

(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2012-505244

(P2012-505244A)

(43) 公表日 平成24年3月1日 (2012. 3. 1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/355 (2006. 01)	A 6 1 K 31/355	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/10 (2006. 01)	A 6 1 K 9/10	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/34 (2006. 01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 27/02 (2006. 01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 9/08 (2006. 01)	A 6 1 K 9/08	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2011-531214 (P2011-531214)	(71) 出願人	507103226 ラムズコア, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 25, メンロ パーク, サンド ヒル サークル 180
(86) (22) 出願日	平成21年10月9日 (2009. 10. 9)	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恭生
(85) 翻訳文提出日	平成23年6月9日 (2011. 6. 9)	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 睦
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/060200	(74) 代理人	100138900 弁理士 新田 昌宏
(87) 国際公開番号	W02010/042843	(74) 代理人	100162684 弁理士 呉 英燦
(87) 国際公開日	平成22年4月15日 (2010. 4. 15)		
(31) 優先権主張番号	61/104, 110		
(32) 優先日	平成20年10月9日 (2008. 10. 9)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ドライアイ症候群の処置のための組成物および方法

(57) 【要約】

本発明は、ドライアイ症候群または慢性のドライアイの症状を処置または軽減するための組成物、医薬および方法を提供する。より具体的には、本発明の実施形態は、トコフェロールまたはトコトリエノール点眼薬からなる医薬を提供する。ドライアイの症状を有する患者の眼にトコフェロールまたはトコトリエノール点眼薬を1回局所投与することにより症状が少なくとも1日軽減される。特に、該点眼薬は、 α -トコフェリルアセテート； α -トコフェリルアセテートおよび0.5%の水溶性成分；または α -トコフェリルアセテート、約2.5%のトコフェロール乳化剤および約20%～約30%の水溶性添加剤からなる。

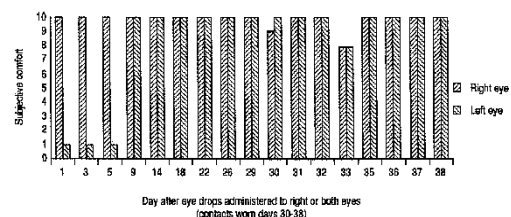


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも約 70% のトコフェロールまたはトコトリエノールを含有してなる、ドライアイの症状の軽減のための点眼薬であって、該点眼薬の 1 回の投与でドライアイの症状が少なくとも約 1 日軽減される点眼薬。

【請求項 2】

実質的にトコフェロールまたはトコトリエノールからなる、ドライアイの症状の軽減のための点眼薬であって、該点眼薬の 1 回の投与でドライアイの症状が少なくとも約 1 日軽減される点眼薬。

【請求項 3】

前記トコフェロールまたはトコトリエノールが、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分岐鎖の脂肪族カルボン酸との、トコフェリルおよびトコトリエニルエステル、およびトコフェロール、トコトリエノールおよびそのエステルの d、l、dl 異性体からなる群から選択される請求項 1 または 2 記載の点眼薬。

【請求項 4】

前記トコフェリルが α -トコフェリルアセテートである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の点眼薬。

【請求項 5】

前記点眼薬がさらに水性成分からなる、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の点眼薬。

【請求項 6】

前記水性成分が前記点眼薬の約 0.5% である、請求項 5 記載の点眼薬。

【請求項 7】

前記水性成分が前記点眼薬の約 0.5% を超え、前記点眼薬がさらに乳化剤を含有する、請求項 5 または 6 記載の点眼薬。

【請求項 8】

前記乳化剤が、d- α -トコフェリルポリエチレングリコール 1000 サクシネート (TPGS) である、請求項 7 記載の点眼薬。

【請求項 9】

水性成分：トコフェロールの比率が約 1:2 ~ 約 1:4 であり、約 2.5% で乳化剤を添加して調製される、請求項 7 または 8 記載の点眼薬。

【請求項 10】

ヒトにおけるドライアイの症状を処置するための医薬としての請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の点眼薬の使用。

