

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 334**

51 Int. Cl.:

A61F 9/008 (2006.01)

A61N 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2015** **E 15171286 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019** **EP 2990016**

54 Título: **Reticulación de tejido ocular**

30 Prioridad:

26.08.2014 DE 102014012675

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

10.09.2019

73 Titular/es:

**WAVELIGHT GMBH (100.0%)
Am Wolfsmantel 5
91058 Erlangen, DE**

72 Inventor/es:

SKERL, KATRIN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 724 334 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

Reticulación de tejido ocular

Campo técnico

5 La presente descripción se refiere a la reticulación de tejido ocular. Las realizaciones de la descripción se refieren a la activación de un fotosensibilizador y/o a nanopartículas para la reticulación de tejido ocular.

Antecedentes

En el campo de la oftalmología, se conoce el uso de un denominado fotosensibilizador y de radiación electromagnética para alterar las propiedades biomecánicas y bioquímicas del tejido ocular, en particular de la córnea, por ejemplo, con fines terapéuticos.

10 El ojo humano está delimitado por la capa exterior del globo ocular. En la región posterior del ojo, la capa exterior del ojo está formada por la capa blanca de esclerótica (esclerótica). La córnea, que es permeable a la luz visible, está ubicada en la región anterior. Las deformaciones de la capa exterior del ojo pueden ser la causa de visión defectuosa. Por ejemplo, una forma de miopía, la miopía axial, puede resultar de una elongación axial esclerótica del ojo. Una superficie elipsoidal de la córnea puede conducir a una forma de astigmatismo, que se denomina
15 queratoectasia o astigmatia. El queratocono es otra enfermedad de la córnea. En el queratocono, un reblandecimiento anti-natural de la córnea conduce a un adelgazamiento progresivo y a una deformación cónica de la córnea ocular. Cuando aumenta la convexidad, la córnea normalmente resulta más delgada por debajo del centro o del punto más alto (vértice) de la córnea. En casos raros, se pueden formar perforaciones en la córnea posterior, permitiendo por tanto que el fluido procedente de la cámara anterior del ojo entre en la córnea. Esto se conoce como queratocono agudo, que debe tratarse inmediatamente, por ejemplo, con el procedimiento médico conocido como queratoplastia.

20 La espectroscopia de Brillouin se combinó con TCO (tomografía de coherencia óptica) para crear un método para la medición biomecánica, sin contacto, de la estabilidad de la córnea humana con el fin de detectar una etapa temprana del queratocono, haciendo posible por ello intervenir en una etapa temprana e impedir que la enfermedad progrese.

25 Una aplicación posterior puede ser la de estabilizar la córnea mediante reticulación. Este tratamiento da como resultado una estabilización fotoquímica, no abrasiva del tejido o alteración de las propiedades biomecánicas y bioquímicas de la córnea. Una solución de fotosensibilizador se aplica sobre o al tejido ocular que ha de ser alterado y expuesto a la radiación que cura el fotosensibilizador. La radiación electromagnética en el intervalo de longitud de onda de aproximadamente 300 nm a aproximadamente 800 nm (radiación UV-A o radiación NIR) generalmente se
30 usa como la radiación principal en este caso.

La vitamina B2, que también se conoce como riboflavina, se usa comúnmente como fotosensibilizador en la actualidad. En aplicaciones originales, la riboflavina se hizo viscosa con el medio portador dextrano, de tal manera que el epitelio de la córnea tenía que ser retirado, al menos en parte, con el fin de asegurar que la riboflavina penetrara en la córnea. Las composiciones modernas de ingredientes activos son líquidas como el agua y ya han
35 superado las limitaciones para la difusión de las moléculas de riboflavina hacia el tejido de la córnea, y por lo tanto la eliminación dolorosa del epitelio - y el dolor resultante experimentado por el paciente y el proceso de curación posterior del epitelio - ya no parece necesario.

El objetivo de la reticulación corneal es fortalecer la estabilidad de la córnea. El tejido principal de la córnea, el denominado estroma, comprende fibras de colágeno individuales, que están conectadas entre sí. El estroma corneal se puede tratar de una manera específica con el fin de crear enlaces adicionales entre las fibras de colágeno
40 individuales, es decir, reticulaciones. En el tratamiento específico del estroma corneal, es posible, por ejemplo, retirar, en primer lugar, la capa protectora superficial, en particular la película lagrimal, el epitelio y la membrana de Bowman (también conocida como capa de Bowman o lámina de limitación anterior) utilizar alcohol o plegar abierto el colgajo (una pequeña cubierta que tiene una conexión de tipo articulación con el tejido) o una tapa (una pequeña cubierta sin una conexión con el tejido), por ejemplo, en queratomileusis in situ con láser (LASIK), aplicar el
45 fotosensibilizador, tal como riboflavina, y posteriormente irradiar el tejido corneal con luz UVA durante 30 minutos aproximadamente. La formación de enlaces (también conocida como enlace reticulado) a menudo se denomina como reticulación. Por tanto, las fibras individuales forman una "malla más densa" entre sí, lo que aumenta la estabilidad total de la córnea.

50 Los métodos convencionales para preparar un ojo para la introducción de fotosensibilizador en el tejido ocular comprenden una fuente de radiación láser, medios para guiar y enfocar la radiación láser con respecto al tejido ocular, y un ordenador para controlar los medios mencionados anteriormente. El ordenador está programado para controlar la radiación láser de tal manera que la radiación láser cree al menos un canal en el tejido ocular que se extiende al menos parcialmente en el interior del tejido ocular, por ejemplo, desde la superficie del tejido ocular hacia
55 su interior. Es posible por tanto introducir fácilmente el fotosensibilizador al menos en un canal de manera específica sin la necesidad de retirar porciones considerables del epitelio para este propósito o, por ejemplo, plegar abriendo un colgajo o retirar una tapa.

El documento US 2010/0210996 A1 enseña un dispositivo sin activación selectiva simultánea de un fotosensibilizador y nanopartículas

Resumen

La invención está definida en la reivindicación 1 independiente.

5 Según la presente descripción, la reticulación del tejido ocular tiene lugar de una manera más específica y más rápida para el paciente, asegurando por tanto que el paciente no tenga que esperar durante 20 a 30 minutos. Además, la descripción soporta el procedimiento de tratamiento y la comodidad del paciente, ya que el paciente es sometido a un retractor de párpado durante un período de tiempo más corto, por ejemplo.

10 Según un primer aspecto, se proporciona un dispositivo para la reticulación de tejido ocular. El dispositivo comprende un instrumento diseñado para introducir o aplicar un fotosensibilizador y nanopartículas a o sobre el tejido ocular. El dispositivo comprende además una fuente de luz diseñada para activar el fotosensibilizador, que se ha introducido o aplicado, y/o las nanopartículas, que se han introducido o aplicado, para la reticulación del tejido ocular.

