

(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2004-521682

(P2004-521682A)

(43) 公表日 平成16年7月22日(2004.7.22)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 9/00	A 6 1 F 9/00 5 8 0	4 C 0 7 6
A 6 1 F 9/007	A 6 1 K 9/06	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/06	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 9/12	A 6 1 K 9/20	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-560686 (P2002-560686)	(71) 出願人	503248101
(86) (22) 出願日	平成14年1月9日 (2002.1.9)		ルーイ・ヨハン・ワヘナール
(85) 翻訳文提出日	平成15年7月9日 (2003.7.9)		Louis Johan WAGENAA
(86) 国際出願番号	PCT/NL2002/000012		R
(87) 国際公開番号	W02002/060495		オランダ、エヌエルー2314ヘーサー・
(87) 国際公開日	平成14年8月8日 (2002.8.8)		レイデン、ヨープ・デン・アイルラーン3
(31) 優先権主張番号	1017060		番
(32) 優先日	平成13年1月9日 (2001.1.9)	(74) 代理人	100086405
(33) 優先権主張国	オランダ (NL)		弁理士 河宮 治
		(74) 代理人	100100158
			弁理士 鯨島 睦
		(74) 代理人	100107180
			弁理士 玄番 佐奈恵
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 眼を治療および／またはケアする方法と組成物

(57) 【要約】

本発明は、眼の治療、眼の保護および眼のケアのためのコンタクトレンズを製造する方法であって、レンズに適当な組成物を含浸させる方法を提供する。本発明はまた、眼の治療、および／またはケア、および／または保護のためのコンタクトレンズに含浸させる組成物、そのような組成物および1または複数のコンタクトレンズを含むキットを提供する。本発明は、さらに、眼を治療、および／またはケア、および／または保護する方法であって、適当な組成物を含浸させたコンタクトレンズを装着することを含む方法、および眼のケアの製品の消毒および／または保存のための組成物を提供する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

コンタクトレンズに、眼の治療および／またはケアおよび／または保護に適した成分を含む溶液を含浸させることを含む、眼の治療および／またはケアおよび／または保護のためのコンタクトレンズの製造方法。

【請求項 2】

眼の治療および／またはケアおよび／または保護に適した 1 または複数の成分を含む、眼の治療および／またはケアおよび／または保護のためのコンタクトレンズに含浸させるための組成物。

【請求項 3】

眼の治療および／またはケアおよび／または保護に適した少なくとも 1 つの成分が、(デクス) パンテノール、パントテン酸、ヒアルロン酸およびその塩ならびに誘導体、レチノール(ビタミン A)、およびレチノール誘導体、カロチン、チアミン(ビタミン B 1)、リボフラビン(ビタミン B 2)、ピリドキシン(ビタミン B 6)、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ピオチン(ビタミン B 7)、ナイアシンアミドおよびナイアシン(ビタミン B 3)、アスコルビン酸(ビタミン C)、および他の抗酸化剤、サッカロース、蜂蜜および他の蜂製品、レッドビートの根のシロップ、コラーゲン、ゼラチン、タウリン、セリンプロテアーゼおよび他の酵素、プロパミジン、ビタミン D およびその誘導体(例えばカルシフェロール)、ビタミン K、タンニン、ピルベート、フィブロプラスチン、フィブロネクチンおよびフィブロネクチン加水分解物、ヘパリン、 α -ケトグルタル酸、カルニシン、ラミニシン、ムチン、テネイシン、ペプチド、EGF、PDGF、FGF、糖エステル、および上述の化合物の薬学的に許容できる全ての塩および誘導体、ならびにセレン、カルシウム、亜鉛、および他の鉱物から成る群から選択されることを特徴とする、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

コンタクトレンズを消毒する、洗浄する、装着する、及び／または保存するための化合物をさらに含む請求項 2 または請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

コンタクトレンズを消毒する、保護する、洗浄する、及び／または保存するための成分として、1 または複数のペプチドを含むことを特徴とする請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

眼の治療に適した成分が薬物であることを特徴とする、請求項 2 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 7】

薬物が、クロモグリク酸、エダマスチン、アゼラスチン、およびネドロクロミルならびにそれらの眼科学的に許容できる塩およびそれらの誘導体の群から選択されることを特徴とする、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

組成物が、スプレー、溶液、ゲル、コーティングおよび／またはタブレットの形態をとることを特徴とする、請求項 2 ~ 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

請求項 2 ~ 8 のいずれかに記載の組成物が含浸された、眼の治療および／またはケアおよび／または保護のためのコンタクトレンズ。

【請求項 10】

1 または複数のキットのコンタクトレンズおよび請求項 2 ~ 8 のいずれかに記載の組成物を含む、眼の治療および／またはケアおよび／または保護のためのコンタクトレンズを製造するためのキット。

【請求項 11】

請求項 9 に記載のコンタクトレンズを決められた時間の間、装着することを含む、眼の治療および／またはケアおよび／または保護の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

