

(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2005-502581**(P2005-502581A)**(43) 公表日 **平成17年1月27日(2005.1.27)**(51) Int. Cl.⁷**A61K 9/08**
A61F 9/007
A61K 47/30

F I

A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/30
A 6 1 F 9/00 5 2 O
A 6 1 F 9/00 5 5 O

テーマコード (参考)

4 C O 7 6

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願2002-550956 (P2002-550956)
 (86) (22) 出願日 平成13年12月11日 (2001.12.11)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年6月19日 (2003.6.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/048094
 (87) 国際公開番号 W02002/049614
 (87) 国際公開日 平成14年6月27日 (2002.6.27)
 (31) 優先権主張番号 60/257, 570
 (32) 優先日 平成12年12月20日 (2000.12.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), AU, BR, CA, JP, KR, US, ZA

(71) 出願人 502335936
 アルコン、インコーポレイテッド
 スイス国、フネンベルク、ボシュ 69、
 ピー. オー. ボックス 62
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100102897
 弁理士 池田 幸弘
 (74) 代理人 100097870
 弁理士 梶原 斎子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改良された流動特性を有する眼内灌流溶液

(57) 【要約】

本発明は改良された眼内灌流溶液に関する。この溶液は、当該灌流溶液の乱流を減少させ、また組織断片および空気泡の移動を鎮静化することによって、眼内外科手術処置期間中の眼内組織を損傷する危険性を減少させる増大された粘度を有する。この溶液はまた、好ましくは房水の表面張力にさらに近似する修正表面張力を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼内灌流溶液であって、当該溶液に増大された粘度を付与するのに十分な量の粘度調節剤および製剤用の眼科上で許容されるベヒクルを含有する改良された眼内灌流溶液。

【請求項 2】

溶液が、当該溶液に 1 c p s よりも大きい粘度を付与するのに十分な量の粘度調節剤を含有する、請求項 1 に記載の改良された溶液。

【請求項 3】

溶液が、当該溶液に 1 c p s よりも大きく、50 c p s までの粘度を付与するのに十分な量の粘度調節剤を含有する、請求項 2 に記載の改良された灌流溶液。

10

【請求項 4】

溶液が、当該溶液に 2 ~ 7 c p s の粘度を付与するのに十分な量の粘度調節剤を含有する、請求項 3 に記載の改良された灌流溶液。

【請求項 5】

粘度調節剤が、プロテオグリカン類、セルロース誘導体、コラーゲンまたは変性コラーゲン、ガラクトマンナン類、キサンタンガム類、ゲランガム類、アルギネート、キトサン類、ポリビニルアルコール、およびカルボキシビニルポリマーからなる群から選択される、請求項 1 に記載の改良された灌流溶液。

【請求項 6】

粘度調節剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する、請求項 5 に記載の改良された灌流溶液。

20

【請求項 7】

当該溶液に 40 ~ 60 ダイン / c m の範囲の表面張力を付与するのに十分な量の表面張力修正剤をさらに含有する、請求項 1 に記載の改良された灌流溶液。

【請求項 8】

当該溶液の増大された粘度が、眼内外科手術処置期間における当該溶液の乱流を減少させる、請求項 1 に記載の改良された灌流溶液。

【請求項 9】

眼内外科手術処置期間中における眼内灌流溶液の乱流を減少させる方法であって、眼内組織に請求項 1 に記載の溶液を灌流させることを包含する、上記減少方法。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の背景)

本発明は、眼内外科手術の分野に関する。さらに詳細には、本発明は白内障手術、硝子体切除手術、およびその他の眼内外科手術処置期間中の眼内組織の灌流に関する。本発明は、従来の眼科灌流溶液に比較して改良された物理的性質（例えば、流動特性）を有する眼内灌流溶液 (i r r i g a t i n g s o l u t i o n) を提供する。

【0002】

眼内外科手術の分野は、過去二十年にわたり進歩している。この分野における進歩は、外科手術技術、手術用具および付属医薬用品の分野における格別の改良によるものである。これらの進歩にもかかわらず、眼内外科手術は、患者の眼組織および最終的に患者の視力、の両方にとって格別に有害である可能性を有し、また僅かな誤りの余地を有する非常に繊細な処置のまま残されている。すなわち、眼科外科手術技術および用具、ならびに付属医薬製品を改良する必要性が残されている。

40

本発明は、眼内灌流溶液の流体動態を改良し、眼内組織に格別の保護を付与し、同時に、眼内外科手術医の能力を高めながら、当該手術をさらに効果的に行うための研究から得られた発明である。

【0003】

白内障に冒された眼の天然水晶体を切除するためには、従来、種々の技術が用いられているが、現在の主要白内障手術は、「水晶体超音波吸引手術」 (p h a c o e m u l s i f

50

ication)として知られている方法を用いることによって行われている。この方法は、超音波周波数で振動するチップ(tip)を備えた外科手術用ハンドピース(hand piece)の使用を包含する。このハンドピースの振動チップを使用し、白内障レンズを崩壊または「乳化」(emulsify)させる。この方法は眼内にレンズの断片または粒子を必ず発生させ、この断片または粒子は、角膜内皮細胞を保護することなく放置した場合、これらの角膜内皮細胞に回復不能の物理的損傷を生じさせることができる。角膜内皮細胞は通常、水晶体超音波吸引手術期間中、眼中に粘弾性材料(例えば、ヒアルロン酸)を注入し、角膜内皮細胞上に保護障壁が形成されるようにして保護される。しかしながら、粘弾性材料が存在していても、レンズ粒子は眼内を移動し続け、特に人工レンズの挿入に先立ち、レンズの水晶体超音波吸引手術後に灌流/吸引複合ハンドピースにより粘弾性材料が取り除かれた場合、眼内で移動を続ける。 10

【0004】

連続的灌流および吸引により、通常、前房内に多くの乱流(turbulence)が存在し、未吸引レンズ断片がこの中を回転して移動する。さらに、水晶体超音波吸引手術用ハンドピースのチップにより発生される超音波振動は、レンズ断片を当該チップから遠くに押し出し、これによりハンドピースチップ内のレンズ吸引ラインによる断片の吸引は困難になる。

レンズ断片に加えて、眼内における液体の攪乱流によって、または水晶体超音波吸引手術用ハンドピースによって眼内液に発生する泡から、損傷が直接に生じることがある。眼外科手術期間中に発生する空気泡は、20秒ほどの僅かな時間で角膜内皮に重篤な損傷をもたらすことが証明されている。液体の攪乱流はまた、繊細な角膜内皮細胞またはその他の眼内組織に衝撃を与える組織断片を生じさせることがあり、これによりこのような組織に対する機械的外傷が生じることがある。 20

