

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6325657号
(P6325657)

(45) 発行日 平成30年5月16日 (2018. 5. 16)

(24) 登録日 平成30年4月20日 (2018. 4. 20)

(51) Int. Cl.

F I

G O 2 C 13/00 (2006. 01)

G O 2 C 13/00

A 6 1 L 12/12 (2006. 01)

A 6 1 L 12/12 1 O 2

C 1 1 D 1/722 (2006. 01)

C 1 1 D 1/722

C 1 1 D 3/37 (2006. 01)

C 1 1 D 3/37

A 6 1 L 101/22 (2006. 01)

A 6 1 L 101:22

請求項の数 18 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2016-517428 (P2016-517428)
 (86) (22) 出願日 平成26年9月25日 (2014. 9. 25)
 (65) 公表番号 特表2016-535290 (P2016-535290A)
 (43) 公表日 平成28年11月10日 (2016. 11. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/057354
 (87) 国際公開番号 W02015/048223
 (87) 国際公開日 平成27年4月2日 (2015. 4. 2)
 審査請求日 平成28年4月20日 (2016. 4. 20)
 (31) 優先権主張番号 61/883, 365
 (32) 優先日 平成25年9月27日 (2013. 9. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72) 発明者 ムヤ, ルロイ・ワイナイナ
 アメリカ合衆国、ジョージア 30096
 、ダルス、マジェスティック・パーク・
 コート 3011
 (72) 発明者 ケテルソン, ホワード・アレン
 アメリカ合衆国、テキサス 75207、
 ダラス、ハイ・ライン・ドライブ 140
 O

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コンタクトレンズを消毒及び洗浄するための組成物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

0 . 5 w/v % ~ 6 w/v % (重量) の過酸化水素及び少なくとも 1 つのポリ (オキシエチレン) - ポリ (オキシブチレン) ジ - ブロックコポリマー [該ポリ (オキシエチレン) - ポリ (オキシブチレン) ジ - ブロックコポリマーは、式 (E O) _m (B O) _n で表され、式中、E O は、オキシエチレンであり、B O は、オキシブチレンであり、そして、m は、5 ~ 15 の平均値を有する整数であり、n は、2 ~ 10 の平均値を有する整数である] を含むコンタクトレンズを消毒するための組成物であって、白金コートプラスチックディスク (過酸化水素を触媒的に分解して酸素ガスバブルを過剰に生成し、消毒カップからの組成物のオーバーフローを引き起こす) を有する消毒カップ中で実施される消毒サイクル内のいずれの時点においても発泡することがない、組成物。

10

【請求項 2】

m が、n 以上である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

m と n の比が、1 : 1 ~ 3 : 1 の範囲である、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

m と n の比が、1 . 5 : 1 ~ 2 : 1 の範囲である、請求項 1、2 又は 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

m の平均値が 10 であり、n の平均値が 5 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載

20

の組成物。

【請求項 6】

ポリ(オキシエチレン) - ポリ(オキシブチレン) ジ - ブロックコポリマーが、400 ~ 1,200 ダルトンの範囲の分子量を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

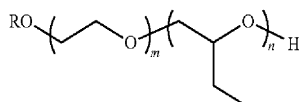
【請求項 7】

ポリ(オキシエチレン) - ポリ(オキシブチレン) ジ - ブロックコポリマーが、700 ~ 900 ダルトンの範囲の分子量を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

ポリ(オキシエチレン) - ポリ(オキシブチレン) ジ - ブロックコポリマーが、以下の式で表される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物：

【化 1】



〔式中、R は、水素、メチル、エチル、プロピル及びブチルからなる群より選択され；m は、5 ~ 15 の平均値を有する整数であり；そして、n は、2 ~ 10 の平均値を有する整数である〕。

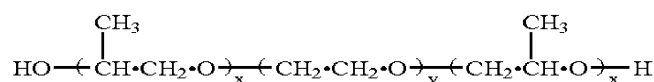
【請求項 9】

R がメチルであり；m が 10 の平均値を有し；そして、n が 5 の平均値を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

以下の構造を有する、有効量のポリ(オキシエチレン) - ポリ(オキシプロピレン) ブロックコポリマーをさらに含む、請求項 1 に記載の組成物：

【化 2】



〔式中、x 及び y は、該コポリマーのそれぞれのポリプロピレンオキシド及びポリエチレンオキシドブロックを反映する整数であり；そして、ブロックコポリマーのポリオキシエチレン成分は、ブロックコポリマーの 50 重量パーセント未満を占める〕。

【請求項 11】

ブロックコポリマーのポリオキシエチレン成分が、ブロックコポリマーの 40 重量パーセントを占める、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

ポリオキシプロピレンブロックの分子量が、1,200 ~ 3,100 である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 13】

ポリオキシプロピレンブロックの分子量が 1,700 である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 14】

該ポリ(オキシエチレン) - ポリ(オキシプロピレン) ブロックコポリマーが、0.05% ~ 0.8% の範囲で存在する、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 15】

該ポリ(オキシエチレン) - ポリ(オキシプロピレン) ブロックコポリマーが 0.1% 未満で存在する、請求項 10 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

以下の工程を含む、コンタクトレンズを消毒する方法：

(a) コンタクトレンズを、0.5 w/v% ~ 6 w/v% (重量) の過酸化水素及び少なくとも1つのポリ(オキシエチレン) - ポリ(オキシブチレン)ジ - ブロックコポリマー [該ポリ(オキシエチレン) - ポリ(オキシブチレン)ジ - ブロックコポリマーは、式 $(EO)_m (BO)_n$ で表され、式中、EOは、オキシエチレンであり、BOは、オキシブチレンであり、そして、mは、5 ~ 15の平均値を有する整数であり、nは、2 ~ 10の平均値を有する整数である] の水溶液と接触させる工程 (該溶液は、白金コートプラスチックディスク (過酸化水素を触媒的に分解して酸素ガスバブルを過剰に生成し、消毒カップからの該溶液のオーバーフローを引き起こす) を有する消毒カップ中で実施される消毒サイクル内のいずれの時点においても発泡することがない)、及び

(b) 触媒的分解によって該過酸化水素を中和する工程。

10

【請求項17】

中和する工程が、該溶液を金属触媒と接触させることを含む、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

レンズを手で擦る工程なしにレンズを眼へ挿入することが可能である、請求項17に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