ドライ・アイを治療または防止する、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

アレルギー症状を治療または防止する、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

眼の疾患を治療する、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

少なくとも 1 つのペプチドおよび / または糖エステルを含むことを特徴とする、点眼薬、または眼のケアのための製品、またはコンタクトレンズを消毒および / または保存するための組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、眼の治療、眼の保護および / または眼のケアをするためのコンタクトレンズの製造方法を提供する。本発明はまた、眼の治療および / またはケアおよび / もしくは保護のための、コンタクトレンズに含浸させるための組成物、そのような組成物および 1 または複数のコンタクトレンズを含むキット、ならびに当該組成物を含浸させたコンタクトレンズを提供する。

【0002】

コンタクトレンズ装着者は、眼の中に定期的に何年もの間、異物を有しているので、レンズを眼の中に挿入した後に、例えば、眼に炎症または損傷をもたらし得る化学物質が、レンズまたはレンズの表面から眼に放出され得るために、彼らの角膜、眼の層 (eye-stratum)、角膜内皮、または眼の他の部分が損傷を受ける機会が、コンタクトレンズ非装着者よりも多い。適切に洗浄されていないレンズまたは損傷したレンズはまた、レンズの下に入った塵粒、僅かな量の砂または花粉と同様に、角膜に影響を与え得る。これらの損傷または炎症は、表在性であって一時的であり得るが、通常レンズが毎日装着されるために、広範囲に及ぶ影響をもたらすこともある。健康上のリスクは、炎症を起こした充血した眼が、角膜の永久的な損傷のような重大な合併症に変わるときに生じ、その結果、失明をもたらすことがある。

20

【0003】

そのような合併症の原因はさまざまである。コンタクトレンズを眼の上にのせると、その生理学的な状態が乱される。慣れた後に、新しい均衡が達成されるが、それは、種々の要因、例えば、コンタクトレンズの老化、レンズの損傷およびレンズ上の堆積物、瞬きの頻度および仕方に起因する、涙流の組成および量に関する変化、ユーザが接触する物質の化学的な毒性、酸素の慢性的な欠乏および機械的な圧力によって、再度、乱され得る。ユーザの加齢は、彼または彼女の眼に変化をもたらすことがあり、それにより生理学的なバランスが乱れる。薬物の利用またはアレルギーの進行もまた、眼の (一部の) 炎症または損傷を招き得る。

30

【0004】

最近、コンタクトレンズは、多くの場合、より長い期間使用されるために、入念かつ定期的な洗浄は、より重要となっている。これが十分に行われない場合、例えば、バクテリア、タンパク質などが、(より早期に) 炎症および損傷を引き起こすことがある。永久的な損傷を防止するために、想定される角膜または眼の他の部分の損傷は可能な限り速やかに処置することが重要である。

40

【0005】

さらに、コンタクトレンズ装着者は、彼らの眼を特別に保護することを要する場合がある。特別な栄養分、例えば、ビタミンおよびプロビタミン、あるいは (合わせて)、保護を与え、または生じている損傷を修復するのを許容し、支持し、もしくは加速する物質を与えることは、眼にとって、有効であり得る。眼の健康管理において、幾つかの製品は、角膜の健全性が (加速的に) 回復するのを補助するものとして知られている。しかしながら、これらの製品は、通常、別々に投与する (眼の中に滴下する又は眼に塗布する) 必要が

50

あり、あるいは、ユーザが服用しなければならない。

【0006】

眼の長期間のケアまたは処理および／または保護および／またはケアの機会を提供することが本発明の目的である。

【0007】

角膜、層、角膜内皮または眼の他の部分の炎症および損傷の可能性が多種多様であることを考慮すると、保護、検査、および可能であればいつでも、眼が受けた損傷の修復が必要とされる。したがって、本発明は、眼の治療および／またはケアおよび／または保護のためのコンタクトレンズの製造方法であって、コンタクトレンズに、眼の治療および／またはケアおよび／または保護に適した化合物を含む溶液を含浸させることを含む方法を提供する。コンタクトレンズを装着することによって、眼を治療し、および／またはケアし、および／または保護する化合物が眼（の一部）と接触する。この方法では、レンズは、これらの化合物を投与する手段であり、これは、多くの場合、現在の点眼薬と比較して、より長い時間効果が持続する投薬を意味するであろう。前述した化合物は、レンズ材料中に吸収され得るか、それらに付着し得るか、あるいは両方である。本出願において、「含浸」という用語は、これらのうちいずれか一方、または両方の組み合わせを指す。

10

【0008】

さらにまた、本発明は、眼の治療、またはケア、または保護に適した化合物を含む、眼の治療および／またはケアおよび／または保護のためのコンタクトレンズに含浸させるための組成物を提供する。

20

【0009】

本発明は、必要とされる治療、ケアまたは保護のタイプに応じて、種々のタイプの化合物を提供する。ユーザのために、これらの組成物は、コンタクトレンズの消毒、洗浄、装着、濯ぎ、保存、または保湿のために通常使用されている化合物と組み合わせることができ、それにより、ユーザはこれらの化合物を別個に添加する必要がない。しかしながら、（他の）洗浄剤または消毒剤により引き起こされる損傷を防止するために、レンズに上述のケアまたは治療製品を単に含浸させることも同様に可能である。

