(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2011-512362
(P2011-512362A)
(43)公表日　平成23年4月21日(2011.4.21)

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61K 31/4709	(2006.01)	A61K	31/4709	4C065
A61P 27/02	(2006.01)	A61P	27/02	4C084
A61P 31/04	(2006.01)	A61P	31/04	4C086
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	
A61K 31/573	(2006.01)	A61K	31/573	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 20 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2010-546952(P2010-546952)
(86)(22)出願日　平成21年2月16日(2009.2.16)
(85)翻訳文提出日　平成22年8月13日(2010.8.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/034219
(87)国際公開番号　WO2009/103053
(87)国際公開日　平成21年8月20日(2009.8.20)
(31)優先権主張番号　61/029,180
(32)優先日　平成20年2月15日(2008.2.15)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　508185074
アルコン　リサーチ，　リミテッド
アメリカ合衆国　テキサス　７６１３４，　フォート　ワース，　サウス　フリーウェイ　６２０１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(72)発明者　オーウェン，　ジョフリー　ロバート
アメリカ合衆国　テキサス　７６００９２－２８７１，　サウスレイク，　メイフェア　プレイス　１４０１

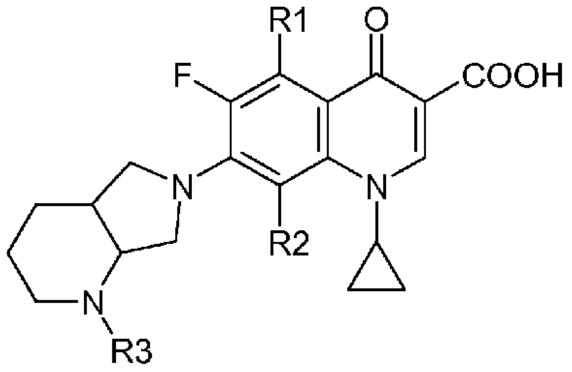
最終頁に続く

(54)【発明の名称】眼科応用のためのフルオロキノロン誘導体

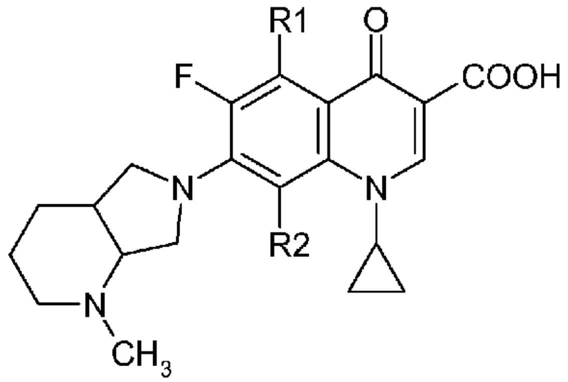
(57)【要約】
本発明は、増強された目での浸透特性および／または増強された抗菌活性を有するフルオロキノロン誘導体、およびそのような化合物を含有する組成物に関する。これらの誘導体および組成物は、特に、眼の細菌感染を処置するためによく適している。本発明は、より特定すると、フルオロキノロン環系に結合したジアザビシクロ基上の２－メチル置換が改善された浸透度特性をもたらし、そしてフルオロキノロン環系上の５－アミノ置換が改善された抗菌活性をもたらすという発見に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
局所用の眼科用薬学的組成物であって、
薬学的有効量の、以下の式（Ｉ）：
【化６】

(I)

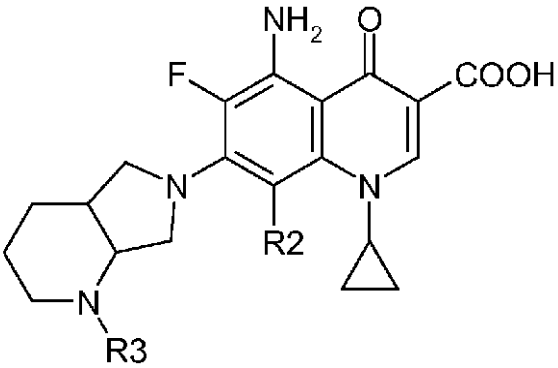


の化合物のうちの一つ以上および薬学的に受容可能なビヒクルを含有し
式中:
Ｒ１はＨ、アミノ、Ｃ１～Ｃ４アルキルアミノ、またはＣ１～Ｃ４ジアルキルアミノであり、
Ｒ２はＦ、ＯＭｅ、またはＨであり；
Ｒ３はメチル、Ｃ２～Ｃ４アルキル、またはＨであり；そして
Ｒ１およびＲ３のうち少なくとも一つがＨではない、局所用の眼科用薬学的組成物。
【請求項２】
請求項１に記載の局所用の組成物であって、前記式（Ｉ）の化合物が
【化７】



であり、
式中：
Ｒ１はＨ、アミノ、Ｃ１～Ｃ４アルキルアミノ、またはＣ１～Ｃ４ジアルキルアミノであり；そして
Ｒ２はＦ、OCH_3、またはＨである、局所用の組成物。
【請求項３】
請求項１に記載の局所用の組成物であって、前記式（Ｉ）の化合物が