発明の分野

本発明は、一般に、医療器具用の消毒及び洗浄システムに関する。好ましい実施態様において、本発明は、コンタクトレンズを同時に洗浄及び消毒するための組成物、方法及び物品に関する。本発明は、(ポリオキシエチレン) - (ポリ - オキシブチレン)ジ - ブロックコポリマー (「PEO - PBO」) と称される1つ以上のブロックコポリマーを含有する眼科用組成物を対象とする。本発明は、特に、コンタクトレンズを消毒するための過酸化水素系組成物における非発泡性湿潤剤としてのPEO - PBOジ - ブロックコポリマーの使用を対象とする。

【0002】

発明の背景

30

コンタクトレンズと共に使用するための消毒液は、当技術分野において周知であり、そのようなレンズの使用は、毎日の消毒処理管理を伴う。コンタクトレンズの消毒、洗浄及び保管の2つの最も一般的な方法は、汎用の消毒液及び過酸化水素系溶液である。汎用の消毒液は、防腐剤を含有するが、過酸化水素系システムは、過酸化水素が中和されて酸素及び水に変換された後には防腐剤を含有しない。過酸化水素は、酸化によって病原体を破壊する効果的な微生物消毒剤である。過酸化水素システム、特に3%過酸化水素溶液は、全てのタイプの終日及び連続装用ヒドロゲルレンズに適した消毒剤として人気が高まっている。その人気の主な理由は、汚染微生物の迅速な殺菌並びに洗浄及び消毒管理時間後の低残留過酸化水素である。レンズの過酸化水素消毒の間に、天然のかつ製品に無害であるO₂及び水が生成される。Krezanoski et al., "Journal of the American Optometric Association", Vol. 59, Number 3, pages 193-197 (1988) を参照されたい。一般に、過酸化水素システムは、過酸化水素含有消毒液を含み、その中に消毒されるべきコンタクトレンズが入れられ、必要な期間にわたり保持される。過酸化水素は、(1)細菌中の塩化物を酸化して次亜塩素酸塩にするか、又は(2)発生期の酸素及びヒドロキシルラジカルへと分解することで、殺菌効果を提供し得る。必要な期間の後、意図する過酸化水素の不活性化が、例えば、白金触媒を用いて実施される。不活性化の後、コンタクトレンズが眼中に安全に再挿入され得る。

40

【0003】

コンタクトレンズは、2つのカテゴリー：ハードガス透過性レンズ及びソフトヒドロゲルレンズに広く分類され得るが、ハイブリッド及び他のタイプのレンズも存在する。ソフ

50

ト又はヒドロゲルレンズは、装着するのに快適でありかつ順応がより短期間で済むため、一部で人気となっている。ヒドロゲルは、薬物送達剤、人工装具及びコンタクトレンズを含む様々な生物医学的用途に使用される、水膨潤三次元ポリマーネットワークである。ヒドロゲルの表面特性は、高分子の疎水性及び親水性部分の配向によって部分的に決定される。例えば、Ketelson et al., Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, Vol. 40, pages 1-9 (2005) を参照されたい。

【 0 0 0 4 】

コンタクトレンズは、角膜表面及びヒトの涙液層（タンパク質、脂質、イオン及びムチンから主に構成される）と密接に接触するため、レンズの生体適合性は、ヒドロゲル材料の表面湿潤性に直接影響を受ける。特に、レンズ材料の表面湿潤性を評価することは、そのような特性がレンズの挿入及び日々の快適性に影響を及ぼし得るために重要である。安定な涙液層を維持するために、コンタクトレンズ材料は、親水性の表面特性を有していなければならない。コンタクトレンズ材料がレンズ表面上で主に疎水性を表すのであれば、涙液層は崩壊され得る。ヒトの涙液（すなわち、涙）等の水溶液を介する表面の湿潤性を決定するために、接触角が測定される。ある表面において水性流体が広がるのは、その表面がある程度の親水性を表すことを示しており、それは結果として低い接触角をもたらす。一滴の水性流体も広がらないのであれば表面は疎水性であり、それは結果として高い接触角をもたらす。新しいファミリーのコンタクトレンズ材料であるシリコーンヒドロゲルは、古典的なヒドロゲルに取って代わる連続装用ソフトコンタクトレンズに適した材料である。シリコーンヒドロゲル材料は、シリコーン官能基の存在が原因で、古典的なソフト

10

20

【 0 0 0 5 】

種々の技術、例えば、プラズマ表面処理及びレンズ材料内への湿潤剤の組み込みが、生体適合性の親水性でかつ湿潤性のレンズ表面を提供するために利用されている。表面処理されたシリコーンヒドロゲルレンズの例は、Alconによって販売されているAIR OPTIX（商標）コンタクトレンズである。これらのレンズは、プラズマコーティングされている。表面を改変することにより生体適合性を向上させることができるが、いくつかのシリコーンヒドロゲル材料が時間と共に脂質を蓄積すること並びにこの積み重ねがシリコーンヒドロゲルレンズ材料及び表面の湿潤性の低下をもたらし得ることも報告されている。

30

【 0 0 0 6 】

コンタクトレンズの表面の湿潤性はまた、表面上の疎水化の量を低減することによっても改変され得る。先行のコンタクトレンズ処理用組成物において界面活性剤が利用されており、例えば、ポロキサマー及びポロキサミン、例えば、Pluronic（登録商標）及びTetronic（登録商標）ブランドの界面活性剤（ポリ（オキシエチレン）-ポリ（オキシプロピレン）（「PEO-PPG」）ブロックコポリマーである）が、コンタクトレンズを処理するために利用される先行製品において広く使用されている。しかしながら、米国特許出願公開第2011/0300019号（Ketelson et al.）は、そのような界面活性剤がシリコーンヒドロゲルレンズを効果的に湿潤しないことを開示している。

【 0 0 0 7 】

Winterton et al.の米国特許第5,523,012号は、過酸化水素消毒液への界面活性剤の添加がその溶液の消毒特性を増強することを教示している。しかしながら、開示されている界面活性剤は全て0.1%を超える量で存在しており、過剰な発泡のために、これらはレンズ消毒システムにおいて過酸化水素を不活性化するために通常使用される白金触媒ディスクと適合しない。

