

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第1部門第2区分
 【発行日】令和4年7月1日(2022.7.1)

【国際公開番号】WO2020/008258
 【公表番号】特表2021-530259(P2021-530259A)
 【公表日】令和3年11月11日(2021.11.11)
 【出願番号】特願2020-568250(P2020-568250)
 【国際特許分類】

A 6 1 F 9/01(2006.01)

10

A 6 1 F 2/14(2006.01)

【FI】

A 6 1 F 9/01 1 1 0

A 6 1 F 2/14

【手続補正書】

【提出日】令和4年6月22日(2022.6.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ドナー角膜源の中央領域から摘出されたドナー角膜実質から足場を形成する方法であって、

ドナー角膜実質を脱細胞化して、足場を得るステップ；

前記足場に存在する流体を除去するステップ；及び

前記足場の少なくとも一部を架橋して、その後の膨潤を防止するステップを含む方法。

30

【請求項2】

角膜切開刀、レーザー、又はウォータージェットを用いて角膜上でレンチクル抽出を実行して、ドナー角膜実質を得るステップ

をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記足場を成形するステップをさらに含み、成形する前記ステップが前記ドナー角膜実質の摘出と同時に又は連続的に実行される、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

流体を除去する前記ステップが、圧力、加速度（例えば、遠心力）又は真空を前記足場に適用することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

40

【請求項5】

脱細胞化する前記ステップが、前記足場を化学的脱細胞化剤で処理することをさらに含み、任意選択で、脱細胞化する前記ステップが、水分を除去するステップの前若しくは後、又は架橋するステップの前若しくは後に行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

脱細胞化する前記ステップが、洗浄剤又は界面活性剤を用いて前記足場から細胞破片を除去することをさらに含む、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記足場の少なくとも1つの免疫原性エピトープを酵素的に除去すること又はそのコンフォメーションを改変することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

50

【請求項 8】

前記足場から流体を除去する前記ステップ及び前記足場を架橋する前記ステップが、当初の摘出された実質よりも大きいコラーゲン密度を有する前記足場の少なくとも一部をもたらす、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記足場から流体を除去する前記ステップが、前記足場を圧縮することをさらに含み、それにより、圧縮及び架橋された足場の少なくとも一部は、コラーゲン少なくとも 15 パーセント、又はコラーゲン少なくとも 30 パーセント、又はコラーゲン少なくとも 25 パーセント、又はコラーゲン少なくとも 60 パーセントの組成を有する、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 10】

架橋する前記ステップが、圧縮された足場の少なくとも一部を架橋促進剤又は活性放射線に曝露することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

架橋する前記ステップが、前記圧縮された足場の少なくとも一部を放射線に曝露して、架橋促進剤又はその他のエネルギー媒介剤の補助の有無にかかわらず、コラーゲン原線維間のペプチド結合形成による架橋形成を誘導することをさらに含み、任意選択で、前記足場を架橋する前記ステップが、前記足場を紫外放射線、X線、ガンマ放射線、又は電子ビームで照射することをさらに含む、請求項 10 に記載の方法。

20

【請求項 12】

架橋する前記ステップが、直接曝露によって、若しくは微小入射角度での曝露によって、又は前記足場の表面に接続されたエバネセント導波管を介して、前記圧縮された足場の少なくとも一部を紫外放射線に曝露することをさらに含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

架橋する前記ステップが、前記圧縮された足場の表面部分が前記足場のバルク領域よりも大きな程度の架橋形成及び高いコラーゲン密度を呈するように、前記圧縮された足場の前記表面部分を放射線に選択的に曝露することをさらに含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

架橋する前記ステップが、任意の微生物因子を不活性化及び/又は前記足場を滅菌するのに十分な放射線を適用することをさらに含む、請求項 10 に記載の方法。

30

【請求項 15】

前記足場が、レンチクルに最終的な所望の形状を与えるレンチクル本体、前面及び後面を有する移植可能なレンチクルとしての使用向けに構成されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

