

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 071**

51 Int. Cl.:

**A61F 9/007** (2006.01)

**A61N 5/06** (2006.01)

**A61F 9/009** (2006.01)

**A61F 9/008** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2012 PCT/CH2012/000090**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012 WO12145853**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2012 E 12720076 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2701645**

54 Título: **Aparato para el tratamiento y/o prevención de enfermedades corneales**

30 Prioridad:

**29.04.2011 US 201161480443 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**09.05.2019**

73 Titular/es:

**HAFEZI, FARHAD (100.0%)  
Bachweid 8  
6340 Baar, CH**

72 Inventor/es:

**HAFEZI, FARHAD y  
RICOZ, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 712 071 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Aparato para el tratamiento y/o prevención de enfermedades corneales

Campo de la invención

5 La invención está en el campo del tratamiento y prevención de enfermedades de la córnea. Más particularmente, se refiere a aparatos para liberar radicales libres y/o para provocar una reticulación del colágeno mediante la fotoactivación de un agente terapéutico.

Antecedentes de la invención

10 La Reticulación de Colágeno Corneal (CXL) es un tratamiento de la córnea en el que se aplica un cromóforo, por ejemplo, gotas oculares de riboflavina, y luego la radiación Ultravioleta (UV) incide en la córnea para aumentar las reticulaciones del colágeno. Actualmente, el tratamiento de CXL se prueba clínicamente para determinar si se puede usar de manera efectiva para tratar enfermedades ectáticas primarias (queratocono) y secundarias (queratectasia iatrogénica) de la córnea y fusión corneal infecciosa (bacteriana, viral, fúngica y parasitaria) y no infecciosa. Específicamente, la aplicación combinada de riboflavina y la exposición a los rayos UV causa una reticulación del colágeno que aumenta la resistencia mecánica de la córnea. También, puede eliminar los microbios infecciosos, los agentes fúngicos y parasitarios que causan estas infecciones, presumiblemente al generar radicales libres que interrumpen. Además, la aplicación combinada de riboflavina y la exposición a rayos UV aumenta la resistencia del estroma contra la digestión enzimática a través del impedimento estérico. De manera similar, la fisiología modificada que se causa por la reticulación puede evitar que los organismos entren en porciones de tejido más profundas.

20 La aplicación de radiación UV a los tejidos humanos es potencialmente dañina, ya que la sobreexposición puede dañar los tejidos oculares.

25 En el documento WO 2009/042159, se divulga un fotoactivador portátil para aplicaciones terapéuticas oculares. El dispositivo comprende un marco portátil al que se adjunta una carcasa de fuente lumínica. En realizaciones, se pueden poner en posición diferentes lentes de diferentes tamaños, y se puede usar un par fototransistor de fuente de infrarrojos para detectar cuál de los tamaños de lentes está en posición. La corriente de control de la fuente de radiación puede depender de la señal del fototransistor. La fuente de radiación puede comprender además un fotodetector de faceta posterior o similar para proporcionar una salida de potencia constante.

30 La radiación UV, si se aplica con intensidades demasiado fuertes o en circunstancias incorrectas, puede tener un efecto perjudicial. Una desventaja del fotoactivador del documento WO 2009/042159 es que la operación correcta depende de la configuración que elija el oftalmólogo. Por lo tanto, un fotoactivador como se enseña en el documento WO 2009/042159 solo se puede usar por oftalmólogos especializados y bien entrenados.

El documento EP 1 561 440 A1 divulga un aparato para el tratamiento de enfermedades corneales que comprende un cabezal aplicador con una fuente de radiación, un control y un sensor.

Resumen de la invención

35 La invención se define en la reivindicación 1. Otros aspectos y realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes. Los aspectos, realizaciones y ejemplos de la presente divulgación que no están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención y se proporcionan meramente con fines ilustrativos.

40 Es un objeto de la presente invención proporcionar un aparato mejorado para el tratamiento y/o prevención de enfermedades corneales. Es un objeto adicional proporcionar un aparato para el tratamiento y/o prevención de enfermedades corneales con un énfasis particular en la fusión corneal infecciosa y no infecciosa. Otro objeto es proporcionar un aparato que sea fácil de manejar para que lo puedan usar también los oftalmólogos generales.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un aparato para el tratamiento y/o prevención de enfermedades corneales, comprendiendo el aparato

45 - un cabezal aplicador, comprendiendo el cabezal aplicador una fuente de radiación capaz de excitar una sustancia no tóxica; y

- un control operable para activar la fuente de radiación a irradiar;

en el que al menos una de las siguientes dos condiciones se cumple:

- el cabezal aplicador comprende un primer sensor capaz de medir una señal que depende de una posición del cabezal aplicador con respecto a la córnea;

50 - el cabezal aplicador se configura para estar en contacto físico con la córnea;

y en el que el control es operable para activar la fuente de radiación a irradiar dependiendo de una señal que se mide mediante el sensor o para activar la fuente de radiación cuando el cabezal aplicador toca la córnea, respectivamente.

5 En todos los aspectos de la invención, el control o partes del mismo se pueden integrar en el cabezal aplicador, el control puede comprender partes que se integran en el cabezal aplicador y una unidad de control separada (o unidades de control) en comunicación con el cabezal aplicador o se puede integrar el control en una unidad separada / unidades separadas.

10 La sustancia no tóxica puede ser un agente terapéutico fotoactivable, es decir, una sustancia que, mediante irradiación, se puede llevar a un estado en el que tiene alguna propiedad que no tendría si no se irradiara y que le permita ayudar en el tratamiento y/o prevención. La porción de la sustancia que responde a la radiación se llama "cromóforo". En muchos casos, cuando se irradian, dicho cromóforo emite radiación a una longitud de onda diferente, más larga (fluorescencia). Un ejemplo de una sustancia no tóxica es la riboflavina.

15 La fuente de radiación es generalmente una fuente de radiación electromagnética, especialmente UV, luz visible o infrarroja, especialmente radiación con un rango de longitud de onda o longitud de onda específico que depende del espectro de absorción del cromóforo que se usa. Especialmente, la longitud de onda de emisión puede estar dentro del rango entre 280 nm y 1500 nm o 300 nm y 1400 nm, en ejemplos entre 300 nm y 800 nm, o por ejemplo entre 300 nm y 500 nm. La fuente de radiación puede comprender un elemento emisor de luz, como un LED, que se integra en el cabezal aplicador. Alternativamente, la fuente de radiación se puede constituir mediante terminaciones de cables de fibra óptica que se conectan a al menos un elemento emisor de luz que se dispone en otro lugar, por ejemplo, en el control. En tal realización, la fuente de radiación comprende al menos un cable de fibra óptica que conecta una porción distal del cabezal aplicador con un elemento generador de radiación que se coloca fuera del cabezal aplicador, u opcionalmente también en el cabezal aplicador.

20 Un "cable de fibra óptica" en el presente contexto comprende fibra óptica y, opcionalmente, tiene una cubierta u otra protección exterior para proteger la fibra en sí. Si se va a transmitir una radiación con un cierto ancho espectral, la(s) fibra(s) que se usa(n) es/son a menudo fibras multimodo.

En todos los aspectos, el primer sensor es un sensor capaz de medir la saturación de la córnea con el agente terapéutico fotoactivable, por ejemplo, al medir la fluorescencia que se causa por el cromóforo cuando la radiación que se genera mediante la fuente de radiación es incidente y el cabezal aplicador está lo suficientemente cerca.

30 En todos los aspectos, el cabezal aplicador se puede configurar para adaptarse a los soportes estándar de los dispositivos de tonometría de aplanamiento Goldmann de las lámparas de hendidura que se usan actualmente.