40

【 0 0 0 8 】

Wintertonの米国特許第5,423,012号は、ポロキサミン又はポロキサマー界面活性剤を含有する緩衝化された過酸化水素製剤を開示している。

【 0 0 0 9 】

Park et al.の米国特許第5,746,972号は、過酸化水素を含有する液体媒体及

50

び少なくとも70%（重量）のポリエチレンオキシドを有する固体のエチレンオキシド／プロピレンオキシドブロックコポリマー界面活性剤を含む、コンタクトレンズを消毒及び洗浄するための組成物及び方法を教示している。過酸化水素は、溶液中に放出されるカタラーゼによって分解され、「発泡量の減少」を引き起こす。しかしながら、そのような組成物は、過酸化水素を分解するために白金触媒が使用される場合に、過剰な発泡を引き起こす。

【0010】

シリコーンヒドロゲルレンズを効果的に湿潤する新しいクラスの界面活性剤、すなわち、EO-BOコポリマーが見いだされた。しかしながら、EO-BOコポリマーが、過酸化水素系消毒液中に使用される場合、中和（例えば、白金触媒ディスクを用いた）の間に過剰な発泡を引き起こし得ることが見いだされた。

10

【0011】

米国特許出願公開第2008/0138310号（Ketelson et al.）は、医薬組成物中におけるポリ（オキシエチレン）-ポリ（オキシブチレン）ブロックコポリマーの使用を開示している。

【0012】

前述のことを考慮して、過酸化水素系コンタクトレンズ消毒剤の発泡を最小限に抑えながら、シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズ並びにオールドレンズ（older lens）タイプの湿潤性を向上させるための新しい方法及び組成物に対するニーズがある。

【0013】

20

発明の概要

本発明は、一つの態様において、約0.5w/v%～約6w/v%（重量）の過酸化水素及び少なくとも1つのポリ（オキシエチレン）-ポリ（オキシブチレン）ジ-ブロックコポリマー〔該ポリ（オキシエチレン）-ポリ（オキシブチレン）ジ-ブロックコポリマーは、式（EO）_m（BO）_nで表され、式中、EOは、オキシエチレンであり、BOは、オキシブチレンであり、そして、mは、5～15の平均値を有する整数であり、nは、2～10の平均値を有する整数である〕を含むコンタクトレンズを消毒するための組成物であって、白金コートプラスチックディスク（過酸化水素を触媒的に分解して酸素ガスバブルを過剰に生成し、消毒カップからの組成物のオーバーフローを引き起こす）を有する消毒カップ中で実施される消毒サイクル内のいずれの時点においても発泡することがない組成物を提供する。

30

【0014】

本発明は、別の点で、以下の工程を含む、コンタクトレンズを消毒する方法を提供する：（a）コンタクトレンズを、約0.5w/v%～約6w/v%（重量）の過酸化水素及び少なくとも1つのポリ（オキシエチレン）-ポリ（オキシブチレン）ジ-ブロックコポリマー〔該ポリ（オキシエチレン）-ポリ（オキシブチレン）ジ-ブロックコポリマーは、式（EO）_m（BO）_nで表され、式中、EOは、オキシエチレンであり、BOは、オキシブチレンであり、そして、mは、5～15の平均値を有する整数であり、nは、2～10の平均値を有する整数である〕の水溶液と接触させる工程（組成物は、白金コートプラスチックディスク（過酸化水素を触媒的に分解して酸素ガスバブルを過剰に生成し、消毒カップからの組成物のオーバーフローを引き起こす）を有する消毒カップ中で実施される消毒サイクル内のいずれの時点においても発泡することがない）、及び（b）触媒的分解によって該過酸化水素を中和する工程。

40

【0015】

発明の詳細な説明

他に定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されるものと同一の意味を有する。一般に、本明細書において使用される命名法及び実験室手順は、当技術分野において周知であり、一般に使用されている。当技術分野及び様々な一般参考文献において提供されるようなこれらの手順には従来の方法が使用される。用語が単数形で提供される場合、本発明者らは当

50

該用語の複数形も想定している。本明細書において使用される命名法及び後述される実験室手順は、当技術分野において周知であり、一般に使用されている。本開示全体にわたって使用されているように、以下の用語は、他に明記されない限り以下の意味を有すると理解されるものとする。

【 0 0 1 6 】

略語「PEO - PPO」は、ポリ（オキシエチレン） - ポリ（オキシプロピレン）を意味する。

【 0 0 1 7 】

略語「PEO - PBO」は、ポリ（オキシエチレン） - ポリ（オキシブチレン）を意味する。

10

【 0 0 1 8 】

略語「PEO - PBO - PEO」は、ポリ（オキシエチレン） - ポリ（オキシブチレン） - ポリ（オキシエチレン）を意味する。

【 0 0 1 9 】

略語「PEG」は、ポリエチレングリコールを意味する。略語「b.d.l.」は、検出限界値以下を意味する。

【 0 0 2 0 】

略語「PHMB」は、ポリヘキサメチレンピグアニドを意味する。

【 0 0 2 1 】

略語「mOsm / kg」は、水のミリオスモル / キログラムを意味する。

20

【 0 0 2 2 】

略語「HLB」は、親水性 - 親油性バランスを意味する。

【 0 0 2 3 】

略語「EO」は、オキシエチレンを意味する。

【 0 0 2 4 】

略語「BO」は、オキシブチレンを意味する。

【 0 0 2 5 】

用語「接触角」は、液体による固体の濡れの定量的尺度であり、液相、気相及び固相の境界線において液体によって形成される角度として幾何学的に定義される。本明細書において使用され得る代わりの関連用語は、「濡れ角」又は「前進接触角」を含む。

30

【 0 0 2 6 】

用語「親水性の (hydrophilic)」は、水に対して強い親和性を有することを意味する。本明細書において使用され得る代わりの関連用語は、「親水性 (hydrophilicity)」を含む。

【 0 0 2 7 】

用語「疎水性の (hydrophobic)」は、水に対して親和性をほとんど又は全く有しないことを意味する。本明細書において使用され得る代わりの関連用語は、「疎水性 (hydrophobicity)」を含む。

【 0 0 2 8 】

用語「界面活性剤」は、物質が溶解された液体（例えば、水又は水溶液）の表面張力を低下させることができる物質を意味する。

40

【 0 0 2 9 】

用語「湿潤する」は、接触角実験によって決定されるような、液体（例えば、水）が増加した表面張力を有するために液体が広がらない疎水性表面を、表面張力が低下しているために液体が容易に広がる親水性の表面に変換することを意味する。本明細書において使用され得る代わりの関連用語は、「湿潤性」を含む。