【0005】

これらの問題にかかわる追加の背景については、下記参考書を引用することができる: Kim等による「水晶体超音波吸引手術期間中の空気泡による角膜内皮損傷」(Corneal endothelial damage by air bubbles during phacoemulsification)、Archives of Ophthalmology、115巻、81-88頁、1997年; Beesley等による「角膜内皮に対する長期間水晶体超音波吸引手術時間の作用」(The effect of prolonged phacoemulsification time on the corneal endothelium)、Annals of Ophthalmology、18巻、6号、216-219頁、1986年; Kondoh等による「超音波振動中に生成される空気泡の容積の定量測定」(Quantitative measurement of the volume of air bubbles formed during ultrasonic vibration)、Folia Ophthalmologica Japonica、45巻、7号、718-720頁、1994年; およびKim等によるInvestigative Ophthalmology & Visual Science、37巻、3号、S84頁、1996年。 30

【0006】

眼内灌流溶液の流体動態はまた、硝子体切除術およびその他種々の眼内外科手術の手術中にも重要である。眼内液体の乱流はまた、レシプロ硝子体切除ハンドピースの動き、灌流/吸引ハンドピースの交互減圧および灌流モードおよびこのような手術に利用されるその他の手術用ハンドピースおよびデバイスの動きから生じることがある。このような乱流の排除または減少は、網膜および眼の後部領域に存在するその他の組織、ならびに眼の前部領域に存在する組織、例えば角膜内皮細胞の保護を助長する。 40

【0007】

これらの潜在的合併症の観点から、改良された物理的性質を有する、すなわち(1)眼の前房および後房領域内における乱流発生の可能性を減少させる、(2)眼内の組織断片および空気泡の移動を封じる助けをする、および(3)手術医による手術用ハンドピースの 50

チップによるレンズ断片およびその他の組織断片の排除を容易にすることによって、レンズ断片およびその他の組織断片の排除を促進する性質を備えた眼内灌流溶液が求められている。本発明は、この要求を満たすことに向けられている。特に、本発明は、水晶体超音波吸引手術、硝子体切除術およびその他の眼内外科手術の手術中における組織断片、空気泡およびその他の粒子の移動を格別に制御するために付与される灌流溶液を提供することにある。この粒子移動の制御は基本的に、前述のクッション効果を用いる角膜内皮細胞を保護するための粘弾性材料層の使用とは相違している。本発明による灌流溶液は、粘弾性剤によって得られる保護効果を超える保護効果を提供するようにデザインされている。

【0008】

(発明の要旨)

本発明は、外科手術処置の効果を助長しながら、眼内組織に対する損傷の危険性を防止する助けとなる眼内灌流溶液 (irrigating solution) を提供することに関する。本発明による灌流溶液は、水晶体超音波吸引手術用ハンドピースおよびその他の眼内手術用デバイスの存在下に、ほとんど乱流を示さない低粘度溶液である。これらの溶液はまた、眼内の空気泡および組織断片の移動を抑制し、また一般に、超音波ハンドピース、液化破碎 (liquefracture) ハンドピース、灌流/吸引ハンドピース、微小ハサミ (microscissors)、硝子体切除ハンドピースおよびその他の眼内組織に対する手術の衝撃を鎮める。眼内におけるレンズ断片の移動の制御は、眼組織を保護し、また眼科医がレンズ断片をさらに容易に位置確認し、また除去することを可能にすることによって、さらに効果的な外科手術処置を促進する。

【0009】

本発明の眼内灌流溶液は、房水の粘度よりも大きい粘度を有するが、好ましくは房水の表面張力と類似する表面張力を有する。現存の灌流溶液は一般に、房水の粘度と類似する粘度を有するが、房水よりも大きい表面張力を有する。

本発明者は、眼内灌流溶液の粘度の僅かな増加が、組織断片の移動を制御し、一般に眼内液体の攪乱を減少させ、これにより断片の吸引による吸い取り、および除去が容易にされることによって、眼内組織を保護する当該溶液の能力を改良することを見出した。この眼内灌流溶液の粘度の僅かな増加はまた、これが網膜組織の拍動による動きを減少させ、眼における側副枝組織損傷を制限することから、硝子体切除手術に有益である。網膜組織の拍動による動きの減少は、特に網膜が部分的に剥離している場合、特に重要である。

本発明の灌流溶液の総合的性能は、房水の表面張力に匹敵するレベルにまで表面張力を減少させる助剤を含有させ、これによりさらに生理学的溶液にすることによって一層に強化させることができる。

【0010】

(図面の簡単な説明)

図1は、流動速度に対する粘度の効果を示すグラフであり、また図2は、HPMC濃度と蓄積速度との間の関係を示すグラフである。

【0011】

(発明の詳細な説明)

本発明による灌流用液は、平衡電解質溶液および当該電解質溶液の粘度を増加させるのに十分な量の生物学的に適合性の粘度調節剤を含有する。

本発明で使用される電解質溶液は、代表的に平衡塩類溶液、例えば Alcon Laboratories, Inc. により製造されている BSS (Balanced Salt Solution) (登録商品名) または Alcon Laboratories, Inc. によりまた製造されている BSS PLUS ((Balanced Salt Solution) (登録商品名) である。しかしながら、本発明は平衡塩類溶液または本発明の溶液に構成単位として使用することができるその他の電解質/栄養溶液の種類に関して制限を有するものではない。

【0012】

電解質溶液の粘度の調節に使用される薬剤は、眼内組織に適合する1種または2種以上の

10

20

30

40

50

化合物、例えばコンドロイチン硫酸塩、ヒアルロン酸ナトリウムまたはその他のプロテオグリカン類；セルロース誘導体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、およびヒドロキシエチルセルロース（HEC）；コラーゲンおよび変性コラーゲン；ガラクトマンナン類、例えばグアガム、ローカストビーンガムおよびタラガム；および主要構成成分としてマンノースおよび／またはガラクトース分子を含有する前記天然ガム類および類似の天然または合成ガムから誘導される多糖類（例えば、ヒドロキシプロピルグア）；キサンタンガム；ゲランガム；アルギネート（alginate）；キトサン類；ポリビニルアルコール；カルボキシビニルポリマー〔例えば、B. F. Goodrichから入手することができるカルボポール（Carbopol）（登録商品名）というブランドネームを有するポリマー〕；および各種の別の粘性または粘弾性物質〔これらに制限されないが、米国特許第5,409,904号（Hecht等）に記載の材料を包含する（この特許の全内容をここで引用することによって本明細書に組入れる）〕を包含する。

10

20

30

40

50

【0013】

上記粘度増加剤に関する追加の詳細を記載するものとして、下記特許刊行物を引用することができる：米国特許第4,861,760号（ゲランガム）；米国特許第4,255,415号およびWIPO公開番号WO94/10976号（ポリビニルアルコール）；米国特許第4,271,143号（カルボキシビニルポリマー）；WIPO公開番号WO99/51273号（キサンタンガム）；およびWIPO公開番号WO99/06023号（ガラクトマンナン類）。上記各粘度増加剤の構造、化学的性質および物理的性質にかかわる前記参考文献の全内容をここに引用して本明細書に組入れる。

【0014】

上記粘度増加剤は、増大された粘度を有する本発明の灌流溶液を提供するのに十分な量でを使用することができる。本明細書で使用されているものとして、「増大された粘度」の用語は、房水および従来の灌流溶液の粘度よりも大きい粘度を意味する。房水および従来の灌流溶液は両方ともに、一般に約1センチポイズ（cps）の粘度を有する。本発明の灌流溶液は代表的に、1cpsよりも大きく、約15cpsまでの粘度、好ましくは約2～約7cpsの粘度を有する。