En realizaciones, el aparato para el tratamiento y/o prevención de enfermedades corneales comprende un cabezal aplicador con una fuente de radiación capaz de excitar un agente terapéutico fotoactivable no tóxico; y un control operable para activar la fuente de radiación a irradiar; en el que el control se configura para no activar la fuente de radiación cuando no se detecta retroalimentación de proximidad y/o fluorescencia, dicha retroalimentación indica que el cabezal aplicador está cerca de la córnea y/o que el agente terapéutico fotoactivable está presente en una concentración suficiente.

40 Esta configuración se puede lograr mediante los medios que se mencionan anteriormente, es decir, el cabezal aplicador que comprende un primer sensor capaz de medir una señal que depende de una posición del cabezal aplicador con respecto a la córnea y/o la saturación de la córnea con un agente terapéutico fotoactivable no tóxico, o el cabezal aplicador se configura para estar en contacto físico con la córnea.

El enfoque de acuerdo con los aspectos de la invención proporciona la ventaja de que el aparato es fácil de manejar y que el mal manejo se previene eficazmente. Por lo tanto, los oftalmólogos generales pueden usar también el aparato de manera segura. Esto es de particular interés en países con altas tasas de infección corneal, pero solo muy pocos oftalmólogos altamente especializados (especialistas en córnea) disponibles.

45 La presencia de un sensor que detecta una señal fluorescente puede tener una doble función. En primer lugar, garantiza que el agente terapéutico fotoactivable esté presente en una concentración suficiente. Esto puede ser importante, dependiendo del caso de la aplicación, para asegurarse de que la radiación se absorba lo suficiente. Esto garantiza que se produzca la reticulación adecuada, pero garantiza también que las estructuras oculares más profundas no se dañen. Esto evita también que el oftalmólogo general pueda iniciar el tratamiento de irradiación sin la saturación adecuada de la córnea con el agente terapéutico fotoactivable. En segundo lugar, garantiza que el cabezal aplicador se coloque correctamente, ya que si el sensor está demasiado lejos del lugar donde se encuentra la sustancia fluorescente, la señal será demasiado débil.

55 El control se puede programar en una realización para permitir que el oftalmólogo encienda la fuente de radiación. Si después de encender la señal detectada está por debajo de un umbral (la "señal detectada" puede ser opcionalmente una suma o un promedio de la señal del sensor a lo largo del tiempo u otro valor derivado de la señal del sensor), la fuente de radiación se desconecta, y una señal visual y/o acústica de acuerdo con el ejemplo se envía al oftalmólogo y/o un ordenador que se conecta al control indica la condición. Si la señal detectada está por encima

del umbral, la fuente de radiación se puede activar para emitirse durante un tiempo predeterminado (o, más generalmente, se somete a un perfil de intensidad predeterminado), después de lo cual la fuente de radiación se apaga automáticamente. Durante la irradiación, el sensor puede permanecer opcionalmente activo y ser capaz de apagar la fuente de radiación.

5 En realizaciones que comprenden un sensor de proximidad además del sensor de fluorescencia, la detección de proximidad mediante el sensor de proximidad puede ser una condición que se requiere para que la fuente de radiación sea activable. Si ambos, un sensor de proximidad y un sensor de fluorescencia están presentes, el control se puede configurar opcionalmente para activar la fuente de radiación solo si se detecta la proximidad y se cumplen ciertas condiciones para la radiación fluorescente. Especialmente, en un ejemplo, la radiación solo se puede activar o continuar si se cumplen todas las condiciones siguientes.

- 10
- el detector de proximidad detecta la proximidad (es decir, el cabezal aplicador está a una distancia dentro de un rango de distancia predeterminado desde la córnea)
  - la señal de fluorescencia es, la fuente lumínica que se enciende, por encima de un cierto nivel de umbral,
  - la dosis acumulada, que se calcula a partir de la señal de fluorescencia acumulada y/o de la potencia de radiación acumulada, no excede un cierto máximo.

15 Una intensidad de umbral para la señal que se obtiene a partir del sensor que detecta una señal fluorescente se puede preestablecer o se puede programar.

20 En lugar de esta operación de encendido / apagado, es posible también una relación más sofisticada entre la señal detectada y la salida; por ejemplo, la salida de radiación se puede controlar para mantener la señal de fluorescencia en un cierto nivel deseado siempre que la potencia de radiación que se requiere no exceda de un cierto nivel, etc.

25 El aparato puede proporcionar además la posibilidad de generar y almacenar un protocolo del proceso. Los datos que se registran pueden comprender la señal detectada, la corriente de la fuente de radiación (u otros datos de operación de la fuente de radiación) y/o el tiempo de radiación, etc. Los datos se pueden enviar continuamente, en tiempo real, desde el control a un dispositivo externo (tal como un ordenador que se conecta a un control) donde se registra, o se puede almacenar en una memoria interna y mostrarse y/o transmitirse a una hora posterior deseada.

30 Como se mencionó, en lugar de ser un detector de radiación fluorescente (por ejemplo, fotodiodo), el primer sensor / sensor de proximidad puede ser también otro tipo de sensor, por ejemplo, un sensor que detecta el contacto físico con la córnea o un óptico (por ejemplo, IR) o sensor de medición de distancia que se basa en ultrasonido o capacitivo u otro. Los sensores de este tipo se conocen en la técnica y se pueden basar en diferentes principios físicos.

35 En general, el primer sensor o un sensor de fluorescencia adicional puede comprender un elemento de detección activo, que se acciona eléctricamente, que se coloca dentro del cabezal aplicador o puede comprender alternativamente una fibra óptica o un electrodo que se conecta a un elemento activo fuera del cabezal aplicador, por ejemplo, en la unidad de control. Especialmente, los sensores de fibra óptica intrínsecos o extrínsecos se pueden usar como una opción para cualquiera de las funcionalidades de detección que se discuten en el presente texto.

Además, el cabezal aplicador se puede equipar también para que el oftalmólogo determine, mediante inspección visual, si el cabezal aplicador está en contacto con la córnea y para activar manualmente el control. El oftalmólogo está acostumbrado a hacerlo para la tonometría de aplanamiento Goldmann, y se puede usar un mecanismo correspondiente al de un tonómetro estándar en un aparato de acuerdo con la invención que se reivindica.

40 El aparato, por ejemplo, el propio control o un software que se ejecuta en un ordenador que se conecta comunicativamente al control, se puede configurar para evaluar una dosificación acumulada mediante la integración de la señal del sensor que se procesa adecuadamente del sensor fluorescente (es decir, primero y/o segundo sensor).

45 El aparato se puede programar especialmente para asegurar que la dosificación sea acumulativa; si se interrumpe el tratamiento, el aparato recordará la exposición acumulada y continuará el tratamiento para completar un ciclo. En esto, así como en otras realizaciones, el dosímetro puede, además o como alternativa, comprender un valor que se mide o calcula para la dosis de radiación primaria incidente desde la fuente de luz en el ojo. Dicha medición puede comprender, por ejemplo, medir la intensidad de una porción de la radiación que se genera mediante el elemento emisor de luz y se dirige, mediante fibra óptica u otro medio, a un detector de intensidad.

50 La combinación de un sensor que mide la proximidad / distancia o el contacto físico con la córnea, por un lado y de un sensor que mide la fluorescencia, por otro lado, puede ser especialmente ventajosa porque, debido a la información de distancia independiente, la señal detectada mediante el sensor de fluorescencia es solo dependiente de un parámetro (fluorescencia que se genera bajo el impacto de la radiación incidente) y, por lo tanto, adecuado para servir un dosímetro preciso.

