

(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2008-531070

(P2008-531070A)

(43) 公表日 平成20年8月14日(2008.8.14)

(51) Int. Cl.			F I		テーマコード (参考)	
<b>A 6 1 L</b>	<b>27/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 L</b>	<b>27/00</b>	<b>D</b>	<b>4 C 0 8 1</b>
<b>A 6 1 F</b>	<b>2/16</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 F</b>	<b>2/16</b>		<b>4 C 0 9 7</b>
<b>C 0 8 L</b>	<b>83/05</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 0 8 L</b>	<b>83/05</b>		<b>4 J 0 0 2</b>
<b>C 0 8 L</b>	<b>83/07</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 0 8 L</b>	<b>83/07</b>		
<b>C 0 8 L</b>	<b>83/08</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 0 8 L</b>	<b>83/08</b>		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)						
(21) 出願番号 特願2007-548363 (P2007-548363)			(71) 出願人 505201191			
(86) (22) 出願日 平成17年12月15日 (2005.12.15)			エイエムオー・フローニンゲン・ベスロー			
(85) 翻訳文提出日 平成19年8月17日 (2007.8.17)			テン・フェンノートシャップ			
(86) 国際出願番号 PCT/US2005/045985			AMO Groningen B. V.			
(87) 国際公開番号 W02006/069012			オランダ、エヌエルー9700アーイック			
(87) 国際公開日 平成18年6月29日 (2006.6.29)			ス・フローニンゲン、ペー・オー・ボック			
(31) 優先権主張番号 60/638,052			ス901			
(32) 優先日 平成16年12月20日 (2004.12.20)			(74) 代理人 100081422			
(33) 優先権主張国 米国 (US)			弁理士 田中 光雄			
(31) 優先権主張番号 0403091-2			(74) 代理人 100101454			
(32) 優先日 平成16年12月20日 (2004.12.20)			弁理士 山田 卓二			
(33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)			(74) 代理人 100083356			
			弁理士 柴田 康夫			
			(74) 代理人 100104592			
			弁理士 森住 憲一			
最終頁に続く						

(54) 【発明の名称】 注入可能な眼用レンズのための組成物

## (57) 【要約】

眼の水晶体囊中で眼内レンズを形成するのに適した注入可能な眼用組成物は、直鎖非官能性ポリシロキサンと、直鎖末端官能性ポリシロキサンと、少なくとも1種の架橋剤とを含む。直鎖末端官能性ポリシロキサンは、直鎖末端一官能性ポリシロキサンと直鎖末端二官能性ポリシロキサンの混合物を含み得る。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

眼の水晶体囊中で眼内レンズを形成するのに適した注入可能な眼用組成物であって、

- (a) 直鎖非官能性ポリシロキサンと、
- (b) 直鎖末端官能性ポリシロキサンと、
- (c) 少なくとも 1 種の架橋剤とを含み、

前記直鎖末端官能性ポリシロキサンが、直鎖末端一官能性ポリシロキサンと直鎖末端二官能性ポリシロキサンの混合物を含む、組成物。

## 【請求項 2】

少なくとも 1 種の架橋剤が多官能性架橋剤である、請求項 1 に記載の注入可能な眼用組成物。

## 【請求項 3】

前記末端直鎖ポリシロキサンの官能性が官能性不飽和基によって提供される、請求項 1 に記載の注入可能な眼用組成物。

## 【請求項 4】

触媒をさらに含み、前記直鎖末端官能性ポリシロキサンの前記官能性不飽和基が熱硬化性である、請求項 3 に記載の注入可能な眼用組成物。

## 【請求項 5】

前記熱硬化性官能性不飽和基がビニル基を含む、請求項 4 に記載の注入可能な眼用組成物。

## 【請求項 6】

前記触媒が白金複合体を含む、請求項 4 に記載の注入可能な眼用組成物。

## 【請求項 7】

触媒が、白金とシロキサン含有化合物の間の複合体を含む、請求項 6 に記載の注入可能な眼用組成物。

## 【請求項 8】

触媒が、白金とジビニルテトラメチルジシロキサンとの間の複合体を含む、請求項 7 に記載の組成物。

## 【請求項 9】

所望により、架橋剤と共有結合していてもよい、または架橋剤に組み込まれていてもよい、光開始剤をさらに含み、前記直鎖末端官能性ポリシロキサンの前記官能性不飽和基が光硬化性である、請求項 3 に記載の注入可能な眼用組成物。

## 【請求項 10】

前記光硬化性官能性不飽和基がアクリル基を含む、請求項 9 に記載の注入可能な眼用組成物。

## 【請求項 11】

直鎖末端二官能性ポリシロキサンと、直鎖末端一官能性ポリシロキサンと、直鎖非官能性ポリシロキサンとの間のモル比が  $0.5 \sim 1 : 1 \sim 2 : 0.5 \sim 1$  である、請求項 1 に記載の注入可能な眼用組成物。

## 【請求項 12】

前記直鎖末端官能性ポリシロキサンおよび前記直鎖非官能性ポリシロキサンが、本質的に、同一のモノマー単位からなり、前記直鎖末端官能性ポリシロキサンおよび前記直鎖非官能性ポリシロキサンが、本質的に、末端官能性ポリシロキサンと直鎖非官能性ポリシロキサン双方において同モル比の同一のモノマー単位からなる、請求項 1 に記載の注入可能な眼用組成物。

## 【請求項 13】

前記直鎖末端官能性ポリシロキサンおよび非官能性ポリシロキサンが、 $-R_aR_bSiO-$  という一般式を有するモノマー単位を含む、請求項 12 に記載の注入可能な眼用組成物。

## 【請求項 14】

10

20

30

40

50

$R_a$  および  $R_b$  が、シリコン原子と結合している同一または異なる置換または非置換アルキルまたはアリール基であり、前記アルキルまたはアリール基の 1 つが少なくとも 1 個のフッ素原子で置換されている、請求項 13 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 15】

少なくとも 1 個の前記モノマー単位中の  $R_a$  がフルオロアルキルであり、そのモノマー単位中の  $R_b$  がアルキルである、請求項 13 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 16】

$R_a$  が 3, 3, 3 - トリフルオロアルキルである、請求項 13 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 17】

組合せ中のポリシロキサンが約 1 より高い比重を有する、請求項 13 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 18】

前記直鎖末端官能性ポリシロキサンおよび非官能性ポリシロキサンが 3 種の異なるシロキサンモノマーに由来する、請求項 12 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 19】

シロキサンモノマーが一般式  $(R_1 R_2 Si O)_1$ 、 $(R_3 R_4 Si O)_m$  および  $(R_5 R_6 Si O)_n$  を有し、3 種のモノマーのうち 1 種が約 1.0 より高い比重を有し、 $R_1$  および  $R_2$  が同一または異なる置換または非置換  $C_{1-6}$  アルキル基であり、 $R_3$  および  $R_4$  が同一または異なる置換アリールまたは  $C_{1-6}$  アルキル基であり、 $R_5$  および  $R_6$  が同一または異なるフルオロアルキルまたはアルキル基であり、 $l$  が 0 ~ 0.95 というモル分率範囲にあり、 $m$  が 0 ~ 0.7 というモル分率範囲にあり、 $n$  が 0 ~ 0.65 というモル分率範囲にある、請求項 18 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 20】

$R_1$  および  $R_2$  がメチルであり、 $R_3$  がフェニルであり、 $R_4$  がフェニルまたはメチルであり、 $R_5$  がトリフルオロプロピルであり、 $R_6$  がメチルである、請求項 19 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 21】

前記直鎖末端官能性ポリシロキサンおよび非官能性ポリシロキサンがランダムターポリマーである、請求項 18 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 22】

前記直鎖末端官能性ポリシロキサンおよび非官能性ポリシロキサンが、10,000 ~ 25,000 D の範囲の分子量  $M_n$ 、1.40 ~ 1.45 の屈折率および約 1 より高い密度を有するポリ(ジメチル-*c o*-ジフェニル-*c o*-トリフルオロプロピルメチル)である、請求項 1 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 23】

前記多官能性架橋剤がシロキサン共重合体であり、前記多官能性架橋剤が 4 個より多い反応性基を有する、請求項 2 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 24】

前記多官能性共重合体シロキサン架橋剤が有機水素シロキサンおよびジアルキルシロキサンを含む、請求項 23 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 25】

前記架橋剤がメチル水素シロキサン / ジメチルシロキサン共重合体である、請求項 24 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 26】

追加の架橋剤をさらに含む、請求項 1 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 27】

前記の追加の架橋剤が多官能性架橋剤である、請求項 26 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 28】