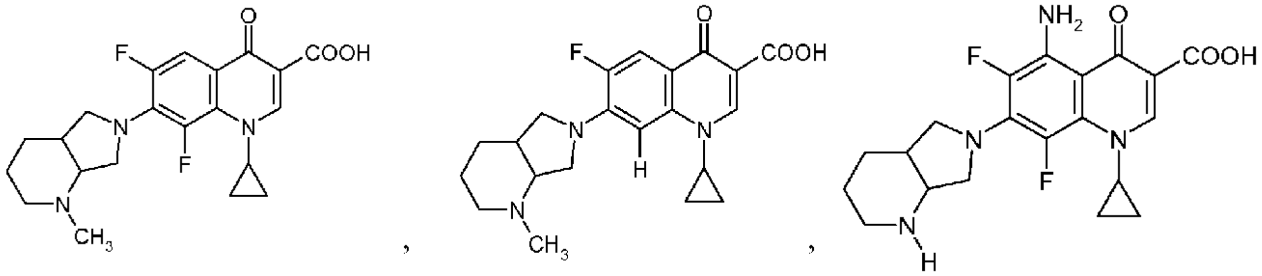
【化８】



であり、
式中：
Ｒ２はＦ、ＯＣＨ$_3$、またはＨであり；そして
Ｒ３はＣＨ$_3$、Ｃ２～Ｃ４アルキル、またはＨである、局所用の組成物。

【請求項４】
請求項１に記載の局所用の組成物であって、前記式（Ｉ）の化合物が、以下

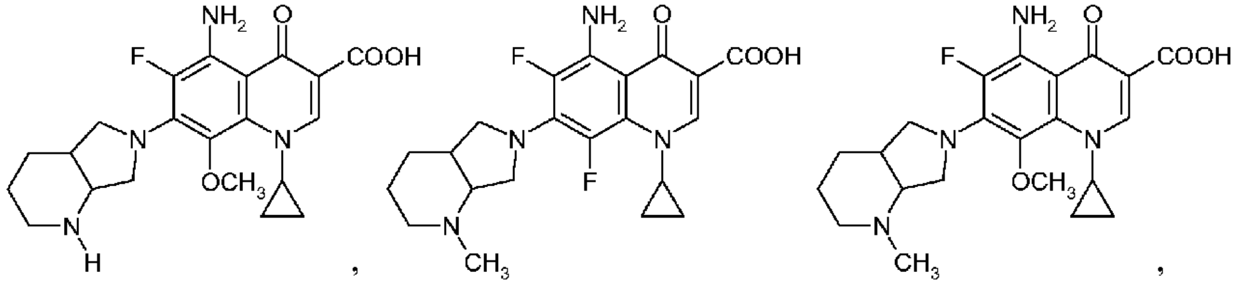
【化９】



,

,

,

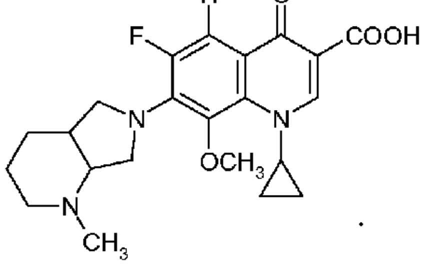


,

,

,

および



.

からなる群より選択される、局所用の組成物。

【請求項５】
請求項１に記載の局所用の組成物であって、抗炎症剤をさらに含有する、局所用の組成物。

【請求項６】
請求項５に記載の局所用の組成物であって、前記抗炎症剤が、ステロイド抗炎症剤および非ステロイド抗炎症剤からなる群より選択される、局所用の組成物。
【請求項７】
請求項５に記載の局所用の組成物であって、前記抗炎症剤が、デキサメタゾン、プレドニゾロン、リメキソロン、ネパフェナク、およびシロミラストからなる群より選択される、局所用の組成物。
【請求項８】
請求項１に記載の局所用の組成物であって、前記化合物が、０．０５％重量／体積～０．３％重量／体積の濃度で存在する、局所用の組成物。
【請求項９】
請求項９に記載の局所用の組成物であって、前記化合物が、約０．３％重量／体積の濃度で存在する、局所用の組成物。
【請求項１０】
眼の感染を処置または予防する方法であって、薬学的有効量の請求項１の組成物を眼の組織へと局所的に塗る工程を包含する、方法。
【請求項１１】
眼の感染を処置または予防する方法であって、薬学的有効量の請求項４の組成物を冒された眼の組織へと局所的に塗る工程を包含する、方法。
【請求項１２】
請求項１０に記載の方法であって、前記組成物が、前記化合物を０．０５％重量／体積～０．３％重量／体積の濃度で含有する、方法。
【請求項１３】
請求項１２に記載の方法であって、前記組成物が、前記化合物を約０．３％重量／体積の濃度で含有する、方法。
【請求項１４】
請求項１０に記載の方法であって、前記組成物が、一日に１回～３回塗られる、方法。
【請求項１５】
請求項１０に記載の方法であって、前記組成物が、一日に１回塗られる、方法。
【請求項１６】
請求項１０に記載の方法であって、前記組成物が、抗炎症剤を含有する、方法。
【請求項１７】
請求項１０に記載の方法であって、前記抗炎症剤が、ステロイド抗炎症剤および非ステロイド抗炎症剤からなる群より選択される、方法。
【請求項１８】
請求項１７に記載の方法であって、前記抗炎症剤が、デキサメタゾン、プレドニゾロン、リメキソロン、ネパフェナク、およびシロミラストからなる群より選択される、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連する出願への相互参照）
本出願は、米国特許法§１１９に基づく、２００８年2月１５日に出願された米国仮特許出願第６１／０２９，１８０号に対する優先権を主張する。この仮出願の全体の内容は、参照により本明細書中に援用される。
【０００２】
（発明の技術分野）
本発明は、概して、眼科応用のためのフルオロキノロン誘導体に関する。本発明は、特に、改善された目での浸透特性および／または改善された抗菌活性を有するフルオロキノロン誘導体に関する。
【背景技術】

【０００３】
（発明の背景）
感染（眼の感染を含む)を処置するためのフルオロキノロン化合物の使用は、処置の最先端の技術水準であると見なされる。Ａｌｃｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．は、ＶＩＧＡＭＯＸ（登録商標）眼科用液剤と称される、局所用の眼科用組成物を上市しており、この組成物は、フルオロキノロン抗生物質モキシフロキサシン（０．５％）を含有する。他の市販のフルオロキノロン抗生物質としては、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、およびロメフロキサシンが挙げられる。しかし、現在利用可能なフルオロキノロン療法の一般的な有効性にもかかわらず、重要な眼の病原体に対し既存の抗生物質よりも、より効果的である、改善された抗生物質を基にした組成物および処置の方法に対する需要が存在する。
【０００４】
所望の効果を得るために必要とされる最小量の抗菌化合物を用いることが、一般的に望ましい。これは、例えば、高濃度の組成物の使用、より頻繁な投薬、またはより長い持続期間の処置を通して、より高濃度の抗菌物質が、送達部位において使用されるとき、毒性または刺激のような、望ましくない副作用が、より起こりうる可能性があるためである。残念ながら、低濃度の抗菌化合物の使用は、一般に望まない効果についての可能性を減少させるのに役立つ一方で、このことの実施は、上記の化合物が必要とされる水準の抗菌効果を達成し得ないリスクを増大させる。また、微生物の耐性は、抗菌化合物が十分な濃度で使用されないとき、早く発達し得る。したがって、望まない副作用の発生および危険性を軽減し、そして微生物の耐性の発達を妨げつつ、低い活性を有する化合物と比較して、より低濃度で使用され得るので、良好な抗菌活性を有する化合物の使用が望ましい。
【０００５】
抗菌化合物が良好な浸透度特性を有すること（例えば、これらの化合物が、これらの塗られた組織の中に急速に拡散すること）もまた、望ましい。組織を通過することができない抗菌化合物は一般に、局所的な薬剤としては有用ではない。また、抗菌剤の浸透の速度は重要である。なぜなら、抗菌化合物は、感染された組織の表面部分およびより深部の部分の両方を速やかに処置する能力を有するべきだからである。
【０００６】
「７－（１－ｐｙｒｒｏｌｉｄｉｎｙｌ）－３－ｑｕｉｎｏｌｏｎｅ－ ａｎｄ －ｎａｐｈｔｈｙｒｉｄｏｎｅｃａｒｂｏｘｙｌｉｃ ａｃｉｄ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ ａｓ ａｎｔｉｂａｃｔｅｒｉａｌ ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ ｆｅｅｄ ａｄｄｉｔｉｖｅｓ」と題された特許文献１は、抗菌剤として有用である特定のフルオロキノロン化合物を開示する。「Ｏｐｈｔｈａｌｍｉｃ ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｍｏｘｉｆｌｏｘａｃｉｎ」と題された特許文献２は、眼科用抗生物質として、有用であるフルオロキノロン化合物を開示する。いずれの特許も、そのような化合物の構造とそれらの活性および／または浸透度との間の関係を開示していない。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００７】
【特許文献１】米国特許第４，９９０，５１７号明細書
【特許文献２】米国特許第６，７１６，８３０号明細書
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００８】
（本発明の簡単な要約）
本発明は、フルオロキノロン誘導体および眼の状態を処置するためのこれらの誘導体の使用に関する。発明者らは、予期せずに本発明のフルオロキノロン誘導体が、眼科的な応用のために使用される公知のフルオロキノロン化合物と比べて、改善された抗菌活性およ