15 El tejido ocular puede ser o puede comprender tejido corneal, por ejemplo. En este caso, la reticulación del tejido ocular se considera como una reticulación de la córnea. El corto tiempo de curación se puede lograr añadiendo nanopartículas al fotosensibilizador y activando el fotosensibilizador y/o las nanopartículas.

20 En el resto de esta solicitud, el término "fotosensibilizador" se usará en un sentido general, en donde este término no debería considerarse como una limitación para un cierto tipo y número de "fotosensibilizadores" que se usan. Además, el término "nanopartículas" se usa en el resto de esta solicitud, en donde, en una posible realización, este término incluye nanopartículas biológicamente degradables. Según la exposición que se ha descrito, también es posible usar nanopartículas que no sean degradables biológicamente, pero que no sean tóxicas o tengan una toxicidad que haya sido reducida con aditivos apropiados.

25 Cualquier número que comience con solo un tipo de fotosensibilizador y solo un tipo de nanopartícula es factible. Es posible, por ejemplo, usar un cierto tipo de fotosensibilizador y un cierto tipo de nanopartículas. También es posible utilizar una pluralidad de diferentes fotosensibilizadores y una pluralidad de diferentes nanopartículas. El único punto relevante es que la reticulación del tejido ocular sea activada, como se explicará con mayor detalle a continuación.

30 En el caso en que el fotosensibilizador y las nanopartículas se aplican al ojo, tanto el fotosensibilizador como las nanopartículas pueden penetrar en el tejido ocular mediante difusión, por ejemplo, con el fin de ser activadas allí y lograr el efecto deseado de reticulación. Las nanopartículas pueden pasar a través de obstáculos naturales del cuerpo, tales como la córnea y la película lagrimal, es decir, las nanopartículas pueden facilitar la difusión del fotosensibilizador al tejido ocular.

35 La fuente de luz puede diseñarse para activar el fotosensibilizador, las nanopartículas o los fotosensibilizadores y las nanopartículas. En una primera realización, la fuente de luz puede ser una fuente de luz de este tipo o puede comprender una fuente de luz que está diseñada para activar solamente el fotosensibilizador. Aquí se hace referencia a los detalles mencionados anteriormente con respecto a la reticulación mediante el fotosensibilizador activado. Las nanopartículas pueden usarse como un catalizador o catalizadores, por ejemplo, para la reticulación mediante el fotosensibilizador y pueden acelerar la reticulación, por ejemplo.

40 Es posible utilizar la luz en el intervalo de IR, NIR, visible o UV para la activación del fotosensibilizador. La luz en el intervalo de longitud de onda de 190 nm a 500 nm, por ejemplo, 270 nm, 366 nm o 445 nm, puede usarse para activar el fotosensibilizador. La riboflavina se puede usar como fotosensibilizador y una fuente de luz UV se puede usar como fuente de luz, por ejemplo. La fuente de luz puede diseñarse, por ejemplo, para proporcionar luz en un intervalo de longitud de onda de 360 nm a 370 nm para la reticulación del tejido ocular, tal como la córnea, por ejemplo, es decir, para generar nuevos enlaces de proteínas en la córnea. El intervalo de longitud de onda de 360 nm a 370 nm es absorbido a un nivel máximo por una córnea humana saturada con riboflavina. Sin embargo, hay otros fotosensibilizadores que pueden activarse mediante la radiación con luz en otro intervalo de longitud de onda. La rigidez de la córnea se puede mejorar en un factor de hasta 1,5 por reticulación de la córnea.

45 Como se ha descrito anteriormente en referencia al intervalo de longitud de onda, la fuente de luz puede ser o comprender una fuente de luz UV. Como alternativa o complemento, la fuente de luz puede ser o comprender uno o más diodos emisores (LED) de luz UV, una o más fibras de vidrio y/o una o más guías de onda ópticas. Es factible proporcionar una pluralidad de LED de UV, fibras de vidrio o guías de onda ópticas como fuente de luz. Cualquiera de la pluralidad de LED de UV, fibras de vidrio o guías de onda ópticas se puede configurar para proporcionar luz para la activación del fotosensibilizador.

50 En una realización alternativa, también es posible usar un láser refractivo, tal como un láser IR-FS, un láser UV-FS, un láser excimer o una combinación de los mismos, siempre que se integre un elemento de dispersión adecuado al trayecto óptico y se proporcione la longitud de onda apropiada para la curación mediante el elemento de dispersión.

5 En un método alternativo para formar un canal en el estroma de la córnea del ojo, la selección de los LED de UV, las fibras de vidrio o las guías de onda ópticas permiten que una o más superficies parciales del tejido ocular sean irradiadas con la luz, en donde la intención es solamente que ciertas regiones sean activadas por el fotosensibilizador y las nanopartículas. De esta manera, la reticulación puede ser controlada selectivamente sin un procedimiento quirúrgico invasivo para cortar canales. La intensidad de la luz incidente en el tejido se puede modificar cambiando alternativamente la selección.

En una segunda realización, la fuente de luz puede ser una fuente de luz o comprender una fuente de luz que está diseñada para activar solamente las nanopartículas. Las nanopartículas, a su vez, pueden liberar a continuación el fotosensibilizador, activar el fotosensibilizador, o liberar y activar el fotosensibilizador, por ejemplo.

10 La reticulación de tejidos puede ser ventajosa en una realización específica de queratoplastia, por ejemplo, DALK, DESEC, DSAEK, epi-queratoplastia. Con respecto al método DESEC, solamente una cierta parte del estroma con la membrana de Descemet y el endotelio se reemplaza por un material donante. En el procedimiento quirúrgico, se inserta un tipo de balón en la cámara anterior del ojo, que aplica presión sobre la región posterior de la córnea hasta que el material donante sana con el tejido del paciente, asegurando por tanto que la córnea no cae a la cámara anterior. Con el fin de acelerar el proceso e impedir la necesidad de una operación compleja, posterior para retirar el balón, se prevé según la descripción utilizar nanopartículas y fotosensibilizadores con el fin de lograr la reticulación del tejido en un corto período de tiempo.

20 También se pueden usar nanopartículas que forman un tipo de capa protectora alrededor del tejido que se ha de curar, como protección contra el fluido en la cámara anterior del ojo, en la que se puede introducir el agente activo del fotosensibilizador con diferentes nanopartículas con el fin de acelerar el proceso de curación y/o evitar la cámara anterior artificial.

25 En otra posible realización de extracción del lentículo, en el caso de que el lentículo esté dispuesto en la región central o inferior del estroma en relación con el epitelio, es posible que, en lugar de la deformación superficial deseada de la membrana de Bowman y del epitelio para la implementación de la corrección refractiva, ocurrirá la deformación no deseada de la membrana de Descemet y del endotelio, por ejemplo, con respecto a la presión interna del ojo y/o la cámara anterior del ojo. Esto daría como resultado correcciones refractivas imprevisibles, que se pueden impedir mediante la introducción del agente activo del fotosensibilizador y las nanopartículas a la cavidad formada por la extracción del lentículo.

