

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61F 9/008 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03817134.1

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100408005C

[22] 申请日 2003.7.17 [21] 申请号 03817134.1

[30] 优先权

[32] 2002.7.18 [33] FR [31] 02/09132

[86] 国际申请 PCT/FR2003/002259 2003.7.17

[87] 国际公布 WO2004/009005 法 2004.1.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.18

[73] 专利权人 里尔科学技术大学

地址 法国阿斯克新城

[72] 发明人 雅乌阿德·詹姆里

伊格尔·拉兹多布列夫

安德列·库尔科夫

[56] 参考文献

WO0245633A 2002.6.13

WO9840006A 1998.9.17

US5226903A 1993.7.13

WO0183030A 2001.11.8

US6162242A 2000.12.19

审查员 周东莉

[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

代理人 郭思宇

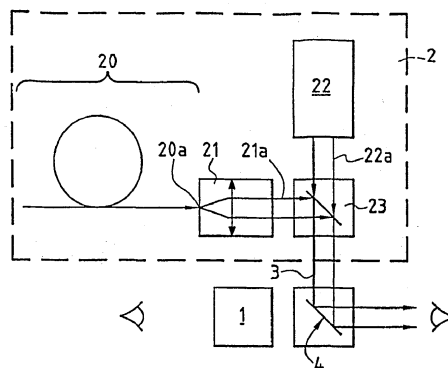
权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 2 页

[54] 发明名称

用于治疗与年龄相关的黄斑病 (ARM) 的设备

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗与年龄相关的黄斑病的设备，包括一个光源 (20)，其操作可使治疗光 (20a) 发射，发射的波长范围在  $1.2 \mu\text{m}$  与  $1.3 \mu\text{m}$  之间，最好等于  $1.26 \mu\text{m}$  与  $1.27 \mu\text{m}$ 。激光源 (20) 最好包括一个拉曼 (Raman) 激光器。



1. 一种用于治疗与年龄相关的黄斑变性的设备，该设备包含一个治疗光源，其在操作中可使治疗光束按动态光照疗法情形所使用的治疗光源类似的方式发射，该设备特征在于，所述治疗光源设计为发射呈现在  $1.26\mu\text{m}$  到  $1.27\mu\text{m}$  范围的发射波长的治疗光束(20a)，从而直接并以足够的量产生细胞内纯态氧。

2. 根据权利要求 1 的设备，其特征在于，治疗光束(20a)的功率在  $1\text{mW}$  到  $1\text{W}$  的范围。

3. 根据权利要求 2 的设备，其特征在于，治疗光束(20a)的功率在  $10\text{mW}$  到  $1\text{W}$  的范围。

4. 根据前述任一权利要求的设备，其特征在于，治疗光源是激光源。

5. 根据权利要求 4 的设备，其特征在于，激光源包含一光纤拉曼激光器(20)。

6. 根据权利要求 5 的设备，其特征在于，光纤拉曼激光器包括一泵浦激光二极管(201)，镱掺杂光纤激光器(202)，及拉曼转换器(204)，用于变换来自镱掺杂光纤激光器(202)的光束的波长。

## 用于治疗与年龄相关 的黄斑病(ARM)的设备

### 技术领域

本发明涉及眼科学中借助于光束，并特别是借助于“非热”激光器，用于治疗与年龄相关的斑点变性(ARMD)的一种设备，并特别是渗出型的 ARMD。

与年龄相关的的斑点变性(ARMD)对视觉构成严重的威胁，且由于寿命的延长与各种环境因素及每天暴露于光线，这些因素又与遗传倾向性结合，ARMD 病患的频率正趋向增加。

ARMD 的结果是斑点视觉细胞的逐渐丧失。这是工业化国家中五十岁以上年龄的人不良视觉的主要原因，但其只影响黄斑。因而其不能导致完全失明。

主要有两种形式的 ARMD:

