

(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2006-511577

(P2006-511577A)

(43) 公表日 平成18年4月6日(2006.4.6)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/185 (2006.01)	A 61 K 31/185	2 H 006
A61L 2/18 (2006.01)	A 61 L 2/18	4 C 058
A61P 27/02 (2006.01)	A 61 P 27/02	4 C 206
G02C 13/00 (2006.01)	G 02 C 13/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2004-562561 (P2004-562561)	(71) 出願人	502049837 アドバンスト メディカル オプティクス , インコーポレーテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92 799-5162 サンタ・アナ, イース ト セント アンドリュー ブレイス17 00番
(86) (22) 出願日	平成15年12月23日 (2003.12.23)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葵
(85) 翻訳文提出日	平成17年8月18日 (2005.8.18)	(74) 代理人	100083356 弁理士 柴田 康夫
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/041279	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(87) 國際公開番号	W02004/058930	(74) 代理人	100104592 弁理士 森住 憲一
(87) 國際公開日	平成16年7月15日 (2004.7.15)		
(31) 優先権主張番号	10/328,641		
(32) 優先日	平成14年12月23日 (2002.12.23)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】コンタクトレンズケア組成物、その使用方法および眼の組織細胞膜の完全性を保護する製剤

(57) 【要約】

タウリン、水性液体媒質、抗微生物成分、界面活性剤および緩衝剤を含んでなる、多目的コンタクトレンズケア用溶液。この溶液は、コンタクトレンズ装用中の眼の組織細胞膜の損失を防止する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

水性液体媒質；

該溶液に接触するコンタクトレンズを消毒するのに有効な量の抗微生物成分；

眼の組織細胞膜を保護するのに有効な量のタウリン；

該溶液に接触するコンタクトレンズを洗浄するのに有効な量の界面活性剤；および

該溶液のpHを生理学的に許容される範囲に維持するのに有効な量の磷酸塩緩衝剤成分を含んで成る多目的溶液。

【請求項 2】

セルロース誘導体およびそれらの混合物から成る群から選択される粘度誘発成分を、全溶液の約0.05%～約5.0% (w/v) の範囲でさらに含んで成る請求項1に記載の溶液。 10

【請求項 3】

全溶液の0.05% (w/v) 未満の量でキレート化成分をさらに含んで成る請求項1に記載の溶液。

【請求項 4】

該溶液に所望の張度を与えるのに有効な量の張度成分をさらに含んで成る請求項1に記載の溶液。

【請求項 5】

水性液体媒質；

該溶液に接触するコンタクトレンズを消毒するのに有効な量の抗微生物成分；

眼の組織細胞膜を保護するのに有効な量のタウリン；

該溶液に接触するコンタクトレンズを洗浄するのに有効な量の界面活性剤；

該溶液のpHを生理学的に許容される範囲に維持するのに有効な量の磷酸塩緩衝剤成分；

全溶液の約0.05%～約5.0% (w/v) の範囲の、セルロース誘導体およびそれらの混合物から成る群から選択される粘度誘発成分；

全溶液の約0.05% (w/v) 未満の量のキレート化成分；および

該溶液に所望の張度を与えるのに有効な量の張度成分

を含んで成る、コンタクトレンズケア用の多目的溶液。

【請求項 6】

抗微生物成分が、ビグアニド、ビグアニドポリマー、単量体第四級アンモニウム化合物、それらの塩およびそれらの混合物から成る群から選択される請求項5に記載の多目的溶液。 30

【請求項 7】

該抗微生物成分が、約0.1ppm～約3ppmの量で存在する請求項5に記載の多目的溶液。

【請求項 8】

該界面活性剤が、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およびそれらの混合物から選択され、約0.01%～約0.8% (w/v) の量で存在する請求項5に記載の多目的溶液。

【請求項 9】

界面活性剤が、約0.01%～約0.8% (w/v) の量で存在する請求項6に記載の多目的溶液。 40

【請求項 10】

該磷酸塩緩衝剤成分が、磷酸水素ナトリウムおよび磷酸二水素ナトリウムの組合せを包含する請求項6に記載の多目的溶液。

【請求項 11】

該磷酸塩緩衝剤成分が、約0.01%～約0.5% (w/v) の量で存在する請求項5に記載の多目的溶液。

【請求項 12】

該粘度誘発成分がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項5に記載の多目的溶液。 50

【請求項 1 3】

該張度成分が、塩化ナトリウムおよび塩化カリウムの組合せを包含し、約0.4%～約1.5% (w/v) の範囲で存在する請求項5に記載の多目的溶液。

【請求項 1 4】

キレート化成分がEDTAである請求項5に記載の多目的溶液。

【請求項 1 5】

コンタクトレンズ装用中の眼の組織細胞膜の完全性を保持する方法であって、全溶液の約0.1ppm～約100ppmの抗微生物成分、および全溶液の約0.01%～約2% (w/v) のタウリンを含んで成る等張水溶液に、コンタクトレンズを接触させることを含んで成る方法。

【請求項 1 6】

等張溶液が、粘度誘発成分、キレート化剤および張度成分から成る群から選択される成分をさらに含んで成る請求項15に記載の消毒法。

【請求項 1 7】

コンタクトレンズ装用中に眼の組織細胞膜の完全性を保持する方法であって、使用者の目の中に配置されたコンタクトレンズを、

水性液体媒質；

該溶液に接触するコンタクトレンズを消毒するのに有効な量の抗微生物成分；

眼の組織細胞膜を保護するのに有効な量のタウリン；

該溶液に接触するコンタクトレンズを洗浄するのに有効な量の界面活性剤；および

該溶液のpHを生理学的に許容される範囲に維持するのに有効な量の磷酸塩緩衝剤成分含んで成る等張水溶液に接触させることを含んでなる方法。

【請求項 1 8】

眼の組織の損傷を軽減する方法であって眼科的に中立または有益な溶液を使用者の目に投与することを含んでなり、該溶液は、眼の組織細胞膜を保護するのに有効な量のタウリンをさらに含む方法。

