

(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2018-534979

(P2018-534979A)

(43) 公表日 平成30年11月29日(2018.11.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 18/20 (2006.01)	A 6 1 B 18/20	4 C 0 2 6
A 6 1 F 9/01 (2006.01)	A 6 1 F 9/01	
A 6 1 F 9/008 (2006.01)	A 6 1 F 9/008 1 2 0 A	
	A 6 1 F 9/008 1 3 0	
	A 6 1 F 9/008 1 6 0	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-517619 (P2018-517619)
 (86) (22) 出願日 平成28年10月23日 (2016.10.23)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年4月5日 (2018.4.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/058353
 (87) 国際公開番号 W02017/070637
 (87) 国際公開日 平成29年4月27日 (2017.4.27)
 (31) 優先権主張番号 62/245,805
 (32) 優先日 平成27年10月23日 (2015.10.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/358,035
 (32) 優先日 平成28年7月3日 (2016.7.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/380,713
 (32) 優先日 平成28年8月29日 (2016.8.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 306018457
 ザ・トラスティーズ・オブ・コロンビア・
 ユニバーシティ・イン・ザ・シティ・オブ
 ・ニューヨーク
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州 100
 27、ニューヨーク、ウェスト 116番
 ストリート 535、ロー メモリアル
 ライブラリ 412
 (74) 代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一
 (74) 代理人 100121511
 弁理士 小田 直
 (74) 代理人 100202751
 弁理士 岩堀 明代

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織内のレーザ誘導によるコラーゲン架橋結合

(57) 【要約】

本開示の発明主題は、組織に含まれる水のイオン化を誘導し、それによりヒトの組織において化学的架橋結合を誘導するフリーラジカルを発生させることにより、光線感作物質（例えばリポフラビン）を用いることなく、ヒトの組織（例えば軟骨または角膜など）においてコラーゲン架橋結合を誘導するための技術を提供する。一実施形態では、フェムト秒レーザは、組織の光学破壊を回避するにあたり十分に低いレーザパルスエネルギーで動作する。一実施形態では、フェムト秒レーザは、赤外線周波数範囲で動作する。

【選択図】 図 1

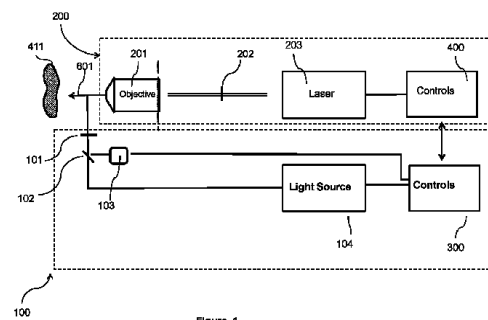


Figure 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

水を含む組織において架橋結合を誘導する方法であって、
水分子をイオン化することにより活性酸素種を生成することであって、前記イオン化することは、水を含む組織上に光を集束させることを含む、こと、
を含み、
前記収束させること、および前記光の強度は、前記組織の分子の光学破壊を生じさせることなく水のイオン化を生じさせるにあたり十分であり、
前記光の周波数範囲は、共有結合を直接的に形成することなく水分子を励起させるよう、選択される、
方法。

10

【請求項 2】

前記組織は角膜であり、
前記収束させることは、前記角膜上に照射パターンを投射することを含む、
請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記収束させることは、変更されるべき角膜の領域の上方でレーザを走査することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記走査することは、フェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記走査することは、約 10 ~ 約 100 mW の平均パワー出力を有するフェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記走査することは、約 0.1 nJ ~ 約 10 nJ のパルスエネルギーを有するフェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記走査することは、円、環、および / または楕円を含む露光パターンで走査することを含む、請求項 4 に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記走査することは、前記角膜の複数層において走査することを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

水を含む組織において架橋結合を誘導する方法であって、
水分子から活性酸素種を生成することであって、前記生成することは、水を含む組織上に赤外線光を収束させることを含む、こと
を含み、

前記収束させること、および前記赤外線光の強度は、前記組織の分子の光学破壊を生じさせることなく水のイオン化を生じさせるにあたり十分であり、

40

前記赤外線光の前記周波数範囲は、水分子を励起させ、それにより、コラーゲンの架橋結合が共有結合の形成によるよりもむしろ前記活性酸素種により生じるよう、選択される、
方法。

【請求項 10】

前記組織は角膜であり、
前記収束させることは、前記角膜上に照射パターンを投射することを含む、
請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記収束させることは、変更されるべき角膜の領域の上方でレーザを走査することを含む

50

む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記走査することは、フェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記走査することは、約 10 ~ 約 100 mW の平均パワー出力を有するフェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記走査することは、約 0.1 nJ ~ 約 10 nJ のパルスエネルギーを有するフェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 13 に記載の方法。

10

【請求項 15】

前記走査することは、円、環、および / または楕円を含む露光パターンで走査することを含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 16】

前記走査することは、前記角膜の複数層において走査することを含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 17】

水を含む組織において架橋結合を誘導する方法であって、

水分子から活性酸素種を生成することにより、前記組織内のコラーゲンにおいて活性酸素種により局部的に架橋結合を形成すること、

20

を含み、
前記生成することは、共有結合を形成することなく、かつ、光学破壊を誘導することなく、水をイオン化するにあたり効果的な強度および周波数範囲の赤外線光を、水を含む組織上に収束させることを含む、方法。

【請求項 18】

前記組織は角膜であり、

前記収束させることは、前記角膜上に照射パターンを投射することを含む、
請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記収束させることは、変更されるべき角膜の領域の上方でレーザを走査することを含む、請求項 17 に記載の方法。

30

【請求項 20】

前記走査することは、フェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記走査することは、約 10 ~ 約 100 mW の平均パワー出力を有するフェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記走査することは、約 0.1 nJ ~ 約 10 nJ のパルスエネルギーを有するフェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 21 に記載の方法。

40

【請求項 23】

前記走査することは、円、環、および / または楕円を含む露光パターンで走査することを含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 24】

前記走査することは、前記角膜の複数層において走査することを含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 25】

初期曲率を有する角膜の領域の曲率を再成形するためのシステムであって、

前記角膜の少なくとも 1 部分に対して照射パターンを投射するよう構成された照明光学系と、

50

前記角膜の前記少なくとも 1 部分からのパターン反射を記録するよう構成されたカメラと、

前記パターン反射を角膜トポグラフィーに変換すること、および、前記角膜トポグラフィーと所望の角膜トポグラフィーとを比較して変形マップを判定すること、を実行するよう構成された、前記カメラに連結された制御システムと、

前記変形マップにしたがって前記角膜の前記領域においてイオン化を誘導し、それにより前記領域を前記初期曲率から新規曲率に再成形するよう構成された、レーザシステムと

、
前記角膜に対して前記レーザシステムを安定化させるよう構成された、結合装置と、を含む、システム。

10

【請求項 26】

前記レーザシステムは、前記変形マップにしたがって前記角膜においてコラーゲンを架橋結合するよう構成されている、請求項 25 に記載のシステム。

【請求項 27】

前記レーザシステムは、フェムト秒レーザを含む、請求項 25 に記載のシステム。

【請求項 28】

前記フェムト秒レーザは、Nd：ガラス・フェムト秒レーザを含む、請求項 27 に記載のシステム。

【請求項 29】

前記フェムト秒レーザは、約 50 ~ 150 fs のパルス幅を有するレーザを含む、請求項 28 に記載のシステム。

20

【請求項 30】

前記フェムト秒レーザは、約 11 ~ 100 mW の平均パワーを有するレーザを含む、請求項 28 に記載のシステム。

【請求項 31】

前記フェムト秒レーザは、約 600 nm ~ 約 1600 nm の波長範囲の光を放出するよう適応されたレーザを含む、請求項 28 に記載のシステム。

【請求項 32】

前記フェムト秒レーザは、赤外線周波数範囲の光を放出するよう適応されたレーザを含む、請求項 28 に記載のシステム。

30

【請求項 33】

前記レーザシステムは、レーザビームをラスト処理するよう構成された、高倍率対物レンズおよび検流計を含む、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 34】

前記レーザシステムは、減衰器をさらに含む、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 35】

初期曲率を有する角膜の領域の曲率を再成形するようレーザシステムを適応させるための装置であって、

前記レーザシステムに連結されるよう適応され、かつ、前記角膜の少なくとも 1 部分の既存の角膜トポグラフィーと所望の角膜トポグラフィーとを比較して変形マップを判定するよう構成された、制御システムと、

40

前記制御システムに連結され、かつ、前記変形マップにしたがって前記角膜の領域が変更されるように前記レーザシステムのレーザ出力を調整するよう構成された、レーザ変更光学系と、を含む、装置。

【請求項 36】

前記レーザ変更光学系は、前記変形マップにしたがって前記角膜の前記領域においてコラーゲンを架橋結合するよう構成されている、請求項 35 に記載の装置。

【請求項 37】

前記レーザ変更光学系は、レーザ出力パワーを低減させるための減衰器をさらに含む、

50

請求項 35 に記載の装置。

【請求項 38】

初期曲率を有する角膜の領域の曲率を再成形する方法であって、
光学破壊より小さいレーザ光エネルギーを印加することにより前記角膜の領域において部分的イオン化を誘導すること、を含む、方法。

【請求項 39】

前記トポグラフィーを測定することは、
前記角膜上に照射パターンを投射することと、
前記角膜からのパターン反射をカメラを用いて記録することと、
前記パターン反射を前記角膜の前記トポグラフィーに変換することと、
をさらに含む、請求項 38 に記載の方法。

10

【請求項 40】

前記照射パターンは、持続波レーザにより生成されたパターンを含む、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 41】

前記新規曲率は前記所望のトポグラフィーに対応する、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 42】

変更されるべき前記角膜の前記領域は変形マップに少なくとも部分的に基づく、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 43】

部分的イオン化を誘導することは、変更されるべき前記角膜の前記領域の上方でレーザを走査することを含む、請求項 38 に記載の方法。

20

【請求項 44】

前記走査することは、フェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 45】

前記走査することは、約 10 ~ 約 100 mW の平均パワー出力を有するフェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 46】

前記走査することは、約 0.1 nJ ~ 約 10 nJ のパルスエネルギーを有するフェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 39 に記載の方法。

30

【請求項 47】

前記レーザは、円、環、および / または楕円を含む露光パターンで走査される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 48】

前記レーザは、前記角膜の複数の層において走査される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 49】

前記レーザパワーの大部分は、前記コラーゲン内のアミノ酸により直接的に吸収されない波長範囲、または前記波長範囲の 1 部分に含まれる、請求項 1 ~ 請求項 48 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 50】

前記レーザパワーの大部分は、水により直接的に吸収され、それにより活性酸素種が形成される波長範囲、または前記波長範囲の 1 部分に含まれる、請求項 1 ~ 請求項 49 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 51】

組織において架橋結合を誘導する方法であって、
コラーゲンにおいて共有結合を形成することなく水において活性酸素種を生成させるにあたり効果的な波長の、光学破壊レベルよりも低いレーザ光エネルギーを印加することにより、前記組織の領域においてイオン化を誘導すること、
を含む、方法。

50

【請求項 5 2】

前記組織は軟骨であり、
前記レーザ光を印加することは、前記軟骨上に照射パターンを投射することを含む、
請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記イオン化を誘導することは、変更されるべき軟骨の領域の上方でレーザを走査することを含み、

前記誘導することは、水との多光子相互作用の結果として活性酸素種を生成するにあたり効果的である、

請求項 5 1 に記載の方法。

10

【請求項 5 4】

前記レーザ光は、赤外線スペクトル領域の波長を有する、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記レーザは、前記パワーの大部分が、コラーゲンにより、またはコラーゲンの一部をなす複数の成分により、直接的に吸収されない波長となるような、波長範囲を有する、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記走査することは、パルスレーザを走査することを含む、請求項 5 1 ~ 請求項 5 5 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記走査することは、約 10 ~ 約 100 mW の平均パワー出力を有するフェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 5 1 ~ 請求項 5 5 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 5 8】

前記走査することは、約 0.1 nJ ~ 約 10 nJ のパルスエネルギーを有するフェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 5 1 ~ 請求項 5 5 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記レーザは、光線感作物質が存在しない前記組織上に照射される、請求項 1 ~ 請求項 5 8 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記組織は、光線感作物質を有さない、請求項 1 ~ 請求項 5 9 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 6 1】

初期曲率を有する角膜の領域の曲率を再成形するためのシステムであって、

前記角膜の少なくとも 1 部分に対して照射パターンを投射するよう構成された照明光学系と、

前記角膜の前記少なくとも 1 部分からのパターン反射を記録するよう構成されたカメラと、

前記パターン反射を角膜トポグラフィーに変換すること、および、前記角膜トポグラフィーと所望の角膜トポグラフィーとを比較して変形マップを判定すること、を実行するよう構成された、前記カメラに連結された制御システムと、

40

前記変形マップにしたがって前記角膜の前記領域においてイオン化を誘導し、それにより前記領域を前記初期曲率から新規曲率に再成形するよう構成された、レーザシステムと、

前記角膜に対して前記レーザシステムを安定化させるよう構成された、結合装置と、を含み、

前記レーザシステムは、直接的に共有結合を形成することなく、コラーゲンの架橋結合が、それにより生成された活性酸素種により生じるように水分子を励起させるよう選択された周波数範囲の光を生成し、前記レーザシステムは、ヒトの角膜において光学破壊を発生させるであろうレベルよりも低い最大強度を生成する集束光学系を有する、システム。

50

【請求項 6 2】

前記レーザシステムは、前記変形マップにしたがって前記角膜においてコラーゲンを架橋結合するよう構成されている、請求項 6 1 に記載のシステム。

【請求項 6 3】

前記レーザシステムは、フェムト秒レーザを含む、請求項 6 1 に記載のシステム。

【請求項 6 4】

前記フェムト秒レーザは、Nd : ガラス・フェムト秒レーザを含む、請求項 6 3 に記載のシステム。

【請求項 6 5】

前記フェムト秒レーザは、約 50 ~ 150 fs のパルス幅を有するレーザを含む、請求項 6 4 に記載のシステム。

【請求項 6 6】

前記フェムト秒レーザは、約 11 ~ 約 100 mW の平均パワーを有するレーザを含む、請求項 6 4 に記載のシステム。

【請求項 6 7】

前記フェムト秒レーザは、約 600 nm ~ 約 1100 nm の波長範囲の光を放出するよう適応されたレーザを含む、請求項 6 4 に記載のシステム。

【請求項 6 8】

前記フェムト秒レーザは、赤外線周波数範囲の光を放出するよう適応されたレーザを含む、請求項 6 4 に記載のシステム。

【請求項 6 9】

前記レーザシステムは、レーザビームをラスト処理するよう構成された、高倍率対物レンズおよび検流計を含む、請求項 6 1 に記載のシステム。

【請求項 7 0】

前記レーザシステムは、減衰器をさらに含む、請求項 6 1 に記載のシステム。

【請求項 7 1】

初期曲率を有する角膜の領域の曲率を再成形するようレーザシステムを適応させるための装置であって、

前記レーザシステムに連結されるよう適応され、かつ、前記角膜の少なくとも 1 部分の既存の角膜トポグラフィーと所望の角膜トポグラフィーとを比較して変形マップを判定するよう構成された、制御システムと、

前記制御システムに連結され、かつ、前記変形マップにしたがって前記角膜の領域が変更されるように前記レーザシステムのレーザ出力を調整するよう構成された、レーザ変更光学系と、
を含み、

前記レーザ変更光学系は、事前定義された周波数範囲の光を発生させ、コラーゲンにおいて共有結合を生成することなく水をイオン化するにあたり十分である光学破壊レベルより低い強度のレーザ光を十分に発生させるための集束光学系を含む、装置。

【請求項 7 2】

前記レーザ変更光学系は、前記変形マップにしたがって前記角膜の前記領域においてコラーゲンを架橋結合するよう構成されている、請求項 7 1 に記載の装置。

【請求項 7 3】

前記レーザ変更光学系は、レーザ出力パワーを低減させるための減衰器をさらに含む、請求項 7 1 に記載の装置。

【請求項 7 4】

初期曲率を有する角膜の領域の曲率を再成形する方法であって、

光学破壊より小さいレーザ光エネルギーを印加することにより前記角膜の領域において部分的イオン化を誘導すること
を含む、方法。

【請求項 7 5】

10

20

30

40

50

前記トポグラフィーを測定することは、
前記角膜上に照射パターンを投射することと、
前記角膜からのパターン反射をカメラを用いて記録することと、
前記パターン反射を前記角膜の前記トポグラフィーに変換することと、
をさらに含む、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記照射パターンは、持続波レーザにより生成されたパターンを含む、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記新規曲率は前記所望のトポグラフィーに対応する、請求項 7 2 に記載の方法。

10

【請求項 7 8】

変更されるべき前記角膜の前記領域は変形マップに少なくとも部分的に基づく、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 9】

部分的イオン化を誘導することは、変更されるべき前記角膜の前記領域の上方でレーザを走査することを含む、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記走査することは、フェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記走査することは、約 1 0 ~ 約 1 0 0 mW の平均パワー出力を有するフェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 7 5 に記載の方法。

20

【請求項 8 2】

前記走査することは、約 0 . 1 nJ ~ 約 1 0 nJ のパルスエネルギーを有するフェムト秒レーザを走査することを含む、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記レーザは、円、環、および / または楕円を含む露光パターンで走査される、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記レーザは前記角膜の複数の層において走査される、請求項 7 5 に記載の方法。

30

【請求項 8 5】

前記レーザパワーの大部分は、前記コラーゲン内のアミノ酸により直接的に吸収されない波長範囲、または前記波長範囲の 1 部分に含まれる、請求項 1 ~ 請求項 8 4 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記レーザパワーの大部分は、水により直接的に吸収され、それにより活性酸素種が形成される波長範囲、または前記波長範囲の 1 部分に含まれる、請求項 1 ~ 請求項 8 5 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記レーザパワーの大部分は、前記コラーゲン内のアミノ酸により直接的に吸収されない波長範囲、または前記波長範囲の 1 部分に含まれる、請求項 1 ~ 請求項 8 6 のうちのいずれか 1 項に記載のシステム。

