

(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2004-509925

(P2004-509925A)

(43) 公表日 平成16年4月2日(2004.4.2)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 33/40	A 6 1 K 33/40	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/327	A 6 1 K 31/327	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/24	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 34 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-530106 (P2002-530106)	(71) 出願人	597011463 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ ユトラーセ 35
(86) (22) 出願日	平成13年9月26日 (2001.9.26)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(85) 翻訳文提出日	平成15年3月27日 (2003.3.27)	(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/011177	(74) 代理人	100113653 弁理士 東田 幸四郎
(87) 国際公開番号	W02002/026277	(72) 発明者	シャオ, フー・パオ・マーク アメリカ合衆国、ジョージア 30243 、ローレンスビル、パインハースト・ハン ト 1361
(87) 国際公開日	平成14年4月4日 (2002.4.4)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	60/236, 251		
(32) 優先日	平成12年9月28日 (2000.9.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 安定化過酸化水素溶液

(57) 【要約】

保存剤として低濃度の過酸化水素を含有する安定化水溶液が提供される。そのような溶液は、キレート安定剤としてある種の生体適合性有機リン化合物を使用することにより、 $pH > 8$ で有効に安定化される。これらの眼科的に許容しうる組成物は、特に眼用薬剤を使用した、あるいは使用しないアイケア溶液用の緩衝食塩水中で有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

保存水溶液であって、

(a) 約 2 ppm ~ 1000 ppm の量の過酸化水素を供給するのに十分な量の過酸化水素源、および

(b) 生じた過酸化水素を安定化するのに十分な量の 1 種以上の過酸化水素安定剤を含み、かつ

(c) 前記水溶液が約 8.0 と 10.5 の間の pH を有する

保存水溶液。

【請求項 2】

前記水溶液が、8.0 と 9.5 の間の pH を有する、請求項 1 記載の保存水溶液。

【請求項 3】

過酸化水素が、2 ppm ~ 100 ppm の微量で供給される、請求項 1 または 2 記載の保存水溶液。

【請求項 4】

前記過酸化水素源が、過酸化水素、過ホウ酸ナトリウム、過酸化ナトリウム、または過酸化尿素からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の保存水溶液。

【請求項 5】

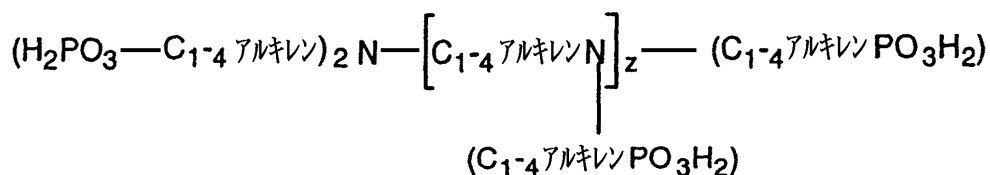
前記過酸化水素源が、過ホウ酸ナトリウムである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の保存水溶液。

【請求項 6】

過酸化水素安定剤が、

(a) 式：

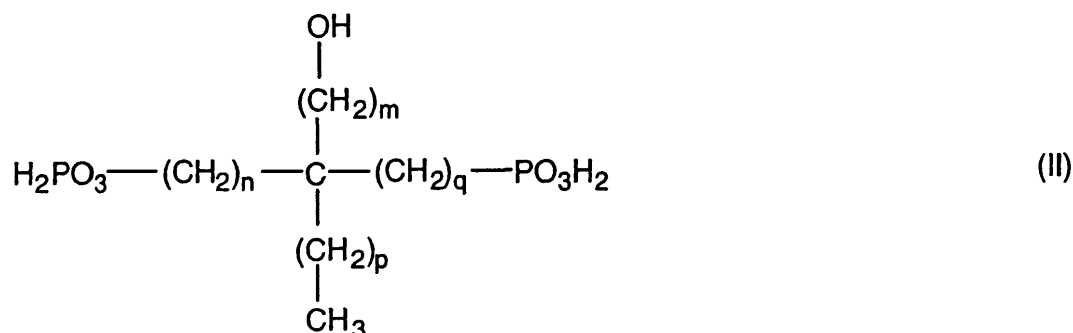
【化 1】



(式中、z は 0 ~ 3 の整数である) で示される化合物およびそれらの水溶性塩、並びに

(b) 式：

【化 2】



(式中、n、m、p、および q は、各々独立して、0 ~ 4 である) で示される化合物およびそれらの水溶性塩からなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の保存水溶液。

【請求項 7】

式 I において、z が 2 であり、C₁₋₄ アルキレンの各々が C₁ または C₂ であり、かつ式 II において、n、m、p、および q の各々が 0 または 1 である、請求項 6 記載の保存水溶液。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

前記過酸化水素源が、過酸化水素、過ホウ酸ナトリウム、過酸化ナトリウム、または過酸化尿素からなる群から選択され、かつ前記過酸化水素安定剤が、ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)もしくは1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、またはそれらの水溶性塩である、請求項1~3のいずれか1項に記載の保存水溶液。

【請求項 9】

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)またはその水溶性塩の量が、0.002重量%~0.03重量%であり、かつ1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸またはその水溶性塩の前記有効量が、0.005重量%~0.2重量%である、請求項8記載の保存水溶液。

10

【請求項 10】

前記過酸化水素源が、過ホウ酸ナトリウムであり、かつ過酸化水素安定剤が、ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)である、請求項9記載の保存眼用配合物。

【請求項 11】

(a) 過酸化水素と適合する、有効量の眼用薬剤、
 (b) 2 ppm~1000 ppmの量の過酸化水素を供給するのに十分な量の過酸化水素源、および
 (c) 過酸化水素を安定化するのに十分な量の1種以上の過酸化水素安定剤、
 を含み、
 約8.0と10.5の間のpHを有する、保存眼用薬配合物。

20

【請求項 12】

前記pHが、8.0と9.5の間である、請求項11記載の保存眼用薬配合物。

【請求項 13】

過酸化水素が、2 ppm~100 ppmの量で供給される、請求項11または12記載の保存眼用薬配合物。

【請求項 14】

前記過酸化水素源が、過酸化水素、過ホウ酸ナトリウム、過酸化ナトリウム、または過酸化尿素からなる群から選択され、かつ前記過酸化水素安定剤が、ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)もしくは1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、またはそれらの水溶性塩である、請求項11~13のいずれか1項に記載の保存眼用薬配合物。

30

【請求項 15】

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)またはその水溶性塩の前記有効量が、0.002重量%~0.03重量%であり、かつ1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸またはその水溶性塩の前記有効量が、0.005重量%~0.2重量%である、請求項14記載の保存眼用薬配合物。

【請求項 16】

前記過酸化水素源が、過ホウ酸ナトリウムであり、かつ前記過酸化水素安定剤が、ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)である、請求項1~15のいずれか1項に記載の保存眼用薬配合物。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、微量の過酸化水素を含有する安定化水溶液に関する。より具体的には、本発明は、高pHにおけるそのような溶液の安定剤としてある種の有機リン化合物を使用することに関する。これらの生体適合性組成物は、特に、アイケア溶液用の緩衝食塩水中で有用である。

【0002】

コンタクトレンズは、埃、タンパク質様物資、および微生物を蓄積し、これらすべては、レンズ上に蓄積されたままにすると、眼の健康に影響を及ぼしうる。したがって、レンズは定期的に、好ましくは毎日、洗浄し、殺菌する必要がある。過酸化水素はコンタクトレ

50

ンズ用の安全で有効な殺菌剤と認識されており、過酸化水素を含有するコンタクトレンズ殺菌溶液は周知である。

【0003】

しかしながら、希薄な過酸化水素溶液を使用することの一つの欠点は、安定剤を使用しないと、あるいは安定剤との組み合わせを使用しないと、特性上、過酸化水素溶液が比較的短時間で分解することである。そのような希薄な過酸化水素溶液が分解する実際の速度は、勿論、pHや、これを分解するように触媒的に作用する銅やクロムのような種々の金属不純物が微量存在すること等の因子に依存する。また、温和な加温下で、そのような希薄な過酸化水素水溶液の分解速度は、大きく加速される。PCT特許WO98/04496には、コンタクトレンズ殺菌用の過酸化水素の安定化緩衝溶液が開示されており、その溶液はある種のホスホン酸およびその誘導体を用いることにより約5.0~6.5のpH範囲に保たれている。また、英国特許第1,500,707号においては、ホスフェート(ピロホスフェート)安定剤200~2000ppmと共にpH4.5で過酸化水素を用いるコンタクトレンズ滅菌溶液が開示されている。しかしながら、生理学的に許容しうる溶液用では、pHを約7~8に上昇させる必要があるため、殺菌は眼内環境と一致するpHでは行えない。

10

【0004】

米国特許第5,725,887号においては、種々のホスホン酸安定剤の存在下で低過酸化水素濃度を有する眼用液用の保存剤が開示されている。しかしながら、これらの組成物の安定化効果には、これらの溶液が8.0より低いpH、より好ましくは約6.5~7.5の間のpHに保たれることが必要とされる。

20

【0005】

したがって、眼用適合性のために求められる、より高いpHで安定性が向上した、保存コンタクトレンズケア溶液に対するニーズおよび、そのような安定化溶液が過酸化水素または過酸化水素を発生するペルオキシ化合物を微量しか含有しないことへのニーズが存在する。そのような系の全ての成分は、眼用液に一般的な他の成分および種々の眼用薬剤と適合する必要があることを認識する必要がある。