En realizaciones en donde la proximidad de la córnea se detecta independientemente de la fluorescencia, el control se puede programar para que no encienda la fuente de radiación a menos que se haya detectado / se detecte la proximidad.

5 Las condiciones que se tratan mediante un aparato de acuerdo con aspectos de la invención pueden comprender enfermedades infecciosas de la córnea, tales como fusión corneal infecciosa y no infecciosa, así como enfermedades como queratocono, queratectasia iatrogénica después de cirugía láser refractiva y distrofia corneal de Fuchs, etc.

10 Los agentes terapéuticos fotoactivables adecuados incluyen riboflavina pero también otras sustancias. Se puede encontrar una pequeña lista de agentes fototerapéuticos, por ejemplo, en la referencia WO 2009/042159 que se menciona anteriormente.

La fuente de radiación puede comprender un solo LED o una pluralidad de LED, especialmente la radiación en la parte visible o UV del espectro electromagnético, emitiendo especialmente radiación UVA, especialmente con longitudes de onda mayores a 300 nm, especialmente alrededor de 365 nm si el agente fototerapéutico es la riboflavina.

15 La potencia de la fuente de radiación puede estar, por ejemplo, entre 1 mW y 10 mW para una irradiación de entre 5 mW/cm<sup>2</sup> y 50 mW/cm<sup>2</sup>, especialmente la irradiación puede estar entre 10 mW/cm<sup>2</sup> y 30 mW/cm<sup>2</sup>.

20 Una porción de la superficie del extremo distal (al menos una porción de la cual, en realizaciones, entra en contacto con la córnea) puede tener un área de superficie total sustancialmente más pequeña que la superficie de la córnea, por ejemplo, un área de superficie de entre 3 mm<sup>2</sup> y 100 mm<sup>2</sup>, por ejemplo, puede tener un diámetro de alrededor de 7 mm. La porción que entra en contacto con la córnea puede ser sustancialmente más pequeña que el área total de la porción de la superficie del extremo distal.

25 La forma exterior del cabezal aplicador (o de su carcasa) puede tener una porción correspondiente a la forma de una sonda estandarizada para la cual el equipo multifuncional del oftalmólogo tiene especialmente un soporte, la carcasa del cabezal aplicador puede tener una porción cilíndrica proximal que se puede introducir en el montaje de un tonómetro de aplanamiento Goldmann estándar, disponible a través de proveedores como Haag Streit, Kowa, Bon, Zeiss, Topcon y otros, por ejemplo, una lámpara de hendidura prevalente.

30 El cabezal aplicador puede estar disponible por separado del control. Especialmente, puede ser un producto consumible de un solo uso que se provee en un empaque estéril. Debido a que los componentes que se basan en semiconductores pueden comprender (LED, partes del sensor) puede no ser esterilizable. Como alternativa a ser un producto de un solo uso, el cabezal aplicador puede comprender una cubierta exterior intercambiable, transparente (para radiación UVA y para la radiación fluorescente, si corresponde) (o "punta de un solo uso") que es esterilizable y/o se puede reemplazar después de cada uso.

Una cubierta externa intercambiable de este tipo puede comprender opcionalmente una lente óptica y/o al menos otra característica que influye en la radiación incidente en la córnea y/o la radiación que proviene de la córnea.

35 Una cubierta exterior intercambiable - si se configura para ser una cubierta de un solo uso - puede comprender una característica de seguridad que garantice un uso de una sola vez. Por ejemplo, la cubierta exterior puede tener un código de barras o un número legible por máquina o un código magnético o un patrón único que se puede identificar con la cámara que se incorpora u otra señal que se imprime en ella que identifique de manera única a cada cubierta y, por lo tanto, sirva como característica de seguridad. El control se puede programar para almacenar la información de lectura (signo) en la memoria y rechazar la activación si se usa una cubierta exterior ya usada. Dicho código de barras o número u otro signo se puede imprimir, por ejemplo, en la periferia de la cubierta para que no haya interferencias con la radiación.

45 Además, o como alternativa a dicho signo legible, la punta de un solo uso puede comprender una característica de fusible, por ejemplo, una estructura que se destruye irreversiblemente mediante un pulso eléctrico al final del tratamiento.

Además o como otra alternativa, la cubierta exterior se puede equipar para usarse varias veces, y para esterilizarse entre usos posteriores. En tal caso, una característica de seguridad se puede configurar para aparecer solo después de la esterilización, por ejemplo, que se causa por el impacto del calor durante la esterilización, y para desaparecer después de una cierta exposición al aire.

50 Además o como otra alternativa más, la punta de un solo uso se puede romper cuando se retira del cabezal aplicador. Esto se puede combinar, por ejemplo, con una capacidad del cabezal aplicador para detectar la eliminación de la cubierta exterior. El aparato se puede programar entonces para exigir la extracción e intercambio de la cubierta exterior después de que se haya completado un tratamiento completo y antes de que pueda comenzar un nuevo tratamiento. Se pueden prever otras posibilidades de asegurar un solo uso.

Si el control se separa del cabezal aplicador, entonces una unidad de control de un aparato para el tratamiento y/o prevención de enfermedades corneales comprende una interfaz a un cabezal aplicador con una fuente de radiación y con un sensor capaz de medir una señal dependiente de una posición del cabezal aplicador en relación con la córnea, la unidad de control se programa para activar la fuente de radiación solo cuando una señal que se recibe a partir del sensor indica que el cabezal aplicador está lo suficientemente cerca de la córnea y/o indica que la cantidad suficiente de un cromóforo está presente sobre y/o en la córnea.

En esto, la unidad de control puede ser o comprender un hardware que se adapta específicamente, que tiene opcionalmente una interfaz para un ordenador, o alternativamente se puede constituir por un dispositivo genérico - como un ordenador, potencialmente con un dispositivo de interfaz genérico adicional - que se programa para la tarea.

Otra característica opcional del aparato es una cámara que se integra en el cabezal aplicador. La cámara se puede usar para visualizar la parte de la córnea que el oftalmólogo va a tratar. Puede servir para obtener una alineación adecuada, para controlar la córnea durante el tratamiento y/o para capturar imágenes y/o videos del tratamiento con fines de documentación. Además o como alternativa, puede servir opcionalmente como el primer sensor. Por ejemplo, la cámara puede visualizar la superposición de dos puntos de luz diferentes en la córnea, y para una distancia correcta, el patrón de superposición corresponde entonces a una imagen predefinida. Además, no se excluye que la cámara (que tiene una sensibilidad espectral) se usa también para medir la fluorescencia de la luz emitida. La cámara se puede usar también para garantizar el uso único de la punta, como se mencionó anteriormente.

Un conjunto de partes puede comprender, además del cabezal aplicador, al menos una dosis del agente terapéutico fotoactivable. El agente terapéutico fotoactivable y el espectro de emisión de la fuente de radiación se pueden adaptar entre sí de modo que el máximo de absorción del cromóforo del agente terapéutico fotoactivable coincida con la longitud de onda de emisión de la fuente de radiación.

Un método para tratar y/o prevenir una enfermedad corneal puede comprender los pasos de:

- aplicar una cantidad terapéutica de un agente terapéutico fotoactivo (en muchas realizaciones en solución) a la córnea;
- proporcionar un aparato con un cabezal aplicador, comprendiendo el cabezal aplicador una fuente de radiación capaz de excitar un cromóforo del agente terapéutico fotoactivo, con o sin abrasión previa del epitelio corneal, dependiendo de la capacidad de la solución para penetrar en el epitelio corneal intacto;
- posicionar el cabezal aplicador cerca de la córnea;
- verificar si al menos una de las siguientes dos condiciones se cumple:
  - el cabezal aplicador está en contacto físico con la córnea;
  - un sensor del cabezal aplicador mide una señal que indica que el cabezal aplicador está lo suficientemente cerca de la córnea y/o una cantidad suficiente del cromóforo está presente sobre y/o en la córnea;
- en caso de que se cumpla al menos una condición, irradiando la córnea mediante la fuente de radiación y activando de ese modo el agente terapéutico.

