

(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2015-500670

(P2015-500670A)

(43) 公表日 平成27年1月8日 (2015. 1. 8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 9/008 (2006.01)	A 6 1 F 9/00 5 1 0	
	A 6 1 F 9/00 5 0 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

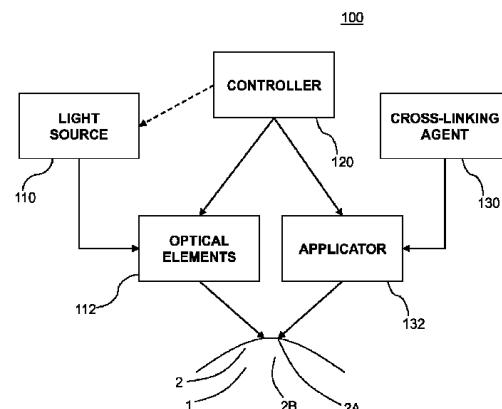
(21) 出願番号	特願2014-534642 (P2014-534642)	(71) 出願人	510017365
(86) (22) 出願日	平成24年10月2日 (2012. 10. 2)		アヴェドロ・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成26年5月29日 (2014. 5. 29)		AVEDRO, INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/058500		アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02
(87) 国際公開番号	W02013/052511		451、ウォルサム、サード・アベニュー
(87) 国際公開日	平成25年4月11日 (2013. 4. 11)		230
(31) 優先権主張番号	61/542, 269	(74) 代理人	110001508
(32) 優先日	平成23年10月2日 (2011. 10. 2)		特許業務法人 津国
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	61/550, 576		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成23年10月24日 (2011. 10. 24)	(74) 代理人	100131808
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 柳橋 泰雄
(31) 優先権主張番号	61/597, 137	(74) 代理人	100119079
(32) 優先日	平成24年2月9日 (2012. 2. 9)		弁理士 伊藤 佐保子
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼治療を適用及びモニタするシステム及び方法

(57) 【要約】

眼で架橋反応を起こさせるシステム及び方法では、フィードバックシステムが、眼に適用された架橋剤の光活性化処理に応じて眼の生物力学的強度をモニタする。フィードバックシステムは、眼へ力を適用する摂動システム、及び、眼への力の効果を決定する評価システムを備える。力の効果は、眼の生物力学的強度の指標を提供する。評価システムは、力によって引き起こされる変形の量又は変形からの回復率を測定することによって、眼への力の効果を決定する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼で架橋反応 (cross-linking activity) を発生させるシステムであり、

前記眼に適用された架橋剤 (cross-linking agent) を光活性化 (photoactivate) するために前記眼に光を向ける光源と、

前記架橋剤の前記光活性化処理 (photoactivation) に応じて、前記眼の生物力学的強度 (biomechanical strength) をモニタするように構成されたフィードバックシステムであって、前記フィードバックシステムが前記眼に力 (force) を適用する摂動 (perturbation) システム及び前記眼への前記力の効果 (effect) を決定する評価 (characterization) システムを備え、前記力の効果が前記眼の前記生物力学的強度の指標 (indicator) を提供するフィードバックシステムと、

を備えるシステム。

【請求項 2】

前記フィードバックシステムからの前記眼の前記生物力学的強度の前記指標を分析し、前記眼の前記生物力学的強度の前記指標に基づいて、前記架橋剤の前記光活性化処理を決定し、

所定パターンに従って前記架橋剤を光活性化するために、前記光源を介して、前記光を前記眼に向ける

ように構成された制御装置を更に備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記評価システムが、前記力によって引き起こされる変形の量又は前記変形からの回復率を測定することによって、前記眼への力の効果を決定するように構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記摂動システムが、眼内圧を前記眼に適用する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記摂動システムが、可聴音圧力波又は超音波圧力波 (acoustic or ultrasonic pressure waves) を前記眼に適用する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記摂動システムが、剪断超音波 (shear supersonic ultrasound) を適用する、請求項 5 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記摂動システムが、前記眼への適用のために構成された変換器 (transducers) を備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記摂動システムが、レーザシステムを備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記評価システムが、位相シフト干渉計を備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記評価システムが、角膜形状測定システムを備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記評価システムが、シャインブルーフ (Schneimflug) システムを備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 12】

前記評価システムが、光干渉断層撮影 (ocular coherence tomography) システムを備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

眼で架橋反応 (cross-linking activity) を発生させる方法であり、

前記眼に適用された架橋剤 (cross-linking agent) を光活性化 (photoactive) するために、光源を介して、前記眼に光を向けるステップと、
前記架橋剤の前記光活性化処理 (photoactivation) に応じて、フィードバック装置を介して、前記眼の生物力学的強度 (biomechanical strength) をモニタするステップであって、前記眼をモニタするステップが前記眼に力 (force) を適用するステップと前記眼への前記力の効果 (effect) を決定するステップとを含み、前記力の前記効果が前記眼の前記生物力学的強度の指標 (indicator) を提供するステップと、

10

を含む方法。

【請求項 14】

前記フィードバックのシステムからの前記眼の前記生物力学的強度の前記指標を分析するステップと、

前記眼の前記生物力学的強度の前記指標に基づいて、前記架橋剤の前記光活性化処理を決定するステップと、

所定パターンに従って前記架橋剤を光活性化するために、前記光源を介して、追加的な光を前記眼に向けるステップと、

を更に含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

20

前記眼への前記力の前記効果を決定するステップが、前記力によって引き起こされる変形の量又は前記変形からの回復率を測定するステップを含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

前記力を適用するステップが、眼内圧を前記眼に適用するステップを含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

前記力を適用するステップが、可聴音圧力波又は超音波圧力波 (acoustic or ultrasonic pressure waves) を前記眼に適用するステップを含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 18】

30

前記力を適用するステップが、剪断超音波 (shear supersonic ultrasound) を適用するステップを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記力を適用するステップが、前記眼への適用のために構成された変換器 (transducers) を作動させるステップを含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 20】

前記力を適用するステップが、レーザを前記眼に適用するステップを含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 21】

前記眼への前記力の前記効果を決定するステップが、位相シフト干渉計によって前記効果を決定するステップを含む、請求項 13 に記載の方法。

40

【請求項 22】

前記眼への前記力の前記効果を決定するステップが、角膜形状測定システムによって前記効果を決定するステップを含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 23】

前記眼への前記力の前記効果を決定するステップが、シャインブルーフ (Schheimpf lug) システムによって前記効果を決定するステップを含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 24】

前記眼への前記力の前記効果を決定するステップが、光干渉断層撮影 (ocular

50

coherence tomography) システムによって前記効果を決定するステップを含む、請求項 13 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2011年10月2日出願の米国特許仮出願番号第61/542,269号、2011年10月24日出願の米国特許仮出願番号第61/550,576号、及び、2012年2月9日出願の米国特許仮出願番号第61/597,137号の優先権を主張し、その出願の内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

分野

本発明は、眼組織を強化及び安定化するシステム及び方法に関する。より詳細には、角膜組織での架橋剤の適用及び活性化処理の間、架橋反応をモニタするシステム及び方法に関する。

【背景技術】

【0003】

従来技術の説明

近視、円錐角膜及び遠視といった、様々な眼の障害は、角膜の異常成形を伴う。レーザー光線による近視手術(LASIK)は、角膜を通過する光が眼底に位置する網膜に適正に焦点を結ぶように角膜を再形成する多くの矯正処置の1つである。LASIK眼手術では、角膜の薄いフラップを切るためにマイクロケラトームと呼ばれる器具が使用される。続いて、角膜の被覆が剥がされ、エキシマレーザで下部の角膜組織が所望の形状まで除去される。所望の形状への角膜の再形成後、角膜フラップが所定の位置に戻され、手術は完了する。

【0004】

角膜を再形成する別の矯正処置としては、角膜熱形成術が、角膜にマイクロ波又は高周波(RF)帯の電気エネルギーを適用する非侵襲性の処置を提供する。詳細には、角膜内のコラーゲン線維が約60で収縮するまで、電気エネルギーが角膜温度を上昇させる。収縮の発現は急速であり、この収縮から生じる応力が、角膜表面を再形成する。したがって、円形又は環状のパターンを含むがこれに限定されない、特定のパターンに従ったエネルギーの適用により、角膜の外観を平坦化し、眼の視力を改善することができる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

近視、円錐角膜及び遠視といった眼障害に対処する際の、LASIK又は角膜熱形成術といった処置の成功は、処置が行われた後の角膜構造の変化の安定性に左右される。

【課題を解決するための手段】

【0006】

概要

本開示の態様による実施形態は、眼組織を強化及び安定化するシステム及び方法を提供する。特に、システム及び方法は、角膜組織での架橋剤の適用及び活性化処理(activation)の間、架橋反応(cross-linking activity)をモニタする。

【0007】

一部の実施形態では、眼で架橋反応を発生させるシステム及び方法は、眼に適用された架橋剤を光活性化するために、眼に光を向ける光源を備える。フィードバックシステムは、架橋剤の光活性化に応じて、眼の生物力学的強度をモニタする。フィードバックシステムは、眼に力(force)を適用する摂動(perturbation)システム及び眼への力の効果(effect)を決定する評価(characterization)

10

20

30

40

50

システムを備え、力の効果が、眼の生物力学的強度の指標を提供する。実施形態は、フィードバックシステムからの眼の生物力学的強度 (biomechanical strength) の指標 (indicator) を分析し、眼の生物力学的強度の指標に基づいて架橋剤 (cross-linking agent) の光活性化処理 (photoactivation) を決定し、そして、所定パターンに従って架橋剤を光活性化するために光源を介して光を眼に向けてように構成された、制御装置を含むことができる。評価システムは、力によって引き起こされる変形の量又は変形からの回復率を測定することによって、眼への力の効果を決定することができる。