【0010】

適用され得る化合物は、眼に栄養分を与える又は眼を治療する物質に限定されるものでなく、局所的な損傷の修復を、強化、促進又は開始する、あるいは眼（の一部）の局所的な損傷または炎症を避ける（のに役立つ）ものであってよく、例えば：（デクス）パンテロール、パントテン酸、ヒアルロン酸、レチノール（ビタミンA）、およびレチニル誘導体、カロチン、チアミン（ビタミンB1）、リボフラビン（ビタミンB2）、ピリドキシン（ビタミンB6）、ニコチン酸、ニコチン酸アミン、ピオチン（ビタミンB7）、ナイアシンアミドおよびナイアシン（ビタミンB3）、アスコルピン酸（ビタミンC）、および他の抗酸化剤、サッカロース、蜂蜜および他の蜂製品、レッドビートの根のシロップ、コラーゲン、ゼラチン、タウリン、セリンプロテアーゼおよび他の酵素、プロパミジン、ビタミンDおよびその誘導体（例えばカルシフェロール）、ビタミンK、タンニン、ピルエート（pyruate）、フィブロプラスチン、フィブロンекチンおよびフィブロ加水分解物（fibrohydrolysate）、ヘパリン、 α -ケトグルタル酸、カルニシン（carnisin）、ラミニシン（laminisin）、ムチン、テネイシン、ペプチド、EGF、PDGF、FGF、および上述の化合物の眼科的に許容できる全ての塩および誘導体、セレン、カルシウム、亜鉛、および他の鉱物である。

30

40

【0011】

コンタクトレンズのメンテナンスおよび保存のために使用される製品は、コンタクトレンズ溶液を形成する又は形成するのに役立つ、あるいは溶液を形成する、液体またはタブレットの形態、ゲル、コーティング（または被覆剤もしくは剤皮）、およびタブレットの形態である、洗浄製品および消毒液、およびスプレー、いわゆるオール・イン・ワン溶液、保存液および濯ぎ液、装着溶液および保湿剤、中和剤のように、そのような溶液になり、あるいはそのような溶液のために使用され、またはそのような溶液において使用される。

50

【0012】

したがって、本発明によれば、組成物は、例えば、溶液、スプレー、または溶解後溶液を形成するタブレットのような種々の形態の外観を呈することができる。コンタクトレンズのケア向けの化合物はまた、ケア剤、治療剤または保護剤を含む溶液と組み合わせられるタブレットの一部であってよく、またはその逆であってよい。明らかに、両方は、1つのタブレットに含まれ得、あるいは別々のタブレットに含まれ得る。同様に、化合物は、化合物を含まない溶液と混合されている（混合すべき）溶液に含まれ得る。

【0013】

眼のケアのための溶液、点眼薬、およびコンタクトレンズケア溶液において、殺菌および防腐のために必然的に適用しなければならず、また、短期間殺菌性があり、微生物数の増加を十分に抑制する現在の物質は、通常、炎症を引き起こすという不都合を有し、あるいは、眼を相当または僅かに攻撃しさえするために、刺激物のない、またはこれらの炎症もしくはは損傷から保護する化合物を、殺菌または保存目的のコンタクトレンズ溶液、眼のケアのための溶液、および点眼薬において使用することは、非常に好都合であろう。角膜または眼の他の部分の想定される損傷および炎症は、このようにして避けられるであろう。本発明の更なる目的は、コンタクトレンズのケアまたは眼のケア/点眼薬用の組成物の所望の（且つ多くの場合に必要な）抗菌効果が達成され得る方法を改良する方法を開示することである。幾つかのペプチドが眼において本来見い出される。それらは、眼、特に角膜に対して、保護効果を及ぼす。コンタクトレンズ溶液で使用するための組成物におけるペプチドの使用は、点眼薬においてもそうであるが、非常に好都合であろう。なぜならば、多くのペプチドは、角膜の損傷を引き起こさず；ある程度、保護をも提供するからである。それらはまた、細菌感染しやすい人々または角膜が（容易に）損傷する人々に関しては、そのような細菌感染からの保護、またはそのような細菌感染に抗するサポートを提供する。

【0014】

本発明によれば、ペプチドが独立して又は他の眼のケア用の製品または治療薬と組み合わせて使用され得る。

【0015】

本発明の組成物は、全ての種類のコンタクトレンズ、特に且つ好ましくはソフトレンズに適用できるが、ハードレンズ、使い捨てレンズ、および長持ちするレンズにも適用でき、同様に、長時間装用レンズおよび眼内レンズにも役立つ。含浸は、例えばメンテナンスの間に、ユーザにより実施され得るが、新しいレンズについて、出荷パッケージにおいても実施され得る。

【0016】

本発明のコンタクトレンズを使用しているユーザが、レンズを装着することに既に慣れている必要はない。実際には眼の矯正を全く必要としないが、例えば、眼に関してある種の栄養分を必要とする、または腫れ物もしくは傷を治癒することを開始させる、助ける又は促進する（可能性のある）製品を必要とする人々、および動物でさえも、本発明のコンタクトレンズまたは同様の物を眼の上または中に装着して、必要とされる1または複数の化合物を眼の上または中に円滑に運ぶようにすることができるであろう。コンタクトレンズに含浸された活性な成分は、いかなる損傷も修復する又は防止するものである必要はない。また、薬剤は、本発明によれば、コンタクトレンズを介して投与することができる。別のタイプの効果的な化合物の例は、この場合には本発明に従って有利に眼に投与され得る薬剤であり得るが、例えば、クロモグリケートである。この化合物は、アレルギーを予防的に保護するものとして作用する。この化合物を有するコンタクトレンズは、ユーザが、例えば花粉の濃度が高い期間に、アレルギー反応を起こすと予測される場合に使用され得る。エメダスチン、アゼラスチン、およびネドクロミルのような他の化合物が、同様に、アレルギー反応を防止する、あるいは軽減するために使用され得る。

