

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-503265

(P2008-503265A)

(43) 公表日 平成20年2月7日(2008.2.7)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 F 9/007 (2006.01)	A 6 1 F 9/00 5 4 1	4 C 0 9 7
A 6 1 F 2/16 (2006.01)	A 6 1 F 2/16	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

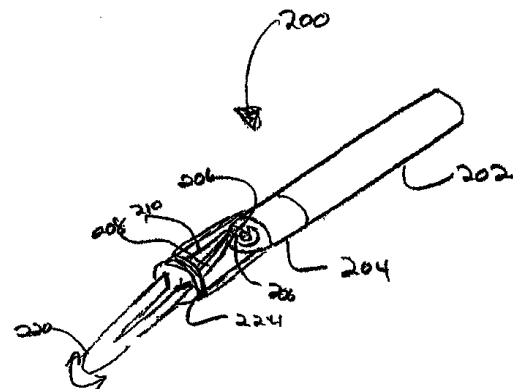
(21) 出願番号 特願2007-516748 (P2007-516748) (86) (22) 出願日 平成17年6月16日 (2005.6.16) (85) 翻訳文提出日 平成18年12月14日 (2006.12.14) (86) 国際出願番号 PCT/US2005/021347 (87) 国際公開番号 W02006/007408 (87) 国際公開日 平成18年1月19日 (2006.1.19) (31) 優先権主張番号 60/580,430 (32) 優先日 平成16年6月16日 (2004.6.16) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 506094404 ティッシュュー エンジニアリング リフラ クション, インコーポレイティッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 943 06, パロ アルト, ビー. オー. ボ ックス 61168 (74) 代理人 100078282 弁理士 山本 秀策 (74) 代理人 100062409 弁理士 安村 高明 (74) 代理人 100113413 弁理士 森下 夏樹
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 上皮剥離デバイス

(57) 【要約】

記載されるデバイスは、眼科学の分野において有用である。このデバイスおよびこのデバイスを使用するための方法は、実質的に連続する層において眼から角膜上皮を分離または持ち上げて、組織弁またはポケットを形成することを包含する。特に、このデバイスは、一般に、上皮を、眼における天然に存在する開裂表面において、特に、上皮と角膜支質（ボーマン膜）との間で分離する、具体的には、透明板の領域において分離するように構成された、非切断性の振動性分離器または解剖器具を利用する。この分離器または解剖器具は、解剖工程の間に開裂表面の界面において振動する構造体を有する。この分離された上皮は、上皮組織弁またはポケットを形成するために、眼の表面から離れて持ち上げられるかまたは剥離される。その後、上皮は、屈折矯正手順の後にまたは眼に眼用レンズを配置した後に、角膜上に再配置され得る。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

上皮と支質とを有する角膜を有する眼から上皮を分離するためのデバイスであって、該デバイスは、振動性上皮剥離器部材を備え、該振動性上皮剥離器部材は、該支質を切断することなく、該支質から該上皮を分離するために、該上皮の直ぐ下に機械的力を付与するように構成されており、該分離した上皮は、I 型コラーゲンおよび I I I 型コラーゲンを実質的に含まない、デバイス。

【請求項 2】

前記振動性上皮剥離器部材は、小さなくぼみを有する形態に形成された、スパーテル様部材または実質的に平坦な部材を備える、請求項 1 に記載のデバイス。

10

【請求項 3】

前記振動性上皮剥離器部材は、左右軸と上下軸および可動式アームを有する可動式先端であって、該アームが動かされるが、同時には同じ相対的方向に実質的に動かされない場合、該アームが協同して、該可動式先端において少なくとも左右運動を引き起こすように構成される、可動式先端を備える、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 4】

前記可動式アームは、前記アームが動かされるが、同時には同じ相対的方向に動かされない場合に、該アームが協同して、前記可動式先端において少なくとも上下運動をさらに引き起こすように構成されている、請求項 3 に記載のデバイス。

20

【請求項 5】

前記可動式アームは、該アームが動かされるが、同時には同じ相対的方向に実質的に動かされない場合、該アームが協同してかつ前記可動式先端において左右運動および上下運動のうちの少なくとも一方を引き起こすように、回転運動において遠位方向に動かされる、請求項 3 に記載のデバイス。

【請求項 6】

前記可動式アームは、前記可動式先端から遠位にある遠位端を有し、前記デバイスは、該アームが動かされるが、同時には同じ相対的方向に実質的に動かされない場合、該アームが協同してかつ該可動式先端において左右運動および上下運動のうちの少なくとも一方を引き起こすように、該可動式アームの該遠位端を回転運動させる回転部材をさらに備える、請求項 3 に記載のデバイス。

30

【請求項 7】

前記可動式アームを貫通させる開口部を有する配向プレートをさらに備える、請求項 3 に記載のデバイス。

【請求項 8】

前記振動性上皮剥離器部材は、左右軸と上下軸とを有する可動式先端を備え、左右運動および上下運動のうちの少なくとも一方において動くように構成されている、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 9】

前記振動性上皮剥離器は、左右軸と前後長手方向軸とを有する可動式先端を備え、左右運動および前後運動のうちの少なくとも一方において動くように構成されている、請求項 1 に記載のデバイス。

40

【請求項 10】

前記振動性上皮剥離器部材は、少なくとも 1 つの連続部分において前記上皮を分離するように構成されている、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 11】

前記振動性上皮剥離器部材は、前記上皮を分離しかつ上皮ポケットを形成するように構成されている、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 12】

前記振動性上皮剥離器部材は、前記上皮を分離しかつ上皮組織弁を形成するように構成さ

50

れている、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 1 3】

上皮と支質とを有する角膜を有する眼から上皮を持ち上げるための方法であって、該方法は、

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の上皮剥離器部材を、該上皮の直ぐ下に配置する工程、および

該上皮剥離器部材を動かして、該支質から連続層で該支質を切断しないように該上皮を分離するために十分な力で、該上皮の直ぐ下に機械的力を付与する工程、を包含する、方法。