粘度調節剤の使用量は、選択される特定の薬剤または複数種の薬剤および所望の粘度増加度に応じて変化する。しかしながら、本発明による灌流溶液中の粘度調節剤の濃度は代表的に、HPMCなどのポリマーの場合、約0.1～約1.0重量／容量パーセント（w/v%）の範囲である。

【0015】

（a）溶液の粘度の増加と（b）眼内手術処置に使用される灌流／吸引系とともに使用することができる溶液粘度の維持との間の均衡を得る必要があることに留意されるべきである。添付図面1は、Alcon Laboratories, Inc. から入手することができるシリーズ20000レガシ（Series 20000 Legacy）（STTL）（登録商品名）外科手術操作装置の正常灌流／吸引チップを通過する種々の粘度の灌流溶液の流動速度を示すグラフである。これらのデータが生じている間中、STTL装置の全部の設定は、デフォルト装置設定（default instrumental setting）であった。図1は、通常、重力により流れる灌流溶液の流速に対する粘度増加の効果を明確に示している。

【0016】

外科手術処置中に、手術用ハンドピースのチップを通して減圧を適用することによって吸引が行われる。一般に、この装置の最大減圧または吸引能力は、灌流速度が吸引速度よりも大きくなり、能動的流動（positive flow）が維持される程度である。他方、灌流溶液の粘度の増加は、流速が最大吸引速度よりも大きいままであるようにしなければならない。添付図面2は、この点を例示する図面である。

【0017】

粘度調節剤の濃度を増加すると、溶液の粘度は増加し、従って同一ボトル高さで、眼中に

挿入される灌流液体の流動速度は減少する。真正灌流速度が減少することから、S T T L に対する蠕動圧により独立して得られる有効吸引流動速度は増加する。一方、蓄積速度は正の数値から負の数値に移行する。1ミリリットル/分の吸引の最低灌流速度が、組織の乾燥の防止に必要である。これらの競合する因子は平衡させなければならない。H P M C の場合、0.27 w / v % の H P M C 濃度が、正常灌流および吸引機能を妨害することなく所望の粘度増加を付与することが証明された。この理想的濃度が S T T L 手術操作装置および標準的水晶体超音波吸引手術用チップと関連し、H P M C (E 4 M) を用いて決定されることに留意されるべきである。この理想的濃度は、使用される手術操作装置および標準的水晶体超音波吸引手術用チップに応じて幾分、変えることができる。

【0018】

10

好適粘度調節剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) である。本発明により、慣用の平衡塩類溶液への H P M C の添加は、平衡塩類溶液を用いて見出される乱流に比較し、眼内手術中における乱流の格別の減少をもたらすことが見出された。H P M C の好適濃度は、約 0.2 ~ 0.3 w / v % であるが、この範囲は使用される特定の眼科外科手術装置およびこの装置の設定に応じて僅かに変えることができる。この濃度の H P M C を含有する灌流溶液は、約 4 ~ 6 c p s の粘度を有する。最も好適な粘度調節剤は 0.22 ~ 0.27 w / v % の濃度の H P M C (E 4 M) である。

【0019】

上記したように、本発明の灌流溶液はまた、この溶液の表面張力を房水の表面張力と類似するように変性える薬剤を含有すると好ましい。房水の表面張力は約 50 ダイン / センチメートル (ダイン / c m) である。従って、本発明の灌流溶液は好ましくは、40 ~ 60 ダイン / c m の範囲またはそれよりも幾分小さい表面張力を有する。

20

粘度は表面張力に影響しない適当な薬剤によって増加することができること、およびこの表面張力は粘度と独立している適当な界面活性剤の添加により房水 / 硝子体液のレベルに減少させることができることに留意されるべきである。従って、灌流溶液のこれら二種の物理的性質は、相互に独立している。しかしながら、或る場合、粘度調節剤はまた、表面張力減少剤として機能することができる。このことは、本発明の好適態様に関連し、この場合、H P M C は粘度調節剤および表面張力減少剤の両方として使用される。

【0020】

他の場合、溶液の表面張力を減少させる目的で、別種の薬剤を灌流溶液に添加する必要があることがある。この目的に使用することができる薬剤は、ポリオキシル (P o l y o x y l) 35 ヒマシ油 [B A S F C o r p から入手することができるクレモホール (C r e m o p h o r e) E L (登録商品名) およびクレモホール (C r e m o p h o r e) E L - P (登録商品名)]、ポリオキシル (P o l y o x y l) 40 水素添加ヒマシ油 (H C O - 40)、ソルトール (S o l u t o l) H S 15 (B A S F C o r p)、ポリソルベート (P o l y s o r b a t e) 80、トコフェルソラン (T o c o p h e r s o l a n) (T P G S)、およびその他の眼科用に利用することができる界面活性剤を包含する。

30

下記例は本発明の種々の特徴を例示するものである。

【0021】

40

例 1

成分	量 (w/v %)	機能
HPMC(E4M)	0.1~0.3	粘度および 表面張力修正剤
塩化ナトリウム	0.744	張度調整剤
塩化カリウム	0.0395	必須イオン
二塩基性リン酸ナトリウム (無水)	0.0433	緩衝剤
重炭酸ナトリウム	0.219%+20%xs	生理学的緩衝剤
塩酸	pH 調節	pH 調節
水酸化ナトリウム	pH 調節	pH 調節
注入用水	100%	ベヒクル

10

【 0 0 2 2 】

上記製剤は下記のとおり調製することができる：最初に、注射用水を沸点近くにするか、沸点にする。HPMCを次いで、連続攪拌しながら水中に添加し、水中に十分に分散させる。次いで、この混合物を連続攪拌しながら、ゆっくりと冷却させる。室温に達した時点で、この混合物は清明になり始めなければならない。次いで、この混合物を適当な容器内で一夜にわたり保存し、HPMCを十分に水和させなければならない。翌日、このHPMC溶液に、その他の成分を添加し、必要に応じて、注入用水を添加し、当該溶液を最終容積にし、次いでこの最終溶液を濾過し、ボトルに充填し、次いでオートクレーブ処理する。

20

【 0 0 2 3 】

例 2

成分	量 (w/v %)	機能
HPMC(E4M)	0.1~0.3	粘度および 表面張力修正剤
塩化ナトリウム	0.64	張度調整剤
塩化カリウム	0.075	必須イオン
塩化カルシウム (二水和物)	0.048	必須イオン
塩化マグネシウム (六水和物)	0.03	必須イオン
酢酸ナトリウム (三水和物)	0.039	緩衝剤
クエン酸ナトリウム (二水和物)	0.17	緩衝剤
塩酸	pH 調節	pH 調節
水酸化ナトリウム	pH 調節	pH 調節
注入用水	100%	ベヒクル

