



# (12)发明专利



(10)授权公告号 CN 107205845 B

(45)授权公告日 2020.03.31

(21)申请号 201580071255.X

(22)申请日 2015.10.27

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107205845 A

(43)申请公布日 2017.09.26

(30)优先权数据  
62/069,094 2014.10.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2017.06.27

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2015/057628 2015.10.27

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02016/069628 EN 2016.05.06

(73)专利权人 艾维德洛公司  
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 M·弗里德曼 P·卡梅芙  
M·斯米尔诺夫

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
72002  
代理人 区斌

(51)Int.Cl.  
A61F 9/007(2006.01)  
A61N 5/06(2006.01)

(56)对比文件  
W0 2012/158991 A2,2012.11.22,  
W0 2012/158991 A2,2012.11.22,  
US 2013/0245536 A1,2013.09.19,  
审查员 张瑞娟

权利要求书2页 说明书11页 附图17页

## (54)发明名称

用于眼的交联治疗的系统和方法

## (57)摘要

角膜治疗系统包括在用交联剂治疗的角膜的至少一个选定区域中激活交联的光源。所述光源根据一组参数将光活化光递送至所述角膜的所述至少一个选定区域。所述系统包括接收关于所述交联剂和所述一组参数的输入的控制器。所述控制器包括计算机可读的存储介质,其存储:(A)确定涉及ROS(包括至少过氧化物、超氧化物和羟基)的反应所致的交联的程序指令,以及(B)确定来自不涉及氧的反应的交联的程序指令。所述控制器执行程序指令以输出所述角膜的所述至少一个选定区域中交联的计算量。响应于所述交联的计算的量,所述光源调整所述一组参数中的至少一个值。

1. 角膜治疗系统,其包括:

配置为在用交联剂治疗的角膜的至少一个选定区域中激活交联的光源,所述光源被配置为根据一组参数将光活化光递送至所述角膜的所述至少一个选定区域;以及

配置为接收关于所述交联剂和所述用于递送光活化光的一组参数的输入的控制器,所述控制器包括计算机可读的存储介质,其存储:

(A) 第一组程序指令,用于从所述输入确定涉及包括至少过氧化物、超氧化物和羟基自由基的活性氧(ROS)的反应所致的交联,以及

(B) 第二组程序指令,用于从所述输入确定来自不涉及氧的反应的交联,

所述控制器被配置为执行所述第一组和第二组程序指令以输出所述角膜的所述至少一个选定区域中交联的计算的量,

其中,响应于所述控制器输出的交联的计算的量,所述光源被配置为调整所述用于递送光活化光的一组参数中的至少一个值。

2. 权利要求1的系统,其还包括氧源和氧递送装置,所述氧递送装置配置为从所述氧源提供一定浓度的氧至所述角膜的所述至少一个选定区域,

其中所述控制器接收的所述输入进一步涉及氧的浓度,并且所述控制器配置为执行所述第一组和第二组程序指令以输出额外地基于氧的所述浓度的交联的计算的量。

3. 权利要求1的系统,其中所述交联的计算的量指示所述角膜的所述至少一个选定区域中交联的三维分布。

4. 权利要求3的系统,其中所述控制器被进一步配置为计算阈值深度,其对应于由于所述交联的三维分布的愈合反应和所述活性氧在所述角膜的所述至少一个选定区域中的影响。

5. 权利要求3的系统,其中所述控制器进一步配置为计算生物力学组织硬度阈值深度,其对应于由于所述角膜的所述至少一个选定区域中交联的三维分布的生物力学组织反应。

6. 权利要求3的系统,其进一步包括氧源以及配置为从所述氧源提供一定浓度的氧至所述角膜的所述至少一个选定区域的递送装置,其中所述氧的浓度进一步决定交联的三维分布。

7. 权利要求1的系统,其中所述用于递送光活化光的一组参数包括波长、辐照度、剂量、脉冲或连续波中的至少一个。

8. 权利要求1的系统,其中所述控制器偶联至所述光源,并且所述控制器配置为控制所述光源响应于所述控制器输出的交联的计算的量而递送所述光活化光。

9. 权利要求1的系统,其中所述交联剂是核黄素,并且所述光源递送紫外光活化光。

10. 权利要求1的系统,其中关于所述交联剂的所述输入指示所述交联剂的指定浓度和所述交联剂治疗的浸泡时间。

11. 权利要求1的系统,其中所述第一组程序指令进一步确定由涉及包括单线态氧的活性氧(ROS)的反应所致的交联。

12. 角膜治疗系统,其包括:

配置为在用交联剂治疗的角膜的至少一个选定区域中激活交联的光源,所述光源配置为根据一组参数将光活化光递送至所述角膜的所述至少一个选定区域;

氧源和氧递送装置,所述氧递送装置配置为从所述氧源提供一定浓度的氧至所述角膜

的所述至少一个选定区域;以及

配置为接收关于所述交联剂、所述用于递送光活化光的一组参数和所述氧的浓度的输入的控制器,所述控制器包括计算机可读的存储介质,其存储:

(A) 第一组程序指令,用于从所述输入确定由涉及包括至少过氧化物、超氧化物和羟基自由基的活性氧(ROS)的反应所致的交联,以及

(B) 第二组程序指令,用于从所述输入确定来自不涉及氧的反应的交联,

所述控制器配置为执行所述第一组和第二组程序指令以输出所述角膜的所述至少一个选定区域中交联的计算的量,所述交联的计算的量指示交联的三维分布,

其中,响应于所述控制器输出的所述交联的计算的量,以下至少之一:(i)所述光源配置为调整所述用于递送光活化光的一组参数中的至少一个值,或者(ii)所述氧递送装置配置为调整递送至所述角膜的所述至少一个选定区域的所述氧的浓度的值。

13. 权利要求12的系统,其中所述控制器进一步配置为计算阈值深度,其对应于由于交联的所述三维分布的愈合反应和所述活性氧在所述角膜的所述至少一个选定区域中的影响。

14. 权利要求12的系统,其中所述控制器进一步配置为计算生物力学组织硬度阈值深度,其对应于由于所述角膜的所述至少一个选定区域中交联的三维分布的生物力学组织反应。

15. 权利要求12的系统,其中所述用于递送光活化光的一组参数包括波长、辐照度、剂量、脉冲或连续波中的至少一个。

16. 权利要求12的系统,其中所述控制器偶联至所述光源,并且所述控制器配置为控制所述光源响应于所述控制器输出的交联的计算的量而递送所述光活化光。

17. 权利要求12的系统,其中所述交联剂是核黄素,并且所述光源递送紫外光活化光。

18. 权利要求12的系统,其中关于所述交联剂的所述输入指示所述交联剂的指定浓度和所述交联剂治疗的浸泡时间。

19. 权利要求12的系统,其中所述第一组程序指令进一步确定由涉及包括单线态氧的活性氧(ROS)的反应所致的交联。

## 用于眼的交联治疗的系统和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年10月27日提交的美国临时专利申请第62/069,094号的优先权，其内容整体援引加入本文。

[0003] 发明背景

### 发明领域

[0004] 本公开涉及治疗眼病症 (disorder) 的系统和方法，并且更特别地，涉及眼的交联治疗的系统和方法。

[0005] 相关技术的描述

[0006] 交联治疗可以用来治疗患有病症如圆锥角膜的眼。特别地，圆锥角膜是眼的退行性病症，其中角膜内的结构变化使其减弱并变为异常的圆锥形。交联治疗可以增强和稳定圆锥角膜减弱的区域并防止不期望的形状改变。

[0007] 还可以在外科手术 (如激光辅助的原位角膜磨镶术 (LASIK) 手术) 之后采用交联治疗。例如，称作LASIK后扩张的并发症可能由于LASIK手术引起的角膜变薄和减弱而发生。在LASIK后扩张中，角膜经历逐渐变陡 (凸出)。因此，交联治疗可以在LASIK手术之后增强和稳定角膜结构并防止LASIK后扩张。

[0008] 简要附图说明

[0009] 图1说明根据本公开的方面，将交联剂和光活化光递送至眼的角膜以产生角膜胶原交联的实例系统。

[0010] 图2A-B说明根据本公开的方面，涉及角膜交联治疗期间施用的核黄素和光活化光 (例如，紫外线A (UVA) 光) 的光化学动力学反应的图。

[0011] 图3A-C说明示出氧气耗尽实验的模型值和实验数据之间关系的图，其中模型值是基于根据本公开的方面的光化学动力学反应模型。

[0012] 图4说明示出非线性光学显微镜荧光实验的模型值和实验数据之间关系的图，其中模型值是基于根据本公开的方面的光化学动力学反应模型。

[0013] 图5A-D说明示出基于木瓜蛋白酶消化方法实验的荧光数据的模型值和实验数据之间关系的图，其中模型值是基于根据本公开的方面的光化学动力学反应模型。

[0014] 图6A-B说明示出角膜基质分界线实验的模型值和实验数据之间关系的图，其中模型值是基于根据本公开的方面的光化学动力学反应模型。

[0015] 图7A-C说明如根据本公开的方面的光化学动力学反应模型产生的，利用不同方案治疗的交联谱的图。

[0016] 图8A-C说明如光化学动力学反应模型产生的，利用不同方案治疗的交联谱的图，其中评价交联谱以确定根据本公开的方面的每个方案的分界线的深度。

[0017] 图9A-B说明如根据本公开的方面的光化学动力学反应模型产生的，基于利用不同方案治疗的交联谱的光活化光的分界深度与剂量的图。

[0018] 图10说明如光化学动力学反应模型产生的，利用不同方案治疗的交联谱的图，其

中评价交联谱以确定根据本公开的方面的每个方案的分界线的深度。

[0019] 图11说明对根据用于图10的方案实验治疗的角膜在6个月和12个月相对于基线的最大角膜曲率计 ( $K_{\max}$ ) 的测量。

[0020] 图12A说明根据本公开的方面,对图10中的每个方案确定的生物力学刚度深度,描绘对应于各自方案的6个月和12个月的 $K_{\max}$ 实验变化的图。

[0021] 图12B说明根据本公开的方面,对图10中的每个方案的分界线以上的区域,描绘对应于各自方案的6个月和12个月的 $K_{\max}$ 实验变化的图。

[0022] 图13说明采用根据本公开的方面的光化学动力学反应模型的实例系统。

[0023] 发明概述

[0024] 根据本公开的方面,角膜治疗系统包括配置为在用交联剂治疗的角膜的至少一个选定区域中激活交联的光源。所述光源被配置为根据一组参数将光活化光递送至所述角膜的所述至少一个选定区域。所述系统还包括控制器,其配置为接收关于交联剂和递送光活化光的所述一组参数的输入。所述控制器包括计算机可读取的存储介质,其存储:(A) 第一组程序指令,用于从所述输入确定涉及活性氧 (ROS) (包括至少过氧化物、超氧化物和羟基自由基) 的反应所致的交联,以及 (B) 第二组程序指令,用于从所述输入确定来自不涉及氧的反应的交联。将所述控制器配置为执行所述第一组和所述第二组程序指令以输出所述角膜的所述至少一个选定区域中交联的计算的量。对所述控制器输出的交联的所述计算的量做出反应,配置所述光源以调整所述光活化光的所述递送的所述一组参数中的至少一个值。

[0025] 根据本公开的其他方面,角膜治疗系统包括配置在用交联剂治疗的角膜的至少一个选定区域中激活交联的光源。所述光源配置为根据一组参数将光活化光递送至所述角膜的所述至少一个选定区域。所述系统还包括氧源和氧递送装置,其被配置以从所述氧源提供一定浓度的氧至所述角膜的所述至少一个选定区域。所述系统还包括控制器,其被配置以接收关于所述交联剂、所述光活化光的递送的一组参数和所述氧浓度的输入。所述控制器包括计算机可读取的存储介质,其存储:(A) 第一组程序指令,用于从所述输入确定涉及活性氧 (ROS) (包括至少过氧化物、超氧化物和羟基自由基 (hydroxyl radical)) 的反应所致的交联,以及 (B) 第二组程序指令,用于从所述输入确定来自不涉及氧的反应的交联。将所述控制器配置以执行所述第一组和所述第二组程序指令以输出所述角膜的所述至少一个选定区域中交联的计算的量,所述交联的计算的量指示交联的三维分布。对所述控制器输出的所述交联活性的所述计算的量做出反应,以下至少一个:(i) 配置所述光源以调整所述光活化光的所述递送的一组参数中的至少一个值,或者(ii) 配置所述氧递送装置以调整递送至所述角膜的所述至少一个选定区域的所述氧浓度的值。

[0026] 发明详述

[0027] 图1说明在眼1的角膜2中产生胶原的交联的实例治疗系统100。所述治疗系统100包括将交联剂130施用至所述角膜2的涂药器132。在实例实施方案中,所述涂药器132可以是所述光敏剂 (photosensitizer) 130作为滴剂施用至所述角膜2的眼滴管、注射器等。所述交联剂130可以在允许所述交联剂130通过角膜上皮2a至角膜基质2b中的底层区域的制剂中提供。或者,可以将所述角膜上皮2a去除或以其他方式切割以允许所述交联剂130更直接地施用至底层组织。

[0028] 所述治疗系统100包括光源110和引导光至所述角膜2的光学元件112。所述光引起所述交联剂130的光活化以在所述角膜2中产生交联活性。例如,所述交联剂可以包括核黄素并且所述光活化光可以是紫外线A(UVA)(例如,365nm)光。或者,所述光活化光可以具有另一波长,如可见波长(例如,452nm)。如下文进一步描述的,角膜交联通过根据光化学动力学的系统在角膜组织内产生化学键来提高角膜强度。例如,施用核黄素和所述光活化光以稳定和/或增强角膜组织以处理疾病(如圆锥角膜或LASIK后扩张)。

[0029] 所述治疗系统100包括控制所述系统100的一个或多个控制器120,包括所述光源110和/或所述光学元件112。在执行中,所述角膜2可以用所述交联剂130(例如,用眼滴管、注射器等)更广泛治疗,并且可以根据特定模式将来自所述光源110的所述光活化光选择性地引导至治疗的角膜2的区域。

