



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 495**

51 Int. Cl.:
A61F 9/008 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03753650 .5**

86 Fecha de presentación : **17.07.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1523294**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.04.2005**

54 Título: **Dispositivo para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).**

30 Prioridad: **18.07.2002 FR 02 09132**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es:
**Université des Sciences et Technologies de Lille
Cité Scientifique
59655 Villeneuve-d'Ascq Cédex, FR**

72 Inventor/es: **Zemmouri, Jaouad;
Razdobreev, Igor y
Kurkov, Andrey**

74 Agente: **Izquierdo Faces, José**

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

Dispositivo para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

5 La presente invención atañe a un dispositivo utilizado en oftalmología para tratar, mediante un haz luminoso, y más concretamente mediante un láser “no térmico”, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), y más concretamente la DMAE húmeda o exudativa.

10 La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) constituye una seria amenaza para la visión. La frecuencia de casos de DMAE muestra una tendencia al alza debido al incremento de la esperanza de vida y a diversos factores medioambientales y de exposición diaria a la luz, los cuales se añaden a la predisposición genética.

15 La DMAE se traduce en una pérdida progresiva de las células visuales de la mácula. Siendo la primera causa de falta de visión en los países industrializados entre las personas de más de cincuenta años, la DMAE únicamente afecta a la mácula. De este modo, no puede provocar ceguera total.

Existen dos tipos principales de DMAE:

20 La DMAE seca o atrófica se caracteriza por la aparición de pequeñas manchas o “drusas” bajo la retina y la atrofia del epitelio pigmentario retiniano. No existe ningún tipo de tratamiento con láser para este tipo de DMAE.

25 La DMAE húmeda o exudativa se caracteriza por la presencia de vasos sanguíneos anormales o neovasos. Estos vasos sanguíneos son frágiles, pueden sangrar, presentar fugas, desarrollarse y destruir progresivamente la mácula. En la mayoría de casos, para su detección es necesaria una angiografía que los haga visibles de manera precisa. La angiografía con fluoresceína muestra las fugas de fluidos y los neovasos de la retina mientras que la angiografía con verde de indocianina muestra los neovasos coroides y los que están ocultos. La angiografía consiste en inyectar colorante en las venas para poder observar mejor los vasos sanguíneos retinianos y coroides y fotografiar la retina tomando como referencia periodos de tiempo variables.

30 Los primeros indicios de la enfermedad únicamente pueden ser apreciados por el oftalmólogo y se diagnostican mediante un examen del fondo de ojo que se completa, cuando sea necesario, con una angiografía con fluoresceína o con verde de indocianina. El paciente solamente aprecia los síntomas en un estadio avanzado de la enfermedad. No existe ningún tipo de dolor.

35 El síntoma más habitual es la disminución de la agudeza visual. Al principio, esto se manifiesta mediante una mayor necesidad de luz para la lectura. Así, se aprecian menos detalles y desaparecen algunos rasgos del rostro o ciertas letras o palabras de una frase cuando estamos leyendo. Existe otro síntoma que debe ponernos alerta y hacer que nos decidamos a consultarlo de manera urgente: la aparición de líneas rectas que se ven distorsionadas.

40 En un estado más avanzado la visión central se ve muy alterada por la aparición de una zona oscura (una mancha negra en el centro del campo de visión). En este momento, las caras se hacen irreconocibles y la lectura y la escritura son imposibles. Se conserva la visión periférica y esto hace posible que el paciente pueda moverse y siga siendo autónomo.

45 Los pacientes con DMAE cuentan con diversos tratamientos. No es posible especificar las indicaciones terapéuticas más en profundidad, más aún si se tiene en cuenta que numerosos tratamientos están en fase de prueba actualmente. Además, ninguno de estos tratamientos permite curar la DMAE. Sólo es posible atenuar la degradación o ralentizar el proceso evolutivo de la enfermedad.

