさは眼の大きさと一致させる。利用者は、出口開口部が眼のすぐ前にくるように噴霧器を握るので、噴霧器を作動させると、眼を組成物で湿らせるようになる。

40

【0037】

実験1

マイボーム腺脂質は、4人の健康被験者のマイボーム腺から入手した。この脂質を、クロロホルム/メタノール(1:1、体積比)に溶かし、水性副相(PBS、リン酸緩衝生理食塩水、pH7.4、T=20)に加えた。10~15分の平衡時間の後、単層を2.9cm<sup>2</sup>/分で圧縮した。副相には、異なったエクトイン濃度が与えられた。

50

## 【 0 0 3 8 】

エクトインなしの P B S 副相上の脂質層の圧縮結果を図 2 a に示す。相転移は、 $20 \text{ mN/m}$  の表面圧力まで観察されていない。エクトインが存在するときには、等温線が、分子当たりの面積が大きい方向にシフトするほど、脂質頭部基によって占められた面積が大きくなることに関連している。したがって、エクトインが、分子間の間隔を拡げている。図 2 c から分かるように、その効果には濃度依存性がある。図 2 b は、圧縮 - 膨張曲線を示す。ヒステリシスに関して有意差は見られない。

## 【 0 0 3 9 】

この実験によれば、脂質層からの個別の分子は、エクトインが存在するときには、一層大きな面積を占める、すなわち、脂質層は、全体として一層動き易く硬化が少なくなるので、一層破断しにくい傾向になることが分かる。

10

## 【 0 0 4 0 】

## 実験 2

脂質層の表面の様相を、原子間力顕微鏡（原子間力顕微鏡検査、A F M）を用いて調べた。この目的を達成するために、ラングミュア-ブロッジェット法を用いて脂質層を固体表面に転移させた。その後、 $5 \text{ mN/m}$ 、 $20 \text{ mN/m}$ 、および  $23.5 \text{ mN/m}$  の圧力、および 20 で A F M 測定を行った。 $5 \text{ mN/m}$  の相対的に低い圧力では、面積全体にわたって分布している、高さ最大約  $5 \text{ nm}$  の小さな繊維状構造体を観察することができた。コレステリルエステルおよびトリグリセリドなどの疎水性脂質の層がここに含まれているかも知れない。 $20 \text{ mN/m}$  という高い圧力ほど、繊維状構造体の数が増加した。

20

## 【 0 0 4 1 】

エクトインが  $100 \text{ mM}$  存在するときには、高さが最大約  $300 \text{ nm}$  の液滴状構造体が見られた。エクトイン濃度が高いほど、液滴状構造体の直径が大きかった。エクトインが  $50 \text{ mM}$  存在するときでも、まだ比較的分散していて明らかに小さいが、このような構造体の形成を観察することは可能である。液滴状構造体は、脂質層のその他の領域よりも流動性があることを示すことができ、リン脂質およびコレステリルエステルよりも強くは分子的に組織化されてはいないトルグリセリドの濃縮を示す。結果を図 3 に示す。

## 【 0 0 4 2 】

したがって、全体的に見れば、A F M 試験でも、エクトインが存在するときには脂質層は一層流動性があることが示され、このことは脂質層の破断のリスクの低減に関連している。

30

## 【 0 0 4 3 】

人工のマイボーム腺膜を用いても同様の結果を出すことができた。人工のマイボーム腺膜は、リン脂質（D P P C、1、2 - ジパルミトイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホコリン、コレステリルエステル（C P、コレステリル 3 - パルミチン酸塩）、およびトリグリセリド（D P O G、1、3 - ジパルミトイル - 2 - オレオイルグリセロール）を様々な比率で組み合わせることによって生成された。

## 【 0 0 4 4 】

## 実験 3

一つの研究において、64 人の軽度から中程度の症状の乾性角結膜炎患者について試験が行われた。患者はすべて 18 歳より年長で、急性症状（国際ドライアイ研究会（D E W S）に準拠した重症度レベル 1 から 3、ドライアイの研究：国際ドライアイ研究会の研究小委員会の報告書、Ocul Surf 2007、5（2：179-193））を示した。患者の大多数（72%）は女性であった。各々の患者において少なくとも 1 つの眼に関して、涙液層破壊時間（T B U T）、すなわち、ドライスポットが、まばたきした後に角膜上に再び現われるまでの時間は、10 秒未満であった。T B U T は、治療のアセスメントの主なパラメータとして使用された。

40

## 【 0 0 4 5 】

28 日間にわたり、34 人の患者が、エクトイン含有組成物を用いて治療を受け、残りの 30 人の患者は、対照としてヒアルロン酸を用いて治療を受けた。患者のうち 59 人は

50



、計画通りに調査を終了し、5人の患者は終了前に中止された。

【0046】

平均すると、エクトイン治療患者は、28日の観察期間内に、T B U Tが2.6秒 ( $p = 0.0011$ ) だけ改善し、ヒアルロン酸治療患者は、1.1秒 ( $p = 0.1686$ ) だけ改善した。特に、重症の乾性角結膜炎を伴いT B U Tが5秒未満の患者については、エクトインで治療を受けた患者の方がヒアルロン酸で治療を受けた患者よりも著しい改善が見られた。