【請求項 11】

少なくとも約 70% のトコフェロールまたはトコトリエノールを含有してなる点眼薬をドライアイの症状を有する患者の眼に局所投与することを含んでなる、ドライアイ症候群の症状を軽減する方法であって、該点眼剤の 1 回の投与でドライアイの症状が少なくとも 1 日軽減される方法。

【請求項 12】

前記トコフェロールまたはトコトリエノールが α -トコフェリルアセテートである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記トコフェロールまたはトコトリエノール点眼薬がさらに約 0.5% の水性成分からなる、請求項 11 または 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記水性成分が前記点眼薬の約 0.5% を超え、前記点眼薬がさらに乳化剤を含有する、請求項 11 または 12 に記載の方法。

【請求項 15】

前記乳化剤が、d- α -トコフェリルポリエチレングリコール 1000 サクシネート (TPGS) である、請求項 14 記載の点眼薬。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

前記点眼薬が、水性成分：トコフェロールの比率が約 1 : 2 ~ 約 1 : 4 であり、約 2 . 5 % で乳化剤を添加して調製される、請求項 14 または 15 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、本明細書の一部を構成する米国特許出願第 61 / 104,110 号（出願日：2008 年 10 月 9 日）の優先権を主張する。

【0002】

本発明はドライアイ症候群の症状を軽減するための化合物および方法に関する。特に、
本発明は、ドライアイの症状の持続的軽減をもたらすビタミン E 点眼薬に関する。 10

【背景技術】

【0003】

ドライアイ症候群、または慢性ドライアイ（CDE）とは、眼の潤滑および水分が慢性的に不足している状態である。その結果は、軽微で継続した刺激から眼の前眼部組織の眼炎症の範囲にまで及ぶ。症状としては、眼が持続的に乾燥し、掻き傷、充血、焼けるような痛み、ある人は異物感：眼に何かあるように感じる。CDE では、どちらか片方の眼が涙を十分に産生できないか、産生した涙があまりにも早く蒸発する。ドライアイが涙の水溶性内容物の産生を過剰に刺激するため、ドライアイの結果として眼が潤むこともある。涙は、外側の油性の液層；中間の水溶性の涙層；そして内側の粘液またはムチン層の 3 つの層からなる。各層は眼の異なる部分によって産生され（例えば、涙腺は涙層を産生する）、これら供給源のいずれかの問題がドライアイを引き起こしうる。 20

【0004】

CDE の原因はいくつか存在する。自然の加齢現象（特に閉経中）の一部として；様々な投薬（抗ヒスタミン薬、抗鬱薬、特定の血圧の治療薬、パーキンソン治療薬および避妊ピル等）の副作用として；コンタクトレンズの装着；喫煙；あるいは乾燥した、埃っぽいまたは風の強い気候が原因で、起こり得る。エアコンまたはドライヒーティングシステムもまた眼を乾燥させる。不十分なまばたきも原因であり、これはコンピュータスクリーンをじっと見る必要のある職業に多い。他の原因として、瞼が完全に閉じない、眼瞼疾患および涙を産生する腺の異常がある。眼瞼の美容整形手術（眼瞼形成術）後に眼瞼が完全に閉じないことと関連してドライアイを訴える場合もある。CDE の危険因子としては、ホルモンの変化（加齢または閉経に関係する）、医学的状态（例：糖尿病）や自己免疫疾患（例：シェーグレン症候群）が挙げられる。 30

【0005】

CDE は、（原因によって）回復できないこともある継続的な状態であるが、付随する、乾燥、掻き傷および焼けるような痛みには対処することができる。潤滑点眼薬である人工涙は乾燥、引っ掻かれるような感覚は軽減できる。レスタシス（登録商標）点眼薬（ヒマシ油ベースに 0 . 05 % のシクロスポリンを含有）もまた眼の涙産生を助ける。レスタシス（登録商標）点眼薬は、1 日 2 回、約 12 時間の間隔をおいて症状のある眼に点眼する。これらの点眼薬は使用する前に十分に混合しなければならず、点眼薬は乳白色の外観をしている。 40