【請求項 1 9】

使用者の目の中に一時的に留まるように、または眼科的に中立または有益な溶液がソフトコンタクトレンズおよび気体透過性ハードレンズの少なくとも1つに取り込まれるのに十分な時間が達成されるように設計された水性液体媒質に、使用者の目を接触させる段階をさらに含む請求項18に記載の方法。

【請求項 2 0】

水性液体媒質が一時的に使用者の目の中に留まるように投与を行う請求項18に記載の方法。

【請求項 2 1】

水性液体媒質がソフトコンタクトレンズおよび気体透過性ハードレンズの少なくとも1つに取り込まれるよう投与を行う請求項18に記載の方法。

【請求項 2 2】

コンタクトレンズ装用中に眼の組織細胞膜の完全性を保持する方法であって、全溶液の約0.1ppm～約100ppmの抗微生物成分、および全溶液の約0.01%～約2% (w/v) のタウリンを含んで成る低張水溶液に、コンタクトレンズを接触させることを含んで成る方法。

【請求項 2 3】

低張溶液が、粘度誘発成分、キレート化剤および張度成分から成る群から選択される成分をさらに含んで成る請求項15に記載の消毒法。

【請求項 2 4】

コンタクトレンズ装用中に眼の組織細胞膜の完全性を保持する方法であって、使用者の目の中に配置されたコンタクトレンズを、

水性液体媒質；

該溶液に接触するコンタクトレンズを消毒するのに有効な量の抗微生物成分；

眼の組織細胞膜を保護するのに有効な量のタウリン；

該溶液に接触するコンタクトレンズを洗浄するのに有効な量の界面活性剤；および

10

20

30

40

50

該溶液のpHを生理学的に許容される範囲に維持するのに有効な量の磷酸塩緩衝剤成分含んで成る低張水溶液に接触させることを含んでなる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、コンタクトレンズケア用組成物および方法に関する。より詳細には、本発明は、コンタクトレンズの装用中に眼の組織細胞に対し細胞膜保護機能を発揮するタウリンを含むコンタクトレンズケア用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

コンタクトレンズの装用により、眼の組織および涙液膜に不都合な変化が生じる。これらの変化には、角膜乳酸アシドーシスおよび低酸素ガス透過により誘起された低酸素症の結果としての角膜の膨潤、角膜上皮組織の厚み変化、角膜上皮および内皮細胞形態の変化、上皮表面細胞剥離、充血（赤目）、角膜および結膜細胞膜の完全性の不都合な変化、並びに涙液膜の不安定化などがある。細胞膜完全性の変化は、乳酸脱水素酵素の放出、フルオレセインバリア透過性の測定または他の方法により、臨床的に測定することができる。角膜上皮細胞膜の完全性は、眼の感染を防止するために組織バリア機能を維持するために重要であると考えられている。

【0003】

コンタクトレンズの装用中の眼組織の不都合な変化は、コンタクトレンズケア溶液中の保存剤、消毒剤、清浄化剤および他の成分に眼の組織が接触することによっても生じることがある。このような接触は、溶液が適用中に眼の組織に直接接触することにより、またはケア溶液によりコンタクトレンズを処理している間にコンタクトレンズに吸着または吸収されて、後に装用中にコンタクトレンズから放出される溶液に眼の組織が接触することにより、起こることがある。

【0004】

コンタクトレンズケア溶液は、種々の機能を発揮する多成分の複雑な処方になってきている。複合した結果を伴う、コンタクトレンズおよびコンタクトレンズケア溶液の眼の組織に対する悪影響を改善する試みがなされている。眼の組織に対する悪影響を改善するためのコンタクトレンズケア溶液の成功した改良の最も良い例は、コンタクトレンズの表面に結合しないポリマー（コンタクトレンズ消毒剤、殺生物系の創出、並びに多目的コンタクトレンズ再湿潤溶液への水溶性ポリマーおよび電解質（例えば、塩化カリウム、塩化マグネシウムおよび塩化カルシウム）の配合である。しかしながら、コンタクトレンズケア溶液の組成における好ましい変化にもかかわらず、いずれの溶液も、眼の組織に対する悪影響への何らかの対策を伴わずに、眼内で完全な性能を発揮することはない。現在ある全てのコンタクトレンズケア溶液には、涙液膜、組織または細胞膜の完全性、例えば角膜上皮細胞膜の完全性に対するいくらかの妥協が残っている。

【0005】

アレルギー性結膜炎（タイプI）アレルギーの古典的症状（かゆみおよび流涙）は、ヒスタミンの影響である。無症状または有症状のコンタクトレンズ装用者の涙は、顕著なレベルのヒスタミンを含んでいると報告されているが、コンタクトレンズの装用中のヒスタミンレベルと眼の不都合な応答との間の明瞭な相関は認められていない（Aust NZ J Ophthalmol 1997 May; 25 Suppl 1: S27-9）。最近、ラットの大腸組織においてラウリン酸ナトリウム（薬剤吸収促進剤）により引き起こされた局所毒性に対するタウリンを含むアミノ酸の細胞保護作用の研究が発刊された（J Pharm Sci 2002 May; 91(3): 730-43）。この研究は、ラウリン酸ナトリウムがラットの大腸組織からのヒスタミン放出を促進するが、タウリンを含むアミノ酸は、ラウリン酸ナトリウムにより増進されたヒスタミンの放出を抑制することが見出されたことを明らかにしている。