30 Después de que el ojo de un paciente haya sido activado por una interfaz de paciente para realizar tales incisiones de lentículo, y después de que se haya retirado el lentículo y se hayan introducido el fotosensibilizador y las nanopartículas, la interfaz del paciente se puede mover una vez más sobre el ojo del paciente con el fin de aplicar una presión definida sobre el epitelio y, por lo tanto, cerrar la cavidad en el estroma desde el lado frontal, en particular desde el lado del epitelio. Se puede introducir una radiación apropiada con el fin de curar el agente activo y asegurar una conexión fiable de las dos superficies adyacentes que resultan de la retirada del lentículo.

35 Con respecto a la activación de las nanopartículas para la liberación de agentes activos, se hace referencia a informes científicos conocidos (por ejemplo, P. Chakravarty et al, 2010, véase [2] en las referencias bibliográficas). Estos informes científicos revelan que las nanopartículas de carbono pueden activarse mediante pulsos de láser, por ejemplo, facilitando por tanto el suministro de pequeñas moléculas, proteínas y ADN a las células.

40 La fuente de luz puede ser un láser o comprender un láser diseñado para activar las nanopartículas. El intervalo de longitud de onda del láser puede estar en la región del infrarrojo cercano (NIR). La longitud de onda del láser puede ser del orden de 808 a 980 nm (láser de diodo). La longitud de onda del láser puede ser de aproximadamente 810 nm. La longitud de onda del láser puede ser de aproximadamente 1064 nm (láser Nd:YAG).

Las nanopartículas pueden absorber la energía del láser y convertir ésta, entre otras cosas, en calor. Esta energía se puede utilizar, a su vez, para catalizar o acelerar la reticulación del colágeno mediante el fotosensibilizador.

45 En una tercera realización, la fuente de luz puede ser una fuente de luz o comprender una fuente de luz que está diseñada para activar el fotosensibilizador y las nanopartículas. Con este fin, la fuente de luz puede estar diseñada para proporcionar luz en un único intervalo de longitud de onda en el que se pueden activar el fotosensibilizador y las nanopartículas. Como alternativa o como complemento, la fuente de luz puede estar diseñada para proporcionar luz en dos o más intervalos de longitud de onda al menos parcialmente diferentes, por ejemplo, por medio de cristales adecuados tales como cristales de SHG (Segunda Generación de Armónicos), cristales de THG (Tercera Generación de Armónicos), o por medio de dos o más fuentes de luz diferentes, al menos en una de las cuales se activa el fotosensibilizador y al menos en otra de las cuales se activan las nanopartículas.

50 Si se proporciona luz en un único intervalo de longitud de onda en el que el fotosensibilizador y las nanopartículas pueden activarse, dicho intervalo de longitud de onda puede estar en el intervalo de UV, por ejemplo, en donde las nanopartículas pueden posiblemente ser adaptadas mediante modificación superficial para ser activadas en el intervalo de UV. El intervalo de longitud de onda también puede estar en el intervalo NIR, en donde las

nanopartículas pueden ser activadas de la manera descrita anteriormente y, simultáneamente, el fotosensibilizador puede ser activado mediante la absorción de calor.

5 En otra realización, la fuente de luz para activación puede ser más de una fuente de luz o puede comprender más de una fuente de luz, una de las cuales activa el fotosensibilizador y la otra activa las nanopartículas. Por lo tanto, una fuente de luz UV y una fuente de luz IR pueden usarse una a continuación de la otra, por ejemplo. La fuente de luz UV puede activar el fotosensibilizador, por ejemplo, mientras que la fuente de luz IR activa las nanopartículas, o viceversa. La activación puede tener lugar en sucesión o simultáneamente.

10 Según una realización, se puede usar un láser con un elemento de dispersión mencionado anteriormente, en donde, después de la activación del fotosensibilizador por medio de luz difusa, por ejemplo, y un desacoplamiento del elemento de dispersión, la longitud de onda del láser mencionado anteriormente se convierte en luz coherente para activar las nanopartículas.

15 Según otra realización, la longitud de onda de la fuente de luz se puede separar en dos trayectos de haz y adaptar por consiguiente mediante elementos de amplificación, asegurando por ello que diferentes longitudes de onda son irradiadas simultáneamente, por ejemplo, mediante el uso de cristales de SHG o de THG, con el fin de activar simultáneamente el fotosensibilizador y las nanopartículas.

Según otra realización, pueden disponerse dos láseres diferentes en un alojamiento, por ejemplo, en donde estos láseres utilizan dos canales de haz separados y/o combinados o cantidades parciales de los mismos como canales de haz comunes con el fin de asegurar la activación simultánea del fotosensibilizador y de las nanopartículas .

20 El dispositivo puede comprender un sistema de control de reticulación. El sistema de control de reticulación puede comprender un ordenador de control que está programado para controlar automáticamente la introducción o aplicación del fotosensibilizador y de las nanopartículas mediante dispositivos de dosificación apropiados. Como alternativa o adicionalmente, el ordenador de control puede programarse para controlar la activación del fotosensibilizador y/o las nanopartículas. El sistema de control de reticulación se puede utilizar para activar el fotosensibilizador y/o las nanopartículas.

25 En el caso de reticulación corneal, el fotosensibilizador y las nanopartículas pueden ser introducidas en el tejido corneal o aplicadas sobre el tejido corneal de diferentes maneras.

30 El dispositivo puede comprender además un sistema que está diseñado para crear al menos una incisión en el tejido ocular para la introducción del fotosensibilizador y/o de las nanopartículas. Este sistema puede comprender al menos una fuente de radiación láser y un sistema para guiar y enfocar la radiación láser en relación con el tejido ocular. El sistema puede comprender además un ordenador para controlar el sistema. El ordenador puede programarse para controlar el sistema y/o la radiación láser de tal manera que se cree al menos un canal de recepción en el tejido ocular, que se extienda al menos parcialmente al tejido ocular y esté conectado al menos a una abertura en la superficie del ojo.

35 Un punto a destacar aquí es que la fuente de radiación láser utilizada para crear incisiones puede ser una fuente de luz que sea diferente de la descrita anteriormente para la activación. Sin embargo, también es posible utilizar la misma fuente de luz para crear la incisión y activar el fotosensibilizador y/o las nanopartículas.