40

【請求項 8 8】

前記レーザパワーの大部分は、水により直接的に吸収され、それにより活性酸素種が形成される波長範囲、または前記波長範囲の 1 部分に含まれる、請求項 1 ~ 請求項 8 7 のうちのいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 8 9】

前記レーザは光線感作物質が存在しない前記組織上に照射される、請求項 1 ~ 請求項 8 8 のうちのいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 9 0】

50

前記組織は光線感作物質を有さない、請求項 1 ~ 請求項 8 9 のうちのいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 9 1】

コラーゲンを含む組織の機械的特性を変化させる方法であって、
生組織上に光を収束させ、それにより、組織内のコラーゲンにおいて共有結合を直接的に生成することなく前記組織内の水から活性酸素種を生成することを含む、方法。

【請求項 9 2】

前記収束させることは、コラーゲンにおいて共有結合の直接的形成を誘導しない範囲の波長を生成することを含む、請求項 9 1 に記載の方法。

10

【請求項 9 3】

前記レーザーは光線感作物質が存在しない前記組織上に照射される、請求項 9 1 ~ 請求項 9 2 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記組織は光線感作物質を有さない、請求項 9 1 ~ 請求項 9 2 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 5】

組織を治療する方法であって、
活性酸素種が生成されるまで前記組織における破壊が回避されるエネルギーレベルのレーザーで前記組織内のまたは前記組織周辺の水性媒体を照射することと、
前記生成された活性酸素媒体を用いて組織において架橋結合を誘導することと、
を含む、方法。

20

【請求項 9 6】

前記照射することは、前記組織において低密度プラズマを誘導し、それより前記水性媒体において 1 つまたは複数の水分子をイオン化し、その結果として、少なくとも 1 つの電子が前記 1 つまたは複数のイオン化された水分子から放出されることを含む、請求項 9 5 に記載の組織を治療する方法。

【請求項 9 7】

前記照射することは、レーザーのパルスを出力することを含み、各パルスの周期は 1 0 0 0 フェムト秒よりも短い、請求項 9 5 ~ 請求項 9 6 のうちのいずれか 1 項に記載の組織を治療する方法。

30

【請求項 9 8】

軟骨を治療するためのシステムであって、
治療パターンにしたがって前記軟骨の領域においてイオン化を誘導するよう構成されたレーザーシステム、を含み、

前記レーザーシステムは、直接的に共有結合を形成することなく、コラーゲンの架橋結合が、それにより生成された活性酸素種により生じるように水分子を励起させるよう選択された周波数範囲の光を生成し、前記レーザーシステムは、ヒトの角膜において光学破壊を発生させるであろうレベルよりも低い最大強度を生成する集束光学系を有する、システム。

【請求項 9 9】

前記レーザーシステムは、フェムト秒レーザーを含む、請求項 9 8 に記載のシステム。

40

【請求項 1 0 0】

前記フェムト秒レーザーは、Nd : ガラス・フェムト秒レーザーを含む、請求項 9 9 に記載のシステム。

【請求項 1 0 1】

前記フェムト秒レーザーは、約 5 0 ~ 1 5 0 f s のパルス幅を有するレーザーを含む、請求項 1 0 0 に記載のシステム。

【請求項 1 0 2】

前記フェムト秒レーザーは、約 1 1 ~ 約 1 0 0 m W の平均パワーを有するレーザーを含む、請求項 1 0 0 に記載のシステム。

50

【請求項 1 0 3】

前記フェムト秒レーザは、約 6 0 0 n m ~ 約 1 1 0 0 n m の波長範囲の光を放出するよう適応されたレーザを含む、請求項 1 0 0 に記載のシステム。

【請求項 1 0 4】

前記フェムト秒レーザは、赤外線周波数範囲の光を放出するよう適応されたレーザを含む、請求項 1 0 0 に記載のシステム。

【請求項 1 0 5】

前記フェムト秒レーザから放出された前記レーザ光を前記軟骨に案内するための光学的経路をさらに含む、請求項 1 0 0 に記載のシステム。

【請求項 1 0 6】

前記光学的経路は、内視鏡を含む、請求項 1 0 5 に記載のシステム。

【請求項 1 0 7】

前記レーザシステムは、減衰器をさらに含む、請求項 9 8 に記載のシステム。

【請求項 1 0 8】

患者の角膜を第 1 形状から第 2 形状に再成形する方法であって、

前記角膜内または前記角膜上に光線感作物質が存在しない状態で、前記組織の分子の光学破壊を生じさせることなく水のイオン化を生じさせるにあたり十分なエネルギーを有するレーザ光を用いて前記角膜を照射することと、

前記角膜内または前記角膜上で水分子をイオン化することにより活性酸素種を生成することと、

前記生成された活性酸素種により前記角膜において架橋結合を誘導することと、
を含み、

前記誘導された架橋結合は、前記角膜の前記形状を前記第 1 形状から前記第 2 形状に変化させる、方法。

【請求項 1 0 9】

前記第 2 形状は、前記第 1 形状よりもスティーブな曲率を有する、請求項 1 0 8 に記載の方法。

【請求項 1 1 0】

前記第 2 形状は、前記第 1 形状ほどスティーブでない曲率を有する、請求項 1 0 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願は、2 0 1 5 年 1 0 月 2 3 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 2 4 5 , 8 0 5 号、2 0 1 6 年 7 月 3 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 3 5 8 , 0 3 5 号、および 2 0 1 6 年 8 月 2 9 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 3 8 0 , 7 1 3 号の優先権を主張する。上述の特許出願のそれぞれの内容全体は、参照することにより本願に明確に援用される。

【背景技術】

【0 0 0 2】

コラーゲンは動物における豊富タンパク質である。コラーゲンに基づく組織（例えば軟骨、腱、靱帯、または角膜基質など）の機械的特性および構造的安定性は、分子内または分子間の化学結合の形状にあるコラーゲン架橋結合（C X L）を増加させることにより影響され得る。C X L は組織内で天然に形成されるが、新規の C X L または追加的な C X L を導入することは有益であり得る。強度および張力下での湾曲能力は、靱帯および腱における顕著な成分であるコラーゲンの 2 つの特徴である。靱帯は骨と骨とを結合し、その一方で、腱は筋肉と骨とを結合する。コラーゲンが強度および可撓性を有するため、動きが容易となる。強度および可撓性も、関節における骨の端部を覆う軟骨の 2 つの特性である。軟骨の存在により 1 つの骨が他の骨に対して滑るように移動することが可能となる。かくして軟骨は、骨が互いに対して摩擦し合うことがないよう、保護および防止する。

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【0003】

本開示の発明主題は、光線感作物質（例えばリポフラビン）を用いることなくヒトの組織（例えば軟骨または角膜または皮膚など）においてコラーゲン架橋結合を誘導するための技術を提供する。任意の周波数におけるレーザ光の使用が可能であるが、いくつかの実施形態では、紫外線（UV）周波数帯に含まれないレーザが使用される。一実施形態では、フェムト秒レーザは、組織の光学破壊を回避するにあたり十分に低いレーザパルスエネルギーで動作する。一実施形態では、フェムト秒レーザは、赤外線周波数範囲で動作する。

【0004】

フェムト秒レーザの進歩は、液体水をイオン化するために可視波長を放出するフェムト秒レーザの使用を可能にする。フェムト秒パルスレーザは、水のイオン化ならびに分離および他の水性媒体の生成物の直接的観察も可能にする。

【0005】

低密度プラズマが形成され、処理が焦点体積内の水分のイオン化および分離に還元されるというシナリオが実験的に示されている。この治療により、活性酸素種も生成される。有利なことに、活性酸素の生成は殺菌効果を有する。最初、水分子がイオン化し、放出された電子が速やかに水和され、その結果、溶媒和電子が形成される。さらに水のカチオンラジカルである H_2O^+ はむしろ不安定であり、水分子と反応して水素イオン H_3O^+ およびヒドロキシルラジカル OH^* を生成する。並行して、他の活性酸素種も生成され得る一方で、励起された水分子の分離すなわち $H_2O^* \rightarrow H + OH^*$ が発生する。

【0006】

本開示は、低密度プラズマの使用を、細胞以下のレベルからミクロスケールへと拡張する。係る拡張は、ターゲット物質の化学組成の微細な変更を可能にする可能性を有する。いくつかの実施形態では、ターゲット物質は人体の結合組織である。例示的な実施形態では、組織は角膜組織であり、その結果、角膜組織の特性が全体的に変化する。他の実施形態では、ターゲット材は軟骨である。他の実施形態では、組織は腱、靱帯、または角膜基質である。光送達システムに連結されたフェムト秒発振器は、熱応力の有害な影響（例えばコラーゲンの変性）をまったく及ぼすことなく、組織の化学組成の局所的な、空間的に分解された変更が供給されるよう、調整され得る。眼球媒体の場合、角膜混濁の防止が可能である。

【0007】

本開示の発明主題の実施形態では、組織は選択的に強化され、欠陥が矯正される。角膜の場合では、円錐角膜などの欠陥が、角膜を強化することにより、矯正され得る。さらなる実施形態では、近視などの視覚問題が矯正されるよう、角膜曲率を変更される。さらなる実施形態では、軟骨は、レーザを用いて架橋結合が誘導されるよう治療され、それにより軟骨が強化される。軟骨を強化することにより、骨関節炎の進行を遅らせること、または骨関節炎を後退させることが可能である。

【0008】

様々な実施形態では、レーザは、選択された3次元領域の上方で走査される。係る3次元領域は、選択された形状変化が生成されるように修正されるべき角膜の連続的領域または不連続的領域であり得る。1つの方法では、角膜形状が測定され、次に、ターゲットに向かって角膜の形状が変形されるよう選択された照射パターンが、制御器データベースにおいて生成される。様々な実施形態では、レーザはフェムト秒レーザであり得る。様々な実施形態では、フェムト秒レーザは、Nd：ガラス・フェムト秒レーザであり得る。様々な実施形態では、フェムト秒レーザは、約10～約100mWの平均パワーを出力し得る。様々な実施形態では、フェムト秒レーザは、約0.1nJ～約10nJのパルスエネルギーを有し得る。様々な実施形態では、角膜は、約10～約100mWの赤外線照射を光源から受容し得る。

【0009】

様々な実施形態では、レーザは、円、環、および/または楕円を含む露光パターンで走査され得る。レーザは角膜の複数層において走査され得る。

【0010】

本開示の発明主題の他の態様によれば、角膜の曲率を再成形するシステムが提供される。様々な実施形態では、初期曲率を有する角膜の領域の曲率を再成形する例示的システムは、角膜の少なくとも1部分上に照射パターンを投射するよう構成された照明光学系と、角膜の少なくとも1部分からのパターン反射を記録するよう構成されたカメラと、を含み得る。このシステムは、パターン反射を角膜トポグラフィに変換すること、および、この角膜トモグラフィと所望の角膜トモグラフィとを比較して変形マップ302を判定することと、を実施するよう構成された、カメラに連結された制御システムも含み得る。このシステムは、変形マップ301にしたがって角膜の領域においてイオン化を誘導して、その領域を初期曲率から新規曲率へと再成形するよう構成されたレーザシステムと、角膜に対してレーザシステムを安定化させるよう構成された結合装置と、をさらに含み得る。

10

【0011】

様々な実施形態では、レーザシステムは、変形マップにしたがって角膜においてコラーゲンの架橋結合を誘導するよう構成される。様々な実施形態では、レーザシステムは、フェムト秒レーザを含み得る。フェムト秒レーザは、約50~約150フェムト秒(fs)のパルス幅を有し得る。フェムト秒レーザは、約10~約100mWの平均パワーを有し得る。フェムト秒レーザは、約600nm~約1100nmの波長範囲の光を照射し得る。

20

【0012】

様々な実施形態では、レーザシステムは、レーザビームをラスト処理するよう構成された、高倍率対物レンズおよび検流計を含む。レーザシステムは、減衰器をさらに含み得る。

【0013】

本開示の発明主題の他の態様によれば、初期曲率を有する角膜の領域の曲率を再成形するようレーザシステムを適応するための装置が提供される。様々な実施形態では、例示的な装置は、レーザシステムに連結されるよう適応され、かつ、角膜の少なくとも1部分の既存の角膜トポグラフィと所望の角膜トポグラフィとを比較して変形マップを判定するよう構成された、制御システムを含み得る。このシステムは、制御システムに連結され、かつ、変更マップにしたがって角膜の領域が変更されるようにレーザシステムのレーザ出力を調整するよう構成された、レーザ変更光学系をさらに含み得る。

30

【0014】

請求項の主題を形成する本願の追加的な特徴および利点について、ここで説明する。

【0015】

様々な実施形態では、レーザシステムは、軟骨などの結合組織において架橋結合を誘導するよう適応される。軟骨における架橋結合。

【0016】

様々な実施形態では、レーザシステム、および、システムの出力を制御する方式は、レーザの波長が、ターゲットとされた組織自体によってではなく、むしろ組織内および組織周辺の水により吸収されるよう、結合組織を照射する。このようにして、組織の光学破壊が回避されるが、しかしレーザは、水分子のイオン化が生成され、次にフリーラジカルが発生し、次に組織において架橋結合が誘導されるよう、制御される。このアプローチは、組織において架橋結合を直接的に誘導することとは異なる。なぜなら、組織は一般に、制限された組の波長のみを吸収するためである。係る吸収により処理システムの実装が制限されるであろう。逆に、広範なスペクトルの波長により水がイオン化され、その結果、フリーラジカルが生成され、ターゲットとされた組織の破壊が回避され得る。

40

【図面の簡単な説明】

【0017】

50

- 【図 1】本開示の発明主題に係る例示的なシステムを示す図である。
- 【図 2】例示的なトポグラフィー制御を示す図である。
- 【図 3】例示的な架橋結合制御を示す図である。
- 【図 4】例示的な架橋結合システムを示す図である。
- 【図 5 A】角膜に適用される例示的な架橋結合プロセスのフローチャートである。
- 【図 5 B】軟骨に適用される他の例示的な架橋結合プロセスのフローチャートである。
- 【図 6】レーザを使用して角膜を再成形するための可能な架橋結合機構を示す図である。
- 【図 7 A】複数のビーム露光を提供するための例示的なシステムを示す図である。
- 【図 7 B】複数のビーム露光を提供するための他の例示的なシステムを示す図である。
- 【図 7 C】例示的な走査対物レンズシステムを示す図である。 10
- 【図 8】以下で説明する実施例 1 のための例示的な設定を示す図である。
- 【図 9】膨張試験の際の負荷方式を示す概略図である。
- 【図 10 A】DIC により推定された角膜の初期形状を示す図である。
- 【図 10 B】DIC による角膜の傾斜した再構築を示す図である。
- 【図 11】異なる圧力における z 方向における対照角膜の変位マップを示す図である。
- 【図 12】異なる圧力における z 方向における半処理状態の角膜の変位マップを示す図である。
- 【図 13】対照角膜に対する負荷 - 変位ヒステリシス曲線である。
- 【図 14】 0.019 kPa/s の加圧速度における半処理状態の角膜および対照角膜に対する負荷 - 移動ヒステリシス曲線である。 20
- 【図 15】 0.15 kPa/s の加圧速度における半処理状態の角膜および対照角膜に対する負荷 - 変位ヒステリシス曲線である。
- 【図 16】半処理状態の角膜の、治療済み領域および対照領域のラマンスペクトルを示す図である。
- 【図 17 A】ブタ眼球の形状に適用された本開示の方法およびシステムの結果を示す図である。
- 【図 17 B】ブタ眼球の形状に適用された本開示の方法およびシステムの結果を示す図である。
- 【図 17 C】ブタ眼球の形状に適用された本開示の方法およびシステムの結果を示す図である。 30
- 【図 18 A】一実施形態の照射レベルに対する平均レーザ発振エネルギーのプロットを示す図である。
- 【図 18 B】一実施形態の照射レベルに対する開口数のプロットを示す図である。
- 【図 19 A】一実施形態の電子常磁性共鳴分光法を介して得られた結果を示す図である。
- 【図 19 B】一実施形態の電子常磁性共鳴分光法を介して得られた結果を示す図である。
- 【図 20】一実施形態の焦点体積からの距離の関数としての温度分布を示す図である。
- 【図 21】一実施形態にしたがって治療されたブタ角膜の立体顕微鏡写真である。
- 【図 22 A】軟骨の治療結果を示す図である。
- 【図 22 B】軟骨の治療結果を示す図である。
- 【発明を実施するための形態】 40
- 【0018】
- 本開示の発明主題は、組織においてコラーゲン架橋結合を誘導するための方法およびシステムを提供する。様々な実施形態では、収束されたレーザ光は、角膜コラーゲンを強化し、角膜曲率を変更する。架橋結合は、組織においてイオン化を誘導することにより、誘導される。イオン化はレーザにより誘導され得、架橋結合を作り得る。特に、組織内または組織周辺の水のイオン化によりフリーラジカルが生成され、次に、組織において光学破壊を生じさせることなく組織において架橋結合が誘導される。
- 【0019】

光送達システムに連結されたフェムト秒発振器は、熱応力の有害な影響（例えばコラーゲンの変性および角膜の混濁など）を及ぼすことなく、眼球媒体の化学組成の局部的な、 50

空間的に分解された変更が供給されるよう、調整され得る。低密度プラズマが、光送達システムによるターゲットエリアの照射にตอบสนองして、形成される。治療は、焦点体積における水分のイオン化および分離に還元される。この治療により、活性酸素種が生成される。最初、水分子がイオン化し、放出された電子が速やかに水和され、その結果、溶媒和電子が形成される。さらに、水のカチオンラジカルである H_2O^+ はむしろ不安定であり、水分子と反応して水素イオン H_3O^+ およびヒドロキシルラジカル OH^* を生成する。並行して、励起された水分子の分離すなわち $\text{H}_2\text{O}^* \rightarrow \text{H} + \text{OH}^*$ が発生する。実験では、結果的に発生した OH^* が捕捉されるが、他の活性酸素種も生成され得る。