El método puede comprender el paso adicional de detener el tratamiento tan pronto como cambie la distancia entre el cabezal aplicador y la córnea (movimientos de la cabeza del paciente) y/o una cantidad insuficiente del cromóforo esté presente sobre y/o en la córnea.

En un ejemplo, el agente fototerapéutico se elige para que sea riboflavina. En un primer paso, se realiza o no una abrasión del epitelio corneal, dependiendo de la composición específica de la solución de riboflavina al 0,1% y su capacidad para pasar un epitelio corneal intacto. Luego, la solución de riboflavina con una concentración del 0,1% se aplica a la córnea durante 30 minutos hasta que la córnea se satura. Posteriormente, la córnea se somete a una radiación de 365 nm que se genera mediante un cabezal aplicador del tipo que se describe anteriormente con una cara extrema distal que tiene un diámetro de 7 mm. El cabezal aplicador comprende una matriz 2x1 de LED SMD de 3x2 mm (UVLED365-SMD de Roither Laser Technik, Viena, Austria) cada uno, de modo que el área total de la matriz es de 3x4 mm. Los LED se disponen en la cara del extremo distal sin lentes adicionales entre los LED y la córnea. La potencia de radiación total se elige para que sea de 3 mW (corriente: 20 mA), y la radiación se aplica durante 30 minutos. La profundidad de penetración de la radiación UVA en la córnea se estima entre 300 y 330  $\mu\text{m}$ . Como fotodiodo, se usa un EPD-470-1 / 0.9 385 - 565 nm 0.62 mm<sup>2</sup> SMD GaP. Alternativamente, el fotodiodo se elige para que sea EPD-470-0-1.4 420-520 1.79 mm<sup>2</sup> GaP. Como otra alternativa más, se puede usar un fotodiodo con un filtro UV y azul.

En un ejemplo alternativo, se eligen los mismos parámetros, excepto que la potencia de radiación es de 10 mW y la duración de la aplicación de la radiación es de 3 a 5 minutos. Se logran resultados similares.

Otras realizaciones más se basan en otros agentes fototerapéuticos distintos de la riboflavina. Dependiendo del agente fototerapéutico, el espectro de la fuente de radiación se adapta. La radiación de salida puede ser ultravioleta, visible o infrarroja cercana, dependiendo del agente.

5 En un ejemplo, el otro uso del agente es la ofloxacina, por ejemplo, en una concentración de 0,3 mg/ml (dilución 1/10 de 3 mg/ml). El agente se puede aplicar mediante una cubeta, como una cubeta de 1 mm. El espectro de absorción tiene un borde en una longitud de onda de 350 nm con entre 90% y 100% por debajo de 335 nm en la región UVA del espectro electromagnético.

Breve descripción de los dibujos

10 A continuación, se describen formas de llevar a cabo la invención y realizaciones en referencia a los dibujos. Los dibujos son esquemáticos. En los dibujos, los mismos números de referencia se refieren a elementos iguales o análogos. Los dibujos muestran:

- La Fig. 1 una vista de un cabezal aplicador;

- La Fig. 2, una vista de una lámpara de hendidura con un tonómetro de aplanamiento en cuyo montaje se introduce un cabezal aplicador de un aparato de acuerdo con la presente invención;

15 - La Fig. 3 una vista de una montura de tonómetro con un cabezal aplicador;

- La Fig. 4 una vista de la cara del extremo distal de un cabezal aplicador;

- La Fig. 5 una vista esquemática de una unidad de control;

20 - La Fig. 6 un gráfico que muestra la intensidad y el espectro de absorción de un agente terapéutico fotoactivable (riboflavina, que se toma como ejemplo), así como el espectro de emisión de este agente y el espectro de emisión del LED; y

- La Fig. 7 es un esquema de una realización adicional de un aparato de acuerdo con la invención.

Descripción de las realizaciones preferidas

25 En la Figura 1 se muestra una vista posterior (vista desde el lado proximal) del cabezal 1 aplicador. Para una mejor visibilidad, la carcasa del cabezal aplicador se muestra transparente en las Figuras, aunque en realidad la transparencia es una propiedad opcional, pero no obligatoria de la carcasa.

30 En la presente descripción, los términos "proximal" y "distal" se usan como se ve desde el punto de vista del oftalmólogo, es decir, "distal" es la porción más cercana al ojo / la córnea de la persona a tratar y lejana desde el lado desde el que el oftalmólogo accede al ojo, mientras que "proximal" está "más cerca del oftalmólogo / más alejado del ojo de la persona a tratar". En la Figura 1, el lado proximal está en el lado inferior izquierdo del cabezal aplicador y el lado distal está en el lado superior derecho del cabezal aplicador.

35 La carcasa 2 del cabezal aplicador tiene una porción 2.1 cilíndrica proximal y una porción 2.2 distal que en la configuración representada tiene un diámetro externo más grande que la porción 2.1 proximal. En la cara del extremo distal, al menos un LED 3 UVA se dispone de manera que la radiación que se genera mediante el LED 3 se irradia hacia un lado distal. Dependiendo de la configuración que se elige, se puede presentar un solo LED o una disposición, por ejemplo una disposición similar a una matriz, de LED. En una realización, los LED UVA comprenden una matriz 2x1 de dos LED que se disponen uno al lado del otro, cada uno con una superficie 3x2 mm que se orienta distalmente, lo que equivale a un total de una superficie irradiante de 3x4 mm. La potencia irradiante total en esta realización es de 3 mW, por lo que la irradiancia es de aproximadamente 15 mW/cm<sup>2</sup>. En la realización representada, el cabezal aplicador no tiene lentes que influyan en la radiación que se irradia distalmente desde los LED UVA. Esta característica (sin lentes entre el (los) LED y la córnea) es una característica opcional de cualquier realización de la invención, excepto, por supuesto, de las realizaciones que se diseñan específicamente con una lente o una pluralidad de lentes, por ejemplo, para homogeneizar la potencia de radiación. Especialmente, en realizaciones alternativas, el cabezal aplicador puede tener una iluminación Koehler.

45 Además del (de los) LED, la cara del extremo distal del cabezal aplicador comprende un sensor 5 para detectar una señal que depende de la proximidad de la córnea. Más en concreto, el sensor 5 es un fotodiodo cuya sensibilidad se encuentra en la región de longitud de onda de la radiación fluorescente que se irradia mediante la córnea cuando la córnea se impregna con el cromóforo y la radiación UV que se genera mediante el (los) LED que incide(n). De acuerdo con una característica a menudo ventajosa, el sensor se elige para que sea insensible a la radiación primaria, es decir, a la radiación de la composición espectral que se genera mediante el (los) LED.

50 De acuerdo con una realización, el (los) LED se elige(n) para tener una longitud de onda de emisión de 365 nm (es decir, una composición espectral con un pico de emisión cerca de 365 nm), mientras que el cromóforo es riboflavina. El sensor entonces en una realización comprende un fotodiodo con una sensibilidad para la luz visible

(especialmente luz verde y amarilla) con una sensibilidad entre 420 y 550 nm y con una sensibilidad UV muy pequeña. En un ejemplo, el sensor comprende un fotodiodo GaP.

