

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5243600号  
(P5243600)

(45) 発行日 平成25年7月24日(2013.7.24)

(24) 登録日 平成25年4月12日(2013.4.12)

(51) Int.Cl. F 1  
A 6 1 F 2/16 (2006.01) A 6 1 F 2/16

請求項の数 11 (全 35 頁)

(21) 出願番号	特願2011-510617 (P2011-510617)	(73) 特許権者	506076640
(86) (22) 出願日	平成21年5月18日 (2009.5.18)		ボーシュ アンド ローム インコーポレ イティド
(65) 公表番号	特表2011-520561 (P2011-520561A)		アメリカ合衆国, ニューヨーク 1460 4-2701, ロチェスター, ワン ボー シュ アンド ローム プレイス
(43) 公表日	平成23年7月21日 (2011.7.21)	(73) 特許権者	510069766
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/044335		ロチェスター インスティテュート オブ テクノロジー
(87) 国際公開番号	W02009/143054		ROCHESTER INSTITUTE OF TECHNOLOGY
(87) 国際公開日	平成21年11月26日 (2009.11.26)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 146 23 ロチェスター ワン ロム メモリ アル ドライヴ
審査請求日	平成24年5月17日 (2012.5.17)		
(31) 優先権主張番号	61/054, 225		
(32) 優先日	平成20年5月19日 (2008.5.19)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	12/380, 892		
(32) 優先日	平成21年3月4日 (2009.3.4)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
早期審査対象出願			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光増感剤を含む眼内レンズ及びそのレンズの屈折率の変更方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリマー光学材料を含む眼内レンズであって、前記ポリマー光学材料は、屈折構造を形成するように波長が600nm~900nmであるレーザーからの光で照射したときに光効率を向上させる光増感剤を含み、前記屈折率の変化は0.01~0.06の屈折率の正の変化であり、かつ、前記ポリマー光学材料は光学ポリマーシリコーンヒドロゲル、又は、光学ポリマー非シリコーンヒドロゲルである、眼内レンズ。

【請求項 2】

前記ポリマー光学材料は光機能性基を有する少なくとも1種のモノマーから調製され、そのモノマーは2光子断面積が少なくとも10GMである、請求項1記載の眼内レンズ。

【請求項 3】

前記被照射領域は正又は負のレンズ要素の形態の3次元屈折構造により画定される、請求項1又は2記載の眼内レンズ。

【請求項 4】

前記正又は負のレンズ要素は前記眼内レンズの前方表面から300µm以内のレンズの体積に配置される、請求項3記載の眼内レンズ。

【請求項 5】

前記ポリマー光学材料は2-ヒドロキシメチル(メタ)アクリレート、2-フェニルエチル(メタ)アクリレート、メチル(メタ)アクリレート及び3-フェニルプロピル(メタ)アクリレートからなる群より選ばれる1種以上の(メタ)アクリレートモノマーから

調製される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の眼内レンズ。

【請求項 6】

前記ポリマー光学材料はポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)を用いて調製される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の眼内レンズ。

【請求項 7】

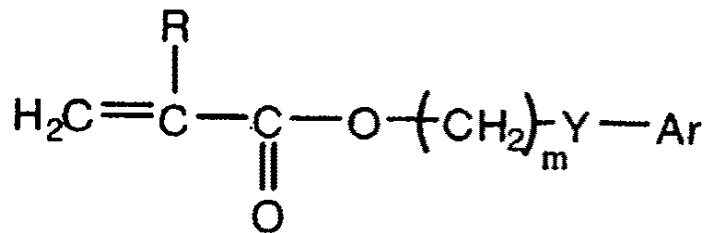
前記ポリマー光学材料は架橋シリコーンエラストマーを用いて調製される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の眼内レンズ。

【請求項 8】

前記ポリマー光学材料は下記式

【化 1】

10



20

(上式中、RはH又はCH<sub>3</sub>であり、

mは0~10より選ばれる整数であり、

Yは存在しないか、O、S又はNRであり、RはH、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、イソ-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、フェニル又はベンジルであり、

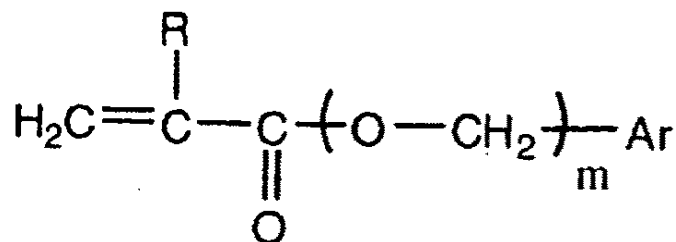
Arはいずれかの芳香環であり、好ましくはフェニルであり、これは未置換であっても、又は、H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、イソ-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、OCH<sub>3</sub>、C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>、Cl、Br、フェニル又はベンジルにより置換されていてよい)を有する1種以上の芳香族(メタ)アクリレートモノマーから調製される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の眼内レンズ。

30

【請求項 9】

前記ポリマー光学材料は下記式

【化 2】



40

(上式中、RはH又はCH<sub>3</sub>であり、

mは0~6より選ばれる整数であり、

Arはいずれかの芳香環であり、好ましくはフェニルであり、これは未置換であっても、又は、H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、イソ-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、OCH<sub>3</sub>、OH又はC(

50

Ｏ）ＯＨにより置換されていてよい）を有する１種以上の芳香族（メタ）アクリレートモノマーから調製される、請求項１～４のいずれか１項記載の眼内レンズ。

【請求項１０】

前記ポリマー光学材料は少なくとも３種のモノマー成分からコポリマーとして調製され、第一のモノマー成分は少なくとも６０質量％の量で前記コポリマー中に存在し、そのホモポリマーが少なくとも１．５の屈折率を有し、

第二のモノマー成分は３％～２０％の量で前記コポリマー中に存在し、前記第一のモノマー成分及び第二のモノマー成分は合計で前記コポリマーの少なくとも７０質量％であり、そして

場合により、親水性モノマー成分に由来する第四のモノマー成分が存在し、前記親水性モノマー成分は前記コポリマーの２質量％～３０質量％の量で存在する、請求項１～４のいずれか１項記載眼内レンズ。

10

【請求項１１】

前記屈折率の変化は被照射領域内で可変であり、それにより、被照射領域のないベースレンズと比較して、拡張焦点深度をレンズに提供する、請求項１～１０のいずれか１項記載の眼内レンズ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は光学ポリマー材料を含む眼内レンズの屈折率を変化させるためのレーザーの使用方法及び得られる眼内レンズに関する。

20

【背景技術】

【０００２】

一般に、２つのタイプの眼内レンズが存在する。１つのタイプは目の自然レンズ、通常には白内障レンズを置き換えるものである。もう一つのタイプは既存のレンズを補助しそして永久補正レンズとして機能するように用いられるものである。このタイプのレンズ（有水晶体ＩＯＬと呼ばれる）は目の屈折異常を補正するために前眼房又は後眼房に移植される。移植されるレンズの倍率、すなわち、無限遠を源とする光からの網膜上での焦点位置は各患者の眼長及び角膜曲率の術前測定に基づいて決定される。術前測定は、患者に手術の後に視力補正がもし必要であったとしてもほとんど必要としないことを期待して行われる。残念ながら、測定の誤差、レンズ配置が変更されうること又は創傷治癒により、白内障手術を受けるほとんどの患者は手術後のある形態の視力補正を行うことなく最適視力を享受することはないであろう。Brandserら *Acta. Ophthalmol. Scand.* 75:162 165 (1997); Oshikaら, *J. Cataract Refract. Surg.* 24:509 514 (1998)。現在のＩＯＬの倍率は、通常、眼を横切って一定であることを理由の一部として、多くの患者は、手術後に眼鏡又はコンタクトレンズなどの補正レンズを必要とするであろう。

30

【０００３】

米国特許第６，４５０，６４２号明細書（以下においてCalhoun特許と呼ぶ）は(i)第一のポリマーマトリックス及び(ii)刺激誘導重合を行うことができる屈折率調節性組成物（ＲＭＣ）を含むものと言われる光調節性レンズを記載している。言及されているとおり、記載のレンズの一部が十分な強度の光に暴露されるときに、ＲＭＣは第二のポリマーマトリックスを形成する。その方法により、光調節型倍率変更レンズをもたらすものと言われる。

40

【０００４】

Calhoun特許に記載されるとおり、第一のポリマーマトリックス及びＲＭＣは、ＲＭＣを含む成分が第一のポリマーマトリックス内で拡散することができるように選択される。言い換えれば、緩い第一のポリマーマトリックスがより大きなＲＭＣ成分と対になる傾向があり、そして緊密な第一のポリマーマトリックスがより小さなＲＭＣ成分と対になる傾向があるだろう。適切なエネルギー源（たとえば、熱又は光）に暴露されたときに、ＲＭＣは、通常、光学要素の暴露された領域において第二のポリマーマトリックスを形成する

50

。暴露後に、暴露されていない領域のRMCは時間経過とともに暴露された領域に移行するであろう。暴露された領域へのRMC移行量は時間依存性でありそして制御可能であると言われる。もし十分な時間が許されるならば、RMC成分はレンズ材料(すなわち、暴露された領域を含む第一のポリマーマトリックス)の全体にわたって再平衡化しそして再分布するであろう。その領域がエネルギー源に再暴露されるときに、その領域に移行されていたRMCは重合して第二のポリマーマトリックスの形成をさらに増加する。光学要素の暴露された領域が所望の特性(たとえば、倍率、屈折率又は形状)となるまで、この方法(暴露後に適切な時間間隔によって拡散を可能にする)を繰り返すことができる。その後、全体の光学要素をエネルギー源に暴露し、レンズ材料中の残りのRMCを重合することにより所望のレンズ特性に固定化する。総括的に、レンズの倍率はRMCの移行及び続いて行う重合により生じる形状変化によって変化する。

10

**【0005】**

Calhoun法についての1つの明らかな欠点は特別あつらえの眼内レンズを実際に提供するために要する時間である。たとえば、事前に暴露された被照射領域にRMCが移行するために数日又はおそらくは一週間程を要することがある。したがって、Calhoun法は特別あつらえの眼内レンズの製造には受け入れられない。

**【0006】**

米国特許第7,105,110号明細書は適当なパターンで適当な量の照射をもってCalhoun特許に記載されるとおりの光調節可能なレンズを照射するための方法及び装置を記載している。この方法は、パターンをもってレンズ上に調整用放射線を衝突させそして衝突している放射線の量を制御するように調製用放射線の源を位置合わせすることを含むと言われる。衝突している放射線の量は照射の強度及び時間を制御することにより制御する。

20

**【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0007】**

白内障手術後の患者の視力を改良するための新規の材料及び方法が継続的に必要とされている。したがって、レンズの外科的移植の前のレンズ材料の屈折率の変化及び手術後の補正によって、屈折倍率が変更されうる眼内レンズが必要とされる。また、様々な距離での患者の視力を改良するように、拡張焦点深度又は多焦点様式を患者に提供するIOLも眼科界で興味もたれている。

30

**【課題を解決するための手段】****【0008】**

本発明は、屈折構造を形成するようにレーザーからの光を照射した、予め決められた領域を有する光学ポリマー材料を含む眼内レンズに関する。この屈折構造は、散乱損失をほとんど又は全くもたらさずに、レンズの被照射領域内で屈折率が変化することを特徴とする。照射はポリマー材料の予め決められた領域をレーザーで走査することにより行う。屈折構造の形成を促進するために、光学ポリマー材料を、2光子断面積が少なくとも10GMである少なくとも1種のモノマーから調製する。

**【0009】**

40

1つの例において、被照射領域は正レンズ要素又は負レンズ要素の形態での三次元屈折構造によって画定される。

**【0010】**

本発明は、また、ヒトの目にレンズを外科挿入する前に眼内レンズの屈折率を変化させる方法にも関する。記載の照射方法は眼内レンズ内で屈折構造を形成するように製造環境において使用される。この方法は、レーザーからの光でもって、予め決められた領域に、溶媒和された眼内レンズを照射することを含み、その光は600nm~900nmの波長を有し、それにより、屈折構造を形成する。屈折構造は、散乱損失をほとんど又は全くもたらさずに、レンズの照射された領域内で屈折率を変化させることを特徴とする。

**【0011】**

50

屈折構造の形成を容易にするために、光学ポリマー材料は光増感剤を含む。1つの例において、光学ポリマー材料は光機能性基を有する少なくとも1種のモノマーから調製され、そのモノマーは少なくとも10GMの2光子断面積を有する。別の例において、光学ポリマー材料は少なくとも10GMの2光子断面積を有する光増感剤で溶液ドープされる。

【図面の簡単な説明】

【0012】

図面の簡単な説明

本発明は添付の図面を考慮して下記の説明から、よりよく理解されるであろう。しかしながら、各図面は本発明をさらに例示しそして説明するために提供され、そして、特許請求される発明をさらに限定することが意図されないことは明らかに理解されるべきである

10

【図1A】図1Aはレーザー照射により形成された光学ポリマー材料において描かれた線格子の顕微鏡写真である。

【図1B】図1Bは図1Aの顕微鏡写真の模式図である。

【図2A】図2Aはレーザー照射により形成された光学ポリマー材料において描かれた上記の線格子及び直交する別の線格子の顕微鏡写真である。

【図2B】図2Bは図2Aの顕微鏡写真の模式図である。

【図3A】図3Aはレーザー照射により形成された光学ポリマー材料においてエッチングされたシリンダー配列の顕微鏡写真である。

【図3B】図3Bは図3Aの顕微鏡写真の模式図である。

20

【図4A】図4Aはレーザー照射により形成された光学ポリマー材料において上記のエッチングされたシリンダー配列(20×20)及び若干ずれた別のシリンダー配列(20×20)の顕微鏡写真である。

【図4B】図4Bは図4Aの顕微鏡写真の模式図である。

【図5】図5はレーザー照射により形成される光学ポリマー材料における三次元構造の模式図である。

【図6】図6は正補正又は負補正を生じるように光学ポリマー材料において凸状、平面状又は凹状構造を形成することの模式図である。

【図7】図7は図1～4、9、10及び12に示す構造を描くために使用されるレーザー及び光学装置の模式図である。

30

【図8A】図8Aは光増感剤を含まない水和アクレオス(Akreos)(登録商標)IOLの透過スペクトルである。

【図8B】図8Bは17wt%のクマリン-1を含む溶液でドープした水和アクレオス(Akreos)(登録商標)IOLの透過スペクトルである。

【図9A】図9Aは50μm/秒のスキャン速度及び160mWの平均出力でマイクロ機械加工した、光増感剤を含まない水和アクレオス(Akreos)(登録商標)IOLの位相コントラスト写真である。