10

20

30

40

50

前記の追加の架橋剤が 3 個より多いが最高 4 個までの反応性基を有する、請求項 26 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 29】

前記の追加の架橋剤が有機水素シロキサンである、請求項 26 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 30】

前記の追加の架橋剤がテトラキス（ジメチルシロキシ）シランである、請求項 29 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 31】

前記テトラキス（ジメチルシロキシ）シランが紫外線吸収剤と結合している、請求項 30 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 32】

眼の水晶体囊中で眼内レンズを形成するのに適した注入可能な眼用組成物であって、

（a）直鎖非官能性ポリシロキサンと、

（b）直鎖官能性ポリシロキサンと、

（c）少なくとも 2 種の異なる架橋剤とを含み、架橋剤のうち一方が、4 個より多い反応性基を有する多官能性架橋剤であり、もう一方の架橋剤が、3 個より多い反応性基を有する多官能性架橋剤であり、両架橋剤がシロキサン架橋剤である、組成物。

【請求項 33】

不飽和基が官能性を提供する、請求項 32 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 34】

3 個より多い反応性基を有する多官能性シロキサン架橋剤が、有機水素シロキサンであり、かつ、4 個より多い反応性基を有する多官能性シロキサン架橋剤が有機水素シロキサンとジアルキルシロキサンとを含む共重合体である、請求項 32 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 35】

熱硬化性組成物であり、触媒をさらに含み、直鎖末端官能性ポリシロキサンが熱硬化性官能性不飽和基を含む、請求項 34 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 36】

前記熱硬化性官能性不飽和基がビニル基を含む、請求項 35 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 37】

光硬化性組成物であり、所望により、架橋剤の一方と共有結合していてもよい、または架橋剤の一方に組み込まれていてもよい、光開始剤をさらに含み、直鎖末端官能性ポリシロキサンが光硬化性官能性不飽和基を含む、請求項 32 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 38】

前記光硬化性官能性不飽和基がアクリル基を含む、請求項 37 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 39】

前記直鎖末端官能性ポリシロキサンおよび前記直鎖非官能性ポリシロキサンが、本質的に、同一のモノマー単位からなり、前記モノマー単位のモル比が本質的に同一である、請求項 32 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 40】

前記モノマー単位が  $-R_aR_bSiO-$  という一般式を有する、請求項 39 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 41】

$R_a$  および  $R_b$  が、シリコン原子と結合している同一または異なる置換または非置換アルキルまたはアリール基であり、前記アルキルまたはアリール基の 1 つが少なくとも 1 個のフッ素原子で置換されている、請求項 40 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 42】

10

20

30

40

50

少なくとも 1 個の前記モノマー単位中の  $R_a$  がフルオロアルキルであり、その同一モノマー単位中の  $R_b$  がアルキルであり、最も好ましくは、 $R_a$  が 3, 3, 3 - トリフルオロアルキルである、請求項 40 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 43】

組合せ中のポリシロキサンが約 1 より高い比重を有する、請求項 40 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 44】

前記直鎖末端官能性ポリシロキサンおよび非官能性ポリシロキサンが 3 種の異なるシロキサンモノマーに由来する、請求項 39 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 45】

シロキサンモノマーが一般式  $(R_1 R_2 Si O)_l$ 、 $(R_3 R_4 Si O)_m$  および  $(R_5 R_6 Si O)_n$  を有し、3 種のモノマーのうち 1 種が約 1.0 より高い比重を有し、 $R_1$  および  $R_2$  が同一または異なる置換または非置換  $C_{1-6}$  アルキル基であり、 $R_3$  および  $R_4$  が同一または異なる置換アリールまたは  $C_{1-6}$  アルキル基であり、 $R_5$  および  $R_6$  が同一または異なるフルオロアルキルまたはアルキル基であり、 $l$  が 0 ~ 0.95 というモル分率範囲にあり、 $m$  が 0 ~ 0.7 というモル分率範囲にあり、 $n$  が 0 ~ 0.65 というモル分率範囲にある、請求項 44 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 46】

$R_1$  および  $R_2$  がメチルであり、 $R_3$  がフェニルであり、 $R_4$  がフェニルまたはメチルであり、 $R_5$  がトリフルオロプロピルであり、 $R_6$  がメチルであり、前記直鎖末端官能性ポリシロキサンおよび非官能性ポリシロキサンがランダムターポリマーである、請求項 45 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 47】

直鎖ポリシロキサンが、10,000 ~ 25,000 の範囲の分子量  $M_n$ 、1.40 ~ 1.45 の屈折率および約 1 より高い密度を有するポリ(ジメチル-*c o*-ジフェニル-*c o*-トリフルオロプロピルメチル)を含む、請求項 32 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 48】

4 個より多い反応性基を有する架橋剤がメチル水素シロキサンジメチルシロキサン共重合体であり、かつ、3 個より多い反応性基の架橋剤が、紫外線吸収剤と結合しているテトラキスジメチルシロキシシランである、請求項 32 に記載の注入可能な眼用組成物。

【請求項 49】

請求項 1 に記載の注入可能な眼用組成物から製造された調節性眼内レンズ。

【請求項 50】

請求項 32 に記載の注入可能な眼用組成物から製造された調節性眼内レンズ。

【請求項 51】

眼内レンズを必要とする患者において眼の水晶体囊中で眼内レンズを形成する方法であって、

(i) 水晶体囊から天然レンズを摘出するステップと、

(ii) 請求項 1 に記載の注入可能な眼用組成物を水晶体囊中に注入するステップと、

(iii) 前記組成物を、眼の水晶体囊中で眼内レンズに原位置硬化させるステップとを含む、方法。

【請求項 52】

眼内レンズを必要とする患者において眼の水晶体囊中で眼内レンズを形成する方法であって、

(i) 水晶体囊から天然レンズを摘出するステップと、

(ii) 請求項 32 に記載の注入可能な眼用組成物を水晶体囊中に注入するステップと、

(iii) 前記組成物を、眼の水晶体囊中で眼内レンズに原位置硬化させるステップとを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願

本願は、2004年12月20日に出願された米国仮出願第60/638,052号の35U.S.C.第119条に基づく優先権および2004年12月20日に出願されたスウェーデン特許出願第0403091-2号の優先権を主張する。

## 【0002】

本発明は、眼科学、さらに詳しくは、天然レンズを注入可能な調節性眼内レンズで置換することによる、眼障害、例えば、白内障および/または老眼の外科的治療の技術分野に関する。本発明は、非官能性および官能性ポリシロキサン混合物を含み、眼の水晶体嚢(capsular bag)中で原位置硬化し、それによって新規眼内レンズを提供する注入可能な組成物を提供する。別の態様によれば、本発明はまた、発明組成物を調製する方法を提供する。さらにもう1つの態様によれば、本発明は罹患天然レンズを置換するための外科的方法を提供する。

10

## 【背景技術】

## 【0003】

ヒトの眼は、高度に進化した、複雑な感覚器である。角膜、すなわち、虹彩への光線を途中で屈折させる透明な外組織と、瞳孔の大きさを制御し、ひいては、眼に入る光量を調節する虹彩と、入射光を硝子体液を通して網膜上で焦点に収束させるレンズとからなる。網膜は入射光を電気エネルギーに変換し、これが脳幹を通して後頭皮質に伝達され、その結果、視覚映像が得られる。完全な眼では、角膜からレンズおよび硝子体液を通り網膜までの光路には遮るものはない。これらの構造内の何らかの障害物または透明度の喪失は、光線の散乱または吸収を引き起こし、その結果、視力が落ちる。例えば、角膜は浮腫、瘢痕化または剥離をもたらす損傷を受けることがあり、レンズは酸化的損傷、外傷および感染を起こしやすく、硝子体液は出血または炎症のために濁ってしまうことがある。

20

## 【0004】

年をとるにつれ、環境曝露および内因性フリーラジカル生成によって引き起こされる酸化的損傷の作用が蓄積し、これがレンズ柔軟性の喪失と、ゆっくりと凝固し、その結果、レンズの透明度を低下させる変性タンパク質とをもたらす。レンズの天然の柔軟性は、調節と呼ばれるプロセスによって光を網膜上の焦点に収束させるのに極めて重要である。眼は、調節により、種々の距離にある物体を見るためにその屈折力を自動的に調整することが可能となる。蓄積された酸化的損傷の作用がこの柔軟性を低減させ、ひいては、近見能力を低下させる場合には、老眼として知られている。通常、老眼は、40台半ばの間の成人で起こり始める。老眼の個体には、種々の物体距離用の種々の力のメガネ、あるいは、多焦点または累進光学を有するメガネまたはコンタクトレンズが必要である。これらの選択肢には多数の実際の状況において制限がある。