【請求項 1 4】

前記機械的力を付与する工程は、上皮ポケットを形成する工程を包含する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記機械的力を付与する工程は、上皮組織弁を形成する工程を包含する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記機械的力を付与する工程は、前記上皮組織弁を剥離して、支質を露出させる工程を包含する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記支質に対して外科手術工程を行う工程をさらに包含する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記外科手術工程は、前記支質を新たに形作る工程を包含する、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記支質上に前記組織弁を再配置する工程をさらに包含する、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記支質の上に眼用レンズを配置する工程をさらに包含する、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記組織弁を前記支質の上に再配置する工程をさらに包含する、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記機械的力を付与する工程は、上皮ポケットまたは組織弁を形成する工程を包含する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 2 3】

眼用レンズを前記上皮の直ぐ下にある前記支質の上に配置する工程をさらに包含する、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

上皮と支質を有する角膜を有する眼に対して付着した上皮組織弁または上皮ポケットを形成するための方法であって、該方法は、

上皮剥離器部材を該上皮の直ぐ下に配置する工程、および

該上皮剥離器部材を動かして、上皮組織が該支質に付着しているが該支質を切断しないように分離した上皮組織、上皮組織弁、または上皮ポケットを形成するために十分な力で、該上皮の直ぐ下に機械的力を付与する工程、を包含する、方法。

【請求項 2 5】

前記機械的力を付与する工程は、分離した上皮組織を形成する工程を包含する、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記機械的力を付与する工程は、上皮組織弁を形成する工程を包含する、請求項 2 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 27】

前記機械的力を付与する工程は、上皮ポケットを形成する工程を包含する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 28】

前記機械的力を付与する工程は、前記上皮組織弁を剥離して、前記支質を露出させる工程を包含する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 29】

前記支質に対して外科手術工程を行う工程をさらに包含する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 30】

前記外科手術工程は、前記支質を新たに形作る工程を包含する、請求項 29 に記載の方法 10

【請求項 31】

前記支質上に前記組織弁を再配置する工程をさらに包含する、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記支質の上に眼用レンズを配置する工程をさらに包含する、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記組織弁を前記支質の上に再配置する工程をさらに包含する、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記機械的力を付与する工程は、上皮ポケットまたは組織弁を形成する工程を包含する、請求項 25 に記載の方法。 20

【請求項 35】

眼用レンズを前記上皮の直ぐ下にある前記支質の上に配置する工程をさらに包含する、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

請求項 13～35 のいずれか 1 項に記載の方法によって形成される、構造体。

【請求項 37】

前方角膜表面と上皮組織層とを有する眼の視力を変化させるための方法であって、該方法は、

請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の振動性上皮剥離器部材を該上皮組織層の直ぐ下に配置する工程、 30

該前方角膜表面から、該角膜表面に接続された部分を有する実質的に連続する上皮層を分離する工程、

該角膜前方表面にインプラントを導入する工程、および

該付着した上皮組織に該インプラントを配置する工程、
を包含する、方法。

【請求項 38】

前記角膜前方表面にインプラントを導入する工程は、合成ポリマーを含む眼用デバイスを、切断されていない角膜前方表面に導入する工程を包含する、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記実質的に連続する上皮層を分離する工程は、実質的に角膜組織を含まない上皮組織層を作り出す工程を包含する、請求項 37 に記載の方法。 40

【請求項 40】

前記分離する工程は、実質的に角膜組織を含まない上皮組織弁を作り出す、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記分離する工程は、前記分離した上皮組織が実質的に角膜組織を含まない上皮組織ポケットを作り出す、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 42】

請求項 37 に記載の方法によって作り出される構造体であって、該構造体は、上皮組織お 50

よび角膜前方表面と接触しているインプラントを含む、構造体。

【請求項 4 3】

請求項 3 8 に記載の方法によって作り出される構造体であって、該構造体は、上皮組織および角膜前方表面と接触している合成ポリマー眼様デバイスを含む、構造体。

【請求項 4 4】

請求項 3 9 に記載の方法によって作り出される構造体であって、該構造体は、上皮組織および角膜前方表面と接触しているインプラントを含む、構造体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

(分野)

記載されるデバイスは、眼科学の分野において有用である。このデバイスおよびこのデバイスを使用するための方法は、実質的に連続する層において眼から角膜上皮を分離するかまたは持ち上げて、組織弁またはポケットを形成することを包含する。特に、このデバイスは、一般に、上皮を、眼における天然に存在する開裂表面 (cleavage surface) において、特に、上皮と角膜支質 (ボーマン膜) との間で分離する、具体的には、透明板の領域において分離するように構成された、非切断性の振動性分離器または解剖器具を利用する。この分離器または解剖器具は、解剖工程の間に開裂表面の界面において振動する構造体を有する。この分離された上皮は、上皮組織弁またはポケットを形成するために、眼の表面から離れて持ち上げられ得るかまたは剥離され得る。その後、上皮は、屈折矯正手順の後に角膜上に再配置され得るか、または眼に眼用レンズを配置した後

20

にこの眼用レンズ上に再配置され得る。

【背景技術】

【0002】

(背景)

屈折外科手術とは、眼の自然な視力または焦点合わせの力を変化させる、外科手術手順のセットをいう。これらの変化は、この手術を受けなければ明瞭な視野のために個体が依存し得る、眼鏡またはコンタクトレンズの必要性を軽減する。ヒトの眼の焦点合わせの力の大部分は、空気-液体界面の曲率によって決定され、この界面には、屈折率の最大の変化が存在する。この湾曲した界面は、角膜の外側の表面である。この界面の屈折力は、眼の全倍率の約 70% を占める。像を作製する光線が、角膜、前眼房、水晶体、および様々な体液を通して見られ、その後、これらの光線は、網膜に集束して、画像を形成する。この湾曲した空気-角膜界面の拡大力が、屈折外科手術の分野に、視覚欠損を外科手術的に