干的或萎缩性 ARMD，其特征为通过视网膜上皮的萎缩在视网膜下形成小斑点或“玻璃疣”。对于这种类型的 ARMD，特别是借助于激光器，没有治疗方法。

湿的或渗出性的 ARMD，特征为存在异常血管或血管再生。这些血管是脆弱的，能够流血，渗漏，发展，并逐渐破坏黄斑。一般，为了能够看到它们，必须进行可使其精确显示的血管造影。使用荧光素的血管造影揭示了流体的渗漏和视网膜再生，而使用靛青绿的血管造影揭示了脉络膜和隐藏的血管。血管造影是向静脉注射染料，以便更好地观察视网膜和脉络膜血管，并在经过各时间长度之后对静脉拍照。

只有眼科医生才能看见这种疾病的第一症状，而他们是通过检查眼睛的后部被检测到的，且还能够通过进行使用荧光素或靛青绿的血管造影检测。只有疾病已达到晚期，患者才能感觉到症状。其没有痛

苦。

最普通的症状是视觉精度的丧失：起初的形式是当阅读时需要增加亮度。能够看见的细节减少且表面某些特征消失，或当阅读时段落中某些字或词看不见。另一种症状是在警告并促使人们尽快就医：这就是直线显得变形。

在更晚期，中心视觉高度退化(在视野的中心有一黑色斑点)：面部不能被识别，且不能阅读和写字。保持周边视觉并允许患者移动并仍能自理。

对患有 ARMD 的患者有各种治疗方法。治疗的适应症不能更为详细地描述，因为当前正在评估各种治疗方法。此外，这些治疗方法都不能治愈 ARMD，只能停止退化或延缓疾病的进程。

有热型治疗方法，其中寻求并使用加热效应，并还有其他治疗方法。

两种热型治疗方法是通过透过瞳孔的激光治疗和热治疗进行光凝固。

#### 通过激光治疗的光凝固法

这是在临床形成新血管时展示有效的第一种治疗；在凹坑外侧或旁边有可见的血管再生。

这种治疗难以进行。治疗的目的是要是在其附近通过释放高温烧掉新的血管。更精确地说，相干的激光束与可吸收光的视网膜的背部(色素上皮)反应。这一反应引起上皮背部温度升高，因而又以有害的方式导致对光电探测器肯定的损害。

#### 穿过瞳孔的热治疗(TTT)

穿过瞳孔的热治疗，如同在激光凝固疗法那样，是使用激光加热治疗区的疗法。然而，在这一疗法中，激光束用来把温度提高到比使用传统的激光凝固疗法更小程度。这是为了避免上述由于使用发出高温的激光所致的伤害。然而，为了在较小加热强度下获得治疗效果，必须施加激光器较长的持续时间(几十秒针)。这疗法在国际专利申请 WO 02/45633 中有述。具体来说，这一疗法推荐的照射持续时间在 30

秒到 40 秒的范围。遗憾的是，任何激光疗法是精确的疗法，这要求治疗区在治疗持续时间要保持固定。保持患者眼睛固定达几十秒是不可能的，除非治疗是在麻醉下进行。

还有通过传统药物和动态光线疗法构成的两个非热型疗法。

### 药物治疗

当前，通过药物的任何疗法没有成功的。研究的最多的疗法是依靠提供少量元素和维生素的那些疗法：维生素 A 和 E，硒，锌，...。其想法是引起视网膜在较好的代谢条件下工作，这样限制与老龄相关的积累废物的危险。

### 动态光线疗法(DPT)

动态光线疗法是最近的一种方法，与用于激光凝固的激光相反，其将光敏药物与“非热”激光(不会燃烧视网膜)相结合。

例如以商标 Visudyne®销售的光敏药物静脉注射到患者的体内。这种药物快速到达视网膜异常血管，在此其开始固定到那些新血管的内壁。此后，例如以波长 689 纳米(nm)的激光照射待治疗的斑点部分，达 90 秒持续时间。激光束的作用是激活光敏药物，这导致在新血管内发生一系列化学反应，引起视网膜中异常的血管变为闭塞，并之后消失。更具体来说，激光束对光敏物质分子的主要作用是产生纯态氧( $^1\text{O}_2$ )，这是用来阻塞异常视网膜血管的主要制剂。

