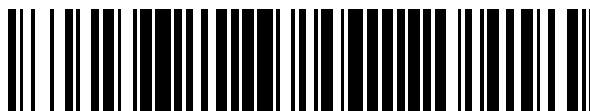


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 197**

51 Int. Cl.:

A61N 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2009** **E 09801405 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012** **EP 2382009**

54 Título: **Dispositivo de irradiación**

30 Prioridad:

12.01.2009 GB 0900461

22.09.2009 GB 0916666

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.03.2013

73 Titular/es:

PHOTOCURE ASA (100.0%)

Hoffsveien 4

0275 Oslo , NO

72 Inventor/es:

KLEM, BJØRN y

GROSETH, MORTEN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 398 197 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

Dispositivo de irradiación.

Esta invención se refiere a un dispositivo de irradiación para la inserción en un orificio del cuerpo para proporcionar terapia o diagnóstico fotodinámicos de enfermedades, lesiones y condiciones de las mismas.

- 5 Un ejemplo de un orificio del cuerpo en el que el tratamiento fotodinámico es beneficioso es el tracto reproductivo femenino. Las condiciones que afectan al tracto reproductivo femenino se discuten posteriormente. Condiciones similares o condiciones que responden a tratamientos similares pueden surgir en otros orificios, tal como el recto, el oído o la nariz.

- 10 El virus de papiloma humano (HPV) es un virus que puede infectar la piel y las membranas mucosas en humanos. Se han identificado más de 100 tipos diferentes de HPV. Se transmiten varios tipos de HPV a través de la actividad sexual y son patógenos. Se estima que el HPV es la infección transmitida sexualmente más común en US. Varios cientos de millones de mujeres en todo el mundo se infectan con HPV una vez en su tiempo de vida (~70%), teniendo lugar la prevalencia más alta, 20-30%, en mujeres jóvenes. Estos virus pueden provocar infecciones en los genitales femeninos y dan como resultado enfermedades genitales femeninas como verrugas genitales, displasia y
- 15 cáncer cervical.

El cáncer cervical es una enfermedad que amenaza la vida y es hoy la tercera forma de cáncer más común entre las mujeres de todo el mundo. Los científicos están de acuerdo en que hay una fuerte correlación entre el desarrollo de cáncer cervical y HPV. La infección de HPV persistente del cérvix puede inducir anomalías celulares, incluyendo neoplasia intraepitelial cervical (CIN), lesiones precancerosas y, finalmente, cáncer cervical.

- 20 Afortunadamente, las anomalías celulares leves que incluyen CIN-1 tienen un alto grado de regresión espontánea (>60%) y ésta es una condición que es seguida normalmente por colposcopia. La CIN moderada a severa (CIN2 y CIN3) tiene un grado inferior de regresión espontánea y un riesgo mayor de progresión. Por tanto, las pacientes con CIN2 y CIN3 son conizadas, usualmente por intervenciones quirúrgicas que incluyen diatermia, conización por láser e histerectomía. La eficacia es de alrededor del 90%, pero son perturbadores los efectos colaterales, provocando un riesgo incrementado de sangrado, infección, estenosis, infertilidad y parto prematuro.
- 25

- Si no se tratan, las células precancerosas progresarán a formas más severas como carcinoma y carcinoma neuroendocrino. Los métodos de tratamiento para cáncer cervical son, como ocurre con la mayoría de otras formas de cáncer, dependientes de la etapa de desarrollo de la enfermedad. El tratamiento del cáncer cervical en una etapa temprana consiste normalmente en diversas formas de cirugía, aunque el cáncer cervical en una etapa tardía se trata con cirugía en combinación con terapia por radiación y quimioterapia. La quimioterapia más común del cáncer cervical incluye el uso de cisplatino. Se estima que alrededor de 11000 mujeres al año serán diagnosticadas de
- 30 cáncer cervical y que casi 4000 morirán de la enfermedad. El grado de supervivencia (por encima de 5 años) depende de la etapa de la enfermedad y es, en promedio, de alrededor del 50%.

- La terapia fotodinámica (PDT) es una modalidad terapéutica que utiliza una combinación de luz y un fotosensibilizador. Cuando se ilumina a una longitud de onda adecuada, el fotosensibilizador o "fármaco PDT" reacciona con oxígeno del tejido para formar radicales de oxígeno que interactúan con organelas celulares que incluyen la mitocondria y las membranas celulares. Estas interacciones provocan la necrosis celular o apoptosis (muerte celular programada). La PDT se utiliza hoy clínicamente para el tratamiento de varias enfermedades, incluyendo diversas enfermedades de la piel.
- 35

- 40 Productos típicos para uso en la PDT de piel son Metvix® (Galderma, Suiza) y Levulan® (Dusa Pharmaceuticals Inc., Wilmington, USA).

- Por la literatura científica se conoce una gama de fotosensibilizadores. Un tipo de tales compuestos es per se tóxico para las células o especies diana o tiene propiedades de emisión de luz cuando se expone a la luz. Tales compuestos tienen un peso molecular relativamente grande y son frecuentemente moléculas complejas como ftalocianinas, clorinas, porfirinas y psolarenos. Otro tipo de compuesto más útil clínicamente son los precursores de fotosensibilizadores que, per se, no son fototóxicos o emisores de luz, sino que forman compuestos fotoactivos, por ejemplo porfirinas endógenas, in vivo. Tales compuestos son típicamente ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y derivados de 5-ALA como ésteres de 5-ALA y se denominarán en lo que sigue "precursores".
- 45

- Actualmente, no hay ningún producto en el mercado para PDT o diagnóstico de enfermedades, lesiones o condiciones del cérvix. Sin embargo, hay varios informes científicos sobre investigación clínica relacionada con la PDT del cérvix, incluyendo PDT de infecciones por virus del papiloma humano.
- 50

- En un estudio recientemente publicado (P. Soergel et al., Lasers in Surgery and Medicine 40:611-615 (2008)), 24 pacientes con una CIN2 o CIN3 o un CIN1 persistente recibieron una aplicación local de hexiléster de 5-ALA en una formulación de termogel. Se advirtió a las pacientes que permanecieran en posición supina durante las siguientes 3-5 horas antes de la iluminación, que se realizó durante 17 minutos con un láser a una dosis de luz alta de 100 J/cm². En los 2-3 meses posteriores, se evaluó el efecto clínico y se ofreció un segundo tratamiento de PDT a individuos
- 55

con una respuesta incompleta a la primera PDT. Se evaluó a todas las pacientes en los 6 meses después del primer tratamiento y se encontró una tasa de respuesta completa del 63%.

Es evidente por lo anterior que es un tratamiento que consume tiempo tanto para las pacientes como para los ginecólogos. Las pacientes tendrán que visitar al ginecólogo para tener la formulación aplicada, tienen que permanecer entonces en posición supina durante 3-5 horas y visitar a continuación de nuevo al ginecólogo para la iluminación. Además, muchas pacientes no respondieron al primer tratamiento y tuvieron que pasar por el procedimiento una vez más.

La conclusión total de estos estudios es que hay posibilidad de mejora en la eficacia del tratamiento clínico de PDT al tratar HPV y anomalías celulares cervicales. Además, el procedimiento consume tiempo tanto para las pacientes como también para el personal del hospital. Análogamente, hay posibilidad de mejora en el tratamiento de otras condiciones que afectan al tracto reproductivo femenino y en el tratamiento de condiciones que afectan a otros orificios.

Hay varios documentos de patente que describen diversos dispositivos para uso vaginal, administración de fármacos cervicales o diagnóstico o terapia fotorrelacionados.

El documento US 2008/0065003 describe un dispositivo de PDT cervical basado en LEDs que comprende una cabeza de iluminación que se debe insertar en la región cervical. Una agrupación ordenada de LEDs está colocada dentro de la cabeza de iluminación o en una pieza de mano conectada a la cabeza a través de una guía de luz. El dispositivo está conectado a un suministro de potencia externa y la luz emitida por los LEDs es dirigida sobre el cérvix por un reflector esférico dentro de la cabeza de iluminación.

El documento GB 2370992 describe un dispositivo de PDT con LEDs para el tratamiento del cérvix. Éste consiste en una porción de cabeza que contiene una agrupación ordenada de LEDs y que está configurada para su inserción a través de la vagina para ajustarse estrechamente sobre la abertura del cérvix. La porción de cabeza está conectada a una pieza de mano por intermedio de un vástago hueco, a través del cual se suministran aire y potencia desde un suministro externo de aire y potencia a la agrupación ordenada de LEDs. El dispositivo se mantiene sujeto en posición durante todo el tiempo del tratamiento.

Como se apreciará, estos dos dispositivos requieren ser maniobrados por un profesional médico y se utilizarán normalmente dentro de una institución médica, tal como en una cirugía de hospital o de consulta de ginecología. La paciente debe quedarse quieta todavía durante el tiempo de la iluminación, lo que es inconveniente y limita la duración práctica de cada sesión de tratamiento.

Además, el fotosensibilizador debe aplicarse al área cervical antes del uso del dispositivo. Es usual con métodos corrientes que la paciente espere varias horas entre la aplicación del fotosensibilizador/precursor y la iluminación.

La PDT no es hoy un método clínicamente valioso para terapia de CIN y otras enfermedades/condiciones del cérvix. Esto es debido a los resultados ineficaces de la terapia, como se destaca en el informe anteriormente citado. Así, existe una necesidad de métodos mejorados para la terapia del sistema de órganos del cérvix.

El documento DE 10 2006 001736 describe un dispositivo de acuerdo con la porción precharacterizante de la reivindicación 1.

Sorprendentemente, se ha encontrado por los inventores de la presente invención que el uso de un dispositivo específico, en combinación con un fotosensibilizador o precursor, mejora la terapia del cáncer cervical y otras enfermedades, lesiones y condiciones cervicales, especialmente las enfermedades, lesiones y condiciones provocadas por una infección por HPV. Pueden hacerse mejoras similares en conexión con un tratamiento fotodinámico de otras condiciones que afectan al tracto reproductor femenino como, por ejemplo, la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) o los carcinomas vulvares. Además, pueden hacerse mejoras similares en conexión con PDT de condiciones o lesiones cancerosas o precancerosas de cualquier otro orificio del cuerpo humano o animal.

Según un aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de irradiación para su inserción en un orificio del cuerpo para proporcionar terapia o diagnóstico fotodinámicos, comprendiendo el dispositivo: un alojamiento adaptado para insertarse y asegurarse en el orificio, conteniendo el alojamiento un sistema de lámpara LED y una fuente de potencia para alimentar el sistema de lámpara LED, y comprendiendo el alojamiento una superficie de tratamiento, estando el sistema LED dispuesto para emitir radiación desde la superficie de tratamiento; en donde el dispositivo es operativo de manera independiente mientras está situado en el orificio y tiene un extremo frontal y un extremo trasero, siendo el extremo trasero el extremo del dispositivo que, en uso, está más próximo a la entrada del orificio, caracterizado porque el alojamiento comprende una porción exterior flexible que forma una superficie continua y que puede ajustar, en uso, su forma para configurar un ajuste seguro dentro de las paredes del orificio, extendiéndose la porción exterior hacia fuera de la superficie de tratamiento y hacia el extremo trasero del dispositivo y estrechándose hacia fuera de tal manera que la sección más ancha de la porción exterior esté localizada hacia atrás de la superficie de tratamiento, con lo que el alojamiento está adaptado para insertarse y asegurarse completamente en el orificio.

El dispositivo de la presente invención no requiere que el paciente se quede en una instalación médica durante el tratamiento. Por el contrario, el uso del dispositivo implicará frecuentemente sólo una visita a la instalación médica, después de la cual el paciente es libre de marcharse. El tratamiento en curso prolongado puede tener lugar mientras el paciente continúa con sus actividades diarias normales.