30

矯正するための機会を与えた。

【0003】

初期の屈折外科手術手順は、角膜の曲率を平坦にすることによって、近視を矯正していた。最初の大いに成功した手順は、放射状角膜切開 (RK) と称された。RK は、1970 年代および 1980 年代初期に広範に使用され、ここで、放射状に配向した切開が、角膜の周囲に作製された。これらの切開は、周囲角膜が外向きに曲がり、引き続いてこの角膜の中心光学ゾーンを平坦にすることを可能にした。このことは、非常に容易であり、従

40

って、人気があったが、眼鏡またはコンタクトレンズへの依存を減少させたに過ぎなかつた。

【0004】

エピケラトファキアと称される、大いに欠点のある失敗した手順が、RK の年代に開発された。この手順は、現在では、本質的に、学術的な異例である。エピケラトファキアは、角膜に、保存された角膜組織の薄膜を移植することによって、この角膜の外側の曲率に、新たな曲率を提供した。凍結乾燥法が、エピケラトファキアにおいて使用される保存方法であり、これによって、角膜がフリーズドライされる。この組織は、無細胞にはならないが、生存しなくされる。フリーズドライのプロセスの間に、角膜はまた、特定の曲率に磨かれる。

50

【0005】

エピケラトファキアレンズは、外科手術により、眼内に配置された。環状の360°の切開が、上皮を完全に除去した後に角膜に作製され、この切開から、エピケラトファキアレンズが設置された。このレンズの外周は、この環状の切開に挿入され、そして連続する縫合によって、適所に保持された。エピケラトファキアには、数個の問題が存在した：1) 宿主の支質線維芽細胞がレンズにコロニー形成するまで、レンズが曇ったままであり、このコロニー形成には、おそらく、数ヶ月間かかり得ること；2) 移動する上皮が切開部位を覆ってレンズの表面上まで成長するまで、中断された上皮が感染の巣になったこと；および3) 外科手術部位上に回復する上皮は、時々、レンズと宿主角膜との間の空間に移動したこと。現在、エピケラトファキアは、使用が制限されている。エピケラトファキアは、現在、非常に急勾配のコンタクトレンズを我慢し得ない、小児の無水晶体患者において使用されている。

10

【0006】

主要な産業上の研究は、エピケラトファキア移植片の合成バージョン（合成上皮レンズ（epi lens）内の合成アンレーと称される）を製造しようと努力している。様々な合成ポリマーが使用された（ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリエチレンオキシド、リドフィルコン、ポリビニルアルコール）。これらの材料のヒドロゲルは、通常、これらの合成表面上に上皮細胞が成長し、そして接着することを、容易には導かなかった。このことは、合成アンレーの主要な妨げの1つであった。上皮細胞は、これらのレンズ上に十分には回復し得なかった。

20

【0007】

これらの合成レンズに伴う別の問題は、これらのレンズが、眼の表面に良好に接着しなかったことである。従来の縫合は、困難であり、そして生物学的接着剤の使用は、失敗した。接着剤は、角膜において、理想的に生体適合性ではなかった。

【0008】

最後に、これらのヒドロゲルの透過性が、かなりの制限要因であった。表面上の生存上皮細胞は、十分な栄養に達することが困難であった。角膜上皮の栄養の流れは、水性体液から角膜を通して、上皮細胞へである。この目的で、産業上の努力は、十分な合成エピケラトファキアレンズを開発し損なっている。

【0009】

およそ1990年代中期の手順は、レーザーで角膜を彫刻し、かなり成功しており、これらの手順は、放射状角膜切開に置き換わり始めている。第一世代の角膜のレーザー切除は、角膜切除術（PRK）と称された。PRKにおいて、切除用のレーザー（例えば、エキシマレーザー）が、角膜に集束されて、新たな曲率をその表面に彫刻する。PRKにおいて、新たな外側表面湾曲を達成する際に、上皮は破壊される。引き続く術後の日数にわたって、上皮は、適切な位置に成長するか、または回復して戻らなければならない。この上皮の回復段階は、ほとんどの患者にとって問題であった。なぜなら、角膜を剥がされて切除された角膜は、疼痛を伴うからである。この手順はまた、初期には、見ることが困難であり、そしてこの「回復期間」は、数日間から1週間以上続き得る。

30

【0010】

PRK角膜レーザー切除の引き続くバージョンであるLASIKは、非常に人気が出ている。LASIK手順（レーザー角膜切削形成術としてもまた公知）は、公共の考え方において、レーザー視力矯正と同義である。LASIKにおいて、角膜の外側部分（または弧状のレンズ形状の部分）（80ミクロン～150ミクロンの厚さ）が、角膜表面から外科手術によって切り取られる。これは、微小角膜切開刀と称されるデバイスによって、実施される。微小角膜切開刀とは、一端をヒンジ状につなげた状態で残して、角膜表面から円形の組織弁を切り取るデバイスである。この組織弁は、後方に曲げられ、そして切除用（エキシマ）レーザーが、露出した外科手術床の一部を除去または再形成するために使用される。この組織弁は、適切な位置に戻して置かれる。この組織弁が適切な位置に戻されて置かれると、角膜は、新たな曲率を達成する。なぜなら、この組織弁は、レーザーで改

40

50

変された表面に適合するからである。この手順において、上皮細胞は、除去されも損なわれもしない。上皮細胞は、単に、この組織弁の縁部で切開されるのみである。この組織弁が角膜床上に戻されて置かれると、この上皮は、この切開部位で回復して戻る。本質的に、回復期間は存在せず、そしてその結果は、ほとんど即時である。外科手術時間が非常に短く（各眼について15分間）、そして持続性がありかつ非常に正確な結果が得られるので、LASIKは、現在、屈折外科手術を実施する首位の様式であるとみなされている。

【0011】

高体積の屈折外科手術の実務およびいくつかの学術センターにおいて評価されている、最新の技術は、レーザー上皮下角膜曲率形成術（LASEK）と称される手順である。LASEKにおいて、「組織弁」は、上皮のみから作製される。この上皮の層は、LASIKと類似の様式で、角膜から持ち上げられる。切除用レーザーが、剥がされた角膜の表面上のみに、（PRKにおいてなされたのと同じ様式で）集束される。しかし、この上皮組織弁は、インタクトなままにされる。すなわち、上皮は、破壊されない。この上皮は、角膜の再度湾曲した前方部分の形成後に適切な位置に戻されて巻かれるのみであり、PRKよりかなり短い回復期間をもたらす。LASEKの現在の方法は、LASIKほど良好ではないが、その結果は、PRKより良好である。