【 0 0 3 0 】

用語「取り込み」は、コンタクトレンズ又は他の医療器具によって吸収及び / 又は吸着される界面活性剤の量を指す。本明細書において使用され得る代わりの用語は、「取り込み濃度」、「界面活性剤取り込み」、「取り込み結果」、「取り込みデータ」及び「界面

50

活性剤の取り込み濃度」を含む。

【 0 0 3 1 】

用語「オキシエチレン」は、酸素原子に結合された 2 個の炭素アルケニル基、例えば、 $-CH_2-CH_2O$ を意味する。

【 0 0 3 2 】

用語「オキシブチレン」は、酸素原子に結合された 4 個の炭素アルケニル基、例えば、 $-[OCH_2C(CH_2CH_3)H]-$ を意味する。

【 0 0 3 3 】

用語「ブロックコポリマー」は、1つのモノマーの少なくとも1つのホモポリマー鎖と第二のモノマーの少なくとも1つの追加のホモポリマー鎖とを有するポリマーである。そのようなブロックコポリマーの例示的な構成は、分岐状、星状、ジ・ブロック状、トリ・ブロック状及び環状を含む。

10

【 0 0 3 4 】

用語「ホモポリマー」は、単一モノマーから形成されるポリマー；例えば、エチレンの重合によって形成されるポリエチレンを意味する。

【 0 0 3 5 】

用語「防腐するのに効果的な量」は、微生物汚染に対する本明細書に記載される溶液の所望の防腐効果を生み出すのに効果的な抗菌剤の量、好ましくは、単独又は1つ以上の追加の抗菌剤との組み合わせのいずれかで、米国薬局方 (United States Pharmacopoeia) (「USP」) の防腐剤の有効性の要件を十分に満たす量を意味する。

20

【 0 0 3 6 】

用語「消毒するのに効果的な量」は、レンズ上に存在する生存微生物の数を実質的に減少させることによってコンタクトレンズの所望の消毒効果を生み出すのに効果的な抗菌剤の量、好ましくは、単独又は1つ以上の追加の抗菌剤との組み合わせのいずれかで、十分に満足できる量を意味する。

【 0 0 3 7 】

用語「洗浄するのに効果的な量」は、洗浄剤を含有する組成物と接触しているコンタクトレンズから残骸又は沈着物を除去することを容易にする、好ましくは、除去するのに効果的な洗浄剤の量を意味する。

【 0 0 3 8 】

用語「眼科的に許容し得る媒体」は、眼組織と生理学的に適合し得る物理的特性（例えば、pH及び/又はオスモル濃度）を有する医薬組成物を意味する。

30

【 0 0 3 9 】

本発明は、EO-BOジ・ブロックコポリマーが約400～約1400の狭い範囲の分子量を有するのであれば、EO-BOジ・ブロックコポリマーを過酸化物系消毒液において使用することができるという発見に一部基づいている。過酸化物系消毒液において使用される相対的に小さい分子量のEO-BOジ・ブロックコポリマーは、シリコンヒドロゲルレンズを効果的に湿潤することができるだけでなく、過酸化物系消毒液中に使用される場合、中和（例えば、白金触媒ディスクを用いた）の間に過剰な発泡を引き起こすことなくそうすることができる。US 2011/0300019が具体的に指摘したので、新しいクラスの界面活性剤、すなわち、BO-EO-BOコポリマーがシリコンヒドロゲルレンズを効果的に湿潤することが見いだされたことは、予想外の結果である。しかしながら、BO-EO-BOコポリマーが、過酸化物系消毒液中に使用される場合、中和（例えば、白金触媒ディスクを用いた）の間に過剰な発泡を引き起こし得ることが見いだされた。

40

【 0 0 4 0 】

本発明は、器具の湿潤性を増強するためにかつ器具の洗浄を容易にするために、眼科用医療器具の表面特性を改変するための、（ポリオキシエチレン）-（ポリオキシブチレン）ジ・ブロックコポリマー（「PEO-PBO」）と称されるブロックコポリマーの使用を対象とする。本明細書に記載されるPEO-PBOジ・ブロックコポリマーは、医療器

50

具を処理するための様々なタイプの組成物（湿潤液、保存液、洗浄及びコンフォート液（comfort solutions）、並びに消毒液等）中に含有され得る。本発明の組成物中のPEO - PBOジ - ブロックコポリマーの主な機能は、医療器具、特に眼科用器具（コンタクトレンズ又は眼内レンズ等）の表面を処理することである。そのような処理は、器具の湿潤性を高め、及び／又は器具の洗浄を容易にする。この表面処理は、シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズの湿潤性を増強することに関して特に効果的であることが見いだされた。本発明は、ある種のPEO - PBOジ - ブロックコポリマーを過酸化水素系コンタクトレンズ製剤と共に使用して、コンタクトレンズの表面特性を低濃度で効果的に改変して、例えば、白金により誘導される中和の間に過剰な発泡を引き起こすことなく、シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズの湿潤性を向上させることができるという知見に一部基づいて

10

【0041】

湿潤性は、以下のようなYoung-Dupreの式から接触角を測定することによって決定され得る：

【数1】

$$\gamma_{LV} \cos \theta = \gamma_{SV} - \gamma_{SL}$$

〔式中、 γ は、下付き文字によって示される2つの相（S：固体、L：液体、及びV：気体）の間の界面張力である〕。 γ_{SL} 及び／又は γ_{LV} が増加すると接触角 θ が増加する。例えば、水滴が疎水性表面上で玉状になると、水 - 固体界面で高い接触角を示す（例えば、生理食塩水中に浸漬されたコンタクトレンズ表面）。水が親水性表面全体に広がると、低い接触角を示す（例えば、界面活性剤溶液中に浸漬されたコンタクトレンズ）。

20

【0042】

本発明の溶液は、過酸化水素を、消毒の目的に適する濃度、好ましくは約0.5%～約6%、より好ましくは約2%～約6%（重量）、最も好ましくは3%～4%、又は約3%（重量）で含有する。

【0043】

界面活性剤が過酸化水素溶液中に存在する場合、触媒を用いた過酸化水素の中和作用からの酸素の放出が原因で発泡が生じ得る。泡の体積は相当量であり得、発泡量が過剰である場合に、例えば、泡の体積が使用される容器の寸法を超える場合に、発泡はコンタクトレンズを効果的に消毒するのに必要な手順を妨害し得る。