【0020】

本開示は、治療がつねに光学破壊以下となり、したがって処理が、角膜の幾何学的形状の変更を、または他の組織（例えば軟骨など）における架橋結合の生成を、生じさせるためのイオン化ポテンシャルに依存するよう、レーザ方式を制限する。フェムト秒レーザが、光学破壊に要求されるエネルギーレベル以下で動作する場合、焦点体積内の原子のイオン化が可能である。イオン化確率は、原子から励起状態への中間遷移に起因するいくつかの共鳴最大値を有する。係る最大値の近傍では、イオン化架橋結合がいくつかのオーダー分大きくなり、たとえ入ってくる電磁波の周波数がイオン化ポテンシャルよりも低い値であったとしても、イオン化が可能である。様々な試験（スピントラップ評価を含む）では、係るシナリオによる一重項酸素の形成が可能であることが確認されている。なお一重項酸素は、コラーゲン鎖における遊離カルボニル基と反応する可能性を有する。係る反応は架橋結合を形成する。特定のテストでは、L-チロシン溶液のフェムト秒発振器処理の後、ジチロシン架橋結合が形成された。

【0021】

これらの方法およびシステムは、円錐角膜、近視、遠視、正視、不規則な乱視、および他の拡張性の疾患（例えば、弱った角膜基質に起因する疾患）を含む様々な角膜疾患を治療するために使用され得る。これらの方法およびシステムは、例えば、角膜曲率を変更するための、または不規則な表面および高次光学収差を矯正するための、屈折手術においても使用され得る。これらの方法およびシステムは、骨関節炎または他の結合組織の疾患を治療するために軟骨において架橋結合を誘導するためにも使用され得る。

【0022】

本明細書で具体化されるように、組織により吸収されるレーザ発光を使用して、イオン化が組織内で作られ得る。例えばレーザ発光は超短レーザパルスに基づき得る。本明細書で使用される「超短レーザパルス」という語句は、フェムト秒、ピコ秒、およびナノ秒の範囲の発光を含む。レーザ発光の非線形吸収は、部分的には、光パルスが高度に圧縮されていることにより、発生し得る。それにより、表面層に影響を及ぼすことなく、透明な誘電体（例えば角膜組織など）の内部を治療することが可能である。

【0023】

超短レーザパルスは低密度プラズマを誘導し、低密度プラズマは組織における水分子をイオン化し得るが、レーザは光学破壊に対して要求されるエネルギーレベルよりも低いエネルギーレベルで動作する。光学破壊はコラーゲンを豊富に含む組織の内部に収束された超高速レーザの効果であり、係る組織の内部において、光イオン化が非線形吸収を誘発する。入射光子を継続的に供給することにより、自由電子が蓄積され、さらに、雪崩イオン化が生じる。雪崩イオン化は自由電子密度を増加させ、その結果、プラズマが生成される。低密度プラズマとは対照的に、高密度不透明プラズマは自由キャリア吸収を通してレーザエネルギーを強力に吸収する。高密度プラズマは速やかに拡張し、それにより周囲の物質に伝搬する衝撃波が作られ、その結果、光学破壊が作られる。

【0024】

コラーゲン架橋結合は、レーザがいわゆる「低密度プラズマ」方式において光学破壊レベル以下で動作されるとき、安全に誘導され得る。例えば、その波長、時間パルス幅、およびパルスエネルギーの他にも走査対物レンズの開口数および走査速度により定められるレーザ発光は、コラーゲンを豊富に含む組織における水分子のイオン化を誘導するにあた

り十分に高い値であるが、光学破壊レベルよりも低い値であるべきである。さらに係るイオン化は、角膜の透明度を低下させることなく角膜において誘導され得る。

【0025】

レーザの様々なパラメータは、コラーゲンの架橋結合の安全性および効率が制御されるよう、操作され得る。例えば、その波長、時間パルス幅、およびパルスエネルギーの他にも走査対物レンズの開口数および走査速度により定められるレーザビームは、角膜における水分子のイオン化を誘導するにあたり十分に高い値であるが、光学破壊レベルよりも低い値であるべきである。したがってこれらのパラメータは特定の範囲内に保持され得る。

【0026】

特定の理論に拘束されることなく、イオン化は一重項酸素、 $\text{OH}^\cdot$ 、および H_2O_2 などの活性酸素生成物を形成し得る。次に、これらの活性酸素生成物がコラーゲンと相互作用して、図6で示されているように、原繊維において架橋結合を増加させ得る。加えて、イオン化により生成された一重項酸素はコラゲナーゼを不活性化させ、殺菌効果を有し得る。それにより、これらの方法の臨床応用における実用性が向上する。様々な実施形態では、重水素酸化物が角膜に導入されると、生成された一重項酸素の半減期が延長され、それにより架橋結合効率が向上する。

【0027】

特定の態様では、本開示の発明主題は、係るイオン化を誘導する方法を提供する。これらの方法は、様々な拡張性の疾患の治療において、または屈折手術の際に、使用され得る。これらの方法は、選択的角膜架橋結合を誘導することにより、角膜曲率を変更すること

10

20

【0028】

角膜変形は、以下でより詳細に説明されるように、レーザ発光を使用して誘導され得る。角膜変形は、パターン化されたレーザ露光を使用して、選択的に誘導され得る。露光パターンは、所望の変形に依存し得、患者に対してカスタマイズされ得る。様々な実施形態では、この方法は、治療に先立ち患者の眼球のトポグラフィーをマッピングすることと、トポグラフィーに基づいて露光のパターンを設計することと、を含み得る。

【0029】

限定としてではなく例示目的のために、図1は、2つのサブシステム、すなわちトポグラフィーシステム100および架橋結合システム200を有する、本開示の発明主題の非限定的な実施形態に係る例示的なシステムの概略的な表現である。限定としてではなく例示目的のために、図2はトポグラフィーシステム100のさらなる概略的な表現である。

30

【0030】

図1で示されているように、架橋結合システム200の実施形態は対物レンズ201を含む。対物レンズ201は大きい開口数を有する走査対物レンズであり得る。開口数が大きい対物レンズ201は拡散光を小さいエリアに収束させることが可能である。レーザ203は光（レーザ光）を対物レンズ201に供給する。一実施形態では、1つまたは複数の光学フィルタ202が、レーザ203と対物レンズ201との間に配置され得る。レーザ203はレーザ光を出力するフェムト秒レーザであり得る。いくつかの実施形態では、レーザ光は単一の周波数を有し、他の実施形態では、複数の周波数を含む。様々な実施形態では、広い範囲の波長を含む複数のスペクトルまたは連続スペクトルを含む任意の波長が使用され得る。一方、様々な実施形態では、好適には、組織を損ない得る周波数における放射、または反応種の生成の局所性を減少させ得る周波数における放射は、最小化されるか、または排除される。コラーゲンにより直接的に吸収され得る放射は、最小化されるか、または排除される。一実施形態では、レーザ203の周波数（単数または複数）は紫外線範囲に含まれない。様々な実施形態では、レーザ203の周波数（単数または複数）は赤外線周波数帯に含まれる。レーザ203は制御400から制御入力を受容する。制御400は、スタンドアロン処理装置上に実装されてもよく、またはシステムの埋め込み回路として実装されてもよい。

40

【0031】

50

図 1 でさらに示されているように、対物レンズ 201 は、入ってくるレーザ光を、収束ビーム 601 に収束させ、ビーム 601 はターゲットを照射する。図 1 の事例では、ターゲットは組織 411 である。様々な実施形態では、組織 411 は、角膜 402、軟骨 405、または他の組織であり得る。図 4 では、角膜 402 および軟骨 405 を有する実施形態が図示されている。対物レンズ 201 は大きい開口数を有し得る。一実施形態では、開口数は 0.6 であり、長い作動距離を有する。

【0032】

依然として図 1 を参照すると、トポグラフィーシステム 100 は制御 300 を含み、制御 300 は架橋結合システム 200 の制御 400 と通信する。トポグラフィーシステム 100 は光源 104 と、例えばカメラ 103 などの撮像装置と、を含む。光源 104 が光をミラー 102 および装置（例えばマスクなど）へと投射すると、照射パターン 101 が生成される。照射パターン 101 は、特定位置において架橋結合を誘導し、それにより、処理される組織において所望の変化が生成されるよう、架橋結合システム 200 を案内する。

10

【0033】

図 2 を参照すると、トポグラフィーシステム 100 の制御 300 の追加的な詳細が示されている。空間変形マップ 302 では角膜の変形が空間的に画成されている。この角膜の変形は、角膜のトポグラフィーマップ 301 とともに考慮されたとき、どの位置に架橋結合を誘導するべきかに関する情報を提供する。

【0034】

図 3 を参照すると、当業者は、角膜のトポグラフィーマップ 301 をいかにして作るかを理解するであろう。患者の角膜のトポグラフィーマップと所望の角膜トポグラフィーとを比較することにより、次に、制御システム 300 は空間差異マップ 305 を生成する。図 3 で示されているように、数学要素モデル 401 が、既存の角膜トポグラフィーと所望の角膜トポグラフィーとを比較して変形マップ 403 を画成するために、使用され得る。

20

【0035】

様々な実施形態では、照射パターン 101 は一連の同心状リングであり得る。様々な実施形態では、制御システム 300 は、メモリに連結され、かつ、さらに記憶装置に連結された、プロセッサであり得る。

【0036】

本明細書で具体化されているように、レーザは、角膜架橋結合が生じるよう、イオン化を誘導し得る。限定としてではなく例示目的のために、図 4 は、本開示の発明主題に係るシステムの非限定的な実施形態のさらなる概略的な表現である。様々な実施形態では、制御システム 400 は、レーザ 203 にリンクされ、さらに、1 つまたは複数の走査対物レンズ 201 にリンクされる。複数の走査対物レンズ 201 が存在する場合、1 組の走査対物レンズ 201 は、結合装置を通してレーザ 203 が患者の角膜の事前決定された領域にわたりパルスビームをラスタ処理することを可能にする。ラスタ方式で走査されるべき患者の角膜の領域は、制御システム 400 により生成された変形マップ 302 に、または治療のために設計された他の露光パターンに、関連付けられ得る。レーザにより誘導されるイオン化により生じた架橋結合が角膜を硬化させ得る。この角膜硬化により、角膜曲率の大きさが予測可能な方法で変更される。

30

40

【0037】

再び図 4 を参照すると、走査対物レンズ 201 を軟骨 405 上に収束させると、係る組織においても架橋結合が誘導され得る。この事例では、角膜の変形マップ 403 は使用されず、代替的に、異なるパターンが、軟骨 405 を照射するために使用されるであろう。図 4 では図示されないが、特定の実施形態では、走査対物レンズ 201 は、レーザ光を治療組織に案内するための光学的経路で置き換えられてもよく、または係る光学的経路で補完されてもよい。一実施形態では、光学的経路は、生きている患者の軟骨にレーザ光を案内するために使用される内視鏡であり得る。

【0038】

50

様々な実施形態では、角膜は、レーザビームを使用して複数の層においてラスト方式で走査され得る。例えば、レーザビームは、角膜 402 を第 1 露光パターンで走査し、次に角膜を第 2 露光パターンで走査し得る。第 1 露光パターンおよび第 2 露光パターンは、複数の露光層が提供されるよう、全体的または部分的に角膜上に重なり合い得る。高開口走査対物レンズ 201 を使用すると、角膜 402 において異なる特定の深さにエネルギーを印加することが可能となる。

【0039】

図 5 A を参照すると、角膜組織において架橋結合を誘導する方法の一例が示されている。ステップ 501 において、患者の角膜のトポグラフィが測定される。ステップ 502 において、所望の角膜の幾何学的形状が算出される。いくつかの実施形態では、目的は、その形状を変化させることなく、角膜を強化することであり得る。この場合、ステップ 502 では、角膜形状を変化させることなく強化するための所望の位置が算出される。一実施形態では、連結機構が、ステップ 503 において、処理されるべき眼球の上方に配置され得る。しかし、この方法は、必ずしも係る実施形態には限定されず、角膜は、連結機構を用いることなく治療されてもよい。ステップ 504 では、レーザ 203 が、低エネルギーパルスを放出するよう、駆動される。係る低エネルギーパルスは、上述の架橋結合システム 200 により、案内および収束される。ステップ 505 で示されているように、パルスレーザと、治療対象の組織および / または組織内ならびに組織周辺の水性媒体と、の間の相互作用により、架橋結合が開始される。ステップ 506 において、(連結機構が使用される場合には) 連結機構のレンズが角膜から取り外される。

10

20

【0040】

様々な実施形態では、本開示の技術は角膜曲率を変更するために使用され得る。例えば、これらの技術は、角膜のフラット化において、すなわち、角膜表面の屈折力を減少させるために、使用され得る。様々な実施形態では、角膜 402 は、中心治療ゾーン内におけるレーザパルスの間隔および層化を制御することにより、フラット化され得る。さらに例えば、これらの技術は角膜のスティープ化においても使用され得る。限定ではなく事例として、パターンは、1 つまたは複数の円、楕円、環、およびこれらの組み合わせを含み得、これらは所望の形状変化に基づいて選択され得る。例えば、円形治療パターンは、角膜曲率をフラット化するために用いられ得る。環状 (例えば円環状) 治療パターンは、角膜曲率のスティープ化のために用いられ得る。加えて、治療密度 (すなわち、露光点) は変えられ得る。

30

【0041】

さらに特定の露光パターンは、特定の疾患を治療するために使用され得る。例えば楕円形状 (ディスク形状または円環形状) は乱視を治療するために使用され得る。楕円パターンは、乱視のうちの 1 つの経線が他の経線よりもフラット化されるよう、設計され得る。治療の際、楕円パターンは、入射瞳の角膜投影の上方に配置され、パターンの乱視軸が角膜上の乱視パターンの上に覆い被さるよう、位置合わせされ得る。そのため、よりスティープな乱視軸を、よりフラットな軸よりもフラット化することにより、乱視が矯正される。

40

【0042】

加えて、露光パターンは、角膜の感染および融解を治療するために使用され得る。露光パターンにより誘導されるイオン化は、バクテリア、真菌、および感染細胞を消滅させるために用いられ得る。例えば、第 1 に、感染および / または融解の程度は、細隙灯生体顕微鏡検査、フルオレセイン染色、角膜構造の光コヒーレンス・トモグラフィ (OCT) 分析、および他の従来の臨床技術を含む、当該技術分野で周知の様々な方法を使用して、判定され得る。次に、角膜組織は、損傷された基質および / または感染要素の体積が被覆されるよう、複数の層において治療され得る。

【0043】

前述の形状に加えて、露光パターンは、蝶ネクタイおよび同心状リングを含む追加的な形状をさらに含み得る。追加的または代替的に、パターンはカスタム設計された形状を含

50

み得る。例えば様々な実施形態では、カスタム設計形状は、高次収差が矯正されるよう設計され得る。様々な実施形態では、カスタム設計された形状は角膜トポグラフィーに基づき得る。特定の実施形態では、例えば患者が不均質な角膜トポグラフィーを有する場合には、カスタム設計された形状が好適であり得る。

【0044】

したがって本明細書で具体化されているように、レーザ発光を用いて角膜の治療を実施する前に変形を機械的に誘導するための物理的装置を提供することは不必要である。しかし様々な実施形態では、物理的装置（例えば吸引コンタクトレンズなど）が、レーザビーム治療と併せて、角膜変形を誘導させるために使用され得る。この装置は、装置の背部が所望の変形に対して、すなわち変形マップ302に基づいて、モールドを形成するよう、カスタム化され得る。

10

【0045】

図6では、パルスレーザ光の収束ビーム601に角膜が露光された後の角膜形状における変化が概念的に図示されている。コラーゲン602は角膜において天然に存在する。収束ビーム601が印加されると、角膜組織において光学破壊が生じることなく、治療エリアにおいて水からフリーラジカルが生成される。フリーラジカルは、再成形された角膜402bにおいて概念的に架橋結合604として示された架橋結合を誘導する。誘導された架橋結合は、（例えば円錐角膜を抑制するために）角膜の形状に加えて弾性にも変化をもたらし得る。

【0046】

図5Bを参照すると、軟骨において架橋結合を誘導するプロセスの1つの事例が図示されている。このプロセスは、図5Aで示されたプロセスといくつかの類似点を有する。ステップ507では、その状態を判定するために、軟骨が評価される。ステップ508では、治療の所望の位置（単数または複数）および量が算出される。治療は、広いエリアにわたり広げられてもよく、または特定エリアのみに対して収束され得る。治療は、レーザ203のパワーおよびパルス速度を制御することにより、変更され得る。ステップ509において、治療対象の軟骨に対するアクセスが提供される。一実施形態では、これは外科的切開を通してなされ得、それにより内視鏡に対するアクセスが提供される。内視鏡は、光学的経路を通してパルスレーザ光をターゲットエリアまで案内し得る。ステップ510において、走査対物レンズ201を治療エリアの上方で移動または走査する可能性があることにより、フェムト秒レーザからの低エネルギーパルスが所望の治療箇所（単数または複数）に印加される。ステップ511では、架橋結合が、レーザ治療に応答して、軟骨組織において開始される。

20

30

【0047】

前述の実施形態では、レーザは超短光パルス（例えば1ナノ秒より短い時間的長さを有する）を放出し得る。係る短いパルスの生成は受動的モードロックの技術を用いて達成が可能である。レーザ203は、バルクレーザ、ファイバレーザ、色素レーザ、半導体レーザ、および他種類のレーザを含む、任意の好適なレーザ種類であり得る。一実施形態では、レーザは赤外線周波数範囲において動作する。他の実施形態では、レーザは、広範囲のスペクトルドメインをカバーし得る。様々な実施形態では、本開示の発明主題は、特定のレーシックシステムにおいて使用されるフェムト秒レーザシステムに対するアドオンシステムとして具体化され得る。

40

【0048】

本明細書で具体化されているように、レーザの動作パラメータは特定の環境要因に応じて変えられ得る。限定ではなく事例として、係る環境要因は、間質液の性質、溶解された栄養素の存在ならびに量、浸透圧、湿度、および酸素レベルを含み得る。例えば、特定の環境要因は、例えば角膜の厚さまたは治療効率に影響を及ぼし得る。したがって様々な実施形態では、動作パラメータおよび/または露光パターンは環境要因に応じて変えられ得る。

【0049】

50

様々な実施形態では、図 1 および図 4 をさらに参照して、走査対物レンズ（単数または複数）201 は、角膜の全域にわたりレーザを走査するために、高倍率（例えば 40 倍）対物レンズおよび検流計を含み得る。対物レンズ 201 は長い作動距離とともに高い開口数（例えば 0.6）を有し得る。対物レンズは、一定範囲の開口数ならびに作動距離の使用に対して、相互交換可能であり得る。