架橋する前記ステップが、架橋剤を用いて又はパターンニング放射線の選択的適用によって前記レンチクルの後面の少なくとも一部を処理して、患者の実質床に移植された場合、実質床への前記レンチクルの付着を促進することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

架橋する前記ステップが、前記足場の光学的透明度を増強することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 18】

前記足場が 4 分角未満の散乱角度シータを呈する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記レンチクルが、3 分角未満又は 2 分角未満の散乱角度シータを呈する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

前記レンチクルが 1 分角未満の散乱角度シータを呈する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 21】

50

放射線の適用を低減して、架橋したコラーゲン性の足場を形成する方法であって、足場に存在する流体を除去するステップ；並びに圧縮された足場を放射線に供して、前記足場の少なくとも一部を架橋し、その結果、最終的な所望の形状を画定し、前記足場が水性環境に曝露されている場合その後の膨潤を防止するステップを含む方法。

【請求項 2 2】

前記足場の少なくとも 1 つの表面に圧力を適用することによって前記足場を圧縮するステップをさらに含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記足場を圧縮する前記ステップが、流体チャンバの開口部にわたって前記足場を固定し、前記足場の 1 つの表面に流体圧力を適用して、第 1 の所望の形状の足場を形成することをさらに含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

圧縮の前に、又はその逆で、前記足場を脱細胞化するステップをさらに含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記足場を架橋する前記ステップが、前記足場を紫外放射線、X線、ガンマ放射線、又は電子ビームで照射することをさらに含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記足場を照射する前記ステップが、前記足場を、約 1 5 ジュール / cm^2 ~ 約 2 5 0 0 ジュール / cm^2 までの範囲のフルエンスを有する UV 放射線で、任意選択で約 1 5 ジュール / cm^2 ~ 約 6 0 0 ジュール / cm^2 までの範囲のフルエンスを有する UV - C 放射線 (約 1 0 0 nm ~ 約 2 8 0 nm) で、好ましくは一部の 경우에는約 2 4 0 nm ~ 約 2 8 0 nm の UV - C 放射線で、照射して、架橋形成を誘導することをさらに含む、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

架橋する前記ステップが、前記足場の光学的透明度を増強することをさらに含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記足場が、4 分角未満、又は 3 分角未満、又は 2 分角未満、又は 1 分角未満の散乱角度、シータを呈する、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記足場がコラーゲン濃度 1 5 % 超、又は 3 0 % 超、又は 4 5 % 超、又は 6 0 % 超を呈するように前記足場を圧縮するステップをさらに含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記足場が、残留 DNA 又は RNA の含有量によって評価して、当初の DNA 又は RNA の含有量の 1 重量パーセント未満、又は 0 . 1 重量パーセント未満、又は 0 . 0 1 重量パーセント未満である細胞物質の残留量を呈する、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 1】

レンチクルに所望の形状を提供する前面及び後面を有する、角膜ドナー源に由来するレンチクル本体であり；軸方向の膨潤を防止するように少なくとも部分的に架橋されたコラーゲンをさらに含む前記レンチクル本体を含む、コラーゲン性のレンチクル。

【請求項 3 2】

コラーゲンの層が放射線の適用によって架橋されており、前記コラーゲン性のレンチクルがコラーゲン原線維間に誘導された化学結合によってさらに特徴付けられる、請求項 3 1 に記載のコラーゲン性のレンチクル。

10

20

30

40

50

【請求項 3 3】

前記コラーゲン性のレンチクルに残留する細胞物質の量が、残留DNA又はRNAの含有量によって評価されて、当初のDNA又はRNAの含有量の1重量パーセント未満、又は0.1重量パーセント未満、又は0.01重量パーセント未満であるように、脱細胞化されている、請求項31に記載のコラーゲン性のレンチクル。