5 Esto es debido a que el dispositivo está adaptado para insertarse y asegurarse completamente en el orificio y no requiere conexión a un suministro de potencia externo o una fuente de luz externa durante su funcionamiento. Por “independientemente operativo” se quiere significar que el dispositivo puede proporcionar iluminación para PDT sin conexión simultánea a ningún dispositivo externo. Por tanto, el dispositivo es completamente autocontenido y forma una unidad cerrada que incluye tanto la fuente de luz como el suministro de potencia requerido para procedimientos fotodinámicos.

10 Además de incrementar la comodidad y minimizar la desorganización del paciente, otra ventaja de la presente invención es que la iluminación se lleva a cabo preferiblemente en tasas de fluencia muy bajas. La tasa de fluencia F se refiere a la potencia radiante incidente sobre una unidad de área y se mide en unidades de W/cm^2 . La iluminación con tasas de fluencia baja (por ejemplo, 10 mW/cm^2) requiere que la iluminación tendrá que ocurrir durante un periodo de tiempo relativamente largo, por ejemplo muchas horas, a fin de conseguir la dosis de luz deseada necesaria para lograr un efecto terapéutico, y, por tanto, es imposible en una situación clínica (hospital). Sin embargo, se sabe que la iluminación utilizando tasas de fluencia baja reduce fuertemente la incomodidad (dolor) del paciente durante la iluminación y puede mejorar también el efecto de la PDT permitiendo una acumulación continua de porfirinas endógenas (procedentes de precursores) e impedir el agotamiento del oxígeno durante la iluminación (S. Jacques et al., “la PDT con ALA/PPIX es reforzada por la exposición prolongada a la luz dianizando putativamente la mitocondria”, SPIE Proceedings Vol. 2972, “Métodos ópticos para tratamiento y detección de tumores”, ed. T. Dougherty, San Jose, febrero de 1997, y M. Seshadri et al., Clin Cancer Res 14(9), 2796-2805 (2008)).

Por tanto, el dispositivo es no sólo más “amigable para el paciente”, sino que puede incrementar también la eficacia del tratamiento.

25 La forma del alojamiento puede variar, pero se la diseña generalmente de modo que encaje cómodamente dentro del orificio y permanezca en su sitio con independencia de la actividad física del paciente. Cuando el orificio de interés es el tracto reproductor femenino, las formas adecuadas para la porción exterior del alojamiento pueden ser similares, por ejemplo, a las formas de algunos dispositivos contraceptivos utilizador para impedir embarazos, tales como FemCap® y otros dispositivos similares destinados a bloquear la entrada de espermatozoides en el útero. Para otros orificios, pueden utilizarse otras formas y estructuras adecuadas, por ejemplo basadas en formas conocidas para uso como supositorios y/o pesarios farmacéuticos.

30 Aunque la presente invención se ha creado pensando en el tratamiento de pacientes humanos, es posible también que el dispositivo se utilice en el tratamiento de otros animales. Por tanto, la forma del alojamiento dependerá del orificio en el que se requiera tratamiento y de la estructura anatómica del animal sobre el que el dispositivo esté destinado a utilizarse.

35 El dispositivo puede comprender un alojamiento esbelto al que envolverán las paredes del orificio y lo mantendrán en su sitio. Cuando el dispositivo es para uso vaginal, el alojamiento puede ser similar, por ejemplo, en tamaño y forma a un tampón. La superficie exterior del alojamiento puede estar texturada para mejorar el agarre del dispositivo. Una superficie texturada puede ser también beneficiosa para proporcionar una superficie para el suministro de fármacos al área del cuerpo que requiere tratamiento.

40 Para asegurar un tratamiento cómodo y efectivo para cada paciente, pueden estar disponibles dispositivos de diferentes tamaños y/o formas. Por ejemplo, en el caso del tratamiento del cérvix, se pueden proporcionar dispositivos de tres tamaños para (i) pacientes que no hayan estado embarazadas, (ii) paciente que han tenido un embarazo, pero no se ha llevado a término, y (iii) pacientes que han dado a luz.

45 Para uso vaginal, el alojamiento comprende preferiblemente una porción exterior flexible que puede ajustar su forma para configurar un ajuste seguro con las paredes vaginales y permite que el dispositivo se utilice dentro de muchas formas y tamaños diferentes de vagina. La porción exterior flexible ayuda también a reducir el riesgo de resbalamiento o desalineamiento del dispositivo en un extenso periodo de tratamiento durante el cual el paciente puede estar físicamente activo. Puede utilizarse una porción exterior similar para un dispositivo destinado a su inserción en otros orificios, si se requiere.

50 Para la inserción en el oído o en la nariz, el dispositivo puede conformarse sobre la base de los diseños conocidos para tapones de los oídos o de la nariz.

55 La porción exterior flexible puede formarse a partir de cualquier material capaz de ajustar su forma. Por ejemplo, la porción flexible puede formarse de un material expandible, compresible o deformable. Un alojamiento compuesto al menos parcialmente de material deformable podría ajustar su forma durante la inserción para adaptarse al diámetro del orificio. Alternativamente, podría utilizarse un material expandible tal que, después de la inserción, la porción exterior del alojamiento se expanda para agarrar firmemente las paredes del orificio. La expansión podría iniciarse por el calor corporal, exposición a fluido, retirada de un dispositivo/instrumento de suministro, etc.

Preferiblemente, sin embargo, la porción exterior flexible se forma de un material resiliente. Este permite que la forma de la porción flexible se altere mientras se proporciona también una fuerza de sollicitación hacia fuera para mantener el dispositivo en su sitio. A fin de conseguir este efecto, el diámetro exterior de la porción exterior deberá dimensionarse de tal manera que éste deba reducirse a fin de insertar el dispositivo en el orificio. La porción exterior proporcionará entonces una fuerza hacia fuera contra las paredes del orificio.

El material resiliente puede ser cualquier material resiliente comúnmente utilizado en dispositivos médicos; por ejemplo, caucho, látex, silicona u otros polímeros o copolímeros naturales, semisintéticos o sintéticos.

La porción exterior flexible forma una superficie exterior continua del alojamiento. Esta superficie podría formar todo o parte del exterior del alojamiento. Por ejemplo, la porción exterior puede ser una sección en forma de disco o copa encontrada en la parte delantera o trasera del dispositivo o una cubierta que se extienda sobre toda la longitud del alojamiento.

La porción exterior flexible forma una superficie continua que se estrecha hacia fuera y hacia el extremo trasero del dispositivo, es decir, el extremo del dispositivo que, en uso, está más próximo a la entrada del orificio. Por ejemplo, la porción exterior puede tener una forma aproximadamente troncocónica.

Aunque sólo es necesario que sea flexible una porción exterior del alojamiento, en ciertas realizaciones preferidas todo el alojamiento es flexible. La creación de un dispositivo que tiene un alojamiento flexible aumenta la comodidad del dispositivo y facilita su construcción, ya que sólo se requiere un único material.

El alojamiento comprende una superficie de tratamiento, estando dispuesto el sistema LED para emitir radiación desde la superficie de tratamiento. El dispositivo puede disponerse para proporcionar irradiación a las paredes del orificio, en cuyo caso la superficie de tratamiento puede ser una superficie circunferencial exterior del alojamiento. La superficie de tratamiento tiene preferiblemente un tamaño y/o forma seleccionados para su ajuste complementario con el área de tratamiento y está dimensionada preferiblemente para confrontarse con toda el área en donde se requiere la PDT. El sistema de lámpara LED y la superficie de tratamiento están dispuestos preferiblemente de tal manera que se emita radiación hacia el área de tratamiento en proximidad e intensidad suficientes para conseguir el efecto de tratamiento deseado.

El dispositivo puede disponerse para proporcionar irradiación a un área particular del interior del orificio. Así, el dispositivo puede incluir una superficie de tratamiento dispuesta para dirigir y/o enfocar la iluminación sobre un área particular del interior del orificio cuando el dispositivo está en uso. En una realización preferida, el dispositivo está adaptado para uso en PDT del cérvix. Por tanto, preferiblemente, la superficie de tratamiento está conformada para cubrir, en uso, la abertura del cérvix. De esta manera, cuando el dispositivo se inserta correctamente en la vagina, la superficie de tratamiento cubrirá la abertura del cérvix y, por tanto, permitirá que la luz emitida irradie el área cervical.

El tamaño de esta superficie de tratamiento deberá ser tal que ajuste sobre la porción completa del cérvix uterino, por ejemplo 20-50 mm de diámetro, más preferiblemente 20-35 mm de diámetro y muy preferiblemente 22-30 mm de diámetro.

Preferiblemente, la superficie de tratamiento es al menos parcialmente transparente para permitir que la luz procedente del LED pase a través de la superficie para proporcionar el tratamiento o el diagnóstico de PDT requerido. En algunas realizaciones, la superficie de tratamiento puede ser completamente transparente a luz que tenga las longitudes de onda requeridas para el tratamiento de PDT y que se emita por el al menos un LED. Sin embargo, preferiblemente, el material de la superficie de tratamiento y/u otro material entre la superficie de tratamiento y la porción o porciones de emisión de luz del sistema de lámpara LED está dispuesto para difundir la luz, permitiendo así una distribución uniforme de luz desde una pluralidad de LEDs. En una realización, se utiliza un material transparente para formar tanto el alojamiento alrededor del sistema de lámpara LED como también la superficie de tratamiento, actuando así como un alojamiento para el sistema de lámpara y como un difusor para la luz. En una realización alternativa, se utiliza un material transparente para formar la superficie de tratamiento, mientras que se utiliza un material no transparente para formar el alojamiento. Esto asegurará que sólo se ilumine el área con necesidad de tratamiento, mientras que otras áreas que entran en contacto con el dispositivo no son sometidas a irradiación. Preferiblemente, se utiliza una silicona transparente como material para la superficie de tratamiento que actúa como difusor para la luz emitida.

En algunas realizaciones preferidas, el al menos un LED puede posicionarse en la superficie de tratamiento o extenderse fuera de ésta. En tales realizaciones, no es necesario que la luz pase a través de la superficie de tratamiento y, por tanto, no se imponen restricciones a su opacidad.

En una realización preferida, la superficie de tratamiento es cóncava. Esto puede ayudar a dirigir la luz emitida hacia un área de tratamiento, tal como el cérvix.

En realizaciones diseñadas para proporcionar irradiación al cérvix, el dispositivo comprende un saliente que se extiende desde la superficie de tratamiento. Preferiblemente, este saliente forma un tubo cilíndrico. Éste puede utilizarse tanto para ayudar al posicionamiento correcto del dispositivo dentro de la vagina como también para dirigir la luz al canal cervical. En el último caso, el tubo actúa como un tubo de luz.

El dispositivo comprende un sistema de lámpara LED que es capaz de funcionamiento independiente mientras el dispositivo está localizado dentro del orificio.

El sistema de lámpara puede comprender un LED o preferiblemente una agrupación ordenada de LEDs. Una agrupación ordenada de LEDs particularmente preferida para PCT de cérvix comprende 3-15 LEDs. El término "LED" está destinado a cubrir cualquier forma de diodo de emisión de luz, por ejemplo OLEDs (diodo de emisión de luz orgánico).