50 Los tratamientos de tipo térmico, en los que se busca y utiliza un efecto de calentamiento, se diferencian del resto de tratamientos. Los dos tratamientos de tipo térmico son la fotocoagulación con láser y la termoterapia transpupilar (TTT).

Fotocoagulación con láser

55 Es el primer tratamiento que ha demostrado su eficacia con una forma clínica de neovasos: los neovasos visibles, extrafoveales o yuxtafoveales.

60 Se trata de un tratamiento delicado. El objetivo de dicho tratamiento es cauterizar los neovasos liberando una gran cantidad de calor cerca de los mismos. En concreto, el haz coherente del láser interactúa con la parte trasera de la retina (el epitelio pigmentario) que absorbe la luz. Esta reacción provoca la liberación de calor detrás del epitelio lo que, a su vez, causa de manera perjudicial la lesión definitiva de los fotorreceptores.

La termoterapia transpupilar (TTT)

65 La termoterapia transpupilar es un tratamiento que, al igual que la fotocoagulación con láser, consiste en la utilización de un láser para calentar la zona que ha de tratarse. No obstante, para este tratamiento se utiliza un haz láser de manera que éste caliente con menor intensidad que en un tratamiento de fotocoagulación clásico. De esta manera, se

trata de evitar las lesiones anteriormente mencionadas debidas al uso de un láser que desprende grandes cantidades de calor. Sin embargo, si se quieren obtener efectos terapéuticos al mismo tiempo que se rebaja la intensidad de calor, es necesario aplicar el haz láser durante más tiempo (varias decenas de segundos). Es esto mismo lo que describe la solitud de patente internacional WO 02/45633. En particular, el intervalo de irradiación propuesto para este tratamiento

5 varía de 30 a 40 segundos. Ahora bien, todo tratamiento con láser es un tratamiento de precisión que requiere que la zona que se ha de tratar permanezca inmóvil durante el mismo. Mantener inmóvil el ojo de un paciente durante varias decenas de segundos es imposible a menos que el procedimiento se realice bajo anestesia.

Por otro lado, los dos tratamientos de tipo no térmico son los clásicos tratamientos con medicamentos y la terapia

10 fotodinámica.

Tratamientos con medicamentos

A día de hoy, ningún tratamiento con medicamentos ha demostrado su eficacia. Los tratamientos que más se han

15 estudiado son aquellos que hacen uso de un aporte suplementario de vitaminas y oligoelementos: vitaminas A, E, selenio, zinc... Su objetivo es que la retina se encuentre en mejores condiciones metabólicas de funcionamiento y, de este modo, disminuya el riesgo de que se acumulen desechos asociados al envejecimiento.

La terapia fotodinámica (TFD)

La terapia fotodinámica es un método reciente que combina un medicamento fotosensible y un láser “no térmico”, es decir, que no quema la retina, en contraste con los láseres que se usan en los tratamientos de fotocoagulación.

El medicamento fotosensible (como, por ejemplo, el que se comercializa bajo la marca Visudyne®) se inyecta en el

25 cuerpo del paciente por vía intravenosa. Este medicamento llega rápidamente a los vasos sanguíneos anormales de la retina y se adhiere a las paredes internas de estos neovasos. A continuación, durante 90 segundos se aplica un láser rojo (por ejemplo, de una longitud de onda de 689 nm) sobre la parte de la mácula que se esté tratando. Este haz láser activa el medicamento fotosensible provocando una serie de reacciones químicas en los neovasos y, a consecuencia de ello, los vasos retinianos anormales se ocluyen y desaparecen. En concreto, la acción del haz láser sobre las moléculas del

30 producto fotosensible permite principalmente generar oxígeno singlete (1O_2), que es el agente principal que permite la oclusión de los vasos retinianos anormales.