び／または眼の組織における増大された浸透度を有することを見出している。一つの本発明のフルオロキノロン誘導体は、周知である眼科用の抗感染性モキシフロキサシンより、眼の組織においておよそ３倍大きい浸透度の実測値を有する。本明細書中で開示されるフルオロキノロン誘導体の改善された抗菌活性および／または浸透度は、眼科用の抗感染剤としての使用に対して、上記の化合物を十分に適したものにしている。多くの他の眼科用の抗感染剤と比較して、本発明の化合物は、より低濃度で、そして少ない投薬頻度で使用され得る。良好な浸透度特性を有する本発明の化合物はまた、迅速に作用しており、そして、急性感染において、最も重要な抗感染剤として用いられ得る。

【０００９】

本発明のフルオロキノロン誘導体は、本明細書中で開示される種々の眼科用組成物において用いられ得る。このような組成物は、好ましくは滅菌であり、そして生理学的に適合可能な性質を、特に眼の組織に対して有する。このような眼科用組成物は、眼の感染（結膜炎、角膜炎、眼内炎および眼瞼炎が挙げられるが、これらに限定されない）の処置において用いられ得る。角膜潰瘍もまた、本発明の組成物により処置され得る。

【００１０】

本発明の組成物は、必要に応じて、フルオロキノロン誘導体に加えて、抗炎症剤を含有し得る。組織感染は、関連する浮腫および炎症とともに頻繁に現れ、そして上記の抗菌組成物および抗炎症組成物はこれらの感染の処置において有用である。

【００１１】

本発明の組成物は組織の外傷（外科的な手順に起因する外傷を含む）の後に起こる感染の予防においてもまた、使用され得る。炎症が特に、組織に対する外科的な外傷または物理的な外傷の後に起こるとき、上記のフルオロキノロンおよび抗炎症剤の組成物はそのような予防において特に有用である。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

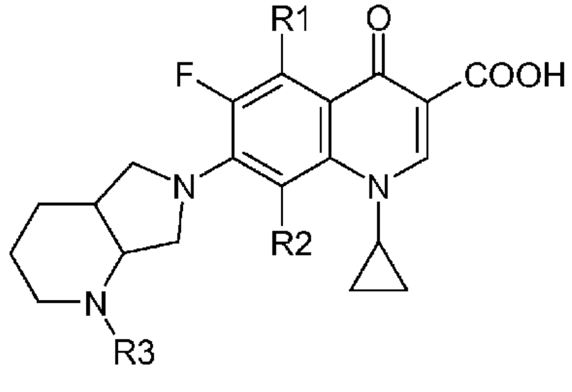
（発明の詳細な説明）

本発明のフルオロキノロン誘導体は以下の一般式：

【００１３】

【化１】

(I)



を有し、式中：

Ｒ１はＨ、アミノ、Ｃ１～Ｃ４アルキルアミノ、またはＣ１～Ｃ４ジアルキルアミノであり、

Ｒ２はＦ、OCH_3、またはＨであり；

Ｒ３はCH_3、Ｃ２～Ｃ４アルキル、またはＨであり；そして

Ｒ１およびＲ３のうち少なくとも一つはＨではない。

【００１４】

発明者らは、式（Ｉ）において、Ｒ３により示される位置における、メチルまたはＣ２～Ｃ４アルキル基の置換が、モキシフロキサシンのような他のフルオロキノロンと比較し

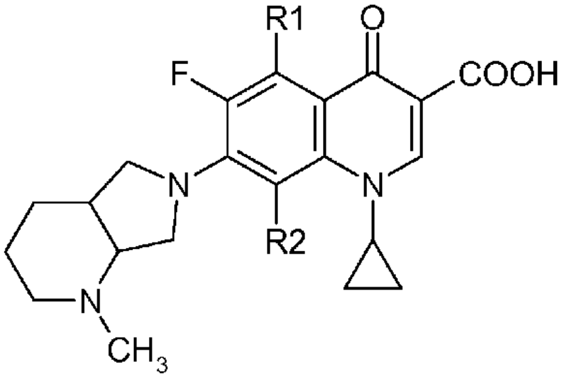
て、改善された浸透度特性を与えることを見出した。好ましい実施形態において、この置換は、フルオロキノロン環に結合したジアザビシクロ基上の２－メチル置換として特徴付けられる。さらに、発明者らは、式（Ｉ）中のＲ１位におけるアミノ誘導体または置換されたアミノ誘導体が、他のフルオロキノロンと比較して改善された抗菌活性、および改善された浸透度特性の両方をもたらすことを見出した。好ましい実施形態において、この置換は、フルオロキノロン環上の５－アミノ置換として特徴付けられる。いくつかの好ましい化合物について実施例３および実施例４において示されるデータは、発明者らにより見出された、構造および活性／浸透度相関を明示する。

【００１５】

本発明の好ましいフルオロキノロン誘導体は、以下の二つの式のものである。第一の式は、公知のフルオロキノロン化合物と比較して富化された浸透度を有する化合物を包含し、そして、以下：

【００１６】

【化２】



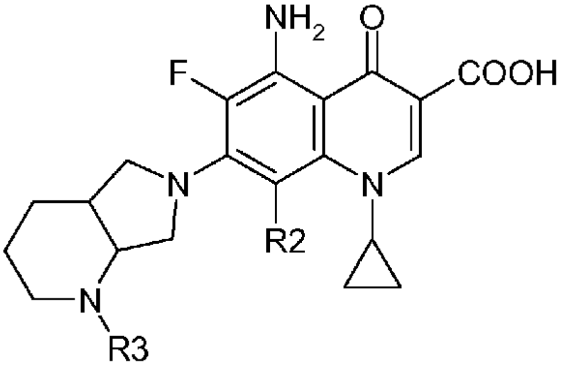
の通りであり、式中：

Ｒ１はＨ、アミノ、Ｃ１～Ｃ４アルキルアミノ、またはＣ１～Ｃ４ジアルキルアミノであり；そして

Ｒ２はＦ、OCH_3、またはＨである。第二の式は、公知のフルオロキノロンと比較して富化された抗菌活性を有する化合物を包含し：

【００１７】

【化３】



式中：

Ｒ２はＦ、OCH_3、またはＨであり；そして

Ｒ３はCH_3、Ｃ２～Ｃ４アルキル、またはＨである。

【００１８】

本発明の、最も好ましいフルオロキノロン誘導体は以下の表１に列挙され（表１において示される置換基は式（I）を参照する）、そして、それらの構造は表１の下に示される。

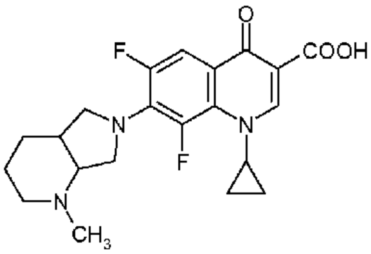
【００１９】
【表１】

表　1

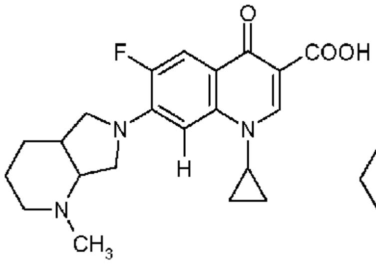
化合物番号	R1	R2	R3
1	H	F	CH_3
2	H	H	CH_3
3	NH_2	F	H
4	NH_2	OCH_3	H
5	NH_2	F	CH_3
6	NH_2	OCH_3	CH_3
7	H	OCH_3	CH_3