30

40

上記組成物は、上記例 1 に記載の方法によって調製することができる。

【 0 0 2 4 】

例 3

3 種の溶液を調製し、次いで試験し、関連溶液と本発明の溶液との物理的性質を評価した。被験溶液およびこれらの溶液の各物理的性質を下表に示す：

溶液	浸透圧 mOs/kg	粘度 (cps)	表面張力 ダイン/cm ²
BSS*	304,305	1.02,1.06	70,73
BSS+0.05% クレモホール	305,305	0.99,1.01	43,43
BSS+0.3% HPMC(グレード E4M)	320,322	6.9,7.0	48,49

10

* 上記表で使用されているものとして、「BSS」の用語は、Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texasにより製造されているBSS（登録商品名）（平衡塩類溶液）無菌灌流溶液を表わす。

【0025】

上記したように、BSS溶液に0.3% HPMCを添加すると、粘度は約1 cpsから7 cpsに増加し、また表面張力は約71.5ダイン/cmから約48.5ダイン/cmに減少した。すなわち、この量のHPMCの添加は、本発明の原則に従い、平衡塩類溶液の粘度を増加させ、またその表面張力を減少させる。これに対して、平衡塩類溶液に0.05%のクレモホール（Cremophol）を添加すると、粘度に対する効果はないが、当該平衡塩類溶液の表面張力は約71.5ダイン/cmから43ダイン/cmに減少される。

20

【0026】

前記で特定した溶液を擬似眼内外科手術モデルにおいて、クレモホールおよびHPMCの平衡塩類溶液への添加が眼内外科手術期間中の溶液の乱流にかかわる当該溶液の性能に影響するかを決定するために試験した。平衡塩類溶液へのクレモホールの添加は、当該溶液の表面張力の減少に有効であるが、平衡塩類溶液の性能に対する効果はほとんどないことが見出された。しかしながら、HPMCを含有する溶液は、平衡塩類溶液単独の場合に比較し、かなり少ない攪乱を示すことが見出された。この攪乱は、空気泡の移動およびレンズ断片の移動に基づいて判定した。

30

【0027】

平衡塩類溶液単独の場合に見出されたレンズ断片のスピンおよび回転は、溶液中にHPMCを含有させることによって格別に減少された。レンズ粒子の移動を鎮めると、擬似眼内外科手術期間中の眼からの粒子の容易な除去が促進された。この鎮静効果は、外科手術処置をさらに効果的に促進し、また手術に要する時間を短縮させた。

これに対して、泡の形成、灌流溶液の流動または視覚上の流体動態にかかわる平衡塩類溶液単独とクレモホール含有溶液との間の差異は、ないことは明白であった。

上記結果は、少量の粘度増加剤の添加は手術処置中の眼内液体の乱流を減少させ、また泡およびレンズ断片の移動を鎮め、また一般に当該手術処置をさらに効果的にすることを確認させる。

40

【図面の簡単な説明】

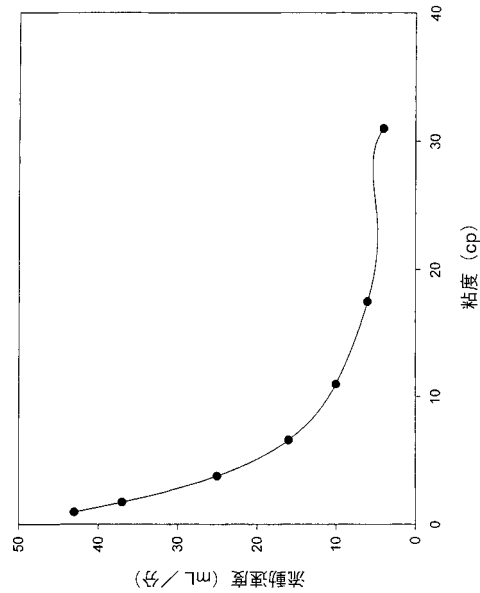
【図1】

図1は、そのデフォルト設定でレガシ（Legacy）20000を用いる灌流/吸引チップを通過する種々の粘度の灌流溶液の流動速度を示すグラフである。

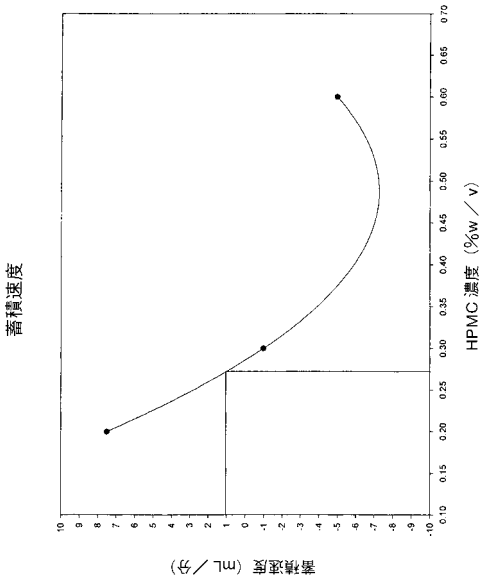
【図2】

図2は、デフォルト設定でレガシ（Legacy）20000および最大可能減圧における灌流溶液の蓄積を示すグラフである。

【 図 1 】



【 図 2 】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 June 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/49614 A2

- (51) International Patent Classification: **A61K 9/08**, **William, H.** [US/US]; 1615 Heather Lane, Southlake, TX 76092 (US). **MARKWARDT, Kerry, L.** [US/US]; 804 Oak Shadows, Mansfield, TX 76063 (US). **DOSHI, Uday** [US/US]; 4604 Applewood Road, Fort Worth, TX 76133 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/48094
- (22) International Filing Date: 11 December 2001 (11.12.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/257,570 20 December 2000 (20.12.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **ALCON UNIVERSAL LTD.** [CH/CH]; Bosch 69, P.O. Box 62, CH-CH-6331 Hünenberg (CH).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): **SHAH, Mandar, V.** [IN/US]; 7805 Pirate Point Circle, Arlington, TX 76016 (US). **BOUKHNY, Mikhail** [RU/US]; 24922 Monte Verde Dr., Laguna Niguel, CA 92677 (US). **GARNER,**
- (74) Agents: **BROWN, Gregg, C.** et al.; R & D Counsel, Q-148, 6201 South Freeway, Fort Worth, TX 76134-2099 (US).
- (81) Designated States (national): AU, BR, CA, JP, KR, US, ZA.
- (84) Designated States (regional): European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/49614 A2

(54) Title: INTRAOCULAR IRRIGATING SOLUTION HAVING IMPROVED FLOW CHARACTERISTICS

(57) Abstract: Improved intraocular irrigating solutions are described. The solutions have enhanced viscosities that reduce the risk of damage to intraocular tissues during intraocular surgical procedures by reducing the turbulence of the solutions and dampening the movement of tissue fragments and air bubbles. The solutions preferably also have modified surface tensions that more closely resemble the surface tension of the aqueous humor.

WO 02/49614

PCT/US01/48094

**INTRAOCULAR IRRIGATING SOLUTION
HAVING IMPROVED FLOW CHARACTERISTICS**

Background of the Invention

The present invention is directed to the field of intraocular surgery. More specifically, the invention is directed to the irrigation of intraocular tissues during cataract surgery, vitrectomy surgery, and other intraocular surgical procedures. The invention provides intraocular irrigating solutions that have improved physical properties (e.g., flow characteristics) relative to prior ophthalmic irrigating solutions.