40 Al menos la incisión en el tejido ocular para la introducción o aplicación del fotosensibilizador y las nanopartículas se puede crear de diferentes maneras. Al menos la incisión puede ser o comprender una incisión y/o al menos una incisión de canal. Al menos la incisión del canal se puede crear para la introducción del fotosensibilizador y/o las nanopartículas en la córnea. Por ejemplo, al menos la incisión del canal puede formar uno o más canales para la introducción del fotosensibilizador y/o las nanopartículas. Al menos la incisión se puede crear para la aplicación del fotosensibilizador sobre la córnea. Al menos la incisión se puede crear por una fuente de láser que está configurada para proporcionar radiación láser. Ejemplos de fuentes de láser son un láser de attosegundos, un láser de femtosegundos, un láser de nanosegundos o un láser de picosegundos. Dichas fuentes de láser, tal como un láser de femtosegundos, cortan el tejido ocular mediante fotodisrupción del tejido con la energía de la luz láser, lo que crea una brecha óptica inducida por láser (LIOB), que, a su vez, genera burbujas de cavitación.

50 En resumen, al menos la incisión, por ejemplo, que comprende al menos una incisión y/o al menos una incisión de canal, puede crearse procesando el tejido ocular, por ejemplo, la córnea, con radiación láser. El fotosensibilizador y las nanopartículas pueden introducirse posteriormente al menos en la incisión del canal y/o aplicarse al menos sobre la incisión.

55 Como se ha mencionado anteriormente, la fuente de radiación láser para crear las incisiones puede ser diferente de la fuente de luz para activar el fotosensibilizador y/o las nanopartículas. En este caso, la primera operación puede ser la de crear al menos la incisión en el tejido por medio de la fuente de radiación láser, y a continuación introducir o aplicar el fotosensibilizador y las nanopartículas en o sobre el tejido y activar el fotosensibilizador y/o las nanopartículas al menos por medio de una segunda fuente de luz, como se ha descrito anteriormente.

Sin embargo, también es posible utilizar la misma fuente de luz para crear la incisión y activar el fotosensibilizador y/o las nanopartículas. En una realización, la fuente de radiación láser utilizada para crear las incisiones también se puede usar para activar el fotosensibilizador y las nanopartículas.

5 La fuente de radiación láser puede proporcionar radiación láser en un intervalo de longitud de onda de 300 nm - 1900 nm, por ejemplo, una longitud de onda en el intervalo de 300 nm - 650 nm, 650 nm - 1050 nm, 1050 nm - 1250 nm o 1100 nm - 1900 nm. La misma radiación láser también podría usarse para activar las nanopartículas, y puede estar en NIR (por ejemplo, aproximadamente 810 nm o 1064 nm), por ejemplo. En este caso, la fuente de radiación láser se puede utilizar para crear la incisión y activar las nanopartículas. Si otro objetivo es el de activar el fotosensibilizador, se puede variar el intervalo de longitud de onda emitida o se puede usar una fuente de radiación que tenga una longitud de onda adaptada al fotosensibilizador. Es factible que la intensidad de la luz de la fuente de radiación láser se pueda reducir después de crear al menos la incisión. La energía o intensidad disminuida de la radiación láser puede estar por debajo del valor umbral hasta el cual se crean las incisiones en el tejido. La intensidad, por ejemplo, se puede establecer de dicha manera por medio de una celda de Pockels, por ejemplo. En este caso, el fotosensibilizador y/o las nanopartículas se pueden activar con la ayuda de la fuente de radiación láser. Como alternativa, el fotosensibilizador y/o las nanopartículas se pueden activar con la ayuda de otra fuente de radiación.

20 El instrumento para introducir o aplicar el fotosensibilizador y las nanopartículas puede ser una cánula o una aguja hueca, por ejemplo. El instrumento para introducir el fotosensibilizador puede ser una cánula, a través de la cual se puede introducir el fotosensibilizador al tejido ocular. La cánula puede comprender dos o más aberturas de salida para introducir el fotosensibilizador en el ojo. En todas las realizaciones, también es posible inyectar un gas, por ejemplo aire, a la única cánula o a la pluralidad de cánulas. El instrumento para aplicar el fotosensibilizador y las nanopartículas puede ser una cánula, una aguja hueca, una pipeta u otro tipo de instrumento, por ejemplo, que permita una dosificación precisa del fotosensibilizador. El instrumento para aplicar el fotosensibilizador y las nanopartículas es una cánula, por ejemplo.

25 El fotosensibilizador es adecuado para el tejido y es capaz de estabilizarlo mediante reticulación. El fotosensibilizador puede ser adecuado y capaz de inducir la reticulación del colágeno entre las fibras de colágeno mediante la formación de reticulaciones covalentes y trivalentes. Para la reticulación corneal, el fotosensibilizador puede comprender cualesquiera ingredientes adecuados que estabilicen el tejido corneal. El fotosensibilizador puede seleccionarse entre riboflavina (vitamina B2), lisil oxidasa, transglutaminasa, aldehídos de azúcar, etilcarbodiimida, glutaraldehído, formaldehído o mezclas de los mismos, por ejemplo, solución de Karnovsky.

Se pueden añadir uno o más agentes activos oftalmológicos adicionales al fotosensibilizador. Tales agentes activos pueden ser, por ejemplo, agentes activos que aceleran o mejoran la curación o el endurecimiento del tejido. Los antibióticos u otras gotas oculares terapéuticamente activas son factibles.

Se puede usar una combinación de nanopartículas y fotosensibilizador para la reticulación del tejido ocular.

35 En una realización, pueden usarse nanopartículas que son adecuadas y capaces de catalizar la reticulación mediante el fotosensibilizador. La capacidad catalítica es la capacidad, por ejemplo, para acelerar la reticulación del colágeno mediante un fotosensibilizador.

40 La capacidad catalítica puede ser la disipación de calor a los alrededores o la creación de radicales en la superficie de las nanopartículas. La capacidad catalítica no necesariamente se ha de interpretar de manera tan estrecha que las nanopartículas no son consumidas en absoluto por la reacción catalítica. En su lugar, también es posible que las propias nanopartículas se consuman durante la reacción. Por lo tanto, se puede comprender que la capacidad catalítica es la capacidad para acelerar el curado del tejido mediante el fotosensibilizador en contraste con el uso de fotosensibilizadores solos.

45 El curado se puede inspeccionar por medio del método de diagnóstico, tal como el uso de la dispersión de Brillouin con TCO (tomografía de coherencia óptica) y por una mezcla de color, que resulta incolora tras curar suficientemente el agente activo.

50 Las nanopartículas pueden ser adecuadas y capaces de catalizar la reticulación mediante el fotosensibilizador. Las nanopartículas pueden seleccionarse entre nano-varillas de carbono, fullerenos y nanopartículas de negro de humo. Esto significa que las nanopartículas pueden comprender nanopartículas de negro de humo, por ejemplo, o estar formadas como nanopartículas de negro de humo. Las nanopartículas pueden tener un tamaño del orden de 1-100 nm. En términos de terapia, los factores de las nanopartículas a considerar son (i) la incorporación y liberación de agentes activos, (ii) la estabilidad de la formulación y la vida de almacenamiento, (iii) la biocompatibilidad, (iv) la biodistribución y la determinación de un objetivo y (v) la funcionalidad.