【0006】

最近の別の研究では、リボ多糖類（LPS）-依存ラットの酸-灌注した胃における胃

10

20

30

40

50

出血糜爛に対するタウリンを含む数種のアミノ酸の保護効果が検討された (Chin J Physiol 1999 Sept 30; 42(3): 161-9)。粘膜ヒスタミン濃度を含む潰瘍誘発因子は、酸溶液により灌注した LPS ラットの胃において、顕著に増強された。タウリンは、LPS ラットにおけるこれら潰瘍誘発因子を投与量依存的に減衰させた。

【0007】

タウリンはまた、上記研究において、ラットの大腸組織におけるラウリン酸ナトリウムにより誘発される上皮電気抵抗（細胞膜の完全性の指標）の低下を顕著に抑制した。さらに最近、450 mOsm / kg 高張媒質攻撃（challenge）中の細胞生存の研究が、ヒトの角膜上皮細胞について行われた (Shioda et al, IOVS, September 2002, Vol. 43, No. 9, pp. 1916-1922)。この研究は、1 mM タウリン (0.0125 w/v%) による付加的媒質補足が細胞生存を顕著に改善することを示した。その著者は、これらの結果がタウリンの酸化防止または膜安定化効果を反映していると結論した。同研究は、本発明の教示、すなわちタウリンがコンタクトレンズの装用中に保護上の利点を与えることを開示することができ、また当業者にそのようなことを示唆することもなかった。

【0008】

タウリンは、これまでにもコンタクトレンズケア組成物に含まれていた。例えば、Kawai らの米国特許第5,302,312号は、洗浄剤クリーニング組成物の水溶性成分としてタウリンを開示している。洗浄剤クリーニング組成物は、多価アルコールと架橋アクリル酸のコポリマーからなる糊化剤も含んでいる。この組成物は、使用後にコンタクトレンズから濯ぎ落とされ、目の中に残らないように設計されている。

【0009】

Huth の米国特許第5,389,383号は、コンタクトレンズ装用中に低酸素症に関連した目の合併症を処置するための方法および組成物を開示している。同米国特許が教示する組成物および関連方法は、ヘム酸素添加酵素誘導因子、膜透過性アンチアシドーシス緩衝剤および浸透圧保護剤からなる群から選択される少なくとも2種の剤を含むことができる。同米国特許は、明示ではなく、推測で、タウリンが浸透圧保護剤である可能性を記載している。

【0010】

Kato の米国特許第5,945,121号は、グルコース、無機塩およびタウリンを含み、ドライアイの処置またはその症状を軽減するのに有用なリポソーム点眼剤を開示している。タウリンの細胞保護機能は教示されていない。

【0011】

Shinohara らの米国特許第5,998,488号は、カチオン性保存剤、シクロデキストリン、エチレンジアミン四酢酸、ホウ酸またはホウ砂、および所望によりタウリンまたは他の剤を含む抗微生物保存剤がコンタクトレンズに吸収されるのを阻止する方法を開示している。しかしながら、この米国特許は、記載された方法におけるタウリンの機能や潜在的な役割を開示していない。

【0012】

Tsuzuki らの米国特許第6,121,327号は、プロテアーゼを含まず、水性媒質中に有機窒素消毒剤および少なくとも1種のポリオール 0.01 ~ 5 w/v% を含み、さらにビス(2-ヒドロキシエチル)イミノトリス(ヒドロキシメチル)メタンを含むコンタクトレンズ消毒剤を開示している。コンタクトレンズ消毒液の pH を目に対する安全性を確実にする望ましい範囲に維持するために、少なくとも1種の緩衝剤が添加される。Tsuzuki らは、タウリンおよびその誘導体は、多くの他の化合物と共に、緩衝剤として使用できることを開示するにすぎない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

すなわち、上記の従来技術はいずれも、眼の組織に対し膜保護機能を発揮するタウリンを含むコンタクトレンズケア溶液を開示していない。コンタクトレンズケア溶液について

のこのような限界を考慮すると、コンタクトレンズの装用中に眼の組織細胞膜の完全性をより良好に保持するコンタクトレンズケア組成物を提供することは、有益なことである。

【課題を解決するための手段】

【0014】

コンタクトレンズ処理用の新規組成物が開発された。例えば多目的水溶液であってよい本発明の組成物は、タウリン、抗微生物成分、好ましくは減少した濃度の抗微生物成分を、磷酸塩緩衝剤および粘度誘発成分と共に含有して、所望の抗微生物活性、および性能有効性、および重要なことに、実質的な、好ましくは向上した、レンズ着用者／使用者快適性および許容性を与える。比較的高い濃度の抗微生物成分および／または磷酸塩緩衝系以外の緩衝系を使用し、そして／または粘度誘発成分を使用しない前記の先行技術を考慮すると、これらの組成物は、驚きであり、予想外である。

【0015】

さらに、本発明組成物に1つまたはそれ以上の他の成分を含有することは、付加的な有利な特性を組成物に与えるのに有効であり、好ましいことに、さらに優れたレンズ着用者／使用者快適性および許容性を与える。本発明組成物は、例えば、コンタクトレンズケア用の消毒、洗浄、浸漬、湿潤化、再湿潤化、リンス、保存、眼内洗浄、および状態調節組成物のような多くの用途を有し、しかも実質的なレンズ着用者／使用者快適性および許容性を与える。本発明組成物は、必然的に、使用者コンプライアンスを高め、これにより定期的かつ一貫したコンタクトレンズケアを促進し、最終的に、より良好な眼の健康をもたらすか、または増進する。

【0016】

本発明の1つの態様において、コンタクトレンズケア用の多目的溶液を提供する。そのような溶液は、タウリン；水性液体媒質；溶液に接触するコンタクトレンズを消毒するのに有効な量の抗微生物成分；溶液に接触するコンタクトレンズを洗浄するのに有効な量の界面活性剤；溶液のpHを生理学的に許容される範囲に維持するのに有効な量の磷酸塩緩衝剤成分；有効量で存在する粘度誘発成分；および、溶液に所望の張度を与えるのに有効な量の張度成分を含んで成る。