El consumo de energía por unidad de tiempo del sistema de lámpara LED deberá ser tal que el calentamiento del tejido no dé como resultado una incomodidad o daño indebidos para el paciente. La irradiación se aplicará en general a un nivel de dosis de 10 a 200 J/cm², por ejemplo a 50 J/cm². Por tanto, el sistema de lámpara LED está dispuesto preferiblemente para proporcionar, en funcionamiento, una tasa de fluencia en el rango de 0,5-100 mW/cm² y, muy preferiblemente, en el rango de 1-10 mW/cm². Esta tasa de fluencia baja da como resultado que se administre la dosis total durante un periodo de tiempo relativamente largo, por ejemplo varias horas. Como se menciona anteriormente, esto es beneficioso tanto en términos de incomodidad reducida del paciente como en la eficacia del tratamiento.

La longitud de onda de la luz utilizada para radiación puede seleccionarse para conseguir un efecto fotodinámico eficaz y, por tanto, los LEDs se seleccionan por su capacidad para emitir longitudes de onda de luz adecuadas para este efecto. En una realización preferida, el al menos un LED emite, en uso, luz que tiene longitudes de onda en el rango de 300-800 nm; por ejemplo, el rango de 500-700 nm se ha encontrado que es particularmente efectivo. Puede ser particularmente importante incluir las longitudes de onda de 630 y 690 nm. Por tanto, preferiblemente, el al menos un LED emite, en uso, luz que tiene longitudes de onda en el rango de 630-690 nm. En una realización muy preferida, especialmente si el dispositivo se utiliza junto con una composición que comprende un precursor de fotosensibilizador seleccionado de ácido 5-aminolevulínico o un derivado, por ejemplo, un éster del mismo, se utiliza luz roja (600-670 nm) debido a que se sabe que la luz a esta longitud de onda penetra bien en el tejido. En algunas realizaciones, el sistema de lámpara LED comprende filtros para asegurar que sólo se emite desde el dispositivo luz dentro de un cierto rango de longitud de onda, tal como los mencionados anteriormente. La superficie de tratamiento puede diseñarse de tal manera que sólo se transmita luz que tenga estas longitudes de onda preferidas.

La fuente de potencia comprende preferiblemente una o más pilas. Las pilas deberán funcionar preferiblemente por medio de reacciones electroquímicas utilizando productos químicos que no sean demasiado tóxicos para el paciente si el dispositivo se rompe o tiene fugas mientras está dentro del cuerpo. Las pilas adecuadas incluyen pilas de litio o equivalentes de capacidad suficiente que puedan almacenarse también durante 10 años. Por ejemplo, puede utilizarse una pila de LiMnO₂ de tamaño 1/2 AA. La pérdida lenta de carga y el tamaño pequeño de las pilas de ion litio las hace particularmente adecuadas para su uso como suministro de potencia para el dispositivo. A fin de aumentar la seguridad del dispositivo, es preferible que la fuente de potencia esté sellada dentro del alojamiento. Por sellado se significa que el alojamiento es estanco a los fluidos en uso para impedir que escapen fluidos hacia dentro o hacia fuera del dispositivo.

En su forma más básica, el sistema de lámpara puede comprender simplemente conexiones eléctricas para el suministro de potencia y un LED o LEDs. Con esta disposición, inmediatamente antes de la inserción del dispositivo, el sistema de lámpara se activará para conectar uno o más LEDs. El dispositivo se insertaría a continuación en el orificio, en donde el LED o LEDs iluminarán el área de tratamiento hasta que se retire el dispositivo o se agote el suministro de potencia.

La activación del sistema de lámpara puede dispararse por un interruptor. A fin de permitir que el dispositivo siga siendo estéril y mantener encerrados la fuente de potencia y otros elementos del dispositivo, el interruptor está contenido preferiblemente dentro del alojamiento y está dispuesto para ser hecho funcionar mientras está sellado dentro del alojamiento. El interruptor puede ser un interruptor mecánico localizado debajo de una parte flexible del alojamiento, permitiéndose el funcionamiento del interruptor por la resiliencia de la parte flexible. Alternativamente, el interruptor puede accionarse por medio de un campo eléctrico o magnético transmitido a través del alojamiento. Un interruptor magnéticamente accionado puede implementarse por el uso de un imán fuera del alojamiento para mantener abierto un interruptor de lengüeta "normalmente cerrado". Cuando se retira el imán, el interruptor de lengüeta se cerrará y esto puede utilizarse para activar el dispositivo.

En un sistema simple que utiliza sólo una fuente de potencia y un LED, es difícil controlar el nivel de dosificación, ya que variarán la vida precisa y la salida de potencia precisa del suministro de potencia. Además, la iluminación proporcionada por la agrupación ordenada de LEDs será constante. A fin de evitar un calentamiento inaceptable del tejido, se utiliza preferiblemente luz de baja intensidad y puede ser también beneficioso que el dispositivo sea capaz de proporcionar luz pulsada.

Por tanto, preferiblemente, el sistema de lámpara comprende además un circuito de control, tal como un microcontrolador o un microprocesador, para regular la irradiación proporcionada por el al menos un LED. El circuito de control del sistema de lámpara puede activarse por un interruptor como se describe anteriormente. En una realización preferida, el circuito de control comprende un temporizador. El sistema de lámpara puede programarse entonces para comenzar la iluminación en un intervalo de tiempo predeterminado después de la activación. Esto

- asegura que haya pasado tiempo suficiente desde la activación hasta el inicio de la iluminación. Por ejemplo, a fin de permitir la absorción o acumulación de porfirinas, se requiere un cierto tiempo después de la aplicación de un fármaco fotosensibilizador o precursor. La duración de la iluminación puede controlarse también estrictamente, ya que el circuito de control puede disponerse para desconectar la iluminación después de que haya transcurrido un tiempo de dosificación predeterminado. Para permitir una acumulación adicional de fotosensibilizadores endógenos (procedentes de los precursores) después de la primera iluminación, el dispositivo puede repetir la iluminación (re-PDT) después de un cierto periodo de tiempo, por ejemplo 3 horas.
- Además, el circuito de control puede disponerse para proporcionar iluminación pulsada. Esto puede conseguirse proporcionando un generador de función dentro de un microprocesador. Como se menciona anteriormente, la luz pulsada es ventajosa para asegurar que no ocurra ningún calentamiento inaceptable de tejido. Además, el hecho de proporcionar intervalos en iluminación mejora la oxigenación del tejido y el efecto de la PDT. Además, permite la reacumulación de porfirinas endógenas en células supervivientes, que pueden tratarse con iluminaciones repetidas. La frecuencia y la longitud de los impulsos pueden elegirse según los requisitos del régimen de tratamiento y se ajustan dentro del circuito de control.
- En una realización, el circuito de control puede ser programado por el usuario. Esto permite que el patrón de longitud, resistencia e iluminación se ajusten para adecuarse a tratamientos individuales. Las formas de memoria reescribible adecuadas incluyen EPROM, EEPROM, flash, etc. Sin embargo, la memoria del circuito de control es preferiblemente de sólo lectura (ROM) y se programa en el momento de la fabricación.
- El acceso al circuito de control podría conseguirse por medio de una interfaz de usuario en el dispositivo. Respondiendo a una serie de cuestiones, el usuario puede ajustar el periodo de retardo inicial, la duración de dosificación, el número y la longitud de impulsos de luz, etc. La interfaz puede ser enteriza con el dispositivo. Así, puede comprender pequeños botones que pueden presionarse con una herramienta adecuada o interruptores de lengüeta. Cada botón o interruptor puede activar una condición preajustada dada tal como dosis de luz, intensidad, luz pulsada/constante, etc.
- Es importante que todos los componentes eléctricos del sistema de lámpara y la fuente de potencia estén sellados dentro del alojamiento durante el uso. Por tanto, el circuito de control deberá sellarse preferiblemente dentro del alojamiento. Como se menciona previamente, el LED o LEDs podrían posicionarse de tal manera que estos sobresalgan del alojamiento. Sin embargo, preferiblemente, el sistema de lámparas LED está completamente sellado dentro del alojamiento durante el uso.
- En algunas realizaciones, la interfaz de usuario puede ser accesible a través de un área flexible del alojamiento. Alternativamente, el alojamiento puede comprender una abertura sellable que proporcione acceso a la interfaz.
- Sin embargo, la previsión de una interfaz de usuario aumenta el tamaño del sistema de lámparas, lo que puede ser indeseable en ciertas aplicaciones. Por tanto, alternativamente, el circuito de control puede comprender un receptor para conexión a un terminal remoto. De esta manera, pueden comunicarse órdenes del programa específico desde el terminal remoto, por ejemplo un ordenador, hasta el circuito de control.
- En algunas realizaciones, el receptor comprende un puerto de entrada adaptada para la conexión a un cable. En tales realizaciones, el puerto de entrada se forma adecuadamente para recibir, por ejemplo, un USB u otro conector macho.
- El puerto de entrada debe sellarse durante el uso. Por tanto, el alojamiento puede comprender un tapón para su inserción en el puerto. Alternativamente, el alojamiento puede consistir en dos componentes que pueden conectarse por medio de, por ejemplo, roscas de tornillo, conexión de ajuste por empuje o abrochado automático o acoplamiento de bayoneta. La conexión comprende juntas de sellado a fin de asegurar que el circuito de control esté sellado dentro del alojamiento durante el uso.
- Alternativamente, las órdenes del programa pueden transmitirse al dispositivo por medio de una conexión inalámbrica. Por ejemplo, el receptor puede ser un receptor de infrarrojo o de ondas de radio. Esto tiene la ventaja de que no es necesario un puerto de entrada físico y, en cambio, el circuito de control puede sellarse permanentemente dentro del alojamiento.
- Preferiblemente, el circuito de control comprende además un sistema de realimentación. Este permite que el circuito de control haga ajustes en el programa de tratamiento para tener en cuenta la desviación en las prestaciones esperadas de los LEDs.
- Por ejemplo, el sistema de realimentación puede comprender un monitor de luz u otro monitor directo o indirecto para medir la dosis de luz que se ha dado al paciente. En tales sistemas, el circuito de control puede programarse para desconectar el LED o LEDs después de que se haya alcanzado una dosificación predeterminada y no un tiempo predeterminado.
- Alternativamente, el dosímetro puede anular el temporizador en caso de que los LEDs no funcionen como se espera. Por ejemplo, si el suministro de potencia es defectuoso, puede reducirse el rendimiento de los LEDs. Por tanto, será

necesario continuar la iluminación más allá del tiempo predeterminado a fin de obtener una dosis completa. A la inversa, si el rendimiento de potencia de los LEDs es más fuerte que lo anticipado, puede detenerse la iluminación antes del intervalo de tiempo predeterminado, o la duración de cada impulso puede acortarse para impedir un sobrecalentamiento del tejido.

- 5 Otra característica opcional del circuito de control es una o más luces indicadoras de prestación para informar al usuario de si el dispositivo ha funcionado correctamente o si ha ocurrido un fallo. El circuito de control puede disponerse para proporcionar una señal al usuario cuando está completo el tratamiento para indicar que el dispositivo puede retirarse. Por ejemplo, puede proporcionarse una señal acústica y/o visual, tal como un sonido de alarma y/o una señal luminosa. Alternativa o adicionalmente, podría utilizarse una vibración como la señal para
- 10 indicar el final del tratamiento. Típicamente, el paciente sería informado de la duración del tratamiento y así la señal puede utilizarse para confirmar un final esperado del tratamiento y, por tanto, no se necesita ser excesivamente intrusivo.

- Ventajosamente, como el circuito de control puede utilizarse para desconectar los LEDs al final del ciclo de tratamiento, no hay ningún gran efecto malo para el paciente si el dispositivo permanece insertado más tiempo que el de la duración del tratamiento. Sin embargo, se espera que los pacientes desearán conocer el momento en que ha terminado el tratamiento y puede retirarse el dispositivo.
- 15

Preferiblemente, parte o todas las características anteriormente mencionadas del circuito de control están contenidas en un microprocesador.

