



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101969900 A

(43) 申请公布日 2011. 02. 09

(21) 申请号 200980108535. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 03. 10

A61F 9/01 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/064, 600 2008. 03. 14 US

61/064, 864 2008. 03. 31 US

61/071, 580 2008. 05. 07 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 09. 10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/036636 2009. 03. 10

(87) PCT申请的公布数据

W02009/114513 EN 2009. 09. 17

(71) 申请人 欧几里得系统公司

地址 美国弗吉尼亚

(72) 发明人 B·德沃夫森 D·德沃里

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 袁志明

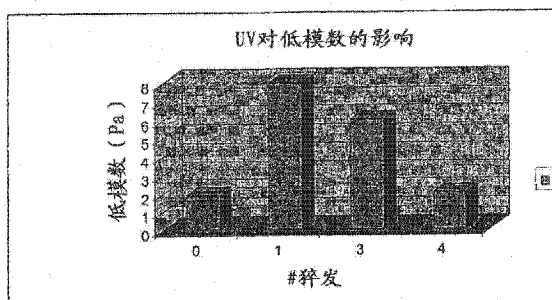
权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 1 页

(54) 发明名称

紫外照射用于治疗角膜薄弱障碍

(57) 摘要

描述了通过在光敏引发剂的存在下使角膜暴露于紫外光, 强化该角膜的生物机械性能的方法。这些方法可用于治疗圆锥形角膜。它们还可用于治疗外科手术后的膨隆, 或者用于在外科手术前强化角膜。



1. 治疗圆锥形角膜的方法,其包括将光敏引发剂应用至所述圆锥形角膜并且使该角膜暴露于紫外照射,暴露时间等于或小于约 10 分钟。

2. 权利要求 1 的方法,其中所述光敏引发剂选自过硫酸钠、过硫酸钾、过硫酸铵、硫代硫酸钠、四水合氯化亚铁或硫酸氢钠。

3. 权利要求 2 的方法,其中所述光敏引发剂是过硫酸钠。

4. 权利要求 1 的方法,其中所述紫外照射的波长范围为约 254nm 至约 400nm。

5. 权利要求 4 的方法,其中所述紫外照射的波长为约 310nm 至约 400nm。

6. 权利要求 1 的方法,其中所述紫外光的强度范围为约 100mW 至约 1000mW。

7. 权利要求 6 的方法,其中所述紫外光的强度为约 1000mW。

8. 权利要求 1 的方法,其中在暴露期间,包括 1 至 4 次紫外光暴露的猝发,其中每一次紫外暴露的猝发的持续时间为约 10 秒,并且在每次猝发之间的非紫外暴露的期间为约 10 秒。

9. 权利要求 8 的方法,其中所述紫外光暴露的期间由约 10 秒的单次暴露组成。

10. 治疗角膜手术后膨隆的方法,其包括将光敏引发剂应用至所述膨隆的角膜并且使该角膜暴露于紫外照射,暴露时间等于或小于约 10 分钟。

11. 权利要求 10 的方法,其中所述光敏引发剂选自过硫酸钠、过硫酸钾、过硫酸铵、硫代硫酸钠、四水合氯化亚铁或硫酸氢钠。

12. 权利要求 11 的方法,其中所述光敏引发剂是过硫酸钠。

13. 权利要求 10 的方法,其中所述紫外照射的波长范围为约 254nm 至约 400nm。

14. 权利要求 13 的方法,其中所述紫外照射的波长为约 310nm 至约 400nm。

15. 权利要求 10 的方法,其中所述紫外光的强度范围为约 100mW 至约 1000mW。

16. 权利要求 15 的方法,其中所述紫外光的强度为约 1000mW。

17. 权利要求 10 的方法,其中在暴露期间,包括 1 至 4 次紫外光暴露的猝发,其中每一次紫外暴露的猝发的持续时间为约 10 秒,并且在每次猝发之间的非紫外暴露的期间为约 10 秒。

18. 权利要求 17 的方法,其中所述紫外光暴露的期间由约 10 秒的单次暴露组成。

19. 权利要求 10 的方法,其中所述手术选自激光辅助的原位屈光性角膜成形术(“LASIK”)、激光上皮屈光性角膜成形术(“E-LASIK”)、传导性角膜成形术(“射频能量”)或微波加热角膜成形术。

20. 权利要求 19 的方法,其中所述手术是 LASIK。

21. 在角膜手术之前强化角膜的方法,其包括将光敏引发剂应用至该角膜并且使该角膜暴露于紫外照射,暴露时间等于或小于约 10 分钟,接着进行该角膜手术。

22. 权利要求 21 的方法,其中所述光敏引发剂选自过硫酸钠、过硫酸钾、过硫酸铵、硫代硫酸钠、四水合氯化亚铁或硫酸氢钠。

23. 权利要求 22 的方法,其中所述光敏引发剂是过硫酸钠。

24. 权利要求 21 的方法,其中所述紫外照射的波长范围为约 254nm 至约 400nm。

25. 权利要求 24 的方法,其中所述紫外照射的波长为约 310nm 至约 400nm。

26. 权利要求 21 的方法,其中所述紫外光的强度范围为约 100mW 至约 1000mW。

27. 权利要求 26 的方法,其中所述紫外光的强度为约 1000mW。

28. 权利要求 21 的方法,其中在曝露期间,包括 1 至 4 次紫外光曝露的猝发,其中每一次紫外曝露的猝发的持续时间为约 10 秒,并且在每次猝发之间的非紫外曝露的期间为约 10 秒。