55 En una realización, es factible activar solamente las nanopartículas. Estas pueden entonces catalizar la reticulación mediante un fotosensibilizador no activado. Las nanopartículas pueden absorber la energía del láser y convertir ésta, entre otras cosas, en calor. Esta energía se puede utilizar, a su vez, para catalizar o acelerar la reticulación del colágeno por el fotosensibilizador.

En una realización, es factible activar solamente el fotosensibilizador. Las nanopartículas pueden entonces funcionar como catalizadores en el sentido clásico sin necesidad de catalizarse ellas mismas.

En una realización, es factible activar el fotosensibilizador así como las nanopartículas. La activación de las nanopartículas puede tener lugar después de la activación del fotosensibilizador o simultáneamente.

- 5 En una realización, el fotosensibilizador puede unirse a las nanopartículas. Tanto el fotosensibilizador como las nanopartículas pueden ser absorbidas juntas por el tejido. Por lo tanto, el fotosensibilizador puede introducirse o aplicarse sobre el tejido en virtud de estar unido a las nanopartículas.

10 En el caso de que el fotosensibilizador y las nanopartículas se apliquen sobre el ojo, tanto el fotosensibilizador como las nanopartículas pueden penetrar en el tejido ocular por difusión, por ejemplo, es decir, la difusión del fotosensibilizador al tejido se puede simplificar mediante las nanopartículas, por ejemplo.

Se puede suministrar energía para activar las nanopartículas para liberar el agente activo en el tejido de manera específica. La energía requerida para ello puede ser suministrada por radiación, como se ha descrito anteriormente.

- 15 En una realización, es factible que el fotosensibilizador no esté unido a las nanopartículas. En este caso, el fotosensibilizador se puede introducir o aplicar sobre el tejido junto con las nanopartículas. Se puede suministrar energía con el fin de activar el fotosensibilizador y/o las nanopartículas, como se ha descrito anteriormente, de manera que tenga lugar la reticulación del tejido ocular.

20 Las nanopartículas utilizables pueden consistir de materiales naturales o derivados de los mismos (por ejemplo, quitosán, dextranos, gelatinas, alginatos, liposomas, almidón). Otras posibilidades incluyen polímeros tales como dendrímeros (polímeros ramificados), ácido poliláctico (PLA), policianoacrilato, polietilenimina, copolímeros de bloque, policaprolactona, albúmina, quitosán, hidrogeles, poli(etilenglicol)/poli(ε-caprolactona), compuestos de polialquilcanoacrilato, poli(D,L-láctico-co-glicólico) ácido (= PLGA)).

25 Los dendrímeros, debido a su naturaleza específica, son adecuados para la entrega de agentes activos. Estos pueden funcionalizarse de manera relativamente fácil sobre la superficie de los mismos con anticuerpos específicos u otros compuestos y, debido a la naturaleza dendrítica y su alta ramificación, permitir una alta carga de agente activo.

También es factible utilizar ferrofluidos (SPIONS, USPIONS), puntos cuánticos, nanopartículas de oro y óxido de hierro magnético.

- 30 Las nanopartículas de oro se utilizan en un área amplia, se pueden sintetizar en diferentes formas (varillas, puntos cuánticos), están disponibles comercialmente en diferentes intervalos de tamaño y se pueden detectar fácilmente en pequeñas concentraciones. Las células pueden absorber nanopartículas de oro sin efectos citotóxicos. Las nanopartículas de oro también pueden modificarse con PEG y luego mostrar una toxicidad reducida.

Las nano-varillas de oro (GNR) tienen una forma y tamaño promedio, y por lo tanto su absorción óptica en el intervalo NIR (a aproximadamente 810 nm) es maximizada (véase F. Rossi et al. 2012; [3] en las referencias bibliográficas). Una nano-varilla de oro es típicamente un cilindro que tiene tamaños de 40 x 10 nm (eje x diámetro).

- 35 Otras nanopartículas pueden basarse en carbono (fullerenos, tubos de carbono) o silicio.

Las nanopartículas a base de carbono son adecuadas por varias razones. Las capacidades fotodinámicas de las mismas son conocidas. Las nanopartículas a base de carbono pueden comprender nano-varillas de carbono, fullerenos y nanopartículas de negro de humo (también conocidas como nanopartículas de hollín).

- 40 Las nano-varillas de carbono (o nanotubos de carbono) son vástagos largos a base de carbono que pueden tener una pared o varias paredes. Las nano-varillas tienen una relación altura-anchura de > 100, con longitudes de unos pocos milímetros y diámetros de 0,7 a 1,5 μm para nanotubos de carbono de una sola pared (SWNT o SWCNT) y de 2 a 50 nm para nanotubos de carbono de múltiples paredes (MWNT o MWCNT). Los nanotubos de carbono convencionales responden, por ejemplo, a longitudes de onda en el intervalo de 248 nm (láser KrF), 532 nm (láser Nd:YOV₄), 632,8 nm (láser He-Ne) (véase M. Tachibana, 2013; [4] en las referencias bibliográficas). Se han descrito distintas propiedades tóxicas para estas partículas. Sin embargo, todos estos informes abordan la biocompatibilidad de las nanopartículas en la aplicación para la entrega de agentes activos. No se han descrito aplicaciones en el ojo.
- 45

Los fullerenos tienen potencial como agentes antimicrobianos, como se ha descrito suficientemente. Después de foto-excitación, los fullerenos son capaces de generar especies reactivas de oxígeno (véase, por ejemplo, Yamakoshi et al., 2003; [5] en las referencias bibliográficas).

- 50 El grafito es la estructura básica de las nanopartículas de hollín (o nanopartículas de negro de humo o nanopartículas de CB). El grafito es un material brillante, negro, metálico, blando que existe de forma natural y se puede producir artificialmente. Las nanopartículas individuales de negro de humo pueden tener un diámetro promedio de 25 nm, aunque en forma agregada a menudo tienen un diámetro promedio de hasta 200 nm. Las

nanopartículas de negro de humo pueden activarse, por ejemplo, por radiación en el intervalo de longitud de onda de 1064 nm (véase A. Sengupta, 2013 y 2014; [6] en las referencias bibliográficas).

5 Los grupos de óxido en la superficie de los poros tienen la mayor influencia en las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas de negro de humo, tal como la reactividad catalítica, química y eléctrica. Principalmente, los grupos hidroxilo- básico, carboxilo- ácido, así como los grupos carbonilo- y lactona- se forman sobre la superficie. En la producción de negro de humo activo, se pueden introducir grupos de oxígeno funcionales que tienen una fracción de masa de hasta el 15%.

En una realización, las nanopartículas pueden seleccionarse a partir de nanotubos de carbono, fullerenos y nanopartículas de negro de humo.

10 Las nanopartículas se pueden adquirir en fabricantes y proveedores conocidos. La producción de las nanopartículas mencionadas aquí es conocida por un experto en la técnica y no es necesario describirla aquí con mayor detalle.