30

## 【0005】

水晶体白内障は、凝固タンパク質のさらなる発生に起因するレンズ障害である。白内障の4つのよく見られる型がある；加齢および酸化的ストレスに関連している老人性白内障、眼上の物体の穿通性または非穿通性衝撃後に、または強い放射線に曝露した後に発生する外傷性白内障、真性糖尿病または眼障害、例えば、網膜剥離、緑内障および網膜色素変症などの疾患に続発する併発白内障および医薬の毒性または化学毒性に起因する中毒性白内障。原因に関わらず、これらの疾患は十分に機能を果たさない視力をもたらし、失明に至る場合もある。

40

## 【0006】

白内障および/または老眼の治療は、水晶体超音波乳化吸引術とそれに続く灌注および吸引を含む、レンズの外科的除去を必要とする。レンズがないと、眼は入射光を網膜上で焦点に収束させることができない。このため、視力を回復させるために人工レンズを用いる。3種の人工レンズが利用可能である：白内障メガネのレンズ、外側のコンタクトレンズおよび眼内レンズ(IOL)。眼内レンズは、単焦点である場合も多焦点である場合も

50

あるが、現在、大抵の場合、白内障メガネのレンズおよびコンタクトレンズに付随する問題を克服するために用いられている。多焦点眼内レンズは、疑似調節を提供する、すなわち、遠くおよび近くの物体の両方をはっきりと見ることができ、単焦点レンズと比較してコントラスト感度が常に低い。多焦点レンズは、コントラスト感度の低下にもかかわらず、白内障を伴わない老眼の症例、いわゆる、透明水晶体交換術において用いられることもある。

#### 【0007】

先行技術の文献において記載されるIOLは、通常、以下のカテゴリーのうちの1つに属する：硬質、折り畳み式、膨張性ハイドロゲルおよび注入可能。手術実施以前の初期のIOLは、ポリ(メチルメタクリレート)からなる硬質インプラントであった。この種のレンズは、大きな角膜切開( $> 5.0\text{ mm}$ )を必要とし、これが長期の回復時間および乱視を導入する可能性をもたらしていた。回復時間を短縮し、患者の不快感を減少しようとして、いくつかの小切開技術が、これらの小切開を通して埋め込み可能な眼内レンズと併せて開発されてきた。

10

#### 【0008】

現在のIOLは、小切開埋め込み( $3.5 \sim 2.5\text{ mm}$ )用に設計され、エラストマー特性を有し、ソフトシリコンまたはアクリルゴムまたはソフトハイドロゲル材料から製造されている。この種のレンズは、巻いて、または折り畳んで、水晶体嚢中に挿入し、次いで、内側に入ると広げることができるが、通常、調節能力は提供しない。しかし、毛様体筋の収縮に応じて前方に動くことによって調節能力を提供すると主張される、いわゆる調節性レンズが存在するが、視覚的效果は最小であり、約1ジオプター変化する( $1\text{メートル}$ という物体距離に対応して)。

20

#### 【0009】

IOLをさらに開発し、外科的切開の大きさを減少させる( $1.5 \sim 1.0\text{ mm}$ )ために、注入可能なIOLを用いる技術が示唆されている。これらの技術では、外科的手順の一部として、低粘度レンズ材料を空の水晶体嚢中に直接注入し、原位置硬化させる。このようなプロセスでは、水晶体嚢はレンズの形を形成するための型として用いられ、それによってその屈折の制御の一助となる。天然水晶体を置換するための注入可能なレンズとしての使用に適し、標準カニューレを通した注入に適した粘度を有する材料を開発しようとするいくつかの試みがあった。得られたレンズは約 $10\text{ kPa}$ より低いヤング率を有していた。

30

#### 【0010】

天然IOLの白内障摘出および置換技術は、米国特許第5,278,258号、同第5,391,590号、同第5,411,553号および同第5,476,515号に開示されている。天然レンズの白内障摘出および注入可能な調節性IOL、すなわち、例えば、参照によりその全文が本明細書に組み込まれるWO 01/76651に記載される人工水晶体(ACL)との置換は、十分に低い粘度を有する液体の、小切開を通した水晶体嚢への注入と、それに続いて、水晶体嚢の形を型として用いて液体を架橋させて必要な形のレンズを作製することを含む。天然レンズの光学性能を再現するには、置換レンズには約 $1.42$ という屈折率が必要であり、調節力に対応するには、レンズの圧縮弾性率(ヤング率)が $1 \sim 5\text{ kPa}$ 以下の範囲でなくてはならない。ACLの分野の研究者、例えば、Haefligerら(1994), J. Refractive and Corneal Surgery 10, 550-555は、水晶体嚢を充填するのにシリコン由来システムを、シリコンオイルまたはLTV(低温加硫)シリコンエラストマーのいずれかの形で用いた。このようなシステムには、レンズ再充填の関連で、ジメチルシリコンに由来するレンズが制限された屈折率( $1.40$ )を示すという点で特定の不利点がある。さらに、LTVシリコンエラストマーはゆっくりと硬化し、その硬化を完了するのに最大12時間を要することもある。この遅い硬化が、角膜切開を通り抜ける水晶体嚢からの材料の喪失をもたらす。あるいは、漏出を最小にするために予備硬化させた材料を用いる場合は、レンズ表面の質が損なわれる。

40

#### 【0011】

50

特定の環境では、架橋ポリシロキサンネットワークから移動し得る（流れ出るまたは油漏れする）低分子量化合物および／または非架橋画分が周囲組織に影響を及ぼし得る、またはその特性を変化させ得る、例えば、非架橋画分がレンズから移動するはずである場合、このことが光学的品質および／またはレンズの硬化の低下を引き起こし得るという懸念がある。さらなる例は、異なる技術分野、すなわち、義乳房の技術分野に由来し、これでは、用いるシリコンポリマーの予備重合によって、および架橋可能でないポリマー画分を避けることによって、移動を最小化する。米国特許第 5,741,877 号および同第 4,558,112 号参照のこと。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0012】

水晶体囊中で形作ることによって、液体組成物からの的確な力のレンズを形成するためには、重合組成物とバッグの内表面の間の界面接触を確実に完了するために硬化の間、バッグの内圧と外圧のバランスをとらなければならない。さらに、バッグの内側からのレンズ表面の剥離はいずれも、光を散乱させる。一貫した界面接触は、水晶体囊中に注入した後、迅速に硬化する組成物から最良に得られる。この点において、さらなる重要な考慮すべき事柄は、眼科医が、形成の時点で、手術の間に形作られたレンズの力を確信を持ってモニターできるということである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

20

本発明者らは、開始ポリマーの極めて注意深い設計によって、注入挙動の制御が改善され、結果として生じるエラストマー眼内レンズの特性を有する組成物を製剤できることを見出し、このようにして本発明は、得られる最終架橋産物が、必要な弾性の獲得に相応の最小の移動可能種を有するような成分からなる眼用注入可能な組成物を提供する。

【0014】

一実施形態では、本発明は、十分に機能を果たさない天然レンズが外科的に摘出されている眼の水晶体囊中で眼内レンズを形成するのに適した注入可能な眼用組成物を提供する。本組成物は、直鎖非官能性ポリシロキサンと、直鎖末端官能性ポリシロキサンと、少なくとも 1 種の架橋剤とを含み、直鎖末端官能性ポリシロキサンは直鎖末端一官能性ポリシロキサンと二官能性ポリシロキサンの混合物を含む。特定の非限定的な実施形態では、ポリシロキサンの官能性は不飽和基によって提供され、少なくとも 1 種の架橋剤は多官能性架橋剤である。

30

【0015】

もう 1 つの実施形態では、本発明は、眼の水晶体囊中で眼内レンズを形成するのに適した注入可能な眼用組成物を提供し、組成物は非官能性ポリシロキサンと、直鎖末端官能性ポリシロキサンと、少なくとも 2 種の異なる架橋剤とを含み、架橋剤の一方は、3 個より多い反応性基を有する多官能性架橋剤であり、もう一方の架橋剤は、4 個より多い反応性基を有する多官能性架橋剤であり、両架橋剤がシロキサン架橋剤である。