Los últimos estudios han demostrado resultados muy satisfactorios y el 60% de los pacientes tratados presenta una agudeza visual estable o mejorada. No obstante, este método presenta varios inconvenientes. El primero de ellos

35 está relacionado con la fotosensibilidad de los pacientes, los cuales deben evitar cualquier exposición solar durante un periodo de tiempo relativamente largo, generalmente de unas 48 horas. Otro inconveniente tiene que ver con el hecho de que el medicamento que se inyecta (un producto fotosensible) es gravoso, lo que conlleva que el tratamiento sea costoso (cabe señalar, además, que el tratamiento debe repetirse para que sea eficaz). Por último, la inyección de un medicamento fotosensible puede provocar efectos secundarios perjudiciales en algunos pacientes.

Por lo tanto, uno de los objetivos de la presente invención es el de ofrecer un dispositivo y un método para el trata-

40 miento de la DMAE, y especialmente de la DMAE húmeda, que de manera similar a la terapia fotodinámica hace uso de un haz luminoso terapéutico no térmico y no destructivo (al contrario que el láser que se usa para la fotocoagulación o en la termoterapia transpupilar), pero que no necesita de la inyección de un medicamento fotosensible.

La clave de la presente invención radica en el uso de una fuente láser con una longitud de onda de emisión que se sitúa entre $1,26\ \mu\text{m}$ y $1,27\ \mu\text{m}$.

Así, la invención se basa en un dispositivo para el tratamiento con láser de la degeneración macular asociada a la

50 edad y utiliza una fuente de luz que permite la emisión de un haz de luz terapéutico y no térmico.

De forma característica según lo dispuesto para la presente invención, la susodicha fuente de luz ha sido concebida para emitir un haz de luz terapéutico y no térmico de una longitud de onda de emisión comprendida entre $1,26\ \mu\text{m}$ y $1,27\ \mu\text{m}$, de manera que se sitúa en el rango de longitud de onda que corresponde a la transición molecular precisa del

55 oxígeno y permite, de este modo, producir directamente y en cantidad suficiente oxígeno singlete de forma intracelular.

Asimismo, la invención tiene por objeto un método de tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad que consiste en iluminar la mácula con un haz de luz terapéutico y no térmico de una longitud de onda de emisión comprendida entre $1,26\ \mu\text{m}$ y $1,27\ \mu\text{m}$, de manera que se sitúa en el rango de longitud de onda que corresponde a

60 la transición molecular precisa del oxígeno y permite, de este modo, producir directamente y en cantidad suficiente oxígeno singlete de forma intracelular.

Preferentemente, la fuente de luz es una fuente láser (haz de luz terapéutico coherente).

Preferentemente, pero de manera no exclusiva en cuanto a la invención se refiere, la fuente láser utilizada es un

65 láser Raman de fibra óptica.

ES 2 305 495 T3

Concretamente, la potencia de la fuente láser está comprendida entre 1 mW y 1 W y preferentemente entre 10 mW y 1 W.

Se ha constatado que el uso de un haz de luz terapéutico dentro de las frecuencias particulares anteriormente citadas permite obtener, de manera favorable y sorprendente, unos resultados satisfactorios en lo que concierne al tratamiento de la DMAE (retraso de la pérdida de agudeza visual e, incluso, mejoría de la misma) sin que sea necesario utilizar ningún medicamento. *A posteriori*, es de suponer que la acción del citado haz de luz terapéutico dentro del rango de longitudes de onda mencionado permitirá producir oxígeno singlete directamente a partir de la sangre contenida en los neovasos, y todo ello en cantidad suficiente para obtener efectos terapéuticos comparables a los obtenidos con la inyección de medicamentos fotosensibles. De esta manera, al contrario que la TFD anteriormente mencionada, el haz de luz no actúa sobre un producto intermedio (el medicamento fotosensible) para producir oxígeno singlete, sino que, teniendo en cuenta el susodicho rango de longitud de onda del haz de luz utilizado en la invención, dicho haz actúa directamente sobre el oxígeno contenido en los neovasos para producir oxígeno singlete. No obstante, esta explicación no atañe al Solicitante.