【００２０】
【化４】

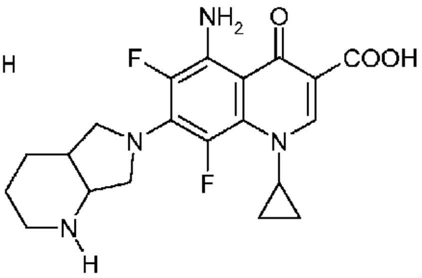
化合物　1



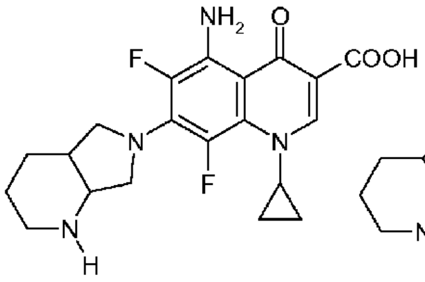
化合物　2



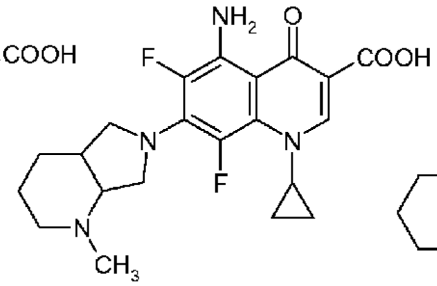
化合物　3



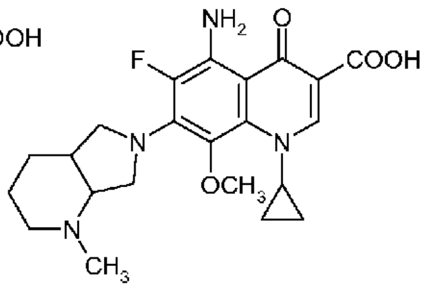
化合物　4



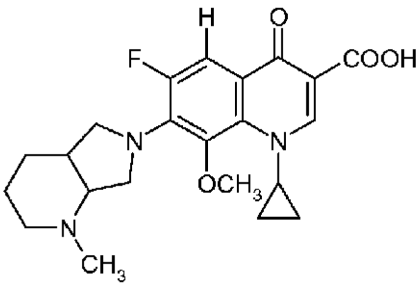
化合物　5



化合物　6



化合物　7



多くの他の眼科用の抗感染剤と比較して、本発明の化合物は、より低濃度で、そして少

ない投薬頻度で使用され得る。本発明の組成物中の活性なフルオロキノロン成分の濃度は、変動し得ることが意図されるが、好ましくは、０．０５重量／体積％～０．８重量／体積％であり、そしてより好ましくは、０．０５重量／体積％～０．５重量／体積％である。もっとも好ましい濃度範囲は、０．０５重量／体積％～０．３重量／体積％であり、そしてもっとも好ましい濃度は、約０．３重量／体積％である。本発明のフルオロキノロンの薬学的有効量とは、一般に、（処置される感染に関連する感染性の生物に関してＭＩＣ$_{90}$水準を達成するような）所望の効果を合理的な利益／危険比率でもたらすのに十分な濃度である。薬学的有効量は、処置される疾患または感染物質、投与される特定の処方物または疾患もしくは感染物質の重篤度のような因子に依存して、変動し得る。

【００２１】

本明細書中に記載される誘導体は、米国特許第４，９９０，５１７号（Ｐｅｔｅｒｓｅｎら）（この特許はその全体が、参照により本明細書中で援用される）において開示される方法を、当業者にとって利用可能な公知の合成方法と組み合わせて用いて、調製されることが可能である。本発明のフルオロキノロン誘導体は、上記誘導体の薬学的に有用な立体異性体ならびにこれらの誘導体および立体異性体の薬学的に有用な水和物および塩を含み、そして薬学的に受容可能なビヒクルとともに処方され得る。

【００２２】

本発明は特に組織の微生物感染を有するかまたは有する危険のある哺乳動物およびヒトの被験体の処置に関する。本発明の実施形態は、特に眼の組織の感染を処置するために有用である。眼の感染は、全ての眼の組織または眼の液において起こり得、そして眼の感染としては眼瞼または眼瞼縁の疾患（眼瞼炎）、結膜の疾患（結膜炎）、角膜の疾患（細菌性角膜炎）、および、より深部の房水または眼内組織の疾患（眼内炎）が挙げられる。これらの状態のそれぞれについて、適切な局所用抗生物質の選択は重要であるー抗生物質は感染した組織へと適切な水準で浸透しなければならない。

【００２３】

本発明の実施形態はまた、感染物質による組織の感染を予防するために予防的に用いられ得る。このような実施形態において、感染の危険性がある組織は本発明の組成物と接触させられる。このような予防的な使用は、特に、外科的手順、または感染の危険性を生み出す組織への物理的外傷の最中、またはこれら以降において有用である。

【００２４】

本発明の組成物は、当業者に公知である種々の投薬レジメンにおいて使用され得る。このような投薬頻度は、治療レジメンに依存して変動する持続期間の間、維持される。特定の治療レジメンの持続期間は一度の投薬から一ヶ月以上に延長されるレジメンまで変動し得る。当業者は、特定の症状についての治療レジメンの決定について習熟している。この決定に関する因子としては、処置されるべき疾患、被験体の特定の特性、および特定の抗菌組成物が挙げられる。本発明の好ましい投薬レジメンとしては、一日に１回の投薬、一日に２回の投薬、および一日に３回の投薬が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２５】

本発明の組成物は、必要に応じて、フルオロキノロン誘導体に加えて、抗炎症剤を含有し得る。そのような薬剤としては、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、およびリメキソロン（ｒｉｍｅｘｏｌｏｎｅ）などのステロイド、ならびにネパフェナク（ｎｅｐａｆｅｎａｃ）、ナプロキセン、イブプロフェン、アスピリン、（シロミラスト（ｃｉｌｏｍｉｌａｓｔ）のような）ＰＤＥ　ＩＶインヒビター、サイトカインインヒビターのような非ステロイド化合物、ならびに当業者に公知である他の抗炎症剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２６】