29. 权利要求 28 的方法,其中所述紫外光曝露的期间由约 10 秒的单次曝露组成。

30. 权利要求 21 的方法,其中所述手术选自激光辅助的原位屈光性角膜成形术(“LASIK”)、激光上皮屈光性角膜成形术(“E-LASIK”)、传导性角膜成形术(“射频能量”)或微波加热角膜成形术。

31. 权利要求 30 的方法,其中所述手术是 LASIK。

32. 权利要求 21 的方法,其中在所述手术之前约 1 至 2 周进行所述紫外照射处理。

紫外照射用于治疗角膜薄弱障碍

[0001] 本申请要求享有 2008 年 3 月 14 日提交的美国临时申请 No. 61/064, 600、2008 年 3 月 31 日提交的美国临时申请 No. 61/064, 864 和 2008 年 5 月 7 日提交的美国临时申请 No. 61/071, 580 的优先权, 通过引用将上述美国临时申请的内容全部并入本说明书。

发明领域

[0002] 本公开内容涉及一种选择性处理角膜以加强该组织的生物机械性能的方法。更具体地说, 本公开内容提供了一种通过使角膜在光敏引发剂的存在下曝露于紫外照射以使胶原交联并使所述组织稳定, 选择性体内处理动物组织的方法。此方法可用于增加角膜的强度。该处理将提供角膜薄弱障碍 (包括圆锥形角膜和角膜膨隆) 的治疗性处理。此外, 角膜胶原的紫外照射将使角膜曲率矫正透镜配戴后矫形的角膜稳定, 以提供近视和其它视力缺陷的长期校正。

[0003] 发明背景

[0004] 圆锥形角膜的特征在于广泛性变薄以及中心角膜的圆锥形突起, 其影响视力。在最后阶段, 大多数情况需要角膜成形术, 具有与该手术相关的所有风险。正常情况下, 此角膜疾病影响双眼, 只是影响的程度不同和在不同的时间产生影响。圆锥形角膜的症状是: 视力改变 (尽管用眼镜或接触透镜校正); 光源周围存在光晕的感觉; 以及对光线的敏感性增加和失明。

[0005] 在 2000 人中就有一人受圆锥形角膜影响。此疾病的原因未知。在受影响的家庭中, 其发生更常见, 因此其原因可能是遗传易感性。此外, 例如由于过敏反应而多年频繁和剧烈擦眼被认为是圆锥形角膜发展的一种可能原因。

[0006] 进行性圆锥形角膜是侵袭性的, 并且可以在非常小的年龄发生。随着该疾病的进展, 用眼镜矫正视力会变得更加困难, 原因是角膜的突起发展不均衡。硬接触透镜是一种良好的解决方案, 原因是它们在角膜上施压, 由此校正不规则性。如果角膜的突起持续, 则将变得很尖 (此时患者不能再配戴接触透镜) 并且角膜持续变得更薄。在膨隆的区域, 其可以破裂并且产生疤痕。视力将会永远恶化。此时, 没有可以成功阻止或减缓该疾病进展的疗法。圆锥形角膜是不能治愈的。唯一成功的长期治疗是角膜成形术, 其意指具有所有包括的风险和并发症的手术。通常仅在手术后数月, 患者恢复可接受的视力。

[0007] 角膜膨隆一直被认为是角膜屈光手术的潜在副作用。患者手术后膨隆的发生率为两千五百分之一至一千分之六。膨隆与 LASIK 特别相关, 因为 LASIK 比其它手术更深得多地穿透角膜 (由于基质瓣厚), 并因此可导致角膜的过度变薄和结构损害。膨隆是由于角膜的生物机械性弱化或者去稳定化引起的, 其原因是组织的过度去除和角膜结构的破裂。

[0008] 用于进行性圆锥形角膜的治疗包括穿透性角膜成形术, 角膜环 (Intacs) 的植入, 以及更近的与核黄素组合曝露于紫外 (UV) 照射。后一治疗需要清创上皮以及长期曝露于紫外光。这些相同的治疗已被用于治疗角膜膨隆。

[0009] 本公开内容描述了与普通光敏引发剂组合, 使用短期曝露于紫外光, 治疗进行性圆锥形角膜和角膜膨隆的方法。同样的技术还用于在角膜手术之前和角膜曲率矫正后使角

膜结构稳定。

[0010] 使用紫外照射交联

[0011] 已知 UV 辐射和 UVC 在使胶原交联中是有效的。Kelman 和 DeVore 有许多描述应用紫外照射使胶原构造交联或者聚合的专利。下文公开了这些专利以及感兴趣的其它专利。

[0012] U. S. 4, 969, 912 描述了应用紫外 (UV) 使注射到角膜的薄层中的交联胶物质交联, 产生矫形的前曲率。

[0013] U. S. 5, 067, 961 描述了通过使胶原组合物暴露于紫外照射, 构建非生物可降解的角膜植入物。

[0014] U. S. 5, 104, 957 和 U. S. 5, 480, 427 描述了通过使成模的和脱水的胶原基组合物暴露于紫外照射, 构建成形的医学植入物和移植物。