【0017】

本発明のコンタクトレンズの他の用途は、いわゆる「ドライ・アイ」または炎症を起こし

10

20

30

40

50

たもしくは充血した眼（以後、「ドライ・アイ」と呼ばれる）の治療において見出し得るであろう。現在、点眼薬は主にこれを治療するために用いられている。しかしながら、そのような点眼薬は、通常、症状を短期間緩和するにすぎない。眼の治療のための活性物質の有効性を長くするために、徐放性の点眼薬に関して幾つかの複雑な又は費用のかかる可能性が提案されてきた。本発明のコンタクトレンズは、簡単で、安価で、かつ洗練された代替物を提供する。

【0018】

本発明で提案された化合物を、ドライ・アイを緩和するものとして、点眼薬で使用されたときに、症状を緩和するものと認められている又は考えられている、ポリマーとの組み合わせにおいて使用することが特に好都合であり得る。ポリマーは、例えば、PVP、PVA、HPMC、HPC、カルボマー（Carbomere）、またはデキストランの類のものである。

10

【0019】

上述したように、本発明のコンタクトレンズは、眼の疾患または異常を治療する又は矯正し、且つ1日の少なくとも一部の間、十分な効き目をもたらすように1日に1回または数回投与されるべき物質を適用するために用いることもできる。本発明のコンタクトレンズの使用は、この点で効果的であり得る。さらに、当該コンタクトレンズの使用は、効果的な薬剤のレベルを、点眼薬または眼軟膏を使用する場合に可能であったであろうレベルと比較して、一般に、適用ポイントにおいて、より一定的なものとする。眼軟膏はまた、塗布した直後に、視野が限られることを引き起こすという不都合、および或るユーザにとってはコンタクトレンズを装着する場合と比較して塗布する方法が簡易でないという不都合を有する。コンタクトレンズの装着者にとって、彼らが所有するレンズを用いて本発明を使用することは、特に経済的である。彼らは、追加の行為を何らする必要がないからである。

20

【0020】

本発明の有利な要因は、コンタクトレンズの価格、特に、いわゆるデイ・レンズ、ウィーク・レンズ、1ヶ月交換レンズ、または3ヶ月交換レンズのような短期間使用レンズの価格が、ここ数年の間、相当安くなったことである。そのようなレンズは、本発明の好ましい態様である。

【0021】

本発明は、下記の実施例において説明される。

30

【実施例】

【0022】

本発明の方法において使用される組成物の例は下記のとおりである：

A．オール・イン・ワン溶液

- 1．PHMB HCl 2.5 ppm；
- 2．ホウ酸 0.75%；
- 3．ホウ砂 0.15%；
- 4．NaCl 0.40%；
- 5．EDTA-Na 0.03%；
- 6．HPMC 10,000 0.10%；
- 7．デクспанテノール 1.0%；
- 8．NaOHまたはHClによるpH調節剤 pH 7.4に調節

40

【0023】

B．中和剤（タブレット）

- 1．カタラーゼ 3000 IU；
- 2．KH₂PO₄ 50mg；
- 3．K₂HPO₄ 150mg；
- 4．NaCl 十分な量；
- 5．Na-EDTA 0.2mg；

50

- 6 . コラーゲン 5 m g ;
- 7 . P V P K 9 0 1 0 m g

【 0 0 2 4 】

C . 保存溶液および装着液

- 1 . H P M C 4 0 0 0 c P 0 . 2 % ;
- 2 . クエン酸 0 . 5 % ;
- 3 . クエン酸ナトリウム 1 . 0 % ;
- 4 . N a C l 3 0 0 m O s m に調節 ;
- 5 . N a - E D T A 0 . 0 2 % ;
- 6 . アレキシジン (Alexidine) 2 H C l 0 . 5 p p m ;
- 7 . ヒアルロン酸 0 . 2 5 % ;
- 8 . N a O H または H C l による p H 調節剤 p H 7 . 2 に調節

【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
8 August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/060495 A1(51) International Patent Classification: A61L 12/08,
A61F 9/00, A61K 9/00

(21) International Application Number: PCT/NL02/00012

(22) International Filing Date: 9 January 2002 (09.01.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1017060 9 January 2001 (09.01.2001) NL(71) Applicant and
(72) Inventor: WAGENAAR, Louis, Johan [NL/NL]; Joop
den Uyllaan 3, NL-2314 GC Leiden (NL).(74) Agent: 'T JONG, Bastiaan, Jacobus; Arnold & Siedsma,
Sweelinckplein 1, NL-2517 GK The Hague (NL).(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, 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, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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
before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendmentsFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/060495 A1

(54) Title: PROCEDURE AND COMPOSITION OF TREATMENT AND/OR CARE OF THE EYE

(57) Abstract: The invention provides a procedure for the manufacture of contact lenses for eye treatment, eye protection and eye-care wherein the lenses are impregnated with a suitable composition. The invention also provides a composition for the impregnation of a contact lens for the treatment and/or care and/or protection of the eye, a kit containing such a composition and one or more contact lenses. The invention further provides a method for the treatment and/or care and/or protection of the eye comprising wearing contact lenses impregnated with a suitable composition and a composition for disinfection and/or conservation of eye care products.