開示されるフルオロキノロン誘導体に加えて、本発明の組成物は、必要に応じて、一つ以上の賦形剤を含有する。薬学的組成物において一般に用いられる賦形剤としては、張度剤（ｔｏｎｉｃｉｔｙ　ａｇｅｎｔ）、保存料、キレート剤、緩衝剤、界面活性剤および抗酸化剤が挙げられるが、これらに限定されない。他の賦形剤としては、可溶化剤、安定

化剤、快適増加剤（ｃｏｍｆｏｒｔ－ｅｎｈａｎｃｉｎｇ　ａｇｅｎｔｓ）、ポリマー、緩和薬、ｐＨ調整剤、および／または滑沢剤が含まれる。種々の賦形剤のうちの任意のものが、本発明の組成物において用いられ、水、水と水混和性の溶媒（例えば、Ｃ１－Ｃ７－アルカノール、植物油、または０．５％から５％の無毒な水に可溶なポリマーを含有する鉱油）との混合物、天然物（アルギネート、ペクチン、トラガカント、カラヤゴム、キサンタンゴム（ｘａｎｔｈａｎ　ｇｕｍ）、カラゲニン、寒天、およびアラビアゴム）、デンプン誘導体（スターチアセテート、およびヒドロキシプロピルスターチ）が挙げられ、そして他の合成生成物（例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリエチレンオキサイド、好ましくは、架橋されたポリアクリル酸およびこれらの生成物の混合物）もまた挙げられる。上記の賦形剤の濃度は、代表的に、フルオロキノロン誘導体の濃度の１～１００，０００倍である。好ましい実施形態において、賦形剤は、フルオロキノロン誘導体に対する、それらの不活性度に基づき選択される。

【００２７】

眼科用処方物に関して、適切な張度調整剤としては、マンニトール、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトールなどが挙げられるが、これらに限定されない。適切な緩衝剤としては、ホスフェート、ボレート、アセテートなどが挙げられるが、これらに限定されない。適切な界面活性剤としては、非イオン性の界面活性剤が好ましいが、イオン性の界面活性剤および非イオン性の界面活性剤（ＲＬＭ１００、Ｐｒｏｃｏｌ（登録商標）ＣＳ２０のようなＰＯＥ２０セチルステアリルエーテル、およびＰｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ６８のようなポロキサマー）が挙げられ、しかし、これらに限定されない。適切な抗酸化剤としてはスルファイト、アスコルベート、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）およびブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２８】

本明細書中で記載される組成物は、一つ以上の保存料を含み得る。このような保存料の例としては、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エステル、亜塩素酸ナトリウム、（メチルパラベンまたはプロピルパラベンのような）パラベン、（クロロブタノール、ベンジルアルコール、またはフェニルエタノールのような）アルコール、（ポリヘキサメチレンビグアニドのような）グアニジン誘導体、過ホウ酸ナトリウムまたはソルビン酸が挙げられる。特定の実施形態において、上記の組成物は、保存料を必要としない、自己保存性であり得る。

【００２９】

好ましい組成物において、本発明のフルオロキノロン誘導体は、眼に局所応用するための、点眼剤の形態での水性液剤として処方される。用語「水性」とは、代表的に、水性組成物を意味し、ここで、この組成物の重量の＞５０％が、より好ましくは＞７５％が、そして特に＞９０％が水である。これらの点眼剤は、好ましくは滅菌であり得る単一の投薬アンプルから送達され得、したがって上記組成物の静菌成分を不必要にする。あるいは、上記の点眼剤は、多投薬ボトルから送達され得、このボトルは好ましくは、組成物を送達するとき、組成物から任意の保存剤を抽出するデバイスを含み得、このようなデバイスは当該分野で公知である。

【００３０】

別の局面において、本発明の成分は濃縮ゲルもしくは同様のビヒクルとして、または眼瞼の下に置かれる可溶性の挿入物として眼へと送達され得る。さらに別の局面において本発明の成分は、軟膏剤、油中水乳剤および水中油乳剤、液剤、または懸濁剤として眼へと送達され得る。

【００３１】

本発明の組成物は、蒸発および／または疾患により引き起こされる涙の任意の高張性に立ち向かうために、好ましくは等張性またはわずかに低張性である。このことは、この組成物の重量オスモル濃度を２１０～３２０ｍＯｓｍ／Ｋｇ（キログラムあたりミリオスモル）の水準、またはこれに近い水準へと至らしめるための、張度剤を必要とし得る。上記液剤のpHは、眼科的に受容可能な３．０～８．０の範囲であり得る。本発明の組成物は

、一般に、２２０～３２０ｍＯｓｍ／Ｋｇの範囲の重量オスモル濃度を有し、そして好ましくは、２３５～３００ｍＯｓｍ／Ｋｇの範囲内の重量オスモル濃度を有する。この眼科用の組成物は、一般に、滅菌の水性液剤として処方される。

【００３２】

特定の実施形態において、フルオロキノロン誘導体は一つ以上の涙代用物を含有する組成物に処方される。種々の涙代用物が当該分野で公知であり、種々の涙代用物としては：グリセロール、プロピレングリコール、およびエチレングリコールのようなモノマー性ポリオール；ポリエチレングリコールのようなポリマー性ポリオール；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロースのようなセルロースエステル；デキストラン７０のようなデキストラン；ポリビニルアルコールのようなビニルポリマー；ＨＰ－グアー（ｇｕａｒ）および他のグアー誘導体のようなグアー；ならびに、カルボマー９３４Ｐ、カルボマー９４１、カルボマー９４０およびカルボマー９７４Ｐのようなカルボマーが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の特定の組成物は、コンタクトレンズまたは他の眼科用製品と共に用いられ得る。

【００３３】

特定の実施形態において、本明細書中で記載される組成物は、０．５～１００ｃｐｓ、好ましくは０．５～５０ｃｐｓ、そしてもっとも好ましくは１～２０ｃｐｓの粘度を有する。これらの粘度は、製品が快適であり、傷つきを起こすことなく、そして製造、移動および充填操作の際に、容易に処理されることを保証する。

【００３４】

本明細書中に記載されるフルオロキノロン誘導体は、抗菌活性に加えて活性を有する種々のタイプの組成物に含有され得る。このような組成物の例としては：眼の潤滑製品、人工涙、収れん薬、局所的消毒薬（単独、または他の抗菌剤（例えば、ベタジンなどのような）と組み合わせて）などのような眼科用薬学的組成物が挙げられる。

【００３５】

好ましい組成物は、その組成物をｐＨ約３～ｐＨ約８に、好ましくは、５．５～７．５にそしてもっとも好ましくは６．０～７．４に維持する緩衝系を用いて調製される。局所用組成物（特に、局所用の眼科用組成物）は、その組成物が塗られる、または投与される組織に適合する生理学的ｐＨを有することが好ましい。

【００３６】

本明細書中に記載される方法において、薬学的有効量の本発明の組成物の被験体への投与は、当業者に公知である、種々の方法によりなされ、その方法としては、局所的投与、結膜下投与、眼周囲投与、眼球後投与、テノン嚢下投与、眼内投与、網膜下投与、後強膜近接投与、または脈絡膜上投与が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態において、本発明の組成物の投与は、眼の表面に対する局所投与による。