【0008】

振動システムは、眼内圧を眼に適用することができる。振動システムは、可聴音圧力波又は超音波圧力波 (acoustic or ultrasonic pressure waves) を眼に適用することができる。振動システムは、剪断超音波 (shear supersonic ultrasound) を眼に適用することができる。振動システムは、眼への適用のために構成された変換器を備えることができる。振動システムは、レーザ光を眼に適用するためのレーザシステムを備えることができる。

【0009】

評価システムは、位相シフト干渉計を備えることができる。評価システムは、角膜形状測定システムを備えることができる。評価システムは、シャインプルフ (Schimpflug) システムを備えることができる。評価システムは、光干渉断層撮影 (ocular coherence tomography) システムを備えることができる。

【0010】

本開示のこれらの及び他の態様は、添付図面と併せて考察した場合に、本開示の実施形態の以下の詳細な説明からより明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】角膜内の角膜コラーゲンの分子架橋を開始するために、架橋剤及び活性化因子を眼の角膜に送達するための例示的な送達システムのブロック図である。

【図2A】架橋剤及び開始要素 (initiate element) を使用して角膜組織内の架橋を活性化するための、本開示の態様に従った例示的な実施形態を示すフローチャートである。

【図2B】リボフラビンを架橋剤として局所的に適用し、紫外線を開始要素として適用する、図2Aと類似したフローチャートである。

【図3】レーザ走査技術を用いて、光を角膜2に送達するための送達システムの例である。

【図4】フィードバックシステムを組み入れた送達システムを示す。

【図5】眼組織の生物力学的強度の指標を測定するために動作するアクティブフィードバックシステムの交互に組み合わせ可能な機構を示す。

【図6A】角膜組織を振動させるために眼内圧を、結果として生じる振動の効果を検出するために位相シフト干渉計デバイスを利用した、図5に全般的に示されるシステムのアクティブフィードバックシステムの一例を示す。

【図6B】角膜組織を振動させるために超音波剪断超音波を、結果として生じる振動の効果を検出するために光学干渉断層撮影システムを利用した、図5に全般的に示されるシステムのアクティブフィードバックシステムの一例を示す。

【図6C】角膜組織を振動させるために変換器構成を、結果として生じる振動の効果を検出するために光学干渉断層撮影システムを利用した、図5に全般的に示されるシステムのアクティブフィードバックシステムの一例を示す。

【図6D】角膜組織を振動させるためにレーザシステムを、結果として生じる振動の効果を検出するために光学干渉断層撮影システムを利用した、図5に全般的に示されるシステムのアクティブフィードバックシステムの一例を示す。

【図7】光学干渉断層撮影による測定用に角膜組織を振動させるために利用される例示的

な変換器構成を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

発明の詳細な説明

図1は、角膜2内の角膜コラーゲンの分子架橋を開始するために、架橋剤130及び活性化因子を眼1の角膜2に送達するための例示的な送達システム100のブロック図を提供する。架橋は、角膜組織を安定化し、その生物力学的強度を改善することができる。送達システム100は、架橋剤130を角膜2に適用するアプリケーション132を備える。送達システム100は、光源110、及び、光を角膜2に方向づける光学素子112を備える。送達システム100は、また、アプリケーション132及び光学素子112に結合された制御装置120を備える。アプリケーション132は、角膜組織内で架橋を生じさせるために有利な角膜2上の特定のパターンに従って、架橋剤130を適用するように適合された装置とすることができる。アプリケーション132は、架橋剤130を、角膜表面2A（例えば、上皮）又は眼1の他の場所に適用することができる。特に、アプリケーション132は、角膜2を通しての中深度領域2Bへの架橋剤の移送又は浸透を容易にするために、角膜表面2Aの剥離又は切れ目に架橋剤130を適用することができる。

10

【0013】

送達システム100の例示的な動作を記載した図2A及び図2Bに関連して以下で説明されるように、架橋剤130は、アプリケーション132を使用して角膜2に適用される。架橋剤130が角膜2に適用されると、光源110（すなわち、開始要素）が架橋剤130を開始し、酸素フリーラジカルを角膜2内に放出するのに十分なエネルギーを架橋剤130に吸収させる。一度放出されると、酸素フリーラジカル（すなわち、一重項酸素）は角膜コラーゲン線維間に共有結合を形成し、それにより、角膜コラーゲン線維を架橋し角膜2の構造を変化させる。例えば、光学素子112を通過して角膜2に送達される光源110による架橋剤130の活性化処理は、角膜2の中深度領域2Bの架橋をもたらし、その結果、角膜2の構造を強化及び硬化させる。

20

【0014】

眼治療処置により初めは角膜2の所望の再形成を実現できるが、所望の再形成を実現した後に角膜2内のコラーゲン原線維が変化し続ける場合、角膜2の再形成の所望の効果が、少なくとも部分的に軽減又は逆転することがあり得る。実際に、処置後の角膜2の更なる変化の結果として合併症が生じる場合がある。例えば、LASIK手術によって生じる角膜2の恒久的な菲薄化及び弱化のために、LASIK後拡張症として知られる合併症が発生し得る。LASIK後拡張症では、角膜2が進行性の急勾配化（膨隆）を起こす。

30

【0015】

本開示の態様は、角膜組織を安定化し、その生物力学的強度を改善するために、角膜コラーゲンの分子架橋を開始するアプローチを提供する。例えば、実施形態は、LASIK手術又は角膜熱形成術といった眼治療処置から生じる所望の角膜構造及び形状を保存するための機器及びアプローチを提供することができる。更に、本開示の態様は、角膜組織の形状、分子架橋及び生物力学的強度をモニタし、角膜コラーゲンの架橋の反復的開始を提供するシステムにフィードバックを提供する機器及びアプローチを提供することができる。本明細書において説明されるように、本明細書で開示される機器及びアプローチは、角膜2の角膜組織を安定化することによって、眼治療処置の後に所望の形状又は構造変化を保存するために使用することができる。本明細書で開示される機器及びアプローチは、また、眼治療処置から離れて、角膜組織の強度又は生物力学的構造の整合性を強化するために使用することができる。

40

【0016】

したがって、本開示の態様は、LASIK手術又は角膜熱形成術といった眼の処置から生じる所望の角膜構造及び形状を保存するための機器及びアプローチを提供する。詳細には、実施形態は、所望の形状変化が実現された後に、角膜組織を安定化しその生物力学的強度及び剛度を改善するために、角膜コラーゲンの分子架橋を開始するアプローチを提供

50

することができる。更に、実施形態は、角膜組織の架橋を誘発するシステムにフィードバックを提供するために、角膜コラーゲンの架橋及びその結果生じる生物力学的強度の変化をモニタする装置及びアプローチを提供することができる。

【0017】

いくつかのアプローチは、例えばLASIK手術又は角膜熱形成術によって構造変化が誘発された角膜2の処置ゾーンで、分子架橋を開始する。しかしながら、この処置ゾーンで直接架橋を開始することは、望ましくない混濁形成をもたらす可能性があることが発見された。したがって、本開示の態様は、また、混濁形成を最小化するように架橋を開始する代替技術を提供する。詳細には、処置ゾーン外側の角膜コラーゲンの選択されたエリアで架橋を開始することによって、角膜2の構造変化を安定化する。この架橋は、処置ゾーン付近の角膜組織を強化し、処置ゾーン内の実際の構造変化を支持及び安定化する。

10

【0018】

図1を参照にすると、光学素子112は、架橋剤130を活性化処理するのに適した角膜2上の特定のパターンへ、光源110により放出された光を方向づけ、焦点を合わせるための、1つ以上の鏡又はレンズを備えることができる。光源110は、紫外線源とすることができ、光学素子112を通して角膜2に方向づけられる光は、架橋剤130の活性化因子とすることができる。光源110は、また、紫外線光子よりも大きな又は小さなエネルギーレベルで、代替的に又は追加的に光子を放出することができる。送達システム100は、また、光学素子112又はアプリケーション132若しくはその両方の動作を制御する制御装置120を備える。光学素子112及びアプリケーション132の動作の側面を制御することにより、制御装置120は、架橋剤130を受け、光源110に曝露される角膜2の領域を制御することができる。架橋剤130及び光源110を受ける角膜2の領域を制御することにより、制御装置120は、角膜コラーゲン原線維の架橋によって強化及び安定化される角膜2の特定の領域を制御することができる。一実施態様では、架橋剤130は、強化を必要とする角膜2の特定の領域に関係なく、眼1に広く適用できるが、光源110は、強化を必要とする角膜2の特定の領域に方向づけられ、その結果、光源110に曝露される角膜2の領域を制御することによって架橋が開始される角膜2の領域を制御することができる。

20

【0019】

中深度領域2Bを含む焦点面といった、角膜2内の特定の焦点面に光源110が放出した光の焦点を合わせるために、光学素子112を使用することができる。更に、特定の実施形態によると、光学素子112は、光源110が放出した光線を分割する1つ以上のビームスプリッタを備えることができ、光源110が放出した光を吸収する1つ以上の放熱板を備えることができる。光学素子112は、光源110が放出する光の波長を部分的に遮断し、架橋剤130を活性化処理するために角膜2に方向づけられる光の特定の波長を有利に選択するための、フィルタを更に備えることができる。例えば、光源110の電源スイッチを切り替えることによって光源110を制御するように、制御装置120を適合することも可能である。

30

【0020】

一実施態様では、制御装置120は、ハードウェア及び/又はソフトウェア要素を備えることができ、コンピュータとすることができる。制御装置120は、プロセッサ、記憶装置、マイクロコントローラ、デジタル論理要素、コンピュータプロセッサ上で動作するソフトウェア、又は、任意のその組み合わせを備えることができる。図1に示される送達システム100の代替的实施態様では、制御装置120を、2つ以上の別々の制御装置又はプロセッサと置き換えることができる。例えば、アプリケーション132の動作を制御し、それにより、角膜2への架橋剤130の適用の正確な速度及び位置を制御するために、1つの制御装置を使用することができる。光学素子112の動作を制御し、それにより、波長、帯域幅、強度、力、位置、浸透の深さ、及び、治療時間の任意の組み合わせを制御して光源110（すなわち、開始要素）の角膜2への送達を正確に制御するために、別の制御装置を使用することができる。更に、制御装置120の機能を、部分的又は全体的に手