【0047】

患者のクオリティ・オブ・ライフは、OSDI (眼表面疾患指数) に基づいて求められた。OSDIによるアセスメントは、0から4段階の評価尺度 (0 = まったくない、4 = いつもある) に基づいて患者が答える12の質問から構成される。OSDI値が高いほど、疾患の日常生活における機能的障害が強い。観察期間中、エクトイン治療患者の場合には17.7ポイントの減少、ヒアルロン酸治療患者の場合には17.2ポイントの減少が見られた。

10

【0048】

涙液分泌は、シルマー試験第2法により試験が行われた。涙液分泌は、エクトイン治療患者の方がヒアルロン酸治療患者よりも、治療の開始時 (8.8 mm / 5分対16.0 mm / 5分および治療の終了時 (10.6 mm / 5分対16.8 mm / 5分) 共に低く、エクトイン治療患者の方がヒアルロン酸治療患者よりも明らかな改善 (1.8 mm / 5分対0.8 mm / 5分) が見られた。

20

【0049】

この治療の有効性の評価は、患者のグループ間で同等であったが、患者の評価によれば、エクトイン治療患者の方がヒアルロン酸治療患者よりも若干良かった (アセスメントにおいて0.9ポイント対0.6ポイント)。特に、異物感および疲れ目感が、治療後に改善されたと査定された。エクトイン治療患者の78.8%とヒアルロン酸治療患者の71.4%が、使用を続けるであろう。エクトインによる治療と対照による治療は共に、一般的に忍容性が良好であった。

【実施例】

【0050】

実施例 1

以下の組成を有する点眼薬が使用される：

0.5重量%のエクトイン

0.2重量%のポリアクリル酸

0.4重量%のNaCl

全量を水で100にする。

30

【0051】

実施例 2

以下の組成を有する点眼薬が使用される：

0.500重量%のエクトイン

3.950重量%のソルビトール

0.310重量%のヒドロキシエチルセルロース

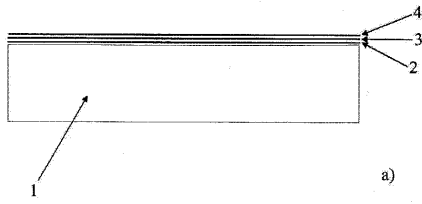
0.294重量%のクエン酸三ナトリウム二水和物

pH調整用クエン酸

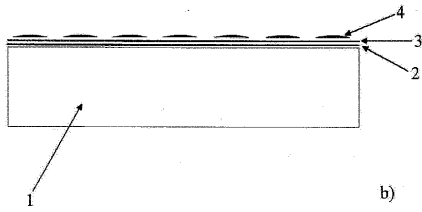
全量を水で100にする。

40

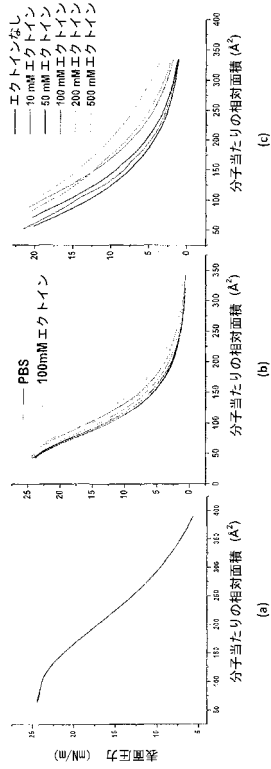
【図 1 a )】



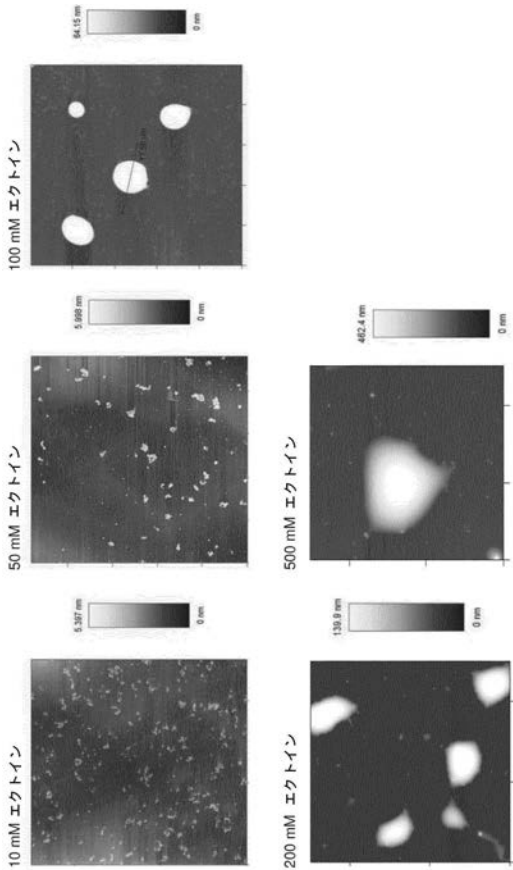
【図 1 b )】



【図 2】



【図 3】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2015/061434

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/505 A61K9/00 A61P27/02 A61P27/04  
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 A61P