【0016】

もう 1 つの実施形態では、本発明は、発明組成物を含む眼内レンズを提供する。特定の実施形態では、レンズは、天然レンズが行うのと同様に調節して、個体に近見および遠見を提供できる。さらなる実施形態では、眼内レンズは、弾性が低下することなく、最小の移動可能物質／取り出し可能物質しか含まない。

40

【0017】

さらに、なおもう 1 つの実施形態では、本発明は、眼内レンズを必要とする患者において、眼の水晶体囊中で眼内レンズを製造する方法を提供する。本方法は、(i) 水晶体囊から白内障のおよび／または老眼の天然レンズを摘出するステップと、(ii) 水晶体囊中に、記載される発明組成物を注入するステップと、(iii) 組成物を眼内レンズに硬化させるステップとを含む。

【0018】

50



本発明のその他の実施形態および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲を読んだ後にはこれらがより理解されるので、容易にわかる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

本開示内容内では、以下の定義が適用される：

【0020】

本明細書において「注入可能な組成物」とは、18ゲージニードル径またはより細い径を有する従来のカニューレを通して容易に注入されるのに適した粘度を有する組成物を意味する。より具体的な実施形態では、本発明の組成物は、21ゲージニードルを通ることができる。注入性についてのこれらの基準に従うには、本発明の組成物は、約60,000 cSt未満の粘度を有さなくてはならない。特定の実施形態では、粘度は8000 cSt未満である。

10

【0021】

本明細書において「眼用組成物」とは、眼用使用に適した組成物を意味する。

【0022】

本明細書において「眼内レンズ」または「IOL」とは、天然レンズが摘出されている眼の水晶体嚢中に配置される、または配置されるのに適した人工レンズを意味する。

【0023】

白内障外植および人工水晶体、ACLとのレンズ交換という技術は、小切開（直径1mm）を通した、記載される低粘度液体の水晶体嚢中への定量注入と、それに続いて、水晶体嚢の形を型として用いて、それを重合させて必要な形のレンズを作製することを含む。天然レンズの光学性能を再現するには、置換レンズには天然レンズのもの（約1.41～1.42）に近い屈折率が必要であり、調節力に対応するには、ヤング率は1～5kPaの範囲となる。このようにして、調節性カプセルレンズは、水晶体嚢をエラストマーの前駆体で充填し、エラストマーが天然レンズの形に硬化することを引き起こすか、可能にすることによって形成されたIOLである。前記レンズは、その柔軟性のために、毛様体筋の影響下で調節能を提供することができる。

20

【0024】

本発明では、「ポリシロキサン」は、少なくとも1つのシロキサン単位を有するポリマーを意味するものとし、1以上のこのようなポリマーを含む。

30

【0025】

本発明では、「取り出し可能物質」または「移動可能物質」とは、ポリマーネットワークから移動、すなわち、流れ出ることができるか、またはポリマーネットワークから取り出され得る、したがって、水晶体嚢を通り抜けて、あるいは、水晶体嚢から出て周囲の硝子体液中に拡散し得る低分子量化合物を意味するものとする。

【0026】

本明細書において「ポリマーネットワーク」とは、1種以上のポリマーからなる硬化した組成物を意味するものとし、例えば、本発明の組成物を硬化させると、ポリマーネットワークを形成する。

【0027】

40

本明細書において「直鎖ポリシロキサン」とは、非分岐ポリシロキサンを意味する。この用語は、本質的に、ポリシロキサンの小さな画分のみが分岐している直鎖ポリシロキサンも包含すると理解される。

【0028】

本明細書において「官能性」とは、適した条件下で反応性であるという能力を指す。さらに、この分野のポリマーでは、官能基は、同様の基または特定の似ていない基と組合せて鎖延長または架橋をもたらすまたは引き起こすことができるよう選択された基である。

【0029】

本明細書において「末端官能性」とは、ポリマー鎖の末端に官能性、すなわち、官能基が存在することを同定する。したがって、直鎖ポリマーは2つの末端を有し、末端官能性

50

直鎖ポリマーは、「一官能性」か「二官能性」のいずれかであり得る。二官能性ポリマーと、反応性基を有する架橋剤との反応（硬化）は、架橋ネットワークを提供する。

【0030】

本明細書では官能基を全く欠くポリマーは「非官能性ポリマー」と呼ばれ、ネットワークの化学的形成に関与することができない。この技術用語にもかかわらず、これらのポリマーは、成形された眼内レンズにおいて極めて重要な物理的機能を有するが、これは、その存在によってレンズの係数が低下するからである。

【0031】

本明細書において「ダングリング鎖」とは、自由な回転運動およびコンホメーション変化に自由に関与し、ポリマーネットワークからの並進変位においてのみ制限されるポリマー鎖の末端を意味するものとする。ダングリング鎖は、末端一官能性直鎖ポリマー分子が硬化反応に関与し、その結果、官能性末端基がポリマーネットワークと結合され、捕獲されたポリマーの鎖のもう一方の末端が、上記のポリマーネットワーク中を移動できる場合に形成される。ポリマー遊離末端はダングリング鎖を構成し、硬化したネットワーク内の可塑剤として機能する。

10

【0032】

本開示内容では、「混合末端ブロッカーポリマー」(MEBP)とは、2個の反応末端を有する直鎖ポリマーと、1個の反応末端と1個の非反応末端とを有するポリマーと、2個の非反応末端を有するポリマーを含む混合物を意味するものとする。

【0033】

本明細書において「多官能性架橋剤」とは、3より多い反応部位を有する架橋剤を意味する。架橋剤は、ポリマー鎖が結合され得る点を含む。

20

【0034】

本明細書において「シロキサン架橋剤」とは、架橋剤が少なくとも1個のSi原子を含むことを意味する。

【0035】

本明細書において「架橋物質」とは、架橋プロセスを開始する化合物、例えば、触媒を意味する。

【0036】

一実施形態では、本発明は、直鎖末端二官能性および一官能性ポリシロキサンと、直鎖非官能性ポリシロキサンと、少なくとも1種の架橋剤との混合物を含み、架橋すると最小の取り出し可能物質しか含まない、レンズを形成するのに適した眼用組成物を提供する。特定の実施形態では、本発明の眼用組成物は、約50重量%未満の取り出し可能物質、さらに詳しくは、約40重量%未満の取り出し可能物質、いっそうさらに詳しくは、約30重量%未満の取り出し可能物質を含む。さらなる実施形態では、眼用組成物は、約20重量%未満の取り出し可能成分を含む。直鎖末端一官能性ポリシロキサンを含む組成物を有するという利点は、ポリシロキサンが3つの役割を有する、ポリマーネットワークの可塑剤として働くダングリング鎖を形成することによってポリマーネットワークを広げ、ポリマーネットワーク内の非官能性ポリシロキサンの可溶化能の増強を提供するということである。これらの特徴のため、取り出し可能物質の量は、ネットワークの弾性率を、調節性レンズに求められるものを上回って増大させることなく低減される。本発明は、1~5 kPaというヤング率を有する天然レンズ材料のものに対応する係数を有する硬化した組成物を製造する。この制御は、遊離ポリシロキサンオイルのポリマーネットワークと結合しているダングリングシロキサン鎖との置換の結果として達成される。したがって、得られる本発明のポリマーネットワークは、直鎖非官能性ポリマーの量の減少のためにより少ない取り出し可能物質しか有さず、またポリマーネットワークのより良好な解離能のために、移動可能物質が減少するが、ネットワークは極めて低い係数を有する。

30

40

【0037】

用いる非官能性ポリシロキサンを、低分子量ポリマーを除去するために分画する場合には、取り出し可能物質のさらなる減少もまた可能である。ポリマーを分画する方法は、参

50

照により本明細書に組み込まれる国際特許出願 W O 0 3 / 0 6 2 2 8 2 に開示されている。

#### 【 0 0 3 8 】

当業者には当然であろうが、前記分画は、官能性ポリシロキサンに適用する場合には、架橋間の分子量が増大する、かつ/またはダングリング鎖の有効性が最適化されるために、ポリマーネットワークの機械特性を改変する新たな可能性を与える。さらに、低分子量ポリマーを除去することによって、このような材料の、水晶体囊を抜け出す能力が低下する。