[0030] 所述光学元件112可以包括将所述光源110发射的所述光活化光引导并聚焦至角膜2上的特定模式的一个或多个镜子或透镜。所述光学元件112可以进一步包括滤镜,其用于部分阻断所述光源110发射的光的波长以及选择光的特定波长引导至所述角膜2以激活所述交联剂130。此外,所述光学元件112可以包括分割所述光源110发射的光束的一个或多个分束器,并且可以包括吸收所述光源110发射的光的一个或多个散热器。所述光学元件112还可以将所述光活化光准确和精确地聚焦至所述角膜2内的特定焦平面,例如期望交联活性的底层区域2b中的特定深度。

[0031] 此外,可以调整所述光活化光的具体方案以在所述角膜2的选定区域中达到期望程度的交联。所述一个或多个控制器120可以用来控制所述光源110和/或所述光学元件112的操作以根据以下的任何组合递送所述光活化光:波长、带宽、强度、功率、位置、穿透深度和/或治疗的持续时间(曝光周期、黑暗周期的持续时间以及曝光周期比黑暗周期持续时间的比例)。

[0032] 可以调整所述交联剂130的光活化的所述参数,例如,以便减少达到期望的交联所需要的时间量。在示例性实施中,时间可以从几分钟减少至几秒。虽然一些配置可以施用辐照度为 $5\text{mW}/\text{cm}^2$ 的光活化光,但是可以施用较大辐照度的光活化光(例如, $5\text{mW}/\text{cm}^2$ 的多倍)以减少达到所述期望的交联所需要的时间。所述角膜2中吸收的能量的总剂量可以被描述为有效剂量,其是通过所述角膜上皮2a的面积吸收的能量的量。例如,角膜表面2A的区域的有效剂量可以是例如 $5\text{J}/\text{cm}^2$ ,或者高达 $20\text{J}/\text{cm}^2$ 或 $30\text{J}/\text{cm}^2$ 。描述的所述有效剂量可以被递送自能量的单次施用,或者递送自能量的重复施用。

[0033] 所述治疗系统100的所述光学元件112可以包括数字微镜设备(DMD)以在空间和时间上调节光活化光的施用。利用DMD技术,来自所述光源110的光活化光以精确的空间模式投影,所述精确的空间模式是通过以矩阵排列在半导体芯片上的显微小镜子(microscopically small mirrors)产生的。每个镜子代表投影光的模式(pattern)中的一个或多个像素。用DMD可以进行地形指导的交联(topography guided cross-linking)。根据地形的DMD控制可以采用几种不同的空间的和时间的辐照度和剂量谱。这些空间的和时间的剂量谱可以利用连续波照明产生,但是还可以通过如上文所述在不同频率和占空比(duty cycle)的方案下脉冲照明光源通过脉冲照明进行调节。或者,DMD可以基于各个像素调节不同频率和占空比以利用连续波照明给出最终的灵活性。或者,可以组合脉冲照明以及调节的DMD频率和占空比组合。这允许特定量的空间确定的角膜交联。这种空间确定的交

联可以与剂量测定、干涉测量、光学相干层析成像(OCT)、角膜地形图等组合,用于治疗前计划和/或实时监测以及治疗期间角膜交联的调节。此外,临床前患者的信息可以与有限元生物力学计算机建模组合以产生患者特异性的治疗前计划。

[0034] 为了控制光活化光的递送的方面,实施方案还可以采用多光子激发显微镜的方面。特别地,与其递送特定波长的单光子至角膜2,所述治疗系统100可以递送较长波长的多个光子,即,较低能量,其组合以发起交联。有利地,在角膜2内较长波长比较短波长更少程度地分散,这允许较长波长的光比较短波长光更有效地穿透角膜2。在角膜内较深深度的入射辐射的屏蔽效应也比常规的短波照明减少,因为光敏剂在较长波长下吸收光少很多。这允许对深度特异性交联的控制增强。例如,在一些实施方案中,可以采用两个光子,其中每个光子携带激发所述交联剂130中的分子所必需的大约一半能量以产生下文中进一步描述的光化学动力学反应。当交联剂分子同时吸收两个光子时,其吸收足够的能量以在角膜组织中释放反应自由基。实施方案还可以利用较低能量光子,从而使得交联剂分子必须同时吸收例如3、4或5个光子以释放反应自由基。多个光子几乎同时吸收的可能性低,因此可能需要高通量的激发光子,并且高通量可能通过飞秒激光递送。

[0035] 大量条件和参数影响使用交联剂130交联的角膜胶原。例如,当交联剂130是核黄素且光活化光是UVA光时,辐照度和剂量均影响交联的量和速率。UVA光可以连续(连续波(CW))或作为脉冲光施用,并且这个选择对交联的量、速率和程度有影响。

[0036] 如果UVA光作为脉冲光施用,曝光周期、黑暗周期的持续时间和曝光周期比黑暗周期持续时间的比例对导致的角膜硬化有影响。对于递送的相同量或剂量的能量,脉冲光照明可以用来产生比用连续波照明可以达到的更大或更少的角膜组织硬化。合适长度和频率的光脉冲可以用来实现更优化的化学放大。对于脉冲光治疗,开/关占空比可以为约1000/1-约1/1000;辐照度可以为约1mW/cm<sup>2</sup>-约1000mW/cm<sup>2</sup>平均辐照度,并且脉冲率可以为约0.01Hz-约1000Hz或约1000Hz-100,000Hz。

[0037] 所述治疗系统100可以通过采用DMD、电子开启和关闭所述光源110、和/或使用机械或光电(例如,普克尔盒(pockels cell))快门或机械斩波器或旋转孔径产生脉冲光。因为DMD的像素特异性调节能力和随后基于调节频率、占空比、辐照度和递送至角膜的剂量的刚度赋予,可以将复杂的生物力学刚度模式赋予角膜以允许各种量的屈光矫正。例如,这些屈光矫正可以包括近视、远视、散光、不规则散光、老花眼和因为眼部疾病状况的复合角膜屈光表面矫正的组合,所述眼部疾病状况如圆锥角膜、透明边缘病、LASIK后扩张和角膜生物力学改变/变性的其他疾病状况等。DMD系统和方法的特定优势是其允许随机异步脉冲地形图模式,产生非周期性和均匀出现的照明,这消除2Hz-84Hz的脉冲频率触发光敏性癫痫发作或闪烁眩晕的可能性。

[0038] 虽然实例实施方案可以采用逐步开/关脉冲光函数,但是应当理解将光施用至角膜的其他函数可以用来达到相似效果。例如,可以根据正弦函数、锯齿函数或其他复杂函数或曲线或者函数或曲线的任何组合将光施用至角膜。实际上,应当理解函数可以实质上是逐步的,其中在开/关值之间可以有更多逐渐转变。此外,应当理解辐照度在关周期期间不必减少至0的值,并且在关周期期间可以在0以上。可以通过根据在两个或更多个值之间改变辐照度的曲线将光施用至角膜来达到期望的效果。

[0039] 递送光活化光的系统和方法的实例描述于例如2011年3月18日提交且题为



“Systems and Methods for Applying and Monitoring Eye Therapy”的美国专利申请公开第2011/0237999号,2012年4月3日提交且题为“Systems and Methods for Applying and Monitoring Eye Therapy”的美国专利申请公开第2012/0215155号和2013年3月15日提交且题为“Systems and Methods for Corneal Cross-Linking with Pulsed Light”的美国专利申请公开第2013/0245536号,这些申请的内容整体援引加入本文。

[0040] 氧的添加也影响角膜硬化的量。在人组织中, $O_2$ 含量与空气相比非常低。但是,当用光活化光照射时,角膜中的交联速率与 $O_2$ 的浓度有关。因此,增加或减少照射期间活性 $O_2$ 的浓度以控制交联速率直至达到期望量的交联可能是有利的。可以在交联治疗期间以许多不同方式施用氧。一种方法涉及用 $O_2$ 过饱和核黄素。因此,当将核黄素施用至眼时,较高浓度的 $O_2$ 与核黄素直接递送入角膜并且在核黄素暴露于光活化光时影响涉及 $O_2$ 的反应。根据另一种方法,可以在角膜表面保持稳定状态的 $O_2$ (选择的浓度)以将角膜暴露于选择量的 $O_2$ 并使 $O_2$ 进入角膜。如图1所示,例如,所述治疗系统100还包括氧源140和氧递送装置142,其任选地递送选定浓度的氧至角膜2。在交联治疗期间施用氧的实例系统和方法描述于例如2010年10月21日提交且题为“Eye Therapy”的美国专利第8,574,277号,2012年10月31日提交且题为“Systems and Methods for Corneal Cross-Linking with Pulsed Light”的美国专利申请公开第2013/0060187号,这些申请的内容整体援引加入本文。

[0041] 当核黄素吸收辐射能量特别是光时,其经历光活化。核黄素光活化有两种光化学动力学途径,I型和II型。I型和II型机制中包括的一些反应如下:

[0042] 常见反应:

[0043]  $Rf \rightarrow Rf_1^*$ , I; (r1)

[0044]  $Rf_1^* \rightarrow Rf$ ,  $\kappa_1$ ; (r2)

[0045]  $Rf_1^* \rightarrow Rf_3^*$ ,  $\kappa_2$ ; (r3)

[0046] I型反应:

[0047]  $Rf_3^* + DH \rightarrow RfH + D^*$ ,  $\kappa_3$ ; (r4)

[0048]  $2RfH \rightarrow Rf + RfH_2$ ,  $\kappa_4$ ; (r5)

[0049] II型反应:

[0050]  $Rf_3^* + O_2 \rightarrow Rf + O_2^1$ ,  $\kappa_5$ ; (r6)

[0051]  $DH + O_2^1 \rightarrow D_{ox}$ ,  $\kappa_6$ ; (r7)

[0052]  $D_{ox} + DH \rightarrow D - D$ ,  $\kappa_7$ ; CXL (r8)

[0053] 在本文描述的反应中,Rf代表基态的核黄素。 $Rf_1^*$ 代表激发单重态的核黄素。 $Rf_3^*$ 代表三重激发态的核黄素。 $Rf^{\cdot-}$ 是核黄素的还原阴离子形式。 $RfH^{\cdot}$ 是核黄素的自由基形式。 $RfH_2$ 是核黄素的还原形式。 $DH$ 是底物。 $DH^{\cdot+}$ 是中间体自由基阳离子。 $D^{\cdot}$ 是自由基。 $D_{ox}$ 是底物的氧化形式。

[0054] 如反应(r1)-(r3)所示将核黄素激发入其三重激发态 $Rf_3^*$ 。从所述三重激发态 $Rf_3^*$ ,核黄素一般根据I型或II型机制进一步反应。在I型机制中,底物与激发态核黄素反应以通过氢原子或电子转移分别产生自由基或自由基离子。在II型机制中,激发态核黄素与氧反应以形成单线态分子氧。然后所述单线态分子氧对组织作用以产生额外的交联键。

[0055] 角膜中的氧浓度通过UVA辐照度和温度来调节,并且在UVA暴露开始时迅速减少。



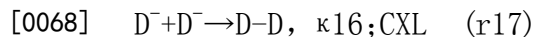
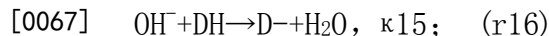
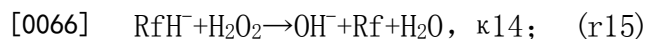
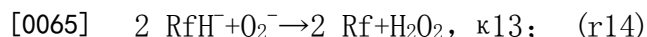
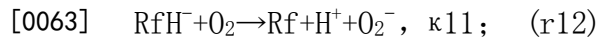
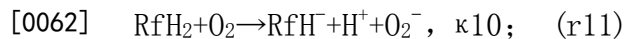
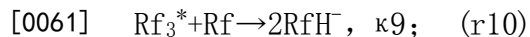
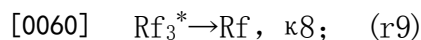
利用特定占空比、频率和辐照度的脉冲光,来自I型和II型光化学动力学机制的输入可以用来达到更大量的光化学效率。此外,利用脉冲光允许调节包括核黄素的反应速率。根据需要,反应速率可以通过调节以下参数之一增加或减少,如辐照度、剂量、开/关占空比、核黄素浓度、浸泡时间及其他。此外,可以将影响反应和交联速率的额外成分添加至角膜。

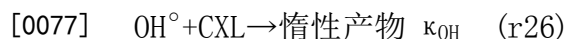
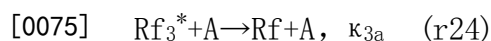
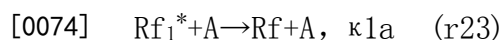
[0056] 如果在氧耗尽之后立刻停止UVA辐射,氧浓度开始增加(补充)。过量的氧在角膜交联过程中可能是有害的,因为氧能够通过自由基种类反应形成链终止过氧化物分子来抑制游离自由基光聚合反应。可以调整脉冲率、辐照度、剂量和其他参数以达到更优化的氧再生率。计算和调整氧再生率是调整反应参数以达到期望量的角膜硬化的另一实例。

[0057] 氧含量可以通过各种化学反应在整个角膜耗尽,除了非常薄的角膜层,在这里氧扩散能够跟上反应的动力学。由于底物吸收氧的反应能力降低,这种扩散控制的区域会逐步向角膜深处移动。

[0058] 核黄素可逆或不可逆地减少(失活)和/或随着辐照度增加光降解到更大的程度。光子优化可以通过允许还原的核黄素在I型反应中返回基态核黄素来实现。I型反应中还原的核黄素返回基态的速率由许多因素决定。这些因素包括但不限于脉冲光治疗的开/关占空比、脉冲率频率、辐照度和剂量。此外,核黄素浓度、浸泡时间和额外其他物质(包括氧化剂)影响氧吸收速率。可以选择这些和其他参数,包括占空比、脉冲率频率、辐照度和剂量,以达到更优化的光子效率并有效利用核黄素光敏作用的I型以及II型光化学动力学机制。此外,可以以这样的方式选择这些参数以达到更优化的化学扩增效应。