【0017】

本発明の他の態様において、コンタクトレンズケア用の多目的溶液は、コンタクトレンズの装用中に眼の組織細胞膜の完全性の損失を防止するタウリンを含有する。タウリンは、好ましくは、約0.01%または約0.5%～約1.0%または約2%の量で存在する。タウリン濃度の下限は、その有効性によって決まる。タウリン濃度の上限は、眼における溶液の感触および／または潜在的な細胞毒性によって決まる。

【0018】

抗微生物成分は、本発明の溶液に接触するコンタクトレンズを消毒するのに有効な、あるいは、コンタクトレンズ再湿潤溶液のような溶液を適切に保存するのに有効な物質であってよい。好ましくは、抗微生物成分は、ビグアニド、ビグアニドポリマー、それらの塩およびそれらの混合物から選択され、約0.1ppm～約3ppmまたは5ppm(w/v)未満で存在する。抗微生物剤の例は、単量体第四級アンモニウムまたはビグアニド化合物、例えば、クロルヘキシジングルコネート、クロルヘキシジンジアセテート、塩化ベンゼトニウム、ミリストミドプロピルジメチルアミンであるが、これらに限定されない。また、抗微生物剤は、Polyquad.RTM. (polyquaternium-1) またはポリ[オキシエチレン(ジメチルイミノ)エチレン-(ジメチルイミノ)エチレンジクロリド] (WSCPTMとしてBuckman Laboratories, Inc.によって市販) のようなポリマー第四級アンモニウム化合物であってもよい。本発明組成物において、抗微生物成分の好ましい相対的に減少した濃度は、組成物に接触するコンタクトレンズを消毒するのに極めて有効であり、それと同時に、レンズ着用者／使用者快適性および許容性を増加させることが見出された。

【0019】

コンタクトレンズを洗浄するのに有効なあらゆる好適な、好ましくは眼科的に許容される界面活性剤成分を使用しうる。界面活性剤成分は、好ましくは非イオン性であり、より

10

20

30

40

50

好ましくは、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およびそれらの混合物から選択される。

【0020】

あらゆる好適な、好ましくは眼科的に許容される粘度誘発剤または増粘剤を、本発明組成物に含有しうる。粘度誘発成分は、セルロース誘導体およびそれらの混合物から選択するのが好ましく、約0.05%または約1.5%～約3%または約5.0% (w/v) の量で存在する。いかなる特定の操作理論にも限定するものではないが、粘度誘発成分の存在は、本発明のレンズ着用者/使用者快適性および許容性を与えることを少なくとも補助し、それによって、定期的かつ一貫したコンタクトレンズケアを促進し、最終的に、より良好な眼の健康を生じるかまたは助長すると考えられる。例えばそのような粘度誘発成分を含有する本発明の成分組合せは、本明細書に開示する程度のレンズ着用者/使用者快適性および許容性を与えるのに有効である。

【0021】

あらゆる好適な、必然的に眼科的に許容される張度成分を使用してよいが、非常に有用な張度成分は、塩化ナトリウムと塩化カリウムの組合せである。

【0022】

本発明組成物は、好ましくは、有効量のキレート化成分を含有する。あらゆる好適な、好ましくは眼科的に許容されるキレート化成分を本発明組成物に含有しうるが、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)その塩およびそれらの混合物が特に好ましい。より好ましくは、本発明組成物は、キレート化成分を、約0.05% (w/v) 未満、さらに好ましくは0.02% (w/v) またはそれ以下の有効量で含有する。本発明組成物におけるそのような減少した量のキレート化成分でも、所望のキレート化および/または金属イオン封鎖作用を与えるのに充分であり、それと同時に、眼においてよりよく許容され、それによって、使用者の不快感および/または眼の刺激のリスクを減少させる。

【0023】

本明細書に記載した少なくとも1つの利点を得るために、2つまたはそれ以上の前記成分の種々の組合せを使用しうる。従って、それぞれのおよび全てのそのような組合せが本発明に含まれる。

【0024】

本発明のこれらおよび他の局面は、下記の詳細な説明、実施例および請求の範囲において明らかである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

本発明の組成物は、種々の用途を有し、例えば消毒、洗浄、浸漬、湿潤、再湿潤、リンス、保存、眼内での洗浄および状態調節組成物として使用できる。あらゆるコンタクトレンズ、例えば、一般的なハードコンタクトレンズ、気体透過性ハードコンタクトレンズ、およびソフト、親水性またはヒドロゲルコンタクトレンズを、本発明によって処理することができる。

【0026】

1つの態様において、本発明組成物は、下記のものを含んで成る：液体水性媒質；タウリン；組成物に接触するコンタクトレンズを消毒するのに有効な量の、液体水性媒質中の抗微生物成分；組成物に接触するコンタクトレンズを洗浄するのに有効な量の界面活性剤、通常非イオン性界面活性剤成分、好ましくは非イオン性界面活性剤成分；組成物のpHを生理学的に許容される範囲に維持するのに有効な量の磷酸塩緩衝剤成分；有効量の粘度誘発成分；および有効量の張度成分。本発明組成物は、好ましくは、有効量のキレート化または金属イオン封鎖成分を、より好ましくは0.05% (w/v) 未満で含有する。一般的に本発明の溶液および配合溶液に含有される、使用濃度の各成分は、眼科的に許容される。さらに、本発明溶液に含有される、使用濃度の各成分は、通常、液体水性媒質に可溶性である。

【0027】

10

20

30

40

50

溶液またはその成分は、眼の組織に適合性である場合、即ち、眼の組織に接触した際に有意なまたは過度の有害作用を生じない場合に、「眼科的に許容される」という。本発明組成物の各成分は、本発明組成物の他の成分にも適合性であるのが好ましい。本発明組成物は、実質的に眼科的に最適化されているのがより好ましい。眼科的に最適化された組成物は、成分化学の制約内で、眼の反応を最小限にするか、またはその逆に、レンズを着けた眼に眼科的利益を与える組成物である。