Será posible apreciar con más claridad otras características y ventajas de la invención gracias a la siguiente descripción de una de las variantes de realización de un dispositivo de tratamiento de la presente invención y de su utilización. Esta descripción se ofrece a título de ejemplo no limitativo, y hace referencia a los dibujos anexos en los que:

- la figura 1 representa un ejemplo del dispositivo de tratamiento de la presente invención (una lámpara de hendidura),

- la figura 2 es un esquema que detalla las dos fuentes principales de luz (fuente terapéutica y fuente de iluminación) instaladas en el interior de la unidad de tratamiento del dispositivo de la figura 1,

- la figura 3 es un esquema de un láser Raman de fibra óptica empleado en el dispositivo de la figura 1.

En la figura 1 se ha representado un ejemplo de realización de un dispositivo de la presente invención, que permite tratar la DMAE y que es semejante a una lámpara de hendidura.

Como suele ser habitual en el campo de las lámparas de hendidura, este dispositivo consta de los siguientes componentes:

- una unidad óptica (1) para que el técnico o profesional observe el ojo que se va a tratar,
- una unidad de tratamiento (2) que permite generar un haz de luz (3); en este caso, el haz de luz se orienta verticalmente con respecto a la salida de la unidad de tratamiento (2),
- un espejo (4) que permite desviar 90° el haz de luz (3) de manera que éste se oriente horizontalmente adoptando el mismo eje que el eje óptico de observación de la unidad óptica (1),
- medios (5) para el mentón similares a una mentonera, que permiten posicionar la cabeza del paciente, y, por tanto, el ojo que se va a tratar, con respecto a la unidad óptica (1) y al haz de luz (3).

Con respecto a la figura 2, la unidad de tratamiento (2) integra una fuente de luz terapéutica (20) y una fuente de luz (22), algo habitual en estos casos y que permite la iluminación del ojo (lámpara de iluminación estándar). El haz de luz terapéutico (20a) proveniente de la fuente (20) se acopla como es habitual al haz luminoso (22a) proveniente de la fuente de luz (22) mediante un sistema óptico de acoplamiento (23) después de haberse formado de modo igualmente conocido (sistema óptico de colimación -21-). Cuando se encuentra en funcionamiento, el citado haz de luz (3) se emite por la región de salida de la unidad de tratamiento (2). Este haz de luz consta, al mismo tiempo, de un haz de luz terapéutico y de un haz de luz no terapéutico que permiten la iluminación del ojo para que éste pueda ser observado mediante la unidad óptica (1).

La clave de la presente invención radica en la fuente de luz (20) de la unidad de tratamiento (2), la cual se va a detallar a continuación. Los demás elementos del dispositivo son los que se utilizan habitualmente en la fabricación de lámparas de hendidura y, debido a esto, no se especificarán más a fondo.

De acuerdo con lo dispuesto para la presente invención, y de manera general, la fuente de luz (20) se ha diseñado para que emita un haz de luz terapéutico (20a) de una longitud de onda de emisión comprendida entre 1,2 μm y 1,3 μm .

El haz de luz terapéutico (20a) es, preferentemente, un haz de luz coherente (láser). No obstante, en otro modelo de realización el haz de luz terapéutico (20a) podría ser un haz de luz incoherente generado a partir de una fuente de luz de potencia suficiente y seguido de un filtrado óptico que conserve únicamente los componentes de frecuencia que se encuentren dentro del rango entre 1,2 μm y 1,3 μm .

Al tratarse de un haz (20a) de luz coherente, en el sentido más amplio, la presente invención no se limita a un tipo determinado de fuente láser (20) ya que podrán utilizarse todas las fuentes láser que sean capaces de emitir un haz

ES 2 305 495 T3

láser que cumpla las condiciones de longitud de onda arriba mencionadas. En particular, y sin que se trate de una lista exhaustiva, se pueden utilizar los siguientes tipos de fuente láser:

- Láser Raman de fibra óptica continuo o de impulsos;
- Láser de Cr : Forsterita ($\text{Cr}_4+ : \text{Mg}_2\text{SiO}_4$) pulsado o continuo, bombeado por un láser sólido o de fibra óptica dopada con neodimio (Nd), por un láser sólido o de fibra óptica dopada con iterbio (Yb) o bombeado por diodo;
- Oscilador paramétrico pulsado o continuo, bombeado por otro tipo de fuente láser,
- Diodo láser,
- Láser o convertidor Raman sólido continuo o de impulsos bombeado por otro tipo de fuente láser.