[0059] 但是,除了上文的光化学动力学反应(r1)-(r8),本发明人已鉴定了也在核黄素光活化期间发生的以下光化学动力学反应(r9)-(r26):





[0078] 图2A说明上文反应(r1)–(r26)中提供的光化学动力学反应的图。该图总结了UVA光活化光下核黄素(Rf)的光化学转化及其通过电子转移与各种供体(DH)的相互作用。如图所示,交联反应发生:(A)在反应(r6)–(r8)中通过单线态氧的存在(II型机制);(B)在反应(r4)和(r17)中没有使用氧(I型机制);以及(C)在反应(r13)–(r17)中通过过氧化物( $H_2O_2$ )、超氧化物( $O_2^-$ )和羟基自由基( $\cdot OH$ )的存在。

[0079] 如图2A所示,本发明人还确定从包括过氧化物、超氧化物和羟基自由基的反应产生更大程度的交联活性。从包括单线态氧的反应和无氧反应产生较少程度的交联反应。基于反应(r1)–(r26)的一些模型可以说明各反应产生的交联活性水平。例如,当单线态氧在产生交联活性中起较小作用时,可以通过作为常数处理单线态氧所致的交联活性来简化模型。

[0080] 如反应(r1)–(r3)提供的,所有反应从 $Rf_3^*$ 开始。 $Rf_3^*$ 的猝灭在反应(r10)中通过与基态Rf的化学反应发生,并且在反应(r9)中通过与水相互作用灭活而发生。

[0081] 如上文所述,过量的氧在角膜交联过程中可能是有害的。如图2A所示,当系统变得光子有限和氧丰富时,从包括超氧化物、过氧化物和羟基自由基的进一步反应可以破坏交联。实际上,在某些情况下,过量的氧可以导致相对于交联产生的交联净破坏。

[0082] 如上文所述,各种因素影响交联反应的速率和由于交联达到的生物力学刚度的量。许多这些因素是相互关联的,从而改变一个因素可能对另一因素具有意想不到的影响。但是,上文鉴定的光化学反应(r1)–(r26)提供更全面模型以理解交联治疗的不同因素之间关系。因此,系统和方法可以根据这个光化学动力学交联模型调整交联治疗的各种参数,所述光化学动力学交联模型提供氧动力学和交联活性的统一描述。所述模型可以用来基于治疗参数的不同组合评价预期结果以及鉴定提供期望结果的治疗参数的组合。例如,所述参数可以包括但不限于:施用的交联剂的浓度和/或浸泡时间;光活化光的剂量、波长、辐照度、持续时间和/或开/关占空比;组织中的氧化条件;和/或额外的物质和溶液的存在。

[0083] 已通过至少4种评价交联活性的不同方法验证基于反应(r1)–(r19)的模型:

- [0084] • 氧耗尽实验
- [0085] • 非线性光学显微镜荧光实验
- [0086] • 基于木瓜蛋白酶消化方法实验的荧光数据
- [0087] • 角膜基质分界线相关实验

[0088] 对于氧耗尽实验,在用核黄素治疗的角膜的约100 $\mu m$ –约200 $\mu m$ 的深度测量并计算 $O_2$ 浓度。图3A说明数据图,其示出基于模型的理论值和暴露于辐照度3mW/cm<sup>2</sup>的连续波UVA光活化光的角膜的实验数据之间的相关性。图3B–C说明数据图,其示出分别暴露于辐照度3mW/cm<sup>2</sup>的长期脉冲和短期脉冲的角膜的模型值和实验数据之间的相关性。

[0089] 对于非线性光学显微镜荧光实验,对用核黄素治疗并暴露于辐照度 $3\text{mW}/\text{cm}^2$ 的UVA光活化光的角膜确定基于角膜深度的交联谱。图4说明数据图,其示出暴露15分钟和30分钟的角膜的模型和实验数据之间的相关性。第三方实验数据在Dongyul Chai等人“Quantitative Assessment of UVA-riboflavin Corneal Cross-Linking Using Nonlinear Optical Microscopy.”*Investigative Ophthalmology&Visual Science*.June 2011,Vol.52,No.7,pp.4231-4238中公开,其内容整体援引加入本文。

[0090] 对于基于木瓜蛋白酶消化方法实验的荧光数据,基于荧光强度评价交联浓度。图5A说明数据图,其示出暴露于核黄素浓度(0.1%、0.25%和0.5%)以及 $5.4\text{J}/\text{cm}^2$ 剂量的辐照度 $3\text{mW}/\text{cm}^2$ 和 $30\text{mW}/\text{cm}^2$ 的UVA光活化光3分钟和30分钟的组合的角膜瓣(采自0-约 $100\mu\text{m}$ 深)的模型值和实验数据之间的相关性。相似地,图5B说明数据图,其示出暴露于核黄素浓度(0.1%、0.25%和0.5%)以及 $5.4\text{J}/\text{cm}^2$ 剂量的辐照度 $3\text{mW}/\text{cm}^2$ 和 $30\text{mW}/\text{cm}^2$ 的UVA光活化光3分钟和30分钟的组合的角膜瓣(采自约 $100\mu\text{m}$ -约 $200\mu\text{m}$ 深)的模型值和实验数据之间的相关性。图5C说明数据图,其示出用一定浓度的核黄素治疗并暴露于全氧浓度以及 $5.4\text{J}/\text{cm}^2$ 和 $7.2\text{J}/\text{cm}^2$ 剂量的辐照度 $3\text{mW}/\text{cm}^2$ 、 $10\text{mW}/\text{cm}^2$ 、 $15\text{mW}/\text{cm}^2$ 、 $30\text{mW}/\text{cm}^2$ 、 $45\text{mW}/\text{cm}^2$ 、 $60\text{mW}/\text{cm}^2$ 和 $100\text{mW}/\text{cm}^2$ 的连续波UVA光活化光的角膜瓣的模型值和实验数据的相关性。图5D说明数据图,其示出用浓度0.1%的核黄素治疗并暴露于空气或全氧浓度以及 $5.4\text{J}/\text{cm}^2$ 剂量的辐照度 $3\text{mW}/\text{cm}^2$ 、 $10\text{mW}/\text{cm}^2$ 、 $15\text{mW}/\text{cm}^2$ 、 $30\text{mW}/\text{cm}^2$ 、 $45\text{mW}/\text{cm}^2$ 、 $60\text{mW}/\text{cm}^2$ 和 $100\text{mW}/\text{cm}^2$ 的连续波UVA光活化光的角膜瓣(采自约 $0\mu\text{m}$ -约 $200\mu\text{m}$ 深)的模型值和实验数据的相关性。

[0091] 对于角膜基质分界相关实验,针对被治疗的角膜评价角膜基质分界线。角膜基质分界线表示交联的前角膜基质和未治疗的后角膜基质之间的过渡区。这些实验的方法的方面由Theo Seiler和Farhad Hafezi.“Corneal Cross-Linking-Induced Stromal Demarcation Line.”*Cornea*,Oct.2006;25:1057-59进一步描述,其内容整体援引加入本文。图6A说明数据图,其示出图6B中描述的方案的角膜基质分界线深度的模型值和实验数据的相关性。

[0092] 上文描述的4种评价表明基于上文指出的光化学动力学反应的模型产生的实验数据和计算之间的强烈相关性。所述模型在预测根据参数的各种组合施用的核黄素交联治疗的结果中非常有效和准确。因此,使用这样的模型、系统和方法可以更有效和可预测地在整个角膜达到期望的交联活性谱。所述模型允许系统和方法鉴定交联治疗的参数的更优化组合。因此,所述模型可以用来确定如上文所述的交联治疗系统的不同方面的设置。

[0093] 如图2B所示,反应系统的方面可以受到不同参数影响。例如,将光活化光递送至的系统的辐照度影响系统中可获得的为随后反应产生 $\text{Rf}_3^*$ 的光子。此外,将更多的氧递送入系统驱动基于氧的反应。同时,脉冲光活化光通过允许氧扩散的额外时间影响还原的核黄素返回基态核黄素的能力。当然,可以改变其他参数以控制反应系统。

[0094] 如图7A-C所示,基于光化学动力学反应(r1)-(r26)的模型可以产生使用不同方案的治疗的交联谱。特别地,每个方案确定光活化UVA光的剂量、UVA光活化光的辐照度、治疗时间和递送至角膜表面的氧浓度。已用包括0.1%浓度核黄素的制剂治疗角膜。图7A说明根据不同辐照度和不同治疗时间在正常(环境)氧下递送剂量 $7.2\text{J}/\text{cm}^2$ 的UVA光的治疗的交联谱。图7B说明在正常或100%氧浓度下采用不同辐照度的连续或调制(脉冲)UVA光以及不同治疗时间的治疗的交联谱。图7C说明在角膜表面用不同氧条件(正常、100%或0.01x)递送

辐照度3mW的UVA光30分钟的治疗的交联谱。

[0095] 图7A-C中的交联谱提供交联浓度作为角膜深度的函数。一般来说,如每个交联谱所示的角膜中交联的三维分布取决于不同治疗参数的组合。可以将采用不同治疗参数集合的方案作为输入提供给模型,并且模型可以输出角膜中所得的交联的三维分布。因此,所述模型可以用来选择治疗参数以达到角膜中期望的交联分布。

[0096] 如上文所述,角膜基质分界线表示交联的前角膜基质和未治疗的后角膜基质之间的过渡区。还如图8A-C所示,可以评价模型产生的交联谱以确定在约 $5\text{mol}/\text{m}^3$ 的交联浓度分界线可能出现的深度。这里,分界线可以理解为对交联的分布以及活性氧对角膜组织的影响做出反应发生愈合反应的阈值。已用包括0.1%浓度核黄素的制剂治疗角膜。图8A说明根据 $3\text{mW}/\text{cm}^2$ 的辐照度和30分钟的治疗时间在正常氧下递送剂量 $5.4\text{J}/\text{cm}^2$ 的光活化UVA光的治疗的交联谱。图8A显示在所得的交联谱中约 $5\text{mol}/\text{m}^3$ 的交联浓度(分界线)发生在约 $290\mu\text{m}$ 的深度。图8B说明在正常氧下根据不同辐照度和不同治疗时间递送不同剂量的光活化UVA光的治疗的交联谱。图8C说明在正常或100%氧浓度下根据不同辐照度和不同治疗时间递送不同剂量的光活化UVA光的治疗的交联谱。

[0097] 图8B-C显示分界线的深度随着不同治疗参数集合产生的不同交联谱变化。不同交联谱显示的分界线深度可以被用来选择治疗参数。例如,可以选择治疗参数以确保交联不发生在可能对内皮造成不期望的损伤的深度。这个分析允许治疗系统适应不同的角膜厚度,特别是薄的角膜。

[0098] 相应地,图9A-B说明分界深度(约 $5\text{mol}/\text{m}^3$ 的交联浓度)作为UVA光活化光剂量的函数的图。分界深度的确定是基于使用不同方案的治疗的模型产生的交联谱。已用包括0.1%浓度核黄素的制剂治疗角膜。图9A说明在正常氧下根据不同辐照度递送连续或脉冲UVA光活化光的治疗的图。图9B说明在更高浓度的氧下根据不同辐照度递送连续或脉冲UVA光活化光的治疗的图。

[0099] 图10说明采用如模型产生的不同方案的治疗的交联谱。图10还示出在 $10\text{mol}/\text{m}^3$ 的交联浓度下对应于生物力学刚度阈值的分界线。基于方案的不同治疗参数,分界线在不同深度(生物力学硬度)与交联谱相交。图11说明对根据用于图10的方案实验治疗的角膜在3、6和12个月相对于基线的最大角膜曲率计( $K_{\text{max}}$ )(屈光度)的测量。

[0100] 图12A-B说明图11的实验数据和通过模型对图10产生的交联谱之间的相关性。对于图10中每个方案确定的生物力学刚度深度,图12A对应于各自的方案对6和12个月作图 $K_{\text{max}}$ 的实验变化。图12A还示出每个6和12个月的作图数据的二次拟合。二次拟合与根据薄壳理论置于盘上的力(沿z-轴)所致的剪切力(在x-y平面中)的二次性质一致。

[0101] 同时,对于图10中每个方案的交联谱的分界线以上的面积,图12B对应于各自的方案对6和12个月作图 $K_{\text{max}}$ 的实验变化。图12B还示出每个6和12个月的作图数据的线性拟合。

[0102] 图12A中两条曲线的二次拟合基本上相似。相似地,图12B中两条曲线的线性拟合基本上相似。图12A-B中显示的相关性表明对给定的治疗参数集合有随着时间可预测的生物力学/愈合反应。鉴于实验数据点、模型以及薄壳分析的验证,可以根据与近视矫正对应的圆盘的半径和深度可预测地确定屈光变化。一般来说,交联的分布影响屈光变化。通过准确确定交联的分布,所述模型可以用来确定这种屈光变化。

[0103] 图13说明采用基于上文鉴定的光化学动力学反应(r1)-(r26)的模型的实例系统

100。控制器120包括处理器122和计算机可读的存储介质124。存储介质124储存在将来自光源110的光活化光递送至用交联剂治疗的角膜的选定区域时确定交联量的程序指令。特别地,基于反应(r1)-(r26)的光化学动力学模型126可以包括第一组程序指令A,其用于确定包括活性氧(ROS)(包括过氧化物、超氧化物、羟基自由基和/或单线态氧的组合)的反应所致的交联,以及第二组程序指令B,其用于确定来自不包括氧的反应的交联。控制器120接收关于治疗参数和/或其他相关信息的输入。然后控制器120可以执行程序指令A和B以基于输入输出关于角膜选定区域的三维交联分布的信息。然后三维交联分布可以被用来确定怎样控制光源110、光学元件112、交联剂130、涂药器132、氧源140和/或氧递送装置142的方面以在角膜的选定区域中达到期望的治疗。(当然,图13中示出的系统100和这种方法可以被用于相同角膜的一个以上选定区域的治疗。)