5 El cabezal 1 aplicador en la realización representada comprende además luces 7 de control opcionales para el control del tratamiento (por ejemplo, para mostrar al oftalmólogo si los LED UVA están encendidos o apagados). Un fusible 8 opcional puede tener la función de un fusible clásico (es decir, garantizar que el o los diodos y/o la electrónica potencial no se sometan a voltajes / corrientes demasiado altos). Alternativamente, o además, el fusible 8 se puede configurar para interrumpir la línea de alimentación del (de los) LED UV después del tratamiento para garantizar que el cabezal aplicador se use solo una vez. Esta característica puede ser ventajosa en realizaciones que no comprenden una cubierta externa distal consumible estéril y en las que, por lo tanto, el cabezal aplicador solo se debe usar una vez.

10 Como una alternativa para que sea un dispositivo de uso único, el cabezal aplicador puede comprender también una cubierta exterior intercambiable que se puede reemplazar después de cada uso.

15 En el extremo proximal, el cabezal aplicador comprende una interfaz para una unidad de control externa y/o un ordenador, por ejemplo, un mini conector 9 USB. El conector aquí se coloca de manera que no impida que el oftalmólogo tenga un buen control visual de la colocación del cabezal aplicador en la córnea.

En el interior del cabezal aplicador, se pueden disponer otros componentes tales como equipos electrónicos y/o cableado (que no se muestra en las figuras).

20 La porción 2.1 cilíndrica proximal de la carcasa 2 se adapta para la introducción en un montaje de un tonómetro de aplanamiento Goldmann estándar, como se ilustra en las Figuras 2 y 3. La Figura 2 representa una lámpara 11 de hendidura disponible comercialmente del tipo que pertenece al equipo estándar de todos los oftalmólogos. La lámpara 11 de hendidura comprende un tonómetro 12 de aplanamiento Goldmann. El tonómetro 12 comprende un soporte 13 para un cabezal de detección. De acuerdo con realizaciones de la presente invención, el tonómetro de aplanamiento Goldmann se reemplaza, para el tratamiento, mediante un cabezal aplicador de un aparato de acuerdo con la invención.

25 La Figura 3 representa una vista frontal del cabezal aplicador que se introduce en el soporte 13. Nuevamente, para una mejor visibilidad, la carcasa del cabezal aplicador se muestra transparente. En la configuración representada, la posición del (de los) LED 3 y el sensor, por un lado y del conector 9 y las luces 7 de control, por el otro lado, cuando se ven a lo largo del eje proximodistal, se desplazan entre sí. Si la carcasa es al menos parcialmente transparente, similar a los cabezales estándar que se usan realmente para la tonometría de aplanamiento Goldmann, esta disposición hace posible que el oftalmólogo tenga un control visual y se pueda asegurar de que el cabezal aplicador haga contacto con la córnea, como él / ella suele usar para verificar desde un cabezal tonómetro de aplanamiento Goldmann.

35 La Figura 4 representa un primer plano de una porción central de un cabezal aplicador alternativo visto desde la parte frontal (desde la dirección distal). En la configuración de la Fig. 4, los LED UVA juntos tienen una forma rectangular más alargada en comparación con las versiones de las figuras anteriores; tal forma alargada puede estar presente, por ejemplo, si los LED comprenden un conjunto de 2x1 si los LED se ilustran esquemáticamente con la línea de separación. La forma del (de los) LED provoca una cierta falta de homogeneidad. Sin embargo, esto ha demostrado ser insustancial si no despreciable, por lo que una óptica de homogeneización frente a los LED es opcional y, por lo general, no es necesaria.

40 El área de superficie de la porción (dentro del círculo interior en la Fig. 4) que entra en contacto con la córnea es comparativamente pequeña; en la realización representada es una fracción de la porción de la superficie del extremo distal que tiene un diámetro de 7 mm.

45 El número, la geometría y la disposición de los LED de la fuente de radiación generalmente no es un problema crítico. Más bien, el número y la disposición de los LED se pueden adaptar a los requisitos de potencia que se eligen y la potencia de salida de los chips LED individuales. Se ha observado que las pequeñas faltas de homogeneidad de irradiación, que necesariamente surgen debido a las características de los LED, no son críticas para que el tratamiento / prevención sea eficaz y tampoco constituyen un peligro.

50 Sin embargo, la Figura 5 muestra esquemáticamente una unidad 21 de control electrónico para conectarse al cabezal aplicador. La unidad 21 de control en la configuración representada comprende una pantalla 22 LCD opcional para mostrar información al oftalmólogo. En la realización que se muestra, la unidad de control electrónico tiene además una luz de control (LED visible) 23, un conector 24 de cabezal aplicador, un conector 25 de ordenador y un conector 26 de suministro de potencia. La unidad 21 de control electrónico se puede conectar a cualquier fuente de alimentación, incluida una unidad de batería (que, a diferencia de la configuración representada, se puede integrar en una carcasa de la unidad de control), una fuente de alimentación DC, voltaje de sistema AC, etc.

55 En realizaciones alternativas, el control electrónico se puede integrar completamente en el cabezal aplicador, que entonces, por ejemplo, comprende un conector / conectores para poderse conectar directamente a una fuente de alimentación y/o un ordenador. El experto en la materia se dará cuenta de que una fuente de alimentación



independiente no es una necesidad, ya que la energía se puede suministrar también a través de una interfaz adecuada directamente desde un ordenador u otra unidad de control central, tal como a través de una interfaz USB.

El espectro de emisión de la fuente de radiación (el (los) LED UVA en las realizaciones que se describen anteriormente en el presente documento) se adapta al espectro de absorción del cromóforo del agente fototerapéutico. Esto se ilustra muy esquemáticamente en la Figura 6, donde una primera curva 41 muestra esquemáticamente un espectro de emisión de un LED de 365 nm (por lo tanto, un LED cuyo espectro de emisión tiene un solo pico a 365 nm) y una segunda curva 42 ilustra la parte de baja energía del espectro de absorción de la riboflavina. La tercera curva muestra un ejemplo de la sensibilidad del fotodiodo: la sensibilidad debe tener una superposición mínima (si existe) con el espectro de emisión de la fuente de radiación. Esta coincide bien con el espectro de emisión de fluorescencia de la riboflavina. En general, la sensibilidad del sensor se puede ver influida mediante la elección del fotodiodo (u otro dispositivo), y además, opcionalmente, mediante un filtro apropiado, por ejemplo un filtro UV y/o azul.

La radiación a longitudes de onda por debajo de 300 nm, especialmente por debajo de unos 280 nm, tiende a absorberse por el ADN y, por lo tanto, se debe evitar esa radiación de longitud de onda corta. Además de la superposición mínima con la sensibilidad del fotodiodo que establece un límite superior de la longitud de onda, por esta condición se define un límite inferior de la longitud de onda. Dentro del rango que se define mediante estas dos condiciones, la radiación debe tener una densidad espectral de alta potencia en longitudes de onda donde la absorción mediante el cromóforo es alta.

Sin embargo, la Figura 7 representa otra realización de un aparato de acuerdo con la invención. En contraste con las realizaciones que se describen anteriormente, el cabezal 1 aplicador no contiene el LED 3 UVA como elementos emisores de radiación, pero las fuentes de radiación se constituyen por al menos un cable 44 de fibra óptica (dos en la configuración que se muestra) cuyas terminaciones están en o cerca del extremo distal del cabezal aplicador. Los cables 44 de fibra óptica guían la radiación que se emite mediante al menos un elemento 3 emisor de radiación hacia el cabezal aplicador y la dirigen hacia la córnea cuando se coloca el cabezal aplicador. Los elementos emisores de radiación se pueden disponer especialmente en la unidad 21 de control.