【0006】

本発明の一つの目的は、低レベルの過酸化水素を含有するコンタクトレンズケア溶液を安定化する方法を提供することである。そのような溶液は、眼に適合しない物質を含んではならず、またそのような溶液は8より大きいpHで安定であるべきである。本発明の他の目的は、過酸化水素および眼に適合性の成分を含有する眼用液の貯蔵寿命を増大する方法を提供することである。本発明の更に他の目的は、安定で、8より大きいpHで使用しうる保存眼用薬配合物を提供することである。本発明において、これらの目的は、そのような溶液中に存在する低レベルの過酸化水素の分解速度を減少させる、ある種の眼に適合性の安定剤の使用を通して実現される。

30

【0007】

本発明の眼用液において微量の過酸化水素を使用することの他の利点は、低濃度の過酸化水素は、とくに濃度が100ppmより低い場合、眼と接触すると分解されることである。例えば、眼の組織に存在する酵素は、過酸化水素の水と酸素への分解を引き起こす。その結果、使用に当たって、溶液は保存剤を含まないものとなり、副作用を大きく軽減する。そこで、無害な化合物への分解が不可能であるというような、他の保存剤に付随する問題はなくなる。

40

【0008】

本発明の一つの態様は、眼用液の保存剤として、微量の過酸化水素または過酸化水素源を使用することと、キレート安定剤を添加して約pH8より上でその溶液を安定化することに関する。本発明の驚くべき点は、約9.5と高いpHを有するある眼用液が、眼に快適であることが臨床的に認められたことである。このことは、有意に8より大きいpHにおいて微量の過酸化水素で保存された安定化眼用液が人間の眼での使用に好適であることを示している。更に、これらの溶液の高pHは、炭酸水素ナトリウムのような酸感受性の成

50

分をその中に包含することを可能にする。そのような成分を包含することは、従来技術の低 pH 溶液中では不可能である。

【0009】

過酸化水素安定剤、特にジエチレントリアミンペンタ（メチレンホスホン酸）または 1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸で安定化された微量のペルオキシ化合物は、薬物、眼洗浄液、または眼の環境で使用するよう設計された有効成分を含有する他の溶液の保存剤として利用しうる。本発明の保存剤は、眼の環境で利用しうる。更に、本発明の保存剤は、その溶液中の有効成分が微量の過酸化水素と適合する限り、どのような眼用液においても利用しうる。また、本質的に、水中で加水分解されて過酸化水素を生成する限り、どのようなペルオキシ化合物であっても利用しうる。有効量の生成過酸化水素を供給する、そのような過酸化水素源の例として、過ホウ酸ナトリウム十水和物、過酸化ナトリウム、および過酸化尿素が挙げられる。有機ペルオキシ化合物である過酢酸は、この系を利用して安定化できないことが見いだされた。約 2 ppm ~ 約 1000 ppm の過酸化水素濃度が本発明において有用である。したがって、約 2 ppm ~ 約 1000 ppm の過酸化水素を発生するペルオキシ化合物が本発明において有用である。より好ましくは、過酸化水素の濃度は、約 10 ppm ~ 約 1000 ppm である。

10

【0010】

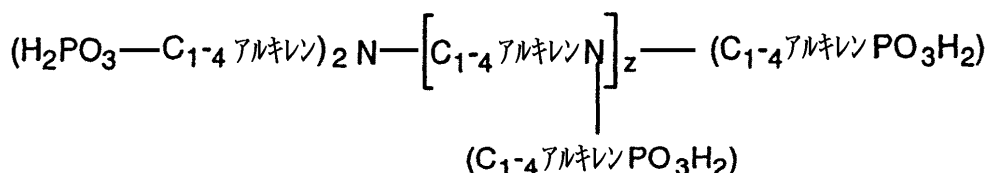
本発明において用いるペルオキシ安定剤は、ホスホネート、ホスフェート、スタネート等を含むいかなる公知のペルオキシ化合物の安定剤であってもよい。しかしながら、ホスホン酸の生理学的に適合しうる水溶性塩が好ましい。この好ましい群に含まれるものとしては以下のものが挙げられる。

20

【0011】

(a) 式：

【化3】



30

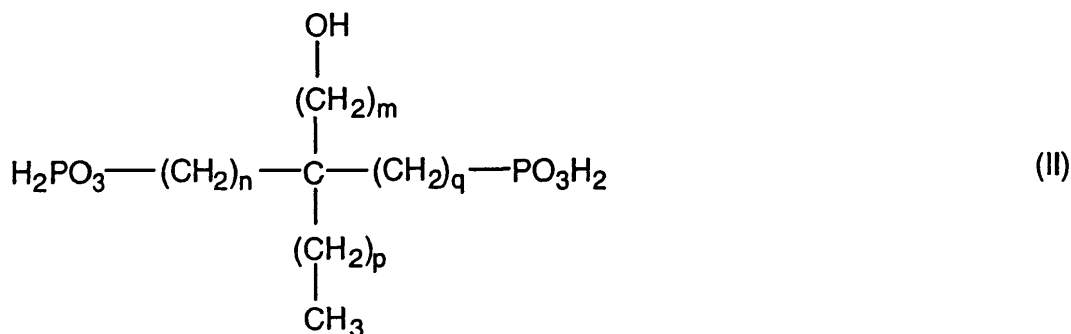
【0012】

で示される化合物（式中、z は 0 ~ 3 の整数である）およびその水溶性塩、並びに

【0013】

(b) 式：

【化4】



40

【0014】

（式中、n、m、p、およびqの各々は独立に、0 ~ 4である）

で示される化合物およびそれらの水溶性塩である。式 I において z が 2 である化合物、および C₁₋₄ アルキレン基がそれぞれ C₁ または C₂ である化合物が極めて好ましい。式 I においては、Solutia, Inc. (元 Monsanto) から Dequest

50

(商標) 2060の商品名で市販されているジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)および生理学的に適合しうるその水溶性塩が最も好ましい。式I Iにおいては、Solutia, Inc. (元Monsanto)からDequest(商標) 2010の商品名で市販されている、n、m、pおよびqがそれぞれ0または1、最も好ましくは0である化合物または生理学的に適合しうるその水溶性塩が極めて好ましい。

【0015】

式IおよびI Iの化合物の生理学的に適合しうる塩としては、例えば、アルカリ金属、例えばナトリウム、カリウム、アルカリ土類金属、例えばカルシウム、アンモニウム、およびアミンカチオンをはじめとする通常の薬学的に許容しうるカチオン成分との水溶性の塩が挙げられる。好適なアミン塩としては、例えば、モノ-、ジ-およびトリ-低級アルキルアミン、例えばメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、プロピルアミンなど；およびモノ-、ジ-およびトリ-低級ヒドロキシアルキルアミン、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、グルカミン、2-ヒドロキシプロピルアミンなどが挙げられる。ここで、アルキル基における「低級」とは、6個以下、好ましくは4個以下の炭素原子を有するアルキル基を意味するものである。本発明によれば、所望ならば、更なる従来の安定剤を、式IまたはI Iの化合物あるいはこれらの組み合わせと共に用いてもよい。好適な従来の安定剤としては、アルカリ金属またはアンモニウムスタネート、例えばナトリウムスタネートのような水溶性スタネートを、単独または水溶性ホスフェート、ポリホスフェートまたはエタホスフェート塩、例えばそのアルカリ金属もしくはアンモニウム塩、あるいは、アミノポリカルボン酸キレート剤、例えばエチレンジアミンテトラ酢酸、ニトリロトリ酢酸、あるいはその水溶性塩、例えばアルカリ金属もしくはアンモニウム塩、特にナトリウム塩あるいはこれらの混合物と組み合わせて用いたものが挙げられる。

10

20

30

【0016】

本発明において用いることのできる更に他のペルオキシ安定剤としては、グリセリン、約2,000~約150,000(水溶性である限り)の範囲の分子量を有し、少なくとも70%が加水分解されているポリビニルアルコール、プロピレングリコール、約2,000~約100,000の分子量を有するポリアクリル酸、ジエチレングリコールおよびナトリウムヘキサメタホスフェートナトリウムポリホスフェート(FMCからHexaphos(商標)の商品名で市販されているもの)から選択されるペルオキシ安定剤が挙げられる。

40

50

【0017】

上記の安定剤は、本発明を適用できる上述のほとんど全てのシチュエーションにおいて用いることができる。しかしながら、溶液がヒドロゲルソフトコンタクトレンズと接触する場合には、スタネート系の安定剤はレンズ材料に「曇り」を生じさせる傾向があるので避けるべきである。式Iまたはそれらの塩の安定剤の濃度は、組成物の約0.006~約0.02重量%、最も好ましくは約0.006~約0.0120重量%の量で、安定化組成物中に存在することが好ましい。また、式I Iの安定剤は、溶液100gあたり、少なくとも約0.024ミリモル(50ppm)、好ましくは0.039ミリモル(80ppm)~約0.34ミリモル(700ppm)、より好ましくは0.049ミリモル(100ppm)~約0.29ミリモル(600ppm)、最も好ましくは0.073ミリモル(150ppm)~約0.19ミリモル(400ppm)の量で存在することが好ましい。カッコ内の数値は、206の分子量を有するDequest(商標) 2010についてのものである。式I Iの他の安定剤は、それと等モル量で存在する必要がある。式IおよびI Iのもの以外の安定剤は、生理学的に許容しうる量、例えば約20ppm~約1000ppm、好ましくは少なくとも0.0054ミリモル(50ppm)、より好ましくは0.087ミリモル(80ppm)~約1.09ミリモル(1000ppm)、更に好ましくは約0.109ミリモル(100ppm)~約0.87ミリモル(800ppm)、最も好ましくは約0.22ミリモル(200ppm)~約0.65ミリモルの量で用いる。ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)は206の分子量を有する。式I I