The field of intraocular surgery has advanced dramatically over the past twenty years. The advancements in this art have resulted from significant improvements in the areas of surgical techniques, surgical equipment and associated pharmaceutical products. Despite these advancements, intraocular surgery is still a very delicate process with little room for error and great potential for harm to both ocular tissues and, ultimately, the vision of the patient. Thus, there is an ongoing need to improve ophthalmic surgical techniques and equipment, as well as associated pharmaceutical products.

The present invention has resulted from an effort to improve the fluid dynamics of intraocular irrigating solutions, so as to provide greater protection for delicate intraocular tissues, while at the same time enhancing the ability of ophthalmic surgeons to perform surgical procedures more efficiently.

WO 02/49614

PCT/US01/48094

Although various techniques have been used previously to remove the natural crystalline lens of the eye when it becomes afflicted with a cataract, the majority of cataract surgeries today are performed by using a procedure known as "phacoemulsification". This procedure involves the use of a surgical handpiece having a tip that vibrates at an ultrasonic frequency. The vibrating tip of the handpiece is utilized to disintegrate or "emulsify" the cataractous lens. This process necessarily generates lens fragments or particles within the eye that can cause irreparable physical damage to corneal endothelial cells if those cells are left unprotected. The corneal endothelial cells are normally protected during the phacoemulsification procedure by injecting a viscoelastic material (e.g., hyaluronic acid) into the eye to form a protective barrier over the corneal endothelial cells. However, even with the presence of the viscoelastic material, lens particles continue to move in the eye, particularly when the viscoelastic material is removed by a combined irrigating/aspiration handpiece following the phacoemulsification of the lens, prior to insertion of an artificial lens.

Due to continuous irrigation and aspiration, usually there is a lot of turbulence in the anterior chamber, within which non-aspirated lens fragments move around. In addition, the ultrasonic vibrations produced by the tip of the phacoemulsification handpiece push the lens fragments away from the tip thereby making it difficult to aspirate the fragments via the aspiration line in the tip of the handpiece. The movement of these lens fragments can cause damage to the surrounding tissue.

In addition to the lens fragments, damage may result directly from the turbulent flow of fluids intraocularly or from bubbles generated in the intraocular fluids by the phacoemulsification handpiece. Air bubbles generated during intraocular surgery have been

WO 02/49614

PCT/US01/48094

shown to result in severe injury to the corneal endothelium in as little as twenty seconds. The turbulent flow of fluids may also cause tissue fragments to impact the delicate corneal endothelial cells or other intraocular tissues, thereby causing mechanical trauma to such tissues.

5 For further background regarding these problems, please refer to the following articles: Kim, et al., "Corneal endothelial damage by air bubbles during phacoemulsification", Archives of Ophthalmology, volume 115, pages 81-88, 1997; Beesley et al., "The effects of prolonged phacoemulsification time on the corneal endothelium", Annals of Ophthalmology, volume 18, no. 6, pages 216-219, 1986; Kondoh et al.,
10 "Quantitative measurement of the volume of air bubbles formed during ultrasonic vibration", Folia Ophthalmologica Japan, volume 45, no. 7, pages 718-720, 1994 and Kim et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, volume 37, no. 3, S84, 1996.

The fluid dynamics of intraocular irrigating solutions is also important during vitrectomy procedures and various other types of intraocular surgical procedures. Turbulence
15 in intraocular fluids may also result from the movements of reciprocating vitrectomy handpieces, the alternating vacuum and irrigation modes of irrigation/aspiration handpieces and movements of other surgical handpieces and devices utilized in such procedures. The elimination or reduction of such turbulence helps to protect the retina and other tissues located in the posterior segment of the eye, as well as tissues located in the anterior segment
20 of the eye, such as the corneal endothelial cells.

WO 02/49614

PCT/US01/48094

In view of these potential complications, there is a need for intraocular irrigating solutions having improved physical properties that: (1) reduce the potential for turbulence within the anterior and posterior chambers of the eye, (2) help to contain the movement of tissue fragments and air bubbles within the eye, and (3) facilitate the removal of lens fragments and other tissue fragments by making it easier for the surgeon to track the fragments with the tip of the surgical handpiece. The present invention is directed to fulfilling this need. Specifically, the present invention is directed to the provision of an irrigating solution that provides for greater control of the movement of tissue fragments, air bubbles and other particles during phacoemulsification, vitrectomy and other intraocular surgical procedures. This control of particle movement is fundamentally different from the above-discussed use of a layer of viscoelastic material to protect the corneal endothelial cells by means of a cushioning effect. The irrigating solution of the present invention is designed to provide a protective effect beyond that obtained by means of viscoelastic agents.

Summary of the Invention

The present invention is directed to the provision of intraocular irrigating solutions that help to prevent the risk of damage to intraocular tissues, while facilitating the efficiency of the surgical procedures. The irrigating solutions of the present invention are low viscosity solutions that exhibit less turbulence in the presence of phacoemulsification handpieces and other intraocular surgical devices. These solutions also restrain the movement of air bubbles and tissue fragments within the eye, and generally dampen the impact of ultrasonic handpieces, liquefracture handpieces, irrigation/aspiration handpieces, microscissors, vitrectomy handpieces and other surgical devices on intraocular tissues. The restrained movement of lens fragments within the eye protects ophthalmic tissues, and facilitates a more

WO 02/49614

PCT/US01/48094

efficient surgical procedure by enabling the ophthalmic surgeon to locate and remove lens fragments more readily.

The intraocular irrigating solutions of the present invention have a viscosity greater than that of aqueous humor, but preferably have a surface tension similar to that of aqueous
5 humor. Existing irrigating solutions generally have a viscosity similar to that of aqueous humor, but have surface tension higher than that of aqueous humor.

The present inventors have found that a slight enhancement of the viscosity of intraocular irrigating solutions greatly improves the ability of the solutions to protect intraocular tissues by containing the movement of tissue fragments and generally reducing
10 the turbulence of the intraocular fluids, thereby making it easier for the fragments to be tracked and removed via aspiration. This slight enhancement of irrigating solution viscosity is also beneficial in vitrectomy procedures because it reduces the pulsatile movement of the retinal tissue and limits collateral tissue damage in the eye. The reduction of pulsatile movement of retinal tissue is particularly important in cases where the retina is partially
15 detached.

The overall performance of the irrigating solutions of the present invention can be further enhanced by including an agent which reduces the surface tension to a level comparable to that of aqueous humor, thereby making the solutions more physiological.

Brief Description of Drawings

20 Figure 1 is a graph showing the effect of viscosity on flow rate; and Figure 2 is a graph showing the relationship between HPMC concentration and accumulation rate.

WO 02/49614

PCT/US01/48094

Detailed Description of the Invention

The irrigating solutions of the present invention comprise a balanced electrolyte solution and an amount of a biologically compatible viscosity-adjusting agent sufficient to enhance the viscosity of the electrolyte solution.