#### 【 0 0 3 9 】

本発明の特定の一実施形態によれば、架橋剤は多官能性架橋剤である。一実施形態では、多官能性架橋剤は平均 5 ~ 9 の反応部位を有するポリマー架橋剤である。より具体的な実施形態では、多官能性架橋剤は、有機水素シロキサンおよびジアルキルシロキサンを含むシロキサン架橋剤、例えば、メチルヒドロシロキサンとジメチルシロキサンの共重合体である。多官能性架橋剤を用いること、すなわち、通常用いられるものよりも高度の官能性を有する架橋剤を用いることの利点は、より多くのポリマーが、得られる本発明のポリマーネットワークと結合される可能性があり、一方で、このネットワークは上記の一官能性ポリシロキサンのダングリング末端のために所望の柔軟性を依然として保持するということである。本発明に従って得られるネットワークは、ヒトレンズのものに匹敵する人工レンズ材料機械力学を示す。すなわち、多官能性架橋剤と種々の官能性のポリシロキサンの組合せのために、天然レンズ材料のものと同様の  $G' / G''$  比（ここで、 $G'$  はせん断弾性係数であり、 $G''$  は 1 Hz でのせん断粘性係数である）を有する。したがって、本発明は、天然レンズの機械的挙動に最も密接に対応し、その結果、眼において調節力に対して正確に反応する可塑化ポリシロキサンネットワークを提供する。

#### 【 0 0 4 0 】

本発明のもう 1 つの実施形態によれば、直鎖末端官能基の官能性は不飽和基によって提供される。好ましい不飽和官能基としては、ビニル（熱硬化性）またはアクリル基（光硬化性）がある。しかし、当業者ならば、本発明の範囲内に入るその他の適した基を承知しているであろう。したがって、本発明の組成物が熱硬化性である場合には触媒も含み、これは、例えば、白金複合体、さらに詳しくは、白金とシロキサン含有化合物の間の複合体（ヒドロシリル化触媒）であり、白金とジビニルメチルシロキサンの間の複合体が好ましい。本発明において使用するための 1 種の触媒は、実施例に開示される方法に従って調製できる。触媒溶液に使用できる溶媒は低分子量溶媒である。しかし、この溶液を、組成物の特性全体にわたって影響を及ぼさないような少量で本発明の熱硬化性組成物に添加する。一実施形態では、用いる溶媒は、ポリマーネットワーク内に含まれるポリマーと同じ組成を有する二官能性ポリマーが好ましいが、これは、これは相分離を最小にしながら反応の可能性を最大にするからである。官能性ポリシロキサンの官能基、例えば、ビニル基は、触媒の存在下で架橋剤（多官能性）のシリコンが結合しているヒドリド（ $Si-H$ ）基と反応する（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、W O 0 0 / 2 2 4 5 4 に開示されるように）。架橋プロセスの一般的な参考資料としては、米国特許第 5 , 2 7 8 , 2 5 8 号および同第 5 , 4 4 4 , 1 0 6 号があり、これらは参照により本明細書に組み込まれる。当業者ならば、多数の異なるアルケニル部分および異なる経路の官能性ポリシロキサンの合成方法、例えば、ビニル官能性ポリシロキサンも同定できるので、これは詳細には論じない。

#### 【 0 0 4 1 】

しかし、本発明の組成物が光硬化性である場合は、光開始剤も含み、これは架橋剤に組み込まれている場合もあるし、架橋剤と結合している場合もある（例えば、参照により本明細書に組み込まれる W O 0 0 / 2 2 4 6 0 に開示されるように）。適した官能性アクリル基の例として、アクリルアミドプロピル、メタクリルアミドプロピル、アクリルオキシヘキシルおよびメタクリルオキシヘキシルが挙げられる。官能性アクリル基はポリシロキサン分子の末端と結合していることが好ましい。当業者ならば、その後のポリシロキサン

分子の大きなネットワークへの架橋／硬化のために、光開始剤とともにアクリル基を有するという基本機能を維持する多数のこのような代替物を考慮できる。同様に、アクリル基は、種々の結合、例えば、エステル、アミドおよびウレタン結合によって結合されているアクリルまたは置換アクリル、例えば、メタクリル、部分または光開始剤を用いる架橋反応を受け得るアクリルの機能的類似体を含むはずであるという意味も理解される。本発明に従って用いられる光開始剤は、医学的に許容され、光退色性であり、可視域において活性化されることが好ましく、これとしては、青色光活性化型光開始剤の種類、例えば、アシルホスフィンオキシドおよびビスアシルホスフィンオキシドおよびチタノセン光開始剤に由来するものが挙げられる。注入可能なレンズ形成組成物に適した光開始剤はまた、W O 9 9 / 4 7 1 8 5 において、およびW O 0 0 / 5 5 2 1 2 において論じられており、これらは参照により両方とも本明細書に組み込まれる。

10

#### 【 0 0 4 2 】

光開始剤は、光活性基と、アクリル終端ポリシロキサンとの架橋反応に関与できる高分子との抱合体であり得る。

#### 【 0 0 4 3 】

本発明の組成物はまた、注入可能な眼用組成物において通常用いられる化合物および／または添加物、例えば、紫外線吸収剤などを含みことができ、また、発明組成物（熱硬化性および光硬化性双方）中の非官能性ポリシロキサンはトリメチルシロキサン末端基を有し得る。

#### 【 0 0 4 4 】

本発明のもう１つの特定の実施形態によれば、直鎖末端二官能性ポリシロキサンと、直鎖末端一官能性ポリシロキサンと、直鎖非官能性ポリシロキサンの間のモル比は、約 0 . 5 ~ 1 : 1 ~ 2 : 0 . 5 ~ 1 である。より具体的な実施形態では、モル比は約 1 : 2 : 1 である。

20

#### 【 0 0 4 5 】

本発明のなおさらなる実施形態によれば、直鎖末端官能性ポリシロキサンおよび非官能性ポリシロキサンは、本質的に、同一モノマー（以下に定義される）からなる。すなわち、それらは互いに適合する。したがって、それらは、A C L を形成するために用いられる架橋ネットワーク組成物において眼中に存在する条件下で、完全に混和性であり、安定溶液を形成する。構成要素の相分離をもたらすシロキサンポリマーの構造上の相違が、レンズ内での光の散乱を引き起こす可能性があるので、この特徴は、眼用適用、例えば、I O L にとって重要である。これは、レンズ内の混濁、霧がかかった状態または不透明化として観察され、望ましくないことに、患者の視力を低下させる。

30

#### 【 0 0 4 6 】

本発明の直鎖官能性および非官能性ポリシロキサンは、同じランダムターコポリマーを含むことが最も好ましい。両種のポリシロキサンが、モノマーと末端キャッピング試薬を混合し、反応させる同一反応で合成され（いわゆる、「ワンポット合成」）、このようにして、ポリシロキサンネットワークの前駆的形成と本質的に同一組成を有する末端キャップされたポリシロキサンの混合物が得られることが好ましい。本発明に従って、両成分ポリシロキサンを同時に、かつ、一緒に製造するという可能性は、それらの適合性が保証され、それらの調製が単純にされるので、極めて有利である。

40

#### 【 0 0 4 7 】

本発明のもう１つの実施形態では、本発明の直鎖末端官能性ポリシロキサンおよび非官能性ポリシロキサンは、本質的に、同一のモノマー単位を含み、これは - R<sub>a</sub> R<sub>b</sub> Si O - という一般式を有する。R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は、シリコン原子と直接結合している同一または異なる置換または非置換アルキルまたはアリール基であることが好ましい。アルキルまたはアリール基の１つは、少なくとも１個のフッ素原子で置換されていてもよい。少なくとも１個のモノマー単位中の R<sub>a</sub> がフルオロアルキルであり、そのモノマー単位中 R<sub>b</sub> がアルキルであることがより好ましい。特定の実施形態では、R<sub>a</sub> は 3 , 3 , 3 - トリフルオロアルキルであり、得られたポリシロキサンは約 1 より高い比重を有する。通常の高い

50

比重を有するポリシロキサンを提供するには、フルオロアルキル含有モノマーがポリマーの約4モル%を越えることが好ましい。シロキサンモノマー単位のさらなる具体的な形としては、アリールシロキサン、さらに詳しくは、ジフェニルシロキサンおよびフェニルアルキルシロキサンを含むアリールシロキサンモノマー単位がある。