の他の安定剤は、それと等モル量で存在する必要がある。選択されたいずれの安定剤も、生理学的に許容される濃度で用いることが最も重要である。

【0018】

本発明の安定化溶液のpHは約8.0より大きい。安定化過酸化水素溶液のpHは約8.0~10.5が好ましく、約8.0と9.5の間が最も好ましい。pHは、用いる量において生理学的に許容しうる好適な量の酸または塩基、例えば塩酸または例えば水酸化ナトリウムを添加することによって所望のように調節することができる。現存するほとんどの過酸化水素含有眼用液のpHは比較的低いもの、例えば7より小さいものであるので、安定化溶液のpHは、従来技術に対して優位性を示す。8.0以上のpHを有する本発明のいくつかの眼用液は、眼に対して高い程度の快適さを示すことが臨床的に認められた。したがって、pH>8で安定性を有する過酸化水素保存レンズケア溶液は、極めて望ましいものである。

10

【0019】

いくつかのコンタクトレンズ用に市販されている過酸化水素製品のpH値を以下に示す。

【0020】

【表1】

製品の名称	pH	H ₂ O ₂ の重量%
AOSept™ (CIBA Vision)	6.3 - 6.6	3.3-3.5
Lensept™ (CIBA Vision)	3.98	3.4
Oxysept™ (Allergan)	3.28	3.3
Mirasept™ (Coopervision)	3.96	3.6
Quiksept™ (Bausch & Lomb)	3.57	3.5
Puresept™ (Abbott Labs)	3.83	3.4
Softmate II™ (Barnes Hind)	3.5 - 3.6	3.5

20

【0021】

過酸化水素安定剤、特にジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)もしくはその塩または1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸もしくはその塩で安定化された微量のペルオキシ化合物は、薬物、眼洗浄液、または眼の環境で使用するように設計された有効成分を含有する他の溶液の保存剤として利用しうる。

30

【0022】

本発明の全範囲は、医薬として活性な眼用剤含有溶液、並びに医薬として活性な眼用剤非含有溶液を包含するものである。溶液の前者の群は、少なくとも一種類の眼に直接施すための薬剤を含むものである。後者の群は、限定されるものではないが、保存食塩水、保存コンタクトレンズ洗浄溶液、保存コンタクトレンズ安定化溶液、保存湿潤溶液および保存潤滑溶液を包含するものである。

【0023】

本発明の保存剤は、その溶液中の有効成分が微量のペルオキシ化合物と適合する限り、どのような眼用液中でも使用し得る。本発明の系によって保存処理されるほとんどの化合物は、用いた微量の過酸化水素に適合性のものであると考えられる。以下のものは、本発明の保存剤と適合しうる有効成分および賦形剤の例示のリストであるが、排他的ではなく、限定的でもない。即ち、アトロピン、ホマトロピン、シクロペントレート、トロピカミド、ラケシン、ジブトリン、オキシフェノニウム、ユーカトロピン、エフェドリン、カルバコール、メタコリン、ピロカルピン塩酸塩、イソフルオロフェート、フィソスチグミン、ネオスチグミン、リグノカイン、コカイン、アセチルコリンクロリド、アンタゾリンホスフェート、ベタキソロール塩酸塩、デメカリウムプロミド、ジピペフリン塩酸塩、エリスロマイシン、ゲンタマイシン硫酸塩、ホマトロピン臭化水素酸塩、イドクスウリジン、イ

40

50

ソルバイド、ラノリン、ナファゾリン塩酸塩、ネオマイシン硫酸塩、フェニラミンマレイン酸塩、ポリソルベートゼラチン(Tween)、ピリラミンマレイン酸塩、スコボラミン臭化水素酸塩、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、テトラカイン塩酸塩、オキシメタゾリン、テトラヒドロゾリン塩酸塩、ジクロフェナックナトリウム、デキストラン、カルテオロール、スルファニルアミド、プロカイン、プロパラカイン塩酸塩、スルフィソキサゾールジソラミン、インドメタシン、クロニジン、コリナンチン、アラキドン酸、リノール酸、H-チミジンおよび3H-チミジン、イノシトールトリホスフェート、イノシトールホスフェート、ホスファチジリノシトール並びにホスファチジルイノールホスフェート。

【0024】

本発明に適合する賦形剤の例としては、ポリソルベートゼラチン(Tween)、デキストラン、リノリン、イノシトールホスフェート、アルキルスルホスクシネート、スルホスクシナメート、アルキルシリコンスルホスクシネート、アルキルポリエーテルカルボキシレート、アルキルアリアルポリエトキシシラミン、アルキルアリアルスルホネート、オレフィンスルホネート、アルキルスルフェート、アルキルエーテルスルフェート、アルカノールアミドおよびアルカミド、アルキルアンホテリクス、アルキルイミダゾリンをベースとするアンホテリクス、ベタイン、アルキルアミノプロピオネート、アルキルイミノジプロピオネート、アルキルアンホグリシネート、アルキルアンホカルボキシグリシネート、アルキルアンホカルボキシプロピオネート、アルキルアンホプロピオネート、アルキルアミドプロピルヒドロキシスルタイン、アルキルエーテルヒドロキシプロピルスルタイン、アルキルアンホプロピルスルホネート、第4級アンモニウムポリマー、第4級アンモニウムハロゲン化物、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルキルアルコールエトキシレート、ヒドロキシアルキルセルロース、アルキルアミドプロピルPG-ジモニウムクロリドホスフェート、アルキルアンホPG-グリシネートホスフェート、グリセリルモノアルキレート、ソルビタンアルキレート(span)、プルロニクス、テトロニクス、アルキル硫酸ナトリウム、プトキシエトキシ酢酸ナトリウム、ホスフェートエステル、グリコシド、ポリグリコシド、マンニトール、ソルビトール、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、グアーガム、ヒアルロン酸ナトリウム、ポリオキシシラ40ステアレートおよびポリオキシアルキレンジメチルポリシロキサンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0025】

しかしながら、ケトンおよびアルコールのような、芳香環に結合している非立体障害性ヒドロキシル基を有するか、または、メルカプト基、チオエーテル、アセトアミド基もしくはアルデヒド基を有する化合物は通常、過氧化物に適合しえない。微量の安定化過酸化水素と適合しえないと考えられるそのような化合物としては、ノルアドレナリン、アドレナリン、フェニルエフリン塩酸塩、アメトカイン、オキシプロカイン、プロキシメタカイン、クロモリンナトリウム、ベノキシネート塩酸塩、クロラムフェニコール、クロロテトラサイクリン塩酸塩、デキサメタゾン、ジクロロフェナミド、エコチオフェートヨーダイド、エピネフリンビタータレート、フルオロメトロン、グラミシジン、ヒドロコルチゾン、メタゾールアミド、ナタマイシン、プレドニゾロンアセテート、スルファセタミド(N-アセチルスルファニルアミド)、テトラサイクリン塩酸塩およびチモロールマレエートが挙げられる。

【0026】

また、本発明による安定化過酸化水素溶液中に、1種以上の従来の実質的に不活性で生理学的に許容しうる張度向上剤を存在させることができる。好適なこのような試薬としては、例えば、アルカリ金属ハロゲン化物、リン酸塩、リン酸水素塩およびホウ酸塩が挙げられる。塩化ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウムおよび二塩基性リン酸ナトリウムが好ましい。このような張度向上剤の機能は、眼内に注入される溶液に適度な生理学的張度を与えるか、または、上記記載のような過氧化物含有量の故に眼に接触させる前に希釈が必要な場合には、希釈によってこのような張度を得るのを補助することである。

10

20

30

40

50

【0027】

実質的に等張性にするか、あるいは、その中の過酸化水素の分解もしくは希釈によって、得られる溶液が実質的に等張性、例えば実質的に0.9重量%の塩化ナトリウム水溶液の張度と同等のものになるように、十分な張度向上剤を溶液中に存在させることが好ましい。一般的な眼溶液の張度は、約260～300ミリオズモル/Lである。場合によって用いられる更なる成分は、粘度調整剤または粘度向上剤としても知られている、増粘剤である。眼に許容しうるこの範疇において公知のいかなる物質をも用いることもできる。典型的な好適な増粘剤としては、とりわけ、ポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース等が挙げられる。増粘剤は、任意の量で、溶液の全体的な粘度が約1000cps、好ましくは100cps以下に上昇するのに十分な量存在させることができる。

10

【0028】

一般に、本発明の安定化過酸化水素溶液は、例えば121で30分間、オートクレーブ中での加熱滅菌という条件下においても極めて安定であるという特徴を有する。したがって、これらの組成物の貯蔵寿命が向上する。更に、本発明の組成物は、過酸化水素の分解後は生理学的に許容しうるという特徴を有している。