WO 02/060495

PCT/NL02/00012

1

**Procedure and Composition of Treatment and/or Care of the
Eye**

The current invention provides a procedure for the manufacture of contact lenses for eye treatment, eye protection and/or eye-care. The invention also provides a composition for the impregnation of a contact lens for the treatment and/or care and/or protection of the eye, a kit containing such a composition and one or more contact lenses as well as contact lenses impregnated with the composition.

Because they regularly have unusual objects in their eyes for years contact lens wearers have a higher chance of damaging their cornea, eye-stratum, the endothelium or other parts of the eyes than non-wearers, for example because chemical substances which (may) cause irritation or damage to the eye could be released from the lens or the surface of the lens after inserting the lens into the eyes. Lenses which have not been properly cleaned or damaged lenses as well as dust-particles, traces of sand or pollen which have gotten under the lens could also affect the cornea. These damages or irritations can be superficial and temporary, but could also result in far-reaching consequences since lenses are usually worn daily. Health risks could occur, varying from irritated and red eyes to serious complications such as permanent damage of the cornea resulting in blindness.

The cause of such complications is multifarious. Placing the contact lens onto the eye disturbs its physiological condition. After habituation a new balance will be reached that can be disturbed again by various factors, such as ageing of the contact lens, damage to and deposit on the lens, change of tear-flow with respect to composition and quantity due to frequency and manner of winking, chemical toxicity of substances the user is in contact with, mechanical pressure and chronic lack of oxygen. The ageing of the user may bring about changes in

WO 02/060495

PCT/NL02/00012

2

his or her eyes thereby disturbing the physiological balance. The use of medication or the development of allergies may also lead to irritations or damage of (parts of) the eyes.

5 Because nowadays contact lenses are frequently used for longer periods of time careful and regular cleaning has become more important. If this is not done sufficiently for instance bacteria, proteins etc. may cause irritations and damage (more promptly). To prevent
10 permanent damage it is vital that possible damage to the cornea or other parts of the eyes is treated as soon as possible.

Moreover, contact lens wearers may need to extra protect their eyes. It could be useful to the eyes
15 to dispose of extra nutrition, such as vitamins and provitamins or (also) those substances which offer protection or allow, support or accelerate the repair of an occurring damage. In eye healthcare several products are known to assist in the (accelerated) recovery of the
20 soundness of the cornea. These products, however, usually have to be administered (dripped in or applied onto the eye) separately or have to be swallowed by the user.

It is the aim of the current invention to provide the opportunity for a long-term care or treatment
25 and/or protection and/or care of the eyes.

Considering the possibilities of irritation and damage to the cornea, the stratum, the endothelium or other parts of the eyes are manifold, one requires protection, conditioning and ,whenever possible, restoration
30 of the sustained damage to the eye. The current invention therefore provides a method for the manufacture of contact lenses for the treatment and/or care and/or protection of the eyes, comprising the impregnation of contact lenses in a solution which contains suitable compounds
35 for the treatment and/or care and/or protection of the eyes. By wearing contact lenses the compounds which treat and/or protect and/or care of the eyes will be in contact with (part of) the eyes. This way the lens will be a

WO 02/060495

PCT/NL02/00012

3

method of administering these compounds which will often imply a more long-lasting administering compared to current eye-drops. The compounds mentioned can be either absorbed into the lens material or be attached to them or both. The term 'impregnate' in this application refers to either of these or to a combination of both.

Furthermore the current invention provides a composition for the impregnation of contact lenses for the treatment and/or care and/or protection of the eyes, comprising compounds suitable for eye treatment or care or protection.

The current invention offers various types of compounds dependent on the type of treatment, care or protection required. For the benefit of the user these compositions can be combined with the compounds usually used for disinfecting, cleaning, insertion, moisturizing, rinsing or storing of contact lenses, so that the user need not add these compounds separately. However, it is likewise possible to just impregnate the lenses with the above-mentioned care or treatment products to prevent damage caused by (other) cleaning-agents or disinfectants.

Compounds that can be applied, but are not limited to substances which feed or treat the eye or may improve, accelerate or initiate local damage repair, or (helps to) avoid local damage or irritations of (parts of) the eye, are: for instance (dex)panthenol, pantothenic acid, hyaluron acid, retinol (Vitamin A) and retinyl derivatives, carotene, thiamine (Vitamin B1), riboflavine (Vitamin B2), pyridoxine (Vitamin B6), nicotinic acid, nicotine acidamin, biotine (Vitamin B7), niacinamide and niacine (vitamin B3), ascorbic acid (Vitamin C) and other anti-oxidants, saccharose, honey and other bee products, red beetroot syrup, collagen, gelatin, taurin, serine protease and other enzymes, propamidines, Vitamine D and its derivatives such as calciferol, Vitamin K, tannin, pyruates, fibroplastin, fibronectine and fibrohydrolysate, heparin, alfa-ketoglutarine acid, carnisin, lamini-

WO 02/060495

PCT/NL02/00012

4

sin, mucin, tenascin, peptides, EGF, PDGF, FGF and all ophthalmologically acceptable salts and derivatives of the compounds mentioned above, selenium, calcium, zinc and other minerals.