【0028】

現在の有用な抗微生物成分は、コンタクトレンズを汚染するような細菌または微生物との化学的または生理化学的相互作用によってそれらの抗微生物活性を引き出す化学物質を包含する。好適な抗微生物成分は、眼科用途に一般に使用される物質であり、下記のものを包含するがそれらに限定されない：眼科用途に使用される第四アンモニウム塩、例えばポリ[ジメチルイミノ-2-ブテン-1,4-ジイル]クロリド、-[4-トリス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウム]ジクロリド(化学登録番号75345-26-7、Onyx CorporationからPolyquaterniumTM 1として入手可能)、ハロゲン化ベンザルコニウム、およびビグアニド、例えば、アレキシジンの塩、アレキシジン遊離塩基、クロルヘキシジンの塩、ヘキサメチレンビグアニドおよびそれらのポリマー、およびそれらの塩、抗微生物ポリペプチド、二酸化塩素先駆物質等、およびそれらの混合物。一般に、ヘキサメチレンビグアニドポリマー(PHMB)は、ポリアミノプロピルビグアニド(PAPB)とも称され、約100,000までの分子量を有する。そのような化合物は、既知であり、Ogunbiyiらの米国特許第4759595号に開示され、それらの開示は、全体として、本明細書に参照として組み入れられる。

10

20

20

30

40

【0029】

一般に、抗微生物成分は、使用者が消毒されたレンズを水性液体媒質から取り出し、その後、レンズを直接眼に装着して、安全かつ快適に装用できるような、眼科的に許容されるまたは安全な濃度で水性液体媒質中に存在する。あるいは、抗微生物成分は、保存有効性を維持するのに十分で、眼科的に許容されるまたは安全な濃度で、水性液体媒質中に存在する。本発明に有用な抗微生物成分は、好ましくは約0.00001%～約2% (w/v)、より好ましくは約0.00005%～約0.01% (w/v)の濃度で液体水性媒質に存在する。

【0030】

本発明に使用するのに好適な抗微生物成分は、二酸化塩素先駆物質を包含する。二酸化塩素先駆物質の特定の例は、安定化二酸化塩素(SCD)、金属亜塩素酸塩、例えば、アルカリ金属およびアルカリ土類金属亜塩素酸塩等、およびそれらの混合物である。工業銘柄亜塩素酸ナトリウムは、極めて有用な二酸化塩素先駆物質である。二酸化塩素含有錯体、例えば、二酸化塩素と炭酸塩との錯体、二酸化塩素と重炭酸塩との錯体およびそれらの混合物も、二酸化塩素先駆物質に包含される。多くの二酸化塩素先駆物質、例えばSCDおよび二酸化塩素錯体の、正確な化学組成は充分に解明されていない。特定の二酸化塩素先駆物質の製造会社または製造は、McNicholasの米国特許第3278447号に開示されている(該特許は全体として本明細書に参照として組み入れられる)。有用なSCD製品の特定の例は、Rio Linda Chemical Company, Inc.によってDura KlorTMとして市販されている製品、およびInternational Dioxide, Inc.によってAnthium DioxideTMとして市販されている製品を包含する。

【0031】

二酸化塩素先駆物質が本発明組成物に含有される場合、通常、コンタクトレンズを消毒するのに有効な量で存在する。そのような有効な保存または消毒濃度は、通常、本発明組成物の約0.002～約0.06% (w/v)である。そのような二酸化塩素先駆物質は、他の抗微生物成分、例えば、ビグアニド、ビグアニドポリマー、それらの塩およびそれらの混合物と組み合わせて使用しうる。

【0032】

二酸化塩素先駆物質が抗微生物成分として使用される場合、組成物は、通常、少なくとも約200m0smol/kgの重量オスモル濃度を有し、生理学的に許容される範囲のpH、例えば約6～約10を維持するように緩衝される。

50

【0033】

1つの態様において、抗微生物成分は非酸化性である。本発明組成物における、例えば約0.1ppm～約3ppmまたは5ppm(w/v)未満の、減少した量の非酸化性抗微生物成分は、コンタクトレンズを消毒するのに有効であり、眼の不快感および/または刺激を生じるような抗微生物成分のリスクを減少させることが見出された。そのような減少した濃度の抗微生物成分は、抗微生物成分を、ビグアニド、ビグアニドポリマー、それらの塩およびそれらの混合物から選択した場合に極めて有効である。

【0034】

コンタクトレンズを本発明組成物によって消毒する場合、レンズを消毒するのに有効な量の抗微生物成分が使用される。そのような有効量の抗微生物成分は、通常、コンタクトレンズにおける微生物負荷または量を、3時間に1対数オーダーで減少させる。より好ましくは、有効量の消毒剤は、微生物量を1時間に1対数オーダーで減少させる。

【0035】

磷酸塩緩衝剤成分は、組成物または溶液のpHを所望の範囲、例えば、生理学的に許容される約6～約9に維持するのに有効な量で存在する。特に、溶液は約6～約8のpHを有する。磷酸塩緩衝剤成分は、1つまたはそれ以上の磷酸塩緩衝剤、例えば、一塩基磷酸塩、二塩基磷酸塩等の組合せを含む。特に有用な磷酸塩緩衝剤は、アルカリおよび/またはアルカリ土類金属の磷酸塩から選択される緩衝剤である。好適な磷酸塩緩衝剤の例は、1つまたはそれ以上の二塩基磷酸ナトリウム(Na_2HPO_4)、一塩基磷酸ナトリウム(NaH_2PO_4)および一塩基磷酸カリウム(KH_2PO_4)である。本発明の緩衝剤成分は、磷酸イオンとして計算して約0.01%または約0.02%～約0.5% (w/g)の量で使用されることが多い。