40

50

動操作と置き換えることができる。例えば、制御装置 120 の支援なしで、架橋剤 130 を角膜 2 に送達するために、アプリケーション 132 を手動で操作することができる。更に、制御装置 120 は、送達システム 100 のオペレータによってリアルタイムで動的に提供される入力に従って、アプリケーション 132 及び光学素子 112 を操作することができ、又は、予めプログラムされたシーケンス又はルーチンに従って、動作することができる。

【0021】

図 2A を参照にすると、本開示の態様に従った例示的な実施形態 200A が図示される。具体的には、ステップ 210 で、角膜組織が、架橋剤 130 で処置される。ステップ 210 を、例えば、角膜の構造変化を発生させ、所望の形状変化をもたらすために処置が加えられた後に行うことができる。代替として、ステップ 210 を、例えば、角膜組織に安定化又は強化が必要であると決定された後に行うことができる。架橋剤 130 は、その後、ステップ 220 で開始要素 222 によって活性化される。例示的な構成では、開始要素 222 を図 1 に示される光源 110 とすることができる。架橋剤 130 の活性化処理を、例えば、マイクロ波又は光の適用によって熱的に開始させることができる。

【0022】

図 2B の例示的な実施形態 200B が更に示すように、ステップ 210 で、架橋剤 214 としてリボフラビンを角膜組織へ局所的に適用することができる。図 2B で同様に示されるように、リボフラビンで処置された角膜エリアで架橋を開始させるために、ステップ 220 で開始要素 224 として紫外 (UV) 線を適用することができる。具体的には、角膜組織における反応性酸素ラジカルの放出を、適用されたリボフラビンに引き起こさせることにより、紫外線は架橋反応を開始させる。詳細には、リボフラビンが、角膜組織内で架橋を生じさせる一重項酸素に O_2 を変換するための、増感剤の役割を果たす。

【0023】

一アプローチによると、リボフラビンを角膜表面に局所的に適用することができ、経上皮送達によってリボフラビンを角膜支質に適用させることができる。一般に、架橋剤の適用として、より強くそしてより安定な構造が望まれる角膜組織の中深度領域にリボフラビンが十分に導入される。

【0024】

開始要素が紫外線である場合には、架橋を活性化するために、角膜 2 の角膜表面 2A (例えば、上皮) に紫外線を広く適用することができる。しかしながら、安定化を必要とする角膜 2 の領域が、角膜表面 2A から角膜支質の中深度領域 2B まで広がる場合があり得る。角膜表面 2A に紫外線を全般的に適用したのでは、角膜の中深度領域で必要な架橋を活性化するために紫外線が十分に浸透できない場合がある。したがって、本発明の態様に従った実施形態は、より強くより安定した角膜構造が必要な中深度領域 2B に、正確かつ精密に紫外線を送達する送達システムを提供する。詳細には、処置により、中深度領域 2B での角膜構造の所望の変化を発生させることができる。

【0025】

図 3 は、レーザ走査技術を用いて光を角膜 2 に送達するレーザ走査機器 300 として適合された例示的な送達システムを提供する。レーザ走査機器 300 は、対物レンズ 346 を通してレーザビームを角膜 2 内の小さな焦点体積に送達する光源 110 を有する。レーザ走査機器 300 は、また、反射鏡アレイ 344 を使用して角膜 2 に送達される光の強度プロファイルを制御するための、そして、対物レンズ 346 の焦点面を制御するための、制御装置 120 を備える。光源 110 を、UV レーザを放出する紫外 (UV) 線源とすることができる。光線 341 は、光源 110 (例えば、UV レーザ) から放出され、反射鏡アレイ 344 へと移る。反射鏡アレイ 344 内で、光源 110 からの光線 341 は、アレイ状に適合された複数の鏡上で走査される。例えば、各鏡に次々と向かう光線 341 を方向づけるために、1 つ以上の調節可能な鏡を使用して、反射鏡アレイ 344 の鏡上で光線 341 を走査することができる。光線 341 を、各鏡上で 1 つずつ走査することができる。あるいは、光線 341 を、例えば、ビームスプリッタを使用して 1 つ以上の追加的な光線に分割することができ、続いて、結果として生じる複数の光線を反射鏡アレイ 344 の

10

20

30

40

50

複数の鏡上で同時に走査することができる。

【 0 0 2 6 】

光線 3 4 1 を反射鏡アレイ 3 4 4 の鏡上で迅速に走査することにより、反射鏡アレイ 3 4 4 は、2 次元の強度パターンを有する光パターン 3 4 5 を出力する。光パターン 3 4 5 の 2 次元の強度パターンは、例えば、光線 3 4 1 が反射鏡アレイ 3 4 4 の各鏡上で走査される時間に応じて、反射鏡アレイ 3 4 4 で発生する。詳細には、光パターン 3 4 5 を、反射鏡アレイ 3 4 4 の 1 つの鏡によって各画素が表される画素化された強度パターンと考えることができ、光パターン 3 4 5 の各画素の光の強度は、各画素に対応する反射鏡アレイ 3 4 4 の鏡上で光線 3 4 1 が走査する時間に比例する。光パターン 3 4 5 を発生させるために光線 3 4 1 が反射鏡アレイ 3 4 4 の各鏡上で次々と走査する一実施態様では、任意の特定の時点での光パターン 3 4 5 の出力が画素化された光パターン 3 4 5 の 1 つだけの画素の光を構成できるので、光パターン 3 4 5 は時間平均化された光パターンであると適正に考えられる。一実施態様では、送達システム 3 0 0 のレーザ走査技術は、Digital Light Processing (商標) (DLP (登録商標)) 表示技術で用いられる技術と類似する。

10

【 0 0 2 7 】

反射鏡アレイ 3 4 4 は、鏡位置決めモータ 3 4 7 によって制御される小さな振動鏡のアレイを備えることができる。鏡位置決めモータ 3 4 7 は、反射鏡アレイ 3 4 4 の鏡が、光源 3 4 0 からの光線 3 4 1 を角膜 2 に向かって交互に反射するように回転させる、サーボモータであり得る。制御装置 1 2 0 は、鏡位置決めモータ 3 4 7 を使用して、反射鏡アレイ 3 4 4 で発生する光パターン 3 4 5 を制御することができる。更に、制御装置 1 2 0 は、角膜表面 2 A に対して対物レンズ 3 4 6 の焦点深度の位置を制御することによって、光パターン 3 4 5 の焦点を合わせる角膜 2 内の深さを制御することができる。制御装置は、反射鏡アレイ 3 4 4 から放射される光パターン 3 4 5 の焦点面 6 を調節するために対物レンズ 3 4 6 を上昇及び / 又は下降させる対物レンズ位置決めモータ 3 4 8 を利用することができる。対物レンズモータ 3 4 8 を使用して光パターン 3 4 5 の焦点面 6 を調節し、鏡位置決めモータ 3 4 7 を使用して光パターン 3 4 5 の 2 次元の強度プロファイルを制御することによって、制御装置 1 2 0 は、3 次元での角膜 2 への光源 1 1 0 の送達を制御するように適合される。3 次元のパターンは、角膜表面 2 A から角膜支質内の中深度領域 2 B に広がる、(焦点面 6 に平行な) 連続面上の選択された領域 5 に紫外線を送達することによって発生する。選択された領域 5 に導入された架橋剤 1 3 0 は、先に記載したように活性化処理される。

20

30

【 0 0 2 8 】

角膜 2 内の特定の深さの、面 6 の選択された領域 5 上へ走査することにより、制御装置 1 2 0 は、3 次元のプロファイルに従って角膜 2 内の架橋剤 1 3 0 の活性化処理を制御することができる。詳細には、制御装置 1 2 0 は、レーザ走査機器 3 0 0 のレーザ走査技術を利用して、角膜 2 内の 3 次元のパターンで架橋を活性化することによって角膜組織を強化及び硬化することができる。一実施態様では、反射鏡アレイ 3 4 4 から放出される光パターン 3 4 5 の焦点を正確に合わせるために、対物レンズ 3 4 6 を、鏡及び / 又はレンズからなる光学縦列と置き換えることができる。加えて、対物レンズモータ 3 4 8 を、対物レンズ 3 4 6 に対して眼 1 の位置を調節するための、空間に固定することのできる、電動機器と置き換えることができる。例えば、対物レンズ 3 4 6 に対して眼 1 の位置を調節するために、細かいモータステップ調節を行い、眼の処置中に患者を保持するように適合された、椅子又はリフトを利用することができる。

40

【 0 0 2 9 】

有利には、角膜 2 の角膜表面 2 A を越えて、例えば、構造変化が眼治療処置によって発生した場所などの、より強くそしてより安定した角膜構造が望まれる深さで、レーザ走査技術の使用により、架橋を活性化させることができる。言い換えると、開始要素 (すなわち、光源 1 1 0) は、選択された 3 次元のパターンに従って精密に適用され、その適用は、角膜 2 の角膜表面 2 A の 2 次元のエリアに限定されない。本明細書において説明される実施形態は、例えば、角膜熱形成術アプリケーションによって定められる環状パターンに従っ

50

て角膜の架橋を開始することができるが、他の実施形態での開始パターンは特定の形状に限定されない。実際、非環状パターンでエネルギーを角膜に適用することができ、そして、結果として生じる角膜構造の非環状変化に対応する角膜のエリアで架橋を開始させることもできる。エネルギーを角膜に適用し得る非環状形状の例は、2008年5月1日出願の米国特許出願番号第12/113,672号に記載されており、その内容の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0030】