5 Products used for maintenance and storage of contact lenses, like cleaning products and disinfecting solutions, and sprays, so-called all-in-one solutions, storage liquids and rinsing liquids, insertion solutions and moisturizers, neutralizers in either liquid or tablet
10 form, gels, coatings and tablets which either make or assist in making contact lens solutions or make solutions come into being or are used for or in such solutions.

According to the current invention the composition can therefore appear in various forms, such as a
15 solution, spray or tablet which after dissolution makes a solution. Compounds intended for the care of contact lenses may also be part of a tablet which is combined with a solution that contains the care, treatment or protection agent or the reverse. Obviously both could
20 also be included in one tablet or in separate tablets. Even so compounds can be included in a solution that is (to be) mixed with a solution without a compound.

Since the current substances which necessarily have to be applied for their germicidal and preservative
25 effects in eye-care solutions, eye-drops and contact lens care solutions and which are germicidal in a short period of time and sufficiently limiting increase in germ population usually have the disadvantage of causing irritation or even attacking the eye to a large or lesser degree
30 it would be greatly advantageous to use compounds in eye-care solutions, eye-drops and contact lens solutions for germicidal or conservation purposes which are non-irritant or protect against these irritations or damages. Possible damage and irritation of the cornea or other
35 parts of the eye will thus be avoided. An additional aim of the current invention is to disclose a method for improvement of the way a desired (and often necessary) antibacterial effect of a composition for contact lens

WO 02/060495

PCT/NL02/00012

5

care or eye-care/eye-drops can be reached. A number of peptides are naturally found in the eye. They have a protective effect on the eye and particularly the cornea. The use of peptides in a composition for use in a contact lens solution, but also in eye-drops, could be greatly advantageous, because many peptides do not cause damage to the cornea; to some extent they also offer protection. They also offer protection from and support against bacterial infections, especially for people prone to such infections or people whose corneas are (easily) damaged.

According to the current invention peptides can be used separately or in combination with other eye-care products or treatments.

The composition according to the current invention can be applied when impregnating all kinds of contact lenses, especially and preferably soft lenses, but also hard lenses, disposable lenses and long-lasting ones as well as extended wear lenses and intra-ocular lenses would benefit. Impregnation can be carried out by the user, for instance during maintenance, but also, as with new lenses, in the delivery packaging.

It is not necessary for the user using the contact lenses according to the current invention to be already familiar with wearing lenses. People, and even animals, who in fact do not need any eye-correction, but who require for instance certain nutrients for the eye or products to (possibly) set off, support or accelerate healing sores or injuries could wear contact lenses or similar objects according to the current invention on or in the eye to facilitate the required compound(s) on or into the eye. It is not necessary for the active component with which contact lenses have been impregnated to repair or prevent any damage. Also medicines can be administered through a contact lens according to the current invention. An example of another type of effective compound, in this case a medicine, which could be administered advantageously to the eye according to the current invention is for instance cromoglycate. This

WO 02/060495

PCT/NL02/00012

6

compound works as a precautionary protection against allergies. A contact lens with this compound could be used when the user expects an allergic reaction, for example in a period with high levels of pollen. Other compounds can be used as well to either prevent or reduce allergic reactions, such as emedastine, azelastine and nedocromil.

Other applications of contact lenses according to the current invention could be found in the treatment of so-called 'dry eyes' or irritated or red eyes, hence called 'dry eyes'. Currently mainly eye-drops are used to treat this. Such eye-drops, however, usually offer only short-term relief. In order to lengthen the availability of the active agents for the treatment of the eyes several complex or expensive possibilities for slow-release eye-drops have been proposed. The contact lenses according to the current invention offer a simple, cheap and elegant alternative.

It could be particularly advantageous to use the compounds suggested in the current invention as giving relief to dry eyes in combination with polymers from which is known or believed that they, when used in eye-drops, offer relief, such as polymers of the type PVP, PVA, HPMC, HPC, Carbomere or Dextrane.

As mentioned above contact lenses according to the current invention can also be used to apply substances which cure or correct eye-diseases or disorders and which should be administered once or several times a day to take sufficient effect at least part of the day. The use of contact lenses according to the current invention could be effective here. Moreover, the use of contact lenses will generally result in a more constant level of the effective agent at the point of application than would have been possible with the use of eye-drops or even eye-balm. Eye-balm also has the disadvantages of causing limited eyesight directly after application and a less easy way of application for some users compared to applying contact lenses. For wearers of contact lenses

WO 02/060495

PCT/NL02/00012

7

the use of the current invention with their own lenses is particularly economical, because they do not need to perform any supplementary actions.

An advantage of the current invention is that the price of contact lenses has dropped considerably over the last few years especially that of short-term use lenses such as the so-called day-lenses, week-lenses, month-lenses or three-months'-lenses. Such lenses are a preferable embodiment of the current invention.