15 Además, es factible que las nanopartículas estén recubiertas con un recubrimiento, por ejemplo, para impedir la aglomeración o mejorar la biocompatibilidad. Tales recubrimientos pueden incluir diferentes polímeros, tales como el polietilenglicol (PEG), la poli(vinilpirrolidona) (PVP), por ejemplo, polímeros naturales tales como dextrano, quitosano, pululano y agentes tensioactivos tales como oleato de sodio, dodecilamina, etc. (véase W. De Jong, P. JA Borm; [8] en las referencias bibliográficas). Las nanopartículas provistas de etilenglicol pueden impedir que los glóbulos blancos reconozcan a las nanopartículas como cuerpos extraños, permitiendo por tanto que las nanopartículas permanezcan en la sangre durante más tiempo, hasta que éstas puedan acoplarse al lugar activo.

20 Son factibles varios tamaños para las nanopartículas. Las partículas que tienen un tamaño medio en el intervalo de 0,1-200 nm, por ejemplo 1-100 nm, pueden clasificarse como nanopartículas en este caso. Son factibles otros tamaños para las nanopartículas si las nanopartículas son capaces de catalizar o acelerar la reticulación mediante el fotosensibilizador.

25 El tamaño de las nanopartículas se puede determinar por medio de métodos conocidos para un experto en la técnica. Un método factible es la dispersión dinámica de la luz (DLS). Sin embargo, también se pueden usar otros métodos de medición.

30 Un problema asociado con las nanopartículas que ha sido un tema frecuente de discusión recientemente es la posible toxicidad de las mismas. En años anteriores, varios artículos científicos abordaron la toxicidad de los nanomateriales tales como los fullerenos, las nano-varillas de carbono y los puntos cuánticos y mostraron que muchos parámetros, incluyendo el tamaño y la superficie, así como la modificación de la superficie, contribuyeron a la toxicidad (véase W. De Jong, P. JA Borm 2008; [8] en las referencias bibliográficas). La biocompatibilidad se puede modificar simplemente por medio de cambios leves en el tamaño de las nanopartículas. Se hace referencia a los recubrimientos descritos anteriormente con respecto a la modificación superficial. También hay grandes recopilaciones de datos sobre la toxicidad de las nanopartículas, a las que un experto en la técnica se referirá para seleccionar las nanopartículas. Tales recopilaciones de datos se describen, por ejemplo, en Donaldson et al 2002, 2004; Oberdörster et al 2005, Borm et al 2006, véase también W. De Jong, P. JA Borm 2008 para un breve resumen de tales recopilaciones de datos (véanse [9] a [12] en las referencias bibliográficas).

Según otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica. La composición farmacéutica comprende el fotosensibilizador descrito en este documento y las nanopartículas descritas en este documento para la reticulación del tejido ocular. El fotosensibilizador y las nanopartículas se pueden seleccionar como se ha descrito anteriormente.

40 Como un ejemplo específico de la composición farmacéutica, la composición farmacéutica puede comprender riboflavina y nanopartículas de negro de humo. En otra realización, la composición farmacéutica puede comprender riboflavina y nanopartículas de oro.

45 Según otro aspecto, se proporciona el uso del dispositivo y/o la composición farmacéutica para el tratamiento de la ectasia, por ejemplo, el queratocono. Esto significa que el dispositivo y la composición farmacéutica se pueden usar para el tratamiento de la ectasia, por ejemplo, el queratocono. Según otro aspecto, se proporciona el uso del dispositivo y/o la composición farmacéutica en el tratamiento de queratoplastia. Según otro aspecto, se proporciona el uso del dispositivo y/o la composición farmacéutica en LASIK, por ejemplo, en la sujeción segura del colgajo.

50 Según otro aspecto, se proporciona un método para la reticulación de tejido ocular. El método comprende la introducción o aplicación de un fotosensibilizador y nanopartículas a o sobre el tejido ocular y la aportación de luz que tiene una longitud de onda que es adecuada para la activación del fotosensibilizador y/o las nanopartículas para la reticulación del tejido ocular.

Breve descripción de las figuras

La fig. 1 muestra una ilustración esquemática de un ejemplo de un sistema láser que comprende un dispositivo para la reticulación de un tejido ocular según la presente invención.

La fig. 2 muestra una forma de llevar a cabo una reacción de reticulación de tejido ocular con fotosensibilizador y nanopartículas activados por irradiación UV.

La fig. 3 muestra otra forma de llevar a cabo una reacción de reticulación de tejido ocular con fotosensibilizador y nanopartículas activados por irradiación UV.

5 La fig. 4 muestra otra forma de llevar a cabo una reacción de reticulación de tejido ocular con fotosensibilizador y nanopartículas activados por irradiación IR.

Descripción de la figura 1

10 Se describirán realizaciones ejemplares específicas con mayor detalle haciendo referencia a la figura que sigue. Aunque los elementos individuales se hacen más precisos con el fin de mejorar la comprensión, esto no pretende limitar el tema que se muestra. Por ejemplo, la fuente de luz UV (22) también se puede configurar para emitir luz en un intervalo de longitud de onda diferente.

15 La fig. 1 muestra una ilustración esquemática de un ejemplo de un sistema láser (100) que comprende un dispositivo para la reticulación de tejido ocular según una realización. El dispositivo comprende una unidad (10) de distribución de fotosensibilizador diseñada para introducir o aplicar un fotosensibilizador y nanopartículas a o sobre el tejido ocular. Esta unidad de distribución de fotosensibilizador se denomina a continuación como una unidad (10) de distribución de riboflavina ya que, simplemente con el fin de aclarar y de ninguna manera con fines de limitación, la riboflavina se usa en el presente ejemplo como ejemplo de un fotosensibilizador y el instrumento está configurado para proporcionar el fotosensibilizador y las nanopartículas, así como para dosificar y distribuir los fotosensibilizadores y las nanopartículas. El sistema láser (100) comprende además un instrumento para la aplicación del fotosensibilizador y las nanopartículas (12), que puede ser una cánula, por ejemplo. El instrumento para la aplicación del fotosensibilizador y de las nanopartículas (12) puede ser parte de la unidad (10) de distribución de riboflavina o puede ser una unidad separada de la misma.

20 El sistema láser comprende además una fuente de luz (20). En el presente ejemplo, la fuente de luz (20) comprende, por ejemplo, una fuente de luz UV (22) configurada para proporcionar luz en el intervalo (24) de longitud de onda UV. La fuente de luz (20) comprende además, por ejemplo, una fuente de luz IR (26) configurada para proporcionar luz en el intervalo (28) de longitud de onda IR.