#### 【0048】

本発明の好ましい具体例によれば、直鎖末端官能性および非官能性ポリシロキサンは、一般式  $(R_1 R_2 SiO)_1$ 、 $(R_3 R_4 SiO)_m$  および  $(R_5 R_6 SiO)_n$  を有する3種の異なるシロキサンモノマーに由来する。3種のモノマーのうち1種は約1.0より大きい比重を有し、 $R_1$  および  $R_2$  は同一または異なる置換または非置換  $C_{1-6}$  アルキル基であり、 $R_3$  および  $R_4$  は同一または異なる置換アリールまたは  $C_{1-6}$  アルキル基であり、 $R_5$  および  $R_6$  は同一または異なるフルオロアルキルまたはアルキル基であり、 $l$  は0~0.95というモル分率範囲中にあり、 $m$  は0~0.7というモル分率範囲にあり、 $n$  は0~0.65というモル分率範囲にある。特定の実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  はメチルであり、 $R_3$  はフェニルであり、 $R_4$  はフェニルまたはメチルであり、 $R_5$  はトリフルオロプロピルであり、 $R_6$  はメチルであり、また、上記のように、得られるポリシロキサンが、ランダムターポリマーであることが好ましい。あるいは、ポリシロキサンは、ターポリマーよりも高度のポリマー、例えば、限定されるものではないが、上記のものと同じのモノマー種類を有するテトラポリマーであり得る。

#### 【0049】

一実施形態では、ポリシロキサンは、少なくとも約4モル%のトリフルオロプロピルメチルシロキサンと、1~50モル%のジフェニルシロキサンおよび/またはメチルフェニルシロキサンとを含む。ポリシロキサンは、約4~65モル%の3,3,3トリフルオロプロピルメチルシロキサンと、1~50モル%のジフェニルシロキサンと、ジメチルシロキサンモノマー単位とを含むことがより好ましい。ACLの形成のためにヒトの眼の水晶体囊中に注入するための、本発明の1種の適した具体的なポリシロキサン組成物は、約10.0モル%のトリフルオロプロピルメチルシロキサンと、約6.9モル%のジフェニルシロキサンと、約82.6のジメチルシロキサンモノマー単位とを含む。組成物の合成には少量の末端ブロッカーも用いる(上記のように、例えば、0.5モル%のジビニルテトラメチルジシロキサン+ヘキサメチルジシロキサンである)。本発明に従って使用できるその他の適したポリシロキサンは、当技術分野では周知であり、例えば、WO00/22459、WO00/22460およびWO01/76651参照のこと。

#### 【0050】

前節で定義された組成物は、注入可能なACLのしばしば相反する必要条件を満たすよう設計する。最終埋め込みレンズの屈折率は、由来するポリシロキサンのシロキサンモノマー組成の選択によって調節する。屈折率は、これが特定の光応用(以下参照のこと)にとって必要である場合には、本適用の範囲内では最大約1.45であり得るということは理解されなければならない。本発明のポリシロキサンはまた、架橋反応による眼内レンズの調製に適している。注入を容易にし、注入の際の眼からのポリマーの漏出を最小にするために、これらの適したポリシロキサンは、先に記載したように、注入される組成物の浮遊を防ぐ約1よりも高い比重と、標準カニューレを通した注入に適した粘度とを有する。ポリシロキサンは約1.03~約1.20の比重を有することが最も好ましい。

#### 【0051】

本発明のもう1つの実施形態によれば、非官能性ポリシロキサンの粘度は、末端官能性ポリシロキサンの粘度を超えない。したがって、組成物に含まれるよう調製されたポリシロキサンの一方の画分は、官能基をつけて(例えば、ビニル末端キャップして)提供できるが、もう一方の画分はその非官能性形に含まれる。一実施形態では、ポリシロキサンは、例えば、拡散による水晶体囊からの喪失を避けるよう十分に高い分子量を有する。ヒト水晶体囊組織で試験を実施することによって、非官能性ポリシロキサンは、水晶体囊を通り抜けるこのようなポリシロキサンの拡散という危険を実質的に低減するには、約5000ダルトン(D)という値を超える数平均分子量(Mn)を有することが好ましいとわか

っている。より具体的な実施形態では、分子量は7000Dを超え、より具体的な実施形態では、分子量は約10,000Dを超える。非官能性ポリシロキサンは、ポリマーネットワークから拡散を実質的に防ぐよう十分に高い分子量を有することが好ましい。本発明に従って、非官能性ポリシロキサンの存在下での、一官能性および二官能性ポリシロキサンと、少なくとも1種の多官能性架橋剤との架橋プロセス後に、発明ポリシロキサン組成物を用いて適したヤング率が得られることもわかっている。

#### 【0052】

したがって、本発明の特定の実施形態によれば、ポリシロキサンは10,000~25,000Dの範囲の分子量、 $M_n$ 、1.40~1.45の屈折率および約1より高い密度を有するポリ(ジメチル-*c o*-ジフェニル-*c o*-トリフルオロプロピルメチル)シロキサンである。

10

#### 【0053】

さらに、本発明のもう1つの実施形態によれば、本組成物は、同様に多官能性架橋剤である別の架橋剤も含み得る。この架橋剤は、有機シロキシラン(有機水素シロキサン)であることが好ましく、前記架橋剤はテトラキス(ジメチルシロキシ)シランであることが最も好ましい(参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,278,258号および同第5,444,106号参照のこと)。特定の実施形態では、多官能性架橋剤は、テトラキス(ジメチルシロキシ)シランと紫外線吸収基で部分修飾されたトリキス(ジメチルシロキシ)シランの混合物を含み得る。この装置によって、紫外線吸収部分が、制御された、永久的な方法で最終シロキサンネットワーク中に取り込まれる。

20

#### 【0054】

注入可能な材料の成分の量は、望ましいまたは直面する個々の条件に従って変わり得る。例えば、周囲体温で適度に迅速な(60~90分)熱硬化プロセスを有し、かつ、外科医にとっては、注入される組成物は、適した作業時間内に安定なポリマーネットワークにゲル化されることが望ましい。当業者ならば、成分の量の適した変化を見出し、適した架橋密度を得るために適した架橋剤を選択することができる。本発明の好ましい組成物では、ビニル/SiH基のモル比=1.00/(0.50~1.00)である。

#### 【0055】

本発明のもう1つの態様によれば、眼の水晶体囊中で眼内レンズを形成するのに適した注入可能な眼用組成物は、直鎖非官能性ポリシロキサンと、直鎖官能性ポリシロキサンと、少なくとも2種の多官能性シロキサン架橋剤の混合物とを含み、混合物は3より多い平均官能性を有する。前記組成物に用いたポリシロキサンおよび架橋剤は、上記のものと同様であり、したがって、前記組成物の適したポリシロキサン、多官能性架橋剤および適した官能基およびその他のあり得る成分に関する詳細な説明については、上記のものに関する議論を参照のこと。

30

#### 【0056】

本発明のもう1つの態様は、良好な注入性、調節され得る十分に低い係数、眼の調節筋作用に対する正確な機械的応答のための弾性挙動( $G'$ )と粘性挙動( $G''$ )の間の適当なバランスと、少量の取り出し可能物質とを有する眼内レンズに適した組成物を提供する。

40

#### 【0057】

本発明のもう1つの特定の実施形態によれば、眼内レンズは本明細書に記載される発明組成物のうちのいずれか1種を含む。特定の実施形態では、レンズは調節性レンズであり、人工水晶体であることが最も好ましい。したがって、天然レンズの屈折率(約1.42)を回復するには、本発明のポリシロキサン組成物は、約1.40~1.45の範囲の屈折率を有するレンズを提供することが可能である。既存の屈折異常、すなわち、屈折誤差は、利用可能な範囲、約1.40~1.45の別の屈折率を選択することによって矯正することができ、ACLの埋め込み後には何らかの屈折矯正手段を身につける必要性は除去される。

#### 【0058】

50

本発明のもう１つの態様によれば、眼内レンズを必要とする患者において眼の水晶体囊中で眼内レンズを製造する、水晶体囊を型として用いる方法は、以下のステップを含む：

- ( i ) 水晶体囊から現レンズを摘出するステップと、
- ( ii ) 本発明の組成物を水晶体囊中に注入するステップと、
- ( iii ) 組成物を、眼内レンズに硬化させるステップ。

本方法はまた調節性眼内レンズおよび人工水晶体を製造するために用いられる。

#### 【実施例】

##### 【 0 0 5 9 】

以下の実施例は、本発明の原則を例示するために含まれるものであって、決して、本発明の範囲の制限と解釈されるべきではない。さらに、当業者ならば理解するであろうが、請求される組成物は、使用の直前に、ポリシロキサンの製剤と触媒を、架橋剤の製剤とともに混合することによって調製する。また、本発明の組成物はさらなる従来成分、例えば、硬化を達成するための架橋剤を含み得るということ、および二次的役割として、これらを、紫外 - 可視 ( 青色光 ) 光吸収剤を取り込むために、恒例により、シリコン I O L 中で使用できるということも理解されよう。