30

【0044】

本発明において利用されるブロックコポリマーは、周知のアニオン重合技術を使用してブロックコポリマーのHLB（親水性 - 親油性バランス）、分子量及び他の特性を制御するために変化させることができる親水性及び疎水性セグメントを含有する化合物を含む。より特定すると、本発明のジ - ブロックコポリマーは、親水性成分としてポリ（オキシエチレン）ブロック及び疎水性成分としてポリ（オキシブチレン）ブロックを含む、ジ - ブロックコポリマーである。

【0045】

これらのコポリマーはまた、それぞれの繰返し基に帰属される近似又は平均値の観点から記載され得る。例えば、 $(EO)_{10}(BO)_5$ は、式中、オキシエチレン基の平均値は10であり、そして、オキシブチレン基の平均値は5である。

40

【0046】

本発明の好ましいポリマーは、以下の一般式のジ - ブロックコポリマーである：



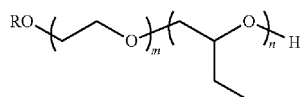
〔式中、 m は、5～15の平均値を有する整数であり、そして、 n は、2～10の平均値を有する整数である〕。

【0047】

以下の一般式のPEO - PBOジ - ブロックコポリマーが特に好ましい：

50

【化 1】



(II)

[式中、R は、水素、メチル、エチル、プロピル及びブチルからなる群より選択され；m は、5 ～ 15 の平均値を有する整数であり；そして、n は、2 ～ 10 の平均値を有する整数である]。

【 0 0 4 8 】

10

最も好ましいのは、式 (I I) [式中、R は、メチルであり；m は、10 の平均値を有し；そして、n は、5 の平均値を有する] のコポリマーである。

【 0 0 4 9 】

本発明において利用される P E O - P B O ジ - ブロックコポリマーは、400 ～ 約 1400 ダルトンの範囲；より好ましくは700 ～ 約 900 ダルトン範囲の分子量を有する。適切な親水性 - 親油性バランス (H L B) を維持することは、本発明の P E O - P B O ジ - ブロックコポリマー組成物にある種の特性を付与する。例えば、本発明の組成物において利用されるジ - ブロックコポリマーの H L B は、本発明の組成物の溶解度、表面湿潤性及び界面活性特性に直接関連する。

【 0 0 5 0 】

20

式 (I) のブロックコポリマーの B O 部分は、疎水性であり、本明細書に記載される組成物の疎水性相互作用に主に関与している。コポリマーの E O 部分は、組成物に親水性を提供する。より重要なことには、コポリマーのこの部分が、B O 部分の比との組み合わせで、コポリマーの水溶解度に大きな影響を及ぼすことである。B O セグメントに対する E O セグメントの比がそれほど重要でない場合に、本発明の組成物中に可溶化剤を利用することが可能であるが、そのような化合物は H L B を改変し得、それが組成物の湿潤性に悪影響を及ぼすか、眼球刺激を引き起こすか、又は他の懸念を生み出し得るため、可溶化剤を必要としないコポリマーを利用することが好ましい。それゆえ、好ましい式 (I) のコポリマーは、B O セグメントに対して E O セグメントが優勢なコポリマーである。すなわち、上の式 (I) 及び式 (I I) 中の可変部「m」が、好ましくは、可変部「n」よりも大きい。P E O - P B O ブロックコポリマーは、好ましくは、約 1 : 1 ～ 約 3 : 1 の E O セグメントと B O セグメントの比を有し、約 1 . 5 : 1 ～ 約 2 : 1 の比が最も好ましい。

30

【 0 0 5 1 】

前述の P E O - P B O ブロックコポリマーは、文献に記載されている、例えば、Nace, V. M. J. Am. Oil Chern. Soc. 1996, 73, 1; Yang, Z.; Pickard, S.; Deng, N.-J.; Barlow, R. J.; Attwood, D.; Booth, C. Macro- molecules 1994, 27, 2371; Yang, Y.-W.; Deng, N.-J.; Yu, G.-E.; Zhou, Z.-K.; Attwood, D.; Booth, C. Langmuir 1995, 11, 4703; Yu, G.-E.; Yang, Y.-W.; Yang, Z.; Attwood, D.; Booth, C.; Nace, V. M. Langmuir 1996, 12, 3404; Chaibundit, C.; Mai, S.-M.; Heatley, F.; Booth, C. Langmuir 2000, 16, 9645; Bedells, A. D.; Arafeh, R. M.; Yang, Z.; Attwood, D.; Heatley, F.; Pedget, J. C.; Price, C.; Booth, C. J. Chern. Soc. Faraday Trans. 1993, 89, 1235; and Kalarakis, A.; Havredaki, V.; Yu, G.-E.; Derici, L.; Booth, C. Macromolecules 1998, 31, 944 (その各々の内容全体は、参照によって本明細書に組み入れられる) に記載されているような公知の方法の適用又は適合によって調製され得る。前述の P E O - P B O ブロックコポリマーはまた、米国特許第 2, 828, 345 号 (Spriggs) 及び第 2, 174, 761 号 (Schuette et al.) (その各々の内容全体は、参照によって本明細書に組み入れられる) に記載される公知の方法の適用又は適合によっても調製され得る。

40

【 0 0 5 2 】

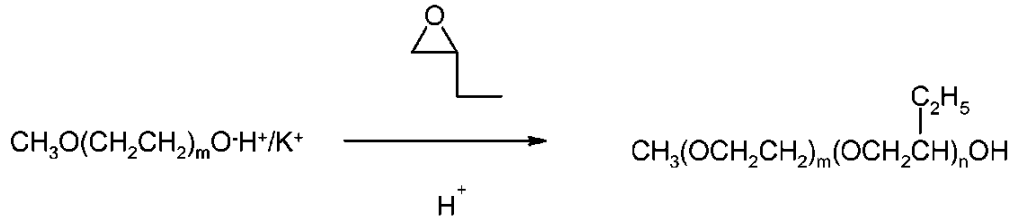
上述した P E O - P B O ブロックコポリマーは、明確に定義されたポリエチレングリコール (P E G) ポリマーを使用して、P E G ポリマーの第一級ヒドロキシル基へのオキシ

50

ブチレンの制御付加によって合成され得る。例えば、PEO-PBOジ-ブロックコポリマー (EO) 45 (BO) 10 は、以下の一般反応スキームに従って調製され得る。