一部の実施形態は、例えば紫外線といった、開始光の適用を空間的及び時間的に調節するために、デジタルマイクロミラーデバイス(DMD)技術を用い得る。DMD技術を使用して、制御された光源は、(DMD)として知られる、半導体チップ上のマトリクスに置かれた微視的に小さな鏡によって生成される精密な空間パターンの開始光を発射する。各鏡は、発射光のパターンの1つ以上の画素を表す。光が発射される力及び継続時間は、他の文献に記載されるように決定される。

10

【0031】

実施形態は、また、多光子励起顕微鏡法の態様を用いることができる。詳細には、特定の波長の単一の光子が角膜2に送達されるのではなく、送達システム(例えば、図1の100)によって、組み合わせて架橋を開始するより長い波長、すなわち、より低いエネルギーの複数の光子が送達される。有利には、長い波長は短い波長よりも低い度合で角膜2内で散乱し、そのため、長い波長の光を短い波長の光よりも効率的に角膜2に浸透させることができる。例えば、一部の実施形態では、各光子が、酸素ラジカルを放出する架橋剤130の分子を励起するために必要なエネルギーの約半分を持つ場合、2つの光子が利用され得る。架橋剤分子が両方の光子を同時に吸収する時に、角膜組織に反応性酸素ラジカルを放出するのに十分なエネルギーを吸収する。実施形態では、架橋剤分子が反応性酸素ラジカルを放出するために、例えば3、4又は5個の光子を同時に吸収しなければならないように、より低いエネルギーの光子も利用し得る。複数の光子をほぼ同時に吸収する可能性は低いため、高流束の励起光子が必要とされ、フェムト秒レーザによって高流束が送達され得る。架橋剤分子の活性化処理のために複数の光子が吸収されるので、活性化の可能性は強度とともに増加する。したがって、光源110からの光の送達がより拡散している場合と比較して、しっかりと焦点が合わせられている場合に、より多くの活性化が発生する。光源110は、レーザビームを角膜2に送達することができる。事実上、架橋剤330の活性化処理は、光源310が高流束で角膜2に送達される小さな焦点体積に制限される。この局在化は、有利には、角膜2内の架橋が活性化される場所のより正確な制御を可能にする。

20

30

【0032】

図1を再び参照にすると、多光子励起顕微鏡法を用いる実施形態は、また、光源110によって角膜2に同時に適用される複数の光線を任意に用いることができる。例えば、第1及び第2の光線を、それぞれ、光学素子112から角膜2の重複領域へ方向づけることができる。2つの光線の交差領域を、架橋が生じることが望ましい角膜2中の体積とすることができる。光源310から放出された光線を分割し、結果として生じる複数の光線を角膜2の重複領域に方向づける光学素子112の態様を使用して、複数の光線を角膜2に送達することができる。更に、多光子励起顕微鏡法を用いる実施形態は、結果として生じる複数の光線が、架橋が生じることが望ましい角膜2の体積中で重複又は交差するように、それぞれが角膜2に方向づけられた光線を放出する複数の光源を用いることができる。交差領域を、例えば、角膜2の中深度領域2Bとすることができ、角膜表面2Aより下とすることができる。多光子顕微鏡法を実現するために重複光線を用いる本開示の態様は、角膜2内の3次元プロファイルに従って架橋剤130の活性化処理を制御するための追加的アプローチを提供することができる。

40

【0033】

望ましい架橋を達成するのに必要な時間を短縮するために、本発明の態様、例えば架橋剤の送達及び活性化処理のためにパラメータの調節、を用いることができる。例示的な実

50

施態様では、時間を数分から数秒へ短縮させることができる。いくつかの構成は、 5 J/cm^2 の流束量で開始要素（すなわち、光源 1 1 0）を適用することができるが、本開示の態様は、所望の架橋を実現するのに必要な時間を短縮させるために、より大きな量の開始要素（例えば、 5 J/cm^2 の倍数）を適用させることができる。下記的高速ビデオ眼追跡システムなど、図 4 に示すようなフィードバックシステム 4 0 0 と組み合わせて（図 3 に提供された送達システム 3 0 0 などの）レーザ走査技術を使用する場合に、高度に加速された架橋が特に可能となる。

【 0 0 3 4 】

処置時間を減少させ、角膜 2 内により強い架橋を有利に発生させるために、開始要素（例えば、図 1 に示される光源 1 1 0）を、 30 mW と 1 W の間の電力で適用させることができる。角膜 2 に吸収されるエネルギーの総量は、有効量として説明することができ、これは角膜表面 2 A の領域を通過して吸収されるエネルギー量である。例えば、角膜 2 の領域に対する有効量は、例えば、 5 J/cm^2 、又は、 20 J/cm^2 若しくは 30 J/cm^2 の高さにもなり得る。実際に説明されたエネルギー流束を送達する有効量を、エネルギーの単回適用、又は、エネルギーの反復適用によって送達することができる。角膜 2 の領域に有効量を送達するためにエネルギーの反復適用が用いられる例示的な実施態様では、エネルギーの後の各適用は、同一、又は、フィードバックシステム 4 0 0 によって提供される情報に応じて異なるものとして行うことができる。

【 0 0 3 5 】

架橋を活性化することによる角膜 2 の処置は、角膜支質に構造変化をもたらす。一般的に、角膜の光学機械特性はストレス下で変化する。このような変化としては、コラーゲン原線維の波形の平坦化、個々の層板のずれ並びに回転、及び、凝集分子の高次構造のより小さな単位への破壊が挙げられる。このような場合、架橋剤 1 3 0 の適用は、より強くより安定な構造が望まれる角膜組織の中深度領域 2 B に十分な量の架橋剤を導入する。眼治療処置を受けた角膜組織及び / 又は処置された組織周辺のエリアに、架橋剤 1 3 0 を、直接適用することができる。

【 0 0 3 6 】

架橋剤の適用及び活性化処理の安全性及び有効性を向上させるために、本開示の態様は、図 4 に示されるフィードバックシステム 4 0 0 によって、コラーゲン原線維の変化をリアルタイムでモニタする技術を提供する。適切な量の架橋剤 1 3 0 が処置中に適用されたかどうかを確認するために、及び / 又は、架橋剤 1 3 0 が開始要素（例えば、光源 1 1 0）によって十分に活性化処理されたかどうかを決定するために、これらの技術を用いることができる。量に関する一般的な研究も、これらのモニタリング技術を適用することができる。

【 0 0 3 7 】

更に、フィードバックシステム 4 0 0 によるリアルタイムのモニタリングを、開始要素（例えば、光源 1 1 0）の更なる適用によって追加的な架橋がいつ生じなくなるかを特定するために、用いることができる。開始要素が紫外線である場合には、開始要素の適用の終点を決定することにより、紫外線への不必要な曝露から角膜組織が保護される。したがって、架橋処置の安全性が向上する。フィードバックシステム 4 0 0 のリアルタイムのモニタリングにより、追加的な架橋が生じていないと決定される場合に、架橋送達システムの制御装置 1 2 0 は、紫外線の更なる適用を自動的に停止することができる。

【 0 0 3 8 】

図 4 は、フィードバックシステム 4 0 0 を組み入れた送達システムを示す。フィードバックシステム 4 0 0 は、眼 1 からの測定値 4 0 2 を収集し、フィードバック情報 4 0 4 を制御装置 1 2 0 に伝えるように適合される。測定値 4 0 2 は、角膜組織の強化及び安定化の進行を表すことができる。測定値 4 0 2 は、また、眼 1 の位置に関する位置情報（「標的情報」）を提供することができ、角膜 2、特に安定化を必要とする角膜組織の領域の動きを検出することができる。フィードバック情報 4 0 4 は、測定値 4 0 2 に基づき、制御装置 1 2 0 に入力を提供する。制御装置 1 2 0 は、次に、開始要素、例えば、光源 1 1 0

、の適用をどのように調節するのか決定するためにフィードバック情報 404 を分析し、それに応じて指令信号 406 を光源 110 に送出する。更に、図 1 に示される送達システム 100 は、フィードバックシステム 400 を組み入れるように適合でき、フィードバックシステム 400 から受け取ったフィードバック情報 404 に基づいて、角膜 2 内の架橋剤 130 の活性化を制御するために、光学素子 112、アプリケーション 132 又は光源 110 の任意の組み合わせを調節することができる。

【0039】

図 5 は、眼組織の生物力学的強度の指標を測定するために動作するアクティブフィードバックシステム 500 の交互に組み合わせ可能な機構を示す。実施態様では、制御装置 120 は、眼 1 を外乱するために摂動源 510 を動作するように構成され、同時に、摂動指標評価システム 520 を介して眼への摂動の効果を観察する。本明細書で更に説明されるように、摂動源 510 及び摂動指標評価システム 520 をどちらも様々な技術により実施することができる。しかしながら、一般に、摂動システム 510 は、一時的に角膜 2 を変形させる角膜 2 上への若干の物理的力（すなわち、摂動）を導入する。そして、評価システム 520 を使用して、例えば、角膜 2 の変形の量及び / 又は回復率を測定することにより、摂動の効果が特徴づけられる。一部の実施態様では、角膜強度の三次元モデル（「マッピング」）を作成できるような、角膜 2 を横切り、そして、角膜 2 の深さに渡る、十分な分解能の摂動の指標を、評価システム 520 が提供する。

【0040】

また、一般に、制御装置 120 は、指令信号 502 を摂動源 510 に送信し、角膜 2 に標準化された摂動を提供するように摂動源 510 に指示する。続いて、角膜 2 を歪め、変形し、又は、外乱するように、物理的効果 504 が、摂動源 510 によって角膜 2 に与えられる。続いて、摂動の指標値 506 を、評価システム 520 が受け、次に、指標 508 に基づくデータ信号 508 が、追加的な処理のために、制御装置 120 へと戻される。