【0006】

多くの人がドライアイを人工涙ではなく通常の点眼薬で治療しようとしているが、これは恐らく、通常の点眼薬が人工涙よりも安価であり（一般にジェネリックのシクロスポリン含有点眼薬の 5 分の 1 のコストしかかからない）処方箋を必要としないからであろう。これらの点眼薬は充血を一時的に軽減することはできるが、充血の原因（乾燥、周囲の炎症または他の何らかの問題）を処置するものではない。さらに、眼の血管を収縮させることにより充血を減少させる一般的な点眼薬の処方における血管収縮剤は、その効果が時間とともに減少し、同じ効果を達成するためにますます必要になる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、C D Eを処置するための、高価でなく、有効で、長期間有効な医薬が必要である。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、C D E（ドライアイ症候群）の症状を軽減またはC D Eを治療するための化合物、医薬および方法を適用する。本発明は、本明細書において、安全で、長期間有効で比較的安価な、現行のC D E治療に代わる手段を提供する。

【0009】

本発明の一実施形態によれば、C D Eの処置のための点眼薬として使用するための、トコフェロールまたはトコトリエノールを含んでなる医薬を提供する。具体的な実施形態ではトコフェロールは α -トコフェリルアセテートである。

【0010】

本発明のさらなる実施形態によれば、C D Eの患者の眼にトコフェロールまたはトコトリエノールの点眼薬を点眼することを含んでなる、C D Eを処置する方法を提供する。具体的な実施形態では、トコフェロールは α -トコフェリルアセテートである。別の実施形態では、本方法は、少なくとも1日（例えば約4日ないし約7日）、C D Eの症状の軽減をもたらす。

【0011】

さらなる実施形態では、C D Eを処置するための、トコフェロールまたはトコトリエノール、さらに、少量（例えば、約0.5%）の吸収される等浸透圧水溶液を含有する医薬を提供する。具体的な態様では、トコフェロールまたはトコトリエノールは、生理食塩水等の水溶液と混合し、局所用の点眼薬として製剤化する。

【0012】

さらなる実施形態は、トコフェロールおよびトコフェロール乳化剤（TPGS等）（ポリエチレングリコール1000 [PEG1000] でエステル化した α -トコフェリルコハク酸）から構成される。TPGSはトコフェロール製剤（ $d1-\alpha$ -トコフェリルアセテート等）で使用し、水溶性成分を約0.5%（wt）を超えて増大させることができる。例えば、水溶性成分と α -トコフェリルアセテート（EA）の安定な混合物は、乳化剤として約2.5%にて添加したTPGSとともに、約1:2～1:4（水溶性成分:EA）の範囲の比率で調製することができる。これらのエマルジョンは安定であり、点眼薬を含む局所製剤として適当である。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】就寝前に眼に α -トコフェリルアセテートの点眼薬を適用した人の記載した日数後の主観快適性を示す棒グラフである。主観快適性を1～10のスケールで示す；1は非常にヒリヒリして右眼にむくみを感じ、10は非常に快適で点眼薬なしと比べて許容できる。

【図2】1日目にウサギに α -トコフェリルアセテート（3.6mg、3.9mg、5.4mgまたは6.0mg）を1滴投与した後の、7日間でのウサギの涙における α -トコフェリルアセテートのレベルを示すグラフである。

【図3】9日目にトコフェロール／水エマルジョンからの水の蒸発（%）を示す棒グラフである。蒸発した水の百分率で示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

詳細な記載

本発明が本明細書に記載した具体的な方法論、プロトコルおよび試薬等に限定されず変更が可能であることは当然理解されなければならない。本発明において用いる用語は、単に具体的な実施形態を記述することを目的とするものであって、特許請求の範囲のみによ

10

20

30

40

50

って定義される本発明の範囲について限定することを意図しているのではない。

【0015】

本明細書および特許請求の範囲において用いるように、文脈上明らかにそうでないと示していなければ、単数形は複数形を包含しその逆も同様である。実施例に記載した以外の、あるいは特に記載しなければ、本明細書において用いる成分または反応条件の量を表現するすべての数字は、すべての場合において「約」なる語によって修飾されているものと理解される。