- Preferiblemente, el dispositivo comprende además un sistema de lente dispuesto para proporcionar iluminación homogénea sobre el área de tratamiento. La superficie de tratamiento puede actuar como el sistema de lente. Por ejemplo, esta superficie puede formarse de silicona u otro material que comprenda elementos de superficie para difundir la luz emitida por el LED o LEDs.
- 20

- En uso, el dispositivo es colocado preferiblemente en el orificio por un doctor, una enfermera u otra persona con experiencia o educación dentro de los campos relevantes. Sin embargo, los pacientes pueden elegir en alguna situación la inserción del dispositivo por ellos mismos.
- 25

En una realización preferida, el dispositivo comprende un mango en su extremo trasero. El mango puede utilizarse por el paciente o el profesional médico para agarrar firmemente el dispositivo durante su inserción y retirada.

- El mango puede ser un brazo alargado que se extiende desde el alojamiento del dispositivo. Sin embargo, en una realización preferida el mango tiene una forma arqueada debido a que unos bordes suaves impedirán la posibilidad de incomodidad o daños en el paciente. En algunas realizaciones preferidas, el mango arqueado está sujeto al dispositivo en dos o más puntos de la porción exterior flexible. Esto es beneficioso ya que, cuando el mango es agarrado y se tira de él, se arrastrará hacia dentro la porción exterior flexible, facilitando así la retirada del dispositivo. Puede conseguirse un efecto similar sujetando una cuerda o cordón a al menos dos posiciones en la porción superior, aunque esta última realización no ayudará a la inserción.
- 30

- Por tanto, preferiblemente, el dispositivo comprende además un mecanismo de retirada sujeto en dos o más posiciones a la porción exterior flexible y que comprende una porción de agarre central.
- 35

Otra opción es que el dispositivo se coloque (y se retire) utilizando un instrumento específico, tal como un par de pinzas.

- Ventajosamente, el dispositivo está diseñado para un solo uso y para su desechado después de ese solo uso. Preferiblemente, el dispositivo incluye una o más características que promueven un uso único y/o impiden un uso repetido. Por ejemplo, la fuente de potencia puede disponerse para proporcionar potencia que es sólo suficiente para un solo uso, es decir, de tal manera que la fuente de potencia se agota después de que se complete el tratamiento requerido. La fuente de potencia puede disponerse para no recargarse y/o el circuito de control puede carecer de acceso para recargar la fuente de potencia. El circuito de control puede disponerse para impedir la reutilización por medio de características de su programación y/o puede incluir un mecanismo de desactivación que destruya la circuitería o el software cuando se dispare. Para impedir la interferencia del paciente cuando está en uso, el circuito de control puede disponerse también para desactivarse selectivamente si se detecta una interferencia. Imponiendo el uso único, se mejora la seguridad del paciente y se asegura un control estricto de la esterilidad del dispositivo.
- 40
- 45

- El dispositivo de la presente invención puede utilizarse para proporcionar PDT según el método siguiente. En primer lugar, se aplica una composición que comprende un fotosensibilizador o un precursor de la misma al área a tratar por un médico, en donde sea aplicable utilizando un aplicador especializado, o el área de interés es tratada por medio de un fármaco que actúa sistemáticamente. Tal fármaco que actúa sistemáticamente puede suministrarse por vía intravenosa u oral, por ejemplo. El dispositivo programado se conecta entonces y se inserta. El paciente puede abandonar entonces inmediatamente la instalación médica y continuar su rutina diaria normal mientras el área de tratamiento está recibiendo iluminación del dispositivo. De esta manera, el tratamiento puede tener lugar durante un periodo de tiempo prolongado sin inconveniencia para el paciente. Esto permite que se utilice una tasa de fluencia baja, aumentando la eficacia del tratamiento. Después de que se complete el tratamiento, los pacientes pueden
- 50
- 55

regresar a la instalación médica para la retirada del dispositivo o bien pueden retirarlo ellos mismos. El dispositivo puede ser desechado o devuelto a la institución médica para su eliminación.

En una realización preferida, el dispositivo de la presente invención comprende además un sistema de administración de fármaco. El sistema de administración de fármaco puede comprender un área de transporte de fármaco en el alojamiento, tal como un área de transporte de fármaco en la superficie de tratamiento. Ésta podría ser una superficie texturada para llevar una composición de fotosensibilizador o precursor o la propia superficie de tratamiento sin ninguna modificación adicional puede actuar como un sistema de administración de fármaco. Alternativamente, el sistema de administración de fármaco puede comprender un depósito para alojar una composición que comprende un fotosensibilizador o un precursor del mismo (en adelante "composición").

La ventaja de esta realización de la presente invención es que el paciente no necesita esperar en el hospital durante varias horas entre la aplicación de la composición y la iluminación, como es normal en las intervenciones de PDT existentes. El dispositivo puede realizar automáticamente la iluminación de forma inmediata tras la aplicación o, preferiblemente, en un momento posterior. Además, sólo se requiere una intervención invasiva.

Opcionalmente, el sistema de administración de fármaco comprende además un sistema físico, mecánico o eléctrico relacionado con la administración. Tal sistema opcional puede incluir, por ejemplo, filtros, membranas, uno o más depósitos dispuestos para suministrar el fotosensibilizador o precursor sobre la base de un plan preestablecido para la administración de fármaco o basado en las condiciones físicas, tales como, por ejemplo, pH, osmolalidad, temperatura, presión, contenido de agua en los alrededores. Sin embargo, el sistema de administración de fármaco más simple y, en la mayoría de los casos, el más preferido es sólo una única área de transporte de fármaco para alojar la composición y, en una realización muy preferida, el sistema de administración de fármaco es la propia superficie de tratamiento.

En esta realización preferida, el método de uso es similar al descrito anteriormente, excepto en que la composición no se aplica al área de tratamiento en una intervención separada. En lugar de esto, la composición se aplica al área de transporte de fármaco, por ejemplo la superficie de tratamiento, y, por tanto, se aplica al cuerpo tras la inserción del dispositivo en el orificio. La iluminación se realiza entonces como se describe anteriormente.

La composición puede suministrarse junto con el dispositivo. En tales casos, el sistema de administración de fármaco, es decir, el área o depósito de transporte de fármaco, preferiblemente la superficie de tratamiento, puede suministrarse con una cubierta, tal como una lámina o tapa, para sellar la composición dentro del dispositivo hasta el uso. Antes de la inserción, se retira la cubierta de modo que pueda liberarse la composición. Alternativamente, el dispositivo puede suministrarse separadamente de la composición. Esto permite que el médico elija la composición óptima para un caso particular y añade ésta al sistema de administración de fármaco, es decir, al área o depósito de transporte de fármaco, preferiblemente a la superficie de tratamiento, antes de la inserción.

La composición a utilizar con el dispositivo, esté en un dispositivo prellenado o se aplique al dispositivo antes del uso o se aplique al área de tratamiento por separado, puede comprender cualquier fotosensibilizador o precursor de un fotosensibilizador adecuados.

Se conoce en la literatura científica una gama de fotosensibilizadores. Como se discute anteriormente, un tipo de tales compuestos son compuestos que son tóxicos per se para las células o especies diana o tienen propiedades de emisión de luz cuando se exponen a la luz. Tales compuestos tienen pesos moleculares relativamente grandes y son frecuentemente moléculas complejas como ftalocianinas, clorinas, porfirinas o psoralenos. Otro tipo de fotosensibilizadores son compuestos que per se no son tóxicos o emisores de luz, sino que forman tales compuestos activos in vivo. Tales compuestos – referidos aquí como precursores – son típicamente ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y derivados de 5-ALA como ésteres de 5-ALA. Puede utilizarse o suministrarse uno u otro tipo de compuesto con el presente dispositivo.

El ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y sus derivados están entre los precursores de fotosensibilizadores más clínicamente útiles conocidos en la técnica. Estos compuestos se convierten en el cuerpo en protoporfirina IX (PpIX), que es un fotosensibilizador que absorbe luz y que en contacto con oxígeno genera oxígeno singulete. El oxígeno singulete es extremadamente reactivo y reacciona rápidamente con diversas biomoléculas celulares, dando como resultado la muerte celular.

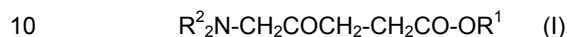
El 5-ALA y sus derivados son ampliamente conocidos y se utilizan en métodos de terapia fotodinámica (PDT) para el tratamiento de diversas anormalidades o trastornos de la piel u otros órganos o mucosa epiteliales, especialmente cánceres o lesiones precancerosas, así como ciertas lesiones no malignas, por ejemplo enfermedades de la piel tales como psoriasis, queratosis actínica (AK) y acné. El 5-ALA (Levulan[®], Dusa) y el 5-ALA-metil-éster (Metvix[®], Galderma, Suiza) son productos terapéuticos comerciales para el tratamiento PDT de queratosis actínica y carcinoma de células basales.

El uso de 5-ALA y los derivados del mismo, por ejemplo ésteres de 5-ALA, en PDT es bien conocido en la literatura científica y de patente (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2006/051269, WO 2005/092838, WO 03/011265, WO 02/09690, WO 02/10120 y US 6034267). Todos los derivados de este tipo de 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para uso con el dispositivo aquí descrito.

Los ésteres de ácido 5-aminolevulínico y sus derivados N-sustituídos son precursores preferidos en una composición para uso con la invención. Los compuestos en los que el grupo 5-amino no está sustituido, es decir, los ésteres de ALA, son particularmente preferidos. Tales compuestos se conocen generalmente y se describen en la literatura (véanse, por ejemplo, los documentos WO 96/28412 y WO 02/10120 de Photocure ASA).

- 5 Los ésteres de ácido 5-aminolevulínico con alcoholes sustituidos o no sustituidos, preferiblemente sustituidos, es decir, alquilésteres o, más preferiblemente, alquilésteres sustituidos, son precursores especialmente preferidos en una composición para uso con la invención.

Ejemplos de tales precursores incluyen los de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



donde

R^1 representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido; y

R^2 representa en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo R^1 .

- 15 Como se utiliza aquí, el término "alquilo", a menos que se indique otra cosa, incluye cualquier grupo hidrocarbonado alifático de cadena larga o corta, cíclico, de cadena recta o ramificado, saturado o no saturado. Los grupos alquilo insaturados pueden ser monoinsaturados o poliinsaturados e incluyen grupos alqueno y alquino. A menos que se indique otra cosa, tales grupos alquilo pueden contener hasta 40 átomos de carbono. Sin embargo, se prefieren los grupos alquilo que contienen hasta 30 átomos de carbono, preferiblemente hasta 10, particularmente de manera preferible hasta 8, especialmente de preferencia hasta 6 átomos de carbono.

- 20 En los compuestos de fórmula I, los grupos R^1 son grupos alquilo sustituidos o no sustituidos. Si R^1 es un grupo alquilo sustituido, uno o más sustituyentes se fijan al grupo alquilo y/o interrumpen el grupo alquilo. Sustituyentes adecuados que se fijan al grupo alquilo son los seleccionados de entre: hidroxilo, alcoxi, aciloxi, alcóxicarbonilo, amino, arilo, nitro, oxo, fluoro, $-SR_1$, $-NR^3_2$ y $-PR^3_2$, en donde R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} . Sustituyentes adecuados que interrumpen el grupo alquilo son los seleccionados de entre: $-O-$, $-NR_3-$, $-S-$ o $-PR_3$.

- 25 Si R^1 es un grupo alquilo sustituido, se prefieren uno o más sustituyentes arilo, es decir, grupos arilo, preferiblemente un grupo arilo.

