

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2009.12.16	(73) Titular(es): PHOTOCURE ASA	
(30) Prioridade(s): 2009.01.12 GB 0900461 2009.09.22 GB 0916666	HOFFSVEIEN 4 0275 OSLO	NO
(43) Data de publicação do pedido: 2011.11.02	(72) Inventor(es): BJORN KLEM	NO
(45) Data e BPI da concessão: 2012.11.21 020/2013	MORTEN GROSETH	NO
	(74) Mandatário: LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DISPOSITIVO DE IRRADIAÇÃO**

(57) Resumo:

UM DISPOSITIVO DE IRRADIAÇÃO PARA INSERÇÃO NUM ORIFÍCIO CORPORAL PARA PROPORCIONAR TERAPIA OU DIAGNÓSTICO FOTODINÂMICO COMPREENDE: UM INVÓLUCRO 1, 21, 31, 51, 61, 71 ADAPTADO PARA SER TOTALMENTE INSERIDO E PRESO NO ORIFÍCIO, ENVOLVENDO O INVÓLUCRO 1, 21, 31, 51, 61, 71 UM SISTEMA 5, 25, 35, 45, 54, 62, 72 DE LÂMPADA LED E UMA FONTE 41, 68, 78 DE ALIMENTAÇÃO PARA ALIMENTAR O SISTEMA 5, 25, 35, 45, 54, 62, 72 DE LÂMPADA LED, EM QUE O DISPOSITIVO FUNCIONA DE MODO INDEPENDENTE QUANDO SITUADO NO INTERIOR DO ORIFÍCIO.

RESUMO**"DISPOSITIVO DE IRRADIAÇÃO"**

Um dispositivo de irradiação para inserção num orifício corporal para proporcionar terapia ou diagnóstico fotodinâmico compreende: um invólucro 1, 21, 31, 51, 61, 71 adaptado para ser totalmente inserido e preso no orifício, envolvendo o invólucro 1, 21, 31, 51, 61, 71 um sistema 5, 25, 35, 45, 54, 62, 72 de lâmpada LED e uma fonte 41, 68, 78 de alimentação para alimentar o sistema 5, 25, 35, 45, 54, 62, 72 de lâmpada LED, em que o dispositivo funciona de modo independente quando situado no interior do orifício.



DESCRIÇÃO**"DISPOSITIVO DE IRRADIAÇÃO"**

A presente invenção refere-se a um dispositivo de irradiação para inserção num orifício corporal para proporcionar uma terapia ou diagnóstico fotodinâmico de doenças, lesões e respectivos problemas.

Um exemplo de um orifício corporal em que o tratamento fotodinâmico é vantajoso é o aparelho reprodutor feminino. Problemas que afectam o aparelho reprodutor feminino são discutidos abaixo. Problemas semelhantes ou problemas que respondam a tratamentos semelhantes podem surgir noutros orifícios, tais como no recto, ouvido ou nariz.

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus que pode infectar a pele e membranas mucosas em seres humanos. Mais de 100 tipos diferentes de HPV foram identificados. Vários tipos de HPV são transmitidos através da actividade sexual e são patogénicos. Estima-se que o HPV seja a infecção sexualmente transmitida mais comum nos EUA. Várias centenas de milhões de mulheres em todo o mundo são infectadas com HPV, pelo menos, uma vez na vida (~70%), com maior prevalência, 20-30%, em mulheres jovens. Estes vírus podem causar infecções na genitália feminina e resultar em doenças genitais femininas, como verrugas genitais, displasia e cancro cervical.

O cancro cervical é uma doença que faz correr risco de vida e é, actualmente, a terceira forma de cancro mais comum entre as mulheres em todo o mundo. Os cientistas concordam que há uma forte correlação entre o desenvolvimento de cancro cervical e HPV. Uma infecção persistente pelo HPV do colo do útero pode induzir anormalidades celulares incluindo neoplasia intra-epitelial cervical (CIN), lesões pré-cancerosas e, em última análise, cancro cervical.

Felizmente, as anormalidades celulares pouco severas, incluindo CIN1, têm um grau elevado de regressão espontânea (> 60%) e este é um problema que é, normalmente, seguido apenas por colposcopia. Uma CIN (CIN 2 e CIN 3) moderada a grave tem um menor grau de regressão espontânea e um maior risco de progressão. Doentes com CIN2 e CIN3 são, por conseguinte, submetidos a uma conização, geralmente por meio de procedimentos cirúrgicos, incluindo diatermia, conização a laser e histerectomia. A eficácia é de cerca de 90%, mas os efeitos colaterais são perturbadores, provocando um aumento do risco de hemorragia, infecção, estenose, infertilidade e trabalho de parto prematuro.

Se não forem tratados, as células pré-cancerosas vão progredir para formas mais graves, como carcinoma e carcinoma neuroendócrino. Os métodos de tratamento para o cancro cervical dependem, como na maioria das outras formas de cancro, da fase de desenvolvimento da doença. O tratamento de cancro cervical numa fase inicial implica, normalmente, várias formas de cirurgia, enquanto um cancro cervical numa fase tardia é tratado com cirurgia em combinação com terapia de radiação e quimioterapia. A

quimioterapia mais comum de cancro cervical inclui a utilização de cisplatina. Estima-se que cerca de 11 000 mulheres por ano serão diagnosticadas com cancro cervical e que quase 4000 morrerão da doença. O grau de sobrevivência (acima de 5 anos) depende da fase da doença e é, em média, superior a 50%.

A terapia fotodinâmica (PDT) é uma modalidade terapêutica utilizando uma combinação de luz e um fotossensibilizador. Quando iluminado com um comprimento de onda apropriado, o fotossensibilizador ou "medicamento PDT" reage com oxigénio da hemoglobina tecidual para formar radicais de oxigénio, que interagem com organelos celulares, incluindo membranas mitocondriais e celulares. Estas interacções levam a uma necrose celular ou apoptose (morte celular programada). A PDT é, actualmente, utilizada clinicamente para o tratamento de várias doenças, incluindo várias doenças da pele.

Produtos típicos para utilização na PDT da pele são Metvix[®] (Galderma, Suíça) e Levulan[®] (DUSA Pharmaceuticals Inc, Wilmington, EUA).

Na literatura científica pode encontrar-se uma série de fotossensibilizadores. Um tipo desses compostos é, *per se*, tóxico para células-alvo ou espécies, ou tem propriedades emissoras de luz quando expostos à luz. Esses compostos têm um peso molecular relativamente elevado e são, frequentemente, moléculas complexas, tais como ftalocianinas, cloros, porfirinas e psoralenos. Outro tipo de composto, mais útil clinicamente, são precursores de fotossensibilizador que, *per se*, não são fototóxicos ou emissores de luz, mas formam composto foto-activos, e. g.,

porfirinas endógenas, *in vivo*. Esses compostos são, tipicamente, ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e derivados de 5-ALA, como ésteres de 5-ALA, e serão denominados no presente documento como "precursores".

Não existe, actualmente, nenhum produto no mercado para PDT ou diagnóstico de doenças, lesões ou problemas do colo do útero. No entanto, existem vários relatórios científicos sobre investigação clínica relacionados com a PDT do colo do útero, incluindo a PDT de infecções por papilomavírus humano.

Num estudo publicado recentemente (P. Soergel *et al*, *Lasers in Surgery and Medicine* 40:611-615 (2008)), 24 doentes com uma CIN2 ou CIN3, ou uma CIN1 persistente, receberam uma aplicação local de éster hexílico 5-ALA numa formulação termogel. Os doentes foram aconselhados a ficar em decúbito dorsal durante as 3-5 horas seguintes antes de serem submetidos a iluminação, que foi realizada durante 17 minutos com um laser com uma dose de luz elevada de 100 J/cm². 2-3 meses mais tarde, o efeito clínico foi avaliado e um segundo tratamento de PDT foi oferecido a indivíduos com uma resposta incompleta à primeira PDT. Todos os doentes foram classificados 6 meses após o primeiro tratamento e verificou-se uma taxa de resposta completa de 63%.

É evidente, do exposto, que este é um tratamento demorado, tanto para os doentes como para os ginecologistas. Os doentes terão que visitar o ginecologista para este lhes aplicar a formulação, depois, têm que ficar deitados 3-5 horas e, em seguida, têm que visitar o ginecologista novamente para a iluminação. Além

disso, muitos dos doentes que não responderam ao primeiro tratamento têm que passar pelo procedimento mais uma vez.

A conclusão global a retirar destes estudos é que não há espaço para melhoramentos no que se refere à eficácia do tratamento clínico da PDT no tratamento de HPV e anormalidades celulares do colo do útero. Além disso, o processo é demorado, tanto para os doentes, como para o pessoal hospitalar. Da mesma forma, existe espaço para melhoramentos no tratamento de outros problemas que afectam o aparelho reprodutor feminino e no tratamento de problemas que afectam outros orifícios.

Há vários documentos de patentes que descrevem vários dispositivos para utilização vaginal, administração de medicamentos ao colo do útero ou diagnóstico ou terapia relacionados com luz.

O documento US 2008/0065003 divulga um dispositivo PDT cervical com base em LED compreendendo uma cabeça de iluminação a inserir na região cervical. Uma matriz de LED é colocada dentro da cabeça de iluminação ou numa peça manual ligada à cabeça através de uma guia de luz. O dispositivo está ligado a uma fonte de alimentação externa e a luz emitida pelos LED é dirigida para o colo do útero por um reflector esférico no interior da cabeça de iluminação.

O documento GB 2370992 divulga um dispositivo PDT de LED para tratamento do colo do útero. Este consiste numa parte de cabeça contendo uma matriz de LED que é configurada para ser inserida através da vagina para ser

colocada na proximidade da abertura do colo do útero. A parte de cabeça está ligada a uma peça manual por meio de uma haste oca, através da qual ar e energia são fornecidos, provenientes de uma fonte de fornecimento de ar e de alimentação, à matriz de LED. O dispositivo é fixo na posição devida durante o tempo de duração do tratamento.

Como se deve compreender, ambos os dispositivos exigem uma operação por um médico e, por isso, são, geralmente, utilizados dentro de uma instituição de saúde, tal como um hospital ou clínica médica. O doente deve permanecer imóvel durante a duração da iluminação, o que é inconveniente e limita a duração prática de cada sessão de tratamento.

Além disso, o fotossensibilizador deve ser aplicado na área cervical antes da utilização do dispositivo. É habitual, com os métodos actuais, que o doente espere várias horas entre a aplicação do fotossensibilizador/precursor e a iluminação.

A PDT não é, actualmente, um método clinicamente válido para a terapia da CIN e outras doenças/problemas do colo do útero. Isto é devido aos resultados ineficazes da terapia, como realçado no relatório acima citado. Assim, existe uma necessidade de métodos melhorados para terapia do sistema de órgãos do colo do útero.

O documento DE 102006001736 divulga um dispositivo de acordo com a parte de pré-caracterização da reivindicação 1.

Surpreendentemente, a requerente da presente invenção verificou que a utilização de um dispositivo específico, em combinação com um fotossensibilizador ou precursor, melhora a terapia do cancro cervical e outras doenças, lesões e problemas do colo do útero, especialmente as doenças, lesões e problemas provocados pela infecção por HPV. Melhoramentos semelhantes podem ser feitos em relação com o tratamento fotodinâmico de outros problemas que afectam o aparelho reprodutivo feminino, como, por exemplo, neoplasia vulvar intra-epitelial (VIN) ou carcinomas vulvares. Além disso, melhoramentos semelhantes podem ser feitos em relação com a PDT de problemas cancerosos ou pré-cancerosos ou lesões de qualquer outro orifício corporal humano ou animal.

De acordo com um aspecto, a presente invenção proporciona um dispositivo de irradiação para inserção num orifício corporal para proporcionar uma terapia ou diagnóstico fotodinâmico, compreendendo o dispositivo: um invólucro adaptado para ser inserido e preso no orifício, envolvendo o invólucro um sistema de lâmpada LED e uma fonte de alimentação para alimentar o sistema de lâmpada de LED, e compreendendo o invólucro uma superfície de tratamento, sendo o sistema LED configurado para emitir radiação desde a superfície de tratamento; em que o dispositivo funciona independentemente quando está situado no orifício e tem uma extremidade dianteira e uma extremidade traseira, sendo a extremidade traseira a extremidade do dispositivo que, em utilização, está mais próxima da entrada do orifício, caracterizado por o invólucro compreender uma parte externa flexível formando uma superfície contínua que pode, em utilização, adaptar a sua forma de modo a constituir um encaixe fixo no interior

das paredes do orifício, estendendo-se a parte externa desde a superfície de tratamento na direcção da extremidade traseira do dispositivo e afunilando-se para fora, para que a secção mais larga da parte externa fique situada atrás da superfície de tratamento, pelo que o invólucro fica adaptado para ser totalmente inserido e preso no orifício.

O dispositivo da presente invenção não requer que o doente permaneça numa instituição médica durante o tratamento. Em vez disso, a utilização do dispositivo implicará, com frequência, apenas uma única visita à instituição médica, após o que o doente pode sair livremente. Um tratamento contínuo prolongado pode ocorrer enquanto o doente continua com as suas actividades diárias normais.

Isto acontece porque o dispositivo é adaptado para ser totalmente inserido e preso no orifício e não requer ligação a uma fonte de alimentação externa ou fonte de luz durante a operação. "Funcionamento independente" significa que o dispositivo pode fornecer iluminação para PDT sem conexão simultânea a qualquer dispositivo externo. O dispositivo é, portanto, totalmente auto-suficiente e forma uma unidade fechada, incluindo a fonte de luz e a fonte de alimentação necessárias para os procedimentos fotodinâmicos.

Além de aumentar o conforto e minimizar perturbações causadas ao doente, outra vantagem da presente invenção é que a iluminação pode ocorrer, de preferência, com densidades de fluxo muito baixas. A densidade de fluxo, F , refere-se à potência radiante incidente sobre uma área unitária e é medida em unidades de W/cm^2 . Uma iluminação,

com baixas densidades de fluxo (e. g., 10 mW/cm²), exige que a iluminação ocorra ao longo de um período de tempo relativamente longo, e. g., várias horas, a fim de obter a dose desejada de luz necessária para atingir um efeito terapêutico e, portanto, é impossível numa situação clínica (hospital). No entanto, sabe-se que a utilização de baixas densidades de fluxo reduz fortemente o desconforto (dor) do doente durante a iluminação e também pode melhorar o efeito da PDT ao permitir uma acumulação contínua de porfirinas endógenas (provenientes de precursores) e evitar o esgotamento do oxigénio durante a iluminação (S. Jacques et al. "PDT with ALA/PPIX is enhanced by prolonged light exposure putatively by targeting mitochondria", SPIE Proceedings Vol. 2972, "Optical Methods for Tumor Treatment and Detection", ed. T. Dougherty, San Jose, Fevereiro 1997, e M. Seshadri et al., Clin Cancer Res 14(9), 2796-2805 (2008)).

O dispositivo é, por conseguinte, não só menos "agressivo para os doentes", como também pode aumentar a eficácia do tratamento.

A forma do invólucro pode variar, mas é, geralmente, concebida de modo a encaixar-se confortavelmente dentro do orifício e permanecer no lugar, independentemente da actividade física do doente. Quando o orifício de interesse é o aparelho reprodutor feminino, formas adequadas para a parte externa do invólucro podem, por exemplo, ser semelhantes às formas de alguns dispositivos contraceptivos utilizados para evitar a gravidez, tais como FemCap® e outros dispositivos semelhantes, destinados a bloquear a entrada de esperma no útero. Para outros orifícios, podem utilizar-se outras

formas e estruturas adequadas, por exemplo, com base em formas conhecidas para utilização como supositórios e/ou pessários farmacêuticos.

Embora a presente invenção tenha sido criada tendo o tratamento de doentes humanos em mente, é também possível utilizar o dispositivo no tratamento de outros animais. Por conseguinte, a forma do invólucro será dependente do orifício para o qual o tratamento é necessário e da estrutura anatômica do animal para a qual o dispositivo foi concebido para ser utilizado.

O dispositivo pode compreender um invólucro fino, que as paredes do orifício irão envolver e prender no lugar. Quando o dispositivo for utilizado na vagina, o invólucro pode, por exemplo, ser semelhante, em termos de tamanho e forma, a um tampão. A superfície externa do invólucro pode ter uma textura para melhorar a aderência do dispositivo. Uma superfície texturada também pode ser benéfica na medida em que proporciona uma superfície para a administração de medicamentos à área do corpo que necessita de tratamento.

Para assegurar um tratamento confortável e eficaz para cada doente, podem disponibilizar-se dispositivos de tamanhos e/ou formas diferentes. Por exemplo, no caso de tratamento do colo do útero, podem proporcionar-se dispositivos com três tamanhos para (i) doentes que não tenham estado grávidas, (ii) doentes que tiveram uma gravidez mas não levada a termo e (iii) doentes que tenham dado à luz.

Para utilização vaginal, o invólucro compreende, de preferência, uma parte externa flexível que pode adaptar a sua forma de modo a constituir um encaixe seguro com as paredes vaginais e permitir que o dispositivo seja utilizado em muitas formas e tamanhos diferentes de vaginas. A parte externa flexível também ajuda a reduzir o risco de escorregamento ou desalinhamento do dispositivo ao longo de um período de tratamento prolongado, durante o qual o doente pode ser fisicamente activo. Uma parte externa semelhante pode ser utilizada para um dispositivo concebido para ser inserido noutros orifícios, se for necessário.

Para inserção no ouvido ou nariz, o dispositivo pode ser moldado com base em desenhos conhecidos de tampões para os ouvidos ou nariz.

A parte externa flexível pode ser formada em qualquer material apto a adaptar a sua forma. Por exemplo, a parte externa flexível pode ser formada por um material expansível, compressível ou deformável. Um invólucro, pelo menos parcialmente, composto por material deformável pode adaptar a sua forma durante a inserção para se adaptar ao diâmetro do orifício. Em alternativa, pode utilizar-se um material expansível de tal forma que, após a inserção, a parte externa do invólucro se expande para aderir firmemente às paredes do orifício. A expansão pode ser iniciada por meio de calor corporal, exposição a fluido, remoção de um dispositivo/instrumento de aplicação, etc.

De preferência, no entanto, a parte externa flexível é formada por um material resiliente. Isto permite que a forma da parte flexível seja alterada e, ao mesmo

tempo, proporcione uma força de impulsão para o exterior para manter o dispositivo no lugar. A fim de obter este efeito, o diâmetro externo da parte externa deve ser dimensionado de modo a reduzi-la, a fim de inserir o dispositivo no orifício. A parte externa irá, então, aplicar uma força para o exterior nas paredes do orifício.

O material resiliente pode ser qualquer material resiliente normalmente utilizado em dispositivos médicos; por exemplo, borracha, látex, silicone ou outros polímeros ou copolímeros naturais, semi-sintéticos ou sintéticos.

A parte externa flexível forma uma superfície externa contínua do invólucro. Esta superfície pode formar quer a totalidade quer uma parte do exterior do invólucro. Por exemplo, a parte externa pode ser uma secção em forma de disco ou taça encontrada na parte dianteira ou traseira do dispositivo, ou uma cobertura que se estende por todo o comprimento do invólucro.

A parte externa flexível forma uma superfície contínua que se afunila para o exterior na direcção da extremidade traseira do dispositivo, i. e., a extremidade do dispositivo que, em utilização, está mais próxima da entrada do orifício. Por exemplo, a parte externa pode ter uma forma aproximadamente tronco-cónica.

Embora seja necessário que apenas uma parte externa do invólucro seja flexível, em determinadas formas de realização todo o invólucro é flexível. A criação de um dispositivo tendo um invólucro flexível aumenta o conforto do dispositivo e facilita a construção, dado que é necessário utilizar apenas um único material.

O invólucro compreende uma superfície de tratamento, sendo o sistema LED configurado para emitir radiação a partir da superfície de tratamento. O dispositivo pode ser configurado para irradiar as paredes do orifício, caso em que a superfície de tratamento pode ser uma superfície circunferencial externa do invólucro. A superfície de tratamento tem, de preferência, um tamanho e ou forma seleccionados para encaixe complementar na área de tratamento e é, de preferência, dimensionada para confrontar toda a área onde é necessária a PDT. O sistema de lâmpada LED e superfície de tratamento são, de preferência, configurados de modo a emitir radiação na direcção da área de tratamento com uma proximidade e intensidade suficientes para atingir o efeito terapêutico desejado.

O dispositivo pode estar disposto de modo a fornecer irradiação a uma área em particular do interior do orifício. Assim, o dispositivo pode incluir uma superfície de tratamento configurada para dirigir e/ou concentrar iluminação sobre uma área particular do interior do orifício quando o dispositivo está a ser utilizado. Numa forma de realização preferida, o dispositivo é adaptado para ser utilizado na PDT do colo do útero. Por conseguinte, a superfície de tratamento é, de preferência, moldada de modo a cobrir, em utilização, a abertura do colo do útero. Desta forma, quando o dispositivo é correctamente inserido na vagina, a superfície de tratamento irá cobrir a abertura do colo do útero e, portanto, permitir que a luz emitida irradie a área cervical.

O tamanho desta superfície de tratamento deve ser tal que se encaixa sobre toda a parte do colo do útero, e.

g., 20-50 milímetros de diâmetro, mais preferencialmente, 20-35 mm de diâmetro e, muito preferencialmente, 22-30 mm de diâmetro.

De preferência, a superfície de tratamento é, pelo menos parcialmente, transparente, de modo a permitir que a luz proveniente do LED atravessasse a superfície para proporcionar o tratamento por PDT ou diagnóstico necessários. Em algumas formas de realização, a superfície de tratamento pode ser completamente transparente à luz tendo os comprimentos de onda necessários para o tratamento por PDT e sendo emitidos por, pelo menos, um LED. No entanto, de preferência, o material da superfície de tratamento e/ou outro material entre a superfície de tratamento e a(s) parte(s) de emissão de luz do sistema de lâmpada LED está disposto de modo a difundir a luz, permitindo, assim, uma distribuição uniforme de luz a partir de uma série de LED. Numa forma de realização, um material transparente é utilizado para formar o invólucro em torno do sistema de lâmpada LED e também a superfície de tratamento, actuando, assim, como um invólucro para o sistema de lâmpada e como um difusor para a luz. Numa forma de realização alternativa, um material transparente é utilizado para formar a superfície de tratamento, enquanto um material não transparente é utilizado para formar o invólucro. Isto assegurará que apenas a área com necessidade de tratamento é iluminada, enquanto outras áreas que ficam em contacto com o dispositivo não são submetidas a irradiação. De preferência, utiliza-se um silicone transparente como material para a superfície de tratamento, que funciona como um difusor para a luz emitida.

Em algumas formas de realização preferidas, o, pelo menos um, LED pode ser posicionado na superfície de tratamento ou estender-se para o exterior da mesma. Nessas formas de realização, não é necessário que a luz atravesse a superfície de tratamento e, por conseguinte, não há restrições à sua opacidade.

Numa forma de realização preferida, a superfície de tratamento é côncava. Isto pode ajudar a dirigir a luz emitida para uma área de tratamento, tal como o colo do útero.

Em formas de realização concebidas para fornecer irradiação ao colo do útero, o dispositivo compreende uma saliência que se estende desde a superfície de tratamento. De preferência, esta saliência forma um tubo cilíndrico. Isto pode ser utilizado para auxiliar a posicionar correctamente o dispositivo no interior da vagina e também para dirigir luz para o canal cervical. Neste último caso, o tubo funciona como um tubo de luz.

O dispositivo compreende um sistema de lâmpada de LED apto a funcionar independentemente quando o dispositivo está situado no interior do orifício.

O sistema de lâmpada pode compreender um LED ou, de preferência, uma matriz de LED. Uma matriz particularmente preferida de vários LED para o PCT do colo do útero compreende 3-15 LED. O termo "LED" destina-se a abranger qualquer tipo de díodo emissor de luz, por exemplo, OLED (díodo emissor de luz orgânico).

O consumo de energia por unidade de tempo do sistema de lâmpada LED deve ser tal que o aquecimento do tecido não resulte em desconforto ou incômodos indevidos para o doente. A irradiação, em geral, será aplicada com um nível de dosagem de 10 a 200 J/cm², por exemplo, a 50 J/cm². O sistema de lâmpada LED está, por conseguinte, de preferência, configurado para proporcionar, em funcionamento, uma densidade de fluxo no intervalo de 0,5 - 100 mW/cm² e, muito preferencialmente, no intervalo de 1-10 mW/cm². Esta baixa densidade de fluxo faz com que a dose total seja administrada durante um período de tempo relativamente longo, e. g., várias horas. Como mencionado acima, isto é benéfico, tanto em termos de redução de desconforto para o doente como para a eficácia do tratamento.

O comprimento de onda de luz utilizado para a radiação pode ser seleccionado de modo a atingir um efeito fotodinâmico eficaz e, portanto, os LED são seleccionados pela sua capacidade em emitir comprimentos de onda de luz apropriados para o efeito. Numa forma de realização preferida, o, pelo menos um, LED emite, em utilização, uma luz tendo comprimentos de onda no intervalo de 300-800 nm, por exemplo, verificou-se que o intervalo de 500-700 nm era particularmente eficaz. Pode ser particularmente importante incluir os comprimentos de onda de 630 e 690 nm. Por conseguinte, de preferência, o, pelo menos um, LED emite, em utilização, uma luz tendo comprimentos de onda no intervalo de 630-690 nm. Numa forma de realização muito preferida, especialmente quando o dispositivo é utilizado em conjunto com uma composição compreendendo um precursor de fotossensibilizador seleccionado de ácido 5-