##### 【 0 0 6 0 】

当業者には明らかであるが、分岐ポリマーも使用できる。しかし、注入可能および調節性シリコン眼内レンズを調製する技術では、必要なレオロジー特性、ゲル化前およびゲル化後およびゲル化プロフィールを、最適な機械的特性および低移動性ならびに明確に定義された構造を有するネットワークからのみ得ることができるゲル化状態での必要不可欠な屈折率とともに有する製剤を製造するには、官能性、構造、分岐度および分子量の制御された直鎖ポリシロキサンが必要とされる。

##### 【 0 0 6 1 】

実施例の簡単な説明

実施例 1 ~ 3 は、 2 5 % ジビニル : 5 0 % モノビニル : 2 5 % 非ビニルという指定の比率の官能性で、本発明の組成物中に含まれる好ましいポリマーの実施例の調製を開示する。実施例間の相違は、得られるポリマーが異なる屈折率を有するということである。

##### 【 0 0 6 2 】

実施例 4 は、白金複合体触媒溶液の調製のために用いられるポリマーの調製を開示する。

##### 【 0 0 6 3 】

実施例 5 は、 2 種の多官能性架橋剤を含む、本発明の組成物に用いられる架橋剤の 1 種の調製を開示する。

##### 【 0 0 6 4 】

実施例 6 は、本発明の硬化した組成物の調製を開示する。

##### 【 0 0 6 5 】

本発明の組成物に添加される成分は、種々の機能を有する。合成 1 , 3 - ジビニルテトラメチルジシロキサン複合体の形の白金触媒は、熱硬化を開始し、広げる。多官能性共重合体架橋剤、メチルヒドロシロキサンジメチルシロキサンは、シロキサンのプレポリマーを架橋する。遅延剤 1 , 3 - ジビニルテトラメチルジシロキサンは、硬化を好ましいゲル時間 / 硬化時間に低下させる。紫外線吸収剤、コード化 UV - Q X L 2 は、網膜を紫外線から保護し、その永続性を確実にするために、架橋基と紫外線吸収基を組合せる部分修飾したテトラキス ( ジメチルシロキシ ) シラン架橋剤を用いることによって、ポリマーネットワークに取り込まれ、接続している。

##### 【 0 0 6 6 】

硬化した製剤の柔軟性および機械力学の尺度である、せん断複合体係数 (  $G^*$  ) およびせん断保存係数 (  $G'$  ) とせん断喪失係数 (  $G''$  ) の比  $G' / G''$  を測定して、天然ヒトレンズ材料のものと同様の挙動を確実にする。

##### 【 0 0 6 7 】

それらは単一の反応ステップにおいて製造されるので、正確な組成、すなわち、M E B

10

20

30

40

50

Pポリシロキサン、ジ、モノ、-ビニルおよび非官能性ポリマーのモル比を機器によって直接確認することは不可能である。それらの組成は、かわりに、それらのレオロジーを、既知のビニル終端シリコンポリマー組成の混合物のレオロジーと比較することによって推定される。

#### 【0068】

##### 実施例 1

50重量%ジビニル終端末端ブロッカー(DVTB)および50重量%の非ビニル終端末端ブロッカー(NVTB)を用いることによる、1.43という屈折率(RI)を有する混合末端ブロッカーシロキサンポリマー(MFBP)の調製

乾燥2000mlフラスコに、オクタフェニルシクロテトラシロキサン(182.9g、0.231モル)、3,3,3-トリフルオロプロピルメチルシクロトリシロキサン(205.9g、0.439モル)、ジメチルシクロテトラシロキサン(725.4g、2.45モル)、ジビニルジメチルシロキサンオリゴマー末端ブロッカー(42.97g)およびトリメチルジメチルシロキサンオリゴマー末端ブロッカー(43.0g)を順に秤量して入れる。試薬を真空下で乾燥させ、その混合物を80℃、還流下で30分間加熱し、窒素でパージし、カリウムシラノレート(0.54g、1.37ミリモル)を加える。温度を135℃に上昇させ、混合物を2時間加熱、攪拌し、続いて155℃で18時間加熱、攪拌する。冷却した後、生成物をジクロロメタン(840ml)で希釈し、HCl(0.0007M、840ml)で、HCl(0.0014M、840ml)で、水で2回(2×840ml)、メタノール/テトラヒドロフラン混合物で2回(7/3、2×840ml)、最後に、メタノールで2回(2×840ml)洗浄する。次いで、真空下<1mbar、100℃で数時間加熱することによって溶媒を除去する。ポリシロキサン生成物は無色で、屈折率は1.4280である(25℃、589.6nmで)。25℃の粘度は1588cPである。<sup>1</sup>H-NMR、300MHzは、0.826/0.069/0.100/0.00542という単位モル比：ジメチル/ジフェニル/トリフルオロプロピル/ジビニルテトラメチル+ヘキサメチルを示す。GPCはM<sub>w</sub>20580Dを示す。

#### 【0069】

##### 実施例 2

50重量%DVTBおよび50重量%NVTBを用いることによる、1.40というRIを有する混合末端ブロッカーシロキサンポリマーの調製

実施例1の重合方法を、異なる比のモノマーを用いて反復する。オクタフェニルシクロテトラシロキサン(30.72g、0.04モル)3,3,3-トリフルオロプロピルメチルシクロトリシロキサン(349.18g、0.75モル)、ジメチルシクロテトラシロキサン(733.73g、2.47モル)、ジビニルジメチルシロキサンオリゴマー末端ブロッカー(42.88g)、トリメチルジメチルシロキサンオリゴマー末端ブロッカー(42.99g)およびカリウムシラノレート(0.55g)。実施例1の精製および真空ストリップ法を反復すると、1.4000という屈折率(25℃で589.6nm)および25℃で1015cPという粘度を有する無色の生成物が単離される。<sup>1</sup>H-NMR、300MHzは、0.806/0.012/0.177/0.00503という単位モル比：ジメチル/ジフェニル/トリフルオロプロピル/ジビニルテトラメチル+ヘキサメチルを示す。M<sub>w</sub>は<sup>1</sup>H-NMRによって19857Dと求められる。

#### 【0070】

##### 実施例 3

50重量%DVTB+50重量%NVTBを用いる、RI1.45の混合末端ブロッカーシロキサンポリマーの調製

実施例1の重合法を、オクタフェニルシクロテトラシロキサン(305.37g、0.385モル)、3,3,3-トリフルオロプロピルメチルシクロトリシロキサン(97.73g、0.209モル)、ジメチルシクロテトラシロキサン(712.95g、2.404モル)、ジビニルジメチルシロキサンオリゴマー末端ブロッカー(43.0g)



00 g)、トリメチルジメチルシロキサンオリゴマー末端ブロッカー(42.99 g)およびカリウムシラノレート(0.55 g)を用いる、異なる比のモノマーを用いて反復する。実施例1の精製および真空ストリップ法を反復すると、1.4504(25で589.6 nm)という屈折率および25で2568 cPという粘度を有する無色の生成物が単離される。<sup>1</sup>H-NMR、300 MHzは、0.835/0.115/0.045/0.00477という単位モル比：ジメチル/ジフェニル/トリフルオロプロピル/ジビニルテトラメチル+ヘキサメチルを示す。GPCはM<sub>w</sub> 17737 Dを示す。

【0071】

#### 実施例4

RI 1.43の白金触媒(低分子量)のDVTシロキサンポリマー溶媒の調製

実施例1の重合法を、オクタフェニルシクロテトラシロキサン(91.4 g、0.115 mol)、3,3,3-トリフルオロプロピルメチルシクロトリシロキサン(103.0 g、0.22 mol)、オクタメチルシクロテトラシロキサン(251.2 g、0.849 mol)、  
、ジビニルジメチルシロキサンオリゴマー末端ブロッカー(154.5 g、92.0 mmol)およびカリウムシラノレート(0.27 g、0.683 mmol)を用いて、DVTEBを用い、600 gの試薬スケールで反復する。実施例1の精製および真空ストリップ法を反復すると、1.428(25で589.6 nm)という屈折率および25で364 cPというその粘度を有する無色の生成物が単離される。<sup>1</sup>H-NMR、300 MHzは、0.804/0.068/0.099/0.02847という単位モル比：ジメチル/ジフェニル/トリフルオロプロピル/ジビニルテトラメチル+ヘキサメチルを示す。GPCはM<sub>n</sub> 6,644 DおよびM<sub>w</sub> 10,224 Dを示す。