[0015] U. S. 5, 219, 895 和 5, 874, 537 描述了胶原基组合物, 其暴露于紫外照射 (治疗) 时形成有效的组织封闭物和粘着物。通过在光敏引发剂例如过硫酸钠、硫代硫酸钠、四水合氯化亚铁、亚硫酸氢钠和氧化酶如过氧化物酶或儿茶酚氧化酶存在下, 使组合物暴露于短波长照射, 实现治疗。当使用引发剂时, 在 30 秒至 5 分钟内, 通常在 1 至 3 分钟内, 发生聚合或治疗。

[0016] DeVore、Putnam 和 Pachence (U. S. 6, 183, 498) 描述了通过使化学改性的胶原溶液暴露于聚合或交联条件以产生聚合的胶原组合物, 在组织中封闭流体渗漏的方法和产品。使用照射例如 UV、 γ 或荧光实现聚合。在一个实施方案中, 可聚合的蛋白在包含引发剂的溶剂中。该引发剂可以是过硫酸钠、硫代硫酸钠、四水合氯化亚铁、硫酸氢钠或氧化酶。

[0017] DeVore 和 Oefinger (U. S. 6, 161, 544) 描述了通过使角膜暴露于短波 UV 光 (例如 254nm), 使矫形的角膜组织聚合或交联。然而, 发现聚合的速率是不适用的, 原因是由长期暴露于 UV 光引起的角膜组织的潜在损伤。通过在 UV 光暴露之前将适当的氧化还原引发剂应用于角膜, 显著增加聚合的速率。一些引发剂的适宜的但非限制性的实例包括过硫酸钠、硫代硫酸钠、四水合氯化亚铁、硫酸氢钠和氧化酶如过氧化物酶或儿茶酚氧化酶。

[0018] EI Hage (WO 2007/082127A2) 描述了使用“受控角膜重新形成”或角膜曲率矫正学与核黄素和紫外光的组合以提供长效和潜在持久的使角膜曲率矫形的方法。该方法包括清创上皮和暴露至少 30 分钟的时间。

[0019] Hamed 和 Rodriguez, J. Applied polymer Sci, 19 :3299-3313, 1975 报道了在氮气气氛中暴露于 254nm 紫外照射的缺乏端肽的胶原溶液的胶凝作用。

[0020] Weadock, 等人, J. Biomed. Mat. Res. 29 :1373-1379, 1995 报道了从酸溶液中挤出然后暴露于 254nm 紫外照射的胶原纤维的极限抗张强度和模数值稍大于或等于使用脱氢热法交联的胶原纤维。

[0021] Weadock, 等人, J. Biomed. Mat. Res. 32 :221-226, 1996 报道了从酸溶液中挤出的不溶性胶原纤维显示出增加的收缩温度、抗胶原酶和在 254nm 紫外照射后负载在胶原酶中的持久性。

[0022] Lew, 等人, J Biomed Mater Res B Appl Biomater. Jul ;82(1) :51-6, 2007 报道了暴露于紫外照射或者紫外照射和脱氢热法交联的组合的人造胶原基基质表现出物理持久性和细胞相容性。

[0023] Ohan, 等人, J Biomed Mater Res. Jun 5 ;60(3) :384-91, 2002 报道了暴露于紫外

照射和葡萄糖的胶原薄膜显示出机械性能改善、耐酶且无显著变性作用。

[0024] DeVore(Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering, Eds. Wise, 等人, Marcel Dekker, New York, 1995) 以及 Kornmehl, 等人 (Refract. Surg. 11 : 502-506, 1995) 描述了通过使胶原基脱水薄膜暴露于 254nm 紫外照射, 制备人造角膜移植物的方法。移植物在兔眼中稳定长于 1 个月的评价期。

[0025] 所列出的每一件专利和出版物(除了 DeVore 和 Oefinger(美国专利 6, 161, 544) 以外)描述了应用紫外照射使胶原或者胶原基构建体交联或聚合。DeVore 和 Oefinger 还描述了在光敏引发剂的存在下应用紫外照射, 使动物在重新成型后的角膜稳定。然而, 该专利未讨论或描述应用紫外照射加强因圆锥形角膜或术后膨隆引起的弱化角膜。

[0026] 使用核黄素和紫外照射交联

[0027] 有许多出版物报道了紫外光与光敏引发剂核黄素用于治疗圆锥形角膜以及用于阻止 LASIK 手术后膨隆的进展。

[0028] Wollensak, 等人, Am J Ophthalmol. 135(5) :620-7, 2003 以及 Wollensak, 等人, Ophthalmology. 100(1) :44-9, 2003 报道了在用组合的核黄素 / 紫外 -A(UVA) 处理使胶原交联之后, 角膜生物机械劲度显著增加。将经过处理的角膜切除, 并在应用核黄素滴眼剂之后暴露于 UVA 达 30 分钟。

[0029] Kanellopoulos 和 Binder, Cornea, 26(7) :891-5, 2007 报道了在用组合的核黄素 / 紫外 -A(UVA) 处理使胶原交联之后, 角膜生物机械劲度显著增加。将经过处理的角膜切除, 并在应用核黄素滴眼剂之后暴露于 UVA 达 30 分钟。

[0030] 紫外照射联合核黄素的应用通过增加角膜生物机械劲度似乎能成功治疗圆锥形角膜。然而, 该治疗需要去除上皮并且花费 30 分钟以实现有效交联。

[0031] 本发明概述

[0032] 本公开内容描述了通过在光敏引发剂(例如过硫酸钠)的存在下使角膜暴露于紫外照射, 治疗弱化的或变薄的角膜的方法。本公开内容还提供了在角膜手术之前强化角膜的方法。该方法不需要去除上皮。在一个实施方案中, 该方法暴露于紫外照射的时间少于 1 分钟。