【0012】

角膜上皮は、代表的に約50 μm の厚さの多層上皮構造体である。これは、角質化していない。外側の細胞は、生存しているが、本質的に鱗状である。基底上皮細胞は、立方体様であり、そしてボーマン膜として公知の構造体の支質表面に載っている。この基底細胞層は、代表的に、約1ミル（0.001インチ）の厚さである。これらの基底細胞は、外皮（すなわち、皮膚）において産生されるのと同じケラチンを産生する。これらの基底上皮細胞は、ケラチン5およびケラチン14を発現し、そして角膜上皮の鱗状上皮細胞に分化する可能性を有する。これらの鱗状上皮細胞は、ケラチン6およびケラチン9を産生する。角膜上皮は、多数の重要な特性を有する：1）透明であること；2）不透過性であること；3）外来因子に対する障壁であること；および4）非常に神経支配される期間であること。角膜からの神経は、上皮に直接供給されるので、この器官の欠損は、疼痛を生じる。

【0013】

上皮細胞は、デスモソームと称される膜貫通分子によって、横方向に付着している。別の膜貫通タンパク質である、ヘミデスモソームは、7型コラーゲンを接続し、そして基底上皮細胞の基底外側の表面に存在する。ヘミデスモソームは、上皮を、下にある支質のコラーゲン性部分に付着させる。上皮と角膜支質との間の接合部は、基底膜ゾーン（BMZ）と称される。

【0014】

LASEKが実施される場合、物理的な壁が、上皮上に配置または形成され、そして20%エタノールと平衡化塩類溶液とで満たされる。この溶液との接触により、上皮細胞は、BMZへの接着を緩める。これはおそらく、この細胞集団の一部を破壊することによる。次いで、この上皮は、上皮を、例えば、Weckスポンジで、壁の塗料を剥がすのと類似の様式で押すことによって、持ち上げられる。次いで、角膜支質の露出したコラーゲン性部分が切除されて、その表面が新たに形作られる。次いで、弱まった上皮が適切な位置に戻されて巻かれ、包帯として働く。しかし、この「包帯」は、この上皮をその元の状態に回復させない。すなわち、この上皮の一体性を保存しない。これによって、この上皮の透明性、水に対する不透過性、および障壁機能を低下させる。さらに、上皮が角膜支質表面に接着する能力が、損なわれる。

【0015】

Klopotekに対する特許文献1および特許文献2は、LASIKまたは他の再形成手順のために眼を準備するために角膜上皮の層を切断するための、微小角膜切開刀装置および方法を記載する。上皮は、再配置される場合、外科手術技術を使用して、取り付けられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 6 】

引用される文献のいずれも、本明細書中に記載されるような本発明を記載も示唆もしない。

【特許文献 1】 米国特許第 6, 0 9 9, 5 4 1 号明細書

【特許文献 2】 米国特許第 6, 0 3 0, 3 9 8 号明細書

【 0 0 1 7 】

【数 1】

参考文献

Kiistala, U. (1972). "Dermal-Epidermal Separation. II. External Factors in Suction Blister Formation with Special Reference to the Effect of Temperature," *Ann Clin Res* 4(4):236-246.

Azar ら (2001). "Laser Subepithelial Keratomileusis: Electron Microscopy and Visual Outcomes of Flap Photorefractive Keratectomy," *Curr Opin Ophthalmol* 12(4):323-328.

Beerens ら (1975). "Rapid Regeneration of the Dermal-Epidermal Junction After Partial Separation by Vacuum: An Electron Microscopic Study," *J Invest Dermatol* 65(6):513-521.

Willsteed ら (1991). "An Ultrastructural Comparison of Dermo-Epidermal Separation Techniques," *J Cutan Pathol* 18(1):8-12.

van der Leun ら (1974). "Repair of Dermal-Epidermal Adherence: A Rapid Process Observed in Experiments on Blistering with Interrupted Suction," *J Invest Dermatol* 63(5):397-401.

Katz SI. (1984). "The Epidermal Basement Membrane: Structure, Ontogeny and Role in Disease," *Ciba Found Symp* 108:243-259.

Green ら (1996). "Desmosomes and Hemidesmosomes: Structure and Function of Molecular Components," *FASEB J* 10(8):871-881.

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 8 】

(要旨)

本明細書は、機械式の非切開型デバイス、および、上皮の眼からの分離を形成するため、または、上皮のほぼ連続した層を、それを支える下にある構造から持ち上げるための方法を包含する。上皮剥離器は、上皮の組織弁 (flap) またはポケットを作製するために使用される。組織弁またはポケットは、屈折矯正手術 (refractive surgery) と組み合わせて、または、屈折レンズの代わりに使用され得る。

【 0 0 1 9 】

上皮剥離器は、本質的には機械式であり得る。このような機械式の剥離器は、解剖のための、非切開型の機械的な力を適用することによって、眼の前面から、ほぼ連続する層内で上皮を持ち上げる。機械式の剥離器としては、具体的に、先の丸い (blunt) 剥離器と、眼に適用されたときに、受動的にも能動的にもなるワイヤを有するワイヤベースの分離器とが挙げられる。本明細書において特に興味深いのは、振動性または発振性 (vi

10

20

30

40

50

brating or oscillating) スパーテルの性質を有し、そして、妥当な容易さで上皮のポケットおよび組織弁を形成することができる、機械式の剥離器である。

【0020】

さらに、本発明の方法は、LASEKのような再生手順の準備のために角膜から上皮を剥離するため、または、コンタクトレンズを挿入するためのポケットを形成するために、多様に使用され得る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

(詳細な説明)