5 The electrolyte solution utilized in the present invention will typically be a balanced salt solution, such as BSSTM (Balanced Salt Solution) Sterile Irrigating Solution manufactured by Alcon Laboratories, Inc., or BSS PLUSTM (Balanced Salt Solution) Sterile Irrigating Solution, also manufactured by Alcon Laboratories, Inc. However, the invention is not limited relative to the types of balanced salt solutions or other electrolyte/nutrient
10 solutions that may be utilized as a building block for the solutions of the present invention.

 The agents utilized to adjust the viscosity of the electrolyte solution will comprise one or more compounds that are compatible with intraocular tissues, such as: chondroitin sulfate, sodium hyaluronate or other proteoglycans; cellulose derivatives, such as hydroxypropyl methylcellulose ("HPMC"), carboxy methylcellulose ("CMC"), and hydroxyethyl cellulose
15 ("HEC"); collagen and modified collagens; galactomannans, such as guar gum, locust bean gum and tara gum, as well as polysaccharides derived from the foregoing natural gums and similar natural or synthetic gums containing mannose and/or galactose moieties as the main structural components (e.g., hydroxypropyl guar); xanthan gum; gellan gums; alginate; chitosans; polyvinyl alcohol; carboxyvinyl polymers (e.g., carbomers such as the CarbopolTM
20 brand polymers available from B.F. Goodrich); and various other viscous or viscoelastic substances, including but not limited to those described in U.S. Patent No. 5,409,904 (Hecht, et al.), the entire contents of which are hereby incorporated by reference in the present specification.

WO 02/49614

PCT/US01/48094

The following patent publications may be referred to for further details concerning the above-listed viscosity-enhancing agents: U.S. Patent No. 4,861,760 (gellan gums); U.S. Patent No. 4,255,415 and WIPO Publication No. WO 94/10976 (polyvinyl alcohol); U.S. Patent No. 4,271,143 (carboxyvinyl polymers); WIPO Publication No. WO 99/51273 (xanthan gum); and WIPO Publication No. WO 99/06023 (galactomannans). The entire contents of the foregoing references pertaining to the structures, chemical properties and physical properties of the respective viscosity enhancing agents described above are hereby incorporated in the present specification by reference.

The above-described viscosity-adjusting agents will be utilized in an amount sufficient to provide the irrigating solutions of the present invention with an enhanced viscosity. As utilized herein, the phrase "enhanced viscosity" means a viscosity which is greater than the viscosity of aqueous humor and prior irrigating solutions, both of which generally have viscosities of approximately 1 centipoise ("cps"). The irrigating solutions of the present invention will typically have viscosities of from greater than 1 cps to about 15 cps, preferably from about 2 to about 7 cps.

The amount of viscosity adjusting agent utilized will vary depending on the degree of viscosity enhancement desired and the specific agent or agents selected. However, the concentration of the viscosity-adjusting agent in the irrigating solutions of the present invention will typically range from about 0.1 to about 1.0 weight/volume percent ("w/v %") for polymers such as HPMC.

WO 02/49614

PCT/US01/48094

It should be noted that it is necessary to achieve a balance between: (a) enhancing the viscosity of the solution, and (b) maintaining a solution viscosity that is acceptable for use with the irrigation/aspiration system employed during intraocular surgical procedures. Figure 1 of the accompanying drawings is a graph showing the flow rate of irrigating solutions of different viscosities through a normal irrigation/aspiration tip in the Series 20000 Legacy™ (“STTL”) surgical operating system available from Alcon Laboratories, Inc. During generation of these data, all the settings on the STTL system were default instrumental settings. Figure 1 clearly shows the effect of increasing viscosity on flow rate of the irrigating solution, which is usually flowing under gravity.

During a surgical procedure, aspiration is carried out by applying vacuum through the tip of a surgical handpiece. Generally, the maximum vacuum or suction capability of the system is such that the irrigation rate is higher than the aspiration rate to maintain positive flow. Hence, the increase in viscosity of the irrigation solution should be such that the flow rate remains greater than the maximum aspiration rate. Figure 2 of the accompanying drawings illustrates this point.

Increasing the concentration of the viscosity-adjusting agent increases the viscosity of the solution, so at the same bottle height, the normal gravity fed irrigation flow rate of fluid into the eye decreases. As the net irrigation rate decreases, the effective aspiration rate, which is controlled independently by a peristaltic pump on the STTL, increases. Hence, the accumulation rate goes from a positive to a negative value. A minimum irrigation rate of 1 milliliter/minute of aspiration is needed to prevent drying up of the tissue. These competing factors must be balanced. In the case of HPMC, it has been determined that a HPMC concentration of 0.27 w/v% provides the desired level of viscosity enhancement without

WO 02/49614

PCT/US01/48094

impeding normal irrigation and aspiration functions. It should be noted that this ideal concentration was determined using HPMC (E4M) in connection with the STTL surgical operating system and a standard phacoemulsification tip. The ideal concentration may vary somewhat, depending on the surgical operating system and phacoemulsification tip utilized.

5 The preferred viscosity-adjusting agent is hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"). The present inventors have found that the addition of HPMC to a conventional balanced salt solution results in a significant reduction in turbulence during intraocular surgery, relative to the turbulence seen with the balanced salt solution alone. The preferred concentration of HPMC is about 0.2 to 0.3 w/v%, but this range may vary slightly depending on the particular
10 ophthalmic surgical system being utilized and the instrument settings of that system. Irrigating solutions containing this concentration of HPMC will have a viscosity of about 4 to 6 cps. The most preferred viscosity-adjusting agent is HPMC (E4M) at a concentration of 0.22 to 0.27 w/v%.

As indicated above, the irrigating solutions of the present invention preferably also
15 include an agent to modify the surface tension of the solutions so as to resemble the surface tension of the aqueous humor. The surface tension of the aqueous humor is approximately 50 dynes per centimeter ("dynes/cm). The irrigating solutions of the present invention will therefore preferably have a surface tension in the range of 40 to 60 dynes/cm or somewhat less.

20 It should be noted here that viscosity can be increased by an appropriate agent without affecting surface tension, and that surface tension can be reduced to the level of aqueous/vitreous humor by inclusion of an appropriate surface-active agent independent of

WO 02/49614

PCT/US01/48094

viscosity. Thus, these two physical properties of irrigating solutions are independent of each other. However, in some cases, the viscosity-adjusting agent may also function as the surface tension reducing agent. This is true with respect to the preferred embodiment of the present invention, wherein HPMC is utilized both as a viscosity-adjusting agent and a surface tension
 5 reducing agent.

In other cases, it may be necessary to add a separate agent to the irrigating solution for purposes of reducing the surface tension of the solution. Possible agents which can be utilized for this purpose include: Polyoxyl 35 castor oil (Cremophore™ EL and Cremophore™ EL-P, available from BASF Corp.), Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil
 10 (HCO-40), Solutol™ HS 15 (BASF Corp.), Polysorbate 80, Tocophersolan (TPGS), and other ophthalmically acceptable surface active agents.