【0041】

図 5 に示されるように、時変眼内圧 512 として、摂動源 510 を実施することができる。時変眼内圧 512 として摂動源 510 を実施する特定の例では、指令信号 502 が摂動源 510 に送信されないことに特に留意すべきである。時変眼内圧 512 は、心拍サイクルの間に、眼 1 の後部が経験する圧力を変更することによって、角膜 2 を摂動させる。（例えば、眼 1 の最小背圧から眼 1 の最大背圧への）眼内圧の変化は、異なる個人間で通常標準化されないが、圧力の変化は、それぞれの個人に比較的安定した物理的効果 504 を提供することができる。したがって、架橋の開始前後の、特定の個人の心拍サイクル間の歪みの量の比較は、個人の角膜生物力学的強度の有用な指標値 506 を提供することができる。

【0042】

また、摂動源 510 を、例えば、標準的な力 504 を角膜表面 2A に適用するように設計された接触する物体からの、又は、角膜 2 上に標準的な力 504 を発生させる制御可能な空気の流れからの、外圧 514 の源とすることができる。また、角膜組織 2 に向けられる圧力波として、摂動源 510 を実施することができる。圧力波を、例えば、角膜組織 2 に一般に適用可能な、又は、特定の領域で焦点に結ぶことが可能な、音波及び / 又は超音波圧力波 504 とすることができる。追加的に又は代替的に、角膜 2 を通過する剪断方向に伝搬する超音波 518 として、摂動源 510 を実施することができる。例えば、超音波剪断イメージング（「SSI」）システムで利用されるシステムによって、剪断超音波を発生させることができる。角膜 2 を摂動させる物理的力 504 を提供するための、剪断超音波の発生に有用な SSI システムの例示的な実施態様は、例えば、M. Tanter et al., High-Resolution Quantitative Imaging of Cornea Elasticity Using Supersonic Shear Imaging, IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 28, no. 12, Dec. 2009, pp. 1881-1893 に説明され、その内容の全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0043】

また、評価システム 520 を、様々な異なる技術によって実施することができる。例え

10

20

30

40

50

ば、評価システム 520 を、位相シフト干渉計 522 として実施することができる。位相シフト干渉計 522 は、互いに干渉する偏光コヒーレント光線を利用し、結果として生じる干渉パターンが、画像捕捉システム（「カメラ」）で捕えられる。一方の光線が、角膜表面 2A から反射し、他方の、干渉光線が参照面から反射することで、干渉パターンが、参照面と角膜表面 2A 間の面の相違の指標を提供する。したがって、撮動 504 の適用後及び / 又は適用と同時の角膜表面 2A の高速測定 506 は、撮動 504 に対する角膜組織 2 の生物力学的反応の指標を提供する。角膜表面を動的に特徴づけるための、位相シフト干渉計システムの例は、譲受人が共通である 2011 年 3 月 18 日出願の米国特許出願第 13/051,699 号に提供され、その内容の全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0044】

更に、評価システム 520 を、波面検出システムなどの、角膜形状測定システム 524 として実施することができる。位相シフト干渉計 522 と同様に、形状測定システム 524 は、撮動 504 から生じる角膜 2 の運動の量の特徴づけるために角膜表面 2A 形状を動的に監視することにより、角膜 2 の生物力学的強度を特徴づけることができる。

【0045】

また、評価システム 520 を、眼の一連の断面画像 1 を獲得するように構成された、シャインブルーフシステム 526 として実施することができる。シャインブルーフシステム 526 は、角膜組織 2 の照射のための光のスリットを利用する。物体面、レンズ面及び像面が互いに平行ではないが、共通の直線で交差するという点で、シャインブルーフイメージングは従来の技術とは異なる。シャインブルーフ幾何学的配置の大きな利点は、大きな焦点深度が実現されることである。シャインブルーフの原理は、角膜 2 の前面から水晶体の後面まで、眼 1 の前区すべての光学切片を獲得するために、眼科学で適用されている。このタイプの画像化は、前部及び後部角膜形状、前房深度並びに水晶体の前部及び後部の形状の検査を可能にする。いくつかの市販の眼科用シャインブルーフシステムが、今日利用可能である。これらのシステムとしては、Oculus 製の Pentacam corneal topography system (<http://www.pentacam.com/sites/messprinzip.php>)、並びに、Ziemer Group 製の GALILEI 及び GALILEI G2 corneal topography systems (<http://www.ziemergroup.com/products/g2-main.html>) が挙げられる。

【0046】

また、評価システム 520 を、光干渉断層撮影 (ocular coherence tomography) システム 528 (「OCT」) として実施することができる。OCT システム 528 は、通常、白色光又は近赤外光の低コヒーレンス干渉法を一般に利用する。OCT システム 528 での長いコヒーレンス長を有するコヒーレント干渉法技術 (例えば、レーザ光源を利用するコヒーレント干渉法技術) と比べて、広帯域光源 (例えば、広範囲の周波数の光を放出することができる源) の使用により、干渉は、マイクロメートルの間隔に短縮される。OCT システムの光は、角膜 2 に向けられる試料ビーム及び参照面に向けられる参照ビームの、2 つのビームに分割される。角膜及び参照面からの反射光の組み合わせは干渉し、干渉パターンをもたらす。2 つのビームからの光がコヒーレンス長の範囲内の光路長を移動する場合にだけ、強めあう干渉が一般に発生する。参照面 (例えば、参照鏡) を走査することにより、角膜の反射率プロファイル、角膜組織 2 の異なる深さで獲得することができる。通常、多くの光量を反射する角膜 2 の領域は、反射しない領域より大きな干渉を発生させる。短いコヒーレンス長の範囲外のどんな光も、干渉はしない。したがって、参照面を調節することによって、OCT システム 528 を角膜 2 の特定の深さに調整することができる。このような反射率プロファイル (「干渉パターン」) は、A スキャンと呼ばれる。断面断層撮影 (B スキャン) を作成するために、これらの軸深さ走査 (A スキャン) を、横方向に組み合わせることができる。したがって、OCT システム 528 は、角膜組織 2 の高分解能 (マイクロメートルスケール) 三次元 (ミリメートル深さの) プロファイルを提供する。

【0047】

異なった時間間隔で角膜 2 の様々な深さを走査する時間領域 OCT として、OCT シス

10

20

30

40

50

テム 5 2 8 が上で説明されるが、これは例示的な目的のみのためである。OCTシステム 5 2 8 を、周波数領域 OCT、スペクトル領域 OCT、フーリエ領域 OCT、時間符号化周波数領域 OCT 及び波長掃引 OCT を含む数多くの利用可能な OCT システムの 1 つとして実施できることに特に留意すべきである。一般に、角膜組織 2 の異なる深さに対応する戻し信号からの寄与を特定するために受信データにフーリエ変換を実行することによって、周波数領域 OCT システムは動作する。参照アームの位置が調節されないので、周波数領域 OCT は、通常、時間領域 OCT と比較してより少ない時間で眼 1 の完全な三次元モデルを作り出すことが可能である。CCD 検出器アレイの異なる領域を介して戻し信号の異なる波長を明確に検出するために、例えば、CCD 検出器アレイの前に位置する回折格子を利用する空間的に符号化された検出器で周波数領域 OCT システムを実施することができ、適時に変化する特性周波数を有した参照光源によって、時間符号化周波数領域 OCT は実施される。つまり、時間符号化周波数領域 OCT では、光の様々な波長によって角膜 2 が調べられ、そのため、戻し信号は角膜組織 2 の様々な深さに対応する。

【0048】

OCT システム 5 2 8 の様々な実施態様は、走査深さ、距離分解能、測定スピード及び信号対ノイズ比の形で異なるパフォーマンス基準を供する。これらのパフォーマンス基準が、設計者のシステムの選択に影響を与えることになる。例えば、周波数領域 OCT システムは、強化された測定スピードを供し、(参照面の位置などの) OCT システム 5 2 8 の物理的特徴を修正せずに角膜 2 の完全な三次元モデルを作り出すことができるので、OCT システム 5 2 8 を周波数領域 OCT システムとして実施することが望ましい場合がある。しかしながら、多様な OCT システムのそれぞれが、角膜 2 の三次元プロファイルを作り出すために動作可能である。

【0049】

OCT システム 5 2 8 を使用して角膜 2 の三次元プロファイルを動的に収集することによって、摂動 5 0 4 の効果を高分解能で正確に特徴づけることができる。例えば、角膜組織は、複数の結合したマイクロメートルスケールの体積領域で特徴づけられ、眼 1 に作用する摂動 5 0 4 の結果として、基準出発位置から最大変位位置へのそれぞれの体積領域の変位を測定することができる。したがって、角膜 2 のそれぞれのセグメントの変位の量は、マイクロメートルスケールで角膜組織 2 の生物力学的強度の指標を提供することができる。OCT システムの一例としては、Stratus OCT (商標) (Carl Zeiss Meditec 社) が挙げられる。

【0050】

更に、Michael Sullivan-Mee, The Role of Ocular Biomechanics In Glaucoma Management, Review of Optometry, Oct. 15, 2008, pp. 49-54 に説明されるように、Reichert 社から入手可能な、光学的圧力の変化に応じて角膜ヒステリシスを測定する Ocular Response Analyzer として、評価システム 5 2 0 を実施することができ、この文献の内容全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0051】