【請求項 3 4】

角膜の屈折力を変化させるために患者の眼の実質領域に移植することができるように、所望の形状で形成されている、請求項31に記載のコラーゲン性のレンチクル。

【請求項 3 5】

円板状の形状及び約0.5mm～約10mmの直径を有し、任意選択で、前記コラーゲン性のレンチクルの少なくとも片側に圧力を適用することによって得られた湾曲を有する、請求項31に記載のコラーゲン性のレンチクル。

10

【請求項 3 6】

約600マイクロメートル未満、約400マイクロメートル未満、又は約200マイクロメートル未満又は約100マイクロメートル未満、又は50マイクロメートル未満の最大の厚さを有する、請求項31に記載のコラーゲン性のレンチクル。

【請求項 3 7】

免疫原性エピトープの除去又は分解に起因して低い免疫反応性を呈する、請求項31に記載のコラーゲン性のレンチクル。

【請求項 3 8】

前記コラーゲン性のレンチクルの前記後面は、患者の実質床に移植された場合、実質床への前記コラーゲン性のレンチクルの付着を促進するように架橋剤又は可変架橋形成のパターンをさらに含む、請求項31に記載のコラーゲン性のレンチクル。

20

【請求項 3 9】

前記前面は、前記レンチクル本体のバルク領域よりも大きいコラーゲン密度を有する前面領域をさらに含む、請求項31に記載のコラーゲン性のレンチクル。

【請求項 4 0】

前記足場の1つの表面に圧力を適用することによって任意選択で形成された湾曲を有する、請求項31に記載のコラーゲン性のレンチクル。

【請求項 4 1】

角膜内インプラントとしての使用向けに十分な光学的透明度を有する、請求項31に記載のコラーゲン性のレンチクル。

30

【請求項 4 2】

3分角未満、又は2分角未満、又は1分角未満の散乱角度、シータを呈する、請求項41に記載のコラーゲン性のレンチクル。

【請求項 4 3】

コラーゲン濃度15%超、又は30%超、又は45%超、又は60%超を呈するよう、流体が低減しており、任意選択で圧縮されている、請求項31に記載のコラーゲン性のレンチクル。

【請求項 4 4】

UV放射線又は電子ビームなどの放射線によって滅菌されている、請求項41に記載のコラーゲン性のレンチクル。

40

【請求項 4 5】

天然の角膜実質組織よりも大きい屈折率を呈する、請求項31に記載のコラーゲン性のレンチクル。

【請求項 4 6】

1.377よりも大きい屈折率を呈する、請求項31に記載のコラーゲン性のレンチクル。

【請求項 4 7】

1.378よりも大きい屈折率を呈する、請求項31に記載のコラーゲン性のレンチクル

50

。

【請求項 4 8】

屈折率の勾配を呈する、請求項 3 1 に記載のコラーゲン性のレンチクル。

【請求項 4 9】

レンチクルに所望の形状を提供する前面及び後面を有する、角膜ドナー源に由来するレンチクル本体並びに

角膜内インプラントとしての使用向けに十分な光学的透明度

を備える、脱細胞化コラーゲン性のレンチクル。

【請求項 5 0】

4 分角未満の散乱角度、シータを呈する、請求項 4 9 に記載の脱細胞化コラーゲン性のレンチクル。 10

【請求項 5 1】

2 分角未満の散乱角度、シータを呈する、請求項 4 9 に記載の脱細胞化コラーゲン性のレンチクル。

【請求項 5 2】

1 分角未満の散乱角度、シータを呈する、請求項 4 9 に記載の脱細胞化コラーゲン性のレンチクル。

【請求項 5 3】

前記レンチクル本体が、

軸方向の膨潤を防止するように、少なくとも部分的に流体が低減しており、任意選択で圧縮されている、少なくとも部分的に架橋されているコラーゲン 20

をさらに含む、請求項 4 9 に記載の脱細胞化コラーゲン性のレンチクル。

30

40

50