最近的研究已得出非常满意的结果，60%接受治疗的患者表现稳定或改进的视觉敏锐。然而，该方法有几个缺陷。第一个缺陷与光敏性患者相关，这迫使他们避免对阳光任何相对长，一般达 48 小时(h)量级的时间段的曝光。另一缺陷与昂贵的药物(光敏物质)注射相关，这使得疗法昂贵，认为该疗法需要反复进行以便有效。最后，对于某些患者，注射光敏药物可能导致有害的副作用。

### 发明内容

于是本发明的目的是要提供用于治疗 ARMD，特别是湿型 ARMD 的一种方法和设备，其按与动态光线疗法可比的方式使用治疗

光束,这是非热的且非破坏性的(与用于激光凝固或穿过瞳孔的热治疗激光不同),但这不需要注射光敏药物。

本发明的技术依靠使用发射波长范围呈现 1.2 微米( $\mu\text{m}$ )到 1.3 $\mu\text{m}$ ,并最好在 1.26 $\mu\text{m}$ 到 1.27 $\mu\text{m}$ 范围的激光源。

这样本发明提供了用于激光治疗与年龄相关的黄斑变性的设备,该设备按已知的方式包含一个光源,其在操作上发射非热治疗光束。

按本发明特征的方式,所述光源设计为发射非热治疗光束,呈现的发射波长在 1.2 $\mu\text{m}$ 到 1.3 $\mu\text{m}$ 范围,并最好在范围 1.26 $\mu\text{m}$ 到 1.27 $\mu\text{m}$ ,以便处于具体对应于氧分子跃迁的波长范围,这样使能够直接并以足够的量产生细胞内纯态氧。

本发明还提供了治疗与年龄相关的黄斑变性的一种方法,其使用非热治疗光束照射视网膜,光束呈现发射波长在 1.2 $\mu\text{m}$ 到 1.3 $\mu\text{m}$ 范围,并最好在范围 1.26 $\mu\text{m}$ 到 1.27 $\mu\text{m}$ ,以便处于具体对应于氧分子跃迁的波长范围,这样使能够直接并以足够的量产生细胞内纯态氧。

光源最好是产生相干治疗光束的激光源。

但是最好以不限于本发明的方式,使用的激光源是光纤拉曼激光器。

更具体来说,激光源的功率在 1 毫瓦(mW)到 1 瓦特(W)范围,并最好在 10mW 到 1W 的范围。

已经发现,使用以上规定的特定频率的治疗光束,当治疗 ARMD 时能够有利地并以令人吃惊的方式获得满意的结果(延迟视觉精度的丧失,并甚至可能改进视觉精度),而不必使用药物。究其原因,似乎是以上规定的波长范围的治疗光束的作用在于从含在新血管中的血液直接产生纯态氧,并产生足够的量,以获得可与注射光敏药物之后所获得的治疗效果可比的治疗效果。这样,与以上 DPT 方法不同,光束不再作用于中间物质(光敏药物)以产生纯态氧,而是给定本发明中使用的上述光束特定波长范围,所述光束直接作用于新血管中获得的氧,以便产生纯态氧。然而,本申请人不再依赖于这一解释。