[0033] 附图简述

[0034] 图 1 显示了多种紫外照射暴露对猪角膜的低模数的影响。

[0035] 定义

[0036] “稳定化”是指经过处理的角膜的机械性能增加。

[0037] “交联”或“聚合”是指在聚合物例如胶原纤维中分子链之间化学键的形成。

[0038] “光敏引发剂”是指药剂, 其在暴露于特定波长的能量时, 形成反应性成分, 该反应性成分启动链反应, 使聚合物中分子链聚合。实例包括过硫酸钠、硫代硫酸钠、四水合氯化亚铁、硫酸氢钠。

[0039] 发明详述

[0040] 本公开内容提供了在光敏引发剂的存在下用紫外照射处理完整角膜以增加弱化的角膜的机械性能的方法。该处理将治疗圆锥形角膜和角膜膨隆, 并且还可用于在角膜手术前强化角膜。

[0041] 导致角膜薄弱的两种主要病况包括圆锥形角膜和角膜膨隆。圆锥形角膜是角膜的

退化性疾病,其使角膜渐渐地变薄并凸起成圆锥样形状。此形状阻止光线精确聚焦于斑点上。随着该疾病的进展,圆锥变得更显著,造成视觉变得模糊不清和失真。由于角膜的不规则形状,圆锥形角膜患者通常非常近视,并且有高度的散光现象,这是用眼镜不能校正的。

[0042] 膨隆或角膜膨隆是角膜的膨胀。膨隆亦被称为医源性圆锥形角膜或者继发性圆锥形角膜,因为其基本上是自然发生的疾病圆锥形角膜的手术诱发的一种情形。膨隆是LASIK的非常严重的长期并发症。膨隆与LASIK是特别相关的,因为LASIK比其它手术更深多地穿透角膜(由于基质瓣厚),并因此可导致角膜的过度变薄和结构损害。膨隆是由于角膜的生物机械性减弱或者去稳定化引起的,其原因是组织的过度去除和角膜结构的破裂。

[0043] 在手术之前通过在光敏引发剂的存在下用紫外照射强化角膜,可以防止或者至少减轻角膜手术后的膨隆。

[0044] 本发明人发现,在普通光敏引发剂例如过硫酸钠的存在下,应用紫外照射可以显著增加所暴露的角膜的机械强度。

[0045] 因此,在一个实施方案中,本公开内容提供了治疗圆锥形角膜的方法,其包括将光敏引发剂应用于所述圆锥形角膜并且使该角膜暴露于紫外照射,暴露时间等于或小于约10分钟。在其它实施方案中,本公开内容提供了治疗角膜手术后膨隆的方法,其包括将光敏引发剂应用于所述膨隆的角膜并且使该角膜暴露于紫外照射,暴露时间等于或小于约10分钟。在再其它的实施方案中,本公开内容提供了在角膜手术之前强化角膜的方法,其包括将光敏引发剂应用至所述角膜并且使该角膜暴露于紫外照射,暴露时间等于或小于约10分钟,接着进行角膜手术。

[0046] 角膜暴露于紫外照射可以持续不间断的时间段,或者其可以以较短暴露时间的猝发(burst)发生。单独的暴露时间可以是长约1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50或55秒,或者甚至为约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9或约10分钟。持续时间亦可以落入前述值中任意两个所设定的范围内。

[0047] 用于本发明方法的光敏引发剂一般是(但不总是)水溶性的、被UV活化并且具有有限的毒性或者无毒性。光敏引发剂的一些实例包括但不限于过硫酸钠、过硫酸钾、过硫酸铵、硫代硫酸钠、四水合氯化亚铁或硫酸氢钠。在一些实施方案中,所述光敏引发剂是过硫酸钠。在某些实施方案中,所述光敏引发剂不是核黄素。

[0048] 适宜的光敏引发剂的选择取决于水溶性、照射波长和光敏引发剂在有效聚合所需浓度下的生物相容性。

[0049] 在某些实施方案中,所述UV光敏引发剂是水溶性的。水溶性引发剂的实例包括过硫酸铵、过硫酸钾、过硫酸钠、硫代硫酸钠等,以及氧化还原型引发剂,其是所述引发剂与四甲基乙烯、亚硫酸氢钠或类似还原剂等的组合。

[0050] 光敏引发剂包括光敏引发性染料。光敏引发性染料捕获光能并引发蛋白质和其它大分子实体的聚合。适宜的UV波长范围为约200至约400nm。可以使用能吸收频率为约200nm至700nm的光、可以形成自由基、至少是部分水溶性的并且在聚合所用的浓度下对生物材料无毒性的任何染料。适宜染料的实例包括但不限于乙曙红、曙红Y、荧光黄、2,2-二甲氧基,2-苯基苯乙酮、2-甲氧基,2-苯基苯乙酮、樟脑醌、玫瑰红、亚甲蓝、赤藓红、phloxime(焰红燃料)、硫堇、核黄素和亚甲绿。在某些实施方案中,所述染料不是核黄素。