【図9B】図9Bは50μm/秒のスキャン速度及び160mWの平均出力でマイクロ機械加工した、17wt%のクマリン-1を含む溶液でドープした水和アクレオス(Akreos)(登録商標)IOLの位相コントラスト写真である。

40

【図10A】図10Aは1mm/秒のスキャン速度及び160mWの平均出力でマイクロ機械加工した、17wt%のクマリン-1を含む溶液でドープした水和アクレオス(Akreos)(登録商標)IOLの位相コントラスト写真である。

【図10B】図10Bは1mm/秒のスキャン速度及び60mWの平均出力でマイクロ機械加工した、17wt%のクマリン-1を含む溶液でドープした水和アクレオス(Akreos)(登録商標)IOLの位相コントラスト写真である。

【図11A】図11Aは増感剤を含まない水和ピュアビジョン(Pure Vision)(登録商標)シリコーンヒドロゲルの透過スペクトルである。

【図11B】図11Bは0.17wt%のフルオレセインでドープした水和ピュアビジョン(Pure Vision)(登録商標)シリコーンヒドロゲルの透過スペクトルである。

50

【図12A】図12Aは0.5  $\mu\text{m}$ /秒のスキャン速度及び60 mWの平均出力でマイクロ機械加工した、光増感剤を含まない水和ピュアビジョン(Pure Vision) (登録商標) シリコンヒドロゲルの位相コントラスト写真である。

【図12B】図12Bは5.0  $\mu\text{m}$ /秒のスキャン速度及び60 mWの平均出力でマイクロ機械加工した、0.17 wt %のフルオレseinでドーブした水和ピュアビジョン(Pure Vision) (登録商標) シリコンヒドロゲルの位相コントラスト写真である。

【図13】図13はパラフィルコンA (balafilcon A) フィルム (未ドーブのもの、フルオレseinでドーブされたもの、及び、クマリン-1でドーブされたもの) の屈折率の変化  $v$  s スキャン速度のプロットである。

【図14】図14は例5のヒドロゲル材料の透過スペクトルである。

10

【図15】図15は、例5のヒドロゲル材料についての様々なスキャン速度での屈折率の測定値変化のプロットである。

【図16A】図16Aは例5A及び例5Eのヒドロゲル材料についての1.5 nJの平均パルスエネルギーでの様々な波長での屈折率の測定値変化のプロットである。

【図16B】図16Bは例5A及び例5Eのヒドロゲル材料についての2 nJの平均パルスエネルギーでの様々な波長での屈折率の測定値変化のプロットである。

【図17】図17は例5A及び例5Eのヒドロゲル材料についての1.5 nJの平均パルスエネルギー及び1 mm/秒のスキャン速度での様々な波長での屈折率の測定値変化のプロットである。

【図18】図18は様々な水含有率のヒドロゲル材料についての屈折率の測定値変化のプロットである。

20

【図19】図19は様々な水含有率のヒドロゲル材料についての様々な波長での屈折率の測定値変化のプロットである。

【発明を実施するための形態】

【0013】

もし、十分なエネルギーの非常に短いレーザーパルスを用いて溶媒和光学ポリマー材料を照射するならば、被照射領域 (すなわち、焦点体積) 内の光の強度は量子の非線形吸収 (通常、多光子吸収) を生じさせ、焦点体積内の材料の屈折率の変化をもたらす。さらに、焦点体積のわずかに外側の材料の部分はレーザー光により最小限にしか影響を受けない。実験において使用されるフェムト秒レーザーパルスシーケンスは高反復速度、たとえば、80 MHzで操作し、そして結果的に、熱拡散時間 ( $> 0.1 \mu\text{秒}$ ) は隣接のレーザーパルス (約11 n秒) の時間間隔よりもずっと大きい。このような条件下に、吸収したレーザーエネルギーは焦点体積内に蓄積し、局所温度を増加させることができる。我々は、この熱的機構が溶媒和光学ポリマー材料におけるレーザー誘導屈折構造の形成で役割を果たしうるものと信じる。ポリマー材料中の溶剤、たとえば、水又はアルコールなどの有機溶剤の存在は非常に重要であり、そして屈折構造の形成に大きく影響を及ぼすものと信じられる。

30

【0014】

したがって、本発明は光増感剤を含む光学ポリマー材料の屈折率を変化させる方法に関する。この方法は、溶媒和光学ポリマー材料の選択領域をレーザーで照射することを含む。照射した領域はほとんど又は全く散乱損失を示さず、このことは焦点体積において形成して得られる屈折構造は位相コントラスト改善を行わずに適切な拡大下に明確に見えないことを意味する。別の言い方をすれば、屈折構造はある形態の画像改善を行うことなしにヒトの目に実質的に透明である。

40

【0015】

屈折構造の形成を促進するために、光学ポリマー材料は光増感剤を含む。光増感剤の存在により、光増感剤を含まないベースポリマー材料と比較して、より大きなスキャン速度及びより低い平均レーザー出力を用いて屈折構造を形成することが可能になる。たとえば、光増感剤の存在により、材料中に光増感剤が存在していない場合のスキャン速度よりも少なくとも50倍、又は、少なくとも100倍大きい値にスキャン速度を設定することが

50

可能になり、なおも、被照射領域での材料の屈折率の観測値変化の点では、同様の屈折構造を提供することができる。又は、ポリマー材料中の光増感剤により、材料中に光増感剤を含まない場合の平均レーザー出力よりも、少なくとも2倍低い、好ましくは少なくとも4倍低い値に平均レーザー出力に設定することが可能になり、なおも同様の屈折構造を提供することができる。単純に述べると、より大きな多光子吸収断面積を有する光増感剤はより大きな効率で光線（光子）を捕獲し、そしてそのエネルギーを焦点体積内の光学ポリマー材料に輸送するものと信じられる。その後、輸送されたエネルギーは屈折構造の形成、及び、被照射領域（すなわち、焦点体積）における材料の屈折率の観測値変化をもたらす。

【0016】

屈折構造は被写界深度を改善し又は特定の患者の要求にレンズを特別にあつらえるように可変倍率の選択領域を形成するように設計されうる。又は、屈折構造は多焦点レンズを形成するように設計することもできる。

【0017】

今日まで、変動球面収差補正を伴う60×0.70NA オリンパスLUCPlanFLN長作動距離顕微鏡対物レンズを用いてきた。下記式

【0018】

【数1】

$$\Delta T(r, z, t = 0) = \frac{\beta \tau_p [I(0, 0)]^2 \exp[-4(\frac{r^2}{a^2} + \frac{z^2}{b^2})]}{c_p \rho}$$

【0019】

に示されるとおり、局所瞬間温度はパルス強度及びTPA係数の大きさの両方に依存する。純粋に屈折率特性に関する、すなわち、吸収性又は散乱性でない特性の材料の光学変性を行うために、光学損傷、すなわち、ポリマー材料に観測されるバーニング（スコーチング）又は炭化を回避することが肝要である。このような材料損傷又は光学損傷は臨界自由電子密度を超える強度の励起によって生じることができる。

【0020】

相当量の水を含むヒドロゲルポリマーでは、光学破損しきい値がシリカガラスよりもずっと低い。この破壊しきい値はヒドロゲルポリマー材料が耐えることができ、そしてなおも焦点体積内の屈折率の変化を観測させるパルスエネルギーを限定する（多くの場合には、約0.1nJ~10nJに限定）。本明細書中に記載される照射法及び条件は、ずっと大きなパルスエネルギー及びずっと大きな温度増加（数千ケルビン）が観測されているシリカにおけるフェムト秒レーザーマイクロ機械加工の研究において報告されているものとは非常に異なる。S. M. Eatonらの"Heat accumulation effects in femtosecond laser-written waveguides with variable repetition rate," Opt. Express 2005, 13, 4708-16を参照されたい。また、水の比熱容量C<sub>p</sub>はシリカガラス（C<sub>p</sub> = 840 J K<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup>）よりもずっと大きく、それゆえ、ヒドロゲルポリマー材料中の水の存在は焦点体積内の温度上昇を緩和するものと信じられる。

【0021】

同様に、疎水性モノマー又はシリコンモノマーもしくはマクロマーを用いて調製された光学ポリマー材料、すなわち、水性環境中で評価可能な量の水を吸収しない光学材料は、有機溶剤、たとえば、アルコール又はC<sub>6</sub>~C<sub>18</sub>アルカンの存在下に同様の熱プロセ

10

20

30

40

50

スを経験することができる。この場合には、ポリマー材料は焦点体積内の温度上昇を緩和するために予め決められた領域内に十分な量の溶剤を吸収する。

【0022】

用語「溶媒和」とはレーザーで照射されるポリマー材料の少なくとも予め決められた領域内に溶剤を取り込むことで膨潤された光学ポリマー材料を指す。多くの場合には、ポリマー材料は材料の乾燥質量を基準として10wt%~40wt%の溶剤含有量を提供するの十分な溶剤を吸収するであろう。

【0023】

所与の強度レベルでエネルギー吸収率を増加させるための別の方法は光学ポリマー材料を光増感剤でドーピングしそして短パルスレーザーを光増感剤の2光子転移付近に調整することにより非線形吸収係数を増加させることである。

10

【0024】

この点に関し、我々は、非重合性光増感剤を用いてドーピングした、又は、重合性光増感剤を用いてドーピングした光学材料を調製した。前者の非重合性光増感剤の場合には、光増感剤を含む溶液を調製し、そして光増感剤を光学ポリマーのポリマーマトリックス中に取り込むようにして、このような溶液を光学ポリマー材料と接触させた。この光増感剤は少なくとも10GMの2光子断面積を有するであろう。後者の重合性光増感剤の場合には、発色団がポリマーマトリックスの一部となるように、光機能性基(発色団)を含むモノマー、たとえば、フルオレセインをベースとするモノマーをモノマー混合物中に用いた。同様に、重合性光増感剤はモノマーが少なくとも10GMの2光子断面積を有するように光機能性基を有するであろう。

20

【0025】

もちろん、当業者は重合性光増感剤とともにすでに調製した光学ポリマー材料をドーピングするために、非重合性光増感剤を含む溶液を容易に使用することができることを認識するであろう。また、2つの光増感剤の発色団自体が同一でも又は異なってもよいことは理解されるべきである。

【0026】

我々の研究は、溶液ドーピングすること又は重合性光増感剤を使用することのいずれかにより光学ポリマー材料を光増感剤によってドーピングすることにより、局所温度増加がポリマーの転移点に到達しうることを示した。この転移点に到達させる目的は、屈折率に所望の変化を与えながら、なおもヒドロゲル材料の損傷しきい値レベルを下回る強度安全マージンを維持することである。我々が照射プロセスにおいて使用する高反復速度パルスシーケンスのために、蓄積焦点温度上昇は単一のレーザーパルスにより誘導される温度上昇よりもずっと大きくなることができる。吸収する出力及び散逸する出力が動的に釣り合うまで蓄積温度は上昇する。

30

【0027】

ヒドロゲルポリマーの場合には、局所温度が転移温度を超えるとときに熱誘導付加架橋がポリマーネットワーク内で生じ、屈折率を変化させることができる。もし、温度上昇が、転移温度よりも幾分か高い温度である第二のしきい値を超えるならば、ポリマーは熱的に分解し、炭化残留物及び水泡を観測する。別の言い方をすれば、材料は、天気の日に拡大鏡で紙片に孔を焦げさせ又は焼いた場合のような可視光学損傷(スコーチング)を示す。

40

【0028】

本明細書中に記載される我々の調査の結果として、屈折率の所望の変化を光学損傷なしに溶媒和ポリマーにおいて誘導することができるように、以下の各々の実験パラメータ、たとえば、レーザー反復速度、レーザー波長及びパルスエネルギー、材料のTPA係数及び%溶媒和、たとえば、ヒドロゲル材料の場合には含水率を考慮すべきである。

【0029】

レーザーのパルスエネルギー及び平均出力、ならびに、被照射領域をスキャンする速度は、照射されるポリマー材料のタイプ、どの程度の屈折率の変化を望んでいるか、そして材料内に形成することを望む屈折構造のタイプに部分的に依存するであろう。選択される

50

パルスエネルギーは、また、構造を材料中に描くレーザーのスキャン速度及び平均出力にも依存するであろう。通常、より大きなスキャン速度及びより低いレーザー出力では、より大きなパルスエネルギーが必要であろう。たとえば、ある材料では、 $0.05 \text{ nJ} \sim 100 \text{ nJ}$ 、 $0.05 \text{ nJ} \sim 50 \text{ nJ}$ 、又は $0.2 \text{ nJ} \sim 10 \text{ nJ}$ のパルスエネルギーが要求されるであろう。

【0030】

上記のパルスエネルギーの範囲内では、光学ポリマー材料は、少なくとも $0.1 \text{ mm/秒}$ 、 $0.1 \text{ mm/秒} \sim 10 \text{ mm/秒}$ 、又は、 $0.4 \text{ mm/秒} \sim 4 \text{ mm/秒}$ のスキャン速度で照射される。

【0031】

上記のパルスエネルギー及びスキャン速度の範囲内では、照射プロセスにおいて使用される平均レーザー出力は $10 \text{ mW} \sim 400 \text{ mW}$ 、 $10 \text{ mW} \sim 300 \text{ mW}$ 、又は、 $40 \text{ mW} \sim 220 \text{ mW}$ である。

【0032】

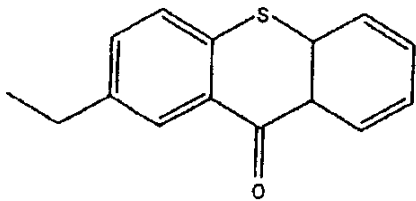
1つの実施形態において、平均パルスエネルギーは $0.2 \text{ nJ} \sim 10 \text{ nJ}$ であり、そして平均レーザー出力は $40 \text{ mW} \sim 220 \text{ mW}$ である。また、レーザーは波長 $650 \text{ nm} \sim 950 \text{ nm}$ の波長範囲内で操作する。記載したレーザー操作用出力の範囲内では、光学ヒドロゲルポリマー材料は $0.4 \text{ mm/秒} \sim 4 \text{ mm/秒}$ のスキャン速度で照射される。

【0033】

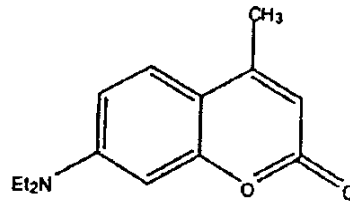
光増感剤は $600 \sim 1000 \text{ nm}$ のスペクトル範囲において固有線形吸収が存在するとしてもほとんど存在しない発色団を含むであろう。光増感剤は光学ポリマー材料中に存在し、それにより、記載した屈折構造の形成に要求される2光子吸収の光効率を向上させる。特に興味深い光増感剤としては、限定するわけではないが、下記の化合物が挙げられる。下記の化合物は単に例示である。