25 En este caso, el sistema (100) láser comprende además un ordenador de control (30) que, a su vez, tiene unidades de control separadas, a saber, una unidad (32) de control de riboflavina, una unidad (34) de control de fuente de luz y una unidad (36) de control láser. La unidad (32) de control de riboflavina está configurada para controlar la unidad (10) de distribución de riboflavina y/o el instrumento para la aplicación del fotosensibilizador y las nanopartículas (12). La unidad (34) de control de la fuente de luz está configurada para controlar la fuente de luz (20). Por ejemplo, la unidad (34) de control de la fuente de luz puede estar configurada para controlar la fuente de luz UV (22) y la fuente de luz IR (26) independientemente una de otra. La unidad (36) de control láser está configurada para controlar una fuente láser (50) que proporciona radiación láser.

30 Aunque la fuente de luz UV (22) y la fuente de láser (50) se han mostrado como unidades separadas que proporcionan radiación con diferentes propiedades, también es posible prever solamente una fuente de radiación que esté configurada para proporcionar la radiación adecuada. La radiación puede controlarse de modo que la radiación sea adecuada para crear al menos una incisión para la introducción o aplicación del fotosensibilizador y las nanopartículas a o sobre el tejido y activar el fotosensibilizador y/o las nanopartículas para la reticulación de la córnea.

35 En el ejemplo mostrado en la fig. 1, el ordenador de control (30) está conectado a una red de ordenadores, a la que se hace referencia en la presente memoria como WaveNet™ (40). Esto proporciona, entre otras cosas, el acceso a los datos del paciente y a los parámetros de tratamiento y diagnóstico.

La fig. 1 también muestra al paciente (60) que ha de ser tratado dispuesto en un banco (70) del sistema (100) láser.

40 A continuación se describirán una pluralidad de ejemplos para ilustrar qué efectos se pueden conseguir mediante el uso de ciertas nanopartículas en combinación con radiación de distintas longitudes de onda. El dispositivo mostrado en la fig. 1, o un dispositivo de diseño similar, se puede usar para implementar estos ejemplos.

Ejemplo 1:

45 Se crea una incisión en el tejido ocular mediante radiación láser IR (fig. 2a). Las nanopartículas de riboflavina y negro de humo se introducen en la incisión (fig. 2b). La riboflavina absorbida por el tejido ocular y las nanopartículas se activan a continuación mediante radiación UV en el intervalo de 360 nm a 370 nm (fig. 2c). El tiempo de curado se acorta sustancialmente en comparación con la aplicación de riboflavina solamente, sin nanopartículas.

Ejemplo 2:

Las nanopartículas de riboflavina y negro de humo se aplican sobre el tejido ocular (fig. 3a). Después de un tiempo de espera, la riboflavina y las nanopartículas se difunden en el tejido (fig. 3b). La riboflavina absorbida por el tejido ocular y las nanopartículas se activan a continuación mediante radiación UV en el intervalo de 360 nm a 370 nm (fig. 3c). El tiempo de curado se acorta sustancialmente en comparación con la aplicación de riboflavina solamente, sin nanopartículas.

Ejemplo 3:

Se crea una incisión en el tejido ocular mediante radiación láser IR (fig. 4a). Las nanopartículas de riboflavina y negro de humo se introducen en la incisión (fig. 4b). La riboflavina absorbida por el tejido ocular y las nanopartículas se activan a continuación mediante radiación IR del orden de 1064 nm (Fig. 4c). El tiempo de curado se acorta sustancialmente en comparación con la aplicación de riboflavina solamente, sin nanopartículas.