[0104] 根据一执行,可以评价三维交联分布以计算对应于由于交联的愈合反应和活性氧在角膜选定区域中的影响的阈值深度。额外地或可选地,可以评价三维交联分布以计算对应于角膜选定区域中的生物力学组织反应的生物力学组织硬度阈值深度。角膜中愈合反应和/或生物力学组织硬度的深度的信息可以用来确定怎样控制光源110、光学元件112、交联剂130、涂药器132、氧源140和/或氧递送装置142的方面。在角膜的某些深度,某些愈合反应和/或生物力学组织硬度可能是期望或不期望的。

[0105] 如上文所述,根据本公开的一些方面,上文描述和说明的方法的一些或全部步骤可以在控制器(例如,控制器120)的控制下自动化或被引导。一般来说,控制器可以作为硬件和软件元件的组合实现。硬件方面可以包括可操作地偶联的硬件组件的组合,包括微处理器、逻辑电路、通信/网络端口、数字滤波器、内存或逻辑电路。控制器可以适于进行计算机可执行代码指定的操作,所述计算机可执行代码可以储存在计算机可读介质上。

[0106] 如上文所述,控制器可以是可编程的处理装置,如外部常规计算机或机载(on-board)现场可编程门阵列(FPGA)或数字信号处理器(DSP),其执行软件,或者储存指令。一般来说,本公开的实施方案采用的用于任何处理或评价的物理处理器和/或机器可以包括一个或多个网络或非网络一般目的计算机系统、微处理器、现场可编程门阵列(FPGA)、数字信号处理器(DSP)、微控制器等,根据本公开的实例实施方案的教导编程,如计算机和软件领域技术人员理解的。物理处理器和/或机器可以与图像捕获装置外部联网,或者可以集成至图像捕获装置内。如软件领域技术人员理解的,基于实例实施方案的教导,普通技术程序员可以容易地准备适当的软件。此外,如电子领域技术人员理解的,实例实施方案的装置和子系统可以通过准备专用集成电路或通过互相连接常规组件电路的适当网络实现。因此,实例实施方案不限于硬件电路和/或软件的任何特定组合。

[0107] 储存在任何一个计算机可读介质或计算机可读介质的组合上,本公开的实例实施方案可以包括控制实例实施方案的装置和子系统、驱动实例实施方案的装置和子系统、使得实例实施方案的装置和子系统能够与人类用户互动等的软件。这样的软件可能包括但不限于装置驱动程序、固件、操作系统、开发工具、应用软件等。这样的计算机可读介质可以进一步包括本公开的实施方案的计算机程序产物用于进行执行中进行的全部或部分(如果处理是分布的)处理。本公开的实例实施方案的计算机代码装置可以包括任何合适的可解释或可执行的代码机制,包括但不限于脚本、可解释的程序、动态链接库(DLL)、Java类和小程序、完整的可执行程序等。此外,本公开的实例实施方案的处理的部分可以为了更

好的性能、可靠性、成本等分布。

[0108] 计算机可读取介质的常见形式可以包括例如软盘、可折叠磁盘、硬盘、磁带、任何其他合适的磁性介质、CD-ROM、CDRW、DVD、任何其他合适的光学介质、穿孔卡片、纸带、光学标记表、任何其他合适的具有孔或其他光学可识别标记模式的物理介质、RAM、PROM、EPROM、FLASH-EPROM、任何其他合适的存储器片或盒、载波或者计算机可以读取的任何其他合适的介质。

[0109] 虽然已参考一个或多个实施方案描述本公开，本领域技术人员会认识到可以对其进行许多改变而不背离本公开的精神和范围。这些实施方案及其明显变化中的每个被考虑落在本发明的精神和范围内。还考虑根据本公开的方面的额外实施方案可以组合任何数量的来自本文所述任何实施方案的特征。