【0034】

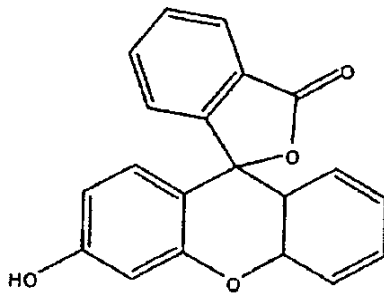
【化1】



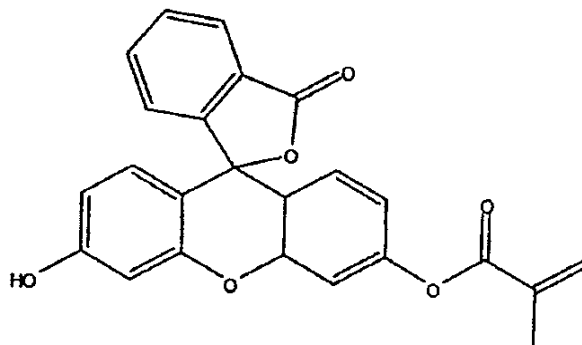
イソプロピルチオキサントン



クマリン-1



フルオレセイン



フルオレセインメタクリレート

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 5 】

実施例のセクションにおいて、より詳細に記載されるとおり、市販 I O L 材料である、Bausch & Lombにより現在販売されているアクレオス (Akreos) (登録商標) に、本明細書中に記載された方法によりレーザー照射に受けさせた。マイクロ機械加工法を用いて、光増感剤を含まないアクレオス (Akreos) (登録商標) I O L 及び 1 7 w t % のクマリン - 1 を含む溶液でドープしたアクレオス (Akreos) (登録商標) I O L において屈折構造を形成した。照射実験を乾燥材料及び溶媒和材料の両方で行った。屈折構造は水和材料中にのみ形成した。

## 【 0 0 3 6 】

端的に、屈折率の測定値変化の大きさは、所与のスキャン速度及び平均レーザー出力では、クマリン溶液でドープしたアクレオス (Akreos) (登録商標) I O L において、クマリンで溶液ドープしていないアクレオス (Akreos) (登録商標) I O L よりも少なくとも 1 0 倍大きかった。驚くべきことに、1 6 0 m W の平均レーザー出力で 1 m m / 秒にスキャン速度を増加させると、屈折率の変化が 0 . 0 2 ~ 0 . 0 3 である屈折構造 (線格子) を提供した。さらに、レーザー出力を 6 0 m W に低減しても、屈折率の変化が約 0 . 0 0 5 である屈折構造を提供した。

## 【 0 0 3 7 】

別の実施形態において、パラフィルコン A (balafilcon A) シリコーンヒドロゲルは、フルオレseinモノマー (0 . 1 7 質量%) をポリマーモノマー混合物に添加することにより調製された。重合性フルオレseinでドープしたパラフィルコン A (balafilcon A) を、その後、本明細書中に記載された方法によりレーザー光に付した。ここでも、記載された照射プロセスを、光増感剤を含まないシリコーンヒドロゲル及び 0 . 1 7 w t % のフルオレseinでドープしたシリコーンヒドロゲルに行った。ここでも、乾燥材料及び溶媒和 (水和) 材料の両方で実験を行い、また、ここでも、屈折構造は水和材料においてのみ形成した。

## 【 0 0 3 8 】

端的に、屈折率の測定値変化の大きさは、6 0 m W の平均レーザー出力で、0 . 1 7 w t % のフルオレseinでドープしたパラフィルコン A (balafilcon A) シリコーンヒドロゲルにおいて、光増感剤を含まないパラフィルコン A (balafilcon A) よりも少なくとも 1 0 倍大きかった。この屈折率の変化の 1 0 倍の違いは、光増感された材料においてスキャン速度を 1 0 倍増加しても観測された - 未ドープの材料で 0 . 5  $\mu$  m / 秒及び光増感された材料で 5 . 0  $\mu$  m / 秒。

## 【 0 0 3 9 】

幾つの場合に、記載されるとおりの屈折構造の形成では、パルスピーク出力が光学ポリマー材料の非線形吸収しきい値を超えるほど十分に強いようにパルス幅が維持される必要がある。しかしながら、ガラスの正の分散のために、焦点対物レンズ (focusing objective) のガラスは有意にパルス幅を増加させる。対応する負の分散を提供するように補償スキームを用いて、その負の分散は焦点対物レンズにより導入される正の分散を補償することができる。したがって、焦点対物レンズにより導入される正の分散を補正するために補償スキームを使用することができる。補償スキームは、少なくとも 2 つのプリズム及び少なくとも 1 つの鏡、少なくとも 2 つの回折光子、チャープミラー及び分散補償ミラーからなる群より選ばれる光学配列を含み、それにより、焦点対物レンズにより導入される正の分散を補償することができる。

## 【 0 0 4 0 】

1 つの実施形態において、補償スキームは、少なくとも 1 つのプリズム、多くの場合には少なくとも 2 つのプリズム及び少なくとも 1 つの鏡を含み、それにより、焦点対物レンズの正の分散を補償する。別の実施形態において、補償スキームは、少なくとも 2 つの格子を含み、それにより、焦点対物レンズの正の分散を補償する。プリズム、格子及び / 又は鏡のあらゆる組み合わせは補償スキームに使用できる。

## 【 0 0 4 1 】

レーザーは可視線から近赤外線範囲の波長を有する光を発生するであろう。様々な実施形態において、レーザーの波長は600nm～900nmの範囲にある。1つの特定の実施形態において、ポンピングTi：サファイヤレーザーである。このようなレーザー装置は約800nmの波長の光を発生するであろう。このレーザーは1013W/cm<sup>2</sup>より大きい焦点ピーク強度を有するであろう。時に、1014W/cm<sup>2</sup>より大きい、又は、1015W/cm<sup>2</sup>より大きい焦点ピーク強度を有するレーザーを提供することが有利でありうる。

【0042】

光学ポリマー材料中に屈折構造を形成することができる能力は、患者の目に眼内レンズを外科移植する前に眼内レンズの屈折率を調整する重要な機会を提供する。手術の前に、眼科外科医は手術後にわずかな視力補正しか必要ないことを望んで、各患者の視力補正要求に基づいて、要求される眼内レンズの度の大きさを決定する。もちろん、このような明確な成果は、レンズの光学部分の球形設計及び現在の特定の度のために、非常に得られにくい。たとえば、特別あつらえの眼内レンズは市販されていないので、外科医は乱視の補正を行うことはできない。記載の照射プロセスでは、各患者の視力補正に基づいて特別あつらえのレンズを提供する。

10

【0043】

たとえば、選択された度（患者の目の要求により様々であろう）の基礎レンズから出発して、レンズの度は予め決められた領域で調整されうる。本質的に、眼科レンズは患者の目の屈折異常を個々に補正するためのコンタクトレンズ又は眼鏡のように本質的に機能する。

20

【0044】

さらに、移植されたレンズの屈折率はレンズの予め決められた領域を照射することにより調節できる。したがって、術前測定誤差、移植の間のレンズ配置位置の変動及び創傷治癒（収差）から生じる術後屈折異常もその場で微調整できる。

【0045】

たとえば、白内障手術は各々の目の自然レンズを眼内レンズで置き換えることを要求する。眼内レンズの挿入に次いで、外科医は手術により生じる収差を補正し又は眼内レンズの若干の配置ずれを補正することがある。手術に次いで、そして傷を治癒させるための時間の経過後に、患者は外科医のところに戻り、眼内レンズの選択領域を照射してもらう。その照射された領域では屈折率の正の変化を生じ、それにより、収差を補正し、さらに、視力補正の必要な患者に対する補正を行う。特定の場合には、外科医は一方の目で眼内レンズを距離について調整し、そして反対の目で眼内レンズを読書用に調整することができるであろう。

30

【0046】

通常、光学ヒドロゲルポリマー材料の被照射部分は約0.01又はそれ以上の屈折率の正の変化を示す。1つの実施形態において、その領域の屈折率は約0.03以上増加するであろう。実際、出願人は水和アクレオス（Akreos）（登録商標）IOL材料で約0.06の屈折率の正の変化を測定した。たとえば、記載の照射プロセスでは、0.01～0.06の屈折率の正の変化を可能にすることができる。

40

【0047】

本明細書中に記載される方法は、Calhoun特許に記載されているように、未反応モノマーを含む光学材料（屈折率調整組成物）をキャストイングし、次いで追加の重合化学反応を促進するようにレーザー照射を行うことにより材料の屈折特性を調整するものではなく、既に完全に重合した光学材料の屈折率の変化により材料の屈折特性を調整するものであることが当業者により理解されるべきである。本方法に使用される光学材料を特性化するために使用される際に、用語「完全に重合した」とは光学材料が95%以上重合していることを意味する。重合した光学材料の完全さを測定する1つの方法は、近赤外分光法によるものであり、近赤外分光法は材料のビニル含有分を定量的に決定するために使用される。単純な重量分析法も使用できる。

50

## 【 0 0 4 8 】

光学ポリマー材料の被照射領域は2次元構造又は3次元構造によって画定されうる。2次元又は3次元構造は分離したシリンダーの配列を含むことができる。又は、2次元又は3次元構造は一連のライン(格子)を含み、又は、シリンダーの配列と一連のラインとの組み合わせを含むことができる。さらに、2次元又は3次元構造はある面積又は体積が満たされた構造をそれぞれ含むことができる。これらの面積又は体積が満たされた構造はポリマー材料の選択領域の上をレーザーで連続的にスキャンすることにより形成される。

## 【 0 0 4 9 】

ナノメートルサイズの構造もR. Menon ら, Proc. SPIE, Vol. 5751, 330-339 (2005年5月); Materials Today, p. 26 (2005年2月)に記載されるゾーン・プレート・アレイリソグラフィ法によって形成できる。

10

## 【 0 0 5 0 】

1つの実施形態において、3次元屈折構造は正又は負のレンズ要素の形態である。これらの構造の光学効果を最適化するために、正又は負のレンズ要素を眼内レンズの前方表面から300 $\mu\text{m}$ 以内のレンズの体積において配置する。

## 【 0 0 5 1 】

1つの実施形態において、眼内レンズの被照射領域は0.2 $\mu\text{m}$ ~3 $\mu\text{m}$ の幅、好ましくは0.6 $\mu\text{m}$ ~1.5 $\mu\text{m}$ の幅及び0.4 $\mu\text{m}$ ~8 $\mu\text{m}$ の高さ、好ましくは1.0 $\mu\text{m}$ ~4 $\mu\text{m}$ の高さ(高さは材料のz軸において測定し、それはレーザー光の方向に平行である)を有する2次元平面内の一連のラインにより画定される。たとえば、各ラインが所望の長さ、約0.8 $\mu\text{m}$ ~約1.5 $\mu\text{m}$ の幅及び約2 $\mu\text{m}$ ~5 $\mu\text{m}$ の高さである、複数のラインを含む線格子を発生することができる。ラインは1.0 $\mu\text{m}$ 以下(0.5 $\mu\text{m}$ 間隔)で分離されていてよく、どんな本数のラインも材料中に取り込むことができる。さらに、格子はあらゆる特定の深さ(z-方向)に配置されていてよく、どんな数の線格子も材料中に様々な深さで生じていてよい。

20

## 【 0 0 5 2 】

図1Aは光学材料に描かれた20本のラインを含む線格子のコントラスト背景を有する顕微鏡写真である。図1Bは図1Aの顕微鏡写真の模式図である。各ラインは約100 $\mu\text{m}$ 長さであり、約1 $\mu\text{m}$ 幅であり、ライン間隔が約5 $\mu\text{m}$ である。ラインは高さが約3 $\mu\text{m}$ であり、材料の上面から約100 $\mu\text{m}$ の距離で材料中に描かれていた。線格子を示す同様の顕微鏡写真は材料の上面から約200 $\mu\text{m}$ 及び400 $\mu\text{m}$ の距離で得られ、そのことは、どんな選択深さでも光学材料中に構造を描くことができることを示す。

30

## 【 0 0 5 3 】

図2Aは上記の1つの線格子であって、別の線格子に直交している線格子のコントラスト背景を有する顕微鏡写真である。図2Bは図2Aの顕微鏡写真の模式図である。各格子は上記の図1について記載したのと同様の寸法構造を有する。1つの線格子は材料中に約100 $\mu\text{m}$ で配置され、他の線格子は材料中に約110 $\mu\text{m}$ で配置され、中央線格子間隔は約10 $\mu\text{m}$ である。ここでも、これらのライン構造の各々の高さ(深さ)は約3 $\mu\text{m}$ である。

## 【 0 0 5 4 】

図3Aは光学材料中に形成したシリンダーの配列のコントラスト背景を有する顕微鏡写真である。図3Bは図3Aの顕微鏡写真の模式図である。各シリンダーは約1 $\mu\text{m}$ の直径であり、高さが約3 $\mu\text{m}$ である。シリンダーは約5 $\mu\text{m}$ の間隔で分離されている。シリンダーは材料の上面から約100 $\mu\text{m}$ の距離で材料中に形成されていた。

40

## 【 0 0 5 5 】

図4Aは上記で形成されたシリンダーの1つの配列(20 $\times$ 20)及び若干ずれたシリンダーの別の配列(20 $\times$ 20)のコントラスト背景を有する顕微鏡写真である。図4Bは図4Aの顕微鏡写真の模式図である。シリンダーの各々は上記の図3について記載したのと同様の寸法構造を有する。1つの配列は材料中に約100 $\mu\text{m}$ の距離に配置されており、もう一方の配列は材料中に約105 $\mu\text{m}$ の距離に配置されており、中央ライン間隔は

50

約  $5 \mu\text{m}$  である。シリンダーの各々の高さ（深さ）は約  $3 \mu\text{m}$  である。

【0056】

面積を満たし又は体積を満たす2次元もしくは3次元構造は光学ポリマー材料の予め決められた領域にわたってレーザーを連続的に走査することにより形成されうる。屈折型光学装置は領域セグメントにおけるフェムト秒パルスの密に焦点したビームを繰り返して走査することにより、光学ポリマー材料の体積内でマイクロ機械加工されうる。セグメントの領域は、図5に示すとおり球面形状、非球面形状、ドーナツ型形状又は筒型形状を有する3次元形状のレンズを製造するために、スキャンの深さに対応して変更されうる。屈折率の変化は正（ $+0.02 \sim +0.06$ ）であるけれども、これらの屈折率補正レンズは凸、平面又は凹の様々な組み合わせでもって製造されてよく、それにより、図6に示すように正補正又は負補正を生じることができる。異なる平面で分離されて描かれたデバイスが垂直に積層されて、それにより、単一のレンズとして作用してもよい。所望ならば、追加の補正層が描かれてもよい。