【0050】

様々な実施形態では、走査対物レンズは、図 7C で図示されているように、自動化された軌道上に設けられた複数のミラーを含み得る。限定としてではなく例示目的のために、図 7C は走査対物レンズの例示的な概略的表現である。レーザ光は x 軸に沿って誘導され得る。ミラー A（702）は x 軸軌道に沿って移動し得る。決定された x 位置において、ミラー A は、入ってくるレーザ光を y 平面へと垂直に屈折させ得る。ミラー B（704）は、ミラー B の x 位置がミラー A の x 位置と同一となるよう、調整され得る。次に、ミラー B が y 軸に沿って所望の y 位置に横断すると、レーザ光は対物レンズに向かって z 平面に垂直に屈折され得る。対物レンズおよびミラー B は、同一の支柱上に収容され、一緒に動き得る。軌道の横断は、レールに沿って DC サーボモータ制御を通して連続的または離散的になされ得る。レーザビームを用いた角膜の走査は、制御システム 400 にしたがってミラーを動かすことにより達成され得る。ミラーおよびレンズは、当該技術分野で周知の波長およびエネルギーに対して適切な物質を用いて構築される

【0051】

特定の実施形態では、レーザは Nd : ガラス・フェムト秒レーザであり得る。様々な実施形態では、レーザ波長は約 250 nm ~ 約 1600 nm の範囲であり得る。様々な実施形態では、フェムト秒レーザは約 20 fs ~ 約 26 ps の時間的パルス幅を有し得る。様々な実施形態では、パルスエネルギーは、約 0.1 nJ ~ 100 nJ、0.1 nJ ~ 約 50 μJ、0.1 nJ ~ 約 10 μJ、約 0.5 nJ ~ 50 nJ、または、約 1 nJ ~ 10 nJ の範囲である。様々な実施形態では、フェムト秒レーザは、Spirit - NOPA（登録商標）増幅器と組み合わせられた Spirit フェムト秒レーザ（カリフォルニア州サンタクララの Spectra - Physics 社）であり得る。走査対物レンズの開口数は約 0.05 ~ 約 1 の範囲であり得る。様々な実施形態では、開口数は、パルスエネルギーに基づいて（例えば、開口数およびパルスエネルギーを均衡させることにより）選択され得る。レーザビームは、静止型であってもよく、移動型であってもよい。レーザビームが移動型である場合、走査速度は、使用される設備に基づいて任意の好適な走査速度であり得る。

【0052】

本明細書で具体化されるように、レーザは 1 つまたは複数のビームを提供し得る。したがって本開示の技術は、複数のビーム露光を提供するために使用され得る。複数のビーム露光は、治療エリアを増加させ、および / または、露光の長さを減少させ得る。例えば、複数のビームを用いての治療は露光時間を 1 時間未満に減少させ得る。様々な実施形態では、複数のビームを用いての治療は、露光時間を、1 層あたり 5 分未満（例えば 1 層あたり 2 ~ 3 分）に減少させ得る。

【0053】

様々な実施形態では、複数のビームは、1 つのレーザビームを複数の走査対物レンズに分割することにより、提供され得る。例えばレーザヘッドが、図 7A および図 7B で示されているように、一緒に束ねられた複数の走査対物レンズを含み得る。図 7A では、対物レンズ 701 の線形アレイ 710 の一例が図示されている。図 7B では、対物レンズ 701 の 2 次元アレイ 711 が図示されている。対物レンズ 701 は、図面では同一のものと図示されているが、様々な実施形態では、異なる対物レンズがアレイ内の異なる位置において使用される。高エネルギーレーザビーム（例えば約 10 μJ を超えるパルスエネルギーを有する）がビームスプリッタを使用して分割され、個々のレーザビームが各走査対物レンズに送られ得る。したがって角膜を完全に治療するために要求される経路の個数は、複数のレーザビームを同時に提供することにより、低減され得る。様々な実施形態で

は、角膜層全体は、例えばただ 1 つの経路が要求されるよう多数の走査対物レンズをレーザーヘッドに束ねることにより、同時に治療され得る。

【0054】

以下の事例は単に本開示の発明主題を例示するものであり、いかなる方法であれ限定的であるとみなされてはならない。

【0055】

実施例 1：ブタ角膜を架橋結合するためのフェムト秒レーザーの使用

この実施例では、ブタ角膜に対するフェムト秒レーザー照射の効果が示される。

【0056】

ブタ眼球は商業的納入業者（テキサス州、タイラーの Animal Technologies 社）から得られた。これらの眼球は、屠殺の 3 時間後に採取および冷凍された。この眼球は、実施例が実施される直前に、細心の注意を払って解凍された。角膜が中心に配置され、取り付け過剰組織が除去された後、露出した状態で保たれるよう、球体が金属リング上に取り付けられ、シアノアクリラートを用いて固定された。その後、角膜の上方表面がリン酸塩緩衝剤食塩水（PBS）溶液で湿潤化され、カバースリップが、レーザーからの光散乱を低減させるために、標本の上部に配置された。カバースリップを配置することにより、角膜の上部表面の平坦性も保証された。角膜を有する金属リングは、特別仕様ホルダを使用して、3 軸駆動式の平行移動ステージに固定された。

【0057】

Nd：ガラス・フェムト秒レーザーシステムが、1059.2 nm 波長において 99 fs の時間的パルス幅および 52.06 MHz の繰り返し率を有するレーザーパルスを生成するために使用された。Zeiss Plan Neofluar 40x/0.6 の対物レンズが、ビームを収束するために用いられ、パルスエネルギーは対物レンズ後において 60 mW として測定された。レーザービームは角膜の内部において収束され、1 mm/s の供給速度において 50 μ m のピッチを有する平坦なジグザグパターンが作られた。角膜表面に対して平行な複数の平面が、2 つの連続的した平面間の距離が 150 μ m となる状態で、処理された。この処理の間、角膜は、乾燥を防止するために PBS 溶液で湿潤化された。この例示的な構成の概略図が図 8 で示されている。

【0058】

角膜の化学組成における変化はラマン分光法を使用して評価された。ラマンスペクトルは、1800 gr/mm が装備された共焦点マイクロ分光計（Renishaw InVia）を用いて取得された。入射レーザー励起は、100 倍の対物レンズにより供給された 632.8 nm 波長を有するヘリウム・ネオン・レーザーにより提供された。ラマン信号は、それぞれが 10 秒継続する 30 の蓄積により取得された。

【0059】

膨張試験が、フェムト秒レーザーパルスを受けた角膜の機械的特性における変化に関する情報を提供するために、使用された。一連の線形の負荷印加/負荷軽減サイクルからなる負荷方式が、フェムト秒レーザー治療が施された角膜の機械的特性における変化を特徴付けるために、8 つの標本に対して利用された。各試料は最初、調整前の効果を判定するために、2 つの圧力線形負荷印加 - 負荷軽減サイクルが加えられた。これらのサイクルは 15 分の回復期間により分割された。（図 9）。調整前から得られた圧力 - 変位曲線は、互いに対して、および同一の調整後サイクルに対して、比較され、それにより、試料が試験の実施中に劣化しなかったことが確認された。使用された基準線圧力は 0.5 kPa（すなわち座屈を生じさせることなく試料を支持することが可能な最低圧力）であった。使用された最大値圧力は 5.4 kPa であった。調整前サイクルに引き続き 3 つの負荷印加サイクルが実施され、これらの負荷印加サイクルでは、負荷印加速度が変えられた。第 1 試験は、調整前と等しい 0.15 kPa/s の負荷印加速度が用いられ、後者の 2 つの試験では、それぞれ、0.019 kPa/s および 0.15 kPa/s の負荷印加速度が用いられた。

【0060】

10

20

30

40

50

立体的デジタル画像相関法 (DIC) システムが、膨張試験の際の角膜表面の空間分解および時間分解された変位マップを取得するために用いられた。2台のカメラが試料の上方に垂直軸に対して 15° の角度で配置された。画像ペアは、3DのDICソフトウェアパッケージ (Correlated Solutions社のVIC-3D) を用いて分析された。xおよびy座標の行列に対するz高さの関数としての基準構成 (図10)、ならびに各後続の画像ペアに対する変形場が、DICアルゴリズムにより抽出された。このアルゴリズムは、カメラ座標系のx軸、y軸、およびz軸に沿った変形に対応する変位成分U-、V-、およびW-を提供する能力を有した。これらの軸は角膜の光軸に位置合わせされた。この事例に対して、角膜の隆起と一致する方向の変形 (W-変位) のみが注目された。各標本の、鼻-こめかみ、下位-上位、および中心における厚さが、膨張試験の前後においてキャリパーを用いて測定された。

10

【0061】

図11では、膨張試験の際の様々な圧力におけるブタ角膜の例示的な変形マップ (例えば空間変形マップ302など) が示されている。各画像フレームは複数サイクル負荷様式の際の1つの時間ステップに対応する。示される変形はz軸に沿ったものであり、角膜の光軸に一致する。特に、示される画像フレームは、第1負荷方式に対応し、同様の傾向が、異なる負荷速度が適用されたときに、観察された。1組のデータのみが示される。

【0062】

図11では、対照角膜からのデータが示されている一方で、図12では、半分がフェムト秒レーザで治療された角膜組織の結果が示されている。DICマップの縁部における非ゼロ値は、有限の分析窓を有するためのDIC方法の条件のために発生する。示される結果は、 0.15 kPa/s 速度で特徴付けられた膨張方式に対応する。図11では、対照角膜の変形が線対称であることも示されている。角膜の中央部分における平面から脱する方向の最大変位として定義される頂点変位は、 5.5 kPa 圧力において 0.361 mm の値に達する。J形状の圧力-変位曲線に似た角膜の粘弾性応答が観察される。(図13)。半治療状態の角膜が同様の負荷条件を受けた場合、角膜組織の治療済み部分は、未治療部分よりも小さい変形を示す。角膜全体における変位は、膨張圧力の上昇とともに増加するが、角膜組織の治療済み部分の変形は、未治療領域よりもはるかに小さい。未治療領域における最大変形は、対照角膜における頂点変形よりも小さい。

20

【0063】

角膜組織の未治療領域と治療済み領域との間で観察される変位における差異は、角膜のレーザによる治療済み部分の硬化に帰するものであり得る。係る硬化は、基質の構造的安定性を増大化させる架橋結合の形成に帰するものであり得る。硬化 (すなわち、治療済み) 領域は、変位のためにより大きい圧力を必要とした。圧力-変位曲線は、膨張試験の各時間ステップにおける頂点変位 (図13) を抽出することにより構築された。対照標本に対しては頂点変位が使用され、その一方で、半治療状態の試料の場合には、治療済み領域および未治療領域の両方における代表点が利用された。2つの異なる加圧速度が比較された。

30

【0064】

図14および図15では、それぞれ、 0.019 kPa/s および 0.15 kPa/s の加圧速度を受けたブタ角膜の未治療領域および治療済み領域から得られたヒステリシス曲線が示されている。このヒステリシス曲線の相対的傾斜における変化は、より大きい圧力が治療済み組織を変位させるために要求されたため、角膜組織の硬化を示す。フェムト秒発振器により焦点体積内で誘導された非線形イオン化は一重項酸素を作り得、次に、一重項酸素は遊離カルボニル基と反応し、引き続きCXLを形成し、このCXLが、観察された角膜硬化の原因であり得る。

40

【0065】

角膜の未治療部分および治療済み部分のラマンスペクトル (図16) はレーザ照射後の化学組成における差異を示す。ラマン信号は、 1000 cm^{-1} に位置するフェニルアラニン・ピークに対して正規化された。カルボニル基 (1670 cm^{-1}) に関連付けられた

50

ラマン帯およびアミドⅠⅠⅠ (1265 cm^{-1})に関連付けられたピークは、角膜の治療済み部分では減少している。これは架橋結合と一致している。なぜなら、イオン化により一重項酸素が形成され、次に、一重項酸素が遊離カルボニル基と反応して、角膜架橋結合が形成されるためである。

【0066】

図17A～図17Cでは、成形されたブタ眼球に適用された本開示の方法およびシステムの結果が図示されている。図17Aは治療前のブタ眼球の角膜のトポグラフィーを描く高度マップであり、図17Bは治療後の角膜のトポグラフィーを描く高度マップである。2つの間の差異は図17Cを参照することにより容易に定量化され得る。図17Cでは、2つの有効屈折力における差異が図示されている。

10

【0067】

電子常磁性共鳴 (EPR) 分光学

スピントラップ試薬5, 5-ジメチル-1-ピロリン-N-オキシド (米国、Cayman Chemicals社、DMP O) が、治療直前の最終的な濃度が100mMとなるよう、ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (DPBS) に溶解された。治療のために、この溶液の170μLが浅皿 (2×8mm) に入れられ、3軸駆動ステージ上に置かれた。対照試料が以下の手順にしたがって同時に調整された。Nd: ガラスのフェムト秒レーザーシステムが、1059.2nm波長において99fsの時間的パルス幅および52.06MHzの繰り返し率を有するレーザーパルスを生成するために使用された。Zeiss Plan Neofluar 40x/0.6の対物レンズが、ビームを収束するために用いられ、パルスエネルギーは対物レンズ後において60mWとして測定された。治療の直後、溶液は0.5mLの試験管に収集され、次に、液体窒素キャニスターに配置され、EPR分光器 (ドイツ国、Bruker Biospin GmbH、Bruker Biospin GmbH EMX電子常磁性共鳴分光器) に輸送された。治療とEPR分析との間の試料輸送時間は、15分を決して超過しなかった。対照試料も0.5mL試験管に収集され、液体窒素中で輸送され、比較のために特徴付けられた。

20

【0068】

温度および屈折率の測定

ブタ眼球は商業的納入業者 (例えばテキサス州、タイラーのAnimal Technologies社) から取得された。これらの眼球は屠殺の3時間後に採取および急速冷凍された。眼球は実験の直前に細心の注意を払って解凍された。角膜は、採取され、特別仕様ホルダに取り付けられた。取り付けの後、過剰な組織は取り除かれ、角膜は3軸駆動ステージに配置された。引き続き、角膜組織はリン酸塩緩衝剤食塩水 (PBS) 溶液で湿潤化された。次に、角膜は特別仕様の熱電対 (温度測定範囲0～100) の針状ヘッド部で穿孔された。熱電対の先端部は、採取された角膜組織の中央に挿入された。リアルタイム体温表示値はLEDモニタ上に表示された。上述のNd: ガラス・フェムト秒レーザーシステムが治療のために用いられた。焦点が熱電対の先端部に位置合わせされ、焦点体積を熱電対の先端部で攪拌しつつ温度分布の測定を実施した。温度測定に加えて、角膜屈折率における潜在的屈折率変化が調べられた。角膜の中央部分において、3×5mmの長方形エリアが以下の手順にしたがって治療された。治療後、取り付けられた角膜は、立体顕微鏡の他にも、異なる屈折率を有し得る角膜の領域間のコントラストを強化するためのノマルスキー干渉コントラスト (NIC) プリズムが装備された透過型顕微鏡 (日本、Olympus社) を用いて、調べられた。撮像は後に新鮮な角膜に対して反復された。

30

40

【0069】

光イオン化の測定

フェムト秒レーザーによる透明な生命媒体の治療は少なくとも、光イオン化を介して準自由電子を生成させるレーザー-物質間の相互作用の非線形性により、達成され得る。透明誘電体における光イオン化は、多光子イオン化 (MPI) を介して、またはトンネルイオン化を介して、達成され得る。前者では、電子はいくつかの光子を同時に吸収する一方で、後者は、電子がエネルギー障壁から脱出し得るようクーロンウェルを歪ませるにあたり

50

十分な強度を有する電磁場により特徴付けられる。

【0070】

MPIまたはトンネルイオン化により発生する自由電子は、「逆制動放射」と呼ばれる過程において光子を吸収することにより運動エネルギーを獲得する。この過程は、エネルギーおよび運動量の保存のために必要である重荷電粒子（イオンまたは原子核）との衝突を含む。逆制動放射事象の結果として電子の運動エネルギーが増加する。それにより、電子の運動エネルギーは、衝突イオン化を介して他の自由電子を発生させるにあたり、この時点で十分な大きさとなる。この事象が反復され、雪崩に類似した過程において自由電子密度が大きくなる。

【0071】

フェムト秒レーザの支援による眼球媒体の治療は、焦点体積内にキャビテーション気泡（単数または複数）が形成され、それにより角膜の内部に切開（単数または複数）が形成されることに依存する光分裂（*photodisruption*）を含み得る。レーザ焦点における光学破壊の達成はキャビテーション気泡を誘導させる。

【0072】

眼球媒体および生物媒体における閾値が水中における光学破壊閾値と同様であることが実験的に示されている。単一パルス間に生成される自由電子の個数が照射の関数であるため、フェムト秒発振器を、レーザにより生成された自由電子の密度を、図面で図示される高密度プラズマの形成のために必要な臨界値に制限するにあたり適切な開口数（NA）を有するビーム供給システムに連結することが可能である。

【0073】

図18Aでは、平均レーザ発振エネルギーと治療レーザ発振照射レベル曲線のグラフが示されている。光学破壊はおよそ $1.0 \times 10^{13} \text{ W cm}^{-2}$ であり、治療が 1.1525 nJ の平均エネルギーを印加した間に印加されたレーザに対する対応する平均エネルギー強度は 0.319 W であり、対応する照射レベルはおよそ $0.19 \times 10^{13} \text{ W cm}^{-2}$ である。

【0074】

図18Bでは、対物レンズ開口数と治療レーザ発振照射レベル曲線のグラフが示されている。光学破壊はおよそ $1.0 \times 10^{13} \text{ W cm}^{-2}$ であり、治療照射において光学破壊を達成するにあたり要求される開口数は 1.384 である。

【0075】

係るシナリオでは、低密度プラズマが形成され、治療は、焦点体積内における水分のイオン化および分離に還元される。この治療により、活性酸素種が生成される。最初、水分子がイオン化し、放出された電子が速やかに水和され、その結果、溶媒和電子が形成される。さらに、水のカチオンラジカルである H_2O^+ はむしろ不安定であり、水分子と反応して水素イオン H_3O^+ およびヒドロキシルラジカル OH^* を生成する。並行して、励起された水分子の分離すなわち $\text{H}_2\text{O}^* \rightarrow \text{H} + \text{OH}^*$ が発生する。

【0076】

これらは 10^{-13} 秒内に発生する一次反応であり、引き続き2次反応が生じ、この2次反応では、 H 、 O_2^- 、 OH^- 、 H_2 、 H_2O_2 、 HO_2 、および、一重項酸素を含む他の化学種が形成される。この研究では、フェムト秒発振器が用いられ場合に同様の効果が達成されることを我々は示した。 1059 nm 波長における光子のエネルギーが 1.17 eV であるため、 6.5 eV のバンドギャップを克服し電子正孔対を発生させるために束縛電子と同時に相互作用するにあたり6つの光子が要求される。2光子イオン化がMPIにより代用されるが、化学反応の性質およびラジカル生成は同一であると見込まれる。

【0077】

図19では、電子常磁性共鳴（EPR）分光学を介して得られた結果が示されている。図19Aではフェムト秒レーザで処理されたDMP O溶液に対する結果が示され、その一方で、図19Bでは対照試料が示されている。活性酸素種の半減期が短いため、スピントラップが用いられた。ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（DPBS）に溶解されたスピン

10

20

30

40

50

トラップ試薬 5, 5 - ジメチル - 1 - ピロリン - n - オキシド (DMP O) は、溶液がフェムト秒発振器でイオン化された後に作られた $\text{OH}^{\cdot}$ および $\text{O}_2^{\cdot-}$ をトラップした。注目するラジカル (ヒドロキシルラジカルおよび超酸化物陰イオンラジカル) は、DMP O との反応の生成物である付加生成物を通して同定される。

【0078】

温度分布および屈折率の測定

ラジカルの形成は、コラーゲン原繊維に存在するアミノ酸との反応を通して、眼球組織の治療を可能にする。一方、自由電子の、レーザエネルギーに駆動された形成および後続の加速も、自由電子の運動エネルギーを大きくし、その運動エネルギーは、衝突および非放射性の組み替えを介して、周囲の粒子に伝達される。この過程により、焦点体積内におけるプラズマが加熱される。したがって焦点体積に与えられるエネルギー密度は、パルスにより生成された自由電子の総数と、各電子の平均エネルギー利得と、の積である。後者は、イオン化ポテンシャルおよび平均運動エネルギーの合計であると説明され得る。焦点体積はガウス楕円の形状を有すると考えられるため、焦点体積内のエネルギー密度の空間分布はガウス分布にしたがう。

【0079】

焦点体積およびその直接的近傍内における温度の顕著な上昇は有害効果を有し得る。1 つの効果は、焦点体積内の温度分布ならびに焦点体積の形状の関数である熱弾性引っ張り応力波の生成に関するであろう。レーザ治療に起因する温度上昇は、圧縮応力波の形成を可能にし得、圧縮応力波は隣接組織を通して伝搬する。熱膨張の発生に引き続き、慣性力に支配される引っ張り応力波が発生し、この応力波は逆方向に移動する。引っ張り応力の振幅がターゲット物質の引っ張り強度よりも大きい場合、光学破壊が到達されていないという事実にも関わらず、渡的なキャビテーション気泡が形成されるであろう。キャビテーション気泡はコラーゲン原繊維配列を破壊し得、その結果、屈折率の局所的な変化 (「角膜混濁」) が生じ得る。

【0080】

他の効果は高温におけるコラーゲンの変性であろう。コラーゲン変性転移は 58 で発生し、主要変性転移は 65 で発生する。図 20 では、一実施形態の焦点体積からの距離の関数としての温度分布が図示されている。図 20 で図示される温度測定値では、最大温度上昇が約 8 であり、この温度が焦点体積から約 120 μm 半径内で一定であり、その後、急速に減少することが示されている。人間眼球の通常温度がおよそ 35 であるため、角膜治療がコラーゲン変性を発生させる可能性は非常に低い。

【0081】

角膜の治療は、コラーゲン原繊維の分裂の結果として屈折率に変化が生じるかどうかを調査するためにも実施される。治療後の画像が図 21 で図示されており、図 21 では、治療済み領域と周囲の角膜組織との間には屈折率に差異がないことが示されている。中央の囲まれた領域は、上述の手順にしたがってフェムト秒レーザで治療済みである。立体顕微鏡写真およびノマルスキーコントラスト顕微鏡写真の両方が、治療済み組織と周辺組織との間で屈折率に差異がないことを示している。

【0082】

角膜に架橋結合を形成するための方法およびシステムは、軟骨などの他の組織にも適用可能である。以下に記載の実験で示されるように、架橋結合は軟骨において誘導された。フェムト秒レーザ照射を通して軟骨に架橋結合を誘導することは、骨関節症 (特に初期の骨関節症) の治療に使用され得る。骨関節症 (OA) は、治療の選択肢が限られた、重篤な変性疾患である。成人の軟骨は、コラーゲン (COL) およびプロテオグリカン (PG) からなる細胞外マトリクス (ECM) を有する無血管性の結合組織である。なおコラーゲンは引っ張り強度を提供し、プロテオグリカンは圧縮剛性を提供する。PG の膨張圧力に対抗するための軟骨の能力が、COL ネットワークの分裂により損なわれ、その結果、水分が増加し、圧縮剛性が低下し、進行性の軟骨劣化および機能損失に対する脆弱性が大きくなる。OA の開始は、必ずしもコラーゲンネットワークの内容によってではなく、コ

10

20

30

40

50

ラーゲンネットワークの構造における変化により、特徴付けられる。架橋結合によりCOL繊維ネットワークが安定化され、架橋結合の分裂によりバルク組織の引っ張り強度および構造的完全性が失われる。COLマトリクスのターゲットとされる架橋結合は、軟骨修復のための経路であり、OA進行を妨げる。

【0083】

OA治療のための本開示の方法、装置、およびシステムは、光学的相互作用（例えばフェムト秒レーザー照射）を介するCOL繊維ネットワークにおける架橋結合（CXL）の誘導により、実現される。上述のように、架橋結合は、放射されたエネルギーの軟骨による直接的吸収により、または、軟骨内もしくは軟骨周辺の水性媒体においてイオン化を誘導することにより、誘導され得る。新規に誘導されたCXLは、COLネットワークを安定化させ、それにより、OAを患う軟骨の機械的特性を向上させ得る。

10

【0084】

実験では、低密度プラズマ方式で動作するフェムト秒発振器が、主にI型コラーゲンからなる角膜組織の他にも関節軟骨の機械的特性を向上させる能力を有することが正しく示されてきた。

【0085】

以下の実験は、架橋結合を誘導するためのフェムト秒レーザー照射を用いた軟骨の治療を確認するために使用された。軟骨外植片が、5mmの径および1.6mmならびに3.0mmの厚さの3Dプリンティングによるスライサーを使用して取得された。軟骨片は、関節面が損なわれていない状態の3つの牛の脛骨近位端から採取された。治療は、3軸平行移動台（Thorlabs社）に連結されたNd：ガラス高品質フェムト秒レーザー発振器システム（99fsの時間的パルス幅および52.06MHzの繰り返し率）を用いて実施された。出力波長は1060nmの周りに分布し、高開口数対物レンズ（Zeiss, Plan Neofluar 40x/0.6）が焦点において約60mWを供給した。治療は、2.2mm/sの供給速度でレーザー経路がジグザグパターンに追従し、それにより特定深さの平坦表面が治療されるようxy平面において移動台を移動させることによりレーザーパルスを印加することから、構成された。治療は異なる深さで反復され、それにより「治療層」が効果的に誘導された。しかし様々な実施形態では、レーザー治療は光を患者に供給するための光導波路を通して印加され得る。例示的な実施形態では、レーザー治療は内視鏡を通して提供される。

20

30

【0086】

実験では、表層表面に対して平行な複数の治療層については、2つの連続した平面間に50μmの距離が与えられた。標本は5mmの穴を有する特別仕様のホルダに静かに挿入され、PBS浴における治療の間、湿潤状態に保たれた。2回の実験がこの研究で実施された。なお各回の実験は異なる関節に対して実施された。第1回目の実験では、6つの標本がフェムト秒レーザーを用いて治療された。それぞれは、1時間を要し、治療試料に隣接して同一ホルダ内に配置された未治療の対照標本とともに対にされた。レーザー治療の他のすべての条件は、試験の間、対にされた対照試料および治療試料に対して同一であった。2つの追加的な試料が新規対照として使用された。第2回目の実験では、5つの対照試料および5つの治療試料が使用された。治療される試料のうちの3つの試料は、5つのレーザー治療層を受けた。残余の2つの標本は、10のレーザー治療層に露光された。軟骨外植片は、緩やかな自重荷重（0.1N、400秒）を使用して一軸圧縮下でカスタム装置内で試験され、引き続き、10%歪みまで応力緩和された（0.5μm/sの傾斜、1800秒）。平衡ヤング率（E_y）が外植片断面積、平衡負荷、および変位から計算された。一元配置分散分析が、データを分析するために実施された。

40

【0087】

実験結果から、軟骨における架橋結合の形成が確認された。第1回目の実験では、レーザー治療された試料は、対照と比較して約21%硬化された（ $p < 0.003$ ）。対にされた試料および新規対照の両方が同様のヤング率を有した（図1a）。第二回目の実験では、対照と比較して、5つの層で治療された標本の同様の効果が示された（ $p < 0.05$ ）

50

。一方、10の層で治療された試料はE yにおいて顕著な減少を示した ($p < 0.001$ 、図1b)。

【0088】

コラーゲン(COL)は大部分の結合組織の主要な構成タンパク質である。関節軟骨の構造的完全性および機械的特性は、コラーゲン架橋結合、COL原繊維を接続する化合物、ならびにコラーゲン中の分子により、顕著に影響される。フェムト秒発振器が光学破壊閾値未満の方式で動作した場合、低密度プラズマが焦点体積内で作られる。このプラズマは衝撃波を生成するための十分なエネルギーを有さず、したがってレーザと影響された組織との間の相互作用は光化学的であり、焦点体積内およびその近傍における物質をイオン化させる。イオン化フィールドにより発生するラジカルはCOL原繊維と相互作用し、係

10

【0089】

多光子イオン化により作られたフリーラジカル(または活性酸素種)は、関節軟骨内のCOLのCXLをもたらす。赤外線(IR)レーザパルスを用いる超高速照射がターゲット組織における水分子をイオン化したことが、実験により確認された。架橋結合がターゲット組織の直接的イオン化よりもむしろ水分子のイオン化により達成可能であるという認識は、コラーゲンにおいて共有結合を直接的に形成しない波長のレーザの使用を可能にする。したがって、水分子をイオン化させ、かつ、活性酸素種を生成させる波長が選択される。次に、活性酸素種は治療対象の軟骨内のコラーゲンにおいて架橋結合を誘導する。一実施形態では、相互作用機構は2光子イオン化よりもむしろ多光子イオン化である。これにより、紫外線(UV)パルスおよびはるかに低いパルスエネルギーよりもむしろ、IRおよび他の波長を用いての治療が可能となる。関節軟骨の内部における焦点体積内の水分のイオン化は、ヒドロキシラジカル、 $\text{OH}^{\bullet}$ 、および水素イオン H_3O^+ を発生させる。他の化学種の中でも、一重項酸素も発生し得る。フリーラジカルはCOLマトリクスと相互作用し、架橋結合が生成される。

20

【0090】

これらの新規に形成された架橋結合は、ECMにおいて天然に生じる架橋結合(例えばヒドロキシリシルピリジノリンなど)とは異なり得る。例えば、形成されるCXLのうちの1つは1,3-ジチロシンであり得る。

30

【0091】

本開示の研究では、初期OAの新規の治療が導入される。また本開示の研究では、生体の関節軟骨および失活された関節軟骨の両方において機械的に誘導されたOAの十分に特徴付けられた生体外損傷モデルを使用してコラーゲン疲労障害の進行を遅延化させることにおけるフェムト秒レーザ治療の有効性が判定される。

【0092】

図22Aでは、レーザ治療された標本、対にされた対照、および新規対照の機械的特性の特徴付けの結果が示されている。図22Bでは、対照、5層治療の試料、および10層治療の試料の機械的特性試験の結果が示されている($* p < 0.05$: 対応する初期値からの統計的变化)。

40

【0093】

本開示の発明主題の例示的な実施形態では、水を含む組織において架橋結合を誘導する方法は、水分子をイオン化することにより活性酸素種を生成することを含む。なおイオン化は、水を含む組織上に光を収束させることを含む。例示的な実施形態では、光の収束および強度は、組織の分子の光学破壊を生じさせることなく水をイオン化させるにあたり十分である。例示的な実施形態では、光の周波数範囲は、共有結合を直接的に形成させることなく水分子を励起させるよう、選択される。

【0094】

本開示の発明主題の例示的な実施形態では、水を含む組織において架橋結合を誘導する

50

方法は、水分子から活性酸素種を生成することを含む。なお、活性酸素種の生成は、水を含む組織上に赤外線光を収束させることを含む。例示的な実施形態では、赤外線光の収束および強度は、組織の分子の光学破壊を生じさせることなく水をイオン化させるにあたり十分である。赤外線光の周波数範囲は、コラーゲンの架橋結合が共有結合の形成によりもむしろ活性酸素種により生じるように水分子を励起させるよう、選択される。

【0095】

本開示の発明主題の例示的な実施形態では、水を含む組織において架橋結合を誘導する方法は、水分子から活性酸素種を生成することにより、組織内のコラーゲンにおいて局部的に架橋結合を活性酸素種により形成することを含む。活性酸素種を生成することは、共有結合を形成することなく、かつ、光学破壊を誘導することなく、水をイオン化するにあたり効果的な強度および周波数範囲の赤外線光を、水を含む組織上に収束させることを含む。

10

【0096】

本開示の発明主題の例示的な実施形態では、初期曲率を有する角膜の領域の曲率を再成形するためのシステムは、角膜の少なくとも1部分に対して照射パターンを投射するよう構成された照明光学系を含む。例示的な実施形態では、カメラは、角膜の少なくとも1部分からのパターン反射を記録するよう構成され、カメラに連結された制御システムは、パターン反射を角膜トポグラフィに変換することと、角膜トポグラフィと所望の角膜トポグラフィとを比較して変形マップを判定することと、を実行するよう構成される。例示的な実施形態では、レーザシステムは、変形マップにしたがって角膜の領域においてイオン化を誘導し、それにより初期曲率から新規曲率へと領域を再成形するよう、構成される。例示的な実施形態では、結合装置は、角膜に対してレーザシステムを安定化させるよう構成される。

20

【0097】

本開示の発明主題の例示的な実施形態では、初期曲率を有する角膜の領域の曲率を再成形するようレーザシステムを適応させるための装置は、レーザシステムに連結されるよう適応され、かつ、角膜の少なくとも1部分の既存の角膜トポグラフィと所望の角膜トポグラフィとを比較して変形マップを判定するよう構成された、制御システムを含む。例示的な実施形態では、レーザ変更光学系は、制御システムに連結され、変形マップにしたがって角膜の領域を変更するようにレーザシステムのレーザ出力を調整するよう構成される。

30

【0098】

本開示の発明主題の例示的な実施形態では、初期曲率を有する角膜の領域の曲率を再成形する方法は、光学破壊より小さいレーザ光エネルギーを印加することにより、角膜の領域に部分的イオン化を誘導することを含む。

【0099】

本開示の発明主題の例示的な実施形態では、組織において架橋結合を誘導する方法は、コラーゲンにおいて共有結合を形成することなく水において活性酸素種を生成させるにあたり効果的な波長の、光学破壊レベルよりも低いレーザ光エネルギーを印加することにより、組織の領域にイオン化を誘導することを含む。

40

【0100】

本開示の発明主題の例示的な実施形態では、初期曲率を有する角膜の領域の曲率を再成形するためのシステムは、角膜の少なくとも1部分に対して照射パターンを投射するよう構成された照明光学系と、角膜の少なくとも1部分からのパターン反射を記録するよう構成されたカメラと、パターン反射を角膜トポグラフィに変換すること、および、角膜トポグラフィと所望の角膜トポグラフィと比較して変形マップを判定すること、を実行するよう構成された、カメラに連結された制御システムと、を含む。例示的な実施形態では、レーザシステムは、変形マップにしたがって角膜の領域にイオン化を誘導し、それにより角膜を初期曲率から新規曲率へと再成形するよう構成され、結合装置は角膜に対してレーザシステムを安定化させるよう構成され、レーザシステムは、直接的に共有結合を形

50

成することなく、コラーゲンの架橋結合が、それにより生成された活性酸素種により生じるように水分子を励起させるよう選択された周波数範囲の光を生成する。例示的な実施形態では、レーザシステムは、ヒトの角膜に光学破壊を生じさせるであろうレベルよりも低い最大強度を発生させる集束光学系を有する。

【0101】

本開示の発明主題の例示的な実施形態では、初期曲率を有する角膜の領域の曲率を再成形するようレーザシステムを適応させるための装置は、レーザシステムに連結されるよう適応され、かつ、角膜の少なくとも一部分の既存の角膜トポグラフィーと所望の角膜トポグラフィーとを比較して変形マップを判定するよう構成された、制御システムを含む。例示的な実施形態では、レーザ変更光学系は、制御システムに連結され、変形マップにしたがって角膜の領域を変更するようレーザシステムのレーザ出力を調整するよう構成される。例示的な実施形態では、レーザ変更光学系は、事前定義された周波数範囲の光を発生させ、コラーゲンにおいて共有結合を生成することなく水をイオン化するにあたり十分である光学破壊レベルより低い強度のレーザ光を十分に発生させるための集束光学系を含む。

10

【0102】

本開示の発明主題の例示的な実施形態では、コラーゲンを含む組織の機械的特性を変化させる方法は、生組織上に光を収束させ、それにより、組織内のコラーゲンにおいて共有結合を直接的に生成することなく組織内の水から活性酸素種を生成することを含む。

20

【0103】

本開示の発明主題の例示的な実施形態では、組織を治療する方法は、活性酸素種が生成されるまで組織における破壊が回避されるエネルギーレベルのレーザで組織内のまたは組織周辺の水性媒体を照射することと、生成された活性酸素媒体を用いて組織において架橋結合を誘導することと、を含む。

【0104】

本開示の発明主題の例示的な実施形態では、軟骨を治療するためのシステムは、治療パターンにしたがって軟骨の領域においてイオン化を誘導するよう構成されたレーザシステムを含み、レーザシステムは、直接的に共有結合を形成することなく、コラーゲンの架橋結合が、それにより生成された活性酸素種により生じるように水分子を励起させるよう選択された周波数範囲の光を生成し、レーザシステムは、ヒトの角膜において光学破壊を発生させるであろうレベルよりも低い最大強度を生成する集束光学系を有する。

30

【0105】

本開示の発明主題の例示的な実施形態では、患者の角膜を第1形状から第2形状に再成形する方法は、角膜内または角膜上に光線感作物質が存在しない状態の角膜をレーザ光で照射することを含む。なおレーザ光は、組織の分子の光学破壊を生じさせることなく水のイオン化を生じさせるにあたり十分なエネルギーを有する。例示的な実施形態では、この方法は、角膜内または角膜上で水分子をイオン化することにより活性酸素種を生成することと、生成された活性酸素種により角膜において架橋結合を誘導することと、も含む。なお、誘導された架橋結合は角膜の形状を第1形状から第2形状に変化させる。

40

【0106】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、トポグラフィーを測定することは、角膜上に照射パターンを投射することと、角膜からのパターン反射をカメラを用いて記録することと、パターン反射を角膜のトポグラフィーに変換することと、をさらに含む。

【0107】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、組織は角膜であり、収束させることは、角膜上に照射パターンを投射することを含む。

【0108】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、収束させることは、変更されるべき角膜の領域の上方でレーザを走査することを含む。

50

【0109】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、走査することは、フェムト秒レーザを走査することを含む。

【0110】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、走査することは、約10～約100mWの平均パワー出力を有するフェムト秒レーザを走査することを含む。

【0111】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、走査することは、約0.1nJ～約10nJのパルスエネルギーを有するフェムト秒レーザを走査することを含む。

10

【0112】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、走査することは、円、環、および/または楕円を含む露光パターンで走査することを含む。

【0113】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、走査することは、角膜の複数の層で走査することを含む。

【0114】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、収束させることは、角膜上に照射パターンを投射することを含む。

20

【0115】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、収束させることは、変更されるべき角膜の領域の上方でレーザを走査することを含む。

【0116】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、走査することは、フェムト秒レーザを走査することを含む。

【0117】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、レーザシステムは、変形マップにしたがって角膜においてコラーゲンを架橋結合するよう構成される。

30

【0118】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、レーザシステムは、フェムト秒レーザを含む。

【0119】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、フェムト秒レーザは、Nd：ガラス・フェムト秒レーザを含む。

【0120】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、フェムト秒レーザは、約50～150fsのパルス幅を有するレーザを含む。

【0121】

40

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、フェムト秒レーザは、約10～約100mWの平均パワーを有するレーザを含む。

【0122】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、フェムト秒レーザは、約600nm～約1600nmの波長範囲の光を放出するよう適応されたレーザを含む。

【0123】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、フェムト秒レーザは、赤外線周波数範囲の光を放出するよう適応されたレーザを含む。

【0124】

50

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、レーザーシステムは、レーザービームをラスタ処理するよう構成された、高倍率対物レンズおよび検流計を含む。

【0125】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、レーザーシステムは、減衰器をさらに含む。

【0126】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、レーザー変更光学系は、変形マップにしたがって角膜の領域においてコラーゲンを架橋結合するよう構成される。

10

【0127】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、レーザー変更光学系は、レーザー出力パワーを低減させるための減衰器をさらに含む。

【0128】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、照射パターンは、持続波レーザーにより生成されたパターンを含む。

【0129】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、新規曲率は、所望のトポグラフィーに対応する。

20

【0130】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、変更されるべき角膜の領域は、変形マップに少なくとも部分的に基づく。

【0131】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、部分的イオン化を誘導することは、変更されるべき角膜の領域の上方でレーザーを走査することを含む。

【0132】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、走査することは、約10～約100mWの平均パワー出力を有するフェムト秒レーザーを走査することを含む。

30

【0133】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、フェムト秒レーザーは、約0.1nJ～約10nJのパルスエネルギーを有する。

【0134】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、レーザーパワーの大部分は、コラーゲン内のアミノ酸により直接的に吸収されない波長範囲、または係る波長範囲の1部分に含まれる。

【0135】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、レーザーパワーの大部分は、水により直接的に吸収され、その結果として活性酸素種が形成される波長範囲、または係る波長範囲の1部分に含まれる。

40

【0136】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、組織は軟骨であり、レーザー光を印加することは軟骨上に照射パターンを投射することを含む。

【0137】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、イオン化を誘導することは、変更されるべき軟骨の領域の上方でレーザーを走査することを含み、イオン化を誘導することは、水との多光子相互作用の結果として活性酸素種を生成するにあたり効果的である。

【0138】

50

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、レーザー光は、赤外線スペクトル領域の波長を有する。

【0139】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、レーザーは、パワーの大部分が、コラーゲンにより、またはコラーゲンの一部をなす複数の成分により、直接的に吸収されない波長となるような、波長範囲を有する。

【0140】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、走査することは、パルスレーザーを走査することを含む。

【0141】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、レーザーは、光線感作物質が存在しない状態の組織上に照射される。

【0142】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、フェムト秒レーザーは、約600nm～約1100nmの波長範囲の光を放出するよう構成されたレーザーを含む。

【0143】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、レーザーシステムは、レーザービームをラスタ処理するよう構成された、高倍率対物レンズおよび検流計を含む。

【0144】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、トポグラフィを測定することは、角膜上に照射パターンを投射することと、角膜からのパターン反射をカメラを用いて記録することと、パターン反射を角膜のトポグラフィに変換することと、をさらに含む。

【0145】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、照射パターンは、持続波レーザーにより生成されたパターンを含む。

【0146】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、新規曲率は、所望のトポグラフィに対応する。

【0147】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、レーザーにより治療される組織は、光線感作物質を有さない。

【0148】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、照射することは、組織において低密度プラズマを誘導し、それより水性媒体において1つまたは複数の水分子をイオン化し、その結果として、少なくとも1つの電子が1つまたは複数のイオン化された水分子から放出されることを含む。

【0149】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、照射することは、レーザーのパルスを出力することを含む。なおここでは、各パルスの周期は、1000フェムト秒より短い。

【0150】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、このシステムは、フェムト秒レーザーから放出されたレーザー光を軟骨に案内するための光学的経路を含む。

【0151】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、光学的経路は、内視鏡を含む。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 2 】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、第 2 形状は、第 1 形状よりもスティーブな曲率を有する。

【 0 1 5 3 】

本開示の発明主題の前述の例示的な実施形態のうちの任意の実施形態によれば、第 2 形状は第 1 形状ほどスティーブでない曲率を有する。

【 0 1 5 4 】

したがって、フェムト秒発振器が緩やかな条件下でターゲット物質をイオン化し得ることが示された。係るイオン化はミクロスケールの透明誘電体における応用を可能にする。光学破壊閾値より低い条件で作動した場合、フェムト秒レーザは、低密度プラズマを発生させ、それにより、焦点体積内に活性酸素種（本明細書ではフリーラジカルとも呼ばれる）を生成する。新規に形成されたラジカルは周辺の媒体と速やかに反応して、その化学組成を変化させる。周辺媒体がコラーゲン線維を含む場合、コラーゲン架橋結合が生じる。係る治療方式は角膜組織などの有機透明誘電体の治療に対して好適である。ラジカルがコラーゲン三重らせんにおけるアミノ酸と反応すると架橋結合が形成され、架橋結合により角膜基質の機械的特性が向上する。

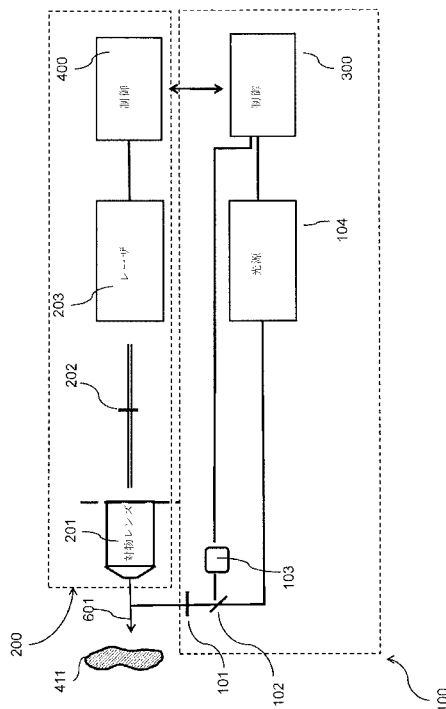
【 0 1 5 5 】

本明細書における記載は単に本開示の発明主題の原則を例示するものである。本明細書で記載の様々な実施形態に対する変更および改変が本明細書の教示により当業者に明らかとなるであろう。したがって本明細書における開示は、本開示の発明主題の範囲を例示することを意図するものであり、その限定は意図しない。

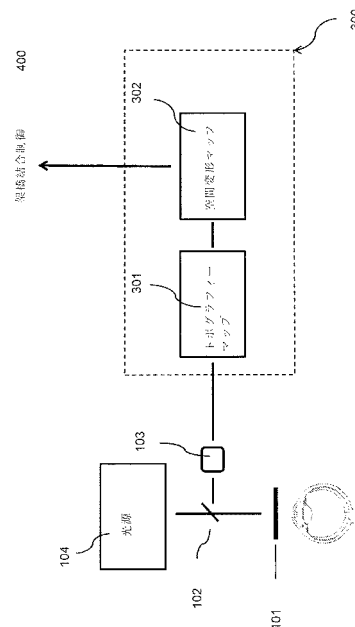
10

20

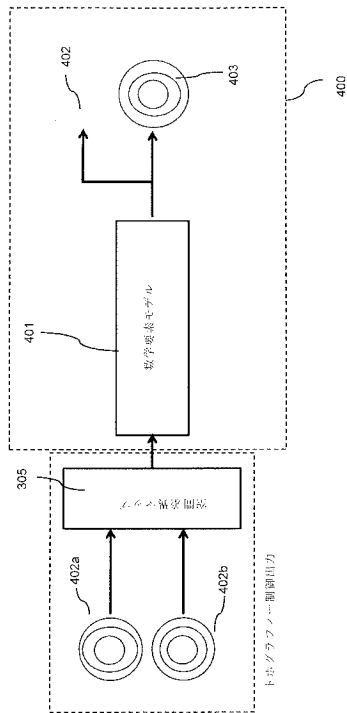
【 図 1 】



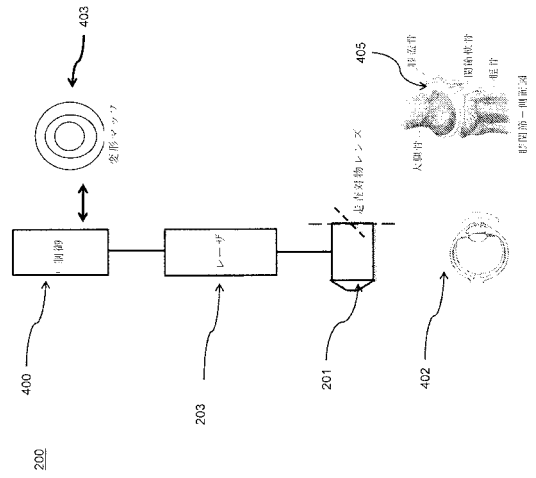
【 図 2 】



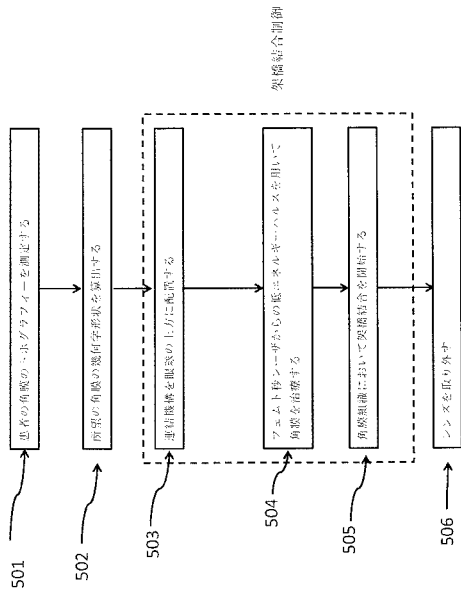
【図 3】



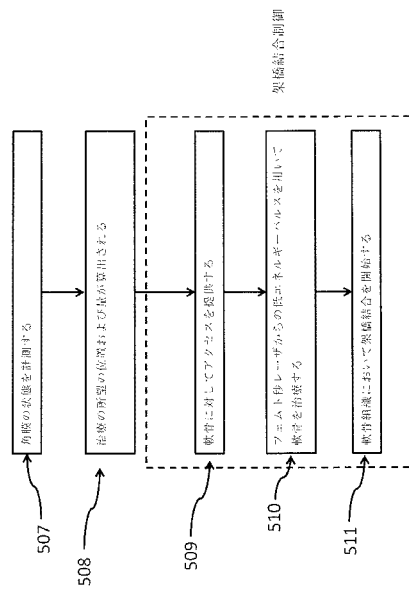
【図 4】



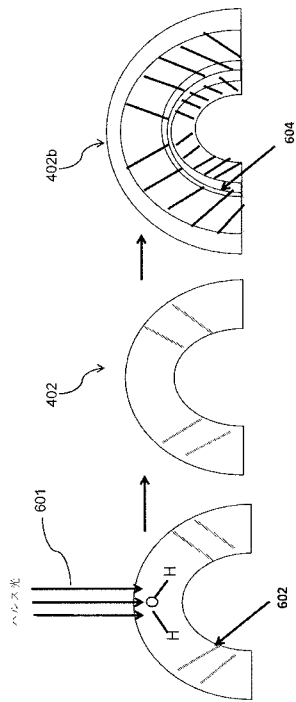
【図 5 A】



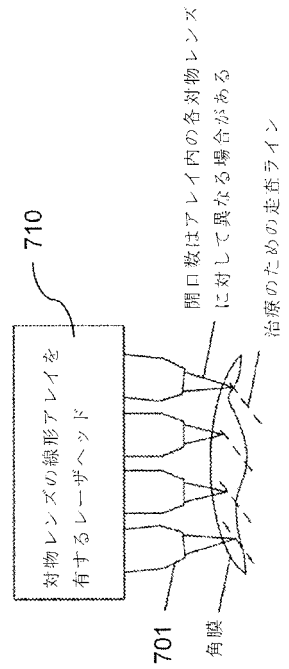
【図 5 B】



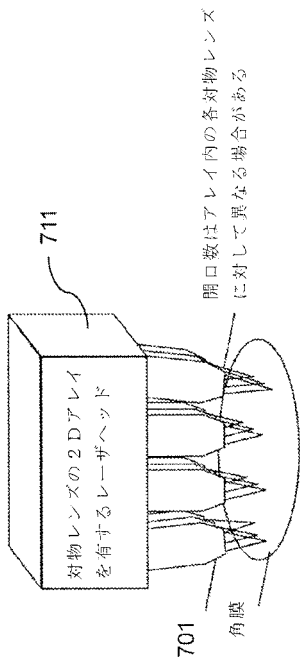
【図 6】



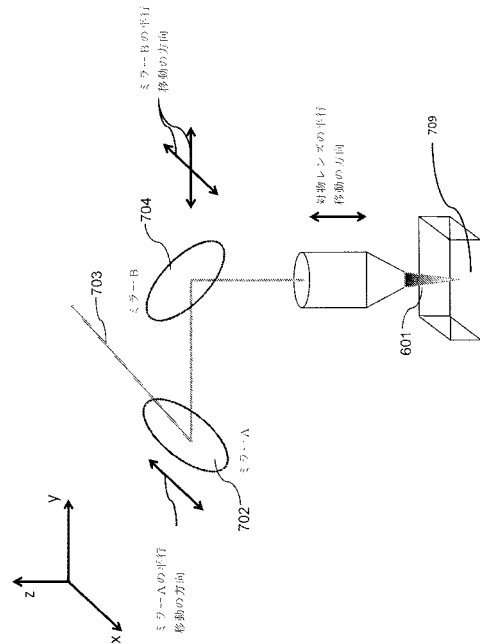
【図 7 A】



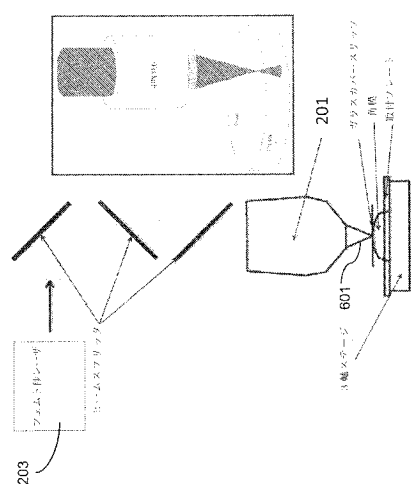
【図 7 B】



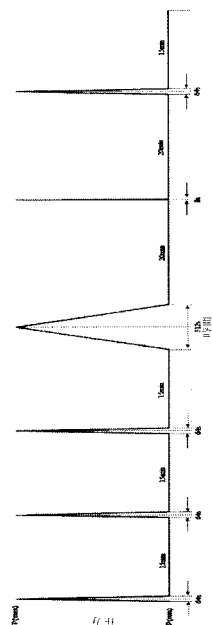
【図 7 C】



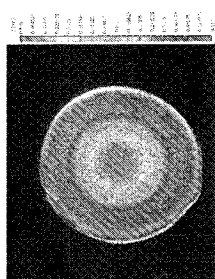
【 図 8 】



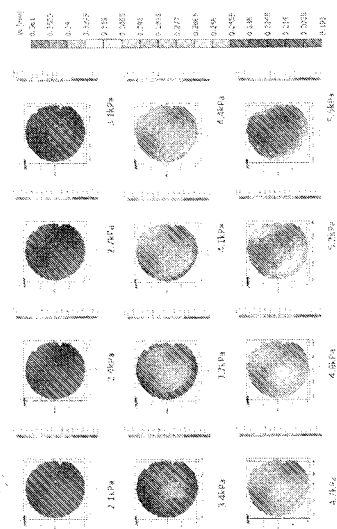
【 図 9 】



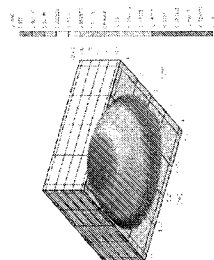
【 図 1 0 A 】



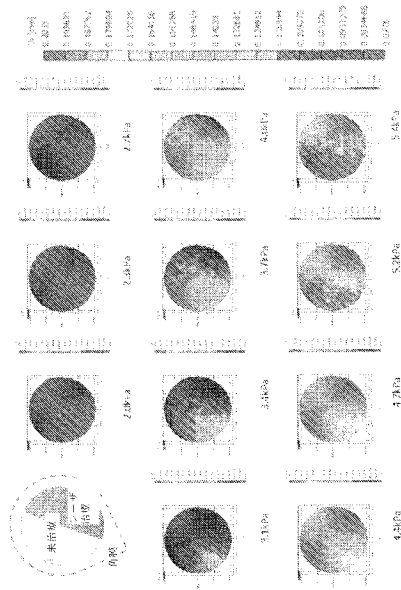
【 図 1 1 】



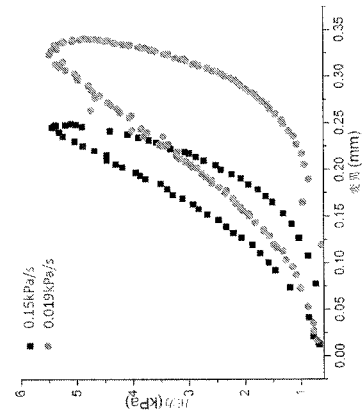
【 図 1 0 B 】



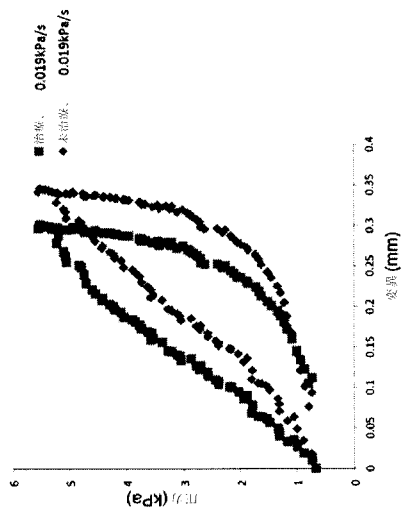
【図 1 2】



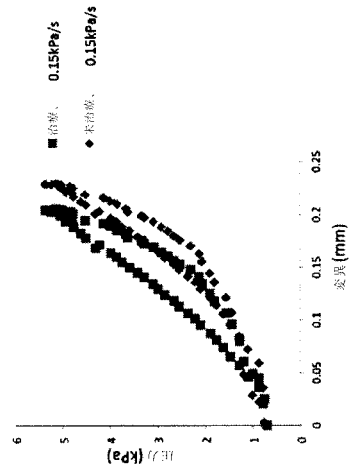
【図 1 3】



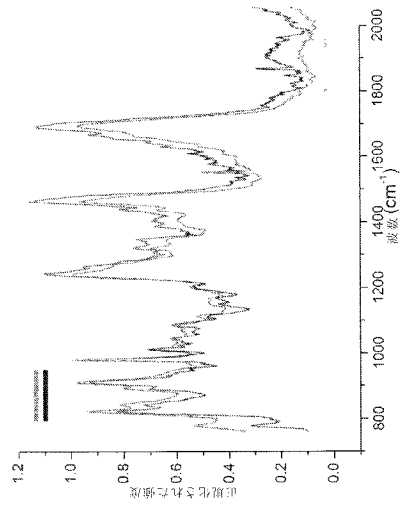
【図 1 4】



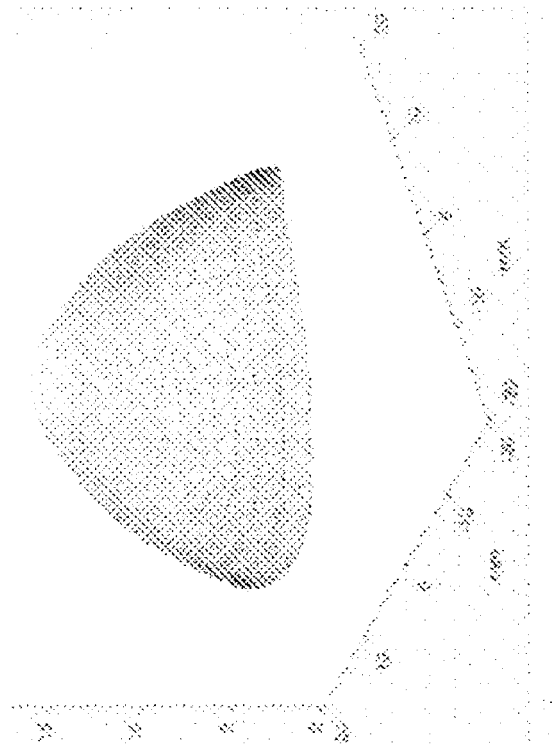
【図 1 5】



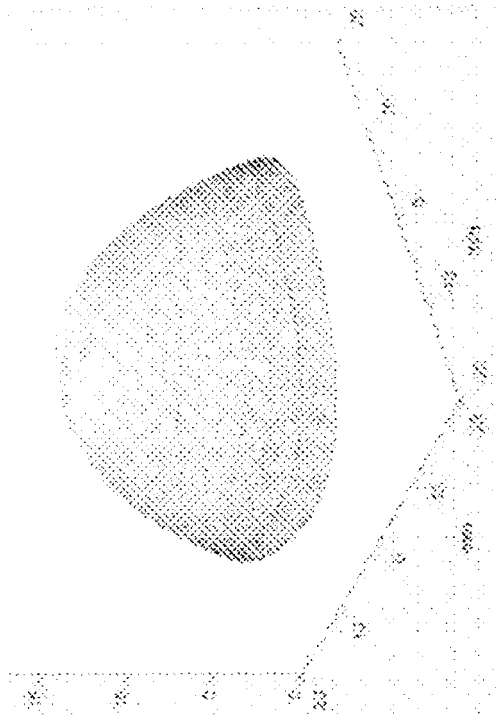
【図 16】



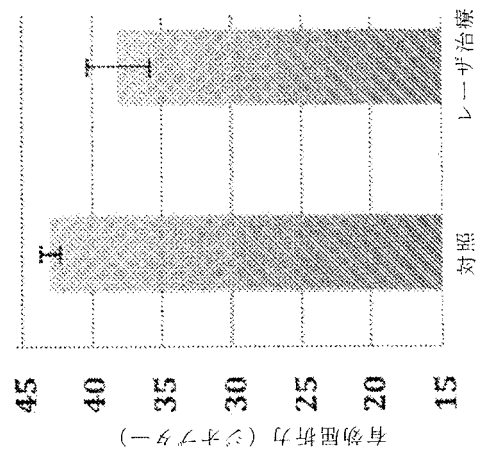
【図 17 A】



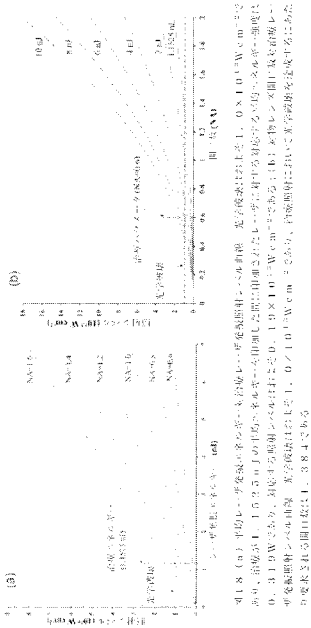
【図 17 B】



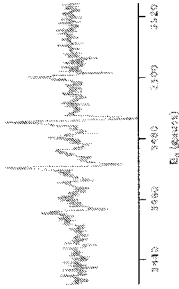
【図 17 C】



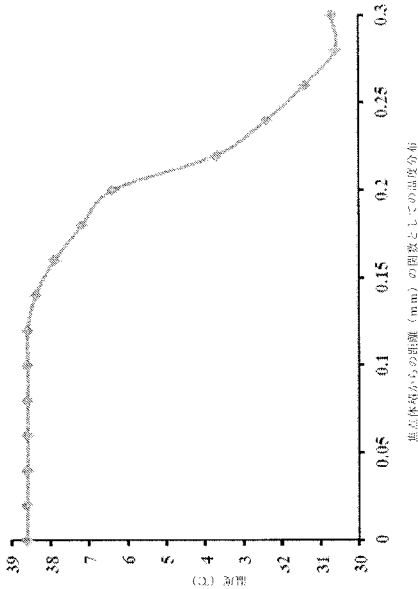
【図 18 A - B】



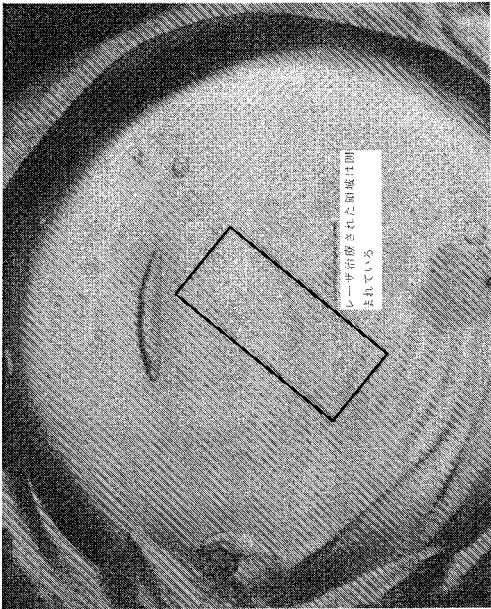
【図 19 A】



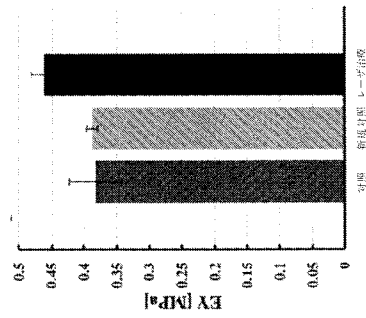
【図 20】



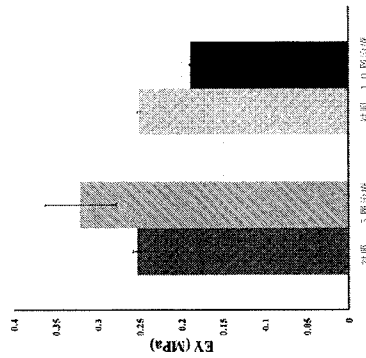
【図 21】



【図 2 2 A】



【図 2 2 B】



【手続補正書】

【提出日】平成30年4月25日(2018.4.25)

【手続補正 1】

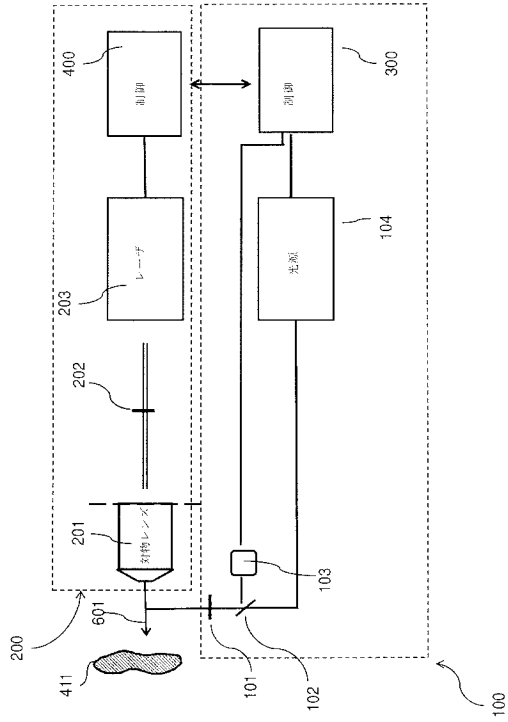
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

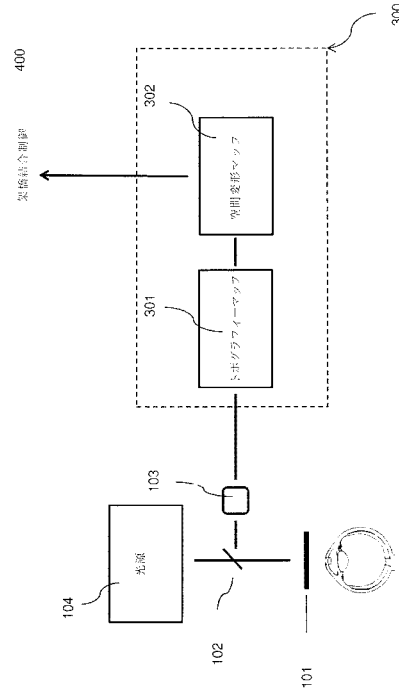
【補正方法】変更

【補正の内容】

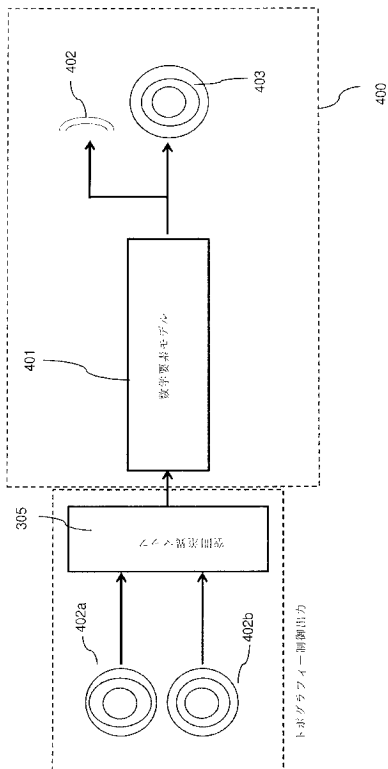
【図 1】



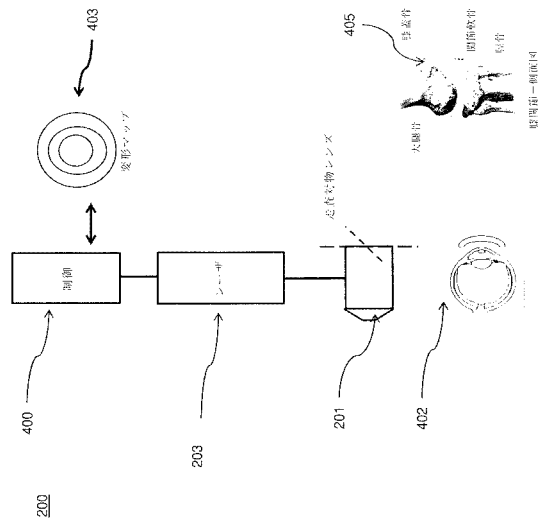
【図 2】



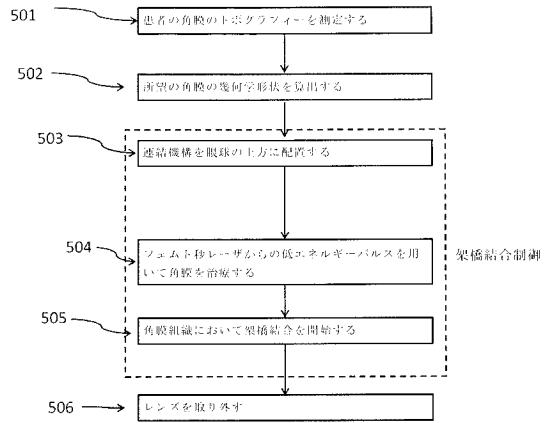
【図 3】



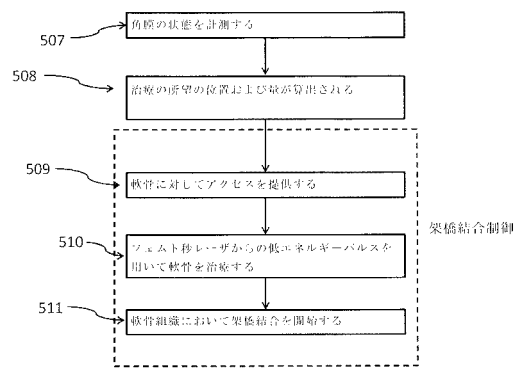
【図 4】



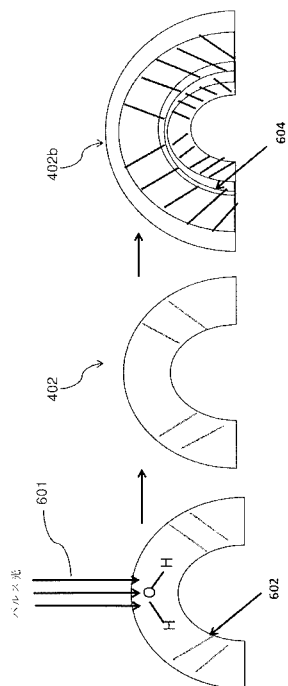
【 図 5 A 】



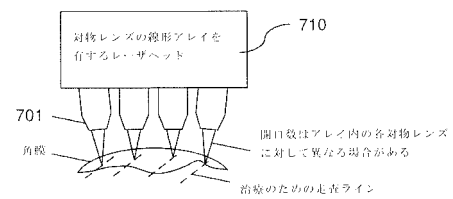
【 図 5 B 】



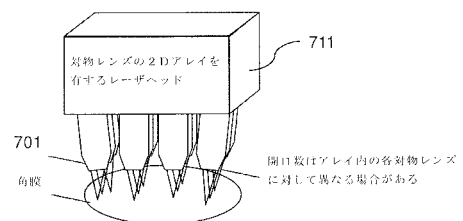
【 図 6 】



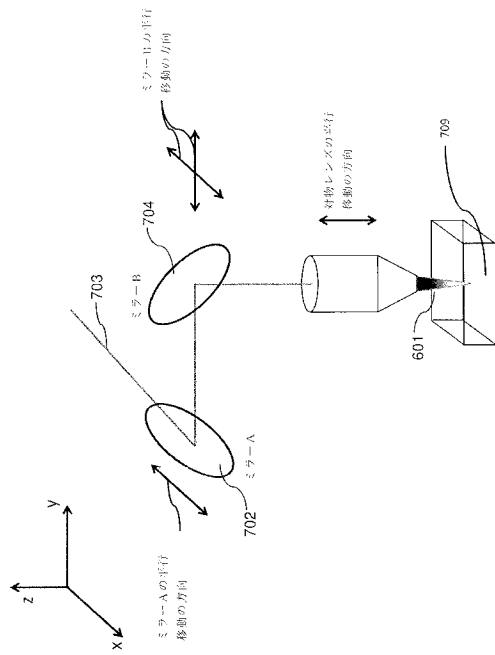
【 図 7 A 】



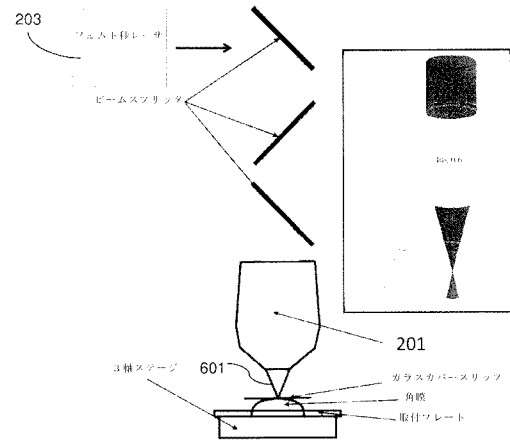
【 図 7 B 】



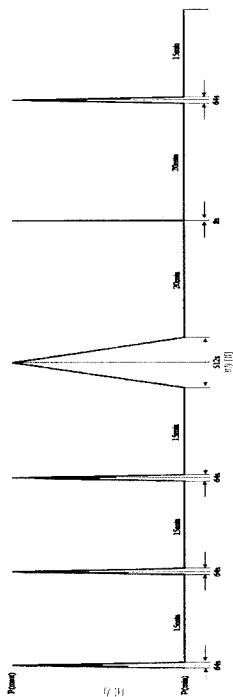
【図 7 C】



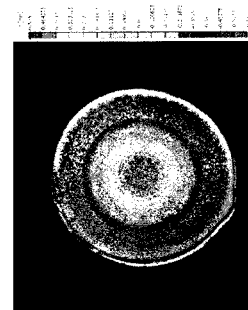
【図 8】



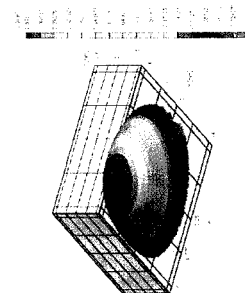
【図 9】



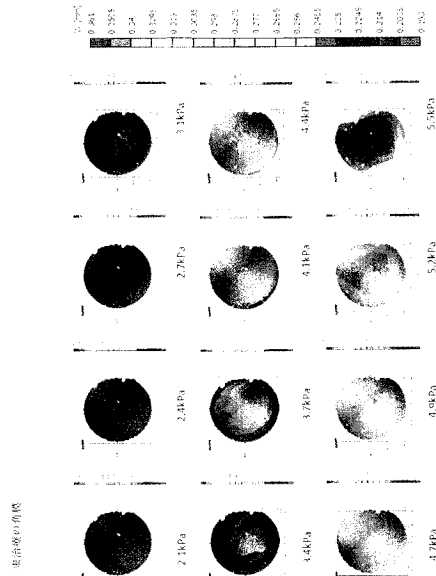
【図 10 A】



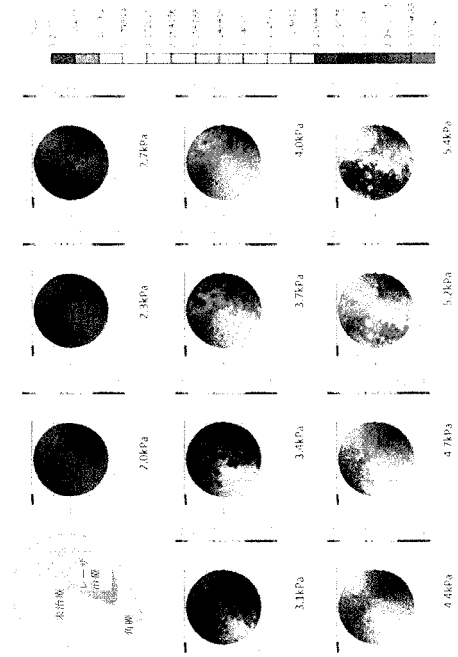
【図 10 B】



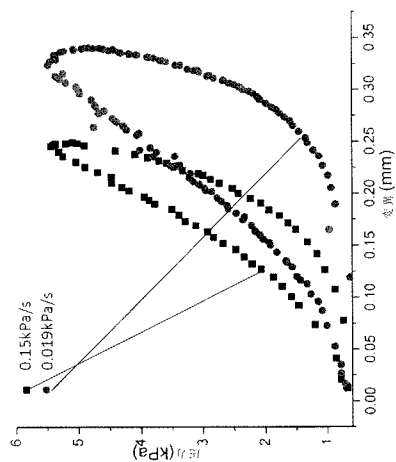
【図 1 1】



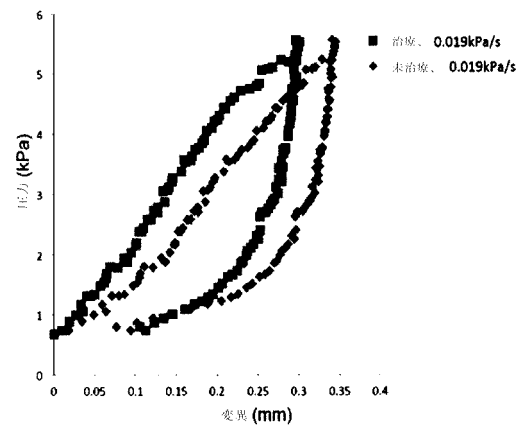
【図 1 2】



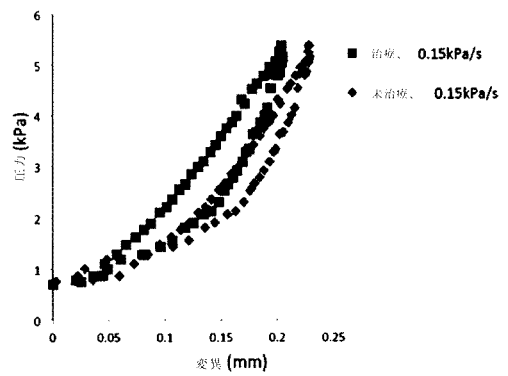
【図 1 3】



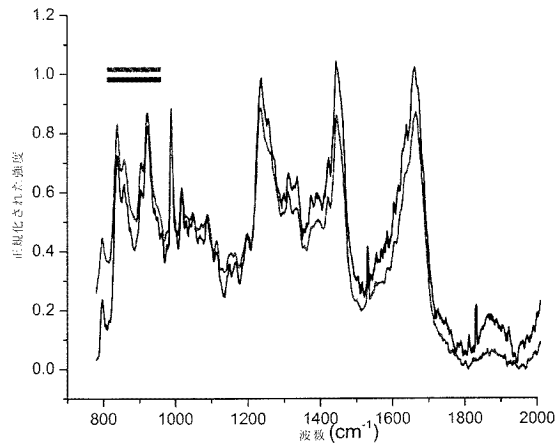
【図 1 4】



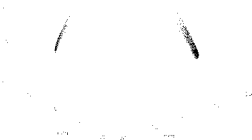
【図 1 5】



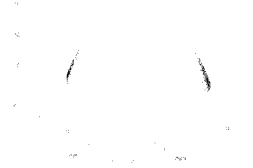
【図 16】



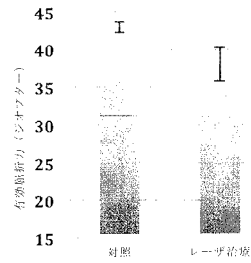
【図 17 A】



【図 17 B】



【図 17 C】



【図 18 A - B】

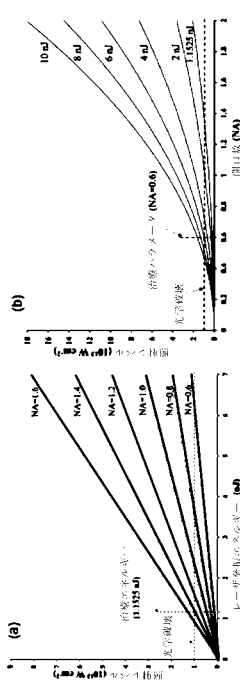
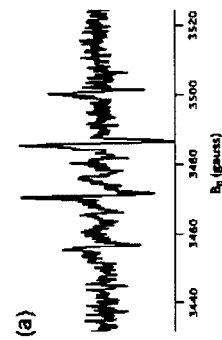


図 18 (a) 空のレーザ発振器によるレーザ発振スペクトル。レーザ発振器はおよそ $1.0 \times 10^{13} \text{ W cm}^{-2}$ であり、治療が 1.1525 mJ の平均エネルギー密度で照射されたレーザに対する対応する平均エネルギー密度は 0.319 W cm^{-2} であり、対応する照射レベルはおよそ $0.19 \times 10^{13} \text{ W cm}^{-2}$ である。(b) 照射レーザの照射レベルが空のレーザ発振器によるレーザ発振スペクトルと異なる場合、治療はおよそ $1.0 \times 10^{13} \text{ W cm}^{-2}$ であり、治療レベルはおよそ 1.384 である。

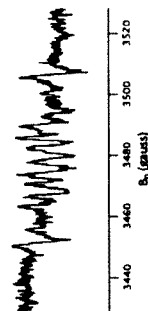
図 18 B

図 18 A

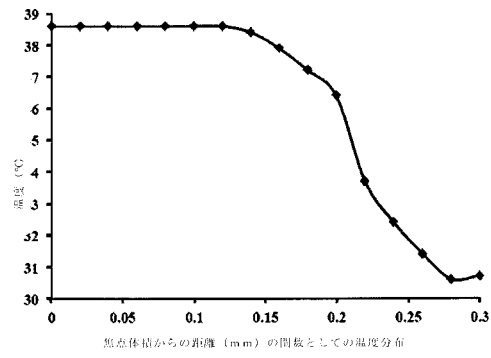
【図 19 A】



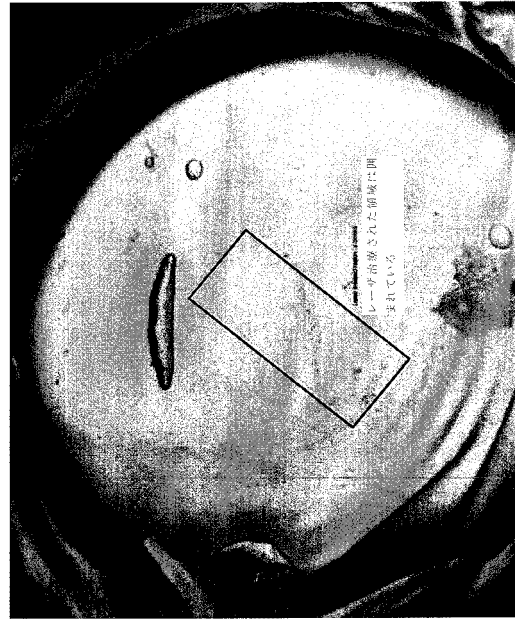
【図 19 B】



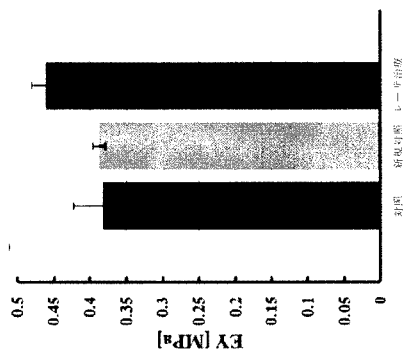
【図 20】



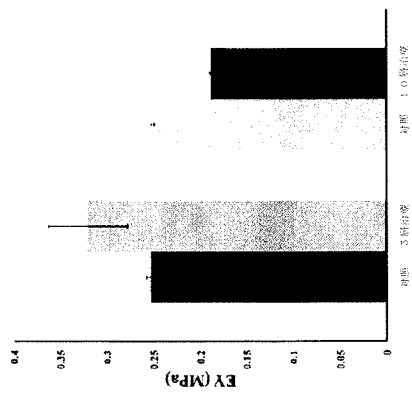
【図 21】



【図 22 A】



【図 22 B】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2016/058353

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61B 18/20; A61F 2/16; A61F 9/008; A61F 9/01; A61N 1/44 (2017.01) CPC - A61B 18/20; A61F 2/16; A61F 9/008; A61F 9/00834; A61F 9/01; A61N 1/44 (2017.01)		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 604/20; 606/3; 606/5; 606/6; 606/13; 607/89 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/0116757 A1 (RUSSMANN) 09 May 2013 (09.05.2013) entire document	38-40, 43-48, 74-76, 79-84
A	US 2014/0155871 A1 (CUMMING) 05 June 2014 (05.06.2014) entire document	1-24, 38-49, 51-58, 61-84, 91-110
A	WO 2011/046236 A2 (MORI JUNJI) 21 April 2011 (21.04.2011) entire document	1-24, 38-49, 51-58, 61-84, 91-110
A	US 2010/0210996 A1 (PEYMAN) 19 August 2010 (19.08.2010) entire document	1-24, 38-49, 51-58, 61-84, 91-110
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 application or patent 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 02 February 2017		Date of mailing of the international search report 21 FEB 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/058353

Box No. 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.: 50, 59, 60, 85-90
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. 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 Extra Sheet(s)

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:
1-24, 38-49, 51-58, 81-73, 75-84, 91-110

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/058353

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I, claims 1-24, 38-49, 51-58, 61-84, 91-110 are drawn to a system and method of cross-linking in a tissue.

Group II, claims 25-37, 61-73 are drawn to a system for controlling tissue reshaping using a deformation map.

The inventions listed in Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I, generating reactive oxygen species by ionizing water molecules, the ionizing including focusing light on a tissue containing water; the focusing and intensity of the light being sufficient to cause ionization of water without causing optical breakdown of molecules of the tissue; the range of frequencies of said light being selected to excite water molecules without directly forming covalent bonds, generating reactive oxygen species from water molecules, the generating including focusing infrared light on a tissue containing water; the focusing and intensity of the infrared light being sufficient to cause ionization of water without causing optical breakdown of molecules of the tissue; the range of frequencies of said infrared light being selected to excite water molecules such that cross-linking of collagen is caused by the reactive oxygen species rather than by the formation of covalent bonds, are not present in Group II; and the special technical features of Group II, illumination optics configured to project an illumination pattern onto at least a portion of the cornea; a camera configured to record a pattern reflection from the at least a portion of the cornea; a control system, coupled to the camera, configured to convert the pattern reflection to a corneal topography, and to compare the corneal topography to a desired corneal topography to determine a deformation map; a laser system, configured to induce ionization in the region of the cornea according to the deformation map to reshape the region from the initial curvature to a new curvature; and a coupling device, configured to stabilize the laser system with respect to the cornea, a control system, adapted to be coupled to the laser system and configured to compare an existing corneal topography of at least a portion of the cornea to a desired corneal topography to determine a deformation map; and laser modification optics, coupled to the control system and configured to adjust laser output of the laser system, to modify a region of the cornea according to the deformation map, are not present in Group I.

Unity exists between claims 1-24, 38-49, 51-58, 61-84, 91-110 (Group I); or claims 25-37, 61-73 (Group II). However, unity does not exist between claims 1-24, 38-49, 51-58, 74-84, 91-110 (Group I); or 25-37 (Group II); since there exists no common special technical feature between independent claims 1, 9, 17, 38, 51, 74, 91, 95, 98, 108 (Group I); and 25, 35 (Group II); (see PCT Examination Guidelines Chapter 10 at 10.22 Example 2).

Since none of the special technical features of the Group I and II inventions are found in more than one of the inventions, unity is lacking.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 F 9/008 1 2 0 D

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

(74)代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 ヴケリク, シニサ

アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 0 2 5 , ニューヨーク, アpartment 3 ディー, 5 3
1 ウエスト 1 1 2 番 ストリート

(72)発明者 トロケル, ステファン

アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 0 2 1 , ニューヨーク, 1 9 0 イースト 7 2 番 ストリート

F ターム(参考) 4C026 AA01 BB10 HH15

专利名称(译)	通过激光诱导组织中的胶原交联		
公开(公告)号	JP2018534979A	公开(公告)日	2018-11-29
申请号	JP2018517619	申请日	2016-10-23
[标]申请(专利权)人(译)	纽约市哥伦比亚大学理事会		
申请(专利权)人(译)	哥伦比亚大学在纽约市的受托人		
[标]发明人	ヴケリクシニサ トロケルステファン		
发明人	ヴケリク,シニサ トロケル,ステファン		
IPC分类号	A61B18/20 A61F9/01 A61F9/008		
CPC分类号	A61F9/008 A61B18/042 A61B18/203 A61B18/26 A61B90/361 A61B2018/00702 A61B2018/00785 A61B2018/00791 A61B2018/20359 A61B2018/20553 A61B2018/205545 A61B2018/263 A61F2009/00851 A61F2009/00872 A61F2009/00882 A61F2009/00897 A61N1/44 A61N5/062 A61N2005/067		
FI分类号	A61B18/20 A61F9/01 A61F9/008.120.A A61F9/008.130 A61F9/008.160 A61F9/008.120.D		
F-TERM分类号	4C026/AA01 4C026/BB10 4C026/HH15		
代理人(译)	Iwahori明代		
优先权	62/245805 2015-10-23 US 62/358035 2016-07-03 US 62/380713 2016-08-29 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本公开的主题是光敏剂（例如核黄素）的使用，其通过诱导组织中包含的水的电离，从而产生自由基来诱导人体组织中的化学交联。但是，它提供了一种在人体组织如软骨或角膜中诱导胶原交联的技术。在一个实施例中，飞秒激光器以足够低的激光脉冲能量工作以避免对组织的光学破坏。在一个实施例中，飞秒激光器在红外频率范围内工作。[选型图]图1