開示された様々な摂動源 5 1 0 (例えば、眼内圧 5 1 2、外圧源 (単数又は複数) 5 1 4、圧力波 5 1 6 及び / 又は剪断超音波 5 1 8) の任意の組み合わせを、開示された様々な評価システム 5 2 0 (例えば、位相シフト干渉計 5 2 2、角膜形状システム 5 2 4、シャインプルーフシステム 5 2 6 及び / 又は光干渉断層撮影システム 5 2 8) の任意の組み合わせと組み合わせることができる点に特に留意すべきである。更に、本開示は、本明細書に開示される摂動源 5 1 0 の特定の例 (5 1 2、5 1 4、5 1 6、5 1 8、5 1 9) に限定されず、また、本開示は、本明細書に開示される評価システム 5 2 0 の特定の例 (5 2 2、5 2 4、5 2 6、5 2 8) に限定されない。

【0052】

図 6 A は、図 5 に全般的に示されるシステム 5 0 0 の、アクティブフィードバックシステム 6 0 0 A を示す。システム 6 0 0 A は、角膜組織 2 を摂動させるために眼内圧 5 1 2 を、結果として生じる摂動の効果を検出するために位相シフト干渉計 5 2 2 デバイ

10

20

30

40

50

スを利用する。フィードバックシステム 600A は、有利には、眼 1 を振動させるために適用される外力 504 のための人工的な手段に依存しない。眼 1 は、眼内圧 512 の変動力のみによって振動する。更に、位相シフト干渉計が、単一の心拍サイクルの間に角膜表面 2A の多くの形状プロファイルを捕捉するために、高速で動作する。

【0053】

図 6B は、図 5 に全般的に示されるシステム 500 の、アクティブフィードバックシステムの別の例 600B を示す。システム 600B は、角膜組織 2 を振動させるために（例えば、SSI システムによって発生する）超音波剪断超音波 518 を、結果として生じる振動の効果を検出するために光学干渉断層撮影システム 528 を利用する。SSI システム 518 からの振動 504 が、およそ 1 ミクロン程度の角膜組織 2 の定型的な変位を発生させ、角膜 2 の変位 506 をモニタする OCT システム 528 が、およそ 1 マイクロメートル程度の角膜組織 2 の構造の特徴を分解できるように有利には構成されることに特に留意すべきである。SSI 518 及び OCT 528 システム両方の高分解能（マイクロメートルスケール）は、角膜生物力学特性の高分解能評価を同様に可能にする。更に、角膜表面 2A 下の深さでの角膜 2 の生物力学的特性の指標を提供するために、OCT システム 528 は、数ミリメートル程度の貫入深さを供する。

10

【0054】

図 6C は、図 5 に全般的に示されるシステム 500 の、アクティブフィードバックシステムの更に別の例 600C を示す。システム 600C は、角膜組織 2 を振動させるために変換器（transducers）530 構成を、結果として生じる振動の効果を検出するために光学干渉断層撮影システム 528 を利用する。図 7 は、角膜組織 2 の縁に沿って配置される複数の超音波変換器 530A - N の例示的な構成を示す。所望の振動を得るために、角膜組織 2 の周りの任意の位置（単数又は複数）に任意の数の変換器 530 を利用できることが理解される。例えば、コンタクトレンズに似ており、超音波信号を変換器に眼 1 へと送達させるデバイスに、変換器 530 を組み立ててもよい。このようなマイクロ変換器システムは、例えば、Sensimed AG（ローザンヌ、スイス）によって提供される。制御装置 120 は、角膜組織 2 を振動させる信号をもたらしように、変換器 530 を作動させる。図 7 に示されるように、変換器 530A - N は、超音波信号によるうなり周波数をもたらし配列で作動する。うなり周波数は角膜組織 2 の定在波を次々にもたらし、上記の実施形態と同様の方法で、角膜組織 2 を、OCT システム 528 により測定することができる。

20

30

【0055】

図 6D は、図 5 に全般的に示されるシステム 500 の、アクティブフィードバックシステムの更に別の例 600D を示す。システム 600C は、角膜組織 2 を振動させるためにレーザシステム 519 を、そして、本明細書において説明されるような、評価システム 520 を利用する。衝撃波又は同様の組織の変形を引き起こす程度に高速な方法で、角膜組織 2 に十分に吸収させることが可能な任意のレーザを、振動力を適用するためにレーザシステム 519 は含むことができる。例示的な実施形態では、レーザシステム 519 は、エキシマレーザ、エルビウムヤグレーザ又はフェムト秒レーザを利用することができる。しかしながら、同様の特性を有する他のレーザを応力波発生のために利用してもよいことが理解される。

40

【0056】

エキシマレーザは、高い最高出力で非常に短いパルス（例えば、約 1 ~ 50 nsec）をもたらし、そして、必要な衝撃波をもたらしことが可能である。所望の刺激をもたらしことが可能なエキシマレーザとしては、約 193 nm から 308 nm の波長を有するものが挙げられる。例えば、約 193 nm の波長を有するエキシマレーザは、概して 1 ミクロン未満に貫入を制限しながら、組織へ高く吸収される。実際、エキシマレーザアブレーションは、組織の表面に沿って、組織を通過して伝搬する力学的な波をもたらしことが知られている。これらの誘発される波の仕組みは、角膜のために十分に特徴づけられている。ブロードビームエキシマレーザは、眼組織に何十気圧もの圧力波をもたらしことが可能で、そして、

50

眼組織上に応力を誘発することが可能である。

【 0 0 5 7 】

したがって、例示的な一実施形態では、メチルセルロースの液滴といった、公知の粘度の物質が、例えば約46ミクロンの厚さで、角膜に適用される。一態様では、エキシマレーザの適用の間、層が角膜を保護する。エキシマレーザ、例えば、約195nmの波長を有するエキシマレーザが、層をアブレートし、対応して、変形させる力が、角膜に適用される。既知の適用間隔、力、波長等によって、角膜に適用される力を、アブレーションの速度から決定することができる。層の半透明性により、OCTといった技術を使用しエキシマレーザによって層を介して適用される力の効果の特徴づけることができる。

【 0 0 5 8 】

エルビウムヤグレーザは、レイジング媒質がエルビウムをドープしたイットリウムアルミニウムガーネットである固体レーザである。特に、約2940nmの波長で、エルビウムヤグレーザは水に強く吸収される。そのため、約5ミクロンから20ミクロンの厚み（流量による）の組織層に吸収が制限される。吸収のため通常約50μsから250μsのパルス幅で、エルビウムヤグレーザは、エキシマレーザで見られる組織の応力波と同様の応力波をもたらすことが可能である。エキシマレーザのように、エルビウムレーザは、表面吸収され、そのため、応力波伝搬が表面上に生じ、（池の波動に同様に）組織を通過して、円周方向に伝搬する。

【 0 0 5 9 】

フェムト秒レーザは、非常に短い波長を有し、高い最高出力の非常に狭い領域にエネルギーを集中させることによって、アブレーション及び衝撃波の発生を可能にする。角膜用に利用可能な波長は、約1053nmである。この波長はそれほど吸収されないが、ハイフォーカス及び短く高い最高出力のパルスが、プラズマ及び関連した応力波の発生を可能にする。

【 0 0 6 0 】

アクティブフィールドバックシステム600Dは、レーザ焦点の位置決めを制御する。一部の実施形態では、測定される領域と実質的に一致した大きなスポットが設定される。比較的均一な圧力を組織に適用し、組織を圧縮及び/又は歪めるために、ブロードビームが角膜全体に利用される。大きなスポットによって、より多くのエネルギーが適用され、そのため、より大きな変形を生じさせることができる。

【 0 0 6 1 】

他の実施形態では、測定される領域に隣接した大きなスポットが設定される。角膜を横切って伝搬する波をもたらすために、対象領域の隣にブロードビームが利用される。このアプローチは、物質を横切る組織又は表面波伝搬時間を測定してもよい。隣接適用は、（角膜測定のために強膜上といった）測定領域外の同じ組織上に、又は、（眼へ伝搬するために眼窩縁上のような）標的組織と音響的に通じた隣接した構造上に、ビームを適用することを意味する。

【 0 0 6 2 】

更なる実施形態では、測定される領域に一致するか又は隣接した単一の小さなスポットが設定される。限極性応力が付与され、取り囲む組織を通過して水での小石からの波動のように伝搬する。

【 0 0 6 3 】

更に他の実施形態では、測定される領域に一致するか又は隣接して設定された小さなスポットの線又はアレイが、組織構造の全体マップを決定するために使用できる局所測定のための組織を刺激する。

【 0 0 6 4 】

レーザの物理的適用を、順次にパターン化しても又はランダムにパターン化してもよい。更に、エネルギーを変化させながら、レーザを物理的に適用してもよい。

【 0 0 6 5 】

アクティブフィールドバックシステム600Dのレーザシステム519は、様々なビーム

10

20

30

40

50

形状によりレーザを適用することができる。例えば、レーザを、広い円盤状、小さな局所的な点、（内部、外部及び／又は環内の波伝搬を評価するための）環状、線、楕円、螺旋、長方形、三角形又はこれらの任意の組み合わせとして適用することができる。ビーム形状は、高さ、幅、長さ、直径、回転又はこれらの任意の組み合わせを増減することができる。

【 0 0 6 6 】

また、アクティブフィードバックシステム 6 0 0 D によるレーザの適用は、時間的に制御される。一部の実施形態では、レーザシステム 5 1 9 は、単一のパルスを用いる。短パルスレーザアブレーションは、衝撃又はデルタ関数と近似することができる。そのため、応力衝撃及び付随した組織変位が引き起こされる。変位の伝搬は、適切な方法及び解析によって構造を定めることができる（不足減衰した、精確に減衰した又は過減衰した）粘弾性の変形に従う。

10

【 0 0 6 7 】

他の実施形態では、領域マップを構築するか又は複合波伝搬を誘発するために、パルスの順次アレイとしてレーザが適用される。更なる実施形態では、定在又は伝搬音波を組織内に構築するために、組織の高調波に同調された律動的なパルスとしてレーザが適用される。更に他の実施形態では、パルス間の屈折を減衰させる程度にパルスバーストが高速な、階段、傾斜又は他の関数に近づくために、パルスのバーストによってレーザが適用される。追加的な実施形態では、パルス幅を変化させながら及び／又は衝撃係数を変化させながら、レーザを適用することができる。