【0016】

記載したすべての特許およびその他の刊行物は、例えば、本発明と関連して用いることができる、そのような刊行物に記載された方法論を記載および開示することを目的として、本明細書の一部を構成する。これらの刊行物は、単に、本願の出願日前のそれらの開示を提供するものである。この点において、先行発明のためにまたは他の何らかの理由のために、本発明者がそのような開示に先行することができないということの了解として解釈してはならない。これら文献の内容に関する日付または表示に関するすべての記述は、本出願人が入手可能な情報に基づいており、これら文献の日付または内容の正確性に関して自認するものではない。

【0017】

特に記載しない限り、本明細書において使用するすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者が一般に理解している意味と同じ意味である。知られている方法、装置および材料を本発明の実施および試験に用いることができるが、そういう意味において、その方法、装置および材料は本明細書に記載される。

【0018】

本発明はCDEまたはドライアイ症候群を処置するための組成物および方法を提供する。本明細書において、本発明は、従来のCDE治療と比較して、安全で、長時間有効で比較的安価な代替物を提供する。

【0019】

本発明の一実施形態は、ドライアイの処置のための局所用医薬の主成分としてトコフェロールまたはトコトリエノールを提供する。別の実施形態では、CDEの処置のための点眼薬は、少なくとも約70%のトコフェロールまたはトコトリエノールを含有する。例えば、点眼薬は、約70%～少なくとも100%のトコフェロールまたはトコトリエノールを含有する。あるいは、点眼薬は約99.5%のトコフェロールまたはトコトリエノールを含有する。さらなる実施形態では、ビタミンE等の、トコフェロールまたはトコトリエノールの点眼薬の投与は患者の眼に行い、症状の緩和を少なくとも1日もたす。

【0020】

トコフェロール類またはトコトリエノール類は、最も単純なトコフェロール、6-ヒドロキシ-2-メチルーフィチルクロマンの誘導体である。トコフェロール類はまた、ビタミンEとして一般に呼ばれている天然または合成化合物のファミリーとして知られている。α-トコフェロールは、このクラスの化合物の最も一般的で活性な形態である。このクラスの他の化合物には、β-、γ-およびδ-トコフェロール、α-トコフェリルアセテート等のα-トコフェロール誘導体が挙げられる。有用なトコトリエノール類としては、d-δ-トコトリエノール、およびd-β-、d-γ-トコトリエノールおよびそれらのエステルが挙げられる。本発明のトコフェロールおよびトコトリエノールとしては、トコフェロール、トコトリエノールおよびそれらのエステルの、d、l、dl異性体が包含される。特に、水溶性の低いトコフェロールおよびそれらのエステル、特にα-トコフェリルアセテートは、視覚に影響を及ぼすことなく、1回の適用で1週間まで薬剤の持続的放出がもたらされる局所用点眼剤において薬剤を送達するための製剤における賦形剤として使用されてきた。即ち、本発明のトコフェロールとしては、α-トコフェロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロール、トコフェロール異性体およびそれらのエステル、およびα-トコフェリルアセテート等のトコフェリル異性体アセテートが挙げられる。本発明において有用なトコフェリルエステルとしては、dl-α-

トコフェリルアセテート等の、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖および分岐鎖の脂肪族カルボン酸とのトコフェリルおよびトコトリエニルエステルが挙げられる。

【0021】

トコフェロールおよびトコトリエノールは合成化学反応により製造することができ、またはこれらをパーム油等の天然の供給源から得ることができる。この点に関して、生物学的に再生可能で認証された生物資源から得ることができる。トコフェロールおよびトコトリエノールは、例えば、Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO)、MP Biomedicals (Solon, OH) または富士化学工業（富山県中新川郡）から商業的に入手可能である。完全に合成したd l-トコフェロールまたはd l-トコフェリルアセテートは、DSM (Heerlen, Netherlands) またはBASF Corp. (Ludwigshafen am Rhein, Germany) から入手可能である。さらに、メチル基を付加して、一般的な天然の β -、 γ -および δ -トコフェロール異性体を α 体に変換してd- α -トコフェロールを得ることにより製造される半合成の「天然源」ビタミンEが、Archer Daniels Midland Co. (Decatur, IL), and Cargill, Inc. (Wayzata, MN) から入手可能である。