【0029】

本発明の溶液配合物は、従来 of いかなる方法でも製造することができる。例えば、過酸化水素および水以外の全ての成分を、容器中に入れ、新鮮で、好ましくは濃縮されている過酸化水素をそれに混合しながら加えることができる。あるいは、乾燥成分を少量の液体安定剤と調合した後、残りの安定剤、次に過酸化水素および水の大部分を加えることもできる。次に、粘度向上剤、即ち増粘剤を加えるか、あるいは生成した溶液を増粘剤に加えることができる。当業者であれば、本発明の溶液を配合する方法における多数の変更について通じていると思われる。過酸化水素活性を「中和」することが望まれる場合には、すすぎ、溶液と白金、カタラーゼ酵素または過酸化水素を分解することが公知な任意の他の物質との接触のような任意の公知の方法で達成される。更なる生理学的に適合性の過酸化水素中和剤として、ピルビン酸およびナトリウム塩のようなその好適な塩などの還元剤が挙げられる。

20

【0030】

本発明はまた、眼用デバイスの殺菌および保存の分野を超えて適用しうるものであり、処理される物質が組成物の成分によって悪影響を受けない限り、保存溶液が有用であるいずれの場面においても使用し得ることが、強調される。これらの目的では、組成物は眼用デバイスに適合性であることあるいは薬学的に許容しうるものであることは必要ではない。そのようなケースでただ重要な特徴は、溶液が保存剤としての低濃度の過酸化水素または微量の過酸化水素源および安定剤を含有していること、および、pH > 8で溶液が安定性を保持していることである。

30

【0031】

以下の実施例は、例示の目的のために与えるものであり、本発明の範囲を制限するものではなく、本発明によって安定化されたペルオキシ溶液の安定性を示すものである。全ての「部」および「%」は、違う意味として示されない限り、全て重量によるものである。

【0032】

実施例1:

指示された濃度で、以下の成分を精製水に溶解することにより、溶液を調製した：カルボキシメチルセルロース、0.25%；塩化マグネシウム六水和物、0.006%；塩化カルシウム脱水物、0.0085%；ホウ酸、0.17%；塩化ナトリウム、0.29%；塩化カリウム、0.097%；重炭酸ナトリウム、0.145%；ホウ酸ナトリウム、0.001%；ナトリウム一塩基性リン酸一水和物、0.0074%；ジエチレントリアミンペンタ（メチレンホスホン酸）〔Dequest（商標）2060〕、60ppm；および過ホウ酸ナトリウム、0.027%。溶液に二酸化炭素ガスを吹き込んで、溶液をpH 6.8に調整した。最終溶液の張度は187mosm/kgであった。この溶液を、25mlの低密度ポリエチレン（LDPE）滴下ボトル中に室温で貯蔵した。過酸化水素の

40

50

濃度対時間およびpH対時間を下記の表に示す。過酸化水素濃度は、標準のヨウ素滴定法により測定した。

【0033】

【表2】

表I

時間(月)	pH	過酸化水素の濃度(ppm)
0 ^(a)	6.80	59
0 ^(b)	7.29	NA
26	8.37	>30
30	8.17	>30

10

(a)=調製したまま

(b)=131°Cで30分間オートクレーブ滅菌後

【0034】

表1に示された結果は、明らかに、この組成物において、8より上のpHを有する水溶液中の低レベルの過酸化水素は、少なくとも30ヶ月間良好な安定性を有すること示す。10ppmと等しいかそれ以上であるこの過酸化水素濃度は、保存剤に対するUSP要件に容易に合致した。

20

【0035】

実施例2:

この実施例は臨床研究の結果を示すものであり、そこでは典型的な眼用液を7.50~9.42の範囲のpHで調製し、眼での快適さを評価した。この溶液は、「ドライアイ」として知られている状態に苦しむ人々に使用される潤滑溶液の典型である。

【0036】

CMC(カルボキシメチルセルロース)0.25%、NaCl 0.2934%、KCl 0.0966%、NaHCO₃ 0.1451%、MgCl₂·6H₂O 0.0066%、CaCl₂·2H₂O 0.0085%、NaH₂PO₄ 0.074%、ホウ酸 0.1658%、NaBO₃ 0.0001%を含有するいくつかの水溶液を調製した。希NaOHを添加することにより、各々の溶液のpHを表IIに示す値に調整した。

30

【0037】

【表3】

表II

溶液	pH
A	7.50
B	7.95
C	8.50
D	9.00
E	9.42

40

【0038】

各溶液の液滴を臨床患者の両目に投与し、約5分後に眼における各々の溶液の快適さレベ

50

ルを患者に口頭で報告してもらい、記録した。結果を表 I I I に示す。

【 0 0 3 9 】

【 表 4 】

表III

試験 番号	左目の 溶液	右目の 溶液	左目の 溶液	右目の 溶液	快適さのレベル
1	A	A	A	A	快適
2	B	A	A	B	試験1と同じ
3	C	A	A	C	試験1と同じ
4	D	A	A	D	試験1と同じ
5	E	A	A	E	より潤いがある点を除いて 試験と同様
6	A	E	E	A	溶液Eは溶液Aより快適
7	E	A	A	E	試験6と同じ

10

20

【 0 0 4 0 】

表 I I I のデータは、明らかに、9.4 と高い pH を有する眼用液は人間の眼に快適であることを示している。この実施例はまた、眼に直接使用することを目的とする眼用液中に重炭酸ナトリウムのような酸感受性化合物を含むことの有用性を示す点で、意義深い。

【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
4 April 2002 (04.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/26277 A2

- (51) International Patent Classification: **A61L 12/12**, A61K 9/00 (74) Agent: **BECKER, Konrad**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP01/11177 (81) Designated States (national): 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, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: 26 September 2001 (26.09.2001) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English (71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG** [CH/CH], Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (26) Publication Language: English (71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.** [AT/AT], Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (30) Priority Data: 60/236,251 28 September 2000 (28.09.2000) US (72) Inventor: and (75) Inventor/Applicant (for US only): **TSAO, Fu-Pao, Mark** [US/US], 1361 Pinehurst Hunt, Lawrenceville, GA 30243 (US).
- 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 02/26277 A2

(54) Title: STABILIZED HYDROGEN PEROXIDE SOLUTIONS

(57) Abstract: Provided are stabilized aqueous solutions containing low concentrations of hydrogen peroxide as a preservative. Such solutions are effectively stabilized at pH > 8 by the use of certain biocompatible organophosphorus compounds as chelating stabilizers. These ophthalmologically acceptable compositions are especially useful in buffered saline for eye care solutions either with or without ophthalmic medicinal agents.

WO 02/26277

PCT/EP01/11177

- 1 -

STABILIZED HYDROGEN PEROXIDE SOLUTIONS

The present invention relates to stabilized aqueous solutions that contain trace quantities of hydrogen peroxide. More particularly, this invention relates to the use of certain organophosphorous compounds as stabilizers for such solutions at high pH. These biocompatible compositions are especially useful in buffered saline for eye care solutions.

Contact lenses accumulate dirt, proteinaceous matter, and microorganisms, all of which can affect the health of the eye if allowed to accumulate on the lens. Therefore the lenses must be cleaned and disinfected regularly and preferably daily. Hydrogen peroxide is recognized as a safe and efficacious disinfectant for contact lenses and contact lens disinfecting solutions that contain hydrogen peroxide are well known.

One drawback to the use dilute hydrogen peroxide solutions, however, is that without the use of a stabilizer, or a combination of stabilizers, the aqueous peroxide solutions characteristically decompose over a relatively short time period. The actual rate at which such dilute hydrogen peroxide solutions decompose will, of course, be dependent upon such factors as pH and the presence of trace amounts of various metal impurities, such as copper or chromium, which may act to catalytically decompose the same. Moreover, at moderately elevated temperatures, the rate of decomposition of such dilute aqueous hydrogen peroxide solutions is greatly accelerated. PCT patent WO98/04496 discloses stabilized and buffered solutions of hydrogen peroxide for contact lens disinfection in which the solution is maintained in the pH range of about 5.0 to 6.5 by the use of certain phosphonic acids and derivatives thereof. Also, British Patent No. 1,500,707 discloses a contact lens sterilizing solution using hydrogen peroxide with 200 to 2000 ppm of a phosphate [pyrophosphate] stabilizer at a pH of 4.5. However, the disinfection is not carried out at a pH consistent with the ocular environment, since the pH must be elevated to around 7 to 8 for the solution to be physiologically acceptable.

U.S. patent No. 5,725,887 discloses a preservative for ophthalmic solutions having a low hydrogen peroxide concentration in the presence of various phosphonic acid stabilizers. However, the stabilizing effect of these compositions requires that these solutions be maintained at a pH less than 8.0 and most preferably between about 6.5 and 7.5

WO 02/26277

PCT/EP01/11177

- 2 -

Therefore, there exists a need for preserved contact lens care solutions with improved stability at the higher pH required for ophthalmic compatibility, and that such stabilized solutions contain only trace quantities of hydrogen peroxide or peroxy compounds that generate hydrogen peroxide. It must be recognized that all components of such systems must be compatible with the other ingredients common to ophthalmic solutions and with a variety of ophthalmic medicinal agents.

An objective of the present invention is to provide a means for stabilizing contact lens care solutions that contain low levels of hydrogen peroxide. Such solutions are to be free of materials that are not ocularly compatible and such solutions are to be stable at pH greater than 8. A further objective of the present invention is to provide a means for increasing the shelf-life of ophthalmic solutions which contain hydrogen peroxide and ocularly compatible components. A still further objective of the present invention is to provide preserved ophthalmic drug formulations that are stable and useable at pH greater than 8. These objectives are realized in the present invention through the use of certain ocularly compatible stabilizers that reduce the decomposition rate of the low levels of hydrogen peroxide present in such solutions.