La realización de la Fig. 7 muestra además una cubierta 31 externa desechable (o "punta de un solo uso") que se puede unir a la cubierta del cabezal aplicador para proteger la córnea de componentes no estériles. La cubierta 31 exterior es transparente para la radiación visible y cercana a la radiación UV al menos en la región hacia el extremo distal y en la realización representada comprende un componente óptico pasivo opcional en forma de una lente 32.

Dentro de la carcasa, el aplicador comprende el sensor 5 para la radiación fluorescente. En la realización de la Fig. 7, este sensor 5 no sirve como el primer sensor que se usa para detectar la proximidad a la córnea. Más bien, un sensor 41 de proximidad independiente, por ejemplo, un sensor de proximidad por ultrasonidos o IR está presente en el cabezal aplicador además del sensor 5 de fluorescencia. Además, el cabezal 1 aplicador comprende un lector 42 de código de barras (o similar) para capturar un signo que se lleva (visible o no visible) mediante el cabezal aplicador que identifica el cabezal aplicador para asegurarse de que la misma cubierta 31 exterior no se pueda usar en dos tratamientos.

El cabezal 1 aplicador en la realización representada comprende además una cámara 45 que se coloca para capturar imágenes (de forma continua o desencadenada por ciertos eventos) de la córnea.

En la Fig. 7, las conexiones entre la unidad 21 de control y el cabezal 1 aplicador, así como entre la unidad 21 de control y un ordenador 47, se representan solo de manera esquemática; el experto en la materia se dará cuenta de que la conexión puede incluir conexiones eléctricas o posiblemente ópticas tanto para la fuente de alimentación como para el control de los componentes en el cabezal aplicador, así como para la transmisión de datos desde la cámara y/u otros sensores al control y en última instancia (si está presente) al ordenador 47.

Otras realizaciones diversas son posibles. Por ejemplo, sería posible tener el elemento sensor para el sensor 5 de fluorescencia o (dependiendo de la tecnología) incluso el sensor 41 de proximidad que se coloca en la unidad de control y se conecta al cabezal aplicador mediante fibra óptica o, por ejemplo, en el caso de un sensor de capacitancia, mediante una conexión eléctrica. Incluso es posible configurar el aparato de manera que el cabezal aplicador no tenga ningún componente activo en absoluto, pero la fuente de radiación, así como los sensores, se constituyen por extremos de cables de fibra óptica o electrodos o dispositivos similares que se conectan a dispositivos activos (elemento emisor de radiación; sensor de radiación, sensor de capacitancia, etc.) que se colocan de forma remota, especialmente en la unidad de control.

**REIVINDICACIONES**

1. Un aparato para el tratamiento y/o prevención de enfermedades corneales, comprendiendo el aparato:
- un cabezal (1) aplicador, comprendiendo el cabezal aplicador una fuente (3, 44) de radiación capaz de excitar una sustancia no tóxica; y
- 5 - un control (21) operable para activar la fuente de radiación a irradiar;
- en el que el cabezal aplicador comprende un primer sensor capaz de medir una señal que depende de una posición del cabezal aplicador con respecto a la córnea; caracterizado porque el primer sensor es un sensor (5) de fluorescencia que está configurado para medir una radiación fluorescente de una composición espectral diferente de una composición espectral de radiación emitida por la fuente de radiación y causada por la sustancia no tóxica tras la irradiación mediante la radiación emitida por la fuente de radiación
- 10 y porque el control es operable para activar la fuente (3, 44) de radiación a irradiar dependiendo de una señal medida mediante el primer sensor y para activar la fuente de radiación solo cuando una señal recibida del primer sensor (5) indica que el cabezal aplicador está lo suficientemente cerca de la córnea y que una cantidad suficiente de la sustancia no tóxica está presente sobre y/o en la córnea.
- 15 2. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el cabezal aplicador comprende además un sensor (41) de proximidad que detecta si el cabezal aplicador hace contacto con la córnea.
3. El aparato de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el control (21) está configurado para activar la fuente de radiación solo si se cumplen todas las condiciones siguientes:
- 20 - el sensor de proximidad detecta que el cabezal (1) aplicador está a una distancia dentro de un rango de distancia predeterminado de la córnea;
- la señal de fluorescencia es, la fuente de radiación encendiéndose, por encima de un cierto nivel de umbral;
  - la dosis acumulada, calculada a partir de la señal de fluorescencia acumulada y/o de la potencia de radiación acumulada, no excede un cierto máximo.
- 25 4. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cabezal (1) aplicador está equipado para permitir un control visual de un contacto físico entre el cabezal aplicador y la córnea.
5. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cabezal (1) aplicador está configurado para ser un componente de un solo uso, o en el que el aparato comprende además una cubierta (31) exterior intercambiable, al menos parcialmente transparente, conformada para colocarse de modo que encierre parcialmente la carcasa del cabezal aplicador, comprendiendo preferiblemente dicha cubierta exterior una lente (32) óptica.
- 30 6. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cabezal (1) aplicador está formado para cooperar con un montaje de un tonómetro (12) de aplanamiento Goldmann estándar usado en lámparas (11) de hendidura y tiene una carcasa (2) con una porción proximal cilíndrica.
- 35 7. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la radiación emitida por la fuente (3, 44) de radiación es una radiación con una longitud de onda específica entre 280 y 1300 nm, dependiente de un espectro de absorción de un agente terapéutico fotoactivo que es la sustancia no tóxica.
8. El aparato de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el aparato está configurado para excitar la riboflavina como sustancia no tóxica y en el que el espectro de emisión de la fuente de radiación tiene una densidad espectral de potencia sustancial a una longitud de onda de 365 nm.
- 40 9. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fuente (3, 44) de radiación comprende o está conectada a un único LED (3) o una pluralidad de LED (3) como medios generadores de radiación y/o comprende al menos un cable (44) de fibra óptica que conecta una porción distal del cabezal (1) aplicador con un elemento generador de radiación colocado fuera del cabezal aplicador.
- 45 10. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cabezal (1) aplicador comprende además una cámara (45) colocada para controlar la córnea durante el tratamiento.
11. Un cabezal (1) aplicador para el aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades corneales, comprendiendo el cabezal aplicador
- una fuente (3, 44) de radiación capaz de excitar una sustancia no tóxica,
  - un primer sensor (5) capaz de medir una señal que depende de una posición del cabezal aplicador con respecto a la córnea; y
- 50