The following examples are provided to further illustrate various features of the present invention.

15

Example 1

Component	Amount (w/v%)	Function
HPMC (E4M)	0.1 to 0.3	Viscosity and Surface Tension Modifier
Sodium Chloride	0.744	Tonicity Agent
Potassium Chloride	0.0395	Essential Ion
Dibasic Sodium Phosphate (Anhydrous)	0.0433	Buffering Agent
Sodium Bicarbonate	0.219% + 20% xs	Physiological Buffer
Hydrochloric Acid	Adjust pH	pH Adjust
Sodium Hydroxide	Adjust pH	pH Adjust
Water for Injection	100%	Vehicle

WO 02/49614

PCT/US01/48094

The above-described formulation may be prepared as follows: First, the water for Injection is brought close to boiling or at boiling. The HPMC is then slowly added to the water under continuous stirring to thoroughly disperse it in the water. Then the mixture is slowly allowed to cool, stirring continuously. Once at room temperature, the mixture should start clearing up. Then the mixture is stored overnight in an appropriate container to fully hydrate the HPMC. The following day, the remaining ingredients are added to the HPMC solution, additional water for injection is added if needed to bring the solution to final volume, and the final solution is filtered, packaged in bottles and autoclaved.

10

Example 2

Component	Amount (w/v%)	Function
HPMC (E4M)	0.1 to 0.3	Viscosity and Surface Tension Modifier
Sodium Chloride	0.64	Tonicity Agent
Potassium Chloride	0.075	Essential Ion
Calcium Chloride (Dihydrate)	0.048	Essential Ion
Magnesium Chloride (Hexahydrate)	0.03	Essential Ion
Sodium Acetate (Trihydrate)	0.039	Buffering Agent
Sodium Citrate (Dihydrate)	0.17	Buffering Agent
Hydrochloric Acid	Adjust pH	pH Adjust
Sodium Hydroxide	Adjust pH	pH Adjust
Water for Injection	100%	Vehicle

The above-described formulation may be prepared by means of the method described in Example 1, above.

WO 02/49614

PCT/US01/48094

Example 3

Three solutions were prepared and tested to evaluate the physical properties of the solutions of the present invention versus related solutions. The solutions tested and the respective physical properties of the solutions were as follows:

Solution	Osmolality mOsm/kg	Viscosity (cps)	Surface Tension dynes/cm ²
BSS*	304, 305	1.02, 1.06	70, 73
BSS + 0.05% cremophor	305, 305	0.99, 1.01	43, 43
BSS + 0.3% HPMC (grade E4M)	320, 322	6.9, 7.0	48, 49

5

*As utilized in the above table, the term "BSS" refers to BSS™ (Balanced Salt Solution) Sterile Irrigating solution manufactured by Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas.

10 As indicated above, the addition of 0.3% HPMC to the BSS solution increased the viscosity from approximately 1 cps to 7 cps, and reduced the surface tension from approximately 71.5 dynes/cm to approximately 48.5 dynes/cm. Thus, the addition of this amount of HPMC increased the viscosity of the balanced salt solution and reduced its surface tension, in accordance with the basic principles of the present invention. Conversely, the
 15 addition of 0.05% cremophor to the balanced salt solution had no effect on viscosity, but reduced the surface tension of the balanced salt solution from approximately 71.5 dynes/cm to 43 dynes/cm.

WO 02/49614

PCT/US01/48094

The above-identified solutions were tested in a simulated intraocular surgery model to determine if the addition of cremophor and HPMC to the balanced salt solution affected the performance of the solution relative to the turbulence of the solution during intraocular surgical procedures. It was determined that the addition of cremophor to the balanced salt solution, although effective in reducing the surface tension of the solution, had little if any effect on the performance of the balanced salt solution. However, the solution containing HPMC demonstrated much less turbulence than the balanced salt solution alone. This turbulence was judged based on the movement of air bubbles and the movement of lens fragments.

The spinning and rotation of lens fragments seen with the balanced salt solution alone was reduced significantly by the inclusion of HPMC in the solution. The dampening of the movement of the lens particles facilitated an easier removal of the particles from the eye during the simulated surgical procedure. This dampening effect facilitated a more efficient surgical procedure and reduced the time required for the procedure.

Conversely, there appeared to be no difference between the balanced salt solution alone and the balanced salt solution containing cremophor with regard to bubble formulation, rate of flow or the visual hydrodynamics of the irrigating solutions.

The foregoing results confirm that the addition of a small amount of a viscosity enhancing agent reduces the turbulence of intraocular fluids during surgical procedures, dampens the movement of bubbles and lens fragments, and generally renders the procedure more efficient.

WO 02/49614

PCT/US01/48094

We Claim:

1. An improved intraocular irrigating solution comprising an amount of a viscosity-adjusting agent sufficient to provide the solution with an enhanced viscosity, and an ophthalmically acceptable vehicle therefor.
- 5 2. An improved solution according to Claim 1, wherein the solution contains the viscosity-adjusting agent in an amount sufficient to provide the solution with a viscosity greater than 1 cps.
- 10 3. An improved irrigating solution according to Claim 2, wherein the solution contains the viscosity-adjusting agent in an amount sufficient to provide the solution with a viscosity of from greater than 1 cps to 50 cps.
- 15 4. An improved irrigating solution according to Claim 3, wherein the solution contains the viscosity-adjusting agent in an amount sufficient to provide the solution with a viscosity of from 2 to 7 cps.
5. An improved irrigating solution according to Claim 1, wherein the viscosity-adjusting agent is selected from the group consisting of proteoglycans, cellulose derivatives, collagen or modified collagen, galactomannans, xanthan gums, gellan gums, alginate, 20 chitosans, polyvinyl alcohol, and carboxyvinyl polymers.
6. An improved irrigating solution according to Claim 5, wherein the viscosity-adjusting agent comprises hydroxypropyl methylcellulose.

25

WO 02/49614

PCT/US01/48094

7. An improved irrigating solution according to Claim 1, further comprising a surface tension modifying agent in an amount sufficient to provide the solution with a surface tension in the range of 40 to 60 dynes/cm.
- 5 8. An improved irrigating solution according to claim 1, wherein the enhanced viscosity of the solution reduces the turbulence of the solution during an intraocular surgical procedure.
9. A method of reducing the turbulence of intraocular fluids during an intraocular
10 surgical procedure, which comprises irrigating intraocular tissue with the solution of claim 1.

WO 02/49614

1/2

PCT/US01/48094

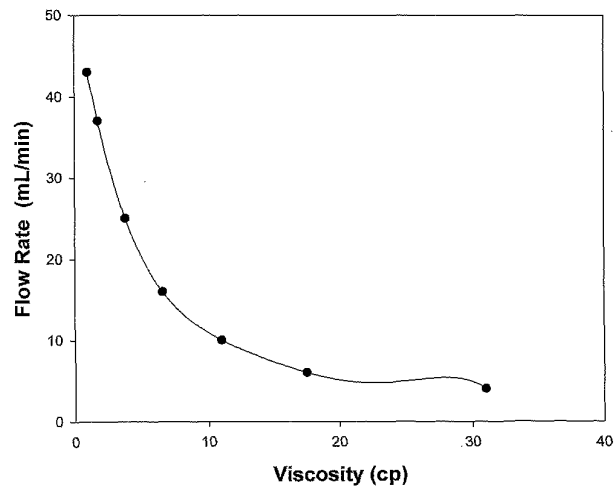


Figure 1. Flow rate of different viscosity irrigating solutions through an irrigation/aspiration tip, using Legacy 20000 at its default settings.