【0053】

【化2】



10

【0054】

上記のブロックコポリマー及びその変形型は、互いに組み合わせるか又は他のタイプのポリマーと組み合わせるかのいずれかで使用され得る。例えば、PEO-PBOブロックコポリマー又はその変形型は、必要に応じて、非イオン性界面活性剤（例えば、ポロキサマー及びポロキサミンブロックコポリマー、例えば、BASFから入手可能なTetronic（登録商標）ブランドの界面活性剤）と組み合わせて使用することで、相加又は相乗効果を提供し得る。好ましい実施態様において、本発明のPEO-PBOブロックポリマーは、ポロキサミンブロックコポリマーと組み合わせて使用される。PEO-PBOブロックコポリマーはまた、ポリマーを表面に共有結合させる又は新たなポリマー材料を調製する特定の表面反応のための特定の末端基で官能化され得る。本発明において利用され得るPEO-PBOブロックコポリマーは、該ブロックコポリマーが水溶液に可溶性でありかつ本明細書に記載されるオーダーの濃度で眼組織に非毒性である限り、構造又は分子量に関して限定されない。

20

【0055】

本発明の組成物において必要とされるPEO-PBOジ-ブロックコポリマーの量は、選択される特定のブロックコポリマー及びブロックコポリマーが利用される目的又は機能（例えば、コンタクトレンズの洗浄、コンタクトレンズの湿潤及び/又は脂質若しくは他の生体分子の取り込みの抑制）に、並びに組成物中の他の成分のアイデンティティ及び物理的特性等の他の可変事項に応じて変化する。所与の組成物中の特定のブロックコポリマーの理想の濃度の決定は、日常的な試験を通して決定され得る。そのような濃度は、本明細書においては、PEO-PBOジ-ブロックコポリマーによって実施されるべき機能の手段によって、「洗浄するのに効果的な量」、「湿潤性を増強するのに効果的な量」、「生体分子の取り込みを抑制するのに効果的な量」等と称される。

30

【0056】

本発明の組成物中に含有されるPEO-PBOジ-ブロックコポリマーの総量は、典型的には、0.001～約0.5重量/体積パーセント（「w/v%」）、好ましくは約0.01～0.3w/v%、より好ましくは0.04～0.1w/v%の範囲である。

【0057】

過酸化水素溶液の界面活性剤が、上記したPEO-PBOジ-ブロックコポリマーの1つの界面活性剤だけであっても、2つ以上の界面活性剤の混合物であってもよいことに留意されたい。但し、界面活性剤の混合物は、白金コートプラスチックディスク（過酸化水素を触媒的に分解して酸素ガスバブルを過剰に生成し、消毒カップからの組成物のオーバーフローを引き起こす）を有する消毒カップ中で実施される消毒サイクル内のいずれの時点においても発泡することがないものとする。

40

【0058】

多くの適切な界面活性剤を使用して、PEO-PBOジ-ブロックコポリマー界面活性剤との界面活性剤の混合物を形成することができる。例えば、組成物はまた、1つ以上のポリ（オキシエチレン）-ポリ（オキシプロピレン）ブロックコポリマー、例えば、ポロキサマー又はポロキサミンコポリマー（例えば、ポロキサミン1304、「Tetronic（登録商

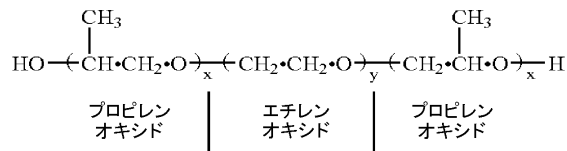
50

標) 1304」)として市販されている)を含有し得る。商品名Pluronic(商標)としても知られているポリオキサマーは、ポリ(オキシエチレン)の2個の親水性鎖に挟まれたポリ(オキシプロピレン)の中心疎水性鎖から構成される、非イオン性のブロックコポリマーである。Reverse Pluronics(商標)の場合、これらは、ポリ(オキシプロピレン)の2個の疎水性鎖に挟まれたポリ(オキシエチレン)鎖の中心親水性鎖から構成される。商品名Tetriconic(商標)としても知られているポリオキサミンは、中心エチレンジアミン部分の窒素原子に連結された4個のポリエチレンオキシド(PEO)-ポリプロピレンオキシド(PPG)鎖を含有する、四官能性ブロックコポリマーである。

【0059】

PEO-PPGブロックコポリマー界面活性剤との界面活性剤の混合物を形成するために使用される好ましい界面活性剤は、式：

【化3】



を有するエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーであり、式中、x及びyは、該コポリマーのそれぞれのポリエチレンオキシド及びポリプロピレンオキシドブロックを反映する1~350の整数である。ブロックコポリマーのポリオキシエチレン成分は、ブロックコポリマーの10~90重量パーセントを占める。好ましくは、ブロックコポリマーのポリオキシエチレン成分は、ブロックコポリマーの10~50重量パーセントを占める。本発明の別の好ましい実施態様において、ブロックコポリマーのポリオキシエチレン成分は、ブロックコポリマーの50重量パーセント未満を占める。最も好ましくは、ブロックコポリマーのポリオキシエチレン成分は、ブロックコポリマーの約40重量パーセントを占める。本発明の特に好ましい実施態様は、Pluronic(登録商標)17R4(BASF Corporationから入手可能)を含む組成物である。

【0060】

1000~約20000の総分子量を有するポリ(オキシエチレン)-ポリ(オキシプロピレン)ブロックコポリマーの界面活性剤が好ましい。より好ましいのは、1200~3100の分子量を有する該界面活性剤である。最も好ましいのは、約2650の分子量を有する該界面活性剤である。

【0061】

組成物中に含まれる界面活性剤成分の総量は、多数の要因、例えば、使用される特定の界面活性剤(1つ又は複数)、組成物中の他の成分等に応じて広範な範囲で変化する。しばしば、界面活性剤の総量は、約0.005%又は約0.01%~約0.1%又は約0.5%又は約0.8%(w/v)の範囲である。好ましくは、界面活性剤は、0.2%(w/v)未満；最も好ましくは0.1%(w/v)未満の量で存在する。