[0051] 另外的引发剂包括化合物例如月桂基过氧化物、苯甲酰过氧化物、过碳酸异丙酯、

偶氮二异丁腈等（其在适度升高的温度下产生自由基），以及光敏引发剂系统例如芳香族 α -羟基酮类、烷氧基氧基安息香类、苯乙酮类和酰基膦氧化物类等。这些类型的光敏引发剂的一些具体实例是 1-羟基环己基苯基酮、2-羟基-2-甲基-1-苯基-丙-1-酮、双(2,6-二甲氧基苯甲酰基)-2,4,4-三甲基戊基膦氧化物 (DMBAPO)、双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-苯基膦氧化物 (Irgacure 819)、2,4,6-三甲基苄基二苯基膦氧化物和 2,4,6-三甲基苯甲酰基二苯基膦氧化物、安息香甲基酯以及樟脑醌和 4-(N,N-二甲基氨基)苯甲酸乙酯的组合。

[0052] 再其它的 UV 光敏引发剂包括 2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮、安息香乙基醚、2,2-二甲基苯氧基苯乙酮、二苯甲酮类、苯偶酰类和硫代咕吨酮类。在一些实施方案中，光敏引发剂的离子型衍生物用于改善它们的水溶性。

[0053] 还可以使用商业上可得到的 UV 光敏引发剂。实例包括 Darocur1173 和 Darocur/Ingracure 2959 (Ciba Specialty Chemicals)。该引发剂是以引发反应混合物的光聚合的有效量使用的。可以使用适当选择的热或可见光或紫外光或其它方式（取决于所用的聚合引发剂），引发反应混合物的聚合。

[0054] 可从 Sigma-Aldrich 得到的光敏引发剂的清单显示于表 1 中。表 1 中的一个或多个化合物可以单独地、共同地或者与一种或多种所述其它光敏引发剂组合用于所公开的方法中。

[0055]

表 1. Sigma Aldrich 引发剂	
A 光敏引发剂	
产品#	产品名称
A10701	苯乙酮 <i>ReagentPlus</i> , 99%
415952	二苯基(2,4,6-三甲基苯甲酰基)膦氧化物 97%
A88409	4,4'-二甲氧基安息香 95%
A90004	蒽醌 97%
123242	蒽醌-2-磺酸钠盐 97%
119318	苯-三羰基铬(0)98%
B5151	4-(Boc-氨基甲基)苯基异硫氰酸酯 ~95%
B5151	苯偶酰 98%
399396	通过升华纯化的安息香, > 99.5%
172006	安息香乙基醚 99%
195782	工业级安息香异丁基醚, 90%
B8703	安息香甲基醚 96%

[0056]

B9300	二苯甲酮 <i>ReagentPlus</i>, 99%
B9300	苯甲酸, 符合 USP 测试规格
405620	二苯甲酮/1-羟基环己基苯基酮, 50/50 混合物
262463	通过升华纯化的二苯甲酮-3,3',4,4'-四羧酸二酐 98%

[0057]

B12601	4- 苯甲酰基联苯 99%
405647	2- 苄基 -2-(二甲基氨基)-4' - 吗啉代丙基苯基甲酮 97%
160326	4,4' - 双 (二乙基氨基) 二苯甲酮 $\geq 99\%$
147834	Michler 氏酮 98%
124893	($\pm$)- 樟脑醌 97%
C72404	2- 氯硫代咕吨 -9- 酮 98%
D31737	5- 二苯并环庚烯酮 97%
227102	2,2- 二乙氧基苯乙酮 $> 95\%$
D110507	4,4' - 二羟基二苯甲酮 99%
196118	2,2- 二甲氧基 -2- 苯基苯乙酮 99%
149349	4-(二甲基氨基) 二苯甲酮 98%
146706	4,4' - 二甲基苯偶酰 97%
D149675	3,4- 二甲基二苯甲酮 99%
405663	二苯基 (2,4,6- 三甲基苯甲酰基) 膦氧化物 /2- 羟基 -2- 甲基苯丙酮, 混合物
275719	4' - 乙氧基苯乙酮 98%
E12206	2- 乙基蒽醌 $\geq 97\%$
F408	二茂铁 98%
328103	3' - 羟基苯乙酮 $\geq 99\%$

278564	4' - 羟基苯乙酮 99%
220434	3- 羟基二苯甲酮 99%
H20202	4- 羟基二苯甲酮 98%
405612	1- 羟基环己基苯基酮 99%
405655	2- 羟基 -2- 甲基苯丙酮 97%
157538	2- 甲基二苯甲酮 98%

[0058]

198056	3- 甲基二苯甲酮 99%
M30507	甲基苯甲酰基甲酸酯 98%
405639	2- 甲基 -4' - (甲硫基)-2- 吗啉代苯丙酮 98%
156507	9,10- 菲醌 $\geq 99\%$
290742	4' - 苯氧基苯乙酮 98%
T34002	硫代咕吨 -9- 酮 97%
407216	三芳基铈六氟磷酸盐, 在碳酸丙烯酯中的 50% 混合物
405736	3- 巯基 -1- 丙醇 95%
447528	11- 巯基 -1- 十一烷醇 97%
328375	1- 巯基 -2- 丙醇 95%
264792	3- 巯基 -2- 丁醇, 异构体的混合物 97%

[0059]