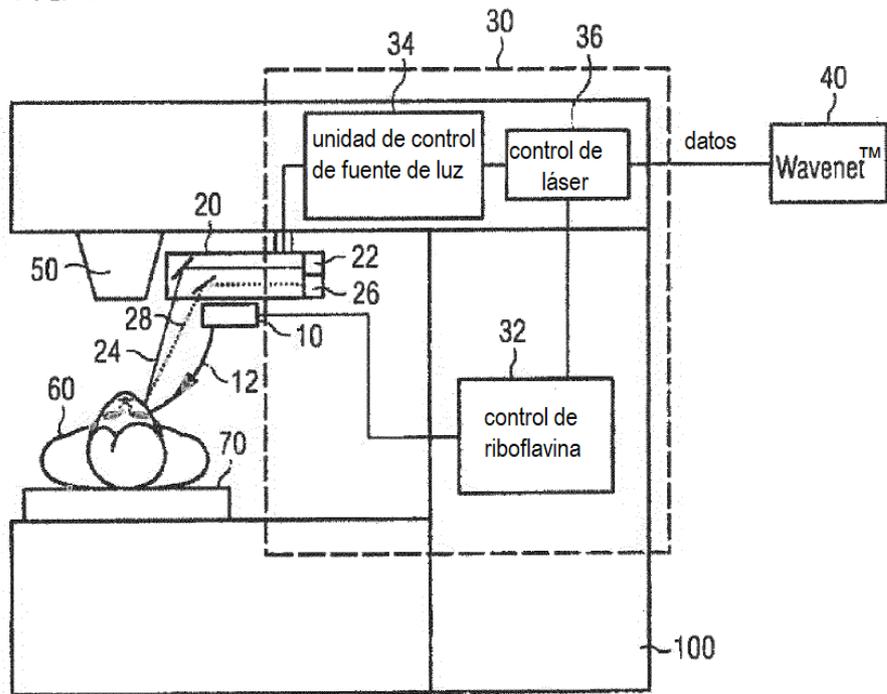
Referencias

- [1] Brianna Deane, Nanodiamond-embedded contact lenses improve glaucoma treatment, Science and Technology, UCLA, 13 February 2014.
- [2] P. Chakravarty et al, Delivery of molecules into cells using carbon nanoparticles activated by femtosecond laser pulses, Nature Nanotechnology, 5, 607-611, (2010).
- [3] F. Rossi et al., Laser Activated Gold Nanorods for the Photothermal Treatment of Cancer, Excerpt from the Proceedings of the 2012 Comsol Conference in Milan.
- [4] M. Tachibana, Characterization of Laser-Induced Defects and Modification in Carbon Nanotubes by Raman Spectroscopy, Physical and Chemical Properties of Carbon, 2013, Nanotubes, <http://dx.doi.org/10.5772/52091>.
- [5] Yamakoshi et al., Active oxygen species generated from photo-excited fullerene (C-60) as potential medicines: O₂- versus ¹O₂. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12803-9.
- [6] A. Sengupta, Laser-Activated Carbon Nanoparticle Cellular Damage and Prevention, Pharmaceutical Discovery, Development and Manufacturing Forum, AIChE Annual Meeting, 7 November 2013.
- [7] A. Sengupta, Efficient intracellular delivery of molecules with high cell viability using nanosecond-pulsed laser-activated carbon nanoparticles, ACS Nano. 2014 Mar 25;8(3):2889-99. doi: 10.1021/nn500100x.
- [8] W. De Jong, P. JA Borm, Drug delivery and nanoparticles: Applications and Hazards, Int. J. Nanomedicine, June 2008, 3(2), 133-149.
- [9] Donaldson et al., The pulmonary toxicology of ultrafine particles, J. Aerosol. Med. 2002, 15, 213-20.
- [10] Donaldson et al., Nanotoxicology, Occup. Environ. Med. 2005, 61, 727-28.
- [11] Oberdörster et al., Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles, Environ Health Perspect., 2005, 113, 823-39.
- [12] Borm et al 2006, The Potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC, Part. Fiber Toxicol., 2006, 3, 11.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un dispositivo para la reticulación del tejido ocular, en donde el dispositivo comprende:
un instrumento (10) diseñado para introducir un fotosensibilizador y nanopartículas (12) en el tejido ocular, y
un primer elemento de amplificación y un segundo elemento de amplificación,
- 5 una fuente de radiación laser (50) configurada para emitir radiación láser para crear un canal en el tejido ocular, en donde la fuente de radiación láser que comprende también tanto un cristal de Segunda Generación Armónica configurado para emitir una primera radiación de activación y un cristal de Tercera Generación Armónica configurado para emitir una segunda radiación de activación, en donde el primer elemento de amplificación está configurado para amplificar la primera radiación de activación para activar las nanopartículas, y en donde el segundo elemento de amplificación está configurado para amplificar la segunda radiación de activación para activar el fotosensibilizador,
- 10 un sistema para guiar y enfocar la radiación láser, la primera radiación de activación, y la segunda radiación de activación con respecto al tejido ocular, y un ordenador (30) para controlar el sistema, en donde el ordenador está programado para:
- 15 en primer lugar, controlar la radiación láser para crear al menos un canal que se extiende al menos parcialmente en el tejido ocular,
- en segundo lugar, hacer que el instrumento introduzca el fotosensibilizador y las nanopartículas al menos en un canal en el tejido ocular, y
- 20 en tercer lugar, activar simultáneamente cada uno del fotosensibilizador y las nanopartículas, en donde el fotosensibilizador, cuando se activa, consigue la reticulación en el tejido ocular, y en donde las nanopartículas, cuando se activan, catalizan la reticulación mediante el fotosensibilizador.
2. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde la fuente de radiación laser (50) está configurada emitir luz UV.
3. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde la fuente de radiación láser (50) está diseñada para proporcionar luz en el intervalo de longitud de onda de 300-1900 nanómetros (nm).
- 25 4. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el fotosensibilizador comprende o es seleccionado a partir de riboflavina (vitamina B2), lisil oxidasa, transglutaminasa, aldehídos de azúcar, etilcarbodiimida, glutaraldehído, formaldehído o mezclas de los mismos.
5. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las nanopartículas (12) comprenden o son seleccionadas de nano-varillas de carbono, fullerenos y/o nanopartículas de negro de humo.
- 30 6.- El dispositivo según la reivindicación 5, en donde las nanopartículas tienen un tamaño en el intervalo de 1-100 nm.

FIG 1



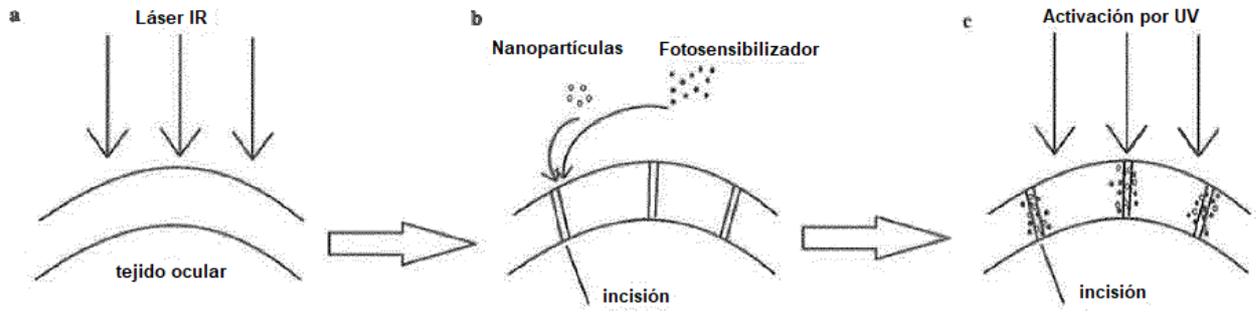


Fig. 2

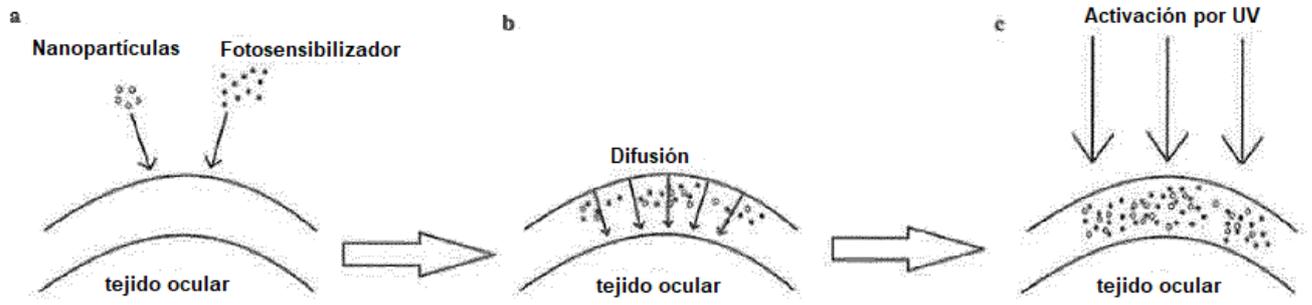


Fig. 3

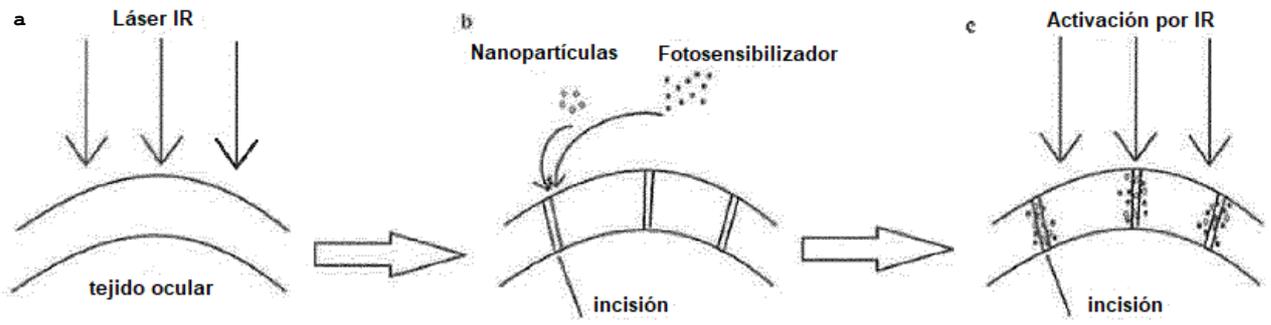


Fig. 4