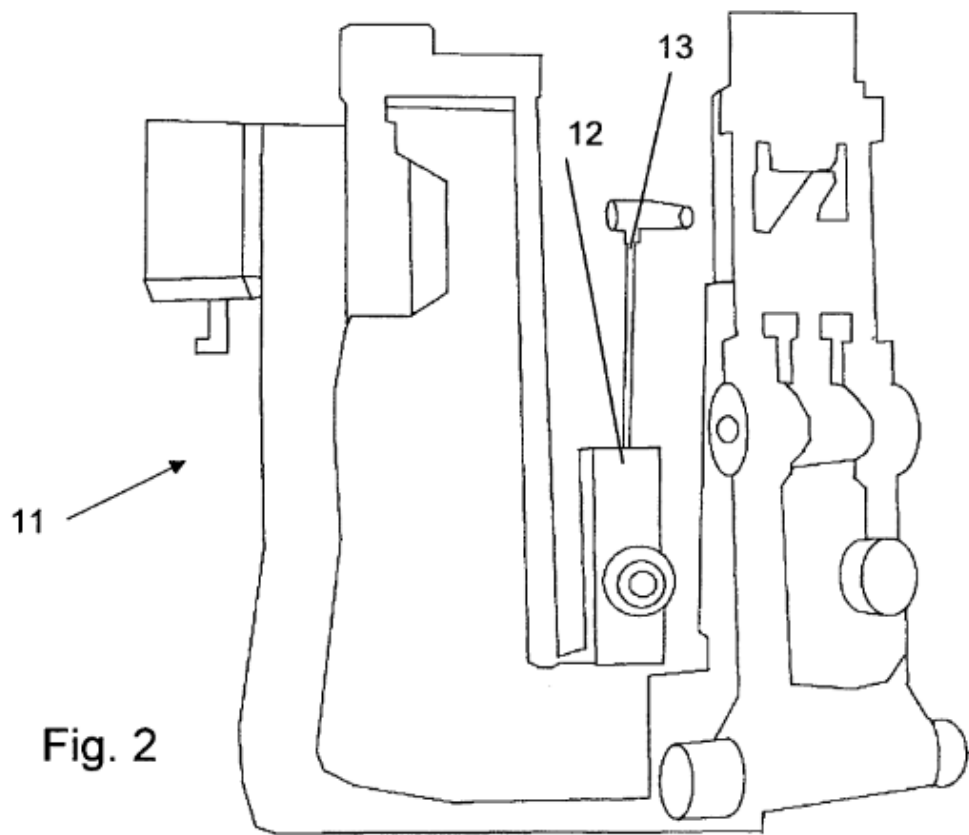
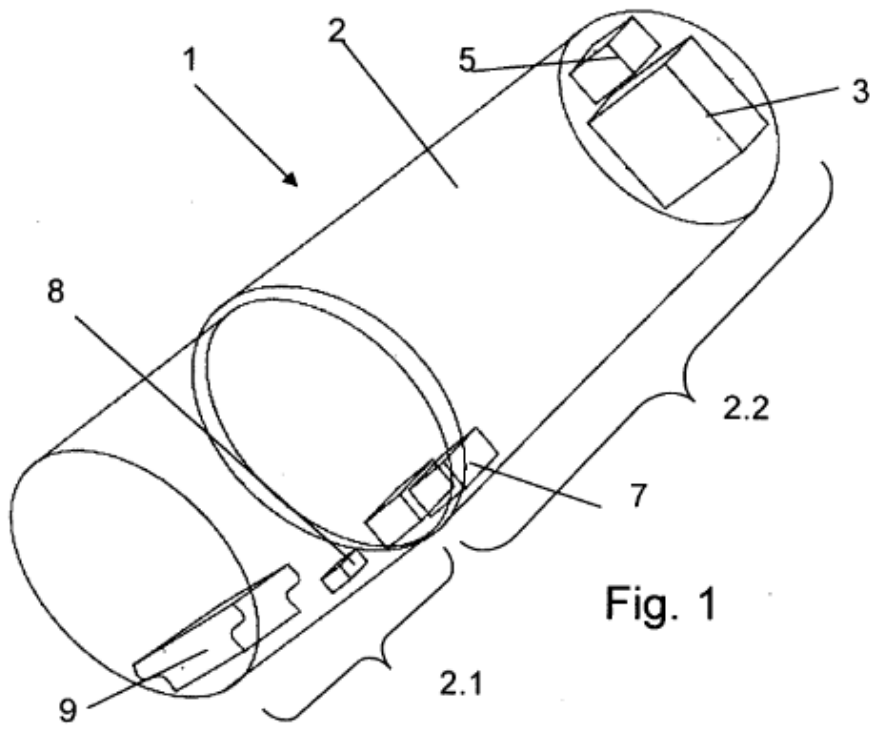
- un control o un conector a un control que es operable para activar la fuente de radiación;

caracterizado porque el primer sensor es un sensor (5) de fluorescencia que está configurado para medir una radiación fluorescente de una composición espectral diferente de una composición espectral de radiación emitida por la fuente de radiación y causada por la sustancia no tóxica tras la irradiación mediante la radiación emitida por la fuente de radiación,

5 y porque el control es operable para activar la fuente de radiación para irradiar dependiendo de una señal medida mediante el primer sensor, y para activar la fuente de radiación solo cuando una señal recibida del primer sensor (5) indica que el cabezal aplicador está lo suficientemente cerca de la córnea y que una cantidad suficiente de la sustancia no tóxica está presente sobre y/o en la córnea.

10 12. Una unidad (21) de control para el aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades corneales, comprendiendo la unidad de control una interfaz a un cabezal aplicador con una fuente de radiación y con un sensor (5) de fluorescencia capaz de medir una radiación fluorescente de una composición espectral diferente de una composición espectral de radiación emitida por la fuente de radiación y causada por la sustancia no tóxica tras la irradiación mediante la radiación emitida por la fuente de radiación dependiente de una posición del cabezal aplicador en relación con la córnea, caracterizado porque la  
15 unidad (21) de control está programada para activar la fuente de radiación solo cuando una señal recibida del sensor (5) de fluorescencia indica que el cabezal aplicador está lo suficientemente cerca de la córnea y que una cantidad suficiente de un cromóforo está presente sobre y/o en la córnea.

20 13. Un conjunto de partes que comprende el cabezal aplicador de acuerdo con la reivindicación 11 y que comprende además una dosis de un agente terapéutico fotoactivo como sustancia no tóxica.