10

【0057】

面積を満たし又は体積を満たす2次元もしくは3次元構造により記載されている屈折構造の顕微鏡写真に示されるとおり、光学材料中に格子ライン、シリンダー及び放射状オアターのパターンを形成することができる。しかしながら、本明細書中に記載される照射法を用いて他の光学構造を形成することも可能である。たとえば、ドット（たとえば、ナノメートル範囲の寸法を有する）の配列は、材料内の分離したポイント又はスポットにレーザービームを向けることにより形成されうる。このような配列は実質的に1つの平面上に配置されてよく、又は、幾つかのこのような配列は材料内に異なる深さで形成されてもよい。このように変性された材料は光がドットにより実質的に散乱されないときに特に有用であることができる。

20

【0058】

1つの実施形態において、屈折構造は眼内レンズの上部前方表面の近傍で形成される。たとえば、正レンズ要素又は負レンズ要素（3次元）はレンズの前方表面から  $300 \mu\text{m}$  以内の体積又は  $100 \mu\text{m}$  以内の体積において形成される。用語「前方表面」はヒトの目の前眼房が向かい合うレンズの表面である。

【0059】

光学材料を変性するためのレーザー及び光学機器構成

30

選択領域において材料の屈折率を変化させるように光学ポリマー材料にレーザーで照射するためのレーザー装置10の制限しない実施形態を図7に例示している。レーザー源は4Wの周波数二倍化Nd:YVO<sub>4</sub>レーザー14によりポンピングされたカー（Kerr）-レンズモードロックTi:サファイヤレーザー12（Kapteyn-Murnane Labs, Boulder, Colorado）を含む。レーザーは800nmの波長で300mWの平均出力、30fsのパルス幅及び93MHz反復速度のパルスを発生する。光学経路における鏡及びプリズムからの、特に、対物レンズ20の出力損失からの反射出力損失があるので、材料上、対物レンズ焦点で測定される平均レーザー出力は約120mWであり、それはフェムト秒レーザーのパルスエネルギーが約1.3nJであることを示す。

【0060】

40

対物レンズ焦点でのレーザーパルスエネルギーは限定されているので、パルス幅はパルスピーク出力が材料の非線形吸収しきい値を超えるために十分に強いように維持されなければならない。焦点対物レンズ内の多量のガラスはガラス内部の正の分散のために、パルス幅を有意に増加させるので、共振器外（extra-cavity）補償スキームを用いて負の分散を提供し、それが焦点対物レンズにより導入される正の分散を補償する。2つのSF10プリズム24及び28ならびに1つの末端ミラー32は2パス1プリズムペア機器構成を形成する。37.5cmのプリズム間の分離距離を用いて、顕微鏡対物レンズの分散及び光学経路内の他の光学的性質を補償した。

【0061】

3次高調波発生を用いた共線自己相関器40は対物レンズ焦点でのパルス幅を測定する

50

ために使用される。2次高調波発生及び3次高調波発生の両方は低NA又は高NAの対物レンズに対して自己相関測定において使用されてきた。我々は、高開口数対物レンズの焦点でのパルス幅を特徴付けるために3次高調波発生（THG）自己相関器を選択した。というのは、それが単純で、高い信号/ノイズ比を有し、2次高調波発生（SHG）結晶が通常にもたらす材料分散がないからである。THG信号は空気と通常カバークリップ42（Corning No. 0211 亜鉛チタニアガラス）との界面で発生し、フォトマルチプライヤー44及びロックインアンプリファイヤー46を用いて測定される。異なる高開口数対物レンズのセットを用い、そして2つのプリズムの間の分離距離及び挿入されるガラスの量を注意深く調節した後に、我々は、変換限界(transform-limited)27-fsパルスを選択し、それは60×0.70NAオリンパスLUCPLanFLN長作動距離対物レンズ48により焦点合わせされる。

10

## 【0062】

レーザービームはそれが光共振器（レーザーキャビティ）から出てきた後に、空間的に発散するので、凹型ミラー対50及び52を光路内に追加し、それにより、レーザービームが対物レンズ開口を最適に満たすことができるようにレーザービームの寸法を調節する。3D100nm解像DCサーボモータステージ54（Newport VP-25XAリアステージ）及び2D0.7nm解像ピエゾナノ配置ステージ（PI P-622.2CDピエゾステージ）をスキャニングプラットフォームとしてコンピュータ56により制御しそしてプログラムし、サンプルを支持しそして配置する。サーボステージはDCサーボモータを有し、それにより、隣接ステージ間でスムーズに移動できる。1ms時間解像度でコンピュータにより制御される光学シャッターはレーザー露光時間を正確に制御するために装置内に配置される。特別仕様のコンピュータプログラムを用いて、光学シャッターをスキャニングステージとともに操作して、様々なスキャニング速度で、様々な位置及び深さで、様々なレーザー露光時間で、材料に様々なパターンをマイクロ機械加工することができる。さらに、対物レンズ20の横に、モニター62とともにCCDカメラ58を用いて、リアルタイムでプロセスをモニターする。

20

## 【0063】

上記の方法及び光学装置を用いて、ヒトの目に眼内レンズを外科移植を行った後に眼内レンズの屈折率を変更することができる。

## 【0064】

30

したがって、本発明は、手術手順から生じる収差を特定しそして測定することを含む方法に関する。眼科技術においてよく知られた方法を用いて収差を特定しそして定量化すると、この情報をコンピュータにより処理する。もちろん、各患者に必要な視力補正に関する情報も特定しそして決定することができ、そしてこの情報もコンピュータにより処理することができる。収差を測定するために使用される市販の診断装置は多く存在する。たとえば、今日使用される一般的な波面センサーはシェマーディスク（Scherer disk）、シャックハーマン（Shack Hartmann）波面センサー、ハーマン（Hartmann）スクリーン及びフィゾー（Fizeau）干渉計及びトワイマン-グリーン（Twyman-Green）干渉計に基づく。シャックハーマン（Shack Hartmann）波面測定装置は当業界において知られており、そして米国特許第5,849,006号明細書、同第6,261,220号明細書、同第6,271,914号明細書及び同第6,270,221号明細書に部分的に記載されている。このような装置は目の網膜を照らしそして反射された波面を測定することにより操作する。

40

## 【0065】

一度、収差を特定しそして定量化すると、コンピュータプログラムは収差を補正し又は患者の視力補正を行うためにレンズ材料中に描かれる光学構造の位置及び形状を決定する。これらのコンピュータプログラムは当業者によく知られている。その後、コンピュータはレーザー光学装置と通信し、そしてレンズの選択領域を、0.05nJ~1000nJのパルスエネルギーのレーザーで照射する。

## 【0066】

光学ポリマー材料

50

本明細書中に記載される方法によってレーザーで照射されうる光学ポリマー材料はポリマーレンズ技術の当業者、特に眼内レンズを製造するために使用する光学ポリマー材料に明るい当業者に知られているいかなる光学ポリマー材料であってもよい。このような材料の限定しない例としては、シロキシ含有ポリマー、アクリル親水性もしくは疎水性ポリマー又はそのコポリマーなどの光学ポリマー材料の製造に使用されるものが挙げられる。

【0067】

屈折構造の形成はポリマー光学シリコンヒドロゲル又はポリマー光学非シリコンヒドロゲルの選択領域及び明確な領域の屈折率を変化させるのに特に適する。用語「ヒドロゲル」は総水と質量を基準として10質量%を超える量の水を吸収することができる光学ポリマー材料を指す。実際、多くの光学ヒドロゲルポリマー材料は含水率が15%を超え、又は20%を超えるであろう。たとえば、多くの光学ヒドロゲルポリマー材料は含水率が15%~60%であり、又は、15%~40%であろう。

10

【0068】

光学ポリマー材料は十分な光学透明性を有し、約1.40以上、好ましくは1.48以上の比較的の高い屈折率を有するであろう。多くのこれらの材料は、また、約80%以上の比較的の高い伸び率であることも特徴とする。

【0069】

1つの実施形態において、光学ポリマー材料は少なくとも3種のモノマー成分からコポリマーとして調製される。第一のモノマー成分は少なくとも60質量%の量でコポリマー中に存在し、そしてそのホモポリマーは少なくとも1.50、好ましくは1.52又は少なくとも1.54の屈折率を有するであろう。第二のモノマー成分は3質量%~20質量%又は3質量%~10質量%の量でコポリマー中に存在する。第一のモノマー成分及び第二のモノマー成分は合計でコポリマーの少なくとも70質量%である。用語「ホモポリマー」は実質的に完全にそれぞれのモノマー成分から得られるポリマーを指す。ホモポリマーの形成を促進するための少量の触媒、開始剤などは従来の場合と同様に含まれてよい。

20

【0070】

特に有用な第一のモノマー成分としては、スチレン、ビニルカルバゾール、ビニルナフタレン、ベンジル(メタ)アクリレート、フェニル(メタ)アクリレート、ナフチル(メタ)アクリレート、2-フェノキシエチル(メタ)アクリレート、2,3-ジプロモプロピル(メタ)アクリレート及びそのいずれかの混合物が挙げられる。特に有用な第二のモノマー成分としては、n-ブチル(メタ)アクリレート、n-ヘキシル(メタ)アクリレート、2-エチルヘキシル(メタ)アクリレート、2-エトキシエチル(メタ)アクリレート、2,3-ジプロモプロピル(メタ)アクリレート、1,1-ジヒドロペルフルオロブチル(メタ)アクリレート及びそのいずれかの混合物が挙げられる。

30

【0071】

コポリマーは、親水性モノマー成分に由来する第四のモノマー成分をさらに含むことができる。親水性成分はコポリマーの2~30質量%の量で存在する。親水性成分は好ましくは、コポリマーの約20質量%未満の量で存在する。約10質量%以上の親水性モノマー成分を含むコポリマーは、水性環境下に置かれるならばヒドロゲルを形成する傾向がある。用語「親水性モノマー成分」はヒドロゲル形成性ホモポリマー、すなわち、水溶液と接触した際に、ホモポリマーの質量を基準として少なくとも25質量%の水と結合したホモポリマーを生じる成分を指す。

40

【0072】

有用な親水性モノマー成分の特定の例としては、N-ビニルピロリドン、ヒドロキシアルキル(メタ)アクリレート、たとえば、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、3-ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、3-ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、4-ヒドロキシブチル(メタ)アクリレート、2,3-ジプロモプロピル(メタ)アクリレートなど、アクリルアミド、N-アルキルアクリルアミド、たとえば、N-メチルアクリルアミド、N-エチルアクリルアミド、N-プロピルアクリルアミド、N-ブチルアクリルアミドなど、アクリル酸、メタクリル酸など、及び、そのいずれかの混合物

50

が挙げられる。

【0073】

光学ポリマー材料は少なくとも第一のモノマー成分又は第二のモノマー成分とともに架橋を形成することができる架橋性成分を含むことがある。好ましくは、架橋性成分は多官能であり、そして第一のモノマー成分及び第二のモノマー成分の両方と化学反応することができる。架橋性成分はしばしば第一のモノマー成分及び第二のモノマー成分の量と比較して少量で存在する。好ましくは、架橋性成分はコポリマー中に、コポリマーの約1質量%未満の量で存在する。有用な架橋性成分の例としては、エチレングリコールジメタクリレート、プロピレングリコールジメタクリレート、エチレングリコールジアクリレートなど、及びその混合物が挙げられる。

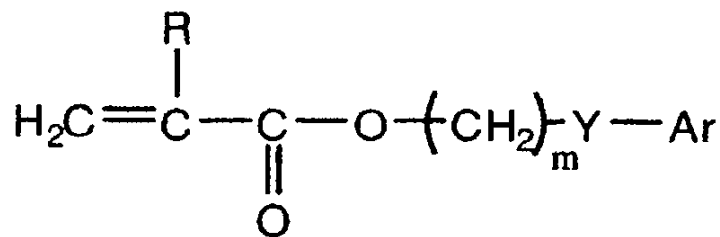
10

【0074】

1つの実施形態において、光学ポリマー材料は下記式の1種以上の芳香族(メタ)アクリレートモノマー

【0075】

【化2】



20

【0076】

(上式中、RはH又はCH<sub>3</sub>であり、mは0~10より選ばれる整数であり、Yは存在しないか、O、S又はNRであり、RはH、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、イソ-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、フェニル又はベンジルであり、Arはいずれかの芳香環であり、たとえば、フェニルであり、これは未置換であっても、又は、H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、イソ-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、OCH<sub>3</sub>、C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>、Cl、Br、フェニル又はベンジルにより置換されてよい)及び架橋性成分から調製されうる。

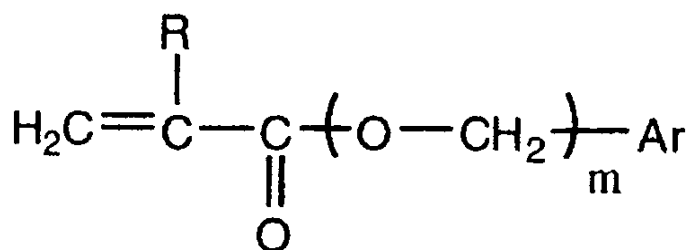
30

【0077】

別の実施形態において、光学ポリマー材料は下記式の1種以上の芳香族(メタ)アクリレートモノマー

【0078】

## 【化3】



10

## 【0079】

(上式中、RはH又はCH<sub>3</sub>であり、mは0～6より選ばれる整数であり、Arはいずれかの芳香環であり、たとえば、フェニルであり、これは未置換であっても、又は、H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、イソ-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、OCH<sub>3</sub>、OH又はC(O)OHにより置換されていてよい)及び架橋性成分から調製されうる。

## 【0080】

例示の芳香族(メタ)アクリレートモノマーとしては、限定するわけではないが、2-エチルフェノキシ(メタ)アクリレート、2-エチルチオフェニル(メタ)アクリレート、2-エチルアミノフェニル(メタ)アクリレート、フェニル(メタ)アクリレート、ベンジル(メタ)アクリレート、2-フェニルエチル(メタ)アクリレート、3-フェニルプロピル(メタ)アクリレート、4-フェニルブチル(メタ)アクリレート、4-メチルフェニル(メタ)アクリレート、4-メチルベンジル(メタ)アクリレート、2-2-メチルフェニルエチル(メタ)アクリレート、2-3-メチルフェニルエチル(メタ)アクリレート、2-4-メチルフェニルエチル(メタ)アクリレート、2-(4-プロピルフェニル)エチル(メタ)アクリレート、2-(4-(1-メチルエチル)フェニル)エチルメタクリレート、2-(4-メトキシフェニル)エチルメタクリレートなどが挙げられる。用語「(メタ)アクリレート」とはアクリレートもしくはメタクリレート重合性官能基のいずれかを有するモノマーを指す。