B. 热引发剂					
产品#	产品名称	溶剂	T(°C)	$k_d(s^{-1})$	第 10 半衰期 °C (溶剂)
118168	4,4'-偶氮双(4-氰基戊酸) > 75%	丙酮	70	4.6×10^{-5}	69 (水)
		水	69	1.9×10^{-5}	
		水	80	9.0×10^{-5}	
380210	1,1'-偶氮双(环己烷甲腈) 98%	甲苯	80	6.5×10^{-5}	88 (甲苯)
			95	5.4×10^{-5}	
			102	1.3×10^{-4}	
441090	2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈) 98%	苯	50	2.2×10^{-6}	65 (甲苯)
			70	3.2×10^{-5}	
			100	1.5×10^{-3}	
179981	试剂级过氧化苯甲酰, 97%	苯	60	2.0×10^{-6}	70 (苯)
			78	2.3×10^{-5}	
			100	5.0×10^{-4}	
441694	2,2-双(叔丁基过氧基)丁烷溶液 50 wt.%, 在矿物油中				100 (苯)

[0060]

388092	工业级 2,5-双(叔丁基过氧基)-2,5-二甲基己烷, 90%	苯	93	1.9×10^{-5}	120 (苯)
441716	双[1-(叔丁基过氧基)-1-甲基乙基]苯 96%		115 145	1.1×10^{-5} 4.7×10^{-4}	115 (苯)
416665	叔丁基氢过氧化物溶液 5.0-6.0 M, 在癸烷中	苯	130 160 170 183	3×10^{-7} 6.6×10^{-6} 2.0×10^{-5} 3.1×10^{-5}	170 (苯)
388076	过乙酸叔丁酯溶液, 50 wt.%在无气味的石油溶剂中	苯	85 100 130	1.2×10^{-6} 1.5×10^{-5} 5.7×10^{-4}	100 (苯)
168521	叔丁基过氧化物 98%	苯	80 100 130	7.8×10^{-8} 8.8×10^{-7} 3.0×10^{-5}	125 (苯)
159042	过氧苯甲酸叔丁酯 98%	苯	100 130	1.1×10^{-5} 3.5×10^{-4}	103 (苯)
247502	工业级氢过氧化枯烯, 80%	苯	115 145	4.0×10^{-5} 6.6×10^{-4}	135 (甲苯)
329541	过氧化二异丙苯 98%	苯			115 (苯)
290785	过氧化月桂酰 97%	苯	40 60 85	4.9×10^{-8} 9.2×10^{-7} 3.8×10^{-5}	65 (苯)
269336	过乙酸溶液, 32 wt.%在稀乙酸中				135 (甲苯)
216224	过硫酸钾 ACS 试剂, >99.0%	水 0.1M NaOH	80 50 60 80 90	6.9×10^{-8} 9.5×10^{-7} 3.2×10^{-6} 9.2×10^{-5} 3.5×10^{-4}	60 (H ₂ O) 70 (0.1M NaOH)

[0061] 用于所述方法的紫外照射通常具有约 200nm 至约 400nm 范围内的波长。选择的波长或波长范围将部分取决于 UV 光源与患者眼睛的距离。因此,根据实施方案,可以使用约

200nm、约 250nm、约 300nm、约 350nm、约 400nm 的波长,或者落入这些值中任意值之间的波长范围。在某些实施方案中,所述紫外照射具有约 254nm 至约 400nm 的波长。在一些实施方案中,使用约 254nm 的波长。在再其它的实施方案中,所述紫外照射的波长为约 310nm 至约 400nm。

[0062] 紫外光的强度可以变化,但通常它是在约 100mW 至约 2000mW 的范围内。在某些实施方案中,紫外光的强度为约 100mW、200mW、约 300mW、约 400mW、约 500mW、约 600mW、约 700mW、约 800mW、约 900mW、1000mW 或约 2000mW,或者该强度可以落入前述 100 至 2000 之间的值中任意两个所设定的范围内。在某些实施方案中,所述强度为约 1000mW。

[0063] 在一些实施方案中,曝露的期间包括 1 至 4 次紫外光曝露的猝发,其中每次紫外曝露的猝发的持续时间为约 10 秒,并且在每次猝发之间的非紫外曝露的期间为约 10 秒。在某些实施方案中,紫外光曝露的期间由约 10 秒的单次曝露组成。紫外光曝露的猝发的其它持续时间可能是例如 1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50 或 55 秒时长,或者甚至为约 1、约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9 或约 10 分钟。持续时间亦可以落入前述值中任意两个设定的范围内。

[0064] 在涉及治疗手术后膨隆的方法或者涉及在手术前强化角膜的方法的那些实施方案中,所述手术可能包括激光辅助的原位屈光性角膜成形术(“LASIK”)、激光上皮屈光性角膜成形术(“E-LASIK”)、传导性角膜成形术(“射频能量”)或微波加热角膜成形术。

[0065] 通常是在被有资质的专业人员诊断为膨隆之后开始治疗膨隆的方法。一旦被诊断为膨隆,则患者可以被安排在光敏引发剂的存在下,在他或她选择的时间,用紫外照射处理角膜。

[0066] 可以在该患者被告知需要手术或者被告知手术是患者的一个选项之后的多个时间点中的任意时间点开始在手术之前通过在光敏引发剂的存在下用紫外照射处理角膜来强化角膜的方法。例如,考虑 LASIK 的患者可以在他或 LASIK 预筛选检查的时候接受强化治疗。或者,可以在预筛选检查和手术之间的时间施用该强化处理。通常,该强化处理是在手术前的当月内进行,但是当然在某此情况下,该时间期间可以是在手术前一个月以上。例如,可能的是,该强化处理可以在 5、6、7、8 周或者甚至更多周之前给予。然而,通常来说,该强化处理将在角膜手术前约 1 至 2 周施用。经常地,该强化处理将在手术前约 10 天施用,尽管其可以在角膜手术前约 9、约 8、约 7、约 6、约 5、约 4、约 3、约 2、约 1 天给予。甚至可能的是,在角膜手术的同一天,在光敏引发剂的存在下用紫外光处理角膜。