Another advantage of using trace amounts of hydrogen peroxide in the ophthalmic solutions of the present invention is that the low concentration of hydrogen peroxide, especially when concentrations are less than 100 ppm, is destroyed when it comes in contact with the eye. For example, enzymes existing in the eye tissue will cause the breakdown of the hydrogen peroxide into water and oxygen. As a result, the solution, upon application, becomes preservative free and greatly minimizes adverse reactions. Thus, the problems associated with other preservatives, such as the inability to break down innocuous compounds, are eliminated.

One embodiment of the present invention relates to the use of hydrogen peroxide or a source of hydrogen peroxide in trace amounts as a preservative for an ophthalmic solution and of stabilizing said solution above about pH 8 by the addition of chelating stabilizers. A surprising aspect of this invention is the clinically observed comfort to the eye of some ophthalmic solutions with pH as high as about 9.5. This demonstrates that stabilized ophthalmic solutions preserved with trace amounts of hydrogen peroxide at pH significantly greater than 8 are suitable for use in the human eye. Furthermore the high pH of these

WO 02/26277

PCT/EP01/11177

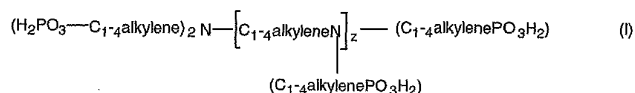
- 3 -

solutions allows for the inclusion therein of acid sensitive components such as sodium bicarbonate. Inclusion of such components is not possible in the lower pH solutions of the prior art.

Trace amounts of peroxy compounds stabilized with a hydrogen peroxide stabilizer, especially diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid) or 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid may be utilized as a preservative for drugs, eyewashes, or other solutions containing an active ingredient designed to be used in the ocular environment. The preservative according to the present invention may be used in the ocular environment. Furthermore, the preservative according to the present invention may be used in any ophthalmic solution as long as the active ingredient in that solution is compatible with trace amounts of the peroxy compounds. Also, virtually any peroxy compound may be used so long as it is hydrolyzed in water to produce hydrogen peroxide. Examples of such sources of hydrogen peroxide, which provide an effective resultant amount of hydrogen peroxide, include sodium perborate decahydrate, sodium peroxide and urea peroxide. It has been found that peracetic acid, an organic peroxy compound, cannot be stabilized utilizing the present system. Hydrogen peroxide concentrations from about 2 ppm to about 1000 ppm are useful in the present invention. Therefore, peroxy compounds that generate hydrogen peroxide from about 2 ppm to about 1000 ppm are useful in the present invention. More preferably, the concentration of hydrogen peroxide from is about 10 ppm to about 1000 ppm.

The peroxy stabilizer used in the present invention may be any of the known stabilizers of peroxy compounds including phosphonates, phosphates, stannates, etc. However, physiologically compatible water-soluble salts of phosphonic acids are preferred. Within this preferred group are

(a) compounds of the formula



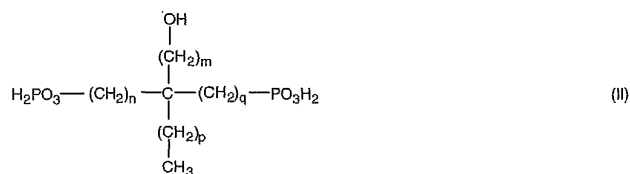
wherein z is an integer from 0-3, and water-soluble salts thereof; and

(b) compounds of the formula

WO 02/26277

PCT/EP01/11177

- 4 -



wherein each of n, m, p, and q is independently 0-4, and water-soluble salts thereof. Highly preferred within formula I are compounds wherein z is 2 and compounds wherein each C₁₋₄ alkylene group is C₁ or C₂. Most preferred within formula I is diethylene triamine penta(methylene-phosphonic acid) and the physiologically compatible water-soluble salts thereof, marketed by Solutia, Inc. (formerly Monsanto) under the name Dequest™ 2060. Highly preferred within formula II are compounds wherein n, m, p and q are each 0 or 1, most preferably zero, or a physiologically compatible water-soluble salt thereof. Such a compound is marketed by Solutia, Inc. (formerly Monsanto) under the name Dequest™ 2010.

Physiologically compatible salts of the compounds of formulae I and II include, for example, water soluble salts with conventional pharmaceutically acceptable cationic moieties, including the alkali metal, e.g. sodium, potassium, alkaline earth metal, e.g. calcium, ammonium and amine cations. Suitable amine salts include, for example, mono-, di-, and tri-lower alkyl amines, e.g. methylamine, ethylamine, diethylamine, triethylamine, dimethylamine, trimethylamine, propylamine, and the like; and mono-, di-, and tri-lower hydroxyalkyl amines, e.g. ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, glucamine, 2-hydroxypropylamine, and the like. By "lower" in the context of an alkyl group is meant an alkyl group having up to 6 carbon atoms, preferably up to 4 carbon atoms. If desired, additional conventional stabilizers may be employed in conjunction with those of formulae I or II or combinations thereof in accordance with the present invention. Suitable conventional stabilizers include: water soluble stannates, such as an alkali metal or ammonium stannate, for example sodium stannate, alone or in combination with a water soluble phosphate, polyphosphate or etaphosphate salt, such as an alkali metal or ammonium salt thereof; or an amino polycarboxylic acid chelating agent, such as ethylene

WO 02/26277

PCT/EP01/11177

- 5 -

diamine tetraacetic acid, nitrilo triacetic acid or a water soluble salt thereof, such as an alkali metal or ammonium salt, especially the sodium salt, or mixtures thereof.

Still further peroxy stabilizers which may be used in the invention include a peroxide stabilizer selected from glycerin, polyvinyl alcohol having a molecular weight in the range of about 2,000 to about 150,000 (as long as water soluble) and being at least 70% hydrolyzed, propylene glycol, polyacrylic acid having a molecular weight of about 2,000 to about 100,000, diethylene glycol, and sodium hexamethaphosphate sodium polyphosphate (available from FMC under the name Hexaphos™).

The above stabilizers can be used in almost all situations previously mentioned to which the invention is applicable. However, when the solution is to come in contact with a hydrogel soft contact lens, stannate stabilizers are to be avoided as they tend to "cloud" the lens material. Preferably, the concentration of the stabilizer of formula I or salt thereof is present in the stabilized composition in an amount between about 0.006 and about 0.02% by weight of the composition, and most preferably between about 0.006 and about 0.0120% by weight of the composition. The stabilizer of formula II is present per 100 g of solution in an amount of at least about 0.024 m mole (50 ppm), preferably 0.039 m mole (80 ppm) up to about 0.34 m mole (700 ppm) more preferably 0.049 m mole (100 ppm) up to about 0.29 m mole (600 ppm), most preferably 0.073 m mole (150 ppm) to about 0.19 m mole (400 ppm). The amounts in parentheses are for Dequest™ 2010 which has a molecular weight of 206. Other stabilizers of formula II should be present in molar equivalents thereto. The stabilizers other than those of formula I and II are employed in a physiologically tolerable amount, e.g. about 20 ppm to about 1000 ppm, preferably in an amount of at least 0.054 m mole (50 ppm), more preferably 0.087 m mole (80 ppm) to about 1.09 m mole (1000 ppm), still more preferably from about 0.109 m mole (100 ppm) to about 0.87 m mole (800 ppm), most preferably about 0.22 m mole (200 ppm) to about 0.65 m mole. The diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid) has a molecular weight of 206. Other stabilizers of formula II should be present in molar equivalents thereto. It is most important that any stabilizer chosen be employed in a physiologically tolerable concentration.

The pH of the stabilized solutions of the present invention is above about 8.0. Preferably, the pH of the stabilized hydrogen peroxide solution is between about 8.0 and 10.5, most preferable is between about 8.0 and 9.5. The pH can be adjusted as desired by

WO 02/26277

PCT/EP01/11177

- 6 -

incorporation of suitable amounts of acid or base that is physiologically tolerable in the amounts employed, e.g. hydrochloric acid and sodium hydroxide. The pH of the stabilized solution presents an advantage over the prior art since the pH of most existing ophthalmic solutions containing hydrogen peroxide is relatively low, e.g. less than 7. It has been observed clinically that of some ophthalmic solutions of this invention with pH above 8.0 exhibit a high degree of comfort to the eye. Therefore a hydrogen peroxide preserved lens care solution which has stability at pH >8 is highly desirable.

The pH values of some commercially available hydrogen peroxide products for contact lenses are listed as follows:

Name of the Product	pH	wt. % H ₂ O ₂
AOSept™ (CIBA Vision)	6.3 - 6.6	3.3-3.5
Lensept™ (CIBA Vision)	3.98	3.4
Oxysept™ (Allergan)	3.28	3.3
Mirasept™ (Coopervision)	3.96	3.6
Quiksept™ (Bausch & Lomb)	3.57	3.5
Puresept™ (Abbott Labs)	3.83	3.4
Sofmate II™ (Barnes Hind)	3.5 - 3.6	3.5

Trace amounts of peroxy compounds stabilized with a hydrogen peroxide stabilizer, especially diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid) or salts thereof or 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid or salts thereof may be utilized as a preservative for drugs, eyewashes, or other solutions containing an active ingredient designed to be used in the ocular environment.

The full scope of the present invention includes solutions containing medicinally active ophthalmic agents as well as solutions that are free of containing medicinally active ophthalmic agents. The former group of solutions contain at least one medicinal agent for application directly to the eye. The latter group includes, but is not limited to, solutions such as preserved saline, preserved contact lens cleaning solutions, preserved contact lens stabilizing solutions, preserved wetting solutions, and preserved lubricating solutions.