De entre los láseres citados, se usa preferentemente un láser Raman de fibra óptica por las siguientes razones:

- la salida de fibra óptica del láser facilita el transporte del haz hasta la salida de la unidad de tratamiento (2);
- el haz láser (20a) generado presenta una buena calidad espectral y espacial;
- la fuente láser (20) es ventajosamente compacta;
- la fuente láser (20) es fiable y no requiere ningún tipo de mantenimiento;
- este tipo de fuente láser ofrece la mejor relación calidad/precio en la fabricación del láser.

Ejemplo preferente de realización de un láser Raman de fibra óptica de una longitud de onda comprendida entre 1,2 μm y 1,3 μm (Figura 3)

La fuente láser (20) utilizada en la unidad de tratamiento (2) es, preferentemente, un láser Raman de fibra óptica, diseñado para emitir un haz láser (20a) terapéutico con una longitud de onda de 1,26 μm - 1,27 μm y una potencia comprendida entre 1 mW y 1 W y, preferentemente, comprendida entre 10 mW y 1 W.

Con respecto a la figura 3, el láser Raman de fibra óptica consta de un diodo láser de bombeo (201) con una longitud de onda de 910-930 nm o 970-980 nm, un láser de fibra óptica dopada con iterbio (Yb) (202) y un convertidor Raman (204) cuya función es invertir la longitud de onda del haz al salir del láser de fibra óptica (202) para obtener un haz láser cuya longitud de onda sea 1260 nm - 1270 nm.

El láser de fibra óptica dopada con iterbio (Yb) (202) se compone de una fibra óptica de doble revestimiento (205) cuyo núcleo está dopado con iterbio y de dos rejillas de Bragg (207a), en la entrada y en la salida, "foto-inscritas" en la fibra óptica. La salida (203) de la fibra óptica del láser dopada con iterbio (Yb) (202) se suelda directamente con la entrada del convertidor Raman (204).

El convertidor Raman (204) se compone de una fibra óptica (206) cuyo núcleo está dopado con fósforo y de dos rejillas de Bragg (207b) en la entrada y en la salida reguladas para que tengan una longitud de onda dentro del rango 1260 nm - 1270 nm. Este convertidor permite efectuar la conversión de la longitud de emisión del láser de fibra óptica dopada con iterbio (Yb) (202) en un único paso.

En otra de las variantes es posible una fibra óptica monomodo o multimodo, diferentes respecto a la anterior. En este caso, es conveniente adaptar el número de pasos de conversión que el convertidor Raman (204) debe realizar en función de la naturaleza de la fibra óptica y, especialmente, del tipo de dopante utilizado.

Asimismo, es posible sustituir las rejillas de Bragg por unos acopiadores monomodos.

El control de potencia se efectúa mediante un acoplador (208) que posee un índice bajo de acoplamiento y un fotodiodo (209) unido a un sistema de control (210) que permite controlar la potencia de salida (215) al actuar, por ejemplo, directamente sobre la corriente del diodo de bombeo (201). El sistema de control (210) posibilita que el técnico regule manualmente la potencia del haz láser terapéutico (20a) entre 1 mW y 1 W y, preferentemente, entre 10 mW y 1 W.

La salida (215) del láser Raman de fibra óptica está equipada, por ejemplo, con un conector de salida no representado en las figuras (conector FC, SMA o de otro tipo) que permite enlazarlo de manera sencilla y directa con la óptica de colimación (21) de la lámpara de hendidura.