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, BIOSIS, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "Hilo-Protect", 1 July 2013 (2013-07-01), XP002742588, Retrieved from the Internet: URL:https://www.mediherz-shop.de/images/pr oducts/mediherz/beipackzettel/09715226_d.p df page 1, left-hand column, paragraphs 1,2	1-12
X	CN 101 491 525 A (UNIV SHANDONG [CN]) 29 July 2009 (2009-07-29) examples 2,4,5,6,8,9 claims 1-9 ----- -/--	1-3,6,7, 9,10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 July 2015

Date of mailing of the international search report

31/07/2015

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

Loher, Florian

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/061434

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MRIDULA DWIVEDI ET AL: "Biophysical investigations of the structure and function of the tear fluid lipid layer and the effect of ectoine. Part A: Natural meibomian lipid films",            BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - BIOMEMBRANES,            vol. 1838, no. 10,            17 May 2014 (2014-05-17), pages 2708-2715,            XP055203902,            ISSN: 0005-2736, DOI:            10.1016/j.bbamem.2014.05.011            the whole document            figures 1,6</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>MRIDULA DWIVEDI ET AL: "Biophysical investigations of the structure and function of the tear fluid lipid layers and the effect of ectoine. Part B: Artificial lipid films",            BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - BIOMEMBRANES,            vol. 1838, no. 10,            20 May 2014 (2014-05-20), pages 2716-2727,            XP055203901,            ISSN: 0005-2736, DOI:            10.1016/j.bbamem.2014.05.007            the whole document            page 2719, left-hand column, last paragraph            page 2726</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12

### Information on patent family members

PCT/EP2015/061434

Patent document  
cited in search report

Publication date

Patent family member(s)

Publication  
date

CN 101491525	A	29-07-2009	NONE
--------------	---	------------	------

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/061434

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K31/505 A61K9/00 A61P27/02 A61P27/04  
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	Anonymous: "Hylo-Protect", 1. Juli 2013 (2013-07-01), XP002742588, Gefunden im Internet: URL:https://www.mediherz-shop.de/images/pr oducts/mediherz/beipackzettel/09715226_d.p df Seite 1, linke Spalte, Absätze 1,2 -----	1-12
X	CN 101 491 525 A (UNIV SHANDONG [CN]) 29. Juli 2009 (2009-07-29) Beispiele 2,4,5,6,8,9 Ansprüche 1-9 ----- -/--	1-3,6,7, 9,10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

## \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,  
aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist\*E\* frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach  
dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-  
scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer  
anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden  
soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie  
ausgeführt)\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,  
eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach  
dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum  
oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der  
Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der  
Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden  
Theorie angegeben ist\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung  
kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf  
erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung  
kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet  
werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren  
Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und  
diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Juli 2015

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

31/07/2015

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Loher, Florian

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/061434

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>MRIDULA DWIVEDI ET AL: "Biophysical investigations of the structure and function of the tear fluid lipid layer and the effect of ectoine. Part A: Natural meibomian lipid films",            BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - BIOMEMBRANES,            Bd. 1838, Nr. 10,            17. Mai 2014 (2014-05-17), Seiten 2708-2715, XP055203902,            ISSN: 0005-2736, DOI: 10.1016/j.bbamem.2014.05.011            das ganze Dokument            Abbildungen 1,6</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
X	<p>MRIDULA DWIVEDI ET AL: "Biophysical investigations of the structure and function of the tear fluid lipid layers and the effect of ectoine. Part B: Artificial lipid films",            BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - BIOMEMBRANES,            Bd. 1838, Nr. 10,            20. Mai 2014 (2014-05-20), Seiten 2716-2727, XP055203901,            ISSN: 0005-2736, DOI: 10.1016/j.bbamem.2014.05.007            das ganze Dokument            Seite 2719, linke Spalte, letzter Absatz            Seite 2726</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/061434

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
CN 101491525	A	29-07-2009	KEINE
-----			



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 K 47/32 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/32	
<b>A 6 1 K 47/34 (2017.01)</b>		A 6 1 K 47/34	
<b>A 6 1 K 47/36 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/36	
<b>A 6 1 K 9/51 (2006.01)</b>		A 6 1 K 9/51	
<b>A 6 1 K 9/127 (2006.01)</b>		A 6 1 K 9/127	
<b>A 6 1 K 9/12 (2006.01)</b>		A 6 1 K 9/12	

(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,NL,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 ドウィヴェディ , ムリデュラ

ドイツ連邦共和国 4 8 1 6 1 ミュンスター ゲッシャーヴェーク 8 2 ツェー 1 2 4

Fターム(参考) 4C076 AA12 AA19 AA25 AA65 BB24 CC10 DD23 DD37G DD38 DD43  
 EE06G EE09G EE11G EE13G EE16G EE17G EE23G EE26G EE30G EE32G  
 EE36G EE37G FF11 FF17 FF36  
 4C086 AA01 AA02 BC42 MA01 MA02 MA04 MA05 MA07 MA13 MA17  
 MA24 MA38 MA58 NA03 NA14 ZA33