The current invention will be illustrated in the following examples:

EXAMPLES

Examples of compositions to be used in the procedure according to the current invention are the following:

A. All-in-one solutions:

1. PHMB HCl 2.5 ppm
2. Boric Acid 0.75%
3. Borax 0.15%
4. NaCl 0.40%
5. EDTA-Na 0.03%
6. HPMC 10,000 0.10%
7. Dexpanthenol 1.0%
8. pH adaptation with NaOH or HCl ad pH 7.4

B. Neutralizers (tablets):

1. Catalase 3000 IU
2. KH₂PO₄ 50 mg
3. K₂HPO₄ 150 mg
4. NaCl q.s.
5. Na-EDTA 0.2 mg
6. Collagene 5 mg
7. PVP K 90 10 mg

WO 02/060495

PCT/NL02/00012

8

C. Storage solutions and insertion solutions:

1. HPMC 4000 cP 0.2 %
2. Citric Acid 0.5 %
- 5 3. Na citrate 1.0 %
4. NaCl ad 300 mOsm
5. Na-EDTA 0.02 %
6. Alexidine 2 HCL 0.5 ppm
7. Hyaluronic Acid 0.25 %
- 10 8. pH adaptation with NaOH or HCL ad pH 7.2

WO 02/060495

PCT/NL02/00012

9

Claims

1. Method for the production of contact lenses for the treatment and/or care and/or protection of the eye, comprising the impregnation of contact lenses in a solution which contains suitable components for the
5 treatment and/or care and/or protection of the eye.

2. Composition for the impregnation of a contact lens for the treatment and/or care and/or protection of the eye, comprising one or more suitable components for eye-treatment and/or care and/or protection of the
10 eye.

3. Composition of claim 2. characterized in that for the treatment and/or care and/or protection of the eye at least one suitable component is selected from the group of: (dex)pantenol, pantothenic acid, hyaluron
15 acid and its salts and derivatives, retinol (Vitamin A) and retinol derivatives, carotenes, thiamines (Vitamin B1), riboflavine (Vitamin B2) pyridoxine (Vitamin B6), nicotinic acid, nicotinic acidamide, biotin (Vitamin B7), niacinamide and niacine (Vitamin B3), ascorbin acid
20 (Vitamin C) and other anti-oxidants, saccharose, honey and other bee products, red beetroot syrup, collagen, gelatine, taurine, serine protease and other enzymes, propamidines, Vitamin D and its derivatives such as calciferol, Vitamin K, tannin, pyruvates, fibroplastine,
25 fibronectin, fibronectinhydrolysate, heparin, alfa-ketog-lutaric acid, carnisine, laminisine, mucin, tenascin, peptides, EGF, PDGF, FGF, sugaresters and all pharmaceutically acceptable salts and derivatives of the compounds mentioned above, as well as selenium, calcium, zinc and
30 other minerals.

4. Composition of claims 2 or 3 further containing compounds to disinfect, clean, insert and/or store contact lenses.

WO 02/060495

PCT/NL02/00012

10

5. Composition of claim 4 characterized in that it contains one or more peptides as component to disinfect, protect, clean and/or store the contact lenses.

6. Composition of claims 2-5 characterized in that the suitable component for eye-treatment is a medicine.

7. Composition according to claim 6 characterized in that the medicine is chosen from the group of cromoglycin acid, Edamastine, azelastine and nedrocromil and their ophthalmologically acceptable salts and derivatives.

8. Composition of claims 2-7 characterized in that the composition takes the form of a spray, solution, gel, coating and/or tablet.

9. Contact lens for treatment and/or care and/or protection of the eye impregnated with a composition of claims 2-8.

10. A kit for the production of contact lenses for the treatment and/or care of the eye, comprising one or more kits of contact lenses and the composition of claims 2-8.

11. Method for the treatment and/or care and/or protection of the eye comprising the wearing of the contact lenses according to claim 9 for a set period of time.

12. Method of claims 11 for the treatment or prevention of dry eyes.

13. Method of claim 11 for the treatment or prevention of allergic symptoms.

14. Method of claim 11 for the treatment of eye-diseases.

15. Composition for disinfection and/or conservation of contact lenses or eye-care products or eye-drops characterized in that they contain at least one peptide and or a sugarester.

【手続補正書】

【提出日】平成15年9月2日(2003.9.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

コンタクトレンズに、眼の治療および/またはケアおよび/または保護に適した1または複数の成分を含む溶液を含浸させることから成る、眼の治療および/またはケアおよび/または保護のためのコンタクトレンズの製造方法。

【請求項2】

前記成分が、(デクス)パンテノール、パントテン酸、ヒアルロン酸およびその塩ならびに誘導体、レチノール(ビタミンA)、およびレチノール誘導体、カロチン、チアミン(ビタミンB1)、リボフラビン(ビタミンB2)、ピリドキシン(ビタミンB6)、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ビオチン(ビタミンB7)、ナイアシンアミドおよびナイアシン(ビタミンB3)、アスコルビン酸(ビタミンC)、および他の抗酸化剤、サッカロース、蜂蜜および他の蜂製品、レッドビートの根のシロップ、コラーゲン、ゼラチン、タウリン、セリンプロテアーゼおよび他の酵素、プロパミジン、ビタミンDおよびその誘導体(例えばカルシフェロール)、ビタミンK、タンニン、ビルベート、フィブロプラスチン、フィブロネクチンおよびフィブロネクチン加水分解物、ヘパリン、 α -ケトグルタル酸、カルニシン、ラミニシン、ムチン、テネイシン、ペプチド、EGF、PDGF、FGF、糖エステル、および上述の化合物の薬学的に許容できる全ての塩および誘導体、ならびにセレン、カルシウム、亜鉛、および他の鉱物から成る群から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