【実施例】

【００３７】

本発明の選択された実施形態をさらに説明するために、以下の実施例が示される。

【００３８】

（実施例１）

【００３９】

【数１】

実施例 1

成分	
フルオロキノロン誘導体	0.3 %
鉱油 , USP	2.0 %
白色ワセリン , USP	100 %になる量

（実施例２）

【００４０】

【数２】

実施例 2

成分	
フルオロキノロン誘導体	0.3 %
ホウ酸	0.3 %
塩化ナトリウム	0.7 %
水	100 %になる量

（実施例３－浸透度研究）

本発明の化合物およびモキシフロキサシンのような他のフルオロキノロンの浸透度を角膜組織において測定した。用いた手順を以下に要約する。

【００４１】

雌性のニュージーランドアルビノウサギを、最初にケタミン（３０ｍｇ／Ｋｇ）およびキシラジン（６ｍｇ／Ｋｇ）を用いて麻酔し、続いてＳＬＥＥＰＡＷＡＹ＊（ナトリウムペントバルビタール、２６％溶液を１ｍｌ）の過剰投薬量を耳縁部静脈に注射することにより、と殺した。その後、そのままの眼を、眼瞼および結膜嚢とともに摘出し、そしてすぐに$Ｏ_2$／$ＣＯ_2$（９５：５）で飽和した約７０ｍｌの未使用のＢＳＳ　ＰＬＵＳ（登録商標）洗浄溶液中に保存した。

【００４２】

１時間以内に、摘出したウサギの眼を、Ｓｃｈｏｅｎｗａｌｄ　Ｒ．Ｎ．およびＨｕａｎｇ　Ｈ－Ｓ．，「Ｃｏｒｎｅａｌ　Ｐｅｎｅｔｒａｔｉｏｎ　Ｂｅｈａｖｉｏｒ　ｏｆ　β－Ｂｌｏｃｋｉｎｇ　Ａｇｅｎｔｓ　Ｉ：　Ｐｈｙｓｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｆａｃｔｏｒｓ」Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，　７２　（１１）（１９８３年１１月）により記載されるような、改変された灌流チャンバにマウントした。これを達成するために、摘出した眼の曝露された角膜を慎重に角膜ホルダに置いた。このホルダは角膜の湾曲を保持し、そして眼を適切な位置に固定した。眼の種々の組織を、角膜、強膜組織の小輪、および眼瞼結膜を残して、解体した。結膜組織および強膜組織をガスケットとして用い、そして角膜を、灌流チャンバの中央の角膜輪の範囲内に吊るした。このチャンバを覆い、上記の角膜および灌流溶液を３５℃に保った。角膜ホルダおよびチャンバをｔｈｅ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｉｏｗａ，　Ｉｏｗａ　Ｃｉｔｙ，　ＩＡ．において、アクリル製プラスチックから作製した。

【００４３】

マウントした角膜を灌流チャンバの二つの円柱状の仕切りの間に留め、そして７．５ｍ

ｌのＢＳＳ　ＰＬＵＳ（登録商標）洗浄溶液を、撹拌し、そしてO_2／CO_2（９５：５）混合物を通気させながら、チャンバの受領側（内皮側）に置いた。その後、７ｍｌの１００μモル（すなわち、およそ４ｍｇ／１００ｍＬ）の濃度で、ＢＳＳ　ＰＬＵＳ（登録商標）洗浄溶液中に溶解させたフルオロキノロンもまた、撹拌し、そしてO_2／CO_2（９５：５）混合物を通気させながら、チャンバの供与側（外皮側）に加えた。体積における差異は実験過程で角膜が曲がらないことを確実にした。

【００４４】

試料（１５０μＬ）を、受領チャンバから、５時間の時間をかけて、３０分ごとに引き出し、そして同体積の洗浄溶液をすぐに受領チャンバに加え、一定の体積を保った。試料中のフルオロキノロンの濃度は逆相ＨＰＬＣを用いて決定した。Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ（登録商標）Ｃ１８　５μｍカラムおよびＷａｔｅｒｓ　２４８７　Ａｂｓｏｒｂａｎｃｅ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒを備えたＷａｔｅｒｓ　２６９０　Ｓｅｐａｒａｔｉｏｎｓ　Ｍｏｄｕｌｅを、４０μＬの注入量および１．５　ｍＬ／分の流速で使用した。アセトニトリルとｐＨ＝３の３１ｍＭリン酸／リン酸ナトリウム緩衝液との混合物が移動相であった。各々のフルオロキノロンについて移動相（アセトニトリル：リン酸緩衝液　体積／体積）およびＵＶ検出波長をあらかじめ決定した。例えば、モキシフロキサシンについて２１：７９、２９５ｎｍ；レボフロキサシンについて１２．６：８７．４、２８７ｎｍ；そしてオフロキサシンについて１２．６：８７．４、２９５ｎｍ。各々の浸透度実験の後に、上記の角膜を過剰な強膜組織および結膜から切り出し、重量を量り、そして真空デシケータ中で五酸化リンで乾燥した。その後、この角膜の重量を再度量り、水和水準を決定した。通常の角膜は、７６％～８０％の水和水準を有する。角膜がどのような形にせよ損傷したとき、水和水準は上昇する。８３％より大きい水和水準を有する角膜からのデータを破棄する。

【００４５】

その後、受領側（内皮側）のチャンバにおける薬物蓄積の速度、およびフルオロキノロンの見かけの浸透度係数（Ｐａｐｐ）を以下のように計算した。

【００４６】

浸透度係数：

【００４７】

【数３】

$$\mathrm{Papp} = \frac{\text{速度}}{60 \times A \times C_0}\ (\mathrm{cm/sec})\quad \text{ここで：速度} = \mu\mathrm{g/min}\ (\text{傾き})$$

$$A = \text{面積}\ (\mathrm{cm}^2) = 1.087\mathrm{cm}^2$$

$$C_0 = \text{最初の濃度}\quad (\mu\mathrm{g/mL})$$

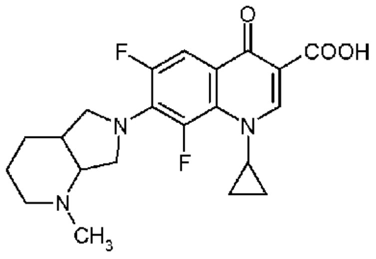
【００４８】

【表２】

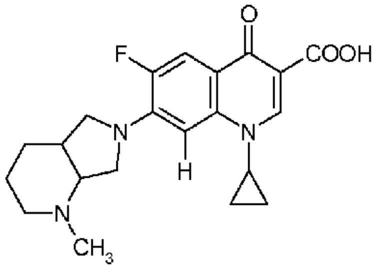
表 2

化合物	平均浸透度係数 (x 10^{-7} cm/ 秒)	平均遅延時間 (分)
モキシフロキサシン	117	39
オフロキサシン	39	47
レボフロキサシン	35	52
化合物 1	311	12
化合物 2	205	27
化合物 3 (ラセミ体)	166	38
化合物 3 (S,S)	136	45