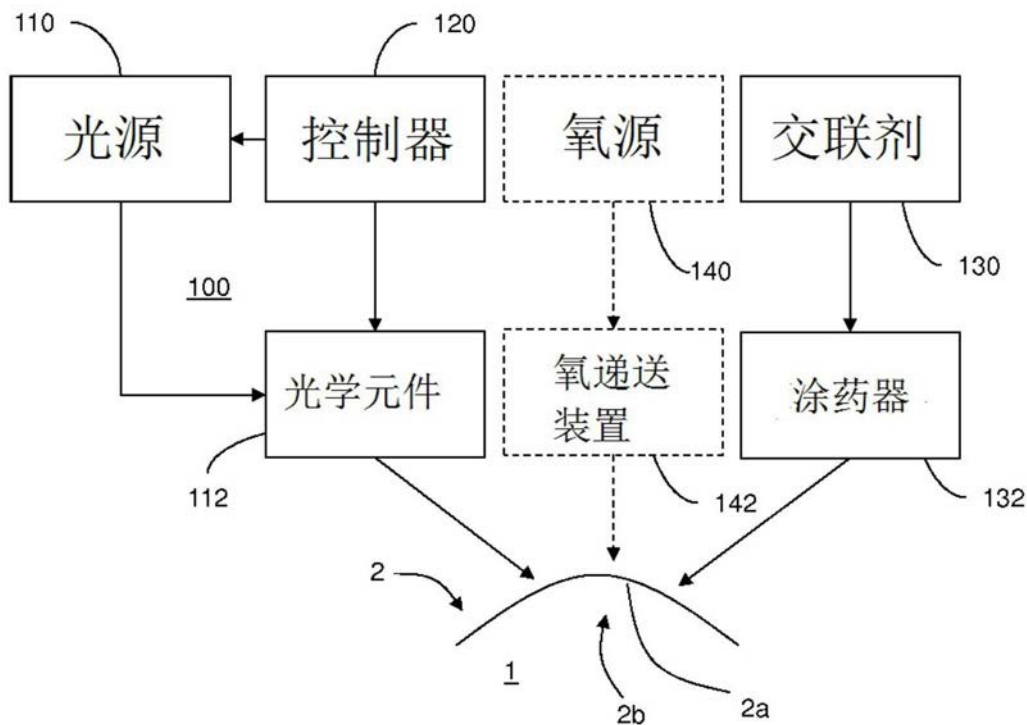


图1

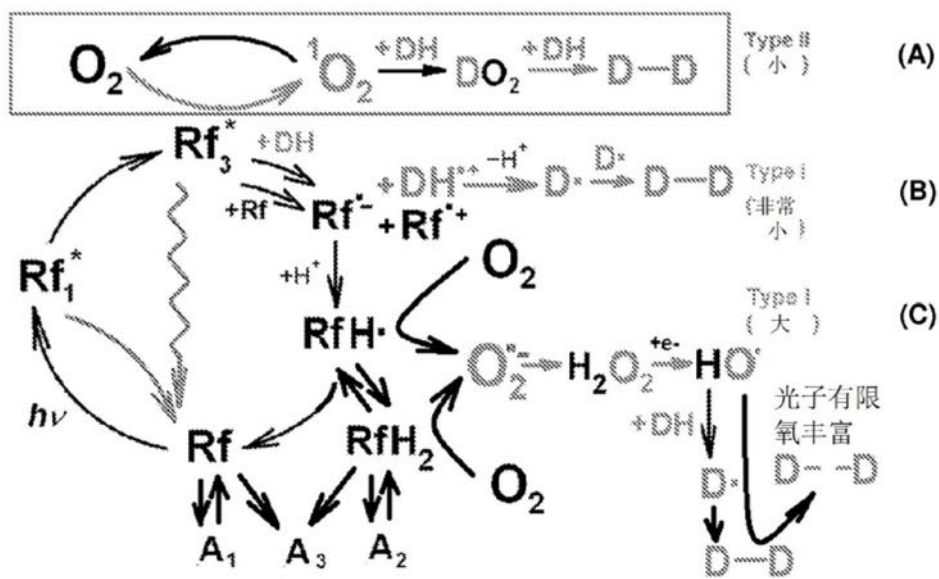


图2A





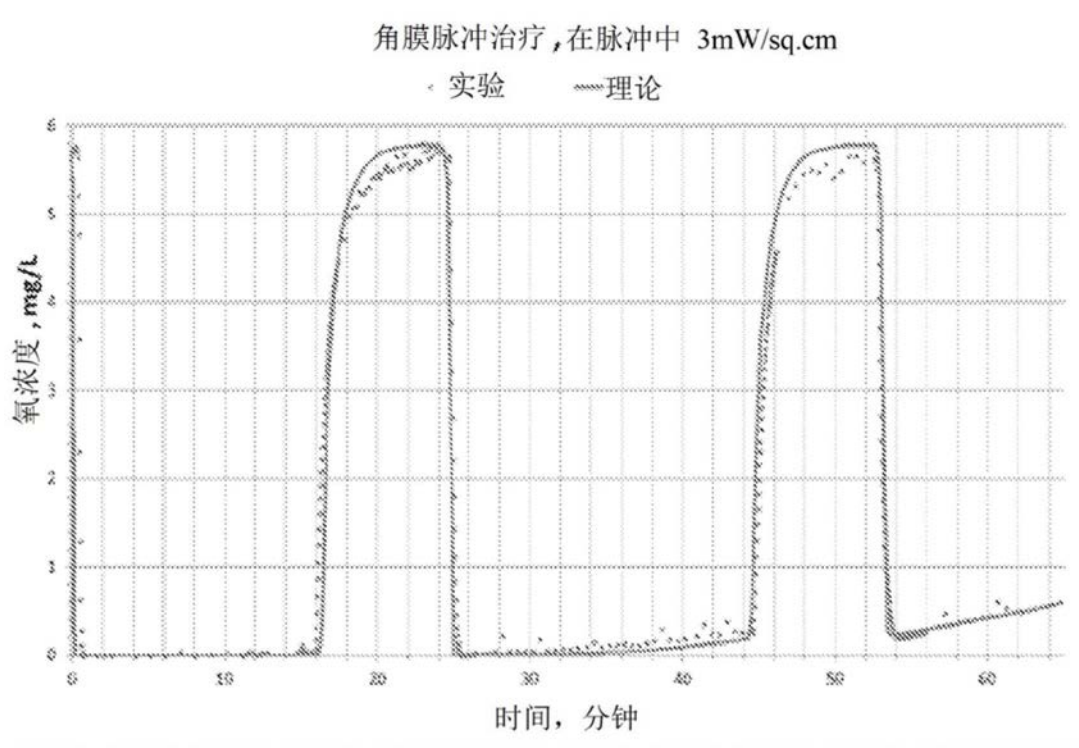


图3B

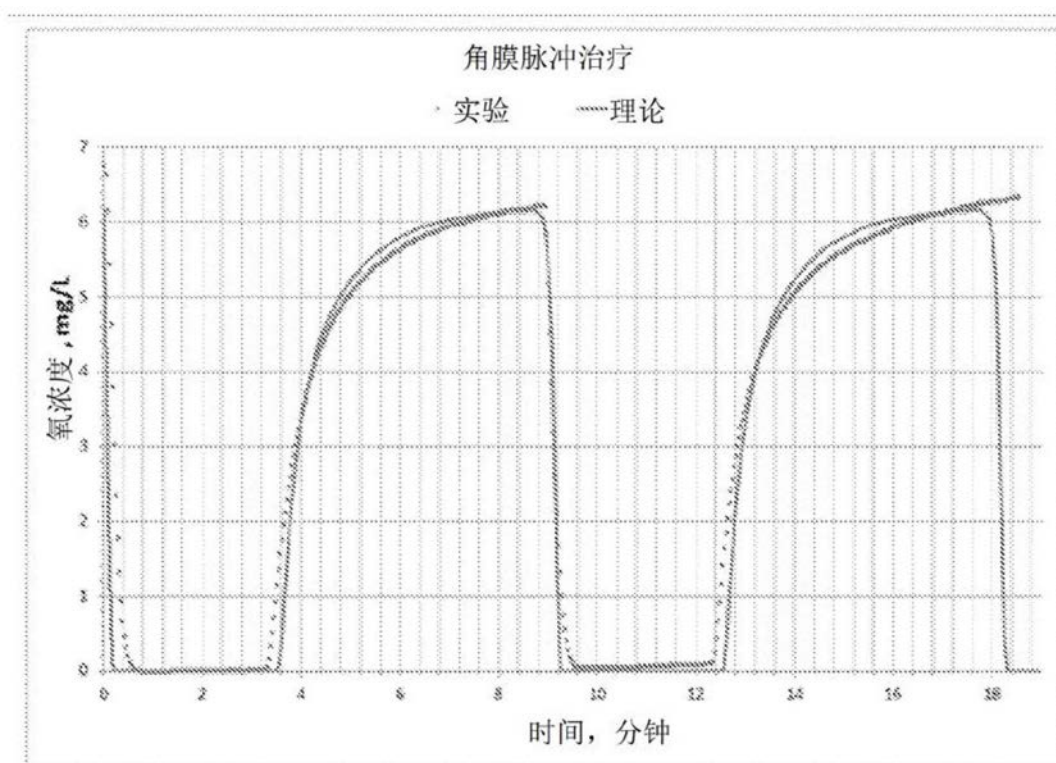


图3C

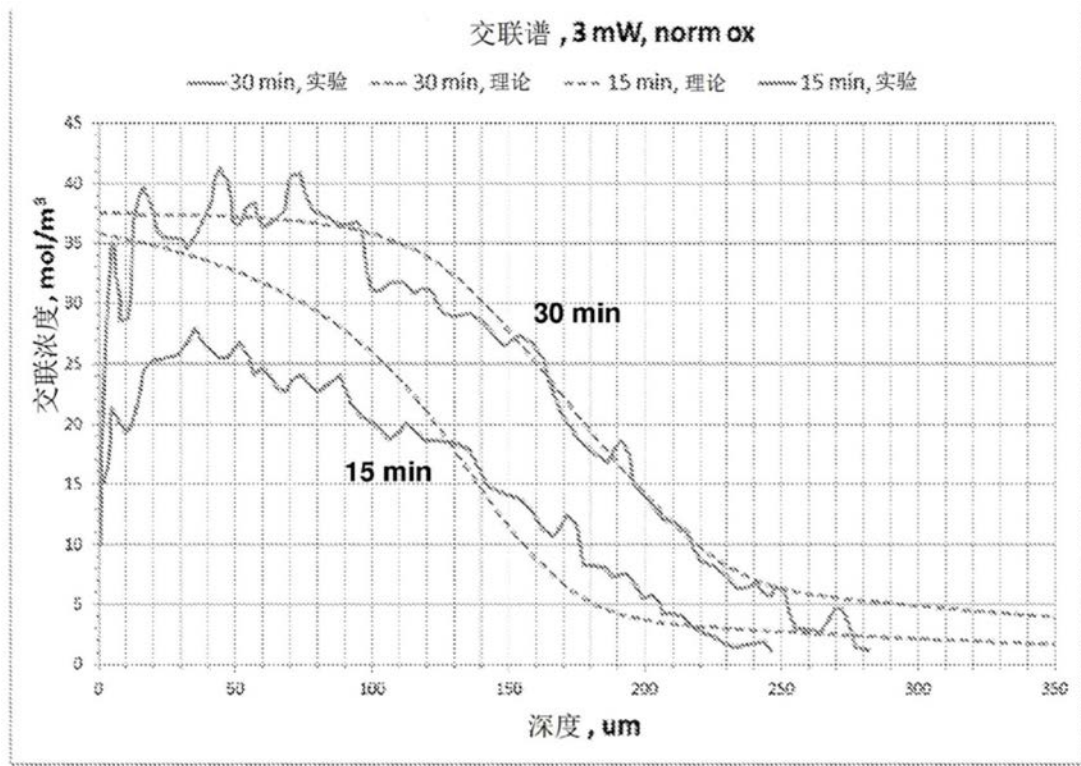


图4

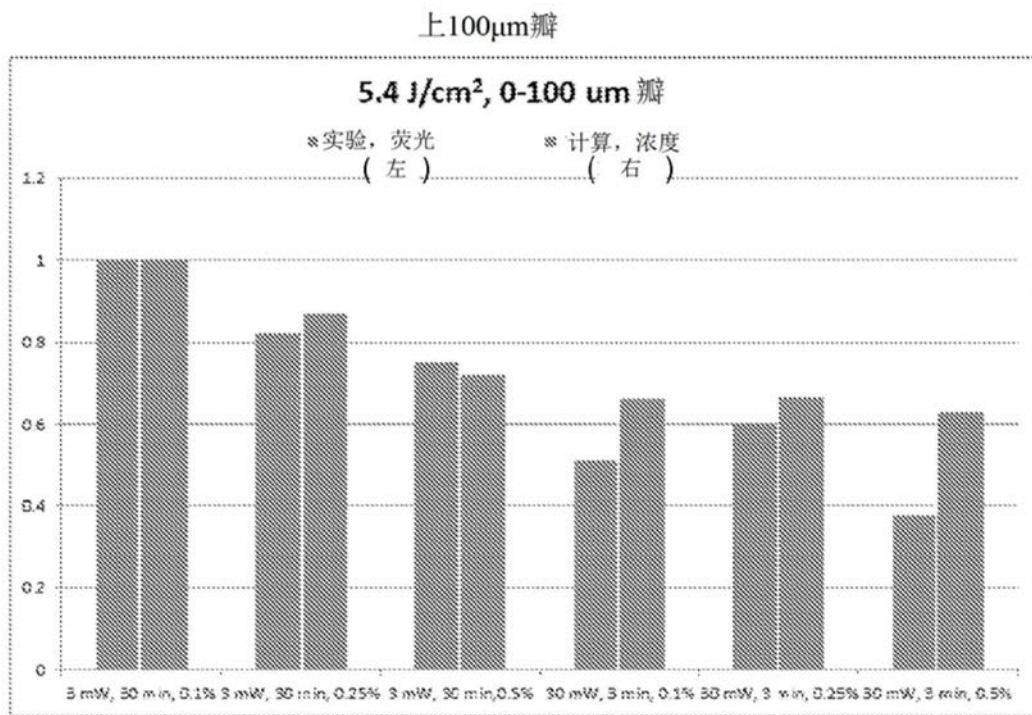


图5A

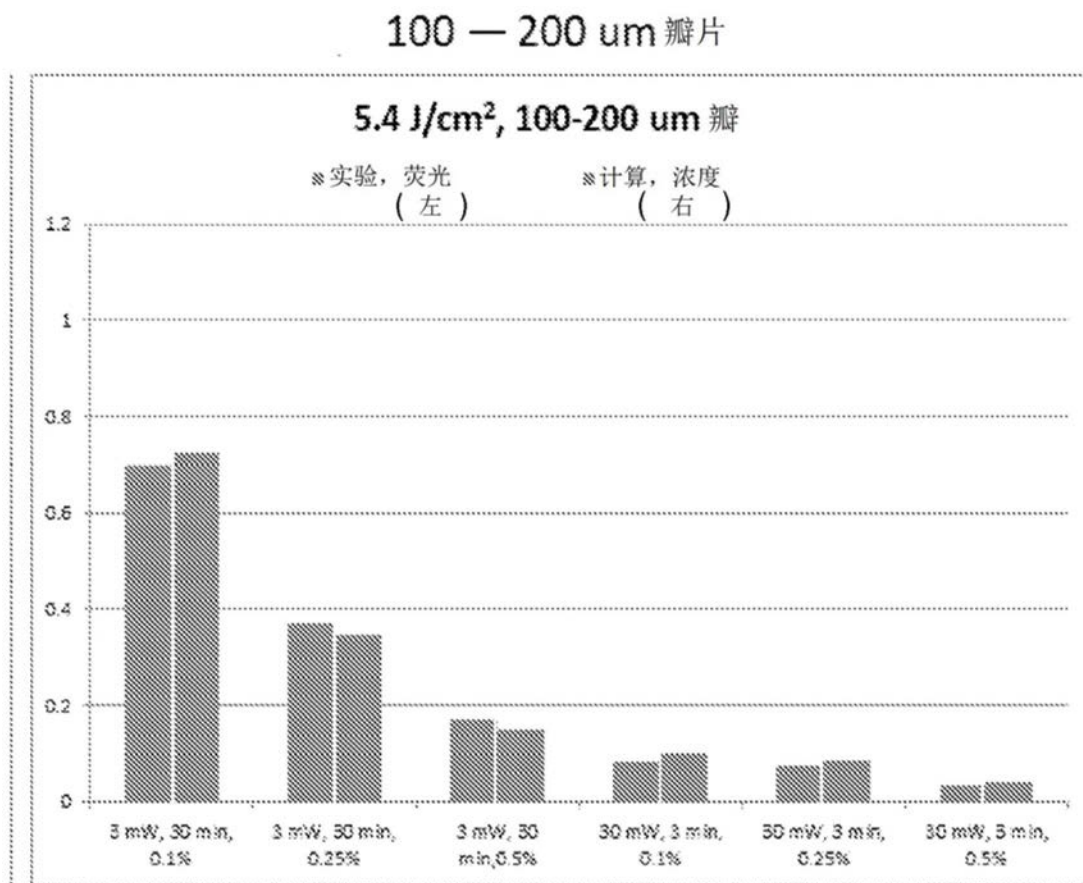


图5B



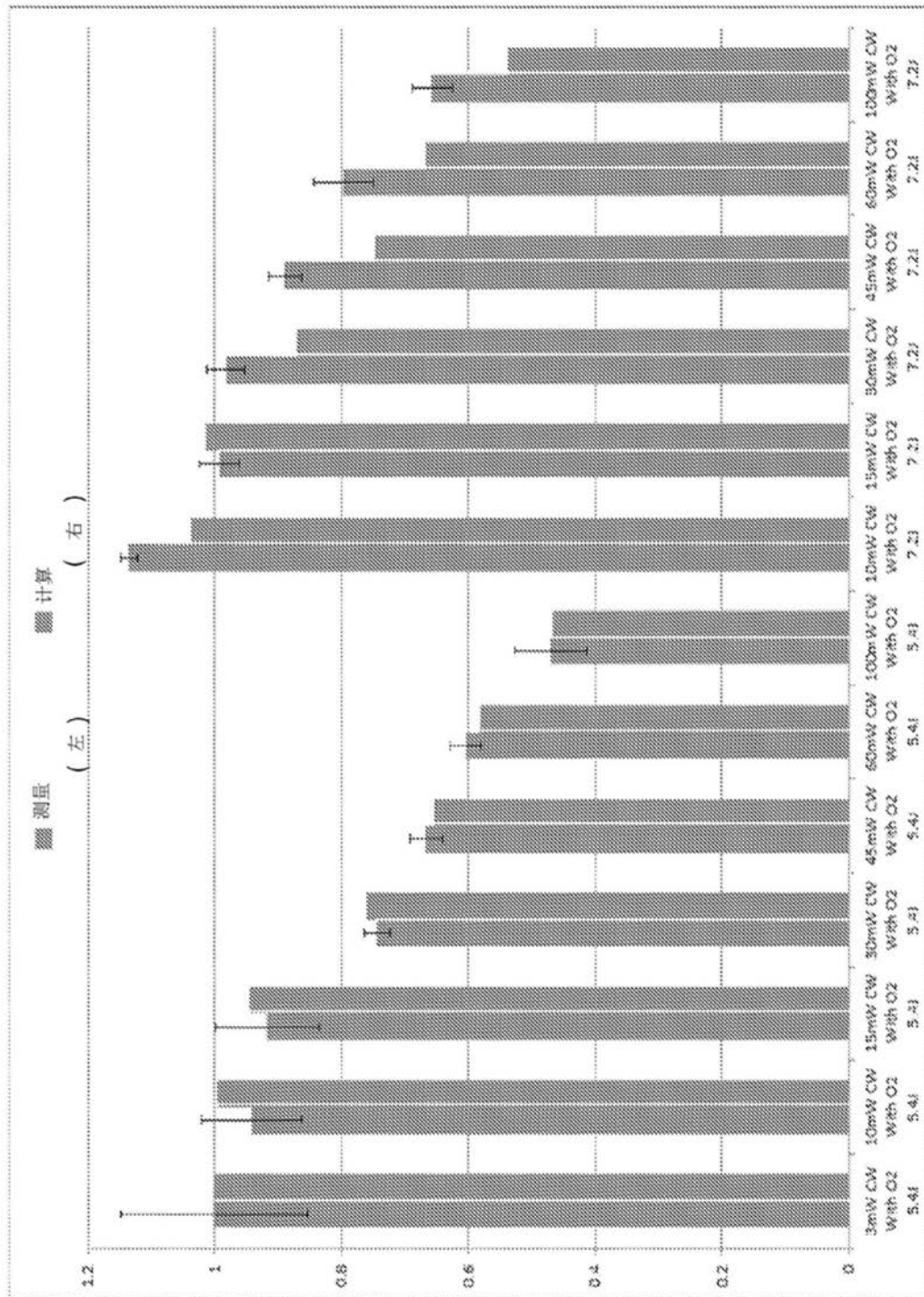


图5C

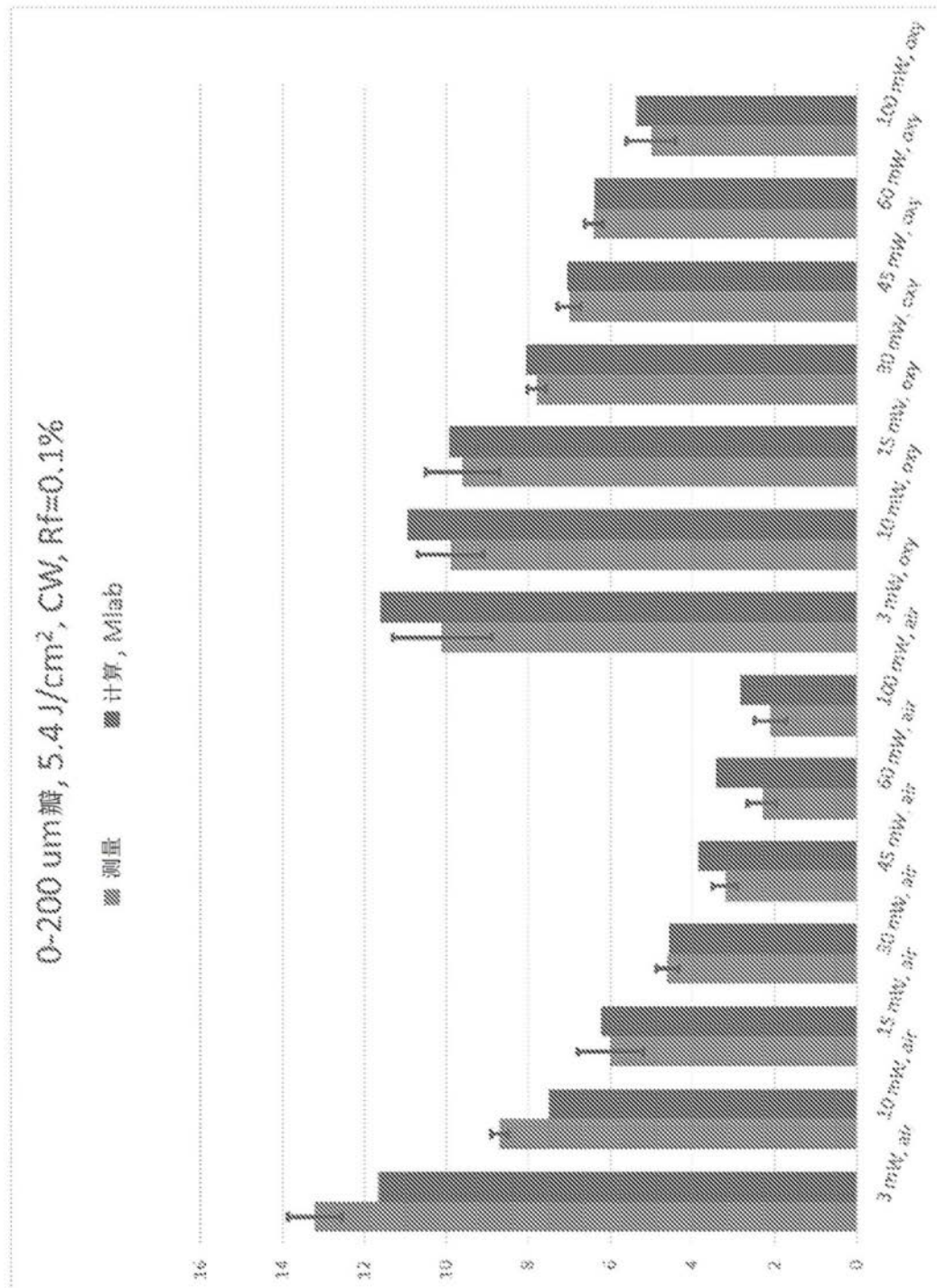


图5D

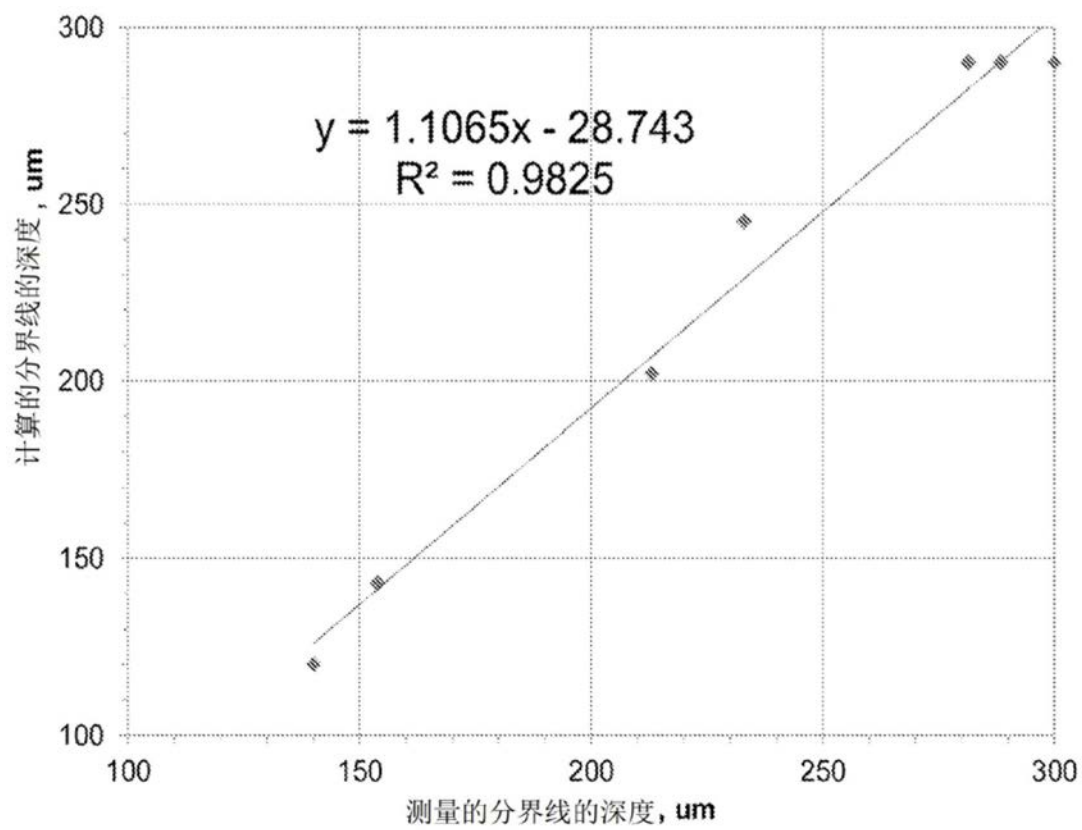


图6A



方案	文献来源	测量深度, $\mu\text{m}$	计算深度, $\mu\text{m}$
30 min precook (for calculations) 3 mW/cm <sup>2</sup> , 30 min treatment (Dresden, 5.4 J/cm <sup>2</sup> )	[1] [3] [4]	261.4±3.3 ~500 310.67 ± 31.04 $\mu\text{m}$ (range, 238-364 $\mu\text{m}$ ) centrally, 212.37 ± 24.5 $\mu\text{m}$ (range, 178-279 $\mu\text{m}$ ) nasally, and 218.04 ± 21.31 $\mu\text{m}$ (range, 181-261 $\mu\text{m}$ ) temporally.	290
15 min precook 30 mW/cm <sup>2</sup> , 3 min treatment (Accelerated, 5.4 J/cm <sup>2</sup> )	[7]	340.78 $\mu\text{m}$ ± 43.34 (82) (range 258.6 to 410 $\mu\text{m}$ )	120
15 min precook 30 mW/cm <sup>2</sup> , 4 min treatment (7.2 J/cm <sup>2</sup> )	[4]	140.4 ± 32.1	143
10 min precook 15 mW/cm <sup>2</sup> (average), 8 min treatment (7.2 J/cm <sup>2</sup> ) 1 sec on and 1 sec off	[4]	153.35 ± 23.11	202
10 min precook 10 mW/cm <sup>2</sup> (average), 12 min treatment (7.2 J/cm <sup>2</sup> ) 2 sec on and 1 sec off	[4]	213 ± 17	245
15 min precook 12 mW/cm <sup>2</sup> (average), 10 min treatment (7.2 J/cm <sup>2</sup> )	[5,6]	233 ± 92	223