【0022】

トコフェロールは他の薬剤の送達のための点眼剤の成分として、またはCDEの処置のための製剤におけるいくつかの他の成分と組み合わせて用いられているが、トコフェロールはCDEの軽減に、それ自体としては用いられていない。さらに、ビタミンEは化学的に誘発された白内障の予防に関して研究されているものの(Nagata et al., 15(4) J. Ocul. Pharmacol. Ther. 345-50 (1999); Kojima et al., 43 Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 43:1116-20 (2002))、ビタミンEが単独の医薬成分であるCDEの処置のための点眼薬は商業的に開発されていない。さらに、CDEの持続的処置のためのトコフェロールの開発はされていない。より具体的には、例えば、ビタミンEの解析および一日5回を毎日9週間の処置を用いた白内障。Nagata et al., 1999。

【0023】

さらに、本発明の簡素な点眼薬製剤は、さらなる活性成分および／または添加剤によって引き起こされる副作用がない。このアプローチはまた、原価、品質管理および品質保証の面で比較的費用がかからない。

【0024】

本発明の方法および組成物は、ドライアイの症状の長時間持続する軽減をもたらす。例えば、 α -トコフェリルアセテート1滴を患者の片眼に点眼すると、軽減が少なくとも約1日乃至少なくとも約4日もたらされる。本発明の医薬を用いたドライアイの症状の軽減は1日、一週間、数週間持続し得る。例えば、本発明の医薬を用いたドライアイ症状の軽減は、少なくとも1日、少なくとも数日、少なくとも1週間、少なくとも2週間または少なくとも3週間持続する。

【0025】

理論に束縛されることなく、本発明の点眼薬製剤を眼に投与すると、その点眼薬中のトコフェロールが水および涙中に存在する他の等張水性溶液を吸収し、これが、水性成分の吸収と水性成分の眼表面への放出の両方を行ってドライアイの症状を緩和するリザーバとして作用する。例えば、トコフェリルアセテートは水性成分を約0.5%吸収することができ、必要な場合には涙を提供する潤滑ビークルとして作用し得る。このようにして、水性成分は、点眼後に吸収されるin vivo涙と、トコフェロール点眼剤に添加される水または生理食塩水等の水性添加剤成分を包含する。本発明の一実施形態では、点眼薬は99.5%トコフェロールまたはトコトリエノール（例えば、 α -トコフェリルアセテート）である。

【0026】

さらに、トコフェロール製剤の水性成分は、TPGS（ポリエチレングリコール1000 [PEG 1000] でエステル化した α -トコフェリルサクシネート）等のさらなるトコフェロール乳化剤、FDA認可の親油性 α -トコフェロールの使用により約0.5%を超える量まで増加することができる。TPGSをトコフェロール製剤（d l- α -トコフ

ェリルアセテート等) に使用して水性成分を約 0.5% (w t) を超える量まで増加させることができる。例えば、乳化剤として T P G S を約 2.5% で添加し、生理食塩水および α -トコフェリルアセテート (E A) の安定な混合物を約 1:2~1:4 (生理食塩水:E A) の範囲の比率で製造し得る。同様に、T P G S を乳化剤として約 2.5% で添加し、生理食塩水および α -トコフェリルアセテート (E A) を安定な製剤中で約 1:2~1:4 (生理食塩水:E A) の範囲の比率で製造し得る。したがって、これらの製剤は約 70%~約 80% E A を含有してなる。これらのエマルジョンは安定であり、点眼薬を含め局所用製剤として適当である。