【0062】

本発明の組成物は、過酸化水素安定剤を含有し得る。好ましくは、安定剤は、米国特許第4,812,173号に開示されているようなジホスホン酸アルカノールである。最も好ましい安定剤は、ジエチレントリアミンペンタ-(メチレンホスホン酸)又はその生理学的に適合し得る塩である。この化合物は、Solutiaによって、DEQUEST(登録商標)2060という名称で製造されている。安定剤は、好ましくは、溶液中に、組成物の約0.001~約0.03%(重量)、最も好ましくは、溶液の約0.006~約0.0120%(重量)の量で存在する。コンタクトレンズ消毒システム中の過酸化水素の安定化は、米国特許第4,812,173号及び第4,889,689号(共に参照によって本明細書に組み入れられる)においてより詳細に記載されている。

【0063】

10

20

30

40

50

所望であれば、追加の従来の安定剤を、消毒されるべき材料と適合可能ならば、ジエチレントリアミンペンタ - (メチレンホスホン酸) と併せて又はその代わりに用いてもよい。いくつかの従来の安定剤 (例えば、スズ酸ナトリウム) は、コンタクトレンズ中に通常見られるポリマーと適合可能ではなく、それゆえ、スズ酸塩安定剤によって悪影響を受けないであろう材料に限り共に使用されるべきである。

【0064】

本発明のブロックコポリマーはまた、レオロジー改質剤、酵素、抗菌剤、界面活性剤、キレート剤、緩衝剤又はそれらの組み合わせ等の、コンタクトレンズの処理用製品において一般に利用される他の成分と組み合わせられ得る。

【0065】

本発明の組成物は、好ましくは、緩衝剤を含有する。緩衝剤は、pHを、好ましくは、所望の範囲、例えば、約4又は約5又は約6～約8又は約9又は約10の生理学的に許容し得る範囲に維持する。特に、溶液は、好ましくは、約5～約8の範囲のpHを有する。緩衝剤は、無機又は有機塩基、好ましくは、塩基性の酢酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、クエン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、炭酸塩、重炭酸塩及びそれらの混合物、より好ましくは、塩基性のリン酸塩、ホウ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、炭酸塩、重炭酸塩及びそれらの混合物から選択される。典型的には、それは、0.001%～2%、好ましくは0.01%～1%；最も好ましくは約0.05%～約0.30%の量で存在する。

【0066】

緩衝剤成分は、好ましくは、1つ以上のリン酸塩緩衝剤、例えば、一塩基性リン酸塩、二塩基性リン酸塩等の組み合わせを含む。特に有用なリン酸塩緩衝剤は、アルカリ及び/又はアルカリ土類金属のリン酸塩から選択されるものである。適切なリン酸塩緩衝剤の例は、1つ以上の二塩基性リン酸ナトリウム (Na_2HPO_4)、一塩基性リン酸ナトリウム (NaH_2PO_4)、及び一塩基性リン酸カリウム (KH_2PO_4) を含む。

【0067】

本発明の溶液は、好ましくは、所望の等張度を有する液体媒体を提供するために有効量の等張化成分を含む。そのような等張化成分は、溶液中に存在してもよく、及び/又は溶液中に導入されてもよい。中でも、用いられ得る適切な等張度調整成分は、種々の無機塩等のコンタクトレンズケア製品において従来使用されているものである。塩化ナトリウム及び/又は塩化カリウム等は、非常に有用な等張化成分である。含まれる等張化成分の量は、溶液に所望の等張度を提供するのに効果的な量である。そのような量は、例えば、約0.4%～約1.5% (w/v) の範囲であり得る。塩化ナトリウムと塩化カリウムの組み合わせが用いられる場合、塩化ナトリウムと塩化カリウムの重量比が約3～約6又は約8の範囲にあることが好ましい。好ましい等張化成分は、0.50%～0.90%の範囲で存在する塩化ナトリウムである。

【0068】

本発明において使用するための典型的な等張化促進剤は、眼組織と適合可能な適切な水溶性の塩、好ましくは、アルカリ又はアルカリ土類金属のハロゲン化物、硫酸塩、硝酸塩、炭酸塩、ホウ酸塩及びリン酸塩、より好ましくは、塩化ナトリウム又はカリウムを含む。等張化促進剤は、過酸化水素の中和後に50～400 mosmol/kg、最も好ましくは、250～350 mosmol/kgの投与管理の等張度を提供するのに十分な量で存在する。コンタクトレンズ洗浄以外の用途が望まれる場合には、等張化促進剤は存在しなくても、前述したよりもさらに多くの量であってもよい。

【0069】

コンタクトレンズは、溶液中にレンズを浸漬することによって溶液と接触させることができる。必ずしも必要ではないが、少なくともレンズからの沈着物の除去を容易にするために、例えば、溶液とコンタクトレンズを含有する容器を振盪することによって、コンタクトレンズを含有する溶液を攪拌することができる。

【0070】

本発明は、さらなる態様において、以下の工程を含む、コンタクトレンズを消毒する方

10

20

30

40

50

法を提供する：(a)コンタクトレンズを、約0.5w/v%～約6w/v%(重量)の過酸化水素及び少なくとも1つのポリ(オキシエチレン)-ポリ(オキシブチレン)ジ-ブロックコポリマー[該ポリ(オキシエチレン)-ポリ(オキシブチレン)ジ-ブロックコポリマーは、式 $(EO)_m(BO)_n$ で表され、式中、EOは、オキシエチレンであり、BOは、オキシブチレンであり、そして、mは、5～15の平均値を有する整数であり、nは、2～10の平均値を有する整数である]の水溶液と接触させる工程(組成物は、白金コートプラスチックディスク(過酸化水素を触媒的に分解して酸素ガスバブルを過剰に生成し、消毒カップからの組成物のオーバーフローを引き起こす)を有する消毒カップ中で実施される消毒サイクル内のいずれの時点においても発泡することがない)、及び(b)触媒的分解によって該過酸化水素を中和する工程。

10

【0071】

本明細書に記載される組成物を使用してコンタクトレンズを処理するための方法は、本発明の範囲内に含まれる。そのような方法は、コンタクトレンズをそのような組成物とコンタクトレンズへの所望の処理を提供するのに効果的な条件で接触させることを含む。

【0072】

コンタクトレンズは、溶液中にレンズを浸漬することによって溶液と接触させることができる。中和する工程は、溶液を金属触媒(例えば、白金金属触媒)と接触させることを含む。

【0073】

必ずしも必要ではないが、少なくともレンズからの沈着物の除去を容易にするために、例えば、溶液とコンタクトレンズを含有する容器を振盪することによって、コンタクトレンズを含有する溶液を攪拌することができる。