También se dispone de un pedal (211) o elemento equivalente que está conectado al sistema de control (210) y permite que el técnico controle la activación del haz láser terapéutico (20a).

ES 2 305 495 T3

5 Como característica adicional, la fuente láser (20) también incluye medios precisos de visualización (212, 213, 214). Estos medios se componen, más concretamente, de un diodo láser de fibra óptica rojo (212) que actúa en el rango de longitudes de onda comprendidas entre 630 - 690 nm y que se une a la salida del láser Raman de fibra óptica gracias a un atenuador (213) y un acoplador WDM monomodo (214). El diodo (212) sirve como fuente de visualización y permite que el técnico visualice, mediante la unidad óptica (1), el punto de impacto del haz láser terapéutico.

10 El láser Raman de fibra óptica que acaba de ser descrito tomando como referencia la figura 3, y que permite la emisión de un haz láser terapéutico con una longitud de onda entre $1,2\ \mu\text{m}$ y $1,3\ \mu\text{m}$ es algo completamente nuevo y, por lo tanto, puede utilizarse de manera ventajosa para otras aplicaciones (médicas o no) aparte del ámbito concreto de tratamiento de la DMAE.

15 El método de empleo del dispositivo relacionado con la presente invención es el siguiente. El paciente coloca su cabeza sobre la mentonera (5). El técnico regula de forma muy precisa la posición espacial del ojo que se ha de tratar con respecto al haz (3) mientras visualiza el impacto del haz láser terapéutico (20a) mediante el haz de visualización producido por el diodo (212) de manera continua. Cuando la alineación es perfecta, el técnico regula la potencia de emisión del haz terapéutico (20a) y acciona el pedal de control -o su equivalente- (211) durante un periodo de tiempo predeterminado. Esto provoca la emisión del haz terapéutico y el alumbramiento de la zona de la mácula que se ha de tratar. El técnico debe calcular la duración del tratamiento. En caso necesario, es posible instalar en el dispositivo 20 medios electrónicos para controlar dicha duración. Cuando se haya terminado con la zona de la mácula tratada, el técnico debe repetir las mismas operaciones sobre otras zonas afectadas (es necesario alinear de nuevo el ojo con respecto al haz -3-).

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad, el cual consta de una fuente de luz que, al estar en funcionamiento, permite la emisión de un haz de luz terapéutico similar a la fuente de luz utilizada para la terapia fotodinámica, **caracterizado** por el hecho de que la susodicha fuente de luz ha sido diseñada para emitir un haz de luz terapéutico (20a) con una longitud de onda de emisión comprendida entre $1,26\ \mu\text{m}$ y $1,27\ \mu\text{m}$, de manera que se produzca oxígeno singlete de forma intracelular directamente y en cantidad suficiente.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que la potencia del haz luminoso terapéutico (20a), la cual está comprendida entre 1 mW y 1 W y, preferentemente, entre 10 mW y 1 W.

3. Dispositivo según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por el hecho de que la fuente de luz terapéutica utilizada es una fuente láser.

4. Dispositivo según la reivindicación 3, **caracterizado** por el hecho de que la fuente láser incluye un láser Raman de fibra óptica (20).

5. Dispositivo según la reivindicación 4, **caracterizado** por el hecho de que el láser Raman de fibra óptica consta de un diodo láser de bombeo (201), un láser de fibra óptica dopada con iterbio (202) y un convertidor Raman (204) cuya función es convertir la longitud de onda del haz proveniente del láser de fibra óptica dopada con iterbio (202).