[0067] 本公开内容描述了将预处理光敏引发剂溶液受控性应用于角膜表面,接着曝露于短波长紫外照射少至 10 秒。通过将所述溶液添加到置于角膜表面前面上的施药器中,施用所述光敏引发剂。该施药器控制溶液的曝露面积。用于将溶液施用到角膜表面的施药器的非限制性实例描述于 Bruce DeWoolfson 和 Michael Luttrell 的标题为“APPARATUS TO IMPROVE LOCALIZED CONCENTRATION OF FLUIDS IN OCULAR ENVIRONMENTS”的共同待决临时申请(临时申请 No. 61/064, 731)中,通过引用将其全部内容并入本说明书。在曝露约 30 秒至约 1 分钟之后,使角膜表面曝露于通过适合于所述施药器的光导向装置施用的紫外照射。

[0068] 光敏引发剂的浓度范围为约 0.01M 至 0.5M,混合在 0.05 至 0.5M 磷酸钠缓冲液中。光敏引发剂的浓度范围常常为 0.025M 至 0.3M,并且通常为 0.05M 至 0.1M。一般地,所述磷

酸盐缓冲液的浓度范围为约 0.1M 至 0.4M, 并且其通常为 0.15M 至 0.3M。最终溶液的 pH 范围通常为约 6.5 至约 8.5。该 pH 经常为约 7.0 至约 8.0, 并且其通常为约 7.2 至约 7.8。

[0069] 通过紫外照射进行的聚合或交联可以在短波长范围内使用多种不同的光源来实现。例如, 使用标准 254nm 光源实现胶原膜的有效聚合, 该光源在光电二极管处提供少至 $100.2\text{mW}/\text{cm}^2$, 并且在组织表面处提供少至 $50\text{mW}/\text{cm}^2$ 。当然, 在此曝露水平下, 它可能进行数分钟以使角膜胶原有效交联或聚合。

[0070] 尽管不是必需的, 通常优选使用更有效的紫外照射光源, 例如提供 $20,000\text{mW}/\text{cm}^2$ 治疗功率的仪器 (例如, EFOS Novacure, N2000 型; EFOS Mississauga, Ontario Canada L5N 6H7)。需要时, 可以将强度调节到较低水平。1000mW 的光强度描述于下文的非限制性实例中。此强度提供了角膜结构的快速聚合。因为过量的 UV 曝露将会开始使该胶原聚合物解聚, 并引起眼睛损伤, 所以在短期内限制 UV 照射是重要的。在下文概述的试验中, 未用滤波器进行所述 UV 曝露, 从而提供宽波段 UV 照射。滤波器会提供更特异的波长, 该波长将与适宜的光化学或氧化还原引发剂匹配。滤波器还会降低曝露位置处的温度升高。在实施例 1 中被列为优选引发剂的过硫酸钠在 254nm 处显示出最大的吸收, 但在更高的波长处显示是有效的。为了最大的效率, UV 波长应当与具体的引发剂匹配。

实施例

[0071] 实施例 1.

[0072] 将 7 只摘出的猪眼置于支架中, 并将角膜用 1.0mL 的 0.02M 磷酸二钠 (pH 8.5) 冲洗。使用手术海绵除去该溶液, 并将角膜以 3 次 1 分钟曝于 3mg/mL 的乙酸酐 (3 μL 加至 1. mL 的 0.02M 磷酸二钠溶液中) 处理, 以“软化”该组织。然后使用 pH 7.2 的中性 pH 磷酸钠缓冲液冲洗角膜 1 分钟, 然后用 pH 7.6–8.0 的 0.35M 过硫酸钠的磷酸盐缓冲液处理 1 分钟。使用特别设计的“分级 (staging) 装置”应用溶液以防止泄漏到角膜表面外。使预处理的角膜曝露于一次、三次和四次 10 秒的 UV 光的猝发, 其强度为 1000mW, 带型为 310–400nm, 在 UV 曝露之间有 10 秒非曝露猝发。曝露之后, 使用中性 pH 磷酸盐缓冲液冲洗眼睛。

[0073] 处理之后, 切出角膜钮状结构, 将其置于 Optisol 中, 并通过应力–应变分析测试。为了应力–应变分析, 使角膜钮状结构置于稍微凸起的表面, 并曝露于压缩力下。应力–应变曲线代表压缩角膜一定量所需的横截面的力 / 单位面积 (%)。所得曲线由若干不同的相组成: 下面部分 (低模数) (表示胶原原纤维之间挤出流体的阻力)、中间部分 (其中应力–应变曲线无变化) 和上面部分 (高模数区域) (表示胶原原纤维的压缩)。低模数减少表明所述角膜较软。增加表示表明所述角膜钮状结构较硬。

[0074] 应力–应变分析显示, 曝露于紫外照射之后低模数增加, 这表明角膜钮状结构的变硬或者强化。如图 1 所示, 在单次曝露之后强化显示为最大值。随后的曝露减少了低模数的增加。四次曝露之后, 该低模数几乎等于未处理的对照角膜。