20 min precook 30 mW/cm <sup>2</sup> (average), 4 min treatment (7.2 J/cm <sup>2</sup> )	[5,6]	150-200	143
10 minutes with 9 mW/cm <sup>2</sup> of UVA (5.4 J/cm <sup>2</sup> )	[7]	140-180	200
		288.46 ± 42.37 $\mu\text{m}$ (range 238.5 to 353.5 $\mu\text{m}$ )	

1. Yam JC, et al., Corneal collagen cross-linking demarcation line depth assessed by Visante OCT after CXL for keratoconus and corneal ectasia. *J Refract Surg.* (Jul. 2012), 28(7):475-81.
2. Kymionis GD, et al., Corneal stroma demarcation line after standard and high-intensity collagen crosslinking determined with anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg.* (May 2014), 40(5):736-40.
3. Theo Seiler, MD, PhD and Farhad Hafezi, MD., Corneal Cross-Linking—Induced Stromal Demarcation Line. *Cornea* (2006), 25:1057–1059.
4. Luigi Fontana and Antonello Moramarco. Esperienze personali con CXL accelerato, UOC Oculistica ASMN-IRCCS Reggio Emilia. Roma, 20 Sept. 2014.
5. C. Mazzotta. *In Vivo Corneal Micro-Structural Analysis in Accelerated Corneal Collagen X-Linking*. UOC Oculistica ASMN-IRCCS Reggio Emilia. Roma, 20 Sept. 2014.
6. Cosimo Mazzotta, et al., Qualitative Investigation of Corneal Changes after Accelerated Corneal Collagen Cross-linking (A-CXL) by *In vivo* Confocal Microscopy and Corneal OCT. *J Clin Exp Ophthalmol* (2013), 4:6.
7. George D Kymionis, et al., Evaluation of the corneal collagen cross-linking demarcation line profile using anterior segment optical coherence tomography. *Cornea* (2013), 32: 907-10.