20

【0074】

本発明の溶液は、UNIZYME(商標)等酵素のタンパク質分解活性に対して負の作用を有さないので、本発明の溶液及び方法を酵素と併せて使用することで、コンタクトレンズから残骸又は沈着物を除去することができる。そのような接触工程の後、コンタクトレンズの場合により生理食塩水を用いて手で擦るか又は擦ることなくさらにすすいで、レンズからさらなる沈着物を除去することができる。洗浄方法はまた、レンズを装着者の眼に戻す前に、液体水性媒体を実質的に含有しないようにレンズをすすぐことを含むこともできる。

30

【0075】

本発明は、以下の実施例を参照することによってより良く理解され得るが、当該実施例は、本発明の特定の好ましい実施態様をさらに例示するために提供されるものであり、決して本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。以下の実施例において、当業者に公知の種々の方法を用いることで、本発明に係るレンズの接触角を測定することができる。例示的な方法は、Sessile法又はCaptive Bubble法を含むが、これらに限定されない。

【0076】

EO-BOジ-ブロックコポリマーによって生成される発泡を、白金触媒を使用した緩衝化3%過酸化水素溶液の中和の間の酸素生成から生じた泡が占めるヘッドスペース(泡高)の関数として測定した。本明細書に記載されるコポリマーの種々の組成物を含有する製剤を、3%過酸化水素を含有するリン酸塩緩衝システム中に調製した。各製剤の10ミリリットル(10ml)をおよそ20mLの体積容量を有する円筒形カップ中に分注して、蓋(2つのコンタクトレンズ保持バスケットにも取り付けられている)と基部(白金触媒が取り付けられている)を備えた容器をキャッピングすることによって中和プロセスを開始した。キャッピングされていない円筒形容器の内径及び外側の高さは、それぞれ23mm及び49mmであった。キャッピングされたシステムのヘッドスペース内の泡の移動に対して、泡高(FH)を測定して記録した。泡の生成が最小～泡の生成がない任意の溶液を、<10%のFHを有すると記録した。泡が容器のヘッドスペースを超える及び容器から流失する任意の溶液を、泡が溢出した(foamed-over)(F.O.)と記録した。

40

50

【 0 0 7 7 】

表 1 及び表 2 中の結果から明らかであるが、高い濃度と低い濃度の両方で試験した場合に、ほとんどのコポリマーで中和開始の 1 0 分以内に過剰な発泡が観測された。過剰な発泡は、溶液が容器から流失する場合に起こると考えられた。驚くべきことに、 $(EO)_2 (BO)_2$ とほぼ同じ EO - BO 比を共有する $(EO)_1 (BO)_5$ コポリマーについて、高い濃度と低い濃度で試験した場合に最小の発泡～発泡なし並びに泡の溢出なしが全体で観測された。非常に低い濃度では、 $(EO)_2 (BO)_1$ は、0.008 及び 0.004 % の低いポリマー濃度で、中和開始の 1 0 分以内に過剰な発泡を生じた。

【 0 0 7 8 】

【表 1】

表 1：評価された白金触媒及び EO-BO 化合物（及び比）を含有する過酸化液中
和システムのヘッドスペース内の泡高を示す結果

	EO/BO 比	0.1% (EO)m (BO)n				0.05% (EO)m (BO)n			
		泡高 (%)				泡高 (%)			
		2 分	5 分	10 分	泡の 溢出	2 分	5 分	10 分	泡の 溢出
$(EO)_{45}$ $(BO)_{10}$	4.5	50	100	F.O	あり	50	100	F.O	あり
$(EO)_{20}$ $(BO)_5$	4	75	100	F.O	あり	50	75-100	F.O	あり
$(EO)_{10}$ $(BO)_5$	2	< 10 (最小～ なし)	< 10 (最小～ なし)	無視でき る程度	なし	< 10 (最小～ なし)	< 10 (最小～ なし)	無視でき る程度	なし
* $(EO)_8$ $(BO)_{8.5}$	0.9	--	--	--	--	10-25	25-50	75-100	あり
$(EO)_8$ $(BO)_5$	1.6	25-50	100	F.O	あり	10	10-25	25-50	なし

* 溶解限度

【 0 0 7 9 】

【表 2】

表 2：評価された白金触媒及び EO-BO 化合物（及び比）を含有する過酸化液中
和システムのヘッドスペース内の泡高を示す結果

	EO/BO 比	濃度 (%)	FHの説明	F.O.
$(EO)_{22} (BO)_{10}$	2.2	0.04%	1 0 分以内に 泡の溢出	あり
		0.024%	1 0 分以内に 泡の溢出	あり
		0.016%	1 0 分以内に 泡の溢出	あり
		0.008	1 0 分以内に 泡の溢出	あり
		0.004%	1 0 分以内に 泡の溢出	あり
$(EO)_{10} (BO)_5$	2	0.04%	最小の発泡～ 発泡なし	なし
* $(EO)_8 (BO)_{7.6}$	1.05	0.013%	< 2 5 % の発泡が 観察された	なし

【 0 0 8 0 】

【 表 3 】

表 3 : 過酸化化物中和の間の発泡潜在性について評価された界面活性剤例の分子量

化合物	Mw
(EO) ₄₅ (BO) ₁₀	2700
(EO) ₂₂ (BO) ₁₀	1688
(EO) ₂₀ (BO) ₅	1240
(EO) ₁₀ (BO) ₅	800
(EO) ₈ (BO) _{8.5}	964
(EO) ₈ (BO) _{7.6}	899
(EO) ₈ (BO) ₅	712

フロントページの続き

審査官 吉川 陽吾

- (56)参考文献 特表2013-515001(JP,A)
米国特許出願公開第2011/0151017(US,A1)
特表2004-509930(JP,A)
米国特許第07022654(US,B2)
特開平05-201816(JP,A)
米国特許第05523012(US,A)
特表2012-532878(JP,A)
米国特許出願公開第2011/0008276(US,A1)
特表2010-512546(JP,A)
米国特許出願公開第2008/0138310(US,A1)
米国特許出願公開第2011/0300019(US,A1)
特表2016-506928(JP,A)
特表2015-532460(JP,A)
特開平06-041581(JP,A)
特開2010-222501(JP,A)
特表2010-530887(JP,A)
特表2010-501676(JP,A)
特表2011-509334(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G02C 13/00
CAplus/REGISTRY(STN)