10

皮膚、呼吸器上皮、消化管上皮および角膜のようなあらゆる外皮表面には、下にある基底膜に接着した上皮細胞層がある。上皮がその基底膜およびコラーゲン性の組織から分離されると、上皮下に水泡が形成される。一般に、直径1mm未満の全体的な分離は、水泡発生(vesiculation)として知られ、そして、直径1mm以上の分離は、真性水泡(true blister)として知られる。

【0022】

角膜上皮の連続した層は、種々の機械的な力を眼の前面、または、基底細胞層に、または、基底細胞層とボーマン膜との間の接合部(「透明板」)に加えることによって、この前面から分離され得るか、または、持ち上げられ得る。用語「連続した」とは、本明細書において使用される場合、「途切れない」ことを意味する。用語「機械的な力」とは、本明細書において使用される場合、人、機器もしくはデバイスにより生成されるあらゆる物理的な力を指す。機械的な力の例としては、吸引力、せん断力および鈍い力(blunt force)が挙げられる。

20

【0023】

機械的な力は、上皮剥離器によって、角膜上皮のような上皮に適用される。本明細書において使用される場合、用語「上皮剥離器」とは、機械的な力を適用することによって基底膜から上皮を分離する、あらゆる機器もしくはデバイスを指す。上皮はまた、眼を、下にある支質からの上皮の分離を誘発する、化学的な組成物に接触させることによって、眼の前面から分離され得るか、または、持ち上げられ得る。

【0024】

30

(発振性または振動性の機械式上皮剥離器)

この機械式の上皮剥離器の第1のバリエーションにおいて、剥離器は、図1Aに見られるような、先の丸い、スパーテル様の剥離器具(100)を備える。代表的に、この器具(100)は、先の丸い先端部(102)が反復性でかつ発振性の動き(104)で動くように、駆動モーターに取り付けられ、この動きにより、支質組織を切断することなく、下にある組織から角膜上皮を容易に分離する。このデバイスの少なくとも1つのバリエーションにおいて、先端部(102)は、左右運動(side-to-side motion)および上下運動(up-to-down motion)のうちの少なくとも1つで動く。剥離器具(100)は、図1Bおよび1Cに良好に見られ得るように、端部(102)の近くで、小幅なカップ状(modestly cupped)になっていてもよい。このようなカップ状の端部を形成するための1つの方法が、以下に議論される。

40

【0025】

先端部(102)の発振性の動き(104)は、矢印(110、112)により示されるように、器具(100)の2つのアーム(106、108)によって、前後に生じ得る。この2つのアーム(106、108)の動きは、発振性の動き(104)を生じるように、「位相がずれている(out of phase)」必要がある。すなわち、アーム(106)が押されている間は、アーム(108)は、引っ張られているか、または、静置しており、そして、アーム(108)が押されている間は、アーム(106)は、引っ張られているか、または静置している。さらに、以下に、図5Aおよび5Bに関して議論される、回転部材により、アーム(106、108)の遠位端部から2つのアームに与え

50

られる動きは、ここで簡単に述べられているよりもかなり複雑であり、そして、先端部において同時の多軸性の動きを生じるが、この動きは、直ぐ上に提供された動きの説明の範囲内に含まれる。

【0026】

端部もしくは先の丸い先端部（102）は、図1A、1Bおよび1Cに示される、特定の形状および丸み（bluntness）であり得、この形状により、良好な結果が得られ得るが、先端部（102）は、他の形状（例えば、点、または、直線状の端部もしくは円形の形状）および他の丸みのレベル（例えば、さらに鋭い（例えば、ナイフの縁部に近い））であり得る。このような選択は、本明細書の教示が考慮され、そして、特定のタスクまたは手順を達成するための器具の設計に応用されるときに、デザイナーに任される。例えば、先の丸い先端部を有する幅の広い器具（100）を選択することは、大きな上皮ポケットを作製し、このポケット内に大きなコンタクトレンズを挿入するためには最良の選択であり得る。

10

【0027】

図2A、2Bおよび2Cは、先端部の形状のバリエーションの例を示し、図3A、3Bおよび3Cは、先端部の丸みのバリエーションを示す。

【0028】

図2Aは、例えば、上皮、または、傷跡の残った上皮もしくは以前に罹病した上皮の広い領域を分離する際に使用され得る、丸い先端部（140）の平面図を示す。広い領域は、多くの状況において、より穏やか（gentle）なものと考えられ得る。

20

【0029】

図2Bは、例えば、直ぐ上に議論した例において使用され得る、直線状の縁部を有する先端部（142）の平面図を示す。

【0030】

図2Cは、矢印形状の先端部（144）の平面図を示す。このような先端部は、より堅い上皮を最初に横切る際、または、より細かい先端部の制御が必要とされる場合に、有用であり得る。

【0031】

図3Aは、遠位バルブ（bulb）（152）を有する先端部（150）の側面図を示す。角膜の支質から最初に上皮を分離することに加え、この先端部は、予め形成されていたか、または、同時に形成された上皮ポケットを拡大する際に使用され得る。

30

【0032】

図3Bは、比較的鋭い先端部を有する先端部（154）の側面図を示す。

【0033】

図3Cは、先が丸いが、非対称の先端部を有する先端部（156）の側面図を示す。

【0034】

上述の、薄い層に裂くための、解剖器具先端部（dissector tip）は、種々の方法で形成され得るが、望ましい方法は、単に「予成形品（pre-form）」または「予成形先端部（pre-tip）」を形成し、その後、この先端部を最終的な所望の形状に曲げることによるものである。例えば、図1Aに示される先端部は、図4Aに見られるような「予成形先端部（pre-tip）」（160）から、例えば、図4Bに示されるような形状（162）へと曲げることによって、互いに向けてアーム（106、108）を動かすことによって形成され得る。この先端部は、ステンレス鋼のような弾力のある材料、または、「ニチノール」のような超弾性（super-elastic）合金から作製されるので、上述のカップ形状は、生得的に形成される。

40

【0035】

図1A～1Cに関して上記される振動動作は、図5Aおよび5Bにおいて（概要または概略的な様式で）示されるようなドライバーによって提供され得る。これらのデバイスは、おそらく、手動外科手術において使用され、結果として、しばしば、ハンドルを用いて形成される。図5に示されるドライバーアセンブリ（200）のバリエーションは、解剖