图6B

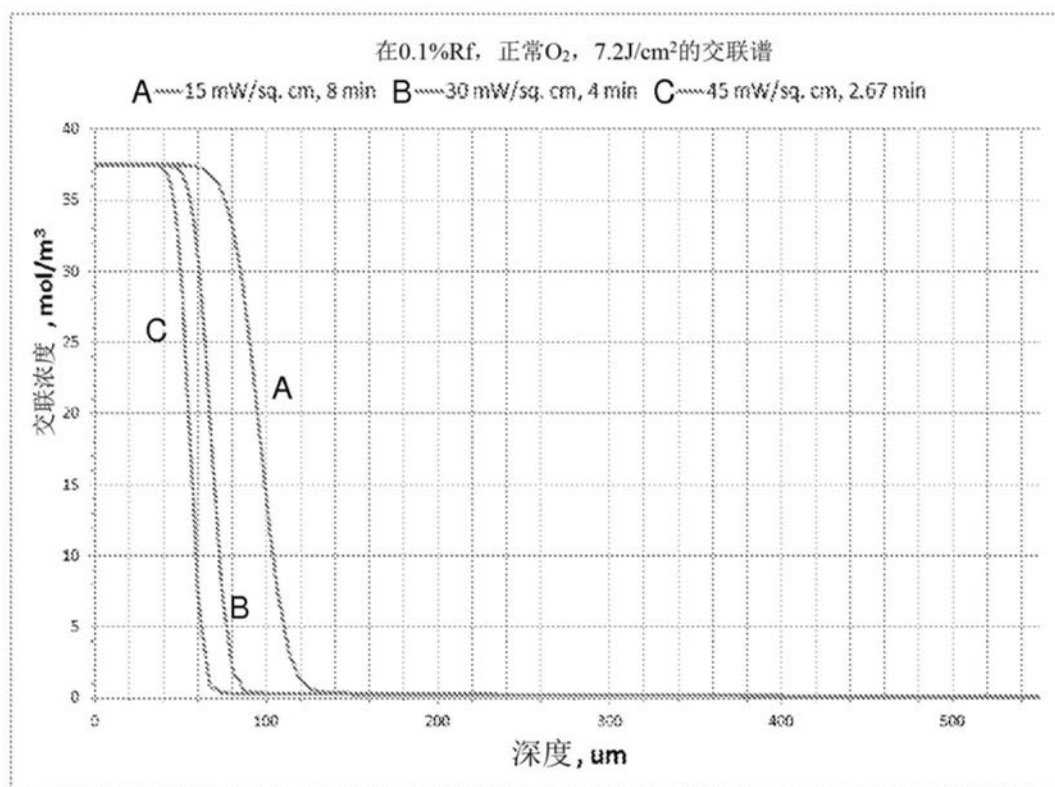


图7A

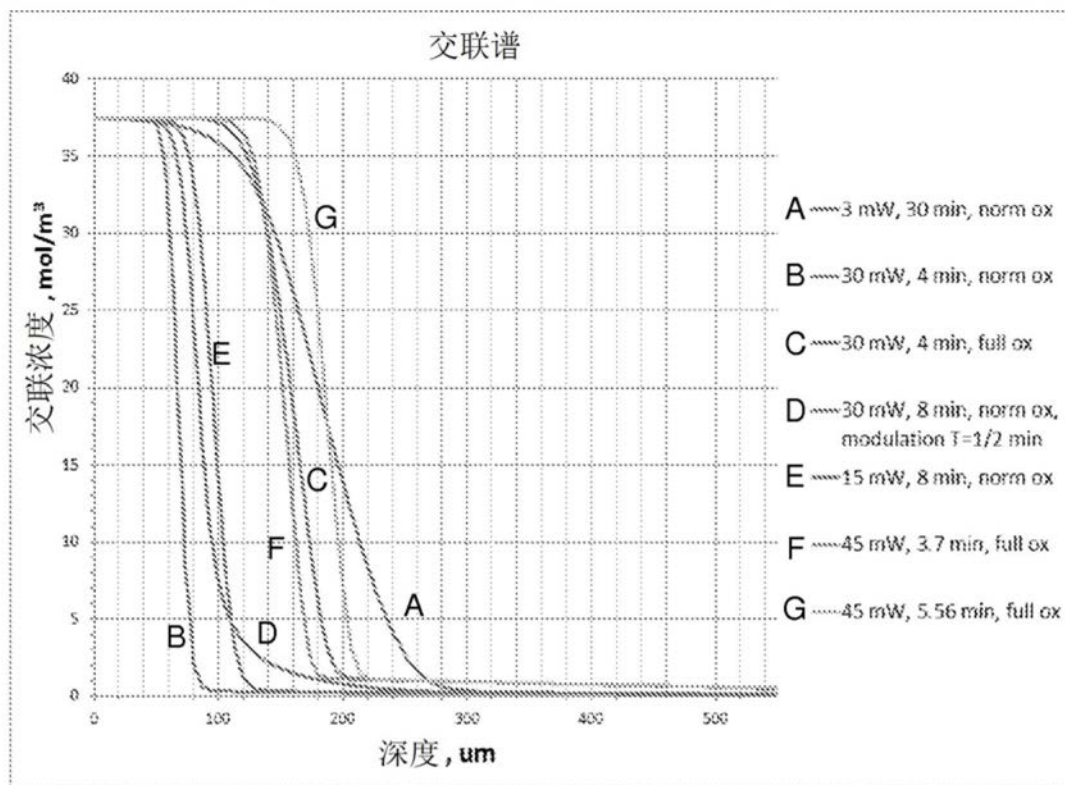


图7B



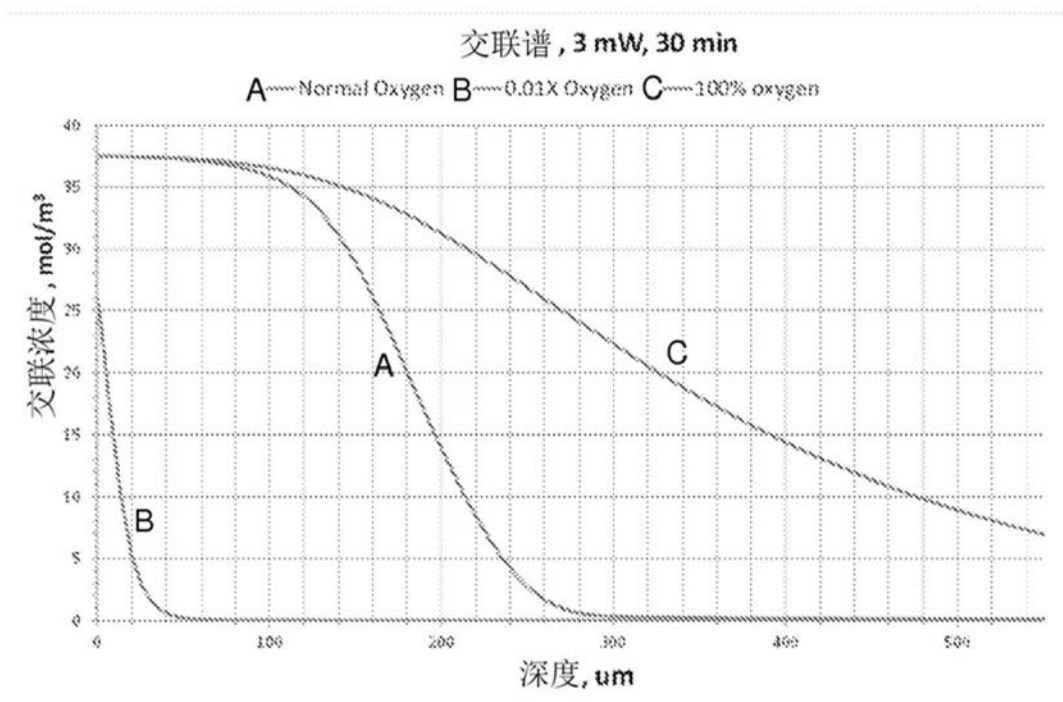


图7C

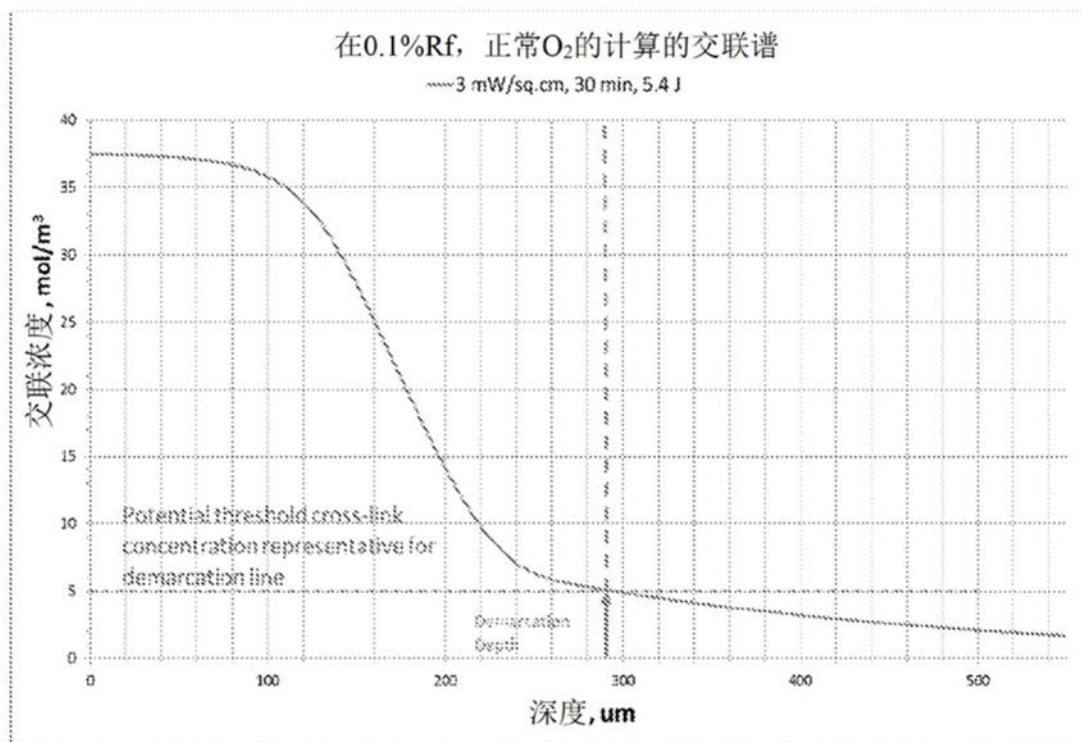


图8A

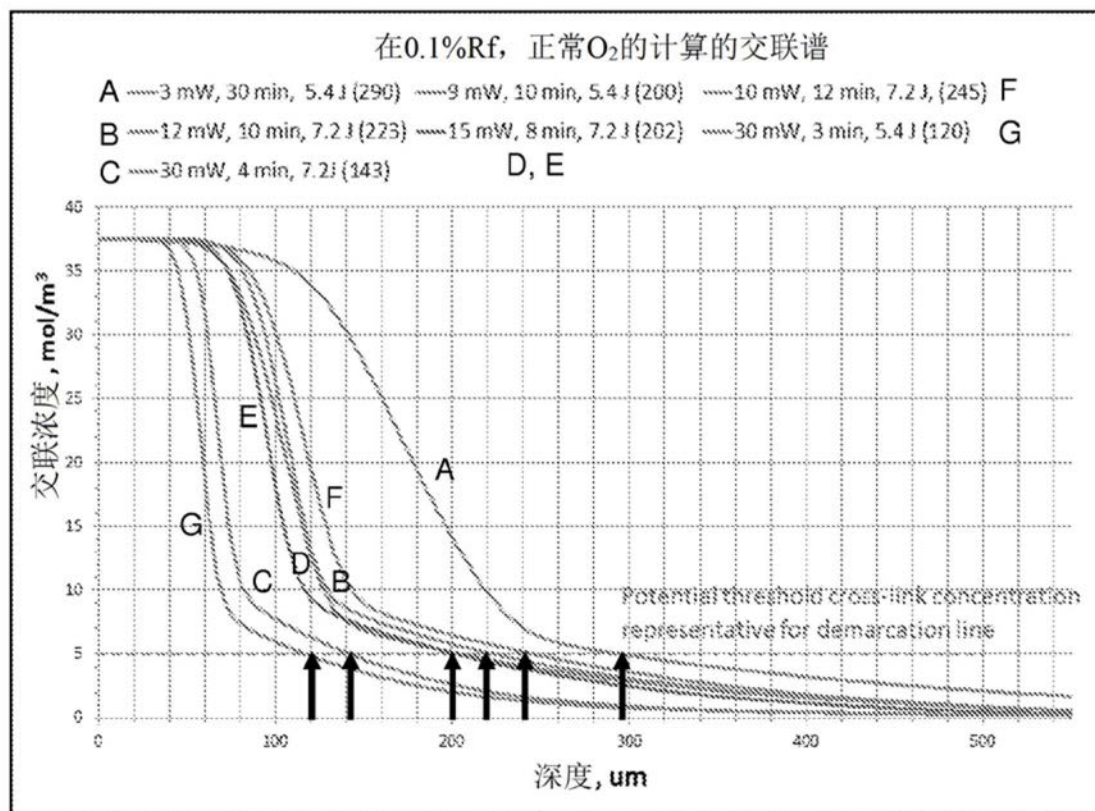


图8B

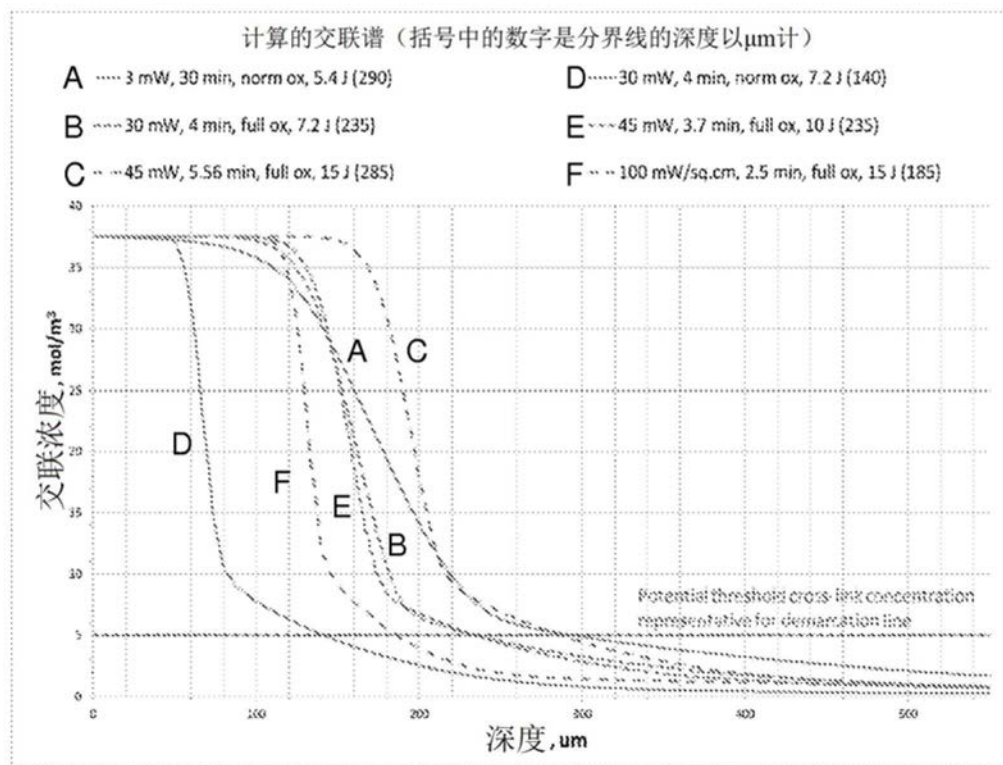


图8C

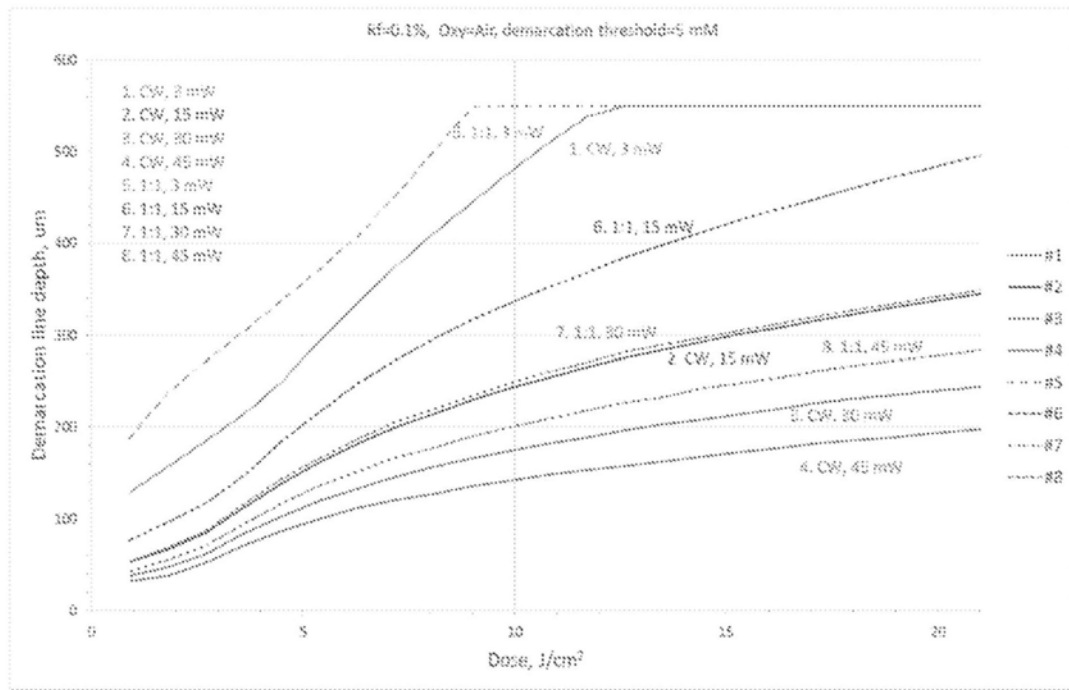