溶液がデクスパンテノールを含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

眼の治療および/またはケアおよび/または保護に適した1または複数の成分を含む、眼の治療および/またはケアおよび/または保護のための組成物。

【請求項5】

前記成分が、(デクス)パンテノール、パントテン酸、ヒアルロン酸およびその塩ならびに誘導体、レチノール(ビタミンA)、およびレチノール誘導体、カロチン、チアミン(ビタミンB1)、リボフラビン(ビタミンB2)、ピリドキシン(ビタミンB6)、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ビオチン(ビタミンB7)、ナイアシンアミドおよびナイアシン(ビタミンB3)、アスコルビン酸(ビタミンC)、および他の抗酸化剤、サッカロース、蜂蜜および他の蜂製品、レッドビートの根のシロップ、コラーゲン、ゼラチン、タウリン、セリンプロテアーゼおよび他の酵素、プロパミジン、ビタミンDおよびその誘導体(例えばカルシフェロール)、ビタミンK、タンニン、ビルベート、フィブロプラスチン、フィブロネクチンおよびフィブロネクチン加水分解物、ヘパリン、 α -ケトグルタル酸、カルニシン、ラミニシン、ムチン、テネイシン、ペプチド、EGF、PDGF、FGF、および上述の化合物の眼科的に許容できる全ての塩および誘導体、セレン、カルシウム、亜鉛、ならびに他の鉱物から成る群から選択される、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

コンタクトレンズを消毒する、洗浄する、装着する、及び/または保存するための化合物をさらに含む請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

コンタクトレンズを消毒する、保護する、洗浄する、及び/または保存するための成分として、1または複数のペプチドを含むことを特徴とする請求項5に記載の組成物。

【請求項 8】

眼の治療に適した成分が薬物であることを特徴とする、請求項 4～7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

薬物が、クロモグリク酸、エダマスチン、アゼラスチン、およびネドロクロミルならびにそれらの眼科学的に許容できる塩およびそれらの誘導体の群から選択されることを特徴とする、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

組成物が、スプレー、溶液、ゲル、コーティングおよび/またはタブレットの形態をとることを特徴とする、請求項 4～9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

請求項 4～10 のいずれかに記載の組成物が含浸された、眼の治療および/またはケアおよび/または保護のためのコンタクトレンズ。

【請求項 12】

1 または複数のキットのコンタクトレンズおよび請求項 4～10 のいずれかに記載の組成物を含む、眼の治療および/またはケアおよび/または保護のためのコンタクトレンズを製造するためのキット。

【請求項 13】

請求項 11 に記載のコンタクトレンズを決められた時間の間、装着することを含む、眼の治療および/またはケアおよび/または保護の方法。

【請求項 14】

ドライ・アイを治療または防止する、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

アレルギー症状を治療または防止する、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

眼の疾患を治療または防止する、請求項 13 に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT No. 02/00012
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L12/08 A61F9/00 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		
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)		
WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 198837 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1988-262735 XP002195290 & SU 1 377 104 A (KBNE-R KUIB MED INST), 29 February 1988 (1988-02-29) abstract ---	1
X	DATABASE WPI Week 199649 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1996-495831 XP002195281 & RU 2 055 555 C (MARG-I MARGUS M E), 10 March 1996 (1996-03-10) abstract --- -/--	1
<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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
5 April 2002		17 April 2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 6819 Postfach 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2940, Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Jochheim, J

Form PCT/ISAB/M/10 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/TIL 02/00012

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 24 26 757 A (GUENTHER NORBERT ARMIN) 11 December 1975 (1975-12-11) page 2, paragraphs 2,3 page 5, paragraph 3 -----	1

Form PCT/ISA210 (continuation of second phase) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/NL 02/00012

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
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 dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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.:

1

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/NL 02/00012

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. Claim : 1
Method for the production of contact lenses
2. Claims: 2-8
Composition for the impregnation of a contact lens
3. Claim : 9
Contact lens for treatment and/or care and/or protection of the eye
4. Claim : 10
Kit for the production of contact lenses
5. Claims: 11-14
Method for the treatment and/or care and/or protection of the eye
6. Claim : 15
Composition for disinfection and/or conservation of contact lenses

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/JP 02/00012

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
SU 1377104	A	28-02-1968 SU 1377104 A1	28-02-1968
RU 2055555	C	10-03-1996 RU 2055555 C1	10-03-1996
DE 2426757	A	11-12-1975 DE 2426757 A1	11-12-1975

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 31/352	
A 6 1 K 31/352	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/55	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 F 9/00	5 5 0

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ルーイ・ヨハン・ワヘナール

オランダ、エヌエル - 2 3 1 4 ヘーセー・レイデン、ヨープ・デン・アイルラン 3 番

F ターム (参考) 4C076 AA09 AA11 AA24 AA36 AA44 AA99 BB24 CC03 FF68

4C086 AA01 AA02 BA08 BC31 MA01 MA04 MA13 MA17 MA28 MA35

MA58 NA10 NA12 ZB13