WO 02/49614

2/2

PCT/US01/48094

HPMC Conc. vs Aspiration Rate

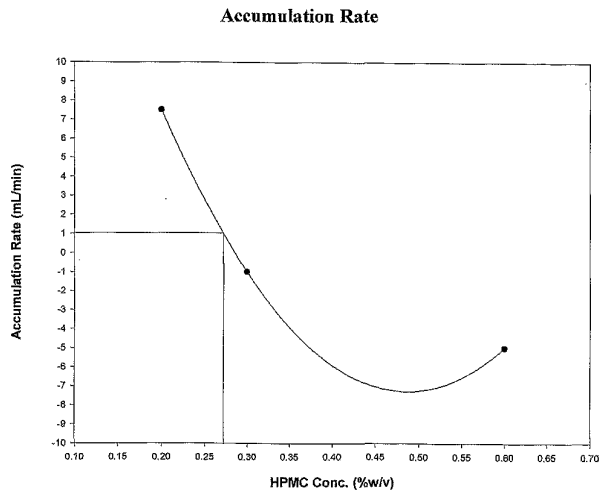


Figure 2. Irrigating solution accumulation at the default settings of Legacy 20000 and at maximum possible vacuum.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 June 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/049614 A3

- (51) International Patent Classification: **A61K 9/08**, 76092 (US); **MARKWARDT, Kerry, L.** [US/US]; 804 Oak Shadows, Mansfield, TX 76063 (US); **DOSHI, Uday** [US/US]; 4604 Applewood Road, Fort Worth, TX 76133 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/48094
- (22) International Filing Date: 11 December 2001 (11.12.2001)
- (74) Agents: **BROWN, Gregg, C.** et al.; R & D Counsel, Q-148, 6201 South Freeway, Fort Worth, TX 76134-3099 (US).
- (25) Filing Language: English
- (81) Designated States (*national*): AU, BR, CA, JP, KR, US, ZA.
- (26) Publication Language: English
- (84) Designated States (*regional*): European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (30) Priority Data: 60/257,570 20 December 2000 (20.12.2000) US
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): **ALCON, INC.** [CH/CH]; Bosch 69, P.O. Box 62, CH-CH-6331 Hünenberg (CH).
- Published:
— with international search report
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (*for US only*): **SHAH, Mandar, V.** [IN/US]; 7805 Pirate Point Circle, Arlington, TX 76016 (US); **BOUKHNY, Mikhail** [RU/US]; 24922 Momie Verde Dr., Laguna Niguel, CA 92677 (US); **GARNER, William, H.** [US/US]; 1615 Heather Lane, Southlake, TX
- (88) Date of publication of the international search report: 23 January 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/049614 A3

(54) Title: INTRAOCULAR IRRIGATING SOLUTION HAVING IMPROVED FLOW CHARACTERISTICS

(57) Abstract: Improved intraocular irrigating solutions are described. The solutions have enhanced viscosities that reduce the risk of damage to intraocular tissues during intraocular surgical procedures by reducing the turbulence of the solutions and dampening the movement of tissue fragments and air bubbles. The solutions preferably also have modified surface tensions that more closely resemble the surface tension of the aqueous humor.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/48094

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/08 A61P27/04

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)

IPC 7 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, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages

Relevant to claim No.

X	ASSIA EI ET AL.: "Experimental studies on viscofluids for intraocular surgery" JOURNAL OF CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY, vol. 24, no. 1, 1998, pages 78-83, XP008006361 ISSN: 0886-3350 abstract page 78 -page 78, right-hand column, paragraph 2 page 79, right-hand column, paragraph 3 -page 80, left-hand column, paragraph 1 page 81, right-hand column, paragraph 4 --- -/--	1-4,8,9
---	---	---------

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

☒ Patent family members are listed in 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)

C 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.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 August 2002

Date of mailing of the international search report

14/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/48094

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 204 238 A (MDR GROUP INC) 9 November 1988 (1988-11-09) page 6, last paragraph -page 7, paragraph 2 page 10, last paragraph claim 4 ---	1-9
X	EP 0 517 970 A (LINDSTROM RICHARD L ;SKELNIK DEBRA L (US)) 16 December 1992 (1992-12-16) page 2, line 17 - line 21 table B ---	1-4,8,9
X	US 4 238 482 A (PEYMAN GHOLAM A ET AL) 9 December 1980 (1980-12-09) page 2, line 52 -page 3, line 4 examples claims ---	1-4,8,9
X	EP 0 938 903 A (ROHTO PHARMA) 1 September 1999 (1999-09-01) example 4 ---	1-8
X	US 5 895 645 A (DABROWSKI HENRY P ET AL) 20 April 1999 (1999-04-20) example 1 -----	1-8

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 01/48094
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claim 9 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.	
2. ☐	Claims Nos.: 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:	
3. ☐	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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.		
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 01/48094

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
GB 2204238	A	09-11-1988	AU	1726088 A	06-12-1988
			CA	1317226 A1	04-05-1993
			EP	0359766 A1	28-03-1990
			JP	1064653 A	10-03-1989
			WO	8808709 A1	17-11-1988
			US	4983585 A	08-01-1991
			US	5156839 A	20-10-1992
			US	5068225 A	26-11-1991
EP 0517970	A	16-12-1992	EP	0517970 A1	16-12-1992
US 4238482	A	09-12-1980	NONE		
EP 0938903	A	01-09-1999	AU	1558597 A	28-08-1997
			EP	0938903 A1	01-09-1999
			WO	9728827 A1	14-08-1997
US 5895645	A	20-04-1999	US	5591426 A	07-01-1997

フロントページの続き

- (72)発明者 シャー、マンダール、ブイ
アメリカ合衆国 テキサス、アーリントン、 パイレイト ポイント サークル 7 8 0 5
- (72)発明者 ボウキーニー、ミクハイル
アメリカ合衆国 カリフォルニア、ラグナ ニゲル、 モンテ ヴェルデ ドライブ 2 4 9 2 2
- (72)発明者 ガーナー、ウィリアム、エイチ
アメリカ合衆国 テキサス、サウスレイク、 ヘザー レイン 1 6 1 5
- (72)発明者 マークワード、ケリー、エル
アメリカ合衆国 テキサス、マンスフィールド、 オーク シャドウズ 8 0 4
- (72)発明者 ドーシ、ウダイ
アメリカ合衆国 テキサス、フォート ワース、 アップルウッド ロード 4 6 0 4
- F ターム(参考) 4C076 AA12 BB24 DD22D DD25Z DD26Z EE06G EE15G EE30G EE31G EE36G
EE37G EE43G FF17 GG45