20

30

## 【0081】

一般に、もし、光学ポリマー材料が上記の式により規定されるとおりの芳香族アクリレート及び芳香族メタクリレートの両方から調製されるならば、その材料は、一般に、アリアルメタクリレートエステル残基より大きなモル%のアリアルアクリレートエステル残基を含むであろう。アリアルアクリレートモノマーはポリマーの約60モル%～約90モル%を構成し、一方、アリアルメタクリレートモノマーはポリマーの約5モル%～約40モル%を構成することが好ましい。約60～70モル%の2-フェニルエチルアクリレート及び約30～40モル%の2-フェニルエチルメタクリレートを含むポリマーは最も好ましい。

## 【0082】

別の実施形態において、光学ポリマー材料は5質量%～15質量%の完全水和(平衡)含水率を有するであろう。このことは、記載されるとおりの熱応力後の曇り度合いを最小限にし、さらに、生体内で水胞を形成するのを最小限にするのを助ける。出願人は、所望の含水率を達成するために、重合性組成物中に下記式の親水性芳香族モノマーを含むことができることを発見した。

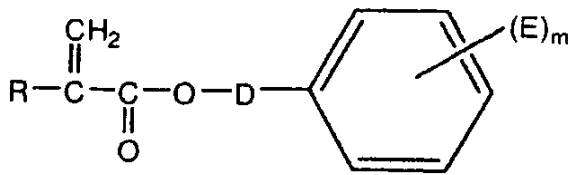
40

G-D-Ar(式中、Arは親水性置換基を有するC<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>芳香族基であり、Dは二価の結合基であり、Gは重合性エチレン性サイトである)。

## 【0083】

1つの特定の親水性芳香族モノマーは下記式により示される。

## 【化4】



10

## 【0084】

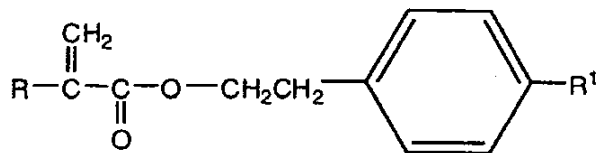
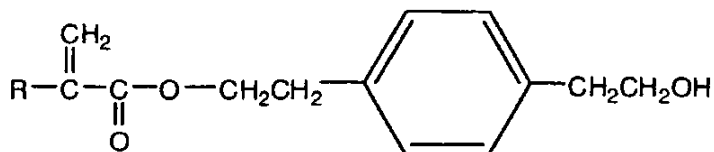
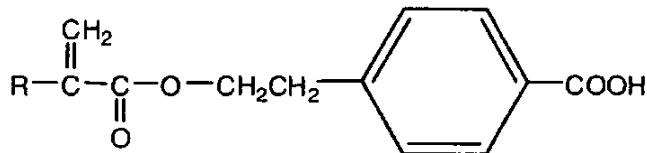
(上式中、Rは水素又はCH<sub>3</sub>であり、Dは直鎖もしくは枝分かれ鎖C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>炭化水素からなる群より選ばれる二価基であり、Eはカルボキシ、カルボキサミドならびに一価及び多価アルコール置換基からなる群より選ばれる)。例示の親水性置換基としては、限定するわけではないが、-COOH、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH、-(CHOH)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>OH、ポリ(アルキレングリコール)、-C(O)O-NH<sub>2</sub>及び-C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>が挙げられる。

## 【0085】

例示の親水性芳香族モノマーは下記式により示される。

20

## 【化5】



30

40

## 【0086】

(上式中、Rは水素又はCH<sub>3</sub>であり、R<sup>1</sup>は-C(O)O-NH<sub>2</sub>又-C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である)。

## 【0087】

別の実施形態において、光学ポリマー材料は、5~25質量%で存在する第一のアリールモノマー成分、30~70質量%で存在する第二のモノマー成分の2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、及び5~45質量%の別のアルキル(メタ)アクリレートから調製され、この別のアルキル(メタ)アクリレートはメチル(メタ)アクリレート、エチ

50

ル(メタ)アクリレート、プロピル(メタ)アクリレート、ブチル(メタ)アクリレート、ペンチル(メタ)アクリレート、ヘキシル(メタ)アクリレート、ヘプチル(メタ)アクリレート、ノニル(メタ)アクリレート、ステアリル(メタ)アクリレート、オクチル(メタ)アクリレート、デシル(メタ)アクリレート、ラウリル(メタ)アクリレート、ペンタデシル(メタ)アクリレート及び2-エチルヘキシル(メタ)アクリレートからなる群より選ばれる。アルキル(メタ)アクリレートのうち、1から3個の炭素原子のアルキル基を含むものが好ましい。

【0088】

例示のアリールモノマー成分としては、エチレングリコールフェニルエーテルアクリレート(EGPEA)、ポリ(エチレングリコールフェニルエーテルアクリレート)(ポリ-EGPEA)、フェニルメタクリレート、2-エチルフェノキシメタクリレート、2-エチルフェノキシアクリレート、ヘキシルフェノキシメタクリレート、ヘキシルフェノキシアクリレート、ベンジルメタクリレート、2-フェニルエチルメタクリレート、4-メチルフェニルメタクリレート、4-メチルベンジルメタクリレート、2-2-メチルフェニルエチルメタクリレート、2-3-メチルフェニルエチルメタクリレート、2-4-メチルフェニルエチルメタクリレート、2-(4-プロピルフェニル)エチルメタクリレート、2-(4-(1-メチルエチル)フェニル)エチルメタクリレート、2-(4-メトキシフェニル)エチルメタクリレート、2-(4-シクロヘキシルフェニル)エチルメタクリレート、2-(2-クロロフェニル)エチルメタクリレート、2-(3-クロロフェニル)エチルメタクリレート、2-(4-クロロフェニル)エチルメタクリレート、2-(4-プロモフェニル)エチルメタクリレート、2-(3-フェニルフェニル)エチルメタクリレート、2-(4-フェニルフェニル)エチルメタクリレート、2-(4-ベンジルフェニル)エチルメタクリレートなどが挙げられ、対応するメタクリレート及びアクリレートが挙げられ、そしてその混合物が挙げられる。EGPEA及びポリEGPEAは2つのより好ましい第一のモノマー成分である。

【0089】

別の実施形態において、光学ポリマー材料は、約90%(質量基準)のN-ビニルピロリドン(NVP)及び約10%(質量基準)の4-t-ブチル-2-ヒドロキシシクロヘキシルメタクリレートを含む親水性アクリルから調製される。このメタクリレートヒドロゲルは高百分率のNVPのために約80%(質量基準)の水を吸収することができる。水和したときのその屈折率は水の屈折率と非常に近い。興味深い別の親水性アクリルはHEMA-Bと呼ばれ、それは約0.9%(質量基準)のエチレングリコールジメタクリレート(EGDMA)で架橋されたポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)である。このHEMA-ヒドロゲルは約37%(質量基準)の水を吸収することができる。

【0090】

1つの特定の興味深い親水性アクリル材料はBausch & Lombによりアクレオス(Akreos)(登録商標)の商品名で市販されているIOLをベースとする。このアクリル材料は約80質量%のHEMA及び20質量%のNMAを含む。

【0091】

光学ポリマー材料は、また、ペルフルオロオクチルエチルオキシプロピレン(メタ)アクリレート、2-フェニルエチル(メタ)アクリレート、下記一般式のアルキル(メタ)アクリレート、

【0092】

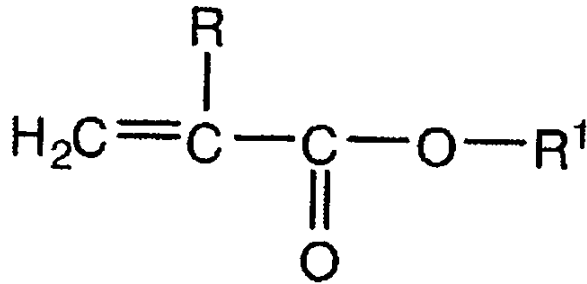
10

20

30

40

## 【化6】



10

## 【0093】

(上式中、Rは水素又はメチルであり、R<sup>1</sup>は直鎖又は枝分かれ鎖C<sub>4</sub>～C<sub>12</sub>アルキル基である)及び架橋性モノマーを含む特定のモノマー混合物を共重合することにより調製される。アルキル(メタ)アクリレートモノマーの例示のリストとしては、n-ブチルアクリレート、イソブチルアクリレート、イソアミルアクリレート、ヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、オクチルアクリレート、イソオクチルアクリレート、デシルアクリレート、イソデシルアクリレートなどが挙げられる。

20

## 【0094】

ペルフルオロオクチルエチルオキシプロピレン(メタ)アクリレートは5質量%～20質量%で存在し、2-フェニルエチル(メタ)アクリレートは40質量%～60質量%で存在し、アルキル(メタ)アクリレートモノマーは30質量%～50質量%で存在し、そして架橋剤は0.5質量%～4質量%で存在する。

## 【0095】

光学ポリマー材料は、また、強化架橋シリコンエラストマーから調製でき、それは12～18モル%のR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-SiO<sub>2</sub>のアリール置換シロキサン単位を含むポリマーを含む。この式において、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は同一であるか又は異なり、フェニル、モノ-低級アルキル置換フェニル基又はジ-低級アルキル置換フェニル基である。好ましくは、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は両方ともフェニルである。

30

## 【0096】

ポリマーは式R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-SiO<sub>3</sub>のシロキサン単位を含むエンドブロックを有し、ここで、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はアルキル、アリール、又は、置換アルキル又は置換アリール基であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一であっても又は異なってもよい。エンドブロックシロキサン単位のR<sup>3</sup>基はアルケニル基である。好ましくは、エンドブロッカーはジメチルビニルシロキサン単位である。

## 【0097】

ポリマーの残りは式R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-SiO<sub>2</sub>のジアルキルシロキサン単位からなり、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は同一であるか又は異なり、そしてメチル又はエチル基であり、ポリマーの重合度は100～2000である。好ましくは、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は両方ともメチルであり、重合度は約250である。

40

## 【0098】

トリメチルシリル処理したシリカ強化剤はポリマー中に微細分散され、ポリマー100重量部あたりに強化剤約15～45重量部の重量比である。好ましくは、コポリマー100部あたりに強化剤約27部が存在する。

## 【0099】

光学ポリマー成分は架橋剤を含むことがある。本発明のコポリマー材料を形成するのに有用な共重合性架橋剤としては、1個より多くの不飽和基を有するあらゆる末端エチレン

50

系不飽和化合物が挙げられる。好ましくは、架橋剤としては、ジアクリレート又はジメタクリレートが挙げられる。架橋剤としては、また、少なくとも2個の(メタ)アクリレート及び/又はビニル基を有する化合物を挙げることもできる。特に好ましい架橋剤としては、ジアクリレート化合物が挙げられる。

#### 【0100】

光学ポリマー材料は、それぞれのモノマー成分から一般に従来の重合法により調製される。選択された量のモノマーの重合混合物を調製し、従来の熱ラジカル開始剤を添加する。この混合物を適切な形状のモールドに導入し、光学材料を形成し、穏やかな加熱により重合を開始する。典型的な熱ラジカル開始剤としては、過酸化物、たとえば、ベンゾフェノンペルオキシド、ペルオキシカーボネート、たとえば、ビス-(4-t-ブチルシクロヘキシル)ペルオキシジカーボネート、アゾニトリル、たとえば、アゾビスイソブチロニトリルなどが挙げられる。好ましい開始剤はビス-(4-t-ブチルシクロヘキシル)ペルオキシジカーボネート(PERK)が挙げられる。又は、モノマーはこれらのアクリルモノマーの重合を開始することができる波長の化学線に対して透明なモールドを用いて光重合されうる。慣用の光開始剤化合物、たとえば、ベンゾフェノンタイプの光開始剤も重合を促進するために導入されてよい。

10

#### 【0101】

本発明の特定の実施形態を上記に記載してきたが、多くの等価物、変更、置換及び変形は特許請求の範囲に規定される本発明の範囲及び精神から逸脱することなくなされうことは当業者に理解されるであろう。

20

#### 【実施例】

#### 【0102】

例1. 17%のクマリン-1を含むアクレオス(Akreos)(登録商標)IOLの調製  
クマリン-1染料(2.5g)を10mLのエタノール及び5mLの水を含むエタノール/水混合物中に溶解させる。アクレオスサンプルの乾燥重量を記録する。サンプルを純水中で水和させ、そして質量を記録する。水和工程に続いて、一定質量が得られるまで、クマリン-1染料を含むエタノール/水混合物中にサンプルを浸漬させる。染料溶液中に浸漬させた後の質量を記録する。染料ドープ質量を、溶液中に浸漬させた後の質量と、乾燥質量の差異にエタノール/水の溶液中の染料の質量濃度をかけたものとして計算する。染料ドープの百分率は乾燥質量に対するクマリン-1染料ドープの質量の比 $\times 100$ として計算される。

30

#### 【0103】

例2. アクレオス(Akreos)(登録商標)IOL材料中の構造の形成

記載の光学装置は光学材料の選択領域にライン構造を形成するために使用した。光増感剤を含むアクレオス(Akreos)(登録商標)IOL材料及び光増感剤を含まないアクレオス(Akreos)(登録商標)IOL材料を用いて実験を行った。アクレオス(Akreos)(登録商標)IOL材料は約80wt%のHEMA及び20wt%のMMAを含み、含水率が約26%であり、上記の条件と同様のプロセス条件を用いた。

#### 【0104】

図7に示すように、水和サンプルをスキャニングプラットフォーム上に水平に取り付け、そしてフェムト秒レーザービームを高開口数対物レンズをとおして垂直下方に向け、サンプルの上面から約100 $\mu\text{m}$ の深さでバルク材料中で焦点を合わせた。レーザービームに対して垂直なX-Y面においてスキャニング速度0.4 $\mu\text{m}/\text{秒}$ で周期的な格子構造を作製した。オリンパスBX51モデル顕微鏡を用いて、これら3つの材料の内部に形成された格子を観察した。

40

#### 【0105】

顕微鏡画像は5 $\mu\text{m}$ の間隔でサンプルの内部に周期的に平行な格子を示した。格子は明視野顕微鏡において見るのが困難であった。そのことはこれらの格子が低い散乱性を示すことを表す。格子の幅は約1 $\mu\text{m}$ であり、それはナイフエッジ法を用いて測定された2.5 $\mu\text{m}$ のレーザー焦点直径よりも有意に小さかった。それゆえ、プロセスにおいて発生し