【実施例】

【0027】

実施例 1. α -トコフェニルアセテートの局所適用

ボランティア 1 名の右眼に α -トコフェリルアセテート 1 滴 (約 5 μ L) を点眼した、別のボランティアには両眼それぞれに点眼した。彼らはアウトドアのライフスタイルに活動的な人たちであり、それぞれドライアイに伴う症状がある。刺激や眼のかすみは報告されなかった。いずれのボランティアも、この間 α -トコフェリルアセテートの反復適用なしで数日間ドライアイの症状が軽減されたと報告した。どちらのボランティアもドライアイの症状の軽減が少なくとも 1 日持続したと報告した。一方のボランティアは、少なくとも 7 日間軽減が持続したと報告した。

【0028】

実施例 2. コンタクトレンズ装着者における C D E 症状の軽減

女性ボランティア (53 歳) は、夜に α -トコフェリルアセテートを片眼または両眼に点眼し、図 1 に示すように、刺激と快適性について 1~10 (最大の刺激「1」、最大の快適性「10」) のスケールを用いて報告した。1~5 日目は、右眼だけに点眼した。再度点眼するまで 5 日間快適であった。この人は、毎日点眼しなかったが、比較的楽にコンタクトレンズの装着が可能であった (30~38 日)。

【0029】

実施例 3. α -トコフェリルアセテートを 1 滴投与したウサギの涙中の α -トコフェリルアセテートの持続的放出

それぞれ体重が 4.5 kg~5.0 kg の 4 羽の成熟したニュージーランドホワイト (N Z W) ラビット (雌 2 羽、雄 2 羽) を本実施例に用いた。 α -トコフェリルアセテート (各 3.6 mg、3.9 mg、5.4 mg) を各動物の片眼に注入した。涙のサンプルを毎日濾紙で回収し、秤量し、MeOH 300 μ L で抽出し、L C / M S / M S によりトコフェリルアセテート (E A) について分析した。7 日間での検出された涙の E A レベルは、15 μ g / m L ~ 36 μ g / m L の範囲で、平均は 26 μ g / m L (26,000 ng / m L) であった。図 2 参照。ウサギの眼の円蓋部 (cul-de-sac) における E A の検出可能なレベルが 7 日間を超えて持続し得る。

【0030】

実施例 4. トコフェロール / 水エマルジョンからの水の蒸発

α -トコフェリルアセテート (E A)、d- α -トコフェリルポリエチレングリコール 1000 サクシネート (T P G S) および水の混合物を、表 1 に示す比率で調製し、秤量し、20 mL 容のガラス製バイアルに入れた。バイアル # 1~# 6 にそれぞれキャップをし、2 分間音波処理して安定なエマルジョンを得た。次いで、# 1~# 8 のバイアルはキャップせずに周囲の条件下で 9 日間放置した。# 1~# 6 のバイアルはすべて安定であった。次いで、すべてのバイアルを秤量し、喪失した (水) 重量を測定した。E A のみを含有するバイアル # 8 は重量の損失はなく、水を含有する他のバイアルは水の蒸発により重量の損失を示した。結果を図 3 に示す。

10

20

30

40

【表 1】

表 1. EA/水エマルジョンからの水の蒸発

バイアル#	水:EA	水 (g)	EA (g)	TPGS (g)	損失重量 (g)	損失重量 (%)
1	1:1	2.0960	2.0020	0.4035	0.3562	17.0
2	2:1	2.6824	1.3472	0.1026	1.3037	48.6
3	3:1	3.0240	1.0129	0.0997	1.4756	48.8
4	1:2	1.3300	2.6600	0.1011	0.3146	23.7
5	1:3	0.9988	2.9938	0.1023	0.4274	42.8
6	1:1	2.0163	2.0008	0.1024	1.095	54.3
7		2.0330			1.388	68.3
8			1.9964		0.0	