## 附图说明

根据本发明的治疗设备与其使用方法的优选实施例的以下描述，本发明的其他特征和优点表现得更为明显，该描述是以非限定性例子方式并参照附图给出的，其中：

图 1 示出具有狭缝灯型的本发明治疗设备一例；

图 2 的图示示出安装在图 1 设备治疗单元内部的两个主光源(治疗源和照明源)；以及

图 3 是图 1 设备中实现的光纤拉曼激光器的图示。

## 具体实施方式

图 1 示出本发明用于治疗 ARMD 的设备的一个实施例，该设备是狭缝灯型的。

按狭缝灯通常的方式，这一设备主要包括：

- 光学单元 1，使医生能够观察受治疗的眼睛；
- 治疗单元 2，作用是产生光束 3，该光束在本例中离开治疗单元 2 时垂直指向；
- 反光镜 4，用于以  $90^\circ$  反射光束 3，使其在与光学单元 2 光学观察轴相同的光轴水平传播；以及
- 下颚支架型的装置 5，用于使患者头部相对于光学单元 1 及光束 3 定位，并这样使接受治疗的眼睛定位。

参照图 2，治疗单元 2 包括一治疗光源 20 及用于照射眼睛的常规的光源 22(标准照明灯)。借助于光学耦合系统 23，在以传统方式成形之后(使用光学准直仪系统 21)，来自光源 20 的治疗光束 20a 以传统的方式与来自光源 22 的照射光束 22a 耦合。在操作中，上述光束 3 从治疗单元 2 的出口发射，该光束对应于治疗光束也对应于使眼睛被照明的非治疗光束，使得眼睛能够借助于光学单元 1 被观察。

本发明在于单元 2 的光源 20，以下更为详细描述该光源。该设备的其他元件是通常在先有技术狭缝灯中实现的元件，于是以下对它们不再更详细地描述。

在本发明一般的方式中，光源 20 设计为发射治疗光束 20a，其呈现范围  $1.2\mu\text{m}$  到  $1.3\mu\text{m}$  的发射波长。

治疗光束 20a 最好是一相干光束(激光)。然而，在另一实施例中，治疗光束 20a 可以通过足够功率的光源产生的非相干光束，后跟光滤波，以便只保留位于范围  $1.2\mu\text{m}$  到  $1.3\mu\text{m}$  的那些频率成分。

当光束 20a 包括相干光时，本发明最一般的定义不限于任何特定类型的激光源 20，并可使用适于发射满足以上规定的波长条件并为业内专业人员所知的任何激光源。特别地，并以非穷举的方式，能够使用以下类型的激光源：

- 连续的或脉冲光纤拉曼激光；
- 连续的或脉冲的 Cr: 镁橄榄石( $\text{Cr}^{4+}:\text{Mg}_2\text{SiO}_4$ )激光，通过钕掺杂(Nd-掺杂)光纤或固体激光器，通过镱掺杂(Yb-掺杂)的光纤或固体激光器，或通过二极管光学泵送；
- 连续的或脉冲的参数振荡器，由另一激光源泵送；
- 激光二极管；或
- 连续的或脉冲的固体拉曼转换器，或通过另一激光源泵送的激光器。

在以上激光器中，最好使用光纤拉曼激光器，其主要原因如下：

- 从激光器的光纤出口使其易于向治疗单元 2 的出口传送光束；
- 由此产生的激光束 20a 呈现良好的空间和光谱质量；
- 以有利的方式，激光源 20a 小巧；
- 激光源 20a 可靠且不需要任何维护；以及
- 这类激光源在激光器质量与制造成本之间提供了最好的折中。

波长范围  $1.2\mu\text{m}$  到  $1.3\mu\text{m}$  的光纤拉曼激光器的优选实施例(图 3)

治疗单元 2 中使用的激光源 20 最好是一光纤拉曼激光器，其设计为发射治疗激光束 20a，波长范围在  $1.26\mu\text{m}$  到  $1.27\mu\text{m}$ ，并有 1mW 到 1W 的功率水平，且最好在 10mW 到 1W 的范围。

参见图 3，光纤拉曼激光器包括一泵浦激光二极管 201，其波长为 910nm 到 930nm 或 970nm 到 980nm，镱掺杂光纤激光器 202，及



拉曼转换器 204, 作用是转换由光纤激光器 202 输出的光束的波长, 以获得波长范围在 1260nm 到 1270nm 的激光束。

Yb-掺杂光纤激光器 202 由带有镱掺杂芯的双包层光纤 205 与两个布拉格光栅 207a 构成, 一个布拉格光栅在其入口, 另一个在其出口, 这些光栅是光内接在光纤中的。Yb 激光器光纤 202 的出口 203 直接焊接到拉曼转换器 204 的入口。