50

た熱蓄積が存在するであろうが、変性領域はなおもレーザー照射焦点体積の範囲内である。

【0106】

照射された材料の断面は格子の断面がレーザービームの方向に長軸が向いている楕円形状であったことを表し、この方向により大きなレーザー強度分布があったことを示す。対物レンズのカバーリップ補正を注意深く調節することにより、この球面収差は最小化されうる。

【0107】

図8A及び8Bに示すとおり、アクレオス(Akreos) (登録商標) IOL中にクマリン-1を導入することで、アクレオス(Akreos) (登録商標) IOL材料の透過スペクトルの約50nmの赤色シフトがもたらされた。クマリン-1を含むアクレオス(Akreos) (登録商標) IOL材料は400nm~約425nmで比較的有意な吸収特性を有し、一方、光増感剤を含まないアクレオス(Akreos) (登録商標) IOL材料はこれらの波長で本質的に透明である。

【0108】

図9A及び9Bは上部照射面から約200μmの深さで、材料内にマイクロ機械加工した屈折構造を有するアクレオス(Akreos) (登録商標) IOL材料の位相コントラスト写真である。照射プロセスは160mWの平均出力及び50μm/秒のスキャン速度で行った。図9Aに示すとおり、光増感剤を含まないアクレオス(Akreos) (登録商標) IOL材料にマイクロ機械加工した屈折構造は、屈折率の変化があったとしてもほとんどなかった。

$RI < 0.005$  (構造の視覚検出限界)。実際、位相コントラスト改善を用いたとしても材料中の屈折構造を見ることが非常に困難である。対照的に、図9Bに示すように、同一の出力及びスキャン速度で17%のクマリン-1を含むアクレオス(Akreos) (登録商標) IOL材料中にマイクロ機械加工した屈折構造は、屈折率に非常に有意な変化を与えた。 $RI > 0.06$ 。この屈折構造は位相コントラスト改善を用いて明確に見ることができる。

【0109】

図10A及び10Bはマイクロ機械加工した構造の屈折倍率の差(屈折率の変化の大きさ)がスキャン速度及びレーザー出力に基づいてどのように変化されうるかを示す。より重要なことは、図10Aは、17%のクマリン-1を含むアクレオス(Akreos) (登録商標) IOL材料において、スキャン速度1mm/秒で0.02~0.3のRIの屈折構造を形成することができることを示す。光増感剤を含まないアクレオス(Akreos) (登録商標) IOL材料において同様の屈折構造を形成させるためには約10μm/秒でスキャンしなければならないので、非常に驚くべきかつすばらしい結果である。クマリン-1の存在により、スキャン速度をほぼ100倍に上げることができる。さらに、比較的低いレーザー出力、すなわち、60mWでも、RIが約0.005の屈折構造を形成することができる。

【0110】

例3. 0.07wt%のフルオレセインを含むピュアビジョン(Pure Vision) (登録商標) シリコーンヒドロゲルの調製

フルオレセイン(0.25g)染料を50mLのエタノール及び50mLの水を含むエタノール/水混合物中に溶解させる。ピュアビジョンサンプルの乾燥重量を記録する。サンプルを純水中で水和させ、そして質量を記録する。水和工程に続いて、一定質量が得られるまで、フルオレセイン染料を含むエタノール/水混合物中にサンプルを浸漬させる。染料溶液中に浸漬させた後の質量を記録する。染料ドープ質量を、溶液中に浸漬させた後の質量と、乾燥質量の差異にエタノール/水の溶液中の染料の質量濃度をかけたものとして計算する。染料ドープの百分率は乾燥質量に対するフルオレセイン染料ドープの質量の比×100として計算される。

【0111】

例4. パラフィルコンA(Balafilcon A)シリコーンヒドロゲルにおける構造の形成

例 2 に記載されるとおりの光学装置を用いて、水和バラフィルコン A (ピュアビジョン (登録商標)) シリコーンヒドロゲル材料の選択領域においてライン構造を形成した。光増感剤のフルオレセインを含むもの及びそれを含まないものを用いて実験を行った。

図 1 1 A 及び 1 1 B に示されるとおり、フルオレセインをバラフィルコン A シリコーンヒドロゲルに導入することで、少なくとも 150 nm の透過スペクトルの赤色シフトがもたらされた。フルオレセインを含むバラフィルコン A シリコーンヒドロゲルは 500 nm で比較的有意な吸収特性を有し (図 1 2 B)、一方、光増感剤を含まないシリコーンヒドロゲルはこれらの波長で本質的に透明である (図 1 2 A)。

#### 【0112】

図 1 2 A は上部照射面から約 200  $\mu\text{m}$  の深さで、マイクロ機械加工したバラフィルコン A シリコーンヒドロゲルの位相コントラスト写真である。照射プロセスは 60 mW 及び 0.5  $\mu\text{m}/\text{秒}$  のスキャン速度で行った。図 1 2 A に示すとおり、光増感剤を含まないバラフィルコン A にマイクロ機械加工した屈折構造は、屈折率の変化があったとしてもほとんどなかった。RI << 0.005 (構造の視覚検出限界)。実際、位相コントラスト改善を用いたとしても材料中の屈折構造を見ることが非常に困難である。対照的に、図 1 2 B に示すように、同一の出力及び 5.0  $\mu\text{m}/\text{秒}$  のスキャン速度 (ドープしていないバラフィルコン A よりも 10 倍増加) で、0.17 wt % のフルオレセインを含むバラフィルコン A シリコーンヒドロゲル中にマイクロ機械加工した屈折構造は、屈折率に非常に有意な変化を与えた。R が約 0.02 ~ 0.03。この屈折構造は位相コントラスト改善を用いて明確に見ることができる。さらに、比較的低いレーザー出力、すなわち、60 mW を用いても、スキャン速度が 1 mm/秒で RI が約 0.01 である屈折構造が形成されうる。

#### 【0113】

プロットは、バラフィルコン A 材料の屈折率の変化 対 スキャン速度を示す：未ドープ又はフルオレセインもしくはクマリン - 1 でドープ。このプロットは光増感剤でドープしたヒドロゲル材料における光調節効果の有意な改善を示す。材料のドーピングにより、材料を通すレーザーのスキャン速度を増加させることができる。すなわち、材料中に屈折率の同等の変性を達成するためにほぼ 100 倍のスキャン速度で材料中に屈折構造を形成することができる。

#### 【0114】

例 2 及び 4 において、波長が 632.8 nm の無偏光 He - Ne レーザービームをこれらの格子に焦点合わせることにより屈折構造 (線格子) を調べた。回折角は下記の屈折式と良好な一致を示した。

#### 【0115】

#### 【数 2】

$$m\lambda = d \sin \theta \quad (1)$$

(上式中、m は回折次数であり、 $\lambda$  は入射レーザー光の波長であり、ここでは、632.8 nm であり、そして d は格子周期である)。

#### 【0116】

格子の回折効率を測定することができ、そしてその効率は屈折率変化の関数であるので、レーザー照射領域の屈折率変化を計算するために回折効率を用いることができる。格子を位相格子と考え、その透過関数は下記のとおりに記載することができる。

#### 【0117】

10

20

30

40

【数3】

$$t(x_0, y_0) = (e^{i\phi_2} - e^{i\phi_1}) \operatorname{rect}\left(\frac{x_0}{a}\right) * \frac{1}{d} \operatorname{comb}\left(\frac{x_0}{d}\right) + e^{i\phi_1} \quad (2)$$

【0118】

(上式中、 $a$ は格子ライン幅であり、 $d$ は溝間隔であり、 $\phi_2$ 及び $\phi_1$ はそれぞれライン及び周囲領域をとおした位相遅れであり、

【0119】

【数4】

$$\phi_2 = 2\pi \times \frac{(n + \Delta n) \times b}{\lambda}$$

及び

$$\phi_1 = 2\pi \times \frac{n \times b}{\lambda}$$

【0120】

であり、 $b$ は格子ラインの厚さであり、 $n$ は材料の平均屈折率であり、 $\Delta n$ は格子ライン内の平均屈折率変化であり、そして $\lambda$ は測定の入射光の波長(632.8nm)である) 30  
ここで、格子ライン幅は1 $\mu$ mであり、そして厚さは3 $\mu$ mである。レーザー効果領域内の屈折率変化はほぼ均一であることができる。畳み込み定理は格子のスペクトル計算するために使用することができ、たとえば、

【0121】

【数5】

$$T(f_x, f_y) = F\{t(x_0, y_0)\} = (e^{i\phi_2} - e^{i\phi_1}) a \operatorname{sinc}(af_x) \operatorname{comb}(df_x) \delta(f_y) + e^{i\phi_1} \delta(f_x, f_y) \quad (3)$$

40

【0122】

である。それから、格子回折パターンの強度分布は

【数 6】

$$I(x, y) = \left(\frac{1}{\lambda z}\right)^2 \times \left[ (e^{i\phi_0} - e^{i\phi_1}) \frac{a}{d} \sum_{n=-\infty}^{\infty} \text{sinc}\left(\frac{an}{d}\right) \delta\left(\frac{x}{\lambda z} - \frac{n}{d}, \frac{y}{\lambda z}\right) + e^{i\phi_2} \delta\left(\frac{x}{\lambda z}, \frac{y}{\lambda z}\right) \right]^2 \quad (4)$$

である。

10

【0123】

この式から、0次(I0)、1次(I1)及び2次(I2)回折光の強度は

【数 7】

$$I_0 = \left(\frac{1}{\lambda z}\right)^2 \times \left[ \left( e^{i2\pi x \frac{(n+\Delta n)b}{\lambda}} - e^{i2\pi x \frac{nb}{\lambda}} \right) \frac{a}{d} + e^{i2\pi x \frac{nb}{\lambda}} \right]^2 \quad (5)$$

20

$$I_1 = \left(\frac{1}{\lambda z}\right)^2 \times \left[ \left( e^{i2\pi x \frac{(n+\Delta n)b}{\lambda}} - e^{i2\pi x \frac{nb}{\lambda}} \right) \frac{a}{d} \text{sinc}\left(\frac{a}{d}\right) \right]^2 \quad (6)$$

及び

$$I_2 = \left(\frac{1}{\lambda z}\right)^2 \times \left[ \left( e^{i2\pi x \frac{(n+\Delta n)b}{\lambda}} - e^{i2\pi x \frac{nb}{\lambda}} \right) \frac{a}{d} \text{sinc}\left(\frac{2a}{d}\right) \right]^2 \quad (7)$$

30

である。

【0124】

1次、2次及び0次の回折次数の光強度を比較することにより、格子ライン内の屈折率変化を決定することができる。図3はPV2526-164における格子の0次回折次数の光強度に対する1次回折次数及び2次回折次数の光強度の比を示しており、その比はそれぞれ0.1374及び0.0842であり、そして対応する屈折率変化は分析により決定され、それは約0.06である。同一の方法を用いて、RD1817及びHEMA Bの平均屈折率変化は $0.05 \pm 0.0005$ 及び $0.03 \pm 0.0005$ であると決定した。このように、材料の屈折率変化は超高速レーザーを適用することにより変更できることが示された。

40

【0125】

例 5

690 nm ~ 1040 nmの調整可能な波長範囲で100 fsのパルス幅及び80 MHzの反復速度のパルスを発生する、カー(Kerr)-レンズモード-ロックTi:サファイヤレーザー(ニューポートのMai Tai HP)を備えたフェムト秒レーザー発振器を下記の実施例で使用した。実験において、対物レンズの焦点での平均レーザー出力は可変減衰器により減衰されそして調節され、そして160 mW(2 nJのパルスエネルギー)未満に設定し、ヒドロゲルポリマーにおける総体的光学損傷を回避した。100 nmの解像度

50

の3つのNewport VP-25XAリニアサーボステージはコンピュータにより制御されそしてプログラム化される3Dスムーズスキャニングプラットフォームを形成した。焦点対物レンズは60×0.70NAオリンパスLUCPlanFLN長作動距離対物レンズであった。それは球面収差を正確に補正することができ、そして材料表面下方の様々な深さでほぼ回折限定レーザー焦点スポットを形成することができた。

【0126】

レーザーパルス照射シーケンスの間に、光学ヒドロゲルポリマー材料を、2つのカバークリップ間のサンドイッチ構造中の水性環境内に維持し、そしてスキャニングプラットフォーム上で水平に取り付けた。フェムト秒レーザーパルスを焦点対物レンズをとおしてヒドロゲルサンプル内部に垂直に焦点合わせした。0.4µm/秒~4mm/秒の様々な水平スキャニング速度を様々なポリマーヒドロゲル及び様々な平均レーザー出力とともに用いた。CCDカメラを用いて照射プロセスをモニターしそしてプラズマ発光を検出し、そのことはレーザー誘導材料破壊の開始を示した。レーザー照射の後に、材料を取り外し、様々なモードで検量済みオリンパスBX51顕微鏡下に観察した。被照射領域の屈折率変化を、L.Dingら "Large refractive index change in silicon-based and non-silicon-based hydrogel polymers induced by femtosecond laser micro-machining," Opt. Express 2006, 124, 11901-11909に記載された格子実験、又は、検量済み微分干渉コントラスト(DIC)モードの顕微鏡によって測定した。

10

【0127】

例5A~5D

20

ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)、メチルメタクリレート(MMA)、エチレングリコールジメタクリレート(EGDMA)及び様々な濃度のフルオレセイン-メタクリレート(Fluo-MA)を含む光学ヒドロゲルポリマー材料を調製しそしてそれを表1に要約している。HEMA(83.7wt%)、MMA(13.7wt%)、EGDMA(0.51wt%)及びAIBN(0.1wt%)開始剤を含むマスターモノマーバッチを調製した。適当な量のフルオ-MA(Fluo-MA)を個別のモノマー調製物に添加し、表1に示すフルオ-MA(Fluor-MA)を記載のwt%で含むモノマー混合物を提供した。モノマー混合物を当業界において周知の方法により重合し、そして700µmの厚さの平坦フィルムの形態で硬化させた。

【0128】

30

HEMAをベースとするヒドロゲルポリマーは水含有率が約28質量%であり、そして平均屈折率が1.44である。通常、オーシャンオプティックス(Ocean Optics)HR4000分光計を用いてその透過スペクトルを測定した。

【0129】

表1

例番号	5 A	5 B	5 C	5 D	5 E
フルオ-MA(Fluor-MA)	-	0.0625	0.125	0.25	0.5

【0130】

図14は光増感されていないヒドロゲル材料及び様々な濃度のフルオ-MAでドーブされたほぼ同一のヒドロゲル材料の透過スペクトルを示す。示しているとおり、約350nm~約450nmを中心とする吸収ピークはフルオ-MA(Fluor-MA)の濃度の増加とともに増加した。フルオ-MAでドーブしたヒドロゲル材料の各々は近赤外領域で透明のままであったが、より高いドーピング濃度ではある程度の散乱損失を観察した。