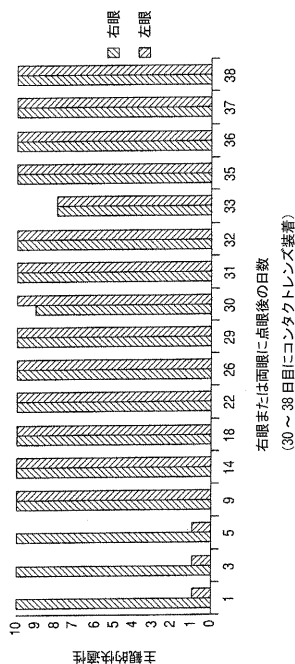
10

【0031】

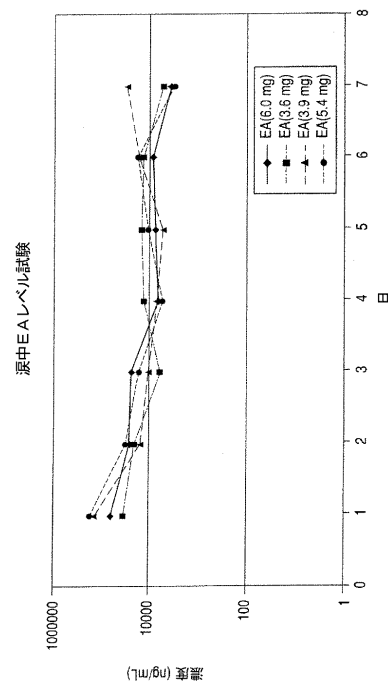
別の試験では、 α -トコフェリルアセテート (EA) 中に持続して安定に吸収される水または生理食塩水の濃度を試験した。同体積の水または 0.9% 生理食塩水を EA とともに、密閉したバイアルに 30℃ にて静置した。30℃ にて空气中に開口し、得られた EA + 吸収された水性物質のサンプルを何回か採取し、一定の重量になるまで蒸発による水の損失により水分量を分析した。30℃ で密閉したバイアル中の水または生理食塩水に対する EA の 12 時間の暴露後、EA 中に吸収された水溶液の量が最大に達した。得られた値は、水の吸収 0.3%、生理食塩水の吸収 0.6% であった。

20

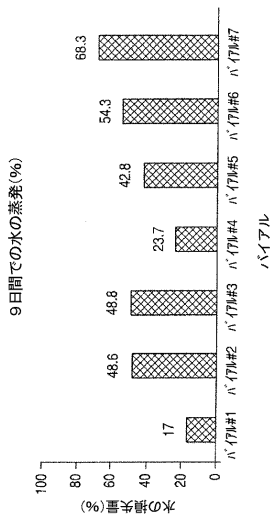
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【手続補正書】

【提出日】平成23年9月28日(2011.9.28)

【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】

少なくとも70%のトコフェロールまたはトコトリエノールを含有してなる、ドライアイの症状の軽減のための点眼薬であって、該点眼薬の1回の投与でドライアイの症状が少なくとも1日軽減される点眼薬。

【請求項 2】

実質的にトコフェロールまたはトコトリエノールからなる、ドライアイの症状の軽減のための点眼薬であって、該点眼薬の1回の投与でドライアイの症状が少なくとも1日軽減される点眼薬。

【請求項 3】

前記トコフェロールまたはトコトリエノールが、C1～C4直鎖または分岐鎖の脂肪族カルボン酸との、トコフェリルおよびトコトリエニルエステル、およびトコフェロール、トコトリエノールおよびそのエステルのd、l、dl異性体からなる群から選択される請求項1または2記載の点眼薬。