拉曼转换器 204 包括一个带有磷掺杂芯的光纤 206 及两个布拉格光栅 207b, 一个布拉格光栅在其入口, 另一个在其出口, 这些光栅被调节到范围 1260nm 到 1270nm 范围的波长。这一转换器的作用是以单个步骤转换 Yb 激光器 202 的发射波长。

在另一变种中, 能够使用不同于以上所述光纤的单模光纤或多模光纤; 这种情形下, 需要对由拉曼转换器 204 所进行转换步骤的数目适应于光纤性质并特别是所用的掺杂剂的功能。

还能够以单模耦合器代替布拉格光栅。

功率借助于呈现低耦合率的耦合器 208 与连接到控制电子电路 210 的光电二极管 209 控制, 其作用是控制出口功率 215, 例如通过直接作用于馈送给泵浦激光二极管 201 的电流。控制电子电路 210 使医生能够在 1mW 到 1W 的范围, 并最好在 10mW 到 1W 范围人工调节治疗激光束 20a 的功率。

例如, 光纤拉曼激光器的出口 215 配有出口连接器(图中未示出, 但由 FC, SMA 等类型的连接器构成), 其作用是使其能够易于并直接连接到狭缝灯的准直仪光纤系统 21。

还装有连接到控制电子电路 210 的激励踏板 211 或相当的装置, 使医生能够控制治疗激光束 20a 的触发。

根据附加的特征, 激光源 20 还包括瞄准装置 212, 213 和 214。更具体来说, 这些瞄准装置包括红色光纤激光二极管 212, 其发射波长范围是 630nm 到 690nm, 并通过衰减器 213 和单模波分复用(WDM)耦合器耦合到光纤拉曼激光器的出口。二极管 212 的作用是作为瞄准源, 并使医生能够(通过光学单元 1)观察治疗激光束的撞击点。

参照图 3 上述的并用来发射波长范围  $1.2\mu\text{m}$  到  $1.3\mu\text{m}$  的治疗激光束的光纤激光拉曼激光器本身是新型的，并这样还能够有利地在其他不论是医疗或非医疗，并在治疗 ARMD 特定的场合之外应用中使用。

本发明的设备如下实现。患者将他/她的头放置在下颌支架 5 上。医生借助于瞄准由二极管 212 连续产生的光束，通过使治疗激光束 20a 的冲击可视化，以非常精确但传统的方式调节被治疗的眼睛相对于光束 3 的三维位置。一旦精确对准，医生就调节治疗激光 20a 的功率并激励控制踏板或相当的装置 211 达预定时间长度，从而引起治疗激光束发射(以便照射被治疗的黄斑区)。治疗的持续时间由医生确定。控制这一治疗持续时间的电子装置在设备中可选地被提供。一旦黄斑的目标区已被治疗，医生对新的患病区进行相同的操作(眼睛重新相对于光束 3 对准)。