40

【0131】

HEMAをベースとするヒドロゲル材料の各々を、800nm及び120mWの平均出力のフェムト秒パルスシーケンスを用いてマイクロ機械加工(照射)した。水平周期格子を、通常、材料の上面から下方約100~150µmで様々なスキャン速度で描いた。異なるスキャニング速度での屈折率変化を各々の材料について測定し、そして図15に示している。屈折率の変化の度合いはスキャン速度の増加とともに減少した。たとえば、ドーブしていない材料での最も大きな屈折率の変化はスキャン速度3µm/秒で0.03±0

50

． 0 0 5 であつた。もしスキャン速度が  $2 \mu\text{m}/\text{秒}$  未満であれば、ドーブされていない材料で炭素損傷スポットを観測した。また、屈折率変化の度合いはスキャン速度の増加とともに急速に減少した。 $10 \mu\text{m}/\text{秒}$  を超えるスキャン速度では、屈折率の変化は我々の実験では小さすぎて測定できなかつた ( $< 0.005$ )。

#### 【 0 1 3 2 】

対照的に、ドーブされたヒドロゲル材料では、蓄積された熱により誘導されるものと信じられる材料の光学損傷（炭化）を回避するためにスキャン速度を顕著に増加させる必要があつた。 $0.0625\%$  のフルオ - MA を用いた例 5 B では、材料への炭化損傷を回避するために少なくとも  $40 \mu\text{m}/\text{秒}$  のスキャン速度が必要であつた。 $0.5\%$  のフルオ - MA を用いた例 5 E では、 $500 \mu\text{m}/\text{秒}$  のスキャン速度でも材料内の損傷を示す小さな 10  
スポットによる証拠を観察するであろう。また、スキャン速度  $600 \mu\text{m}/\text{秒}$  での例 5 E の照射では、 $0.085 \pm 0.005$  という屈折率変化を測定した。

#### 【 0 1 3 3 】

一般に、屈折率の変化の度合いは、一定のスキャン速度でフルオ - MA (Fluor-MA) のドーピング濃度を減少させるにつれて減少した。たとえば、スキャン速度  $1 \text{mm}/\text{秒}$  では、 $0.5\%$  及び  $0.0625\%$  のフルオ - MA でドーブされた材料についての屈折率の測定値変化はそれぞれ  $0.065 \pm 0.005$  及び  $0.005 \pm 0.002$  であつた。実際、 $0.5\%$  フルオ - MA 材料では、 $0.025 \pm 0.005$  の屈折率変化がスキャン速度  $4 \text{mm}/\text{秒}$  で得られた。これらの結果は、もし、フルオ - MA をポリマーネットワーク中に共重合させると、材料中にヒドロゲルポリマー内の非線形吸収が大きく増加しうること 20  
を示す。

#### 【 0 1 3 4 】

屈折率の大きな変化はドーブされていない材料よりも  $1000$  倍速いスキャン速度で観測されうる。もし例 5 のヒドロゲル材料中でフルオ - MA 濃度が高すぎると、すなわち、 $3 \text{wt}\%$  よりも大きいならば、ヒドロゲルポリマーネットワーク内に凝集体（散乱中心）を観察し始めた。したがって、例 5 の HEMA をベースとする材料では、フルオ - MA 濃度は約  $0.05 \text{wt}\% \sim 2 \text{wt}\%$ 、又は、約  $0.1 \text{wt}\% \sim 1.5 \text{wt}\%$  である。要約すると、光増感剤モノマーであるフルオ - MA のポリマーヒドロゲル中の濃度が増加するときに、スキャン速度を有意に大きくしたとしても、焦点体積内の屈折率変化の度合いが対応して増加することを観測した（図 15）。 30

#### 【 0 1 3 5 】

図 16 A 及び 16 B は 2 つの異なるパルスエネルギー：(a)  $1.5 \text{nJ}$  ( $120 \text{mW}$  平均出力) 及び (b)  $2 \text{nJ}$  ( $160 \text{mW}$  平均出力) を用いて例 5 A (ドーブされていない) 及び例 5 E ( $0.5\%$  フルオ - MA) での我々の実験調査を要約する。両方のヒドロゲル材料について、一定のスキャン速度でより長い波長で操作するようにフェムト秒レーザーを調節すると、屈折率の変化の度合いは低下した。例 5 A では、屈折率の変化の度合いはすべてのレーザー波長で  $0.01$  未満であつた。パルスエネルギーを増加させ又はスキャン速度を減少させようと試みると、光学損傷を生じるだけであつた。 $850 \text{nm}$  より長いすべての波長では、もしスキャン速度が  $100 \mu\text{m}/\text{秒}$  よりも大きければ、どのパルスエネルギーでも例 5 A では屈折率の変化を観測しなかつた。この波長領域で、より高いパルスエネルギー及びより遅いスキャン速度も試験したが、屈折率の変化なしに光学損傷のみを観察した。対照的に、屈折率の有意に大きな変化を例 5 E で観察した。さらに、光増感された材料により提供される非線形吸収改善のために、材料損傷はより短い波長で観測された。たとえば、 $2 \text{mm}/\text{秒}$  のスキャン速度及び  $1.5 \text{nJ}$  のパルスエネルギーであつても、 $775 \text{nm}$  未満の波長ではある程度の光学損傷を観測した。 40

#### 【 0 1 3 6 】

より長い波長 ( $800 \text{nm}$  より大きい) での例 5 E の照射では、材料の焦点体積内で屈折率の比較的に大きな変化が得られた。図 16 A はスキャン速度  $0.5 \text{mm}/\text{秒}$  で波長  $900 \text{nm}$  では、材料の焦点体積内で屈折率変化が  $0.06$  に達することができたことを示す。また、平均レーザーパルスエネルギーを  $1.5 \text{nJ}$  から  $2.0 \text{nJ}$  に増加させること 50

により、屈折率のさらに大きな変化を得ることができるが、ある程度の光学損傷が観測された。図16A及び図16Bのデータ及びプロットの比較は、パルスエネルギーを1.5 nJから2 nJに増加させることは、900 nmの波長及び0.5 mm/秒のスキャン速度では光学損傷をもたらすことを示している。また、もし、スキャン速度を1 mm/秒に増加させると、屈折率の変化が非常に小さいことを観測した(約0.005である)。

#### 【0137】

焦点体積内での屈折変化に関して、波長依存性をさらに調査するために、例5A~例5Eを、平均パルスエネルギーを1.5 nJでスキャン速度を変更して、波長範囲700 nm~1000 nmにわたって照射した。各ヒドロゲル材料で、屈折率変化の度合いはレーザー波長とともに減少し、そしてフルオ-M A濃度とともに増加した。図17はスキャン速度1 mm/秒での例5Eのデータ及びプロットを示している。図17のデータは、ヒドロゲル材料中に屈折構造を形成することができ、なおも、材料内の有意な光学損傷(散乱特性)を形成させない安全な作業距離を維持することができる操作パラメータの範囲を示唆しているので、非常に有用である。例5D及び例5Eでは、850 nm~900 nmでの照射により光学損傷のない安全な作業距離を提供し、なおも、所与のスキャン速度及び平均レーザー出力で、有意な評価可能な屈折率の変化、すなわち、0.01~0.04をそれぞれ提供する。例5Eでは950 nmでも評価可能な屈折率変化を観察することができる。

#### 【0138】

すでに記載したとおり、水和ヒドロゲル材料の場合のように、ポリマーマトリックス内の水の存在が焦点体積内での屈折率観測値の変化をもたらすのに重要な役割を果たすものと信じる。したがって、例5B~例5Eのヒドロゲル材料ならびに同様の組成であるが水の含有量を低減させた材料において、水の濃度が屈折率変化の度合いに与える影響について調べた。HEMA(68.6 wt%)、MMA(28.9 wt%)、EGDMA(0.51 wt%)及びAIBN(0.1 wt%)開始剤を含むマスターモノマーバッチを調製した。個別のモノマー調製物に対して適当な量のフルオ-M Aを添加して、表2に示すwt%のフルオ-M Aを含むモノマー混合物を提供した。それらのモノマー混合物を当該技術分野においてよく知られた方法にしたがって重合し、700 µm厚さの平坦フィルムの形態で硬化させた。例6のヒドロゲルポリマーは21%の水含有率である。

#### 【0139】

同様に、例7のヒドロゲル材料を、HEMA(49.0 wt%)、MMA(48.4 wt%)、EGDMA(0.51 wt%)及びAIBN(0.1 wt%)開始剤を含むマスターモノマーバッチから調製した。個別のモノマー調製物に対して適当な量のフルオ-M Aを添加して、表2に示すwt%のフルオ-M Aを含むモノマー混合物を提供した。それらのモノマー混合物を当該技術分野においてよく知られた方法にしたがって重合し、700 µm厚さの平坦フィルムの形態で硬化させた。例7のヒドロゲルポリマーは12%の水含有率である。

#### 【0140】

表2

例番号	6 A	6 B	6 C	6 D
フルオ-M A (Fluor-MA)	0.0625	0.125	0.25	0.5

#### 【0141】

表3

例番号	7 A	7 B	7 C	7 D
フルオ-M A (Fluor-MA)	0.0625	0.125	0.25	0.5

#### 【0142】

示したとおり、例5~7の各々の材料のセットは様々な濃度の光増感剤、フルオ-M Aを含んだ。図18は800 nmの照射波長、1.5 nJの平均パルスエネルギー及び1 mm/秒のスキャン速度でのこれらのヒドロゲル材料中の屈折率変化の結果を示す。ここでも、データ及びプロットは非常に重要な情報を提供する。示すとおり、屈折率の変化の度

合いは、すべての光増感されたヒドロゲル材料において、水濃度の減少とともに低下した。ヒドロゲルの局在化水濃度は材料の熱力学的特性、たとえば、比熱、熱容量などならびに材料密度に影響を及ぼすものと信じる。屈折率の最も大きな変化は例5のヒドロゲルで得られ、それは約28%という最も大きな含水率である。より重要なことには、比較的含水率が高いヒドロゲルでは材料に対する光学損傷なしに屈折構造を形成するための安全作業距離が最も長くなる。

【0143】

我々は、例5E、例6D及び例7Dのヒドロゲル材料で、各々0.5%のフルオ-MAを含むが、異なる含水率であるものの波長依存性も調べた。図19を参照されたい。興味深いことに、光学損傷が全くなく、屈折率の比較的に大きな変化(0.02を超える)を、平均パルスエネルギー1.5nJで、例5Eにおいてのみ観測した。しかしながら、この調査においては比較的速いスキャン速度の1mm/秒を用いたことにも注意しなければならない。示すとおり、もしレーザーパルスが約750nm未満であったならば、わずかの光学損傷しか観測しなかったであろう。もしレーザーパルスが800nmを超える波長で操作しているならば、例7のヒドロゲル材料(12%含水率)で屈折率の変化は観測されず、光学損傷が観測される。例6のヒドロゲル材料(21%の含水率)では、照射波長が約875nmであれば、光学損傷なしに0.01の屈折率変化が観測される。