[0075] 实施例 2. 圆锥形角膜的治疗

[0076] 受试者双眼被诊断为圆锥形角膜。他不能够配戴接触透镜。角膜的厚度测量显示在最弱点为 320 微米。使用 Reichert 眼反应分析仪测定角膜滞后。角膜滞后 (CH) 比正常人群低至少 3 个数。还进行了角膜局部解剖以鉴别圆锥形角膜的位置。选择所述受试者, 接受在给予低浓度的光敏引发剂后使用短波长紫外照射的治疗。在设计为将曝露局限于角膜

表面上圆锥形角膜的位置的施药器中,将在 pH 7.6-8.0 的 0.02M 磷酸钠缓冲液中的 0.35M 过硫酸钠滴眼剂给予角膜。然后使角膜暴露于一次 10 秒强度为 1000mW 的紫外照射的猝发。

[0077] 治疗之后,所述受试者表现出视力显著改善并且 CH 增加,这表明角膜的生物机械完整性增加。

[0078] 实施例 3. LASIK 后膨隆的治疗

[0079] 受试者在 LASIK 手术后被诊断为角膜膨隆。检查显示角膜变薄和进行性中央和下方变陡峭。使用 Reichert 眼反应分析仪测定机械稳定性。使 CH 值与减小的机械稳定性关联起来。在角膜区域,角膜的厚度测量测得角膜基质厚度为 300 微米或更低,这表示 LASIK 后膨隆。选择所述受试者,接受在给予低浓度的光敏引发剂后使用短波长紫外照射的治疗。在设计为将暴露局限于角膜表面上圆锥形角膜的位置的施药器中,将在 pH 7.6-8.0 的 0.02M 磷酸钠缓冲液中的 0.35M 过硫酸钠的滴眼剂给予角膜。然后使角膜暴露于一次 10 秒强度为 1000mW 的紫外照射的猝发。

[0080] 治疗之后,所述受试者表现出视力显著改善并且 CH 增加 2 倍,这表明角膜的生物机械完整性增加。

[0081] 实施例 4. 角膜曲率矫正透镜配戴后的角膜稳定化

[0082] 受试者配有用于角膜曲率矫正的透镜。该受试者的一 (1) 只眼睛在用光敏引发剂预处理后,通过暴露于紫外照射来治疗。对侧眼睛是未治疗的对照。被治疗的眼睛的选择是随机的。初始访问以及每次随访时的检查包括裸眼视力、裂隙灯检查、屈光误差、角膜局部解剖和使用 Reichert 眼反应分析仪测定的角膜滞后。使 CH 值与减小的机械稳定性关联起来。选择所述受试者,接受在给予低浓度的光敏引发剂后使用短波长紫外照射的治疗。在设计为将暴露局限于角膜表面的施药器中,将在 pH 7.6-8.0 的 0.02M 磷酸钠缓冲液中的 0.35M 过硫酸钠的滴眼剂给予角膜。然后使角膜暴露于一次 10 秒强度为 1000mW 的紫外照射的猝发。

[0083] 结果显示,与未治疗的眼睛或对照眼睛相比,被治疗的眼睛的视力退化最小至无退化,这证明紫外照射用于使在使用角膜曲率矫正透镜配戴校正视力后的角膜稳定的有效性。

[0084] 其它实施方案

[0085] 尽管参照优选的实施方案描述了本发明,但是本领域技术的人员可以轻易地确定其基本特征,并且在不脱离其精神和范围的情况下,能够进行本发明的各种变化和修饰,以使其适用于各种应用和条件。使用仅仅是常规的试验,本领域技术的人员将会认识到或者能够确定本发明具体实施方案的许多等效形式。欲意将此类等效形式包括在本发明的范围内。

[0086] 通过引用将本说明书中提及的全部参考文献,包括专利、出版物和专利申请以与特别地和个别地表明通过引用并入各独立出版物、专利或专利申请相同的程度并入本说明书。

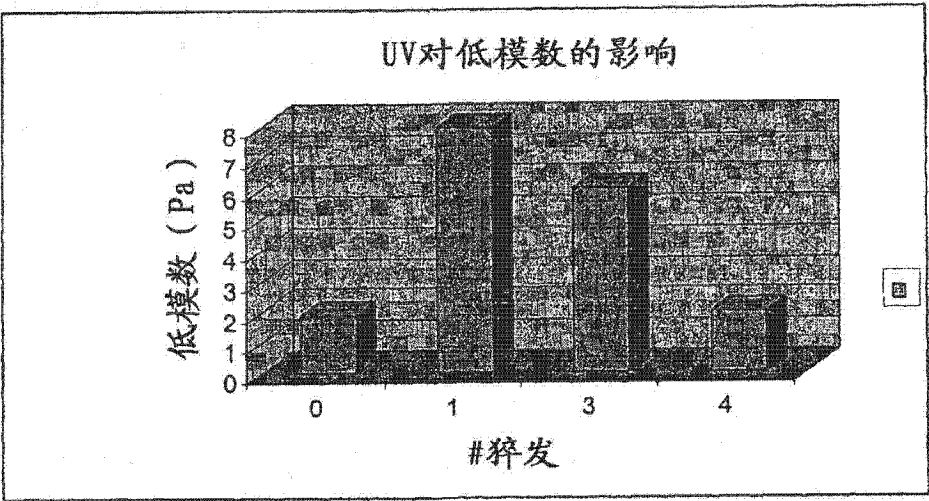


图 1