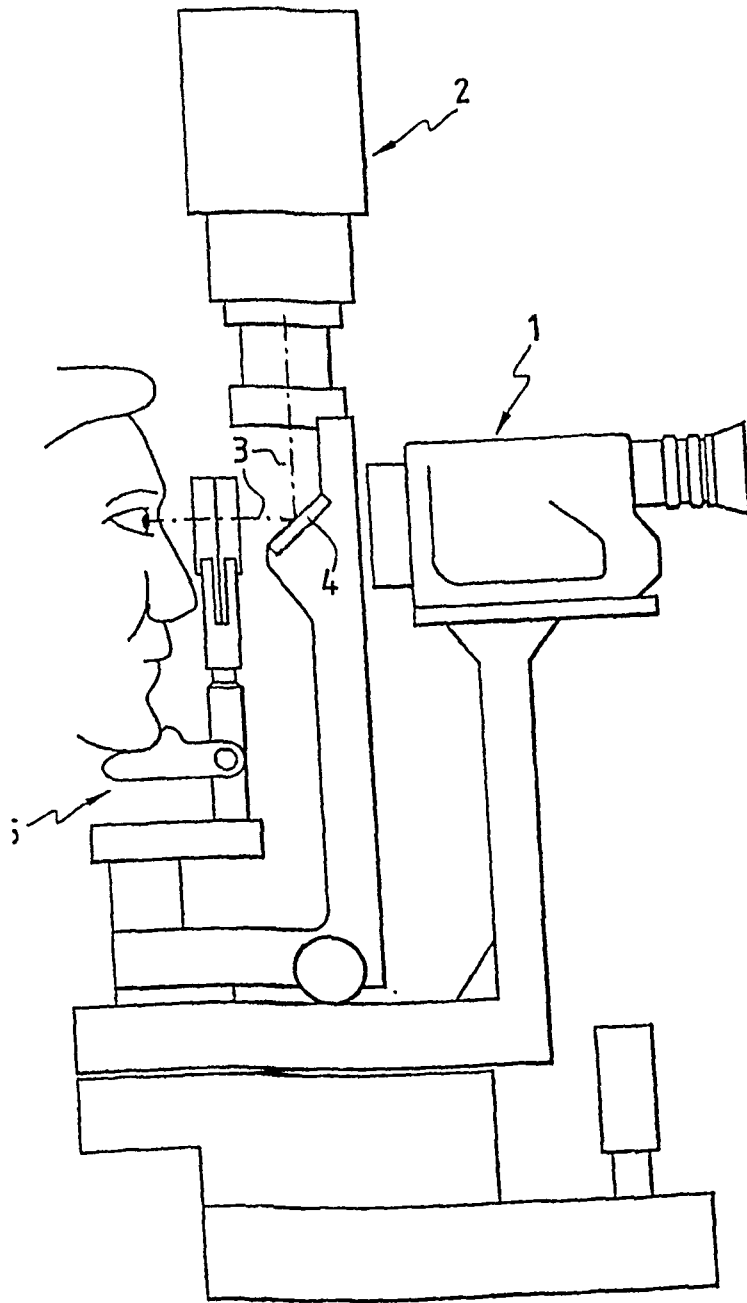


图1

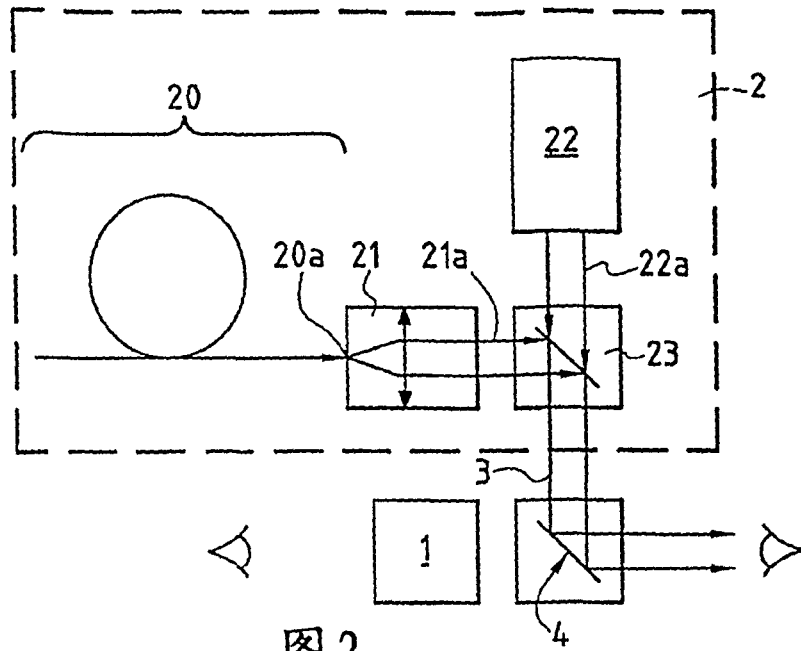