【0072】

#### 実施例5

UV-QXL 2(架橋剤/紫外線吸収剤の組合せテトラキス(ジメチルシロキシ)シラン/チヌビン326修飾)の調製

乾燥250 mlフラスコに、テトラキス(ジメチルシロキシシラン)(60.00 g、0.183 mol)およびチヌビン326紫外線吸収剤(40.00 g)を順に秤量して入れる。このフラスコを還流用に準備し、システムを窒素でパージし、混合物を70で加熱、攪拌する。チヌビン紫外線吸収剤をすべて溶解した後、46.0 gのオクタノールに溶解したヘキサクロロ白金(IV)水素(4.2 g)から製造されたPt-触媒(1.0 μl)を加える。混合物を70で48時間加熱、攪拌する。冷却した後、生成物を1 μmのPTEフィルターを通して濾過する。架橋剤/紫外線吸収剤の組合せ。UV-QXL 2は、黄色味を帯びた生成物である。<sup>1</sup>H-NMR、300 MHzは、5.1~6.1 ppmの間には有意なビニルピークを示さなかった。

【0073】

#### 実施例6

注入可能なポリシロキサン材料の調製および硬化

実施例3において合成した、25% w/w DVT-、50% w/w MVT-および25% w/w NVT-ポリシロキサンという組成を有する、屈折率1.45の混合末端ブロッカーシリコンポリマーを、2種の同等パートを製剤することによって、硬化のために調製する。組合せる架橋剤の量は、AおよびB製剤の組合せ中のモル比ビニル/SiHが最大1:1、例えば、約1:0.5~約1:1の間の範囲であるよう調整する。触媒および開始剤の量は、室温で約10分~約90分の間の範囲のゲル時間を示すよう調整する。パートAは、実施例4にしたがって製造したポリマーに溶解した5.000(w/w)の活性化合物Pt<sub>2</sub>[(CH<sub>2</sub>CHSi(Me)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>3</sub>を含む0.385 gの白金触媒溶液と、349.62 gのシリコンポリマーとを含む。パートBは、1.358%(w/w)の5~9官能基の架橋剤HMS 301(Gelest Inc.)と、0.264(w/w)の実施例5に従って製造した架橋剤/紫外線吸収剤の組合せ、UV-QXL 2と、0.011%(w/w)の阻害剤1,3-ジビニルテトラメチルジシロキサン(DVTMDS)との混合物を含む。パートAおよびパートBのサンプルを秤量して3つの異なるカート

リッジに入れ、AおよびBを静的ミキサーによって混合する。硬化を2.5時間(9000秒)の間35で実施する。硬化レオロジーを、35および1Hzの周波数でBohlin C-VORレオメータを用いて審査する。3つのカテゴリーについて、9000秒で、硬化した材料の、せん断複合係数 $G^*$ 、せん断弾性係数 $G'$ およびせん断粘性係数 $G''$ を求める(推定する)。

【0074】

【表1】

	$G^*$ (9000) Pa	$G'$ (9000) Pa	$G''$ (9000) Pa
カートリッジ 1	464 (404)	348	306
カートリッジ 2	452	343 (353)	294 (298)
カートリッジ 3	486	371	315

10

【0075】

したがって、3つのカートリッジのサンプルすべてが、望ましいレオロジーを実証し、調節を受けるカプセル充填レンズに関して特定されたように、600Paのせん断複合係数を有する。

【0076】

本明細書に記載される特定の実施形態および実施例は、全く単に例示であって、特許請求の範囲によって定義される本発明を限定しようとするものではない。特許請求の範囲によって定義される本発明の種々の態様のさらなる実施形態および実施例および/または本明細書に示される特定の実施形態および実施例と同等のものは、当業者には明らかであり得、請求される発明の範囲内に含まれる。

20

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2005/045985

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61L27/18 A61F2/16 C08L83/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L A61F C08L		
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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/76651 A (PHARMACIA GRONINGEN BV; DILLINGHAM, KEITH, ALFRED; DEURING, HENDRIK; H) 18 October 2001 (2001-10-18) cited in the application page 11, line 3 - line 19 example 4	1-31, 49, 51
A	page 11, line 26 - page 12, line 11	32-48, 50, 52
A	WO 93/21245 A (KABI PHARMACIA OPHTHALMICS, INC) 28 October 1993 (1993-10-28) page 4, line 9 - line 24 page 5, line 15 - line 26 page 6, line 25 - line 37 page 12, line 12 - line 35	1-31, 49, 51
	----- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  18 September 2006		Date of mailing of the international search report  29/09/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Staber, Brigitte

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2005/045985

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 6 432 137 B1 (NANUSHYAN SERGEI R ET AL) 13 August 2002 (2002-08-13) column 8, line 5 - column 9, line 25	1-31, 49, 51
A	US 2003/088044 A1 (HODD KENNETH A ET AL) 8 May 2003 (2003-05-08) abstract	9, 10
X	US 5 444 106 A (ZHOU ET AL) 22 August 1995 (1995-08-22) column 6, line 15 - line 54 example 1 claims 7, 15, 21	32-48, 50, 52
A	WO 95/17460 A (KABI PHARMACIA OPHTHALMICS, INC) 29 June 1995 (1995-06-29) page 10, line 12 - page 11, line 12 example 1	32-48, 50, 52

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2005/045985**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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:
  
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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

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 Application No. PCT/US2005 /045985

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-31, 49, 51

The first invention relates to an injectable ophthalmic composition suitable for forming an intraocular lens comprising

- (a) a linear non-functional polysiloxane,
- (b) linear terminally functional polysiloxane, and
- (c) at least one crosslinker.

The linear terminally functional polysiloxane comprises a mixture of a linear monofunctional terminally functional polysiloxane and linear terminally di-functional polysiloxane.

The first invention further describes an intraocular lens made from the above-mentioned injectable composition, and a method of forming an intraocular lens in the capsular bag of an eye in the patient.

---

2. claims: 32-48, 50, 52

The second invention relates to an injectable ophthalmic composition suitable for forming an intraocular lens comprising

- (a) a linear non-functional polysiloxane,
  - (b) linear functional polysiloxane, and
  - (c) at least two different crosslinkers,
- wherein one of the crosslinkers is a multifunctional crosslinker having more than four reactive groups, and the other crosslinker is a multifunctional crosslinker having more than three reactive groups, and both of the crosslinkers are siloxane crosslinkers.

The second invention further describes an intraocular lens made from the above-mentioned injectable composition, and a method of forming an intraocular lens in the capsular bag of an eye in the patient.

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/045985

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0176651	A	18-10-2001	AT 303168 T	15-09-2005
			AU 6384801 A	23-10-2001
			CA 2403516 A1	18-10-2001
			CN 1422166 A	04-06-2003
			CZ 20023354 A3	12-03-2003
			DE 60113085 D1	06-10-2005
			DE 60113085 T2	29-06-2006
			EP 1272233 A1	08-01-2003
			HU 0300635 A2	29-09-2003
			JP 2003530157 T	14-10-2003
WO 9321245	A	28-10-1993	AT 155501 T	15-08-1997
			DE 69220950 D1	21-08-1997
			DE 69220950 T2	04-12-1997
			DK 593684 T3	06-10-1997
			EP 0593684 A1	27-04-1994
			ES 2113955 T3	16-05-1998
			JP 6508657 T	29-09-1994
			JP 3579737 B2	20-10-2004
			US 5444106 A	22-08-1995
US 6432137	B1	13-08-2002	EP 1210133 A1	05-06-2002
US 2003088044	A1	08-05-2003	US 6399734 B1	04-06-2002
US 5444106	A	22-08-1995	AT 155501 T	15-08-1997
			DE 69220950 D1	21-08-1997
			DE 69220950 T2	04-12-1997
			DK 593684 T3	06-10-1997
			EP 0593684 A1	27-04-1994
			ES 2113955 T3	16-05-1998
			JP 6508657 T	29-09-1994
			JP 3579737 B2	20-10-2004
			WO 9321245 A1	28-10-1993
WO 9517460	A	29-06-1995	EP 0736062 A1	09-10-1996
			JP 9510741 T	28-10-1997

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ヘンドリック・ヤン・ハイティマ

オランダ、エヌエル - 9 3 2 1 アーテ - ペイゼ、ポルスター 2 5 番

(72)発明者 ヘンドリック・デーリング

オランダ、エヌエル - 9 4 0 3 イックスゼット・アッセン、エークホルンスラフ 5 6 番

Fターム(参考) 4C081 AB22 BC02 CA271 DA12

4C097 AA25 BB01 CC01 DD02 DD03 EE13 FF03 MM04 SA01

4J002 CP032 CP043 CP081 CP082 CP121 CP141 CP161 GB01