WO 02/26277

PCT/EP01/11177

- 7 -

The preservative according to the present invention may be used in any ophthalmic solution as long as the active ingredient in that solution is compatible with trace amounts of the peroxy compounds. It is believed that most compounds, when preserved by the systems of the present invention, are compatible with the trace amounts of hydrogen peroxide employed. The following is a non-exhaustive, non-limiting, illustrative list of active ingredients and excipients that are compatible with the preservative according to the present invention: atropine, homatropine, cyclopentolate, tropicamide, lachesine, dibutoline, oxyphenonium, eucatropine, ephedrine, carbachol, methacholine, pilocarpine hydrochloride, isoflurophate, physostigmine, neostigmine, lignocaine, cocaine, acetylcholine chloride, antazoline phosphate, betaxolol hydrochloride, demecarium bromide, dipivefrin hydrochloride, erythromycin, gentamicin sulfate, homatropine hydrobromide, idoxuridine, isosorbide, lanolin, naphazoline hydrochloride, neomycin sulfate, pheniramine maleate, polysorbate gelatin (Tween), pyrillamine maleate, scopolamine hydrobromide, hyaluronic acid, sodium hyaluronate, tetracaine hydrochloride, oxmetazolin, tetrahydrozoline hydrochloride, diclofenac sodium, dextran, carteolol, sulfanilamide, procaine, proparacaine hydrochloride, sulfisoxazole disolamine, indomethacin, clonidine, corynanthine, arachidonic acid, linoleic acid, H-thymidine and 3H-thymidine, inositol triphosphate, inositol phosphates, phosphatidylinositol and phosphatidylinositol phosphates.

Excipients which are compatible with the present invention include, but are not limited to: polysorbate gelatin (Tween), dextran, linolin, inositol phosphates, alkylsulfosuccinates, Sulfosuccinamate, alkyl silicone sulfosuccinates, alkylpolyether carboxylates, alkylaryl polyethoxylamines, alkylarylsulfonates, alpha olefin sulfonates, alkyl surfates, alkyl ether sulfates, alkanol amides and alkamides, alkylamphoterics, amphoterics based on alkyl imidazoline, betaines, alkylaminopropionates, alkyliminodipropionates, alkylamphoglycinates, alkylamphocarboxyglycinates, alkylamphocarboxypropionates, alkylamphopropionates, alkylamidopropylhydroxysultaines, alkyletherhydroxypropylsultaines, alkylamphopropylsulfonates, quaternary ammonium polymers, quaternary ammonium halides, polyacrylamide, polyacrylates, polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, alkyl alcohol ethoxylates, hydroxyalkylcelluloses, alkylamidopropyl PG-dimonium chloride phosphates, alkylampho PG-glycinate phosphates, glyceryl monoalkylates, sorbitan alkylates (span), pluronics, tetronics, sodium alkyl sulfates, sodium butoxyethoxy acetate, phosphate esters, glycosides, polyglycosides, mannitol, sorbitol, polyoxyethylene alkyl ethers, guar gum, sodium hyaluronate, polyoxyl 40 stearate, and polyoxyalkylene dimethylpolysiloxane.

WO 02/26277

PCT/EP01/11177

- 8 -

However, compounds having non-hindered hydroxyl groups attached to an aromatic ring, such as ketones and alcohols, or having a mercapto group, thioether, acetamido group, or aldehyde group will typically not be peroxide compatible. Such compounds believed non-compatible with trace stabilized hydrogen peroxide include: noradrenaline, adrenaline, phenylephrine hydrochloride, amethocaine, oxybuprocaine, proxymethacaine, cromolyn sodium, benoxinate hydrochloride, chloramphenicol, chlortetracycline hydrochloride, dexamethasone, dichlorphenamide, echotiophate iodide, epinephrine bitartrate, fluorometholone, gramicidin, hydrocortisone, methazolamide, natamycin, prednisolone acetate, sulfacetamide (N -acetylsulfanilamide), tetracycline hydrochloride and timolol maleate.

Also, there may be present in the stabilized hydrogen peroxide solution according to the present invention one or more conventional, substantially inert, physiologically acceptable tonicity enhancing agents. Suitable such agents include, for example, alkali metal halides, phosphates, hydrogen phosphate, and borates. Preferred are sodium chloride, sodium phosphate monobasic and sodium phosphate dibasic. The function of such tonicity enhancing agents is to assure approximate physiologic tonicity to the solution which is instilled in the eye or to help assure such tonicity upon dilution if dilution is necessary prior to contact with the eye due to peroxide content as indicated above.

Preferably sufficient tonicity enhancing agents are present in the solution so that it is substantially isotonic or, such that, upon decomposition or dilution of the hydrogen peroxide therein, the resulting solution is substantially isotonic, e.g. substantially equivalent in tonicity to a 0.9% by weight aqueous sodium chloride solution. The tonicity of common ocular solutions is about 260 -300 milliOsmoles / L. A further optional ingredient is a thickener also known as a viscosity modifying agent or enhancing agent. Any of the substances known in these categories which are ocularly acceptable can be used. Typical suitable thickeners include, inter alia, polyvinyl alcohol, hydroxy ethylcellulose, etc. Thickeners may be present in any amount up to an amount sufficient to raise the overall solution viscosity to about 1000 cps, preferably to not more than 100 cps.

In general, the stabilized hydrogen peroxide solutions of the present invention are characterized by their extraordinary stability, even under the conditions of heat sterilization

WO 02/26277

PCT/EP01/11177

- 9 -

in an autoclave, for example 121 °C for 30 min. Thus, the shelf life of these compositions is enhanced. Moreover, the present compositions are characterized by physiological tolerability subsequent to hydrogen peroxide decomposition.

Formulation of the solutions of the invention can be made in any conventional manner. For example, all of the components other than the hydrogen peroxide and water can be placed in a container and fresh, preferably concentrated, hydrogen peroxide added thereto with mixing. Alternatively the dry components can be rubbed up with a small portion of liquid stabilizer, then the remainder of the stabilizer added, followed by the hydrogen peroxide, and most of the water. The viscosity enhancing agent, i.e. thickener, can then be added or the formed solution can be added to the thickener. One of ordinary skill in the art will be aware of numerous variations in the manner of formulating the solutions of the invention. When it is desirable to neutralize the peroxide activity, any known means, such as rinsing, contacting the solution with platinum, catalase enzymes, or any other substance known to decompose hydrogen peroxide, will suffice. Additional physiological compatible peroxide neutralizing agents include reducing agent such as pyruvic acid and suitable salts thereof such as the sodium salt.

It should be emphasized that the present invention is also applicable beyond the field of ophthalmic device disinfection and preservation and may be used anywhere that a preserved solution would be useful, provided only that the material treated is not adversely affected by the composition components. For these purposes the compositions need not be ophthalmic device compatible or even pharmaceutically acceptable. The only important feature in such a case is that the solution contain a low concentration of hydrogen peroxide or a source of hydrogen peroxide in trace amounts as a preservative and a stabilizer, and that the solution retains stability at $\text{pH} > 8$.

The following examples are presented for illustrative purposes and are not intended to limit the scope of this invention, but to demonstrate the stability of the peroxy solutions as stabilized in accordance with the present invention. All parts and percentages are by weight unless otherwise indicated.

WO 02/26277

PCT/EP01/11177

- 10 -

EXAMPLE 1: A solution is prepared by dissolving the following ingredients in purified water at the concentrations indicated: carboxymethyl cellulose, 0.25%; magnesium chloride hexahydrate, 0.006%; calcium chloride dehydrate, .0085%; boric acid, 0.17%; sodium chloride, 0.29%; potassium chloride, 0.097%; sodium bicarbonate, 0.145%; sodium borate, 0.001%; sodium phosphate monobasic monohydrate, 0.0074%; diethylene triamine penta(methylene-phosphonic acid) [Dequest™ 2060], 60ppm; and sodium perborate, 0.027%. The solution is adjusted to pH 6.8 by bubbling carbon dioxide gas through the solution. The tonicity of the final solution is 187 mOsm/kg. This solution is stored at room temperature in a 25 ml low density polyethylene (LDPE) dropper bottle. The concentrations of hydrogen peroxide vs. time and pH vs. time are shown in the table below. Hydrogen peroxide concentrations are determined by a standard iodimetric titration.

TABLE I

time in months	pH	conc. of hydrogen peroxide (ppm)
0 ^(a)	6.80	59
0 ^(b)	7.29	NA
26	8.37	>30
30	8.17	>30

^(a) = as prepared

^(b) = after autoclave sterilization for 30 min at 131°C

The data presented in Table I clearly demonstrate that, in this composition, the low levels of hydrogen peroxide in aqueous solution with a pH above 8 has good stability for at least 30 months. This concentration of hydrogen peroxide equal to or greater than 10 ppm easily meets the USP requirement for a preservative.

EXAMPLE 2: This example presents results of a clinical study in which a typical ophthalmic saline solutions is prepared with pH ranging for 7.50 to 9.42 are evaluated for comfort in the eyes. This solution is typical of a lubricating solution used by individuals who suffer from the condition known as "dry eye".