【0144】

総括的に、我々の調査は光学ポリマー材料における記載の屈折構造を形成するための最適照射条件を示唆している。

【図1A】

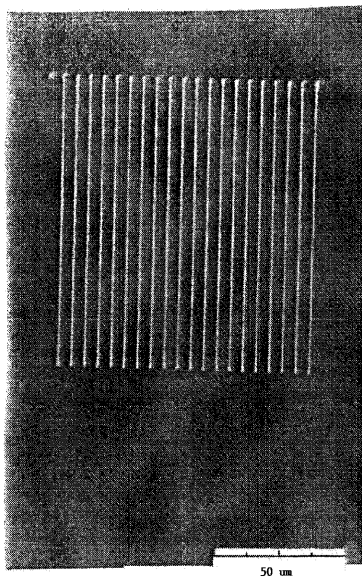


Figure 1A

【図1B】

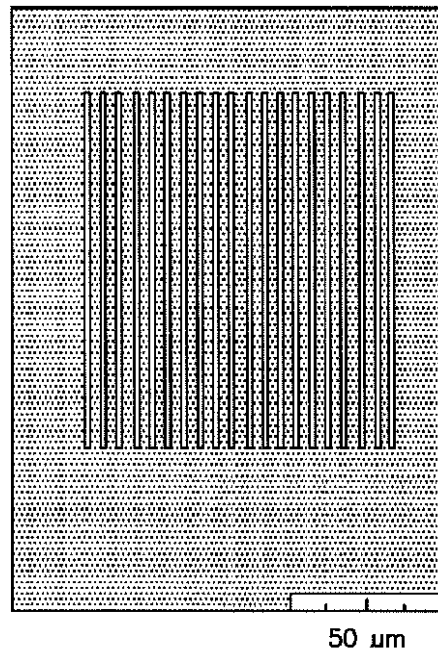


FIG. 1B

10

20

【 2 A 】

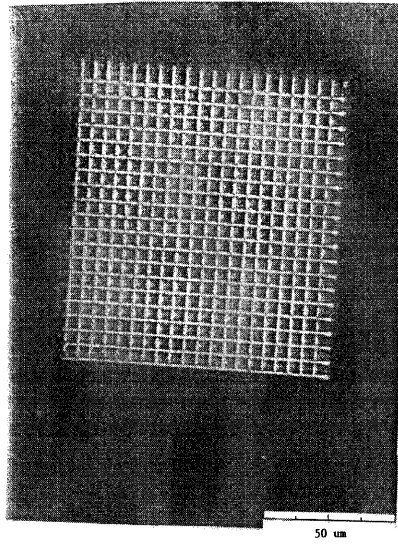


Figure 2A

【 2 B 】

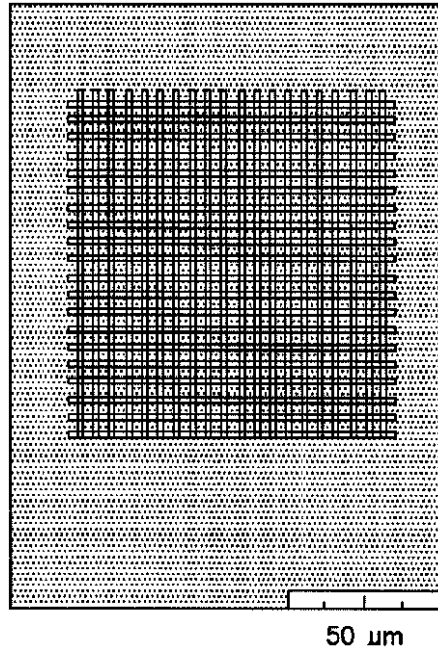


FIG. 2B

【 3 A 】



Figure 3A

【 3 B 】

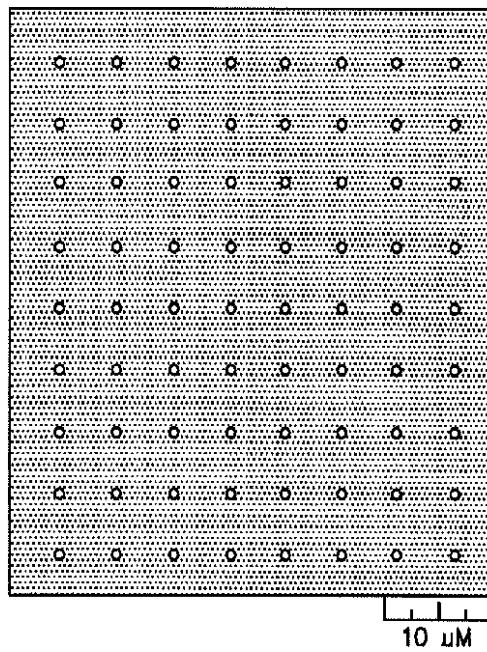


FIG. 3B

【図4A】

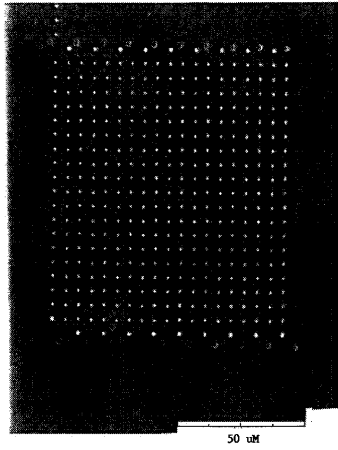


Figure 4A

【図4B】

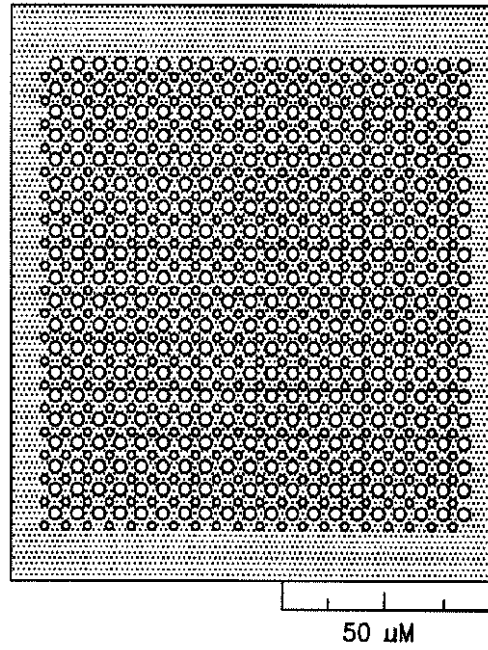


FIG. 4B

【図5】

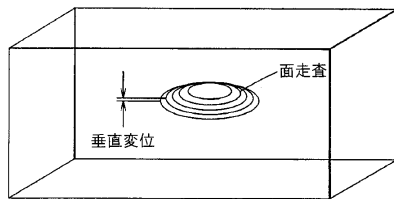


FIG. 5

【図6】

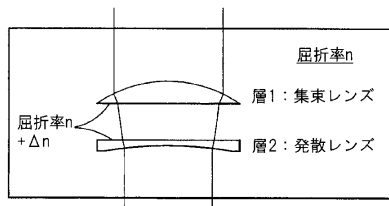


FIG. 6

【図7】

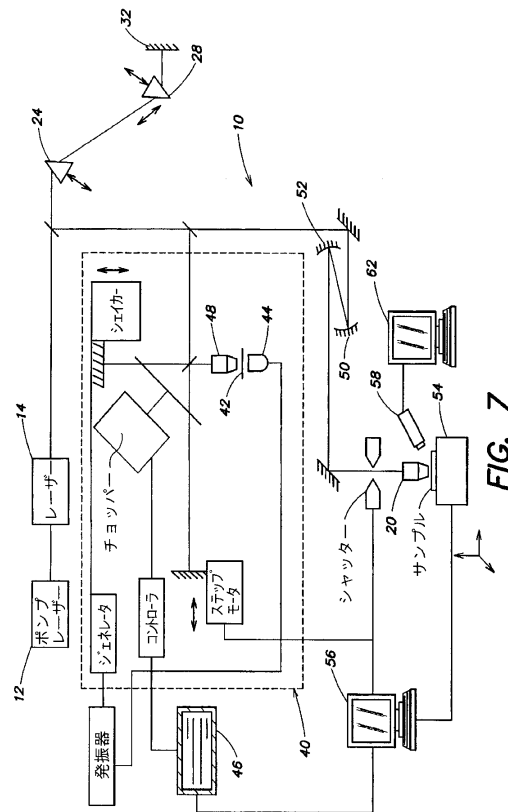


FIG. 7

【 図 8 A 】

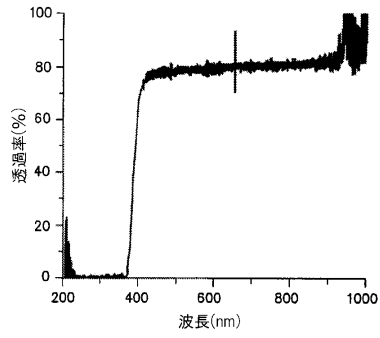


FIG. 8A

【 図 8 B 】

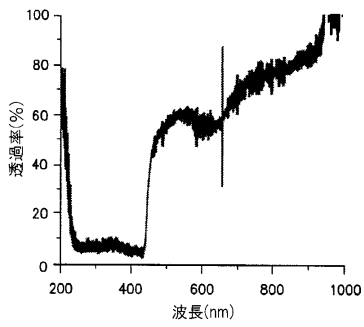


FIG. 8B

【 図 9 A 】

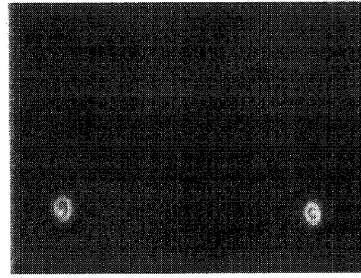


Figure 9A

【 図 9 B 】

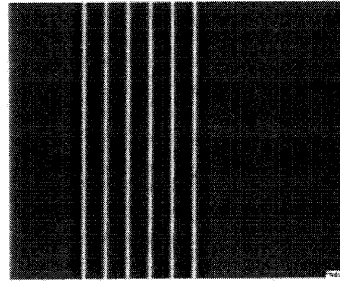


Figure 9B

【 図 10 A 】

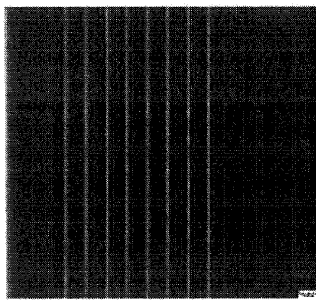


Figure 10A

【 図 10 B 】

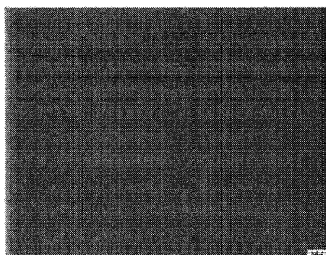


Figure 10B

【 図 11 A 】

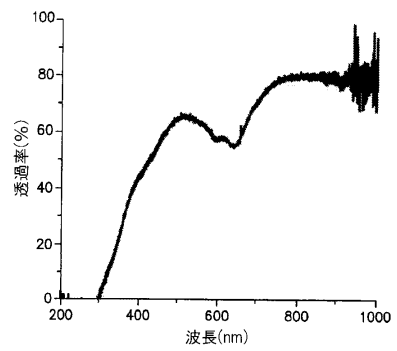


FIG. 11A

【 図 11 B 】

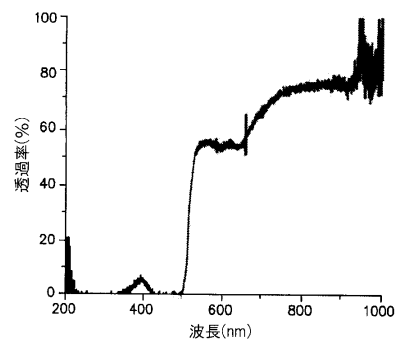


FIG. 11B

【 図 1 2 A 】

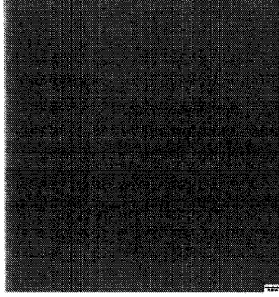


Figure 12A

【 図 1 2 B 】

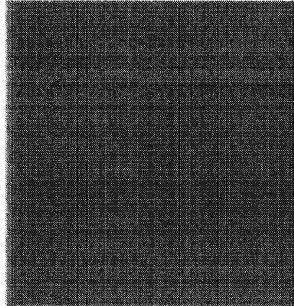


Figure 12B

【 図 1 3 】

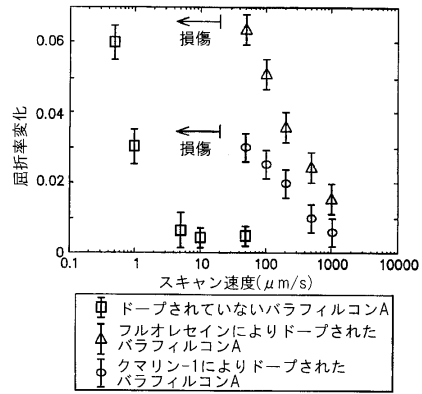


FIG. 13

【 図 1 4 】

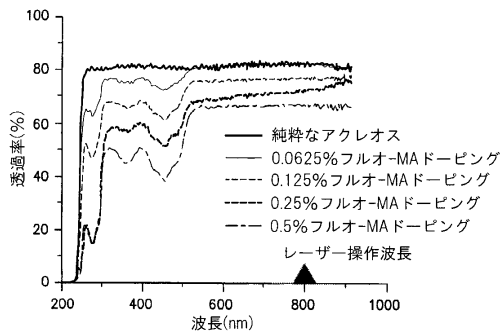


FIG. 14

【 図 1 6 A 】

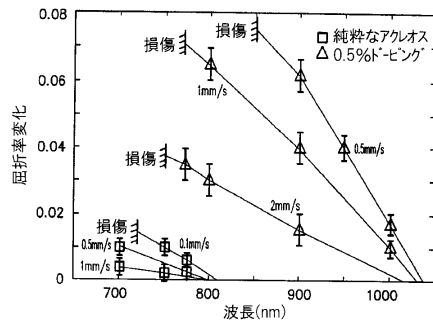


FIG. 16A

【 図 1 5 】

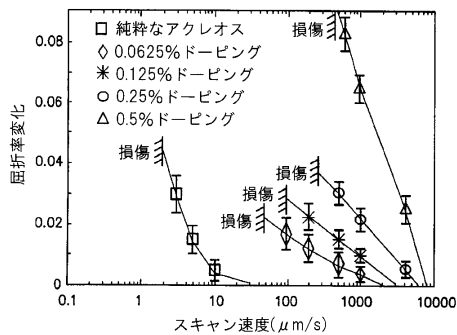


FIG. 15

【 図 1 6 B 】

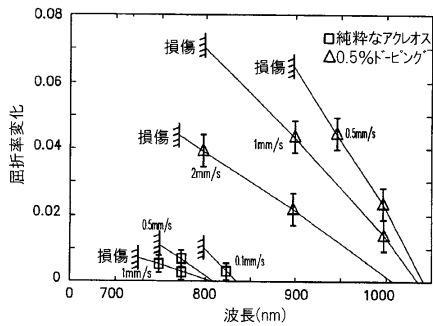


FIG. 16B

【 図 17 】

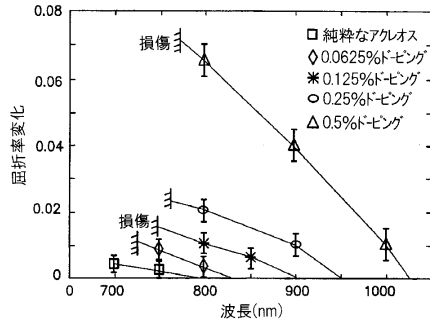


FIG. 17

【 図 19 】

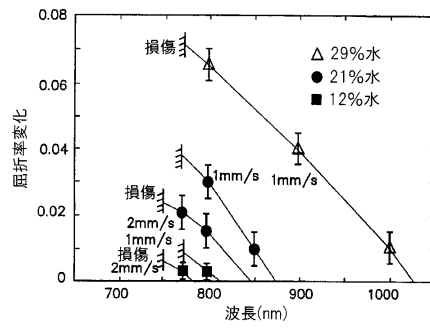


FIG. 19

【 図 18 】

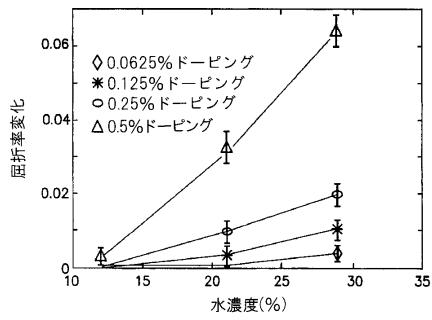


FIG. 18

## フロントページの続き

(73)特許権者 508144129

ユニバーシティ オブ ロチェスター

アメリカ合衆国, ニューヨーク 14627-0142, ロチェスター, ハイラン ビルディング  
611

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100077517

弁理士 石田 敬

(74)代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74)代理人 100128495

弁理士 出野 知

(74)代理人 100111903

弁理士 永坂 友康

(74)代理人 100102990

弁理士 小林 良博

(72)発明者 スミス, トーマス

アメリカ合衆国, ニューヨーク 14526, ペンフィールド, ヒドゥン メドウ 22

(72)発明者 ノックス, ウェイン エイチ.

アメリカ合衆国, ニューヨーク 14534, ビッツフォード, グレイウッド レーン 21

(72)発明者 デイン, リ

アメリカ合衆国, ニューヨーク 14620, ロチェスター, ユニバーシティ パーク 301

(72)発明者 ジャニ, ダルメンドラ エム.

アメリカ合衆国, ニューヨーク 14450, フェアポート, シャルドネ ドライブ 44

(72)発明者 リンハート, ジェフリー ジー.

アメリカ合衆国, ニューヨーク 14450, フェアポート, パーク サークル ドライブ 35

審査官 沼田 規好

(56)参考文献 特開2001-147301(JP, A)

米国特許出願公開第2008/0001320(US, A1)

特表2007-501794(JP, A)

国際公開第2007/137102(WO, A1)

特開平02-255151(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/16