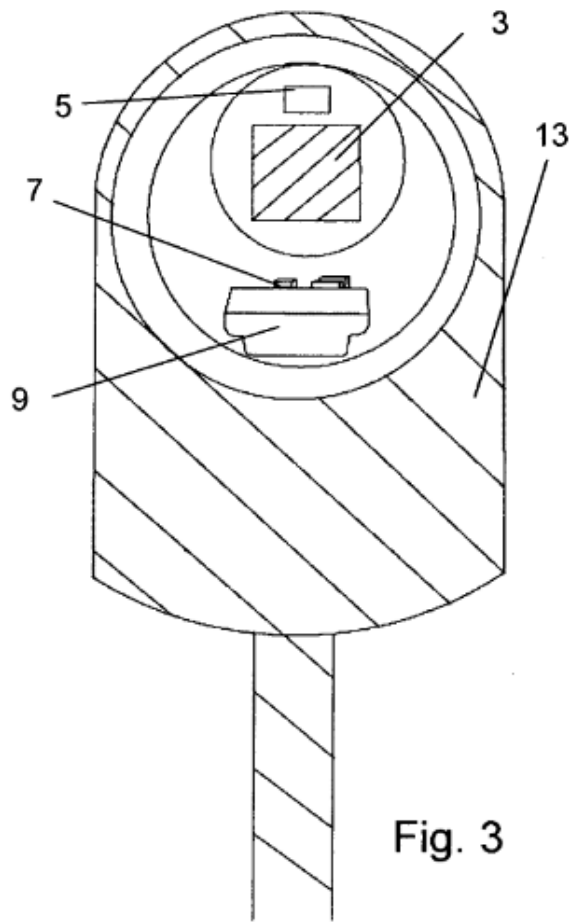


Fig. 3

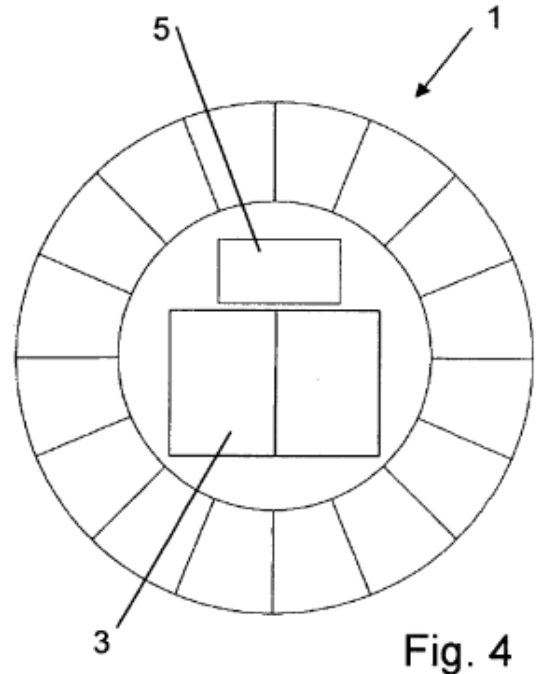


Fig. 4

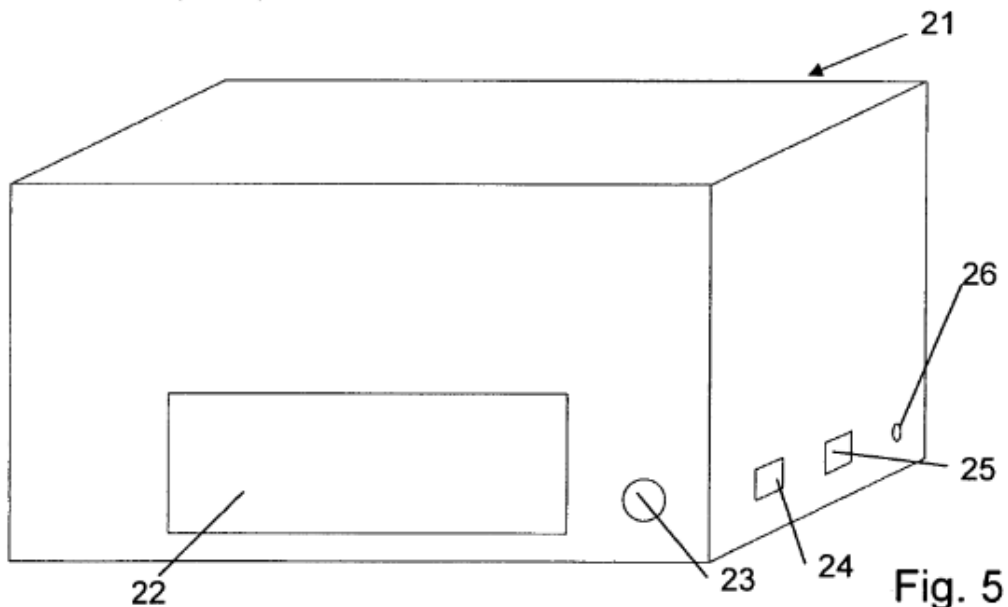


Fig. 5

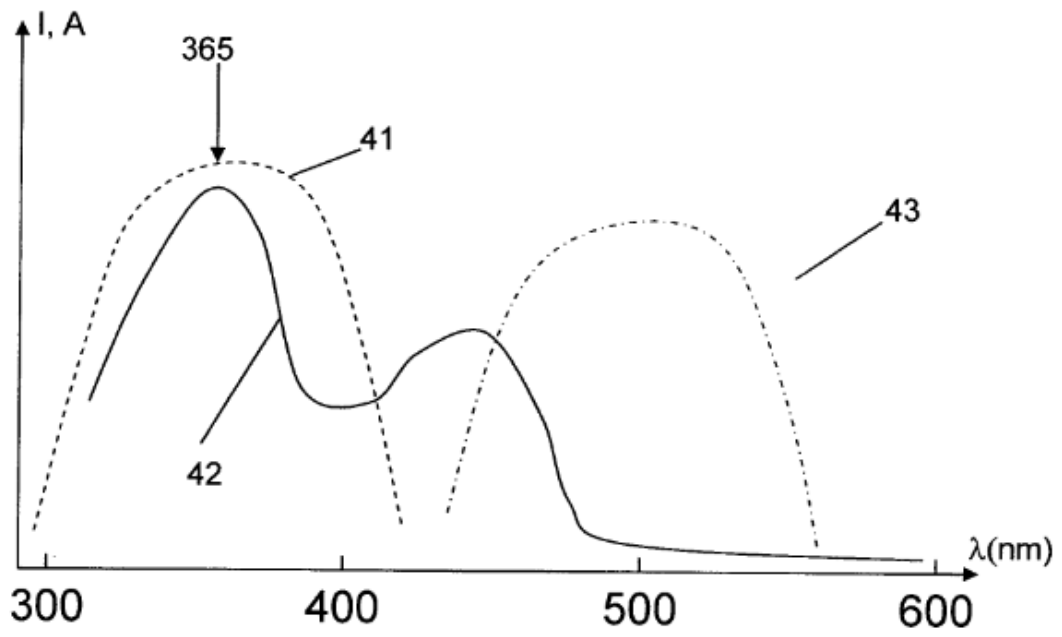


Fig. 6

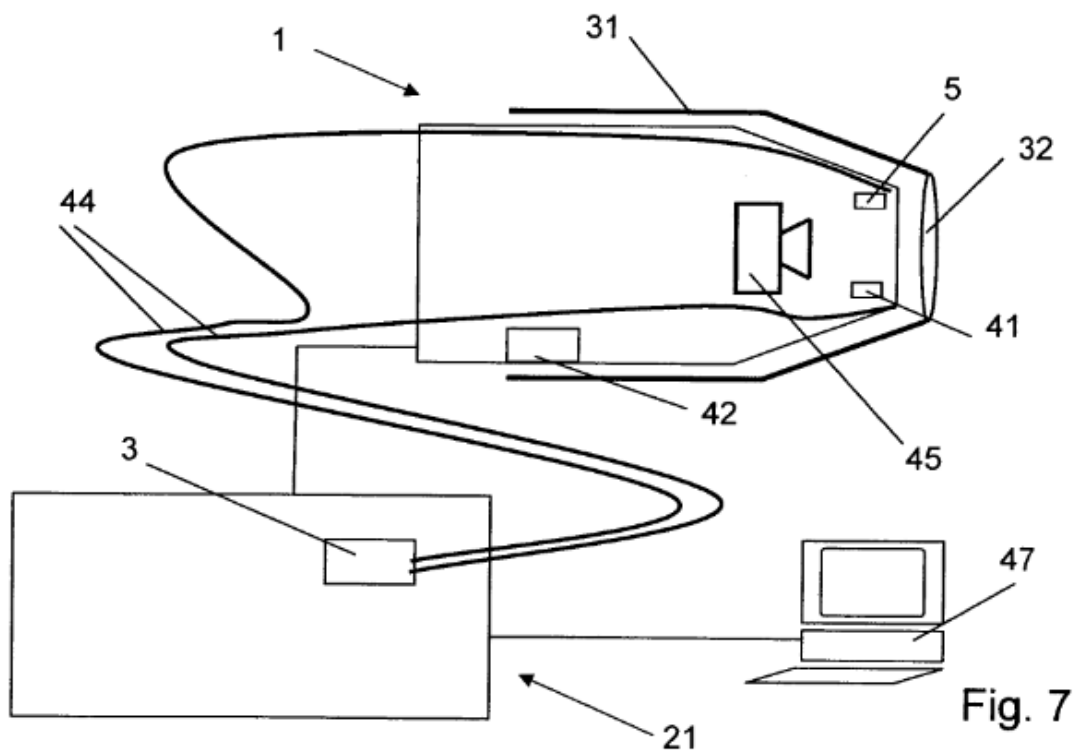


Fig. 7