20

【 0 0 6 8 】

衝撃又は疑似連続的圧力による応力 - 歪み関係を評価しながら、変形の伝搬を、時間領域で評価することができる。追加的に又は代替的に、衝撃、疑似連続的及び高調波の衝撃による変形を、時間データの高速フーリエ変換（FFT）により周波数領域に変換してもよい。周波数領域では、弾性及び粘性の判定パラメータが、より簡単に算出される。

【 0 0 6 9 】

先に記載したように、架橋処理を開始する前、後及び／又はその間に、角膜 2 の生物力学的特性（例えば、角膜強度、剛性）を特徴づけるために、アクティブフィードバックシステム 5 0 0、6 0 0 A、6 0 0 B、6 0 0 C 及び 6 0 0 D を利用することができる。データ信号 5 0 8 に従って架橋治療が動的に調節される実施形態では、最初の架橋処理の後に角膜 2 の生物力学的特性の変化量（「結果」）を決定するように、及び、第 1 結果に基づいて架橋開始の次の量を決定するように、制御装置 1 2 0 を適合することができる。開始要素のエネルギーレベル、開始要素の電力、架橋剤の濃度及び／若しくは量、開始要素適用の強度パターン及び／若しくは期間、並びに／又は、これらの任意の組み合わせによって、量を特徴づけることができる。

30

【 0 0 7 0 】

一般に、架橋剤 1 2 2 を、眼科用液剤、例えば点眼の形で、角膜組織に適用することができる。いくつかの場合には、覆っている上皮を適用前に除去することにより、架橋剤 1 2 2 が、角膜組織に効果的に適用される。しかしながら、他の場合には、下層の角膜組織に上皮を経て移行する液剤で、すなわち上皮を除去せずに、架橋剤 1 2 2 が、効果的に適用される。例えば、経上皮液剤として、蒸留水に約 0 . 1 % の塩化ベンザルコニウム（BAC）と、リボフラビンを組み合わせることができる。代替的に、経上皮液剤として、約 0 . 4 % の塩化ナトリウム（NaCl）及び約 0 . 0 2 % の BAC を含有する液剤などの、他の塩混合物を挙げることができる。追加的に、決定された浸漬時間液剤を眼上に留まらせる所望の粘度を提供するために、経上皮液剤に、メチルセルロース、デキストランなどを含有させることができる。

40

【 0 0 7 1 】

本開示の実施形態は、LASIK 手術及び角膜熱形成術といった、処置後の角膜構造の安定化を説明するが、本開示の態様は、角膜組織の安定した 3 次元構造を架橋により形成することが有利な任意の状況に適用できると理解される。

50

【 0 0 7 2 】

先に記載したように、角膜の三次元プロファイルを作り出すために、OCTシステムが利用される場合がある。また、上皮の厚さのマップを作成するために、OCTシステムを使用することができる。このようなOCTシステムは、支質と上皮を区別するのに十分な解像度を提供する。シャインブルーフ、OCT又は他の同様のシステムによって提供されるような、角膜の厚さ及び形状マップと組み合わせ、上皮の厚さに関する情報を使用してもよい。この場合、上皮の厚さ、支質の厚さ、並びに、角膜の前部切片及び後部切片の形状マップに関する情報が組み合わせられる。この組み合わせた情報を、個々の患者用の事前処置計画を作成するために、医師が使用してもよい。これは、特に経上皮に有利である。円錐角膜では、多くの場合、上皮の厚さが変化するので、前もってこれらの変化を知ること、事前処置計画は、行われる矯正に対して、よりの確なものとなる。一部の実施形態では、実際の経上皮処方が上皮を通過してどのように拡散しているかを測定するために、蛍光線量計を利用することができる。いろいろな厚さの上皮に特有の処方の拡散及び角膜濃度のマップ作成を予め可能にするために、アルゴリズムを開発することができる。

10

【 0 0 7 3 】

本開示は、情報を処理しそして入力に基づいて結果を決定するための、様々な機能を提供する制御装置を有したシステムを含む。一般に、（本開示全体に渡って説明される制御装置120といった）制御装置を、ハードウェア及びソフトウェア要素の組み合わせとして実施することができる。マイクロプロセッサ、論理回路、通信/ネットワーキングポート、デジタルフィルタ、メモリ又は論理回路を含む動作可能に結合されたハードウェアコンポーネントの組み合わせを、ハードウェア面は備えることができる。コンピュータ可読媒体上に保存可能な、コンピュータ実行可能コードによって指定された操作を行うように、制御装置を適合させることができる。

20

【 0 0 7 4 】

先に記載したように、制御装置120を、従来の外部コンピュータ又はオンボード書き替え可能ゲートアレイ（FPGA）若しくはデジタル信号プロセッサ（DSP）といった、ソフトウェア又は保存された命令を実行するプログラム可能な処理装置とすることができる。一般に、コンピュータ及びソフトウェア技術の当業者には明白であるように、任意の処理又は判定のために本開示の実施形態で用いられる物理的プロセッサ及び/又はマシンは、本開示の例示的な実施形態の教示に従ってプログラムされた、1つ以上のネットワーク又は非ネットワーク汎用コンピュータシステム、マイクロプロセッサ、書き替え可能ゲートアレイ（FPGA）、デジタル信号プロセッサ（DSP）、マイクロコントローラなどを備えることができる。物理的プロセッサ及び/又はマシンは、画像捕捉装置（例えば、CCD検出器660、カメラ760、又はカメラ860）と外部的にネットワーク化されているか、又は、画像捕捉装置内に存在するように統合され得る。ソフトウェア技術の当業者には明白であるように、例示的な実施形態の教示に基づいて、通常のプログラマによって、適切なソフトウェアを容易に準備することができる。更に、電気技術（単数又は複数）の当業者には明白であるように、例示的な実施形態の機器及びサブシステムを、特定用途の集積回路の準備によって、又は、従来の部品回路の適切なネットワークを相互接続することによって、実施することができる。したがって、例示的な実施形態は、ハードウェア回路及び/又はソフトウェアのいくらかの特定の組み合わせに限定されない。

30

40

【 0 0 7 5 】

コンピュータ可読媒体のいずれか1つ又はその組み合わせに保存させることで、本開示の例示的な実施形態は、例示的な実施形態の機器及びサブシステムを制御するための、例示的な実施形態の機器及びサブシステムを動かすための、例示的な実施形態の機器及びサブシステムが人間のユーザと情報をやり取りできるようにするための、等のソフトウェアを備えることができる。このようなソフトウェアとしては、デバイスドライバ、ファームウェア、オペレーティングシステム、開発ツール、アプリケーションソフトウェアなどを挙げることができるが、これらに限定されない。このようなコンピュータ可読媒体は、更に、実施態様で行われる処理のすべて又は（処理が分散されている場合には）一部を行う

50

ための、本開示の実施形態のコンピュータプログラム製品を備えることができる。本開示の例示的な実施形態のコンピュータコード装置は、スクリプト、解釈可能なプログラム、動的リンクライブラリ(DLL)、Javaクラス及びアプレット、完全実行可能プログラムなどを含むがこれらに限定されない任意の適切な解釈可能又は実行可能なコード機構を備えることができる。更に、本開示の例示的な実施形態の処理の一部を、より適切な性能、信頼性、費用などのために、分散することができる。

【0076】

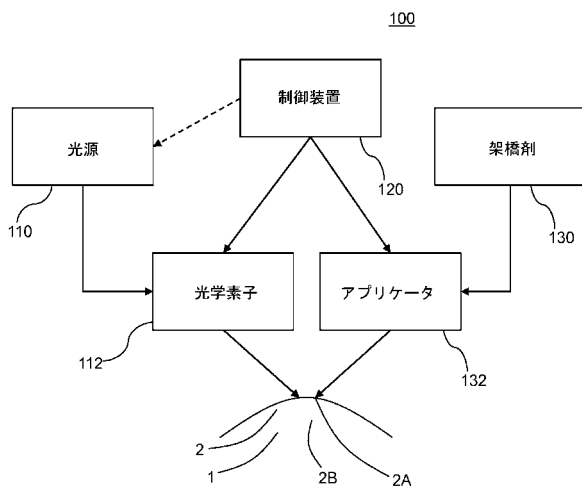
コンピュータ可読媒体の一般的な形式としては、例えば、フロッピーディスク、フレキシブルディスク、ハードディスク、磁気テープ、任意の他の適切な磁気媒体、CD-ROM、CDRW、DVD、任意の他の適切な光学媒体、パンチカード、紙テープ、光学マ