- Como se utiliza aquí, el término "grupo arilo" denota un grupo aromático que puede contener o no heteroátomos como nitrógeno, oxígeno o azufre. Se prefieren los grupos arilo que no contienen heteroátomos. Los grupos arilo preferidos comprenden hasta 20 átomos de carbono, más preferiblemente hasta 12 átomos de carbono, por ejemplo 10 o 6 átomos de carbono. Las realizaciones preferidas de grupos arilo son fenilo y naftilo, especialmente fenilo. Además, el grupo arilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más, más preferiblemente uno o dos, sustituyentes. Preferiblemente, el grupo arilo es sustituido en la posición meta o para, muy preferiblemente la posición para. Sustituyentes adecuados incluyen haloalquilo, por ejemplo trifluorometilo, alcoxi, preferiblemente grupos alcoxi que contienen 1 a 6 átomos de carbono, halo, por ejemplo iodo, bromo, cloro o fluoro, preferiblemente cloro y fluoro, nitro y alquilo C_{1-6} , preferiblemente alquilo C_{1-4} . Los grupos alquilo C_{1-6} preferidos incluyen metilo, isopropilo y t-butilo, particularmente metilo. Sustituyentes arilo particularmente preferidos son cloro y nitro. Sin embargo, todavía más preferiblemente el grupo arilo está sin sustituir.

- Grupos R^1 preferidos de esta clase son bencilo, 4-isopropilbencilo, 4-metilbencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-[t-butil]bencilo, 4-[trifluorometil]bencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-[dicloro]bencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 2-feniletilo, 4-fenilbutilo, 3-piridinilmetilo, 4-difenil-metilo y bencil-5-[(1-acetiloxietoxi)-carbonilo]. Grupos R^1 más preferidos de esta clase son bencilo, 4-isopropilbencilo, 4-metilbencilo, 4-nitrobencilo y 4-clorobencilo. Es muy preferido el bencilo.

- Si R^1 es un grupo alquilo sustituido, se prefieren uno o más sustituyentes oxo. Preferiblemente, tales grupos son grupos alquilo C_{4-12} de cada recta que se sustituyen por uno, dos o tres grupos oxo. Ejemplos de tales grupos incluyen 3,6-dioxa-1-octilo y 3,6,9-trioxa-1-decilo.

- Si R^1 es un grupo alquilo no sustituido, se prefieren grupos R^1 que son grupos alquilo de cadena recta o ramificados saturados. Si R^1 es un grupo alquilo de cadena recta saturado, se prefieren grupos alquilo C_{1-10} de cadena recta. Ejemplos representativos de grupos alquilo de cadena recta adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-octilo. Son particularmente preferidos los grupos alquilo C_{1-6} de cadena recta, y muy particularmente preferidos son metilo y n-hexilo. Si R^1 es un grupo alquilo ramificado saturado, tales grupos alquilo ramificados consisten preferiblemente en un tronco de 4 a 8, preferiblemente 5 a 8 átomos de carbono de cadena recta que está ramificado por uno o más grupos alquilo C_{1-6} , preferiblemente grupos alquilo C_{1-2} . Ejemplos de tales grupos alquilo ramificados saturados incluyen 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo y 3,3-dimetil-1-butilo.

En los compuestos de la fórmula I, cada R^2 representa de manera independiente un átomo de hidrógeno o un grupo R^1 . Particularmente preferidos para uso en la invención son los compuestos de la fórmula I en los que al menos un R^2 representa un átomo de hidrógeno. En compuestos especialmente preferidos cada R^2 representa un átomo de hidrógeno.

- 5 Los precursores muy preferidos a utilizar en una composición junto con los dispositivo según la invención son compuestos de la fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 es alquilo C_1-C_6 , por ejemplo hexilo, más preferiblemente alquilo C_1-C_6 de cada recta, por ejemplo n-hexilo, y ambos R^2 representan hidrógeno, es decir, 5-ALA-hexil-éster y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente las sales de HC1. El precursor más preferido es 5-ALA-hexil-éster y la sal farmacéuticamente aceptable más preferida del 5-ALA-hexil-éster es la sal de HC1.

10 La composición que comprende el fotosensibilizador o el precursor a utilizar junto con el dispositivo actual puede ser cualquier tipo de formulación farmacéutica y puede prepararse por cualquier procedimiento convencional disponible en la técnica (véase el documento WO 02/10120 de Photocure ASA). Por ejemplo, pueden prepararse ésteres de 5-ALA por reacción de 5-ALA con el alcohol apropiado en presencia de una base. Alternativamente, pueden estar comercialmente disponibles compuestos para uso en la invención (por ejemplo, en Photocure ASA, Noruega).

15 Las formulaciones preferidas son líquidos (acuosos y no acuosos), sólidos, tales como polvos de espolvorear, pastillas o supositorios, semisólidos tales como cremas, ungüentos, geles o pastas, formulaciones de espuma u otras formulaciones expandibles (por ejemplo, basadas en calentamiento a temperatura corporal) y formulaciones/sistemas similares a parches. Los componentes en la composición son los mismos componentes encontrados en productos farmacéuticos en el mercado y puede encontrarse un listado de tales componentes en manuales de excipientes farmacéuticos.

20 Es importante que la formulación sea tal que la composición se absorba completamente en el tejido a tratar o sea transparente a fin de no interferir con la iluminación. Como se observa anteriormente, es posible también hacer uso de composiciones que se aplican sistemáticamente, por ejemplo fármacos que se administran al paciente por vía intravenosa.

25 El dispositivo puede proporcionarse por separado de la composición o con la composición ya contenida dentro de un sistema de administración de fármaco. Alternativamente, el dispositivo podría proporcionarse en forma de un kit que comprenda el dispositivo y al menos una composición para uso con el dispositivo.

30 El presente dispositivo para tratamiento fotodinámico puede combinarse con otros procedimientos terapéuticos, por ejemplo la administración de otros fármacos terapéuticos. Estos fármacos terapéuticos podrían administrarse al cuerpo antes de, o junto con, la colocación del dispositivo en el orificio o podrían administrarse por otras rutas de administración (por ejemplo, oral, intravascular o dérmica). Típicamente, tales fármacos incluyen hormonas, agentes antibacterianos, agentes antihongos, agentes antivirales, agentes anticáncer o combinaciones de tales fármacos.

35 Aunque algunas de las características preferidas de la invención se han descrito en relación con la provisión de PDT a la vagina y el cérvix, se apreciará que estas características del dispositivo podrían incluirse ventajosamente en dispositivos para uso en otros orificios corporales, tales como dispositivos para el recto, el oído o la nariz, como se discute anteriormente. La presente invención no está limitada al orificio particular que debe utilizarse, sino que, por el contrario, la invención proporciona un dispositivo que puede utilizarse de manera beneficiosa en el tratamiento de diversas condiciones en diferentes orificios.

40 Se describirán ahora varias realizaciones preferidas de la presente invención, a modo de ejemplo solamente, con referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

Las figuras 1A y 1B muestran una vista en perspectiva y una sección transversal, respectivamente, de una primera realización preferida de un dispositivo de irradiación;

45 Las figuras 2A y 2B muestran una vista en perspectiva y una sección transversal, respectivamente, de una segunda realización preferida de un dispositivo de irradiación;

Las figuras 3A y 3B muestran una vista en perspectiva y una sección transversal, respectivamente, de una tercera realización preferida;

50 La figura 4 muestra un diagrama esquemático de un circuito de control para uso en el dispositivo de irradiación de las realizaciones preferidas;

Las figuras 5A y 5B muestran una vista en perspectiva isométrica y una sección transversal de una cuarta realización de un dispositivo de irradiación que está fuera del alcance de las reivindicaciones;

Las figuras 6A, 6B, 6C y 6D muestran una vista en perspectiva, un alzado lateral, un alzado extremo y una vista en sección transversal de una quinta realización preferida de un dispositivo de irradiación; y

Las figuras 7A, 7B, 7C y 7D muestran una vista en perspectiva, un alzado lateral, un alzado extremo y una vista en sección transversal de una quinta realización preferida de un dispositivo de irradiación.

Las figuras 1A y B muestran una primera realización de un dispositivo de irradiación 10 para terapia fotodinámica. El dispositivo 10 de la primera realización está concebido para uso en el tratamiento fotodinámico del cérvix. El dispositivo 10 comprende un alojamiento flexible 1. La porción exterior 7 de este alojamiento tiene forma aproximadamente troncocónica y se estrecha hacia fuera desde el extremo frontal del dispositivo hasta la parte trasera. La porción exterior 7 es resiliente de tal manera que, en uso, ésta presiona contra las paredes de la vagina a fin de mantener el dispositivo 10 en su sitio de una forma segura.

Sellado dentro del alojamiento 1 hay un sistema de lámpara 12. Este sistema 12 comprende una agrupación ordenada de LEDs 5 y un circuito de control 6. Este circuito de control 6 se discutirá con más detalle a continuación. Proporciona potencia a los LEDs 5 de tal manera que, en uso, estos iluminarán el cérvix.

El extremo frontal del alojamiento 1 forma una superficie de tratamiento 2. Esta superficie de tratamiento 2 está conformada para cubrir, en uso, la abertura del cérvix, asegurando así que la iluminación de los LEDs 5 se dirija al área de tratamiento. La superficie de tratamiento 2 comprende una superficie de contacto 2a en forma de anillo y una porción cóncava 2b. Típicamente, la superficie de contacto 2a tiene un diámetro de 20 a 50 mm.

Para ayudar a la retirada del dispositivo 10, una cuerda 4 se sujeta a al menos dos posiciones en la porción exterior 7. Cuando se agarra o se tira de la cuerda 4, la porción exterior 7 es arrastrada hacia dentro, facilitando así la retirada del dispositivo 10.

Las figuras 2A y 2B muestran una realización alternativa del dispositivo 20, que se destina también al uso en el tratamiento del cérvix. En esta realización, el dispositivo 20 comprende de nuevo una porción exterior resiliente 27 que tiene forma generalmente troncocónica. Además, la superficie de tratamiento 22 está formada de nuevo por una superficie de contacto 22a en forma de anillo y una porción cóncava 22b. Sin embargo, en esta realización sólo se sella el circuito de control 26 dentro del alojamiento 21. La agrupación ordenada de LEDs 25 penetra en la porción cóncava 22b de la superficie de contacto 22.

Además, el dispositivo 20 comprende un mango arqueado 23 que se extiende desde el extremo trasero del alojamiento 21. A diferencia de la cuerda utilizada en la primera realización, el mango 23 del dispositivo 20 puede utilizarse para ayudar tanto a la inserción como a la retirada del dispositivo.

En las figuras 3A y 3B se muestra una tercera realización del dispositivo 30. Una vez más, la forma principal del alojamiento 31 y la porción exterior 37 permanece inalterada.

El dispositivo 30 tiene un diseño similar al del dispositivo 10. Tanto la agrupación ordenada de LEDs 35 como el circuito de control 36 se alojan dentro del alojamiento 31 y se proporciona una cuerda 34 para ayudar a la retirada del dispositivo 30.

Sin embargo, existen dos diferencias importantes. En primer lugar, un saliente 38 se extienden desde la superficie de tratamiento 32. Este saliente 38 forman un sistema de administración de fármacos y un tubo de luz a través del cual se dirige la luz procedente de los LEDs 35. Este saliente 38 está conformado para contactar, en uso, con el canal cervical. El tubo permite que el fotosensibilizador o el precursor se suministre al canal cervical (endocervix), junto con la luz de los LEDs 35, y, por tanto, aumenta la capacidad del dispositivo 30 de proporcionar terapia fotodinámica.

Además, la porción cóncava 32b de la superficie de tratamiento actúa como un depósito dentro del cual puede alojarse una composición de tratamiento 39. Puede verse que las porciones cóncavas 2b, 22b de las realizaciones previas serían también adecuadas para alojar esta composición 39. De esta manera, el dispositivo de la presente invención puede actuar también como un dispositivo de administración de fármaco. La composición 39 contiene un fotosensibilizador o un precursor adecuado para el tratamiento o el diagnóstico fotodinámicos. Colocando esta composición 39 dentro del dispositivo 10, 20, 30, la composición puede aplicarse al área de tratamiento tras la inserción del dispositivo. Además, la administración de la composición al canal cervical puede obtenerse también revistiendo el saliente 38 con la composición antes de insertar el dispositivo en el paciente. De esta manera, el paciente necesita padecer solamente una intervención invasiva antes de que pueda llevarse a cabo el tratamiento o el diagnóstico fotodinámicos.

En la figura 4 se muestra un circuito de control adecuado para uso en cualquiera de las realizaciones preferidas del dispositivo de irradiación. Este circuito de control 40 toma potencia de unas pilas de litio 41 que se utilizan para alimentar la agrupación ordenada de LEDs 45. El circuito de control 40 comprende un microprocesador 42 que controla el funcionamiento de la agrupación ordenada de LEDs 45.

Por ejemplo, el microprocesador 42 puede comprender un temporizador y una memoria en la cual puede programarse un régimen de dosificación. Por tanto, la agrupación ordenada de LEDs 45 puede hacerse funcionar para iluminar el área de tratamiento durante un periodo de tiempo predeterminado y puede disponerse para que funcione continuamente o proporcione iluminación pulsada. Además, el circuito de control 40 comprende un sensor

de luz 43. Éste forma un circuito de realimentación que permite que el microprocesador 42 ajuste el funcionamiento de los LEDs 45 para asegurar que ninguna anomalía o malfuncionamiento del circuito de control 40 afecte a la dosificación recibida por el paciente.

5 Antes de la inserción del dispositivo, se cierra un interruptor 46 para comenzar el funcionamiento del circuito de control 40. Por ejemplo, éste puede iniciar la temporización de un "periodo de retardo", después del cual el microprocesador 42 comenzará el funcionamiento de la agrupación ordenada de LEDs 45 de acuerdo con el régimen programado. Después de un tiempo predeterminado o tras el completamiento de una cierta dosis de luz (determinada por el sensor de luz 43), el microprocesador 42 desconectará los LEDs 45. Puede retirarse entonces el dispositivo.

10 En realizaciones modificadas, el circuito de control comprende también dos luces indicadoras de funcionamiento (no mostradas). Estas pueden comprender dos LEDs, uno de los cuales se ilumina si el dispositivo se ha hecho funcionar correctamente, y un segundo LED que se ilumina si ha ocurrido algún malfuncionamiento; las combinaciones de las luces pueden indicar fallos específicos. Alternativamente, puede proporcionarse solamente una única luz indicadora de funcionamiento que se ilumine tras la finalización del funcionamiento correcto del dispositivo y que permanezca sin encender si ha ocurrido un malfuncionamiento. El circuito de control puede incorporar un dispositivo de alarma para proporcionar una señal audible y/o un dispositivo de vibración para proporcionar una señal por vibración.

Este sistema alerta al paciente y al profesional médico si ha ocurrido un malfuncionamiento que ha impedido que el paciente reciba la dosis correcta. Las señales del circuito de control pueden indicar también que el tratamiento se ha completado con éxito.

Las figuras 5A y 5B muestran una cuarta realización de un dispositivo de irradiación que no forma la invención y, en esta realización, el dispositivo está concebido para el tratamiento de las paredes de un orificio del cuerpo humano o animal. El orificio podría ser, por ejemplo, la vagina, el recto, el oído o la nariz. El tamaño particular del dispositivo y la forma específica pueden modificarse de acuerdo con el tamaño y la forma del orificio.

25 El dispositivo incluye un alojamiento 51 que contiene una agrupación ordenada de LEDs 54 y un suministro de potencia y un circuito de control 55. El alojamiento 51 de la realización ilustrada tiene una forma cilíndrica alargada con un extremo semiesférico 52. Esta forma es una forma preferida para la inserción en la vagina y el recto; para la inserción en otros orificios podría utilizarse un extremo cónico (no mostrado) en lugar del extremo semiesférico 52. Se utilizaría un dispositivo más pequeño para la inserción en la nariz y, típicamente, la forma se ajustaría para que fuera más cónica. Para la inserción en el oído, se utilizarían un tamaño todavía más pequeño y una forma más esbelta. En el extremo opuesto al extremo semiesférico 52 (o al extremo cónico opcional), el dispositivo tiene un bucle 53 para ayudar a la inserción y retirada y para sujetar una cuerda, si se requiere.

La porción cilíndrica alargada del alojamiento 51 incluye una superficie de tratamiento alrededor de su superficie circunferencial exterior. La superficie de tratamiento contactará con la pared interior del orificio a fin de proporcionar iluminación a un área de tratamiento en la pared del orificio. A este fin, el sistema de lámpara LED incluye una agrupación ordenada de LEDs 54 situada alrededor de la porción cilíndrica alargada debajo de la superficie de tratamiento. Los LEDs 54 están concebidos para proporcionar iluminación a través de una superficie de tratamiento cilíndrica. En realizaciones modificadas, los LEDs pueden localizarse también debajo de una superficie de tratamiento de la porción extrema semiesférica o cónica del dispositivo. El alojamiento 51 está hecho de silicona transparente y esta forma también la superficie de tratamiento, que puede actuar también como un sistema de administración de fármaco. La silicona transparente actúa como una lente que difunde luz emitida desde la agrupación ordenada de LEDs y, por tanto, actúa para distribuir uniformemente la luz emitida.

Las figuras 6A, 6B, 6C y 6D muestran una quinta realización de un dispositivo de irradiación 60 para terapia fotodinámica. La figura 6D es una sección transversal a lo largo de la línea A-A en la figura 6C. El dispositivo 60 de la quinta realización está dispuesta para uso en el tratamiento fotodinámico del cérvix y tiene un alojamiento 61 que incluye una porción 61a de alojamiento superior con características similares a las de las realizaciones primera y segunda, con la adición de una porción 61b de alojamiento cilíndrica inferior que se extiende debajo de la porción de alojamiento superior. La porción 61a de alojamiento superior es flexible e incluye una porción exterior 67 que tiene una forma aproximadamente troncocónica y se estrecha hacia fuera desde el extremo frontal del dispositivo 60 hasta la parte trasera. La porción exterior 67 es resiliente de tal manera que, en uso, ésta presiona contra las paredes de la vagina a fin de mantenerse el dispositivo 60 en su sitio de una manera segura. La forma de la porción de alojamiento superior 61a y su porción exterior 67 puede verse muy claramente en la figura 6D.

El sistema de lámpara LED 62 está sellado dentro del alojamiento superior 61a y tiene características similares a las de las realizaciones discutidas anteriormente. El suministro de potencia para el sistema de lámpara es una pila 68 contenida dentro de la porción 61b de alojamiento cilíndrica. La pila es una pila de tamaño 1/2 AA, con la porción 61b de alojamiento cilíndrica formada de manera relativamente apretada alrededor de ésta. El circuito de control 69 está también contenido con la pila y, ventajosamente, adopta la forma de un PCB (placa de circuito impreso) con un diámetro igual que el diámetro de la pila, para hacer un uso eficiente del espacio.

El extremo frontal del alojamiento superior 61a forma una superficie de tratamiento 63 que es una lente de material transparente que cubre los LEDs del sistema de lámpara LED 62. Como ocurre con la cuarta realización, este material puede ser una silicona transparente que forme también el resto del alojamiento flexible del dispositivo 60. Puede utilizarse un sobremoldeo de silicona blanca opaca para cubrir los lados de la porción 61a de alojamiento superior, tanto alrededor de la porción exterior 67 como también en los lados dentro de la porción exterior 67, y para cubrir completamente la porción cilíndrica 61b. Este sobremoldeo blanco actúa como un reflector para la lente de la superficie de tratamiento y oculta las partes internas de la porción cilíndrica, que incluirían la pila 68 y el circuito de control 69. En una realización, la superficie inferior de la porción de alojamiento 61a puede ser de color negro para proteger la mucosa vaginal, que no tiene necesidad de tratamiento, contra la luz emitida.

La superficie de tratamiento 63 está conformada para cubrir, en uso, la abertura del cérvix, asegurando así que la iluminación de los LEDs se dirija al área de tratamiento. La superficie de tratamiento 63 comprende una superficie de contacto 63a que tiene típicamente un diámetro de 22 a 30 mm. En una realización preferida, dicha superficie de contacto 63a actúa como un sistema de administración de fármaco, es decir, un área o depósito de transporte de fármaco, y lleva un fotosensibilizador o un precursor.

En la base de la porción 61b de alojamiento cilíndrica se dispone un bucle 64 para facilitar la inserción y la retirada del dispositivo. Una cuerda 64 puede sujetarse al bucle 64 si se requiere. Alternativamente, falta el bucle 64 y una cuerda se sujeta directamente a al menos dos porciones de la porción 61b de alojamiento cilíndrica (no mostrado).

Una sexta realización del dispositivo de irradiación 70 se muestra en las figuras 7A, 7B, 7C y 7D. La figura 7D es una sección transversal a lo largo de la línea B-B en la figura 7C. El dispositivo de irradiación 70 tiene un alojamiento 71 que consta de una porción de alojamiento superior 71a y una porción de alojamiento inferior 71b, en donde la porción de alojamiento superior 71a es similar a la porción de alojamiento superior 61a del dispositivo 60 de la quinta realización. La porción superior 71a incluye así una porción exterior generalmente troncocónica 77, con una superficie de tratamiento 73 formada por una porción de contacto 73a y un área cóncava dentro de la parte superior truncada de la porción troncocónica 77. La porción exterior 77 de la sexta realización es más corta que la porción exterior 67 de la quinta realización, lo que representa una manera alternativa de formar el dispositivo, y deberá apreciarse que tanto la quinta como la sexta realización podrían adaptarse para utilizar el ala más corta o más larga, las cuales tienen cada una de ellas, diferentes características y ventajas. Se dispone un bucle 74 en la sexta realización de una manera similar a las realizaciones cuarta y sexta. Alternativamente, falta el bucle 74 y una cuerda se sujeta directamente a al menos dos porciones de la porción de alojamiento inferior 71b (no mostrado).

La porción 61b de alojamiento cilíndrica inferior de la sexta realización es sustituida por una porción 71b de alojamiento inferior alternativa que adopta la forma de un prisma generalmente triangular con su eje largo extendiéndose a través de un diámetro de la porción superior 71a. El prisma triangular está concebido para alojar una pila de tamaño 1/2 AA colocada transversalmente a través del dispositivo, en lugar de longitudinalmente en una sección cilíndrica como en la sexta realización. Los bordes de los prismas están redondeados para mayor comodidad. El circuito de control 79 y el sistema de lámpara LED 72 están localizados ambos encima de la pila 78.

Como ocurre con la quinta realización, la sexta realización puede incluir un sobremoldeo blanco para dirigir la luz a la superficie de tratamiento 73.

Como se discute anteriormente, con un dispositivo destinado al tratamiento del cérvix, es ventajoso proporcionar diferentes tamaños, puesto que ello permite el tratamiento efectivo de pacientes con diferentes historiales de embarazo. Con las realizaciones quinta y sexta, estos diferentes tamaños pueden materializarse ajustando el tamaño de las porciones superiores 61a, 71a cuando estas porciones actúan para asegurar el dispositivo dentro de la vagina con la superficie de tratamiento colocada contra el cérvix. La porción inferior 61b, 71b, que aloja el suministro de potencia, puede fabricarse en un solo tamaño, permitiendo un tamaño estandarizado concebido para utilizarse para la pila 68, 78 y la circuitería de control 69, 79.

La composición de fotosensibilización para la terapia fotodinámica puede aplicarse al paciente antes de la inserción del dispositivo, ya sea directamente a la superficie del área de tratamiento o bien sistemáticamente por composiciones administradas por vía intravenosa u oral. Preferiblemente, la composición se aplica a la superficie de tratamiento de modo que la composición de fotosensibilización se aplique al paciente durante la inserción del dispositivo. Con las realizaciones que utilizan una superficie de tratamiento cóncava, puede colocarse una formulación fotosensible dentro del área cóncava, proporcionando un depósito de la formulación como se discute anteriormente. Como alternativa, el material del dispositivo puede seleccionarse de modo que la formulación fotosensible requerida se adherirá a la superficie de tratamiento en grado suficiente para transferirse al paciente y la formulación puede aplicarse entonces simplemente en una capa sobre la superficie de tratamiento. Por ejemplo, con el dispositivo de la cuarta realización puede aplicarse una formulación en una capa alrededor del exterior del alojamiento cilíndrico.

Como se apreciará, el dispositivo de la presente invención proporciona una manera conveniente de llevar a cabo una terapia fotodinámica a en cualquier orificio del cuerpo humano o animal durante largos periodos de tiempo y a bajas tasas de fluencia. Esto incrementa la conveniencia para el paciente y, en algunos casos, la eficacia del tratamiento.

- 5 Las realizaciones descritas anteriormente son para fines de ilustración solamente y no deberán tomarse como limitativas del alcance de la protección. Los expertos apreciarán que podrían hacerse ajustes en estas realizaciones sin desviarse del alcance de las reivindicaciones. Por ejemplo, el alojamiento puede tener cualquier forma que permita la inserción completa y segura en el orificio y la forma exacta de este alojamiento dependerá de si el dispositivo está destinado al uso en un sujeto humano o animal y del orificio en el que deba tener lugar el tratamiento. Además, pueden utilizarse otras formas de circuito de control y de agrupación ordenada de LEDs dentro de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de irradiación (10, 20, 30, 60, 70) para su inserción en un orificio del cuerpo para proporcionar terapia o diagnóstico fotodinámicos, comprendiendo el dispositivo (10, 20, 30, 60, 70): un alojamiento (1, 21, 31, 61, 71a, 71b) adaptado para poder insertarse y asegurarse en el orificio, conteniendo el alojamiento un sistema de lámpara LED (12, 25, 35, 45, 62, 72) y una fuente de potencia (41, 68, 78) para alimentar el sistema de lámpara LED (12, 25, 35, 45, 62, 72), y comprendiendo el alojamiento (1, 21, 31, 61, 71a, 71b) una superficie de tratamiento (2, 22, 32, 63, 73), estando concebido el sistema LED (12, 25, 35, 45, 62, 72) para emitir radiación desde la superficie de tratamiento; en donde el dispositivo es operativo independientemente mientras está situado en el orificio y tiene un extremo frontal y un extremo trasero, siendo el extremo trasero el extremo del dispositivo que, en uso, está más próximo a la entrada del orificio, **caracterizado** porque el alojamiento (1, 21, 31, 61, 71a, 71b) comprende una porción exterior flexible (7, 27, 37, 67, 77) que forma una superficie continua y que puede, en uso, ajustar su forma para configurar un ajuste seguro dentro de las paredes del orificio, extendiéndose la porción exterior (7, 27, 37, 67, 77) hacia fuera de la superficie de tratamiento (2, 22, 32, 63, 73) y hacia el extremo trasero del dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) y estrechándose hacia fuera de tal manera que la sección más ancha de la porción exterior (7, 27, 37, 67, 77) está localizada hacia atrás de la superficie de tratamiento (2, 22, 32, 63, 73), con lo que el alojamiento (1, 21, 31, 61, 71a, 71b) está adaptado para ser completamente insertable y asegurable en el orificio.
2. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) según la reivindicación 1, en el que la porción exterior flexible (7, 27, 37, 67, 77) está formada de un material resiliente.
3. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el alojamiento completo (1, 21, 31, 61, 71a, 71b) es flexible.
4. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) según cualquier reivindicación anterior, en el que la superficie de tratamiento (2, 22, 32, 63, 73) es completamente transparente a luz que tiene longitudes de onda directamente emitidas por el sistema de lámpara LED (12, 25, 35, 45, 62, 72).
5. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) según cualquier reivindicación anterior, en el que la superficie de tratamiento (2, 22, 32, 63, 73) tiene un tamaño y/o una forma adaptados para el ajuste complementario con un área de tratamiento del orificio de tal manera que, cuando el dispositivo está en uso, el área de tratamiento se ilumina con luz procedente del sistema de lámpara LED (12, 25, 35, 45, 62, 72).
6. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) según cualquier reivindicación anterior, en el que la superficie de tratamiento (2, 22, 32, 63, 73) está formada por una superficie de una porción del material del alojamiento, y el material está dispuesto para difundir la luz emitida desde el sistema de lámpara LED (12, 25, 35, 45, 62, 72).
7. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) según cualquier reivindicación anterior, que comprende un interruptor (46) para la activación del sistema de lámpara (12, 25, 35, 45, 62, 72), en donde el interruptor (46) está contenido dentro del alojamiento (1, 21, 31, 61, 71a, 71b) y está dispuesto para hacerse funcionar mientras está sellado dentro del alojamiento (1, 21, 31, 61, 71a, 71b).
8. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) según cualquier reivindicación anterior, en el que el sistema de lámpara LED (12, 25, 35, 45, 62, 72) está dispuesto para proporcionar, en uso, una intensidad de luz en el rango de 1-50 mW/cm².
9. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) según cualquier reivindicación anterior, en el que el al menos un LED emite luz que tiene longitudes de onda en el rango de 300-800 nm.
10. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) según cualquier reivindicación anterior, en el que el sistema de lámpara LED (12, 25, 35, 45, 62, 72) comprende un circuito de control (6, 26, 36, 40, 69, 79) para regular la irradiación proporcionada por el al menos un LED, preferiblemente un circuito de control (6, 26, 36, 40, 69, 79) que está programado para proporcionar iluminación pulsada.
11. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) según la reivindicación 10, en el que el circuito de control (6, 26, 36, 40, 69, 79) comprende un receptor para conexión a un terminal remoto y/o un sistema de realimentación y/o una o más luces indicadoras de rendimiento para informar a un usuario de si el dispositivo ha funcionado correctamente.
12. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) según cualquier reivindicación anterior, en el que el dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) comprende además un sistema de lente dispuesto para proporcionar una iluminación homogénea sobre el área de tratamiento.
13. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) según la reivindicación 12, en el que la superficie de tratamiento (2, 22, 32, 63, 73) comprende el sistema de lente.
14. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) según cualquier reivindicación anterior, que comprende además un área de transporte de fármaco (2b, 22b, 32b, 63a, 73a) para llevar una composición que comprende un fotosensibilizador o un precursor de un fotosensibilizador, preferiblemente una composición que comprende 5-ALA o un derivado de 5-ALA, preferiblemente un éster de 5-ALA.

- 5 15. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) según cualquier reivindicación anterior, en el que el dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) incluye una o más características que promueven un solo uso y/o impiden un uso repetido, preferiblemente en el que la fuente de potencia (41, 68, 78) está dispuesta para proporcionar potencia que es sólo suficiente para un uso único y/o el circuito de control (6, 26, 36, 40, 69, 79) está dispuesto para impedir una reutilización por medio de características de su programación y/o el circuito de control (6, 26, 36, 40, 69, 79) incluye un mecanismo de desactivación que destruye la circuitería o el software cuando se dispara.

Fig.1A.

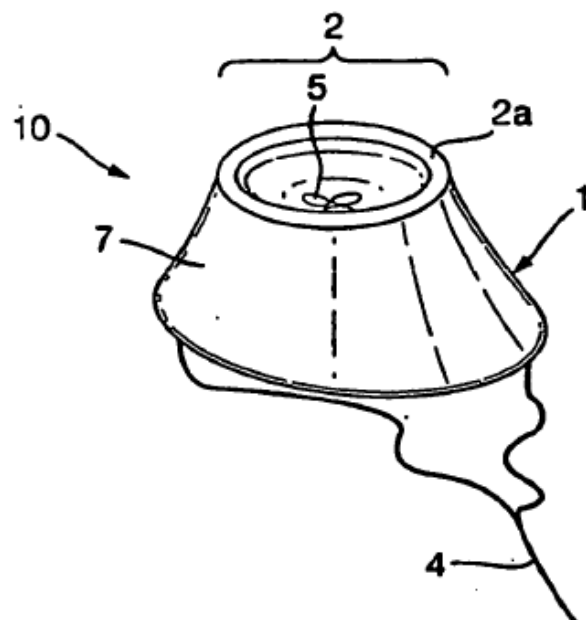


Fig.1B.

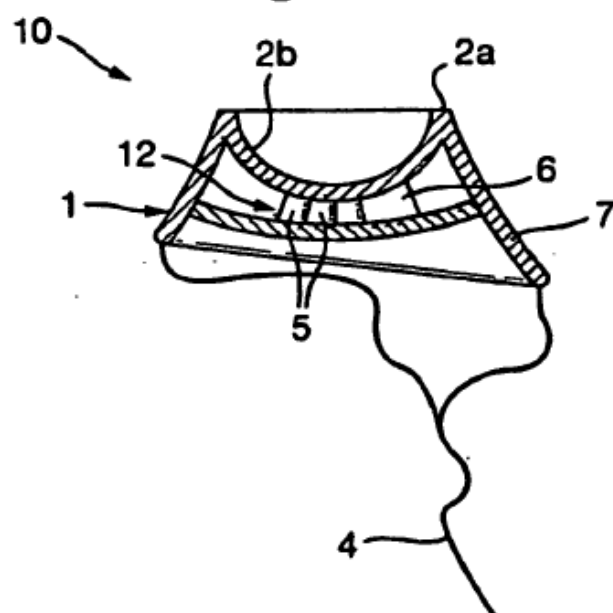


Fig.2A.

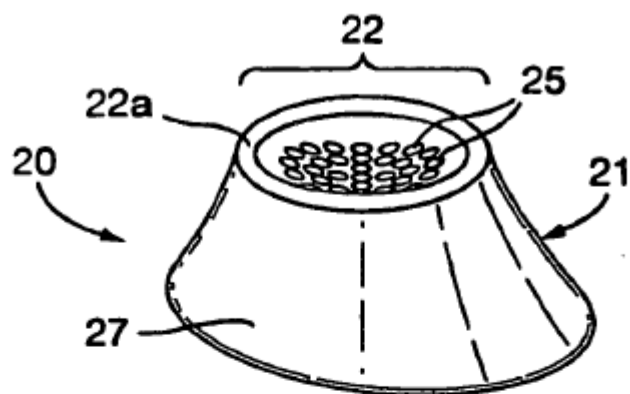


Fig.2B.

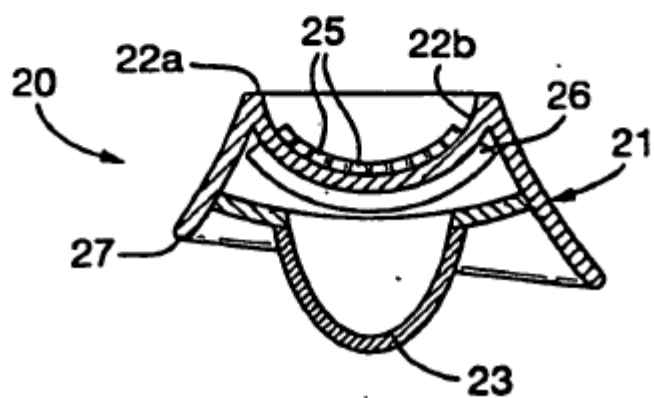


Fig.3A.

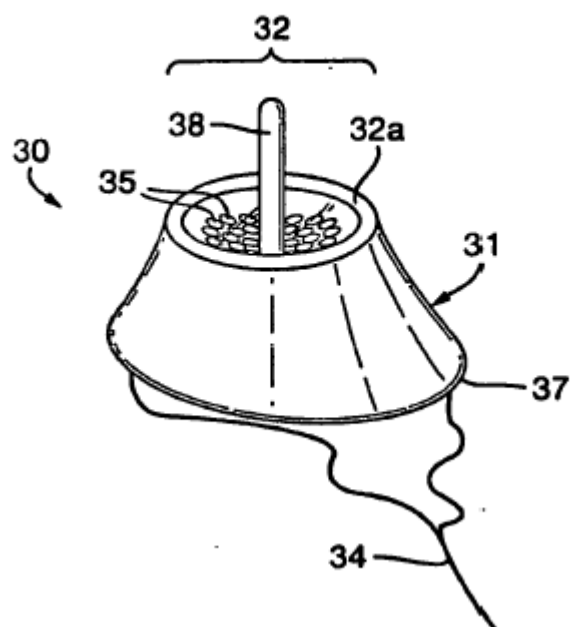


Fig.3B.

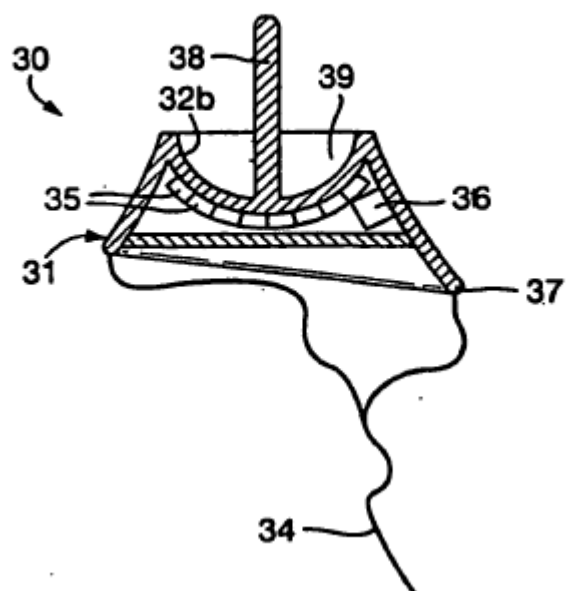


Fig.4.

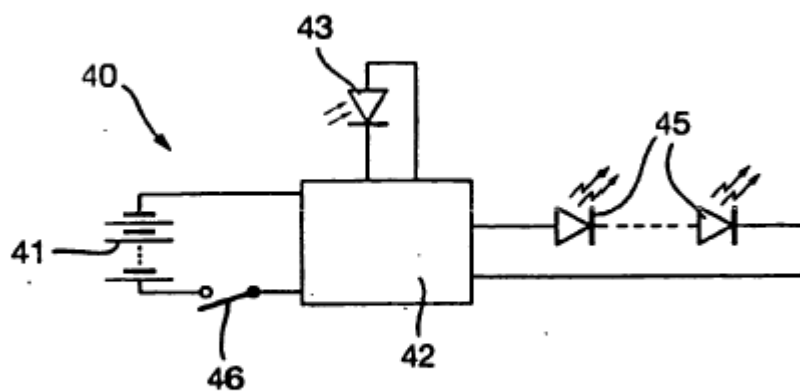


Fig.5A.

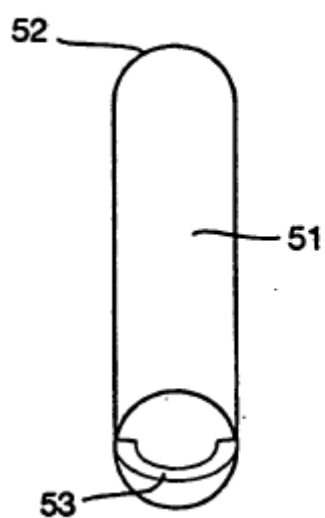


Fig.5B.

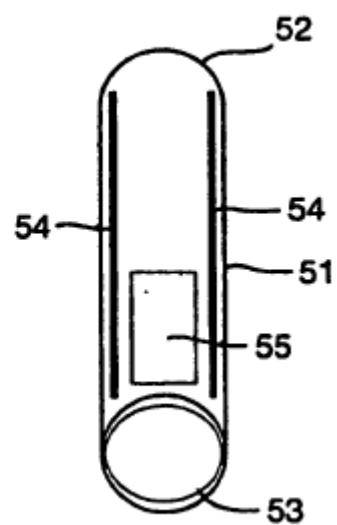


Fig.6A.

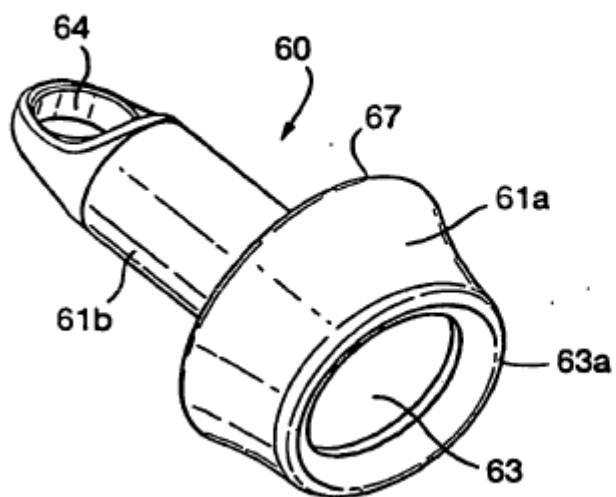


Fig.6B.

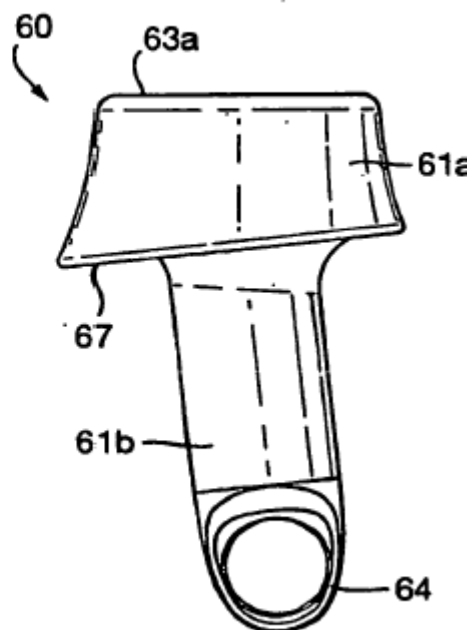


Fig.6C.

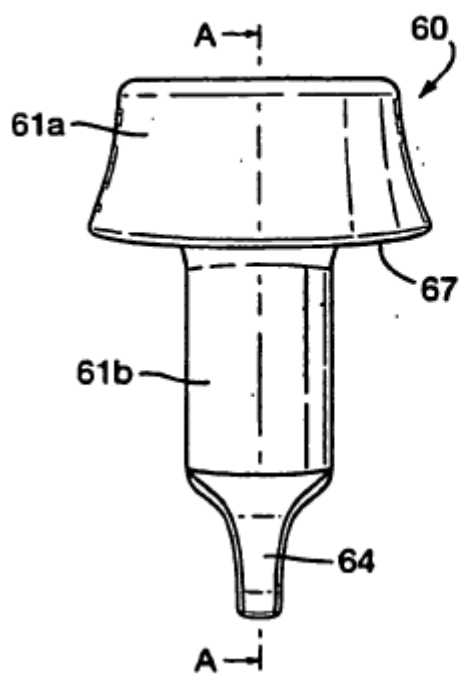


Fig.6D.

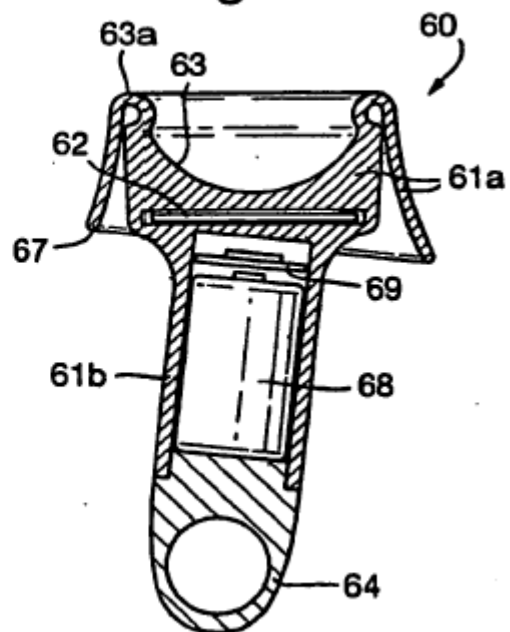


Fig.7A.

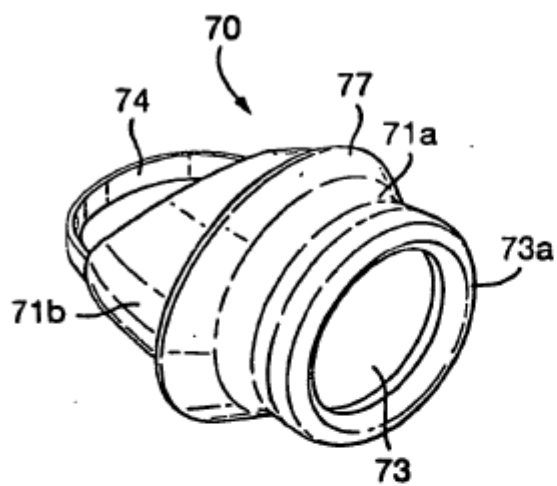


Fig.7B.

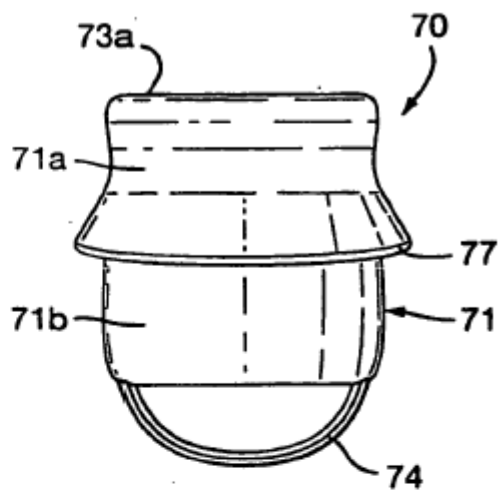


Fig.7C.

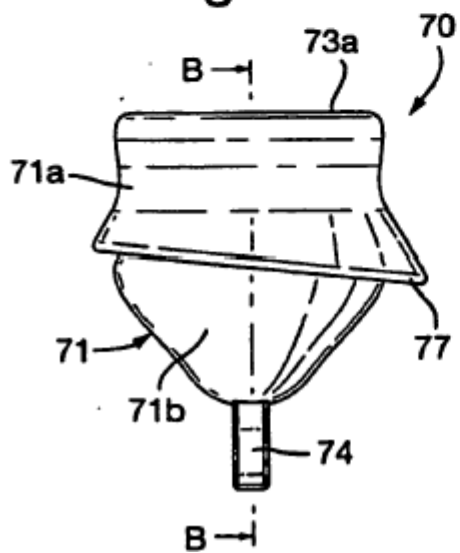


Fig.7D.