50

刀の様式で扱われ得る。

【0036】

ドライバアセンブリ（200）は、回転電気モーター（204）を駆動するバッテリーパック（202）を備える。回転モーターは、先端（212）のアームセグメント（208、210）に取り付けられた回転部材（例えば、アームまたはディスク（206））を回転させる。モーター（204）および回転部材（例えば、アームまたはディスク）（206）が回転するとき、取り付けられたアームセグメント（208、210）は、それに従うが、回転アーム（206）に関して自由に回転し得る。この様式において、アームセグメント（208、210）は、全体として、ドライバアセンブリに対して特定の配向を維持する。アームセグメント（208、210）は、配向プレート（214）を通過し、先端（220）で終わる。回転アーム（206）を通るモーター（204）の回転は、2つのアームセグメント（208、210）を調和した様式で動かし、上記のアームセグメントについての「位相のずれた（out of phase）」動作または「同時でない（non-simultaneous）」動作を引き起こす。すなわち、可動式アームセグメント（208、210）は、可動式先端（220）から遠隔の遠位端を有し、この可動式先端（220）は、回転部材（206）に取り付けられた場合、遠位端が回転運動し、その結果、可動式アームセグメント（208、210）が移動するが、互いに対して同じ相対的方向で同時に動かず、同時に可動式アームセグメント（208、210）が調和し、可動式先端（220）における左右運動および上下運動のうちの少なくとも1つを引き起こす。

10

20

【0037】

配向プレート（214）は、先端（220）に対して比較的一定の形態および物理的位置を提供する。

【0038】

図6A、6Bおよび6Cにおいて示されるように、配向プレートのスロットは、多くの構成であり得る。図6Aは、傾いたスロット（232）を有する構成プレート（230）を示す。図6Bは、平行な間隔を開けて配置されたスロット（234）を有する構成プレート（240）を示す。図6Cは、平行な密接なスロット（252）を有する構成プレート（250）を示す。

【0039】

記載される機械的な剥離器（delaminator）は、先の丸い解剖器具であると考えられ得る。先の丸い解剖器具は、上皮とコラーゲン支質組織との間の配置に適切である非切断表面を有する。本明細書中で使用される場合、用語「非切断」とは、先の丸い解剖器具が、正常な力で使用される場合、角膜の支質内へと切開する能力を有さないことを意味する。本発明者は、この先の丸い解剖器具が、最も弱い天然の結合点（すなわち、透明板）における基底膜領域の角膜の支質層から上皮を分離すると考える。このように分離される上皮は、実質的な量の角膜支質組織を含まず、本発明の目的のため、「正常な」眼（損傷または疾患による人工物を有さないもの）に対してこの手順が実行される場合に、支質組織の実質的でない量を超えるいかなる量も含まない。このように分離される上皮は、支質組織において見出されるような、コラーゲンI型もコラーゲンIII型も含まない。

30

40

【0040】

本発明者は、本明細書に従って作製された層剥離器が、上で考察されるように、基底細胞層の厚みに類似する厚み（例えば、約1/2ミル～3.5ミル（0.0005～0.0035インチ）、しばしば、約1.0ミル～3.0ミル（0.001～0.003インチ））を有する弾性材料から作製され得ることを見出した。2.0ミルに近い厚みは、すばらしく良い。

【0041】

本明細書の手順は、通常、上皮の実質的に無傷な（intact）シートを切り裂く（すなわち、解剖器具の前側に通過する上皮の部分が連続的である）ために使用されるが、

50

このデバイスは、あまりエレガントな方法で使用され得ない。例えば、この解剖器具は、その膜の選択された部分を除去するために使用され得る。実際、このデバイスがLASIK手順とともに使用される場合、上皮は、柔らかい弁の形態で除去され得、一旦、任意の角膜レーザーリモデリングが完了すると、再配置または再位置付けを容易にし得る。この解剖器具は、上皮ポケットを形成するために使用され得る。

【0042】

いくつかの例において、機械的な上皮層剥離を向上させるために、眼の前面に熱を適用することが望ましくあり得る。

解剖器具デバイスおよびそれらの遠位先端の動作のさらなるバリエーションは、図7A、8、9および10に示される。

10

【0043】

図7Aは、解剖器具(272)上の単純な鈍い先端(270)を示す。再び、先端(270)は、角膜を切断するほど十分に鋭利ではない。この特定のバリエーションは、回転の中心(274)を含み、この回転の中心(274)は、それ自体、長手方向(図10に示され得る)または左右(図8に示される)に移動し得る。この種々の動作によって、本明細書に記載される解剖器具は、種々の困難なおよび簡単な上皮の層剥離手順のために使用され得る。

【0044】

図7Bは、適切な鈍い先端(270)を備える層剥離解剖器具(272)の側面図を示す。解剖器具(272)の遠位部分が、角膜上皮における容易な使用を可能にするために、かなり穏やかな曲線(276)を含むことが見られ得る。

20

【0045】

図8は、刃が振動および回転する回転の中心(278)を有する解剖器具の刃(272)を示す。回転の中心(278)はまた、左右(280)に平行移動して、遠位先端の複雑な、回転、平行移動の動作(282)を提供する。

【0046】

図9は、いかなる長手方向の動作も無しに、左右に線形様式(284)で単純に振動する解剖器具の刃(272)を示す。

【0047】

最後に、図10は、8の字の動作で動く振動回転の軸(286)を有する解剖器具の刃(272)を示す。これによって、刃の先端(270)が、左右および(わずかに)刃(272)の長手軸に沿って動作し得る。

30

【0048】

本明細書中に記載される上皮層剥離方法はまた、角膜再作製手順または眼の表面における眼内レンズデバイスの配置を含む手順とともに、使用され得る。詳細には、開示される手順は、上皮ポケットまたは弁を、しばしば付属のヒンジとともに調製するために使用され得る。次いで、適切な眼内レンズが、支質表面に配置され得、上皮弁がレンズ上に交換され得る。本発明とともに使用される適切な1つのこのような眼内レンズは、出願番号PCT/US01/22633(その全体が、本明細書中において参考として援用される)に記載される。