【0036】

本発明組成物は、通常、有効量の1つまたはそれ以上の付加的成分、例えば、洗浄剤または界面活性剤成分；粘度誘発または増粘成分；キレート化または金属イオン封鎖成分；張度成分等；およびそれらの混合物をさらに含んで成る。付加的成分は、コンタクトレンズケア組成物に有効であることが知られている物質から選択され、所望の作用または利益を与えるのに有効な量で含有される。付加的成分を含有する場合、それは、通常、一般的な使用および保存条件において、組成物の他の成分に適合性である。例えば、前記の付加的成分は、本明細書に記載した抗微生物成分および緩衝剤成分の存在下に実質的に安定であるのが好ましい。

【0037】

界面活性剤成分は、通常、洗浄に有効な量、即ち、界面活性剤含有溶液に接触するコンタクトレンズから断片または付着物を除去するのを少なくとも促進する量、好ましくは除去するのに有効な量、で存在する。例示的界面活性剤成分は、非イオン性界面活性剤、例えば、ポリソルベート(ポリソルベート20、TweeTMn 20)、4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノール/ポリ(オキシエチレン)ポリマー(例えば、TyloxapolTMとして市販されているポリマー)、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、脂肪酸のグリコールエステル等、およびそれらの混合物を包含するがそれらに限定されない。

【0038】

界面活性剤成分は、一般的に非イオン性であり、通常、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およびそれらの混合物から選択される。そのような界面活性剤成分は、BASF CorporationからPluronicTMとして商業的に入手できる。そのようなブロックコポリマーは一般に、第一級ヒドロキシル基を末端とするポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレン縮合ポリマーとして記載することができる。それらは、プロピレングリコールまたはグリセリンの2個のヒドロキシル基へのプロピレンオキシドの制御付加によって、所望分子量の疎水性物質を先ず形成することによって合成しうる。合成の第二段階において、エチレンオキシドを付加して、この疎水性物質を親水基の間に挟む。

【0039】

10

20

30

40

50

本発明のより好ましい態様によると、約2500～13,000ダルトンの分子量を有するそのようなブロックコポリマーが好適であり、約6000～約12,000ダルトンの分子量がより好ましい。満足できる界面活性剤の特定の例は、下記のものである：ポロキサマー108、ポロキサマー188、ポロキサマー237、ポロキサマー238、ポロキサマー288およびポロキサマー407。特に良い結果がポロキサマー237を使用して得られる。

【0040】

界面活性剤成分が存在する場合に、その量は、多くの要因、例えば、使用される特定の界面活性剤、組成物中の他の成分等に依存して、広範囲に変化する。多くの場合、界面活性の量は、約0.005%または約0.01%～約0.1%または約0.5%または約1.0% (w/v) である。

10

【0041】

本発明溶液に使用される粘度誘発成分は、好ましくは、低いまたは減少した濃度で有効であり、本発明溶液の他の成分に適合性であり、非イオン性である。そのような粘度誘発成分は、界面活性剤成分の洗浄および湿潤活性を強化および/または延長し、そして/またはレンズ表面を状態調節してレンズをより親水性(より低い親油性)にし、そして/または眼における粘滑剤として作用する。溶液粘度を増加させることによって、レンズに皮膜を生じ、その皮膜は、処理されたコンタクトレンズの快適な着用を助長しうる。粘度誘発剤は、挿入時の眼の表面における衝撃を和らげる作用もし、眼の刺激を軽減する作用もする。

【0042】

好適な粘度誘発成分は、水溶性天然ゴム、セルロース誘導ポリマー等を包含するがそれらに限定されない。有用な天然ゴムは、グーゴム、トラガカントゴム等を包含する。有用なセルロース誘導粘度誘発成分は、セルロース誘導ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、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、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等を包含する。より好ましくは、粘度誘発剤は、セルロース誘導体(ポリマー)およびそれらの混合物から選択される。極めて有用な粘度誘発成分は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)である。

20

【0043】

粘度誘発成分は、好ましくはUSP試験法No.911 (USP 23, 1995) によって測定して、25において、好ましくは約1.5～約30、または約750cpsもの高さに、溶液の粘度を増加させるのに有効な量で使用される。この範囲の粘度増加を得るために、約0.01%～約5% (w/v) の量の粘度誘発成分を使用するのが好ましく、約0.05%～約0.5%の量がより好ましい。

30

【0044】

キレート化または金属イオン封鎖成分は、抗微生物成分の有効性を増加させ、そして/または金属イオンと錯体を形成してより有効なコンタクトレンズ洗浄を与えるのに有効な量で、含有させるのが好ましい。

【0045】

種々の有機酸、アミン、または酸基およびアミン官能基を含有する化合物が、本発明組成物におけるキレート化成分として作用しうる。例えば、ニトリロ三酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸、ヒドロキシエチルエチレン-ジアミン三酢酸、1,2-ジアミノシクロヘキサン四酢酸、ヒドロキシエチルアミノ二酢酸、エチレンジアミン-四酢酸およびその塩、ポリ磷酸塩、クエン酸およびその塩、酒石酸およびその塩等、およびそれらの混合物が、キレート化成分として有用である。エチレンジアミン四酢酸(EDTA)およびそのアルカリ金属塩が好ましく、ニナトリウムエデト酸塩としても既知のEDTAのニナトリウム塩が特に好ましい。

40

【0046】

キレート化成分は、例えば溶液の約0.01%～約1% (w/v) の範囲の、有効量で存在するのが好ましい。

【0047】

50

極めて有用な態様において、特に、キレート化成分がEDTA、その塩およびそれらの混合物である場合、減少した量、例えば、約0.05% (w/v) 未満、または約0.02% (w/v) またはそれ以下の量が使用される。キレート化成分のそのような減少した量は、本発明組成物において有効であり、それと同時に、減少した不快感および/または眼の刺激を与えることが見出された