【請求項 4】

前記トコフェリルがα-トコフェリルアセテートである、請求項1～3のいずれかに記載の点眼薬。

【請求項 5】

前記点眼薬がさらに水性成分からなる、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の点眼薬。

【請求項 6】

前記水性成分が前記点眼薬の 0.5 % である、請求項 5 記載の点眼薬。

【請求項 7】

前記水性成分が前記点眼薬の 0.5 % を超え、前記点眼薬がさらに乳化剤を含有する、請求項 5 または 6 記載の点眼薬。

【請求項 8】

前記乳化剤が、d- α -トコフェリルポリエチレングリコール 1000 サクシネート (TPGS) である、請求項 7 記載の点眼薬。

【請求項 9】

水性成分：トコフェロールの比率が 1 : 2 ～ 1 : 4 であり、乳化剤 2.5 % で添加し調製される、請求項 7 または 8 記載の点眼薬。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2009/060200
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 31/355(2006.01)i, A61P 27/04(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/355; A61K 31/045; A61P 27/02		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models (Chinese Patents and application for patent)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: eyedrop, dry eye, tocopherol, tocotrienol, tocopheryl acetate		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5886030 A1 (MANIAR, MANOJ L.) 23 March 1999 See claims 1, 4, 7; column 3, line 11-15	1-3
Y	US 2004-0029954 A1 (WECHTER, WILLIAM) 12 February 2004 See claims 1, 18, 33; paragraph [0015]	1-3
A	US 2004-0082649 A1 (RICH, MEL et al.) 29 April 2004 See claims 1, 5-8; paragraphs [0031], [0039]	1-3
A	US 2006-0241174 A1 (MUELLER, ANNE et al.) 26 October 2006 See claims 1, 7, 14; paragraph [0049]	1-3
A	US 2008-0015250 A1 (FRIEDLAENDER, MITCHELL et al.) 17 January 2008 See claims 1-3, 5; paragraphs [0026], [0027], [0034], [0046]	1-3
☐ 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 citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 APRIL 2010 (28.04.2010)		Date of mailing of the international search report 29 APRIL 2010 (29.04.2010)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer Jung Da Won Telephone No. 82-42-481-8147 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2009/060200

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 11-16 pertain to methods for treatment of the human body by therapy/diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulation under the PCT, to search.
2. ☒ Claims Nos.: 6-9
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 6-9 cannot be searched because they refer to multiple dependent claims not to be drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
3. ☒ Claims Nos.: 4, 5, 10
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2009/060200

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5886030 A1	23.03.1999	CN 1129400 A0 EP 0708646 A1 EP 0708646 A1 JP 02-742333 B2 JP 08-508049 A JP 2742333 B2 WO 95-30420 A1	21.08.1996 23.01.2002 01.05.1996 30.01.1998 27.08.1996 22.04.1998 16.11.1995
US 2004-0029954 A1	12.02.2004	AU 2000-27105 A1 EP 1140065 A1 EP 1140065 A4 JP 2002-532421 A US 2001-0031782 A1 US 2002-0165268 A1 US 2004-0058986 A1 US 2004-0058987 A1 US 2006-0223881 A1 US 2007-0037878 A1 US 2007-0037879 A1 US 6048891 A1 US 6242479 B1 US 6410589 B2 US 6555575 B2 US 6908943 B2 WO 00-35444 A1	03.07.2000 10.10.2001 16.10.2002 02.10.2002 18.10.2001 07.11.2002 25.03.2004 25.03.2004 05.10.2006 15.02.2007 15.02.2007 11.04.2000 05.06.2001 25.06.2002 29.04.2003 21.06.2005 22.06.2000
US 2004-0082649 A1	29.04.2004	US 2004-0106674 A1 US 2006-0105034 A1 US 2006-0106093 A1 US 6716451 B1 US 7012092 B2 US 7015245 B2	03.06.2004 18.05.2006 18.05.2006 06.04.2004 14.03.2006 21.03.2006
US 2006-0241174 A1	26.10.2006	US 2006-241174 A1	26.10.2006
US 2008-0015250 A1	17.01.2008	EP 2043628 A2 WO 2008-002582 A2 WO 2008-002582 A3 WO 2008-002582 A8	08.04.2009 03.01.2008 09.10.2008 19.06.2008

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 バーノン・ウォン

アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォルニア州メンロ・パーク、サンド・ヒル・サークル 1 8 0 番

(72)発明者 ルイス・エル・ウッド

アメリカ合衆国 2 0 8 5 4 メリーランド州ポトマック、ゲインズバーロウ・ロード 1 1 7 6 0 番

Fターム(参考) 4C076 AA11 AA16 BB24 EE23 FF68

4C086 AA01 AA02 BA09 MA01 MA05 MA16 MA22 MA58 NA14 ZA33