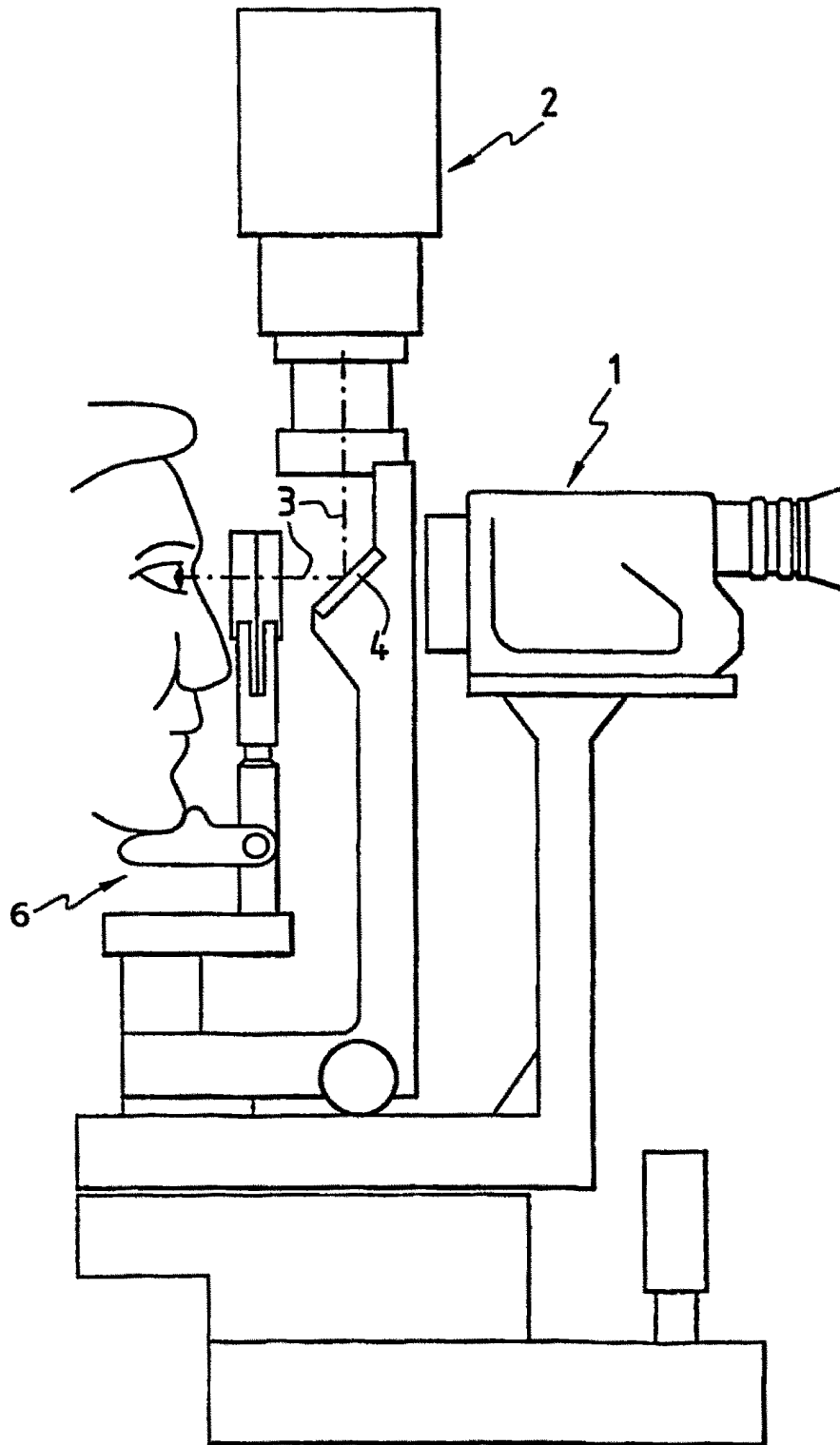


FIG.1

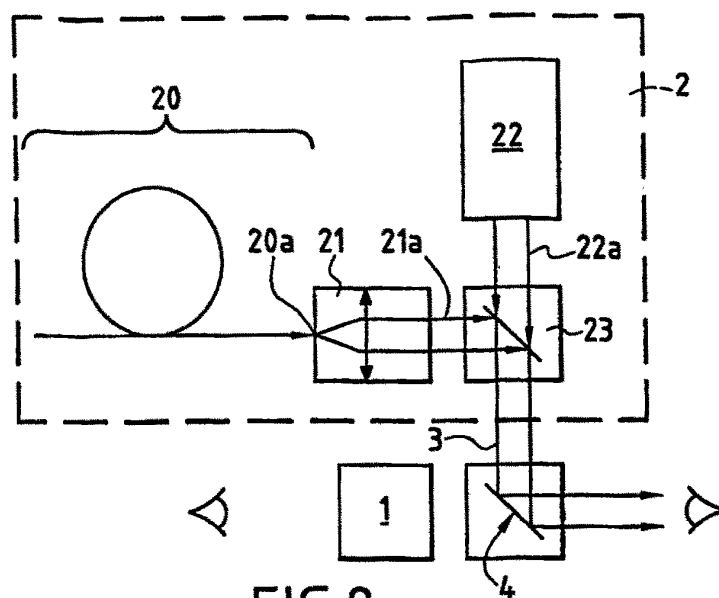