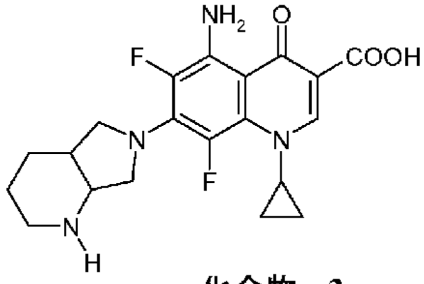
【００４９】
【化５】



化合物 1



化合物 2



化合物 3

化合物１～３（化合物３の両方の立体異性体形態を含む）は、モキシフロキサシンの浸透度を上回り、そしてモキシフロキサシンと比較してより短い遅延時間（化合物３のＳ，Ｓ立体異性体を除く）を有した。ジアザビシクロ環上の２－メチル置換を有する化合物１および化合物２は、研究した化合物の中で、一番良好な浸透特性および遅延特性を有した。

【００５０】
（実施例４－抗菌活性研究）

ｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイを用いて、本発明の化合物の活性を評価した。結果を以下の表３に要約する。微生物は、寒天培地上での増殖から調製するか、ブロス培養において調製するか、または解凍した凍結保存培養物から調製した。真菌培養物をろ過し、菌糸構成

要素を除いた。
【００５１】
Ｍｕｅｌｌｅｒ　Ｈｉｎｔｏｎ　ＩＩ　Ｂｒｏｔｈ、０．９％生理食塩水または他の適切な媒質を用いて、各々の培養物の懸濁液を調製し、そして０．５　ＭｃＦａｒｌａｎｄ　Ｓｔａｎｄａｒｄの濁度と等しい濁度へと調節した。（０．５　ＭｃＦａｒｌａｎｄ　Ｓｔａｎｄａｒｄへと調節した培養物は、一般に、およそ1.0×10^{8}ＣＦＵ／ｍＬを含む。）各々の培養物について調節された懸濁液を、接種濃度がおよそ1.0×10^{7}ＣＦＵ／ｍＬになるように、適切な媒質中で１：１０に希釈した。
【００５２】
試験されるべき抗菌剤の重量を量り、そして必要とされる出発濃度を得るために計算された量の滅菌蒸留水を用いて希釈した。滅菌蒸留水における、抗菌剤の連続した１：２希釈物を調製した（およそ１０個～１２個の試験濃度は合理的な実験範囲を構成する）。既知の量の、各々の抗菌希釈物を、所望の最終抗菌試験濃度を与えるように計算された寒天培地のアリコートと合わせ、そしてプレート上に塗布した。
【００５３】
計量されるべき抗菌剤の量を、以下の式を用いて決定した：
【００５４】
【数４】

$$\text{重量 (mg)} = \frac{\text{所望の体積 (mL)} \times \text{所望の濃度} \quad (\mu g/mg)}{\text{アッセイ能} \ (\mu g/mL)}$$

抗菌の貯蔵溶液を、試験されるべき濃度でもっとも高いものの５倍～１０倍の濃度で調製した（慣習的には、１０２４ｍｇ／ｍＬ）。溶解度に限度があるいくつかの抗菌剤は、より低い濃度を必要とし得るか、または溶解を促進するために０．１Ｎ　ＮａＯＨ（アニオン性の化合物について）もしくは０．１Ｎ　H_2SO_4（カチオン性の化合物について）の数滴の添加を必要とし得る。この貯蔵溶液を、滅菌水を用いて適切な濃度へと希釈し、作業溶液を形成した。この作業溶液を、所望の濃度が得られるまで、滅菌水において２倍希釈した。
【００５５】
Ｍｕｅｌｌｅｒ　Ｈｉｎｔｏｎ　ＩＩ寒天を、製造者により説明されるように調製した。Ｍｕｅｌｌｅｒ　Ｈｉｎｔｏｎ　ＩＩ寒天は、連鎖球菌属を試験するために５％の線維素除去されたヒツジ血液を補充され得る。寒天を、各々の容器中の連続希釈抗菌溶液へと加えた。この溶液を完全に混合し、そしてペトリ皿へと注いだ（約２５ｍＬ／プレート）。２５℃におけるこの寒天のｐＨは７．２と７．４の間であるべきである。
【００５６】
試験プレートに接種する前に、少なくとも一つの接種（ｉｎｏｃｕｌａ）対照を、各々の種プレートから接種（抗菌剤のない寒天培地）した。試験プレートを、最も低い濃度から始め、そして最も高い濃度へと進みながら、接種した。全ての試験プレートを接種したのち、追加の対照プレート（抗菌剤のない寒天培地）を接種した。このプレートを非CO_2インキュベータ（または、増殖の必要条件に依存してCO_2インキュベータ）中でインキュベートした；３２℃～３５℃において１８～２４時間が、ほとんどの生物について十分であった。
【００５７】
（ＭＩＣの結果およびデータの評価）
寒天表面上の全ての接種点を、接種対照プレートと比較して、増殖の存在について調べた。結果を要約し、そして最小阻害濃度（ＭＩＣ）を決定するために用いた：ＭＩＣは可視化できる生物の増殖（負のスコア）を妨げる、抗菌剤の最も低い濃度である。この結果を以下の表３に要約する。
【００５８】

【表３】

表 3

	試験生物	化合物 2	化合物 3 (S,S)	化合物 3 (ラセミ体)	化合物 1	モキシフロキサシン
1	*Staphylococcus aureus*	0.125	≤ 0.03	≤ 0.03	0.06	0.06
2	*Staphylococcus aureus*	≤ 0.25	≤ 0.25	0.5	≤ 0.25	≤ 0.25
3	*MRSA*	> 2	1	> 2	> 2	2
4	*MRSA*	>4	2	2	4	4
5	*MRSA*	> 2	> 2	> 2	> 2	> 2
6	*MSSA*	>4	4	>4	>4	>4
7	*Staphylococcus epidermidis*	2	0.5	0.06	0.25	0.06
8	*Staphylococcus epidermidis*	> 2	0.5	> 2	> 2	1
9	*MRSE*	> 2	> 2	> 2	> 2	> 2
10	*MRSE*	> 2	> 2	> 2	> 2	> 2
11	*MRSE*	>4	>4	>4	>4	>4
12	*Staphylococcus haemolyticus*	1	0.125	0.125	0.25	0.5
13	*Staphylococcus haemolyticus*	>4	1	1	2	2
14	*Staphylococcus haemolyticus*	>4	>4	>4	>4	>4
15	*Enterococcus faecalis*	1	0.125	0.125	0.5	0.5
16	*Enterococcus faecalis*	≤ 0.25	0.5	1	> 2	≤ 0.25
17	*Enterococcus faecalis*	>4	>4	>4	>4	>4
18	*Enterococcus faecalis*	> 2	> 2	> 2	> 2	> 2
19	*Streptococcus pneumoniae*	0.5	0.125	≤ 0.03	0.125	0.25
20	*Streptococcus pneumoniae*	≤ 0.25	≤ 0.25	0.5	0.5	≤ 0.25
21	*Streptococcus mitis*	≤ 0.25	≤ 0.25	0.5	0.5	≤ 0.25
22	*Streptococcus mitis*	0.5	0.125	0.06	0.25	0.125
23	*Streptococcus mitis*	>4	1	1	2	4
24	*Corynebacterium amycolatum*	≤ 0.03	0.5	0.06	0.06	0.03
25	*Corynebacterium amycolatum*	>4	>4	>4	>4	>4
26	*Acinetobacter baumannii*	≤ 0.25	≤ 0.25	0.5	0.5	≤ 0.25
27	*Acinetobacter junii*	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25
28	*Acinetobacter junii*	0.25	0.06	0.125	≤ 0.03	0.25
29	*Acinetobacter junii*	>4	>4	>4	2	>4
30	*Enterobacter hormaechei*	0.25	ND	0.5	ND	ND
31	*Enterobacter hormaechei*	>4	4	4	4	>4
32	*Escherichia coli*	0.25	0.06	0.06	0.06	0.125
33	*Escherichia coli*	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25
34	*Escherichia coli*	>4	>4	>4	>4	>4
35	*Morganella morganii*	1	0.125	0.5	0.5	0.5
36	*Morganella morganii*	2	1	1	2	4
37	*Pseudomonas aeruginosa*	>4	>4	>4	>4	>4
38	*Pseudomonas aeruginosa*	>4	0.5	2	2	4
39	*Serratia marcescens*	4	0.5	0.5	1	2
40	*Serratia marcescens*	4	1	1	1	2
41	*Stenotrophomonas maltophilia*	>4	2	4	>4	>4
42	*Stenotrophomonas maltophilia*	2	0.125	≤ 0.03	0.25	0.125