WO 02/26277

PCT/EP01/11177

- 11 -

Several aqueous solutions are prepared containing 0.25% CMC (carboxymethyl cellulose), 0.2934 % NaCl, 0.0966% KCl, 0.1451% NaHCO₃, 0.0066% MgCl₂·6H₂O, 0.0085% CaCl₂·2H₂O, 0.074% NaH₂PO₄, 0.1658% boric acid, 0.0001% NaBO₃. By the addition of dilute NaOH the pH of individual solutions are adjusted to the values shown in Table II.

TABLE II

solution	pH
A	7.50
B	7.95
C	8.50
D	9.00
E	9.42

Drops of each the solutions are applied to both eyes of clinical patients and after about 5 minutes the comfort level of the respective solutions in the eyes is verbally reported by the patients and recorded. The results are presented in Table III.

TABLE III

test #	solution in left eye	solution in right eye	solution in left eye	solution in right eye	comfort level
1	A	A	A	A	comfortable
2	B	A	A	B	same as test 1
3	C	A	A	C	same as test 1
4	D	A	A	D	same as test 1
5	E	A	A	E	similar to test except more lubricious
6	A	E	E	A	soln. E more comfortable than soln.A
7	E	A	A	E	same as test 6

The data in Table III clearly demonstrates that ophthalmic solutions with pH as high as 9.4 are comfortable in the human eye. This example is also significant in that it demonstrates the utility of including acid sensitive components such as sodium bicarbonates in ophthalmic solutions intended for use directly in the eye.

WO 02/26277

PCT/EP01/11177

- 12 -

CLAIMS

1. A preserved aqueous solution comprising:
- (a) a source of hydrogen peroxide in an amount sufficient to provide hydrogen peroxide in an amount from about 2 ppm to 1000 ppm ; and
 - (b) one or more hydrogen peroxide stabilizers in an amount sufficient to stabilize the resultant hydrogen peroxide; and
 - (c) said aqueous solution having a pH of between about 8.0 and 10.5.

2. The preserved aqueous solution of claim 1, wherein said aqueous solution has a pH of between 8.0 and 9.5.

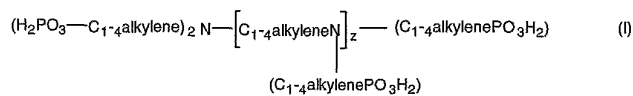
3. The preserved aqueous solution of claim 1 or 2, wherein the hydrogen peroxide is provided in a trace amount from 2 ppm to 100 ppm.

4. The preserved aqueous solution of any one of claims 1 to 3, wherein said source of hydrogen peroxide is selected from the group consisting of hydrogen peroxide, sodium perborate, sodium peroxide or urea peroxide.

5. The preserved aqueous solution of any one of claims 1 to 4, wherein said source of hydrogen peroxide is sodium perborate.

6. The preserved aqueous solution of any one of claims 1 to 5, wherein the hydrogen peroxide stabilizer is selected from the group consisting of

(a) compounds of the formula



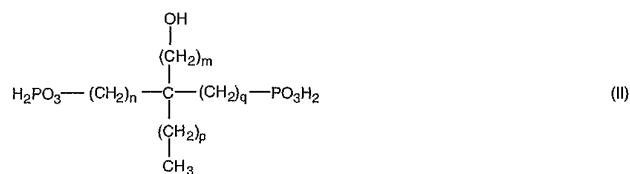
wherein z is an integer from 0-3, and water-soluble salts thereof; and

(b) compounds of the formula

WO 02/26277

PCT/EP01/11177

- 13 -



wherein each of n, m, p, and q is independently 0-4, and water-soluble salts thereof.

7. The preserved aqueous solution of claim 6, wherein in formula I, z is 2 and each of C₁₋₄ alkylene is C₁ or C₂; and wherein in formula II each of n, m, p and q is zero or 1.

8. The preserved aqueous solution of any one of claims 1 to 3, wherein said hydrogen peroxide source is selected from the group consisting of hydrogen peroxide, sodium perborate, sodium peroxide and urea peroxide, and a said hydrogen peroxide stabilizer is diethylene triamine penta(methylenephosphonic acid) or 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid, or a water-soluble salt thereof.

9. The preserved aqueous solution of claim 8, wherein the amount of diethylene triamine penta(methylenephosphonic acid) or water-soluble salt thereof, is from 0.002% to 0.03% by weight, and said effective amount of 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid or water-soluble salt thereof is from 0.005% to 0.2% by weight.

10. A preserved ophthalmic formulation according to claim 9, wherein the source of hydrogen peroxide is sodium perborate and the hydrogen peroxide stabilizer is diethylene triamine penta(methylenephosphonic acid).

11. A preserved ophthalmic drug formulation comprising:

- (a) an effective amount of an ophthalmic medicinal agent which is compatible with hydrogen peroxide;
- (b) a source of hydrogen peroxide for providing hydrogen peroxide in an amount of 2 ppm to 1000 ppm; and

WO 02/26277

PCT/EP01/11177

- 14 -

(c) one or more hydrogen peroxide stabilizers in sufficient amount to stabilize the hydrogen peroxide;

said formulation having a pH of between about 8.0 and 10.5.

12. The preserved ophthalmic drug formulation of claim 11, wherein said pH is between 8.0 and 9.5.

13. The preserved ophthalmic drug formulation of claim 11 or 12, wherein the hydrogen peroxide is provided in an amount from 2 ppm to 100 ppm.

14. The preserved ophthalmic drug formulation of any one of claims 11 to 13, wherein said hydrogen peroxide source is selected from the group consisting of hydrogen peroxide, sodium perborate, sodium peroxide and urea peroxide, and a said hydrogen peroxide stabilizer is diethylene triamine penta(methylenephosphonic acid) or 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid, or water-soluble salts thereof.

15. The preserved ophthalmic drug formulation of claim 14, wherein said effective amount of diethylene triamine penta(methylenephosphonic acid) or water-soluble salt thereof, is from 0.002% to 0.03% by weight, and said effective amount of 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid or water-soluble salt thereof is from 0.005% to 0.2% by weight.

16. The preserved ophthalmic drug formulation of any one of claims 1 to 15, wherein said hydrogen peroxide source is sodium perborate and a said hydrogen peroxide stabilizer is diethylene triamine penta(methylenephosphonic acid).

【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
4 April 2002 (04.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/026277 A3

- (51) International Patent Classification: A61L 12/12, (74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate
A61K 9/00 Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP01/11177
- (22) International Filing Date: 26 September 2001 (26.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/236,251 28 September 2000 (28.09.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).
- (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT];
Brunner-Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): TSAO, Fu-Pao, Mark
[US/US]; 1361 Pinehurst Hunt, Lawrenceville, GA 30243
(US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AI, 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, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD,
TG).
- Published:
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report:
26 September 2002
- 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 02/026277 A3

(54) Title: STABILIZED HYDROGEN PEROXIDE SOLUTIONS

(57) Abstract: Provided are stabilized aqueous solutions containing low concentrations of hydrogen peroxide as a preservative. Such solutions are effectively stabilized at pH > 8 by the use of certain biocompatible organophosphorus compounds as chelating stabilizers. These ophthalmologically acceptable compositions are especially useful in buffered saline for eye care solutions either with or without ophthalmic medicinal agents.

【手続補正書】

【提出日】平成14年7月5日(2002.7.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

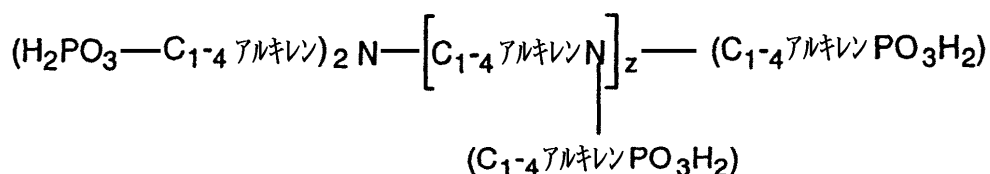
【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 2 ppm ~ 100 ppmの量の過酸化水素を供給するのに十分な量の過酸化水素源、および

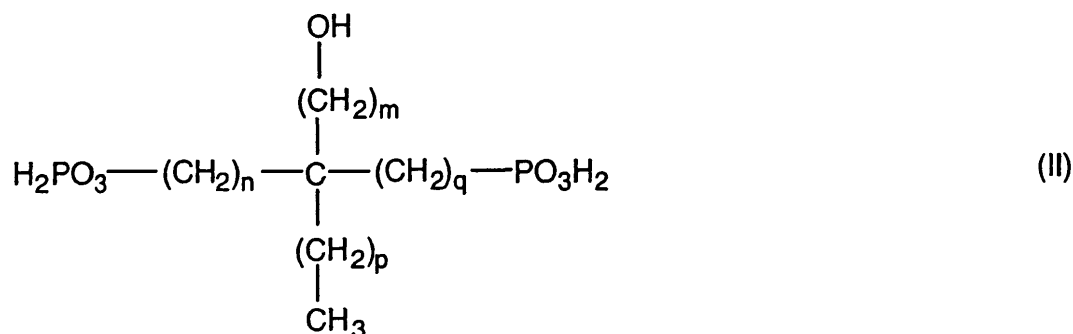
(b) 生じた過酸化水素を安定化するのに十分な量の(a)式：

【化1】



(式中、zは0~3の整数である)で示される化合物およびそれらの水溶性塩、並びに(b)式：

【化2】



(式中、n、m、p、およびqは、各々独立して、0~4である)