FIG. 2

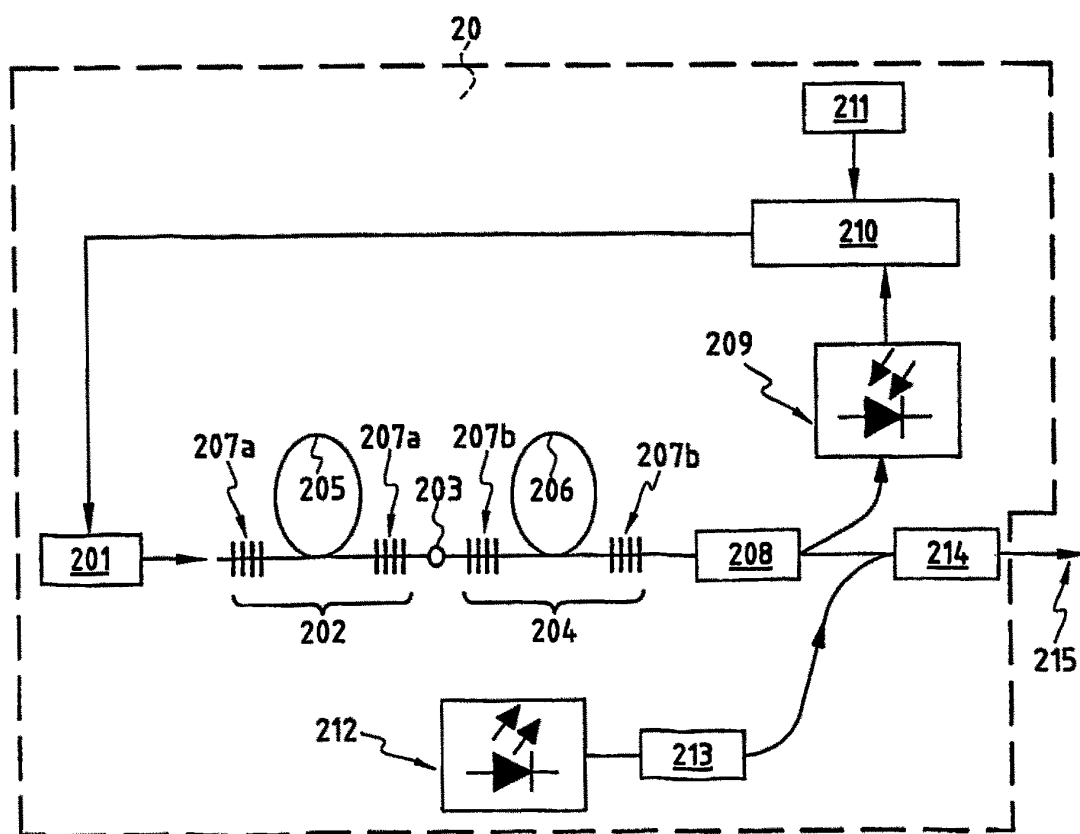


FIG. 3