【0048】

使用される液体水性媒質は、処理されるレンズ、または処理したレンズの着用者に、実質的な有害作用を有さないように選択される。液体媒質は、本発明組成物によるレンズの1つまたはそれ以上の処理を可能にし、さらには促進するように構成される。液体水性媒質は、少なくとも約200m0smol/kgから約300または約350m0smol/kgの範囲の重量オスモル濃度を有するのが好都合である。液体水性媒質は、実質的に等張性または高張性（例えば、僅かに高張性）および/または眼科的に許容されるのがより好ましい。

【0049】

液体水性媒質は、有効量の張度成分を含有して、所望の張度を有する液体媒質を与えるのが好ましい。そのような張度成分が、液体水性媒質に存在してよく、そして/または液体水性媒質に導入してよい。使用しうる好適な張度調節成分は、コンタクトレンズケア製剤に一般に使用される成分、例えば、種々の無機塩である。塩化ナトリウムおよび/または塩化カリウム等は極めて有用な張度成分である。含有される張度成分の量は、溶液に所望の程度の張度を与えるのに有効な量である。そのような量は、例えば、約0.1%～約1.5% (w/v) である。塩化ナトリウムおよび塩化カリウムの組合せを使用する場合、塩化ナトリウム/塩化カリウム重量比は、約2.5～約6または約8であるのが好ましい。

【0050】

本発明において有用なタウリンの量は、例えば角膜上皮細胞からの涙液LDH（乳酸脱水素酵素）放出のような目的とする臨床治療方法、若しくはフルオレセインまたはローズベンガル染色のような角膜細胞膜の完全性を評価するためのフルオレセインバリア透過性測定または他の方法により、決定され得る。眼の細胞膜の完全性を評価するさらに別の方法は、上皮細胞領域を測定する共焦点顕微鏡検査の使用である。応答因子として涙液LDHを使用することに代えて、タウリンの有益な効果を示すために、涙液中の他の炎症メディエータを測定することもできる。タウリンの有効量は、主観的臨床方法、例えば搔痒（かゆみ）、涙液分泌および快適さにより決定することもできる。本発明において有用なタウリンの量は、一般に、約0.01～約2.0w/v%である。好ましい量は、0.05～1.00w/v%である。

【0051】

本明細書に開示する組成物を使用してコンタクトレンズを処理する方法は、本発明の範囲に含まれる。そのような方法は、コンタクトレンズに所望の処理を与えるのに有効な条件において、コンタクトレンズをそのような組成物に接触させることを含んで成る。

【0052】

接触温度は、好ましくは約0～約100、より好ましくは約10～約60であり、さらに好ましくは約15～約30である。周囲温度またはほぼ周囲温度での接触が極めて好都合であり有効である。大気圧またはほぼ大気圧において接触させるのが好ましい。接触は、約5分間または約1時間～約12時間またはそれ以上で行なうのが好ましい。

【0053】

コンタクトレンズを液体水性媒質に浸漬することによって、コンタクトレンズを液体水性媒質に接触させることができる。接触の少なくとも一部の時間において、例えば、液体水性媒質およびコンタクトレンズを含有するバイアルを振とうすることによって、コンタクトレンズを含有する液体媒質を攪拌して、レンズからの付着物の除去を少なくとも促進することができる。そのような接触工程の後に、コンタクトレンズを手でこすって、レンズから付着物をさらに除去しうる。洗浄法は、使用者の眼にレンズを戻す前に、レンズを灌いで液体水性媒質を実質的に除去することも含みうる。

【実施例】

10

20

30

40

50

【0054】

下記の非限定的実施例は、本発明を例示するものである。

【0055】

実施例1

表1の製剤C1、C2およびC3を、90日間のコンタクトレンズ装用試験において、臨床的に評価した。Opti-freeTM ExpressTM多目的溶液を、本試験における第4の溶液として使用した。(Opti-freeTM ExpressTMは、以下では「0-F」と記載する。)

Opti-freeTM ExpressTMは、異なる抗微生物剤およびC1～C3のいずれにも含まれない他の賦形剤を含み、タウリンは含んでいない。臨床試験の4つの被検グループ(各溶液に1グループ)それぞれには約70人の被検者が含まれていた。

10

20

30

40

【0056】

【表1】

臨床評価のための製剤

製 剤

成分(全てv/w%濃度)	9450X	9451X	945X
	通常PHMB	通常PHMB	通常PHMB
	グリコール	グリコール+タウリン	グリコール+タウリン
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	C1	C2	C3
2塩基性リン酸ナトリウム7水和物	0.15	0.15	0.15
1塩基性リン酸ナトリウム1水和物	0.12	0.12	0.12
塩化ナトリウム	0.01	0.01	0.01
塩化カリウム	0.55	0.55	0.55
Pluronic F87	0.55	0.55	0.55
プロピレンジコール	0.14	0.14	0.14
EDTA	0.05	0.05	0.05
PHMB	0.0001(1.0ppm)	0.0001(1.0ppm)	0.00014(1.4ppm)
pH	7.41	7.39	7.41
オスモル濃度(mOsm/kg)	283	288	287

【0057】

灼熱感/刺痛感、視野のかすみ、ドライアイ感、異常な目の分泌、増大したレンズ知覚、赤目または光敏感性については、グループ間に顕著な差は無かった。過剰な涙液分泌については、C1対C2($p = 0.001$)、C1対C3($p = 0.001$)およびC1対0-F($p = 0.001$)について、顕著な差があった。かゆみについては、C1対C3($p = 0.049$)およびC1対0-F($p = 0.049$)について、顕著な差があった。上記の全ての比較において、生じた涙液分泌およびかゆみに基づいて、試験したグループではC1の好ましさが最も低かった。