で示される化合物およびそれらの水溶性塩からなる群から選択される1種以上の過酸化水素安定剤を含み、かつ

(c) 前記水溶液が約8.0と10.5の間のpHを有する

保存水溶液。

【請求項2】

前記水溶液が、8.0と9.5の間のpHを有する、請求項1記載の保存水溶液。

【請求項3】

前記過酸化水素源が、過酸化水素、過ホウ酸ナトリウム、過酸化ナトリウム、または過酸化尿素からなる群から選択される、請求項1または2記載の保存水溶液。

【請求項4】

前記過酸化水素源が、過ホウ酸ナトリウムである、請求項1~3のいずれか1項に記載の保存水溶液。

【請求項5】

式Iにおいて、zが2であり、C₁₋₄アルキレンの各々がC₁またはC₂であり、かつ式IIにおいて、n、m、p、およびqの各々が0または1である、請求項1~4のいずれか1項記載の保存水溶液。

【請求項6】

前記過酸化水素源が、過酸化水素、過ホウ酸ナトリウム、過酸化ナトリウム、または過酸化尿素からなる群から選択され、かつ前記過酸化水素安定剤が、ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)もしくは1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、またはそれらの水溶性塩である、請求項1~3のいずれか1項に記載の保存水溶液。

【請求項7】

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)またはその水溶性塩の量が、0.002重量%~0.03重量%であり、かつ1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸またはその水溶性塩の前記有効量が、0.005重量%~0.2重量%である、請求項6に記載の保存水溶液。

【請求項8】

前記過酸化水素源が、過ホウ酸ナトリウムであり、かつ過酸化水素安定剤が、ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)である、請求項7に記載の保存眼用配合物。

【請求項9】

(a) 過酸化水素と適合する、有効量の眼用薬剤、
(b) 2ppm~100ppmの量の過酸化水素を供給するのに十分な量の過酸化水素源、および
(c) 過酸化水素を安定化するのに十分な量の1種以上の過酸化水素安定剤、
を含み、
約8.0と10.5の間のpHを有する、保存眼用薬配合物。

【請求項10】

前記pHが、8.0と9.5の間である、請求項9に記載の保存眼用薬配合物。

【請求項11】

前記過酸化水素源が、過酸化水素、過ホウ酸ナトリウム、過酸化ナトリウム、または過酸化尿素からなる群から選択され、かつ前記過酸化水素安定剤が、ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)もしくは1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、またはそれらの水溶性塩である、請求項9または10に記載の保存眼用薬配合物。

【請求項12】

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)またはその水溶性塩の前記有効量が、0.002重量%~0.03重量%であり、かつ1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸またはその水溶性塩の前記有効量が、0.005重量%~0.2重量%である、請求項11に記載の保存眼用薬配合物。

【請求項13】

前記眼用薬剤が、ヒアルロン酸またはヒアルロン酸ナトリウムである、請求項10~12のいずれか1項に記載の保存眼用薬配合物。

【請求項14】

前記過酸化水素源が過ホウ酸ナトリウムであり、かつ前記過酸化水素安定剤が、ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)である、請求項1~13のいずれか1項に記載の保存眼用薬配合物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/11177
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L12/12 A61K9/00		
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 A61L 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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 568 517 A (KASPAR HANS H ET AL) 4 February 1986 (1986-02-04) column 3, line 20,21,33,34 column 4, line 67,68 column 5, line 33-44 column 7, line 1-6 ---	1,2,4
X	US 5 725 887 A (TSAO FU-PAO ET AL) 10 March 1998 (1998-03-10) cited in the application the whole document column 7, line 18 ---	1-16
X	EP 0 219 220 A (ALLERGAN PHARMA) 22 April 1987 (1987-04-22) column 8, line 7-15,23-25,37,54 ---	1,2,4,5
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 ** 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 15 May 2002		Date of mailing of the international search report 29/05/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentstrasse 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11177

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 225 055 A (OKSMAN HENRY C ET AL) 6 July 1993 (1993-07-06) column 3, line 53-65 column 4, line 19 ---	1,4
A	EP 0 142 642 A (BARNES HIND INC) 29 May 1985 (1985-05-29) page 3, line 10,14 page 6, line 8 page 10, line 16-20,22-24 -----	1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 01/11177

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date				
US 4568517	A	04-02-1986	AT 42680 T	15-05-1989			
			AU 573247 B2	02-06-1988			
			AU 3224784 A	28-02-1985			
			CA 1231025 A1	05-01-1988			
			DE 3477994 D1	08-06-1989			
			DK 405184 A	26-02-1985			
			EP 0139994 A1	08-05-1985			
			ES 535395 D0	16-04-1986			
			ES 8605683 A1	16-09-1986			
			ES 549068 D0	01-08-1986			
			ES 8608891 A1	16-12-1986			
			FI 843334 A	26-02-1985			
			JP 1006790 B	06-02-1989			
			JP 1525003 C	12-10-1989			
			JP 60068858 A	19-04-1985			
			NO 843388 A , B,	26-02-1985			
			NZ 209331 A	30-06-1987			
			ZA 8406577 A	27-03-1985			
			US 5725887	A	10-03-1998	US 5607698 A	04-03-1997
						US 5807585 A	15-09-1998
US 5576028 A	19-11-1996						
AT 141803 T	15-09-1996						
AU 628835 B2	24-09-1992						
AU 3930389 A	08-02-1990						
CA 1339031 A1	01-04-1997						
DE 68927030 D1	02-10-1996						
DK 381689 A	05-02-1990						
EP 0354186 A1	07-02-1990						
EP 0706802 A2	17-04-1996						
ES 2091204 T3	01-11-1996						
FI 893661 A , B,	05-02-1990						
FI 961336 A	22-03-1996						
GR 3020899 T3	30-11-1996						
HK 1002991 A1	30-09-1998						
HR 940515 A1	30-06-1996						
IE 81140 B1	05-04-2000						
IE 960417 L	04-02-1990						
IL 91131 A	10-06-1993						
IN 170160 A1	15-02-1992						
JP 2096531 A	09-04-1990						
JP 2915008 B2	05-07-1999						
MX 174097 B	21-04-1994						
NO 177626 B	17-07-1995						
NO 950227 A	05-02-1990						
NZ 230175 A	25-09-1991						
PH 27399 A	21-06-1993						
PT 91349 A , B	08-03-1990						
SG 64856 A1	25-05-1999						
SI 8911541 A	31-10-1997						
YU 154189 A1	31-12-1990						
ZA 8905932 A	28-03-1990						
EP 0219220	A	22-04-1987	US 4670178 A	02-06-1987			
			AT 42206 T	15-05-1989			
			AU 609629 B2	02-05-1991			
			AU 3902089 A	01-02-1990			
			AU 588049 B2	07-09-1989			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 01/11177

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
EP 0219220	A	AU 6166486 A	12-03-1987			
		CA 1238469 A1	28-06-1988			
		CN 86106181 A ,B	03-06-1987			
		DE 3662836 D1	24-05-1989			
		DE 219220 T1	13-08-1987			
		DK 414286 A ,B	10-03-1987			
		EP 0219220 A1	22-04-1987			
		ES 2001770 A6	16-06-1988			
		FI 863581 A ,B	10-03-1987			
		GR 862266 A1	02-01-1987			
		HK 23994 A	25-03-1994			
		HU 44443 A2	28-03-1988			
		IE 59476 B	09-03-1994			
		IL 79812 A	18-08-1992			
		JP 1060806 B	26-12-1989			
		JP 1918020 C	07-04-1995			
		JP 62059918 A	16-03-1987			
		JP 2730865 B2	25-03-1998			
		JP 7168145 A	04-07-1995			
		KR 9008008 B1	29-10-1990			
		NO 863575 A ,B	10-03-1987			
		NZ 217330 A	28-11-1989			
		NZ 230910 A	28-04-1992			
		PH 24472 A	18-07-1990			
		PT 83315 A ,B	01-10-1986			
		SG 59892 G	21-01-1994			
		US RE32672 E	24-05-1988			
		ZA 8606272 A	27-05-1987			
		US 5225055	A	06-07-1993	AU 638097 B2	17-06-1993
					AU 7087591 A	15-08-1991
					BR 9100524 A	29-10-1991
					CA 2035764 A1	10-08-1991
					EP 0441389 A1	14-08-1991
FI 910622 A	10-08-1991					
IE 910338 A1	14-08-1991					
JP 5095991 A	20-04-1993					
NO 910506 A	12-08-1991					
NZ 236967 A	25-11-1992					
EP 0142642	A	29-05-1985	AU 3224684 A	28-02-1985		
			DK 405284 A	26-02-1985		
			EP 0142642 A1	29-05-1985		
			ES 535396 D0	16-05-1986		
			ES 8606790 A1	16-10-1986		
			ES 549066 D0	01-08-1986		
			ES 8608696 A1	01-12-1986		
			FI 843333 A	26-02-1985		
			JP 60070416 A	22-04-1985		
			NO 843387 A	26-02-1985		
			NZ 209332 A	08-01-1988		
			ZA 8406578 A	27-03-1985		

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
C 0 1 B 15/037	C 0 1 B 15/037	G
// C 0 1 B 15/043	C 0 1 B 15/043	
C 0 1 B 15/055	C 0 1 B 15/055	
C 0 1 B 15/12	C 0 1 B 15/12	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, PH, PL, PT, R O, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB24 CC10 DD63Q FF36 FF63
 4C086 AA01 AA02 HA22 MA01 MA05 MA17 MA58 NA03 NA14 ZA33
 4C206 AA01 AA02 HA26 MA01 MA05 MA37 MA78 NA03 NA14 ZA33