图9A

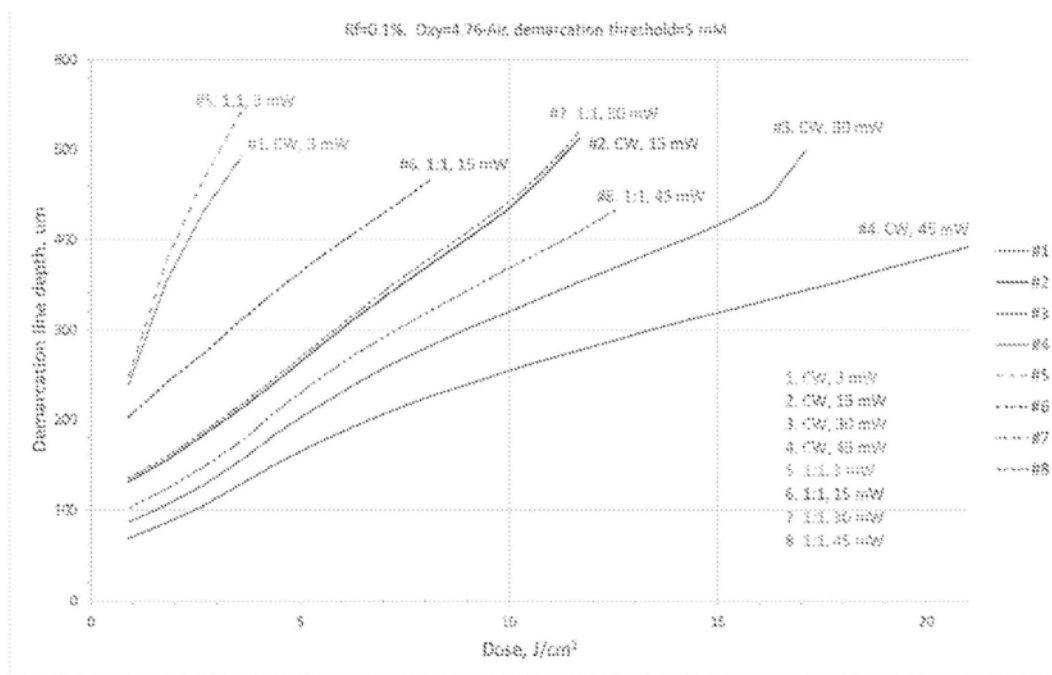


图9B

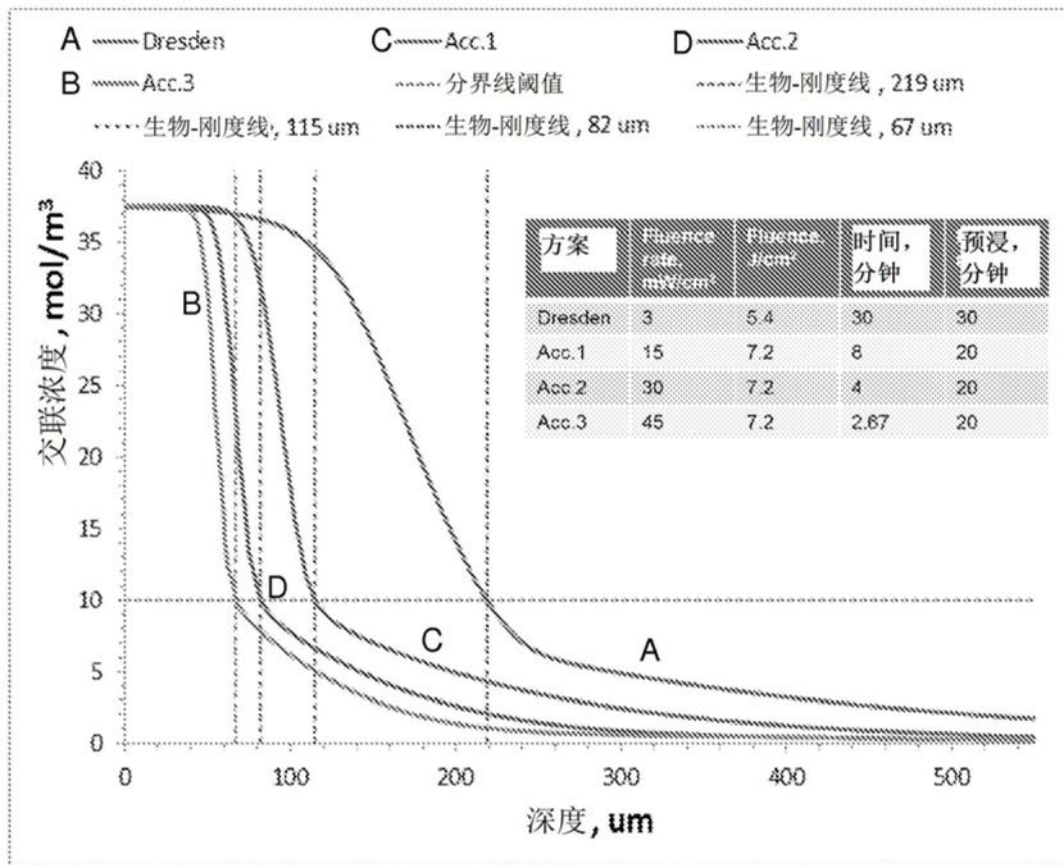


图10



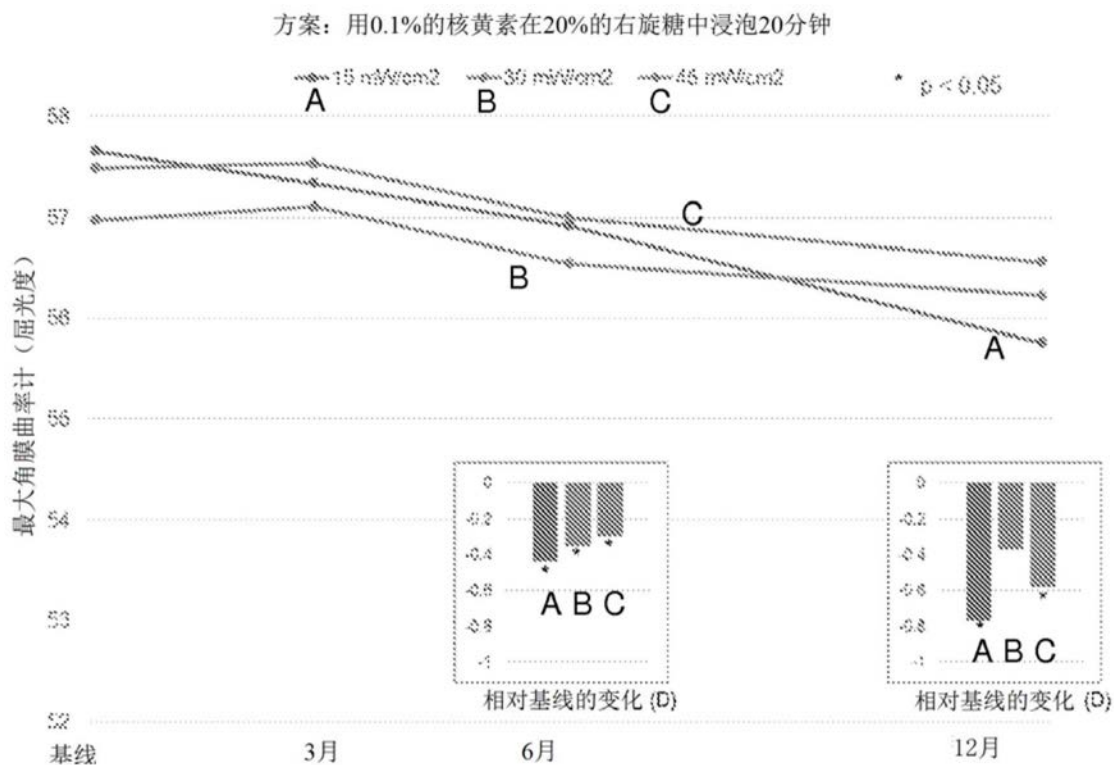


图11

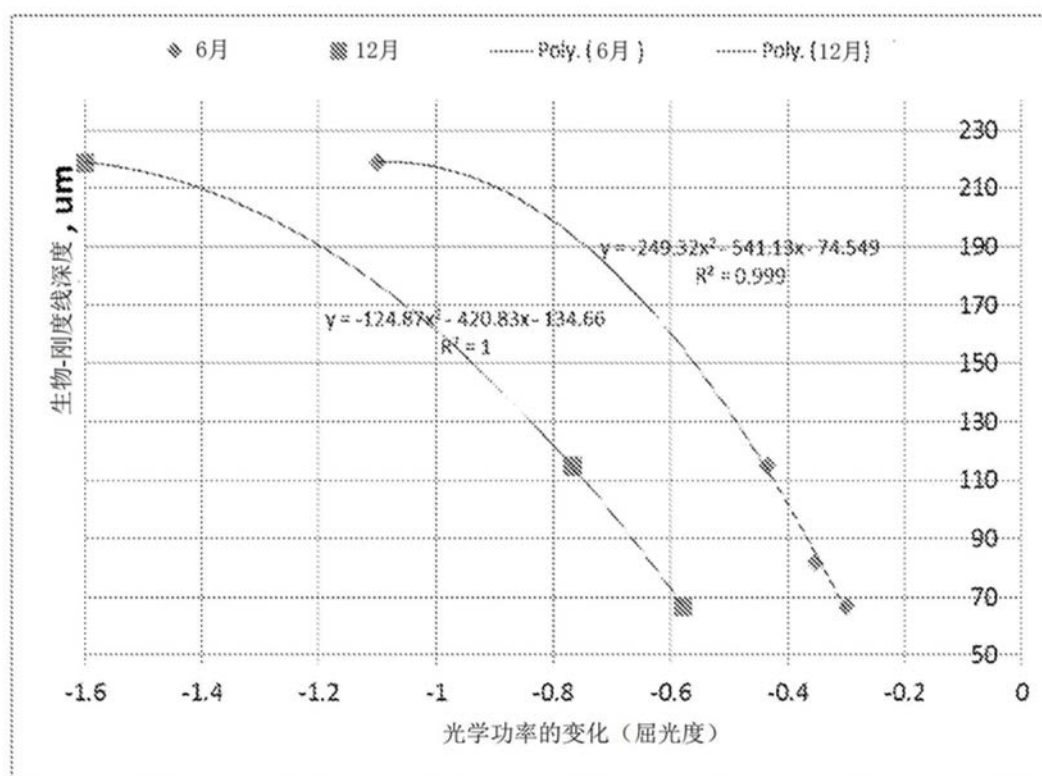


图12A



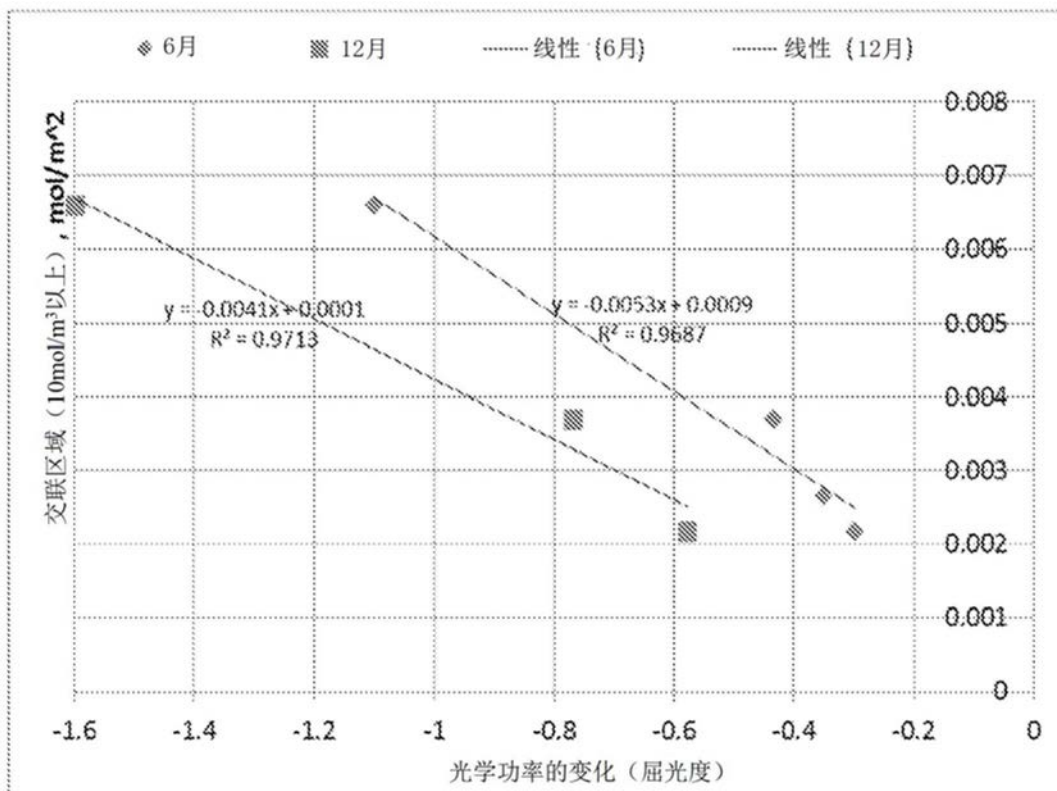


图12B

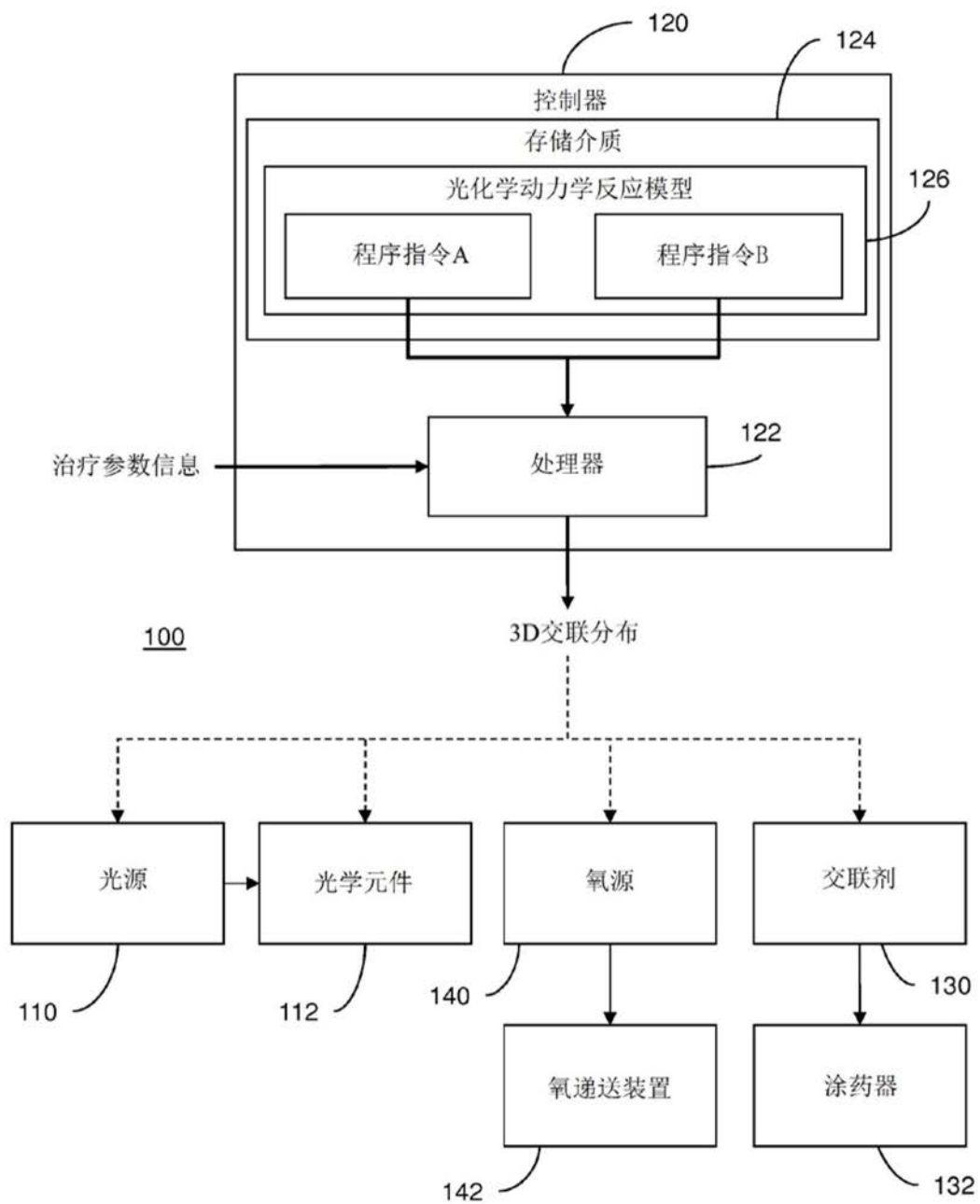


图13