图 2

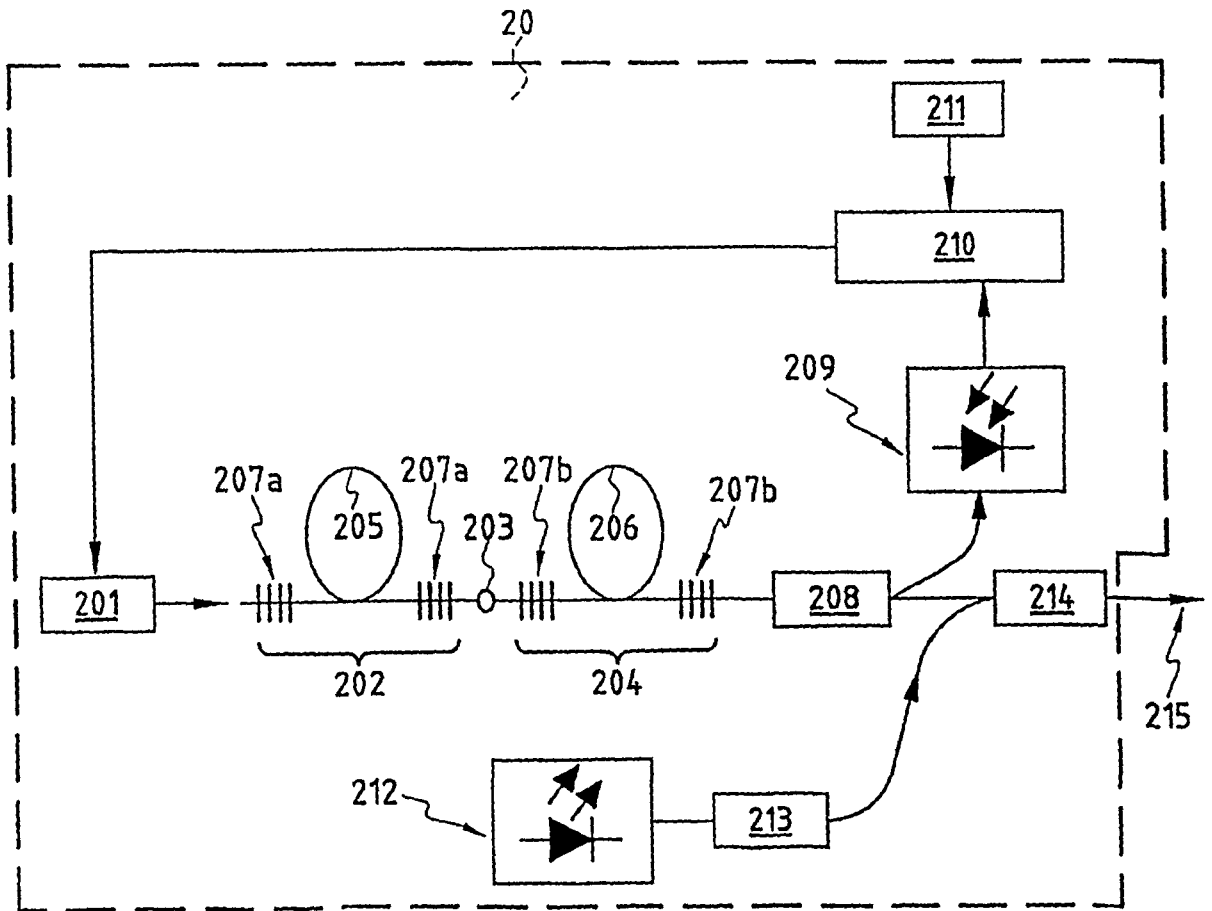


图 3