10

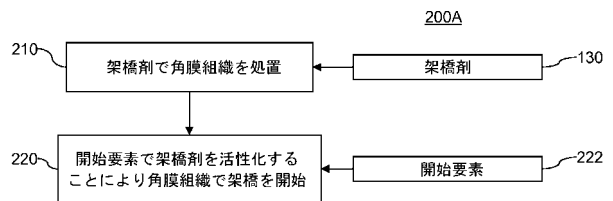
【0077】

本開示が、多くの例示的な実施形態及び実施態様と関連して説明されたが、本開示は、これに限定されず、むしろ様々な修正物及び等価的な構成を網羅する。

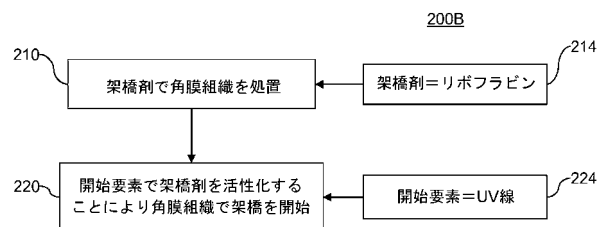
【図1】



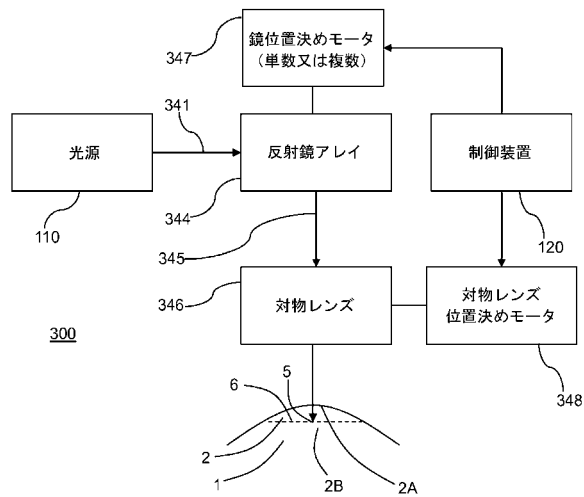
【図2A】



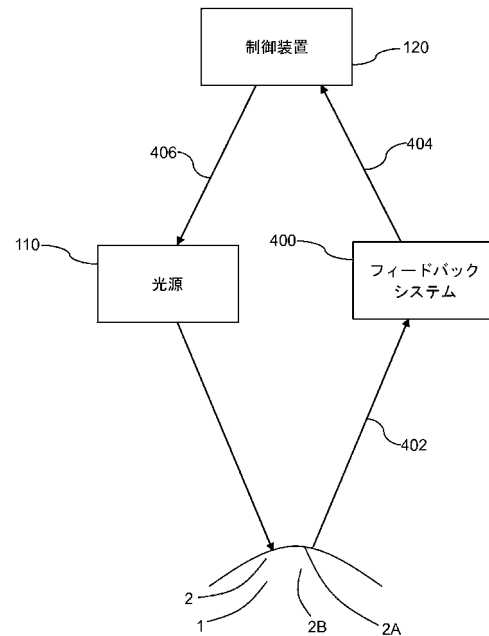
【図2B】



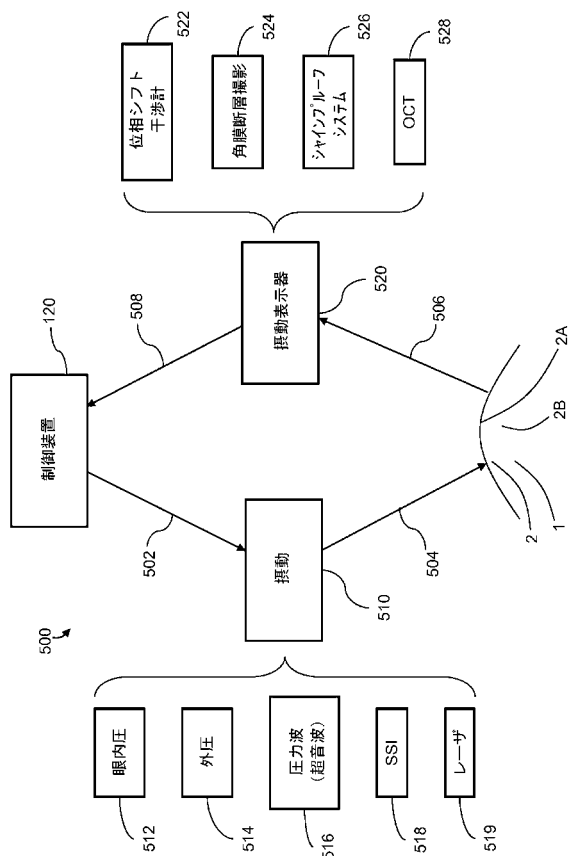
【図 3】



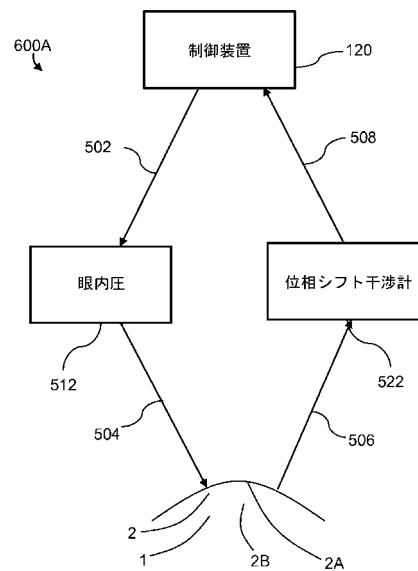
【図 4】



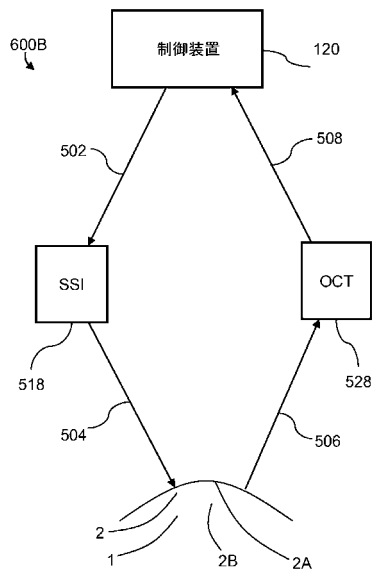
【図 5】



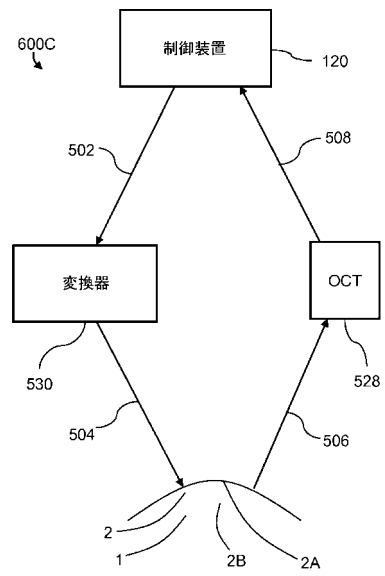
【図 6 A】



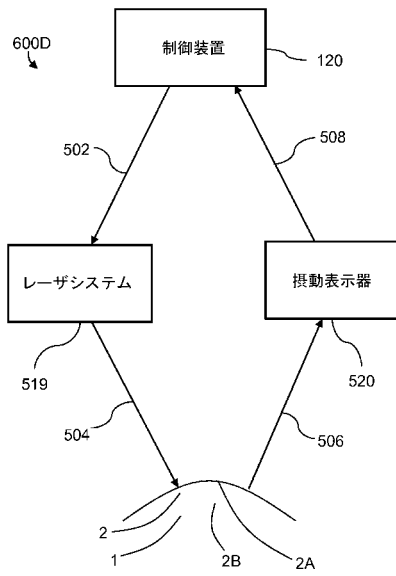
【図 6 B】



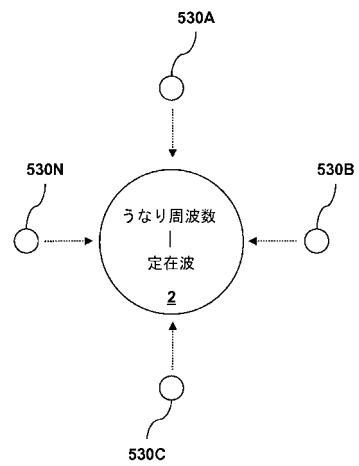
【図 6 C】



【図 6 D】



【図 7】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 2012/058500		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
A61F 9/00 (2006.01) A61B 3/107 (2006.01)				
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)				
A61F 9/00, 9/007, 9/008, A61B 3/107, 3/10				
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 practicable, search terms used)				
PATSEARCH, ESP@CENET, RUPAT, PUBMED, USPTO				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	US 2011/0237999 A1 (AVEDRO, INC.) 29.09.2011, fig. 1, claims, para. [0126], [0129], [0132], [0135]	1-24		
A	US 7331350 B2 (IRENE E. KOICHEVAR et al.) 19.02.2008, claims	1-24		
A	RU 2086215 C1 (SIMANOVSKY ALEKSANDR IOSIFOVICH) 10.08.1997, abstract	1-24		
A	A.P. NESTEROV. TRANSPALPEBRALNY TONOMETR DLYA IZMERENIYA VNUTRIGLAZNOGO DAVLENIYA. 27.02.2006, [online] [Retrieved 2012-12-17] Retrieved from the Internet: <URL: http://grpz.ru/images/publication_pdf/27.pdf >	1-24		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> "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 </td> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> "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 </td> </tr> </table>			"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
"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		Date of mailing of the international search report		
17 December 2012 (17.12.2012)		31 January 2013 (31.01.2013)		
Name and mailing address of the ISA/ FIPS Russia, 123995, Moscow, G-59, GSP-5, Berezhkovskaya nab., 30-1		Authorized officer		
Facsimile No. +7 (499) 243-33-37		A. Shitov		
		Telephone No. (495) 531-64-81		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 2012/058500

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RICHARD S. GIVENS et al. A PHOTOACTIVATED DIAZPRYRUVOYL CROSS-LINKING AGENT FOR BONDING TISSUE CONTAINING TYPE-I COLLAGEN. PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY, 2003, 78(1): 23-29	1-24

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . J A V A

(74)代理人 100116528

弁理士 三宅 俊男

(74)代理人 100146031

弁理士 柴田 明夫

(74)代理人 100122736

弁理士 小國 泰弘

(74)代理人 100122747

弁理士 田中 洋子

(74)代理人 100132540

弁理士 生川 芳徳

(72)発明者 フリードマン, マーク・ディー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02494、ニードム、ウッドバイン・サークル 50

(72)発明者 ミューラー, デイビッド

アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02116、ボストン、チャールズ・ストリート・エス 1
、ナンバー 906

(72)発明者 シェア, エヴァン・エイ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ 01721、アッシュランド、レイモンド・ウェイ 50