表2に、4つの被検グループでのかゆみの発生率をまとめて示す。

【0058】

【表2】

	溶液C1	溶液C2	溶液C3	0-F
かゆみ症状				
中程度又は激しい、90日目	4.8%	0%	0%	1.2%
中程度又は激しい、全期間	7.2%	0%	0%	1.2%
軽い、90日目	1.2%	3.6%	1.2%	0.0%
軽い、全期間	4.8%	8.4%	4.8%	1.2%

【0059】

10

ほぼ同等の溶液の注意深くコントロールされたC1～C3シリーズにおいて、溶液C2およびC3にタウリンを配合したことにより、タウリンを含まないC1溶液において観察された中程度または激しいかゆみをなくすことができるという顕著な効果が得られたことが分かる。また、かゆみは、試験開始時（ベースライン）、並びに7日後、30日後および60日後にも観察した。溶液C1のみが、7日目および30日目に中程度または激しいかゆみを生じた。C1群では、ベースラインを除き全ての時点で過剰な涙液分泌がみられた。そのような過剰な涙液分泌は、C2およびC3ではみられなかった。

【0060】

実施例2～3

以下に、本発明のコンタクトレンズ用多目的溶液の例を示すが、本発明がこれらに限定されるものではない。

【表3】

	実施例2	実施例3
成分	%w/v	%w/v
PHMB (ppm)	1.1	1.1
EDTA	0.01	0.01
HPMC	0.15	0.15
フロピリンクリコール	0.5	0.5
NaCl	0.55	0.55
KCl	0.14	0.14
2塩基性リン酸ナトリウム水和物	0.12	0.12
1塩基性リン酸ナトリウム水和物	0.01	0.01
Pluronic F87	0.05	0.05
タウリン	0.05	0.20
水酸化ナトリウム又はHClによるpH調節	7.4	7.4
精製水	100迄	100迄

【0061】

40

実施例2および3の溶液を、例えばコンタクトレンズの洗浄に使用することができる。本発明のこの態様では、この溶液約3mlを、脂質油性沈積物が付着した親水性またはソフトコンタクトレンズを含むレンズ容器に導入する。この溶液中に、コンタクトレンズを室温で少なくとも約4日間保持する。この処理は、コンタクトレンズを消毒するのに有効である。加えて、レンズ上にすでに存在していた沈積物の実質的部分が除去されることが分かる。このことは、上記溶液が実質的な受動的コンタクトレンズ洗浄能力を有していることを示す。受動的洗浄とは、機械的または酵素的に強化しなくとも、コンタクトレンズの浸漬中に生じる洗浄を意味する。

【0062】

上記の期間の後、レンズを溶液から取り出し、使用者の目にレンズをはめて、安全かつ

50

快適に装用できる。あるいは、レンズを溶液から取り出した後、同じ溶液の別の部分でリヌスし、リヌスしたレンズを使用者の目にレンズをはめても、安全かつ快適に装用できる。

【0063】

実施例4～7

下記実施例の溶液をコンタクトレンズ再湿潤剤として使用することができる。

【表4】

成分	実施例4 %w/v	実施例5 %w/v	実施例6 %w/v	実施例7 %w/v
ホウ酸	0.6	0.6	0.6	0.6
ホウ酸ナトリウム10H ₂ O	0.035	0.035	0.035	0.035
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0.006	0.006	0.006	0.006
MgCl ₂ ·6H ₂ O	0.006	0.006	0.006	0.006
KCl	0.14	0.14	0.14	0.14
NaCl	0.25	0.25		
グリセリン			1	1
HPMC		0.1	0.1	
PHMB (ppm)	0.6	0.6	0.6	0.6
タウリン	0.05	0.20	0.50	0.05
pH	7.25	7.25	7.25	7.25
精製水	100迄	100迄	100迄	100迄

【0064】

実施例4～7の溶液は、例えば、コンタクトレンズを湿潤または再湿潤するのに使用することができる。親水性コンタクトレンズはすぐに装用できる。そのような装用を容易にするために、レンズ装用者の目にレンズをはめる直前に、実施例4～7の溶液の1種の1滴又は2滴をレンズの上に落とす。このレンズの装用は、快適かつ安全である。

【0065】

あるいは、コンタクトレンズを装用しているレンズ使用者は、実施例4～7の溶液の1種の1滴又は2滴を、レンズを装用している目に適用することができる。この効果は、レンズの再湿潤であり、快適かつ安全なレンズの装用を可能にする。

【0066】

種々の特定実施例および態様に関して本発明を説明したが、本発明はそれらに限定されるものではなく、請求の範囲内の変更を加えて実施しうるものと理解される。

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/41279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C11D3/00 C11D3/34 C11D3/06

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 C11D A61L

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^o	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/087326 A (ALLERGAN INC) 7 November 2002 (2002-11-07) claims example 8 page 8, line 23 -page 30, line 18 -----	1-24
X	US 5 998 488 A (SHINOHARA TAKASHI ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) cited in the application claims column - column 2, line 12 -column 3, line 62 -----	15,16, 18-23

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)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 13 May 2004	Date of mailing of the international search report 21/05/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 581B Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Neyls, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/41279

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 02087326	A	07-11-2002	US	2003068250 A1		10-04-2003
			CA	2446491 A1		07-11-2002
			EP	1383377 A1		28-01-2004
			WO	02087326 A1		07-11-2002
US 5998488	A	07-12-1999	JP	3297969 B2		02-07-2002
			JP	8175974 A		09-07-1996

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,HU,IE,IT,LU,MC,NL,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,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 スタン・バス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92705 サンタ・アナ, イースト セント アンドリュ
ー プレイス 1700 番、アドバンスト メディカル オプティクス, インコーポレーテッド内

F ターム(参考) 2H006 DA08 DA09

4C058 AA09 BB07 JJ08

4C206 AA01 AA02 JA08 MA01 MA04 MA37 MA78 NA14 ZA33