モキシフロキサシンと比較して、フルオロキノロン環系上に５－アミノ置換を有する、化合物３（ラセミ体および異性体調製物の両方）は、ほとんどの生物に対して、増加した抗菌活性を示した。モキシフロキサシンと比較して、化合物１は、特定の微生物に対して、いくらかより良好な抗菌活性を示し、そして全体としてとらえたとき、同等に機能した。化合物２は、一般に、抗菌活性試験において、モキシフロキサシン、または化合物１および化合物３と同じようには機能しなかった。

【００５９】

本発明およびその実施形態は、詳細に記載されている。しかし、本発明の範囲が、本明細書中に記載される、任意のプロセス、製品、物質の組成物、化合物、手段、方法および／または工程の特定の実施形態に限定されることは意図されない。種々の修飾、置換、および変動が、本発明の意図および／または本質的な特徴から逸脱することなく、開示された題材に対して為され得る。したがって、当業者は、本開示から、本明細書中に記載され

る実施形態と本質的に同じ機能を果たすか、または本質的に同じ結果をもたらす、後の修飾、置換および／または変動が、本発明のそのような関連する実施形態にしたがって利用され得ることを容易に理解する。したがって、以下の特許請求の範囲は、本明細書中に開示される任意のプロセス、製品、物質の組成物、化合物、手段、方法および／または工程に対する修飾、置換、および変更の範囲を包含することを意図する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/034219

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4709 A61K45/06 A61P27/02 A61P31/04

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

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, SCISEARCH, PASCAL, BIOSIS, 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 4 990 517 A (PETERSEN UWE [DE] ET AL) 5 February 1991 (1991-02-05) cited in the application column 7, line 1 - line 14 column 59, line 19 - line 22 column 55, line 47 - line 49 examples 13,14,25,45 -----	1-18
X	US 6 716 830 B2 (CAGLE GERALD [US] ET AL) 6 April 2004 (2004-04-06) cited in the application the whole document & US 5 607 942 A (PETERSEN UWE [DE] ET AL) 4 March 1997 (1997-03-04) column 6, line 35 - line 45 examples 13,14,25,45 -----	1-18

☐ 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 document 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 April 2009	08/05/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Albrecht, Silke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/034219

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
US 4990517	A	05-02-1991	AT	135354	T	15-03-1996
			AT	292127	T	15-04-2005
			AU	1028392	A	27-02-1992
			AU	658667	B2	27-04-1995
			AU	2528692	A	26-11-1992
			AU	616277	B2	24-10-1991
			AU	3659489	A	15-03-1990
			AU	668287	B2	26-04-1996
			AU	6055794	A	09-06-1994
			AU	671386	B2	22-08-1996
			AU	7299194	A	08-12-1994
			CA	1340114	C	03-11-1998
			CN	1039589	A	14-02-1990
			CN	1097759	A	25-01-1995
			CN	1143080	A	19-02-1997
			CY	2111	B1	26-04-2002
			DE	3906365	A1	18-01-1990
			DE	19975060	I2	14-10-2004
			DE	58909622	D1	25-09-1997
			DE	58909894	D1	04-05-2005
			DK	350089	A	16-01-1990
			EP	0350733	A2	17-01-1990
			ES	2109219	T3	16-01-1998
			ES	2240984	T3	16-10-2005
			FI	893403	A	16-01-1990
			GR	3024841	T3	30-01-1998
			HK	1000938	A1	08-05-1998
			HU	65936	A2	29-08-1994
			HU	52087	A2	28-06-1990
			HU	9500442	A3	28-09-1995
			IE	81144	B1	03-05-2000
			IE	970856	A1	23-02-2000
			IL	90940	A	12-04-1994
			JP	3001848	B2	24-01-2000
			JP	10182600	A	07-07-1998
			JP	2069474	A	08-03-1990
			JP	2771853	B2	02-07-1998
			LU	90645	A9	27-12-2000
			NL	300111	I1	01-04-2003
			NO	892715	A	16-01-1990
			NZ	229914	A	26-03-1992
			PT	91165	A	08-02-1990
			US	5059597	A	22-10-1991
US 6716830	B2	06-04-2004	US	2002193370	A1	19-12-2002
US 5607942	A	04-03-1997	NONE			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.　　　　　　　　　　　ＦＩ　　　　　　　　　　　　　　テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｄ 471/04　　(2006.01)　　　Ｃ０７Ｄ 471/04　　１０４Ｈ

(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,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,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　ブルックス，　エイミー　シー．
　　アメリカ合衆国　テキサス　７６０２８，　バールソン，　シーアール　５２３　９２０８
(72)発明者　バーナルーペレス，　リナ　エフ．
　　アメリカ合衆国　テキサス　７６１７９，　フォート　ワース，　クリーク　リッジ　トレイル　４９４５
(72)発明者　ストロマン，　デイビッド　ダブリュー．
　　アメリカ合衆国　テキサス　７５０６３，　アービング，　ネイティブ　オーク　レーン　７２１４
(72)発明者　ダジクス，　ジョセフ　ジェイ．
　　アメリカ合衆国　テキサス　７６０１７，　フォート　ワース，　トーマス　プレイス　２３１２

Ｆターム(参考)　4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK09 LL01 PP18
　　4C084 AA19 MA02 NA05 ZA331 ZB111 ZB112 ZB351 ZC751
　　4C086 AA01 AA02 CB05 DA10 MA01 MA02 MA04 NA05 ZA33 ZB11
　　　ZB35 ZC75