40

【0049】

同様に、角膜再作製手順が実行され得、角膜弁が交換され得る。

【0050】

本発明の構造および生理学的特性、ならびにこの上皮層剥離デバイスの特定のバリエーションに対して特殊な特定の利点が記載された。しかし、本発明を記載するこの様式は、いかなるようにも本発明の範囲を制限すると解釈されるべきではない。

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1】図1Aは、角膜上皮を分離するのに有用な発振性先端部の部分的な平面図である。図1Bは、図1Aのデバイスの部分的な側面図である。図1Cは、図1Aのデバイスの

50

軸方向の断面図である。

【図 2】図 2 A、2 B および 2 C は、種々の発振性先端部 (oscillating tip) の部分的な平面図である。

【図 3】図 3 A、3 B および 3 C は、種々の発振性先端部の部分的な側面図である。

【図 4】図 4 A および 4 B は、剥離器先端部を形成するための 1 つの方法の前後での平面図を示す。

【図 5】図 5 A は、その構成要素の全体的な配置とその動作を示す、手持ち型の機械式上皮剥離器分離器システムの部分的に切取った斜視図である。図 5 B は、刃をモーターに接続するための 1 つの方法の部分的な側面図を示す。

【図 6】図 6 A、6 B および 6 C は、このシステムにおいて使用される、配向プレートの斜視図を示す。

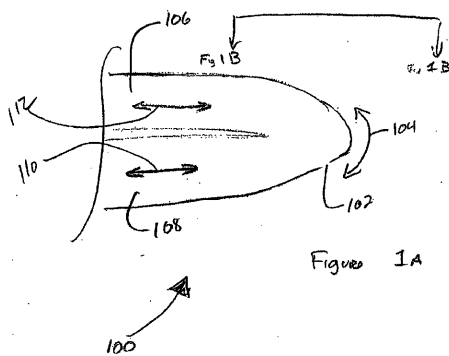
【図 7】図 7 A は、解剖器具の先端部が発振性かつ回転性の動きを有する、解剖器具剥離器の部分的な平面図を示す。図 7 B は、図 7 A に示される剥離器の部分的な側面図を示す。

【図 8】図 8、9 および 10 は、先端部が種々の動きを有する剥離器の平面図を示す。

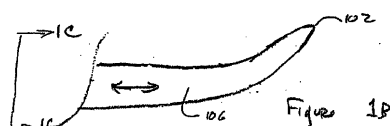
【図 9】図 8、9 および 10 は、先端部が種々の動きを有する剥離器の平面図を示す。

【図 10】図 8、9 および 10 は、先端部が種々の動きを有する剥離器の平面図を示す。

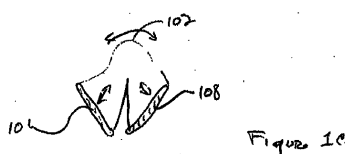
【図 1 A】



【図 1 B】



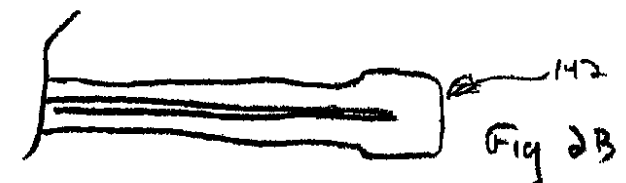
【図 1 C】



【図 2 A】



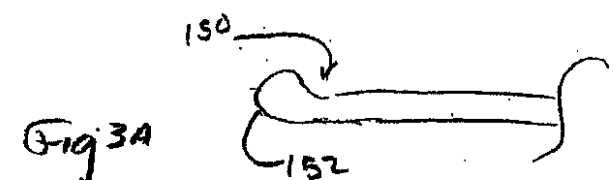
【図 2 B】



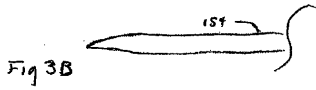
【図 2 C】



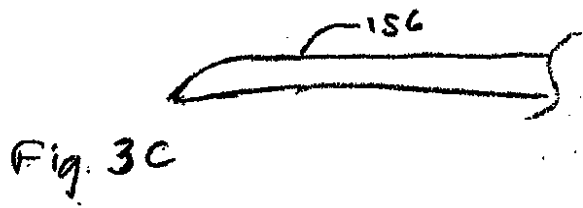
【図 3 A】



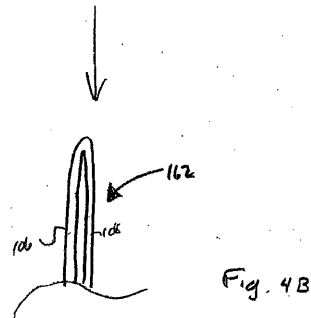
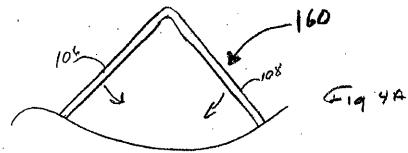
【図 3 B】



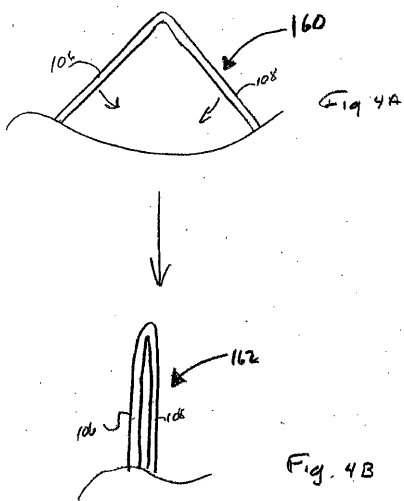
【図 3 C】



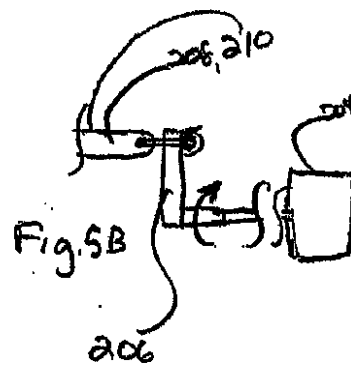
【図 4 A】



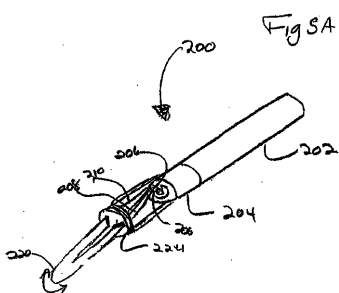
【図 4 B】



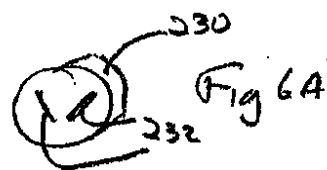
【図 5 B】



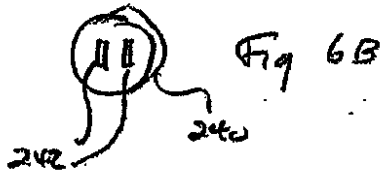
【図 5 A】



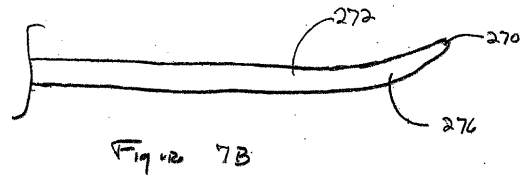
【図 6 A】



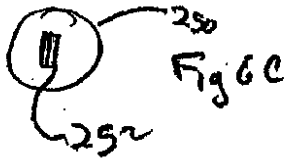
【図 6 B】



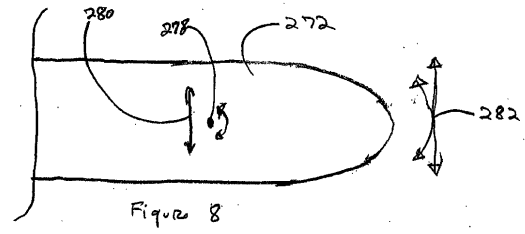
【図 7 B】



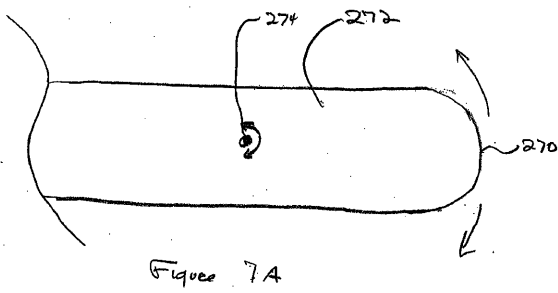
【図 6 C】



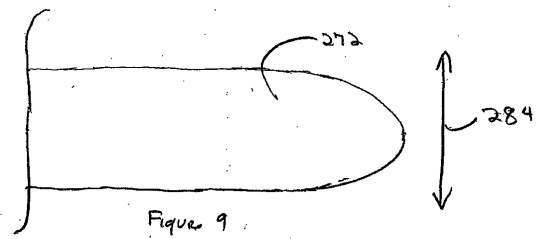
【図 8】



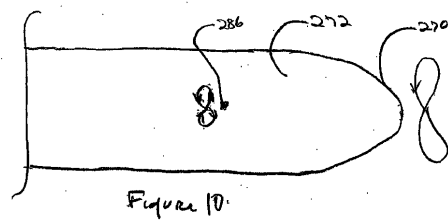
【図 7 A】



【図 9】



【図 10】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/021347

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61F9/013		
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 A61F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/061518 A (PEREZ, EDWARD) 31 July 2003 (2003-07-31) page 1, paragraph 1 page 6, paragraph 24-26 page 17, paragraphs 102,103 page 19, paragraph 113 page 25, paragraph 142	1,9-12
A	-----	2,8
X	EP 0 482 847 A (ALCON SURGICAL, INC.,) 29 April 1992 (1992-04-29) column 3, line 21 - column 4, line 13 column 6, line 4 - column 10, line 18 column 12, lines 1-24 column 13, line 57 - column 14, line 19	1,2, 10-12
A	-----	8,9
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 October 2005		Date of mailing of the international search report 04/11/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kakoullis, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2005/021347

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/018348 A1 (PALLIKARIS IOANNIS ET AL) 23 January 2003 (2003-01-23) page 2, paragraph 41 - page 3, paragraph 46 figure 8	1,9-12
Y	-----	8
X	US 2003/191485 A1 (SHIMMEL JEFFREY T ET AL) 9 October 2003 (2003-10-09) the whole document	1,10-12
Y	-----	8
Y	US 2001/001829 A1 (SUGIMURA MASAHIRO ET AL) 24 May 2001 (2001-05-24) page 1, paragraphs 4,7-10 page 5, paragraph 104 page 6, paragraph 121	1
A	-----	1,2
A	US 6 656 196 B1 (CARRIAZO CESAR C) 2 December 2003 (2003-12-02) column 2, lines 21-31 column 4, lines 8-15 figure 12A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/021347

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 13-44
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/021347

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03061518	A	31-07-2003	CA 2473703 A1 CN 1642499 A EP 1474084 A2 JP 2005515019 T	31-07-2003 20-07-2005 10-11-2004 26-05-2005
EP 0482847	A	29-04-1992	AU 8604391 A CA 2052844 A1	30-04-1992 27-04-1992
US 2003018348	A1	23-01-2003	US 2004167555 A1 US 2003018347 A1	26-08-2004 23-01-2003
US 2003191485	A1	09-10-2003	AU 2003256247 A1 WO 03092544 A2 US 2003191484 A1	17-11-2003 13-11-2003 09-10-2003
US 2001001829	A1	24-05-2001	NONE	
US 6656196	B1	02-12-2003	AU 4235700 A US 6296650 B1	14-11-2000 02-10-2001

フロントページの続き

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

(72)発明者 ペレス, エドワード

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94063, レッドウッド シティ, ビー. ストリート
243

Fターム(参考) 4C097 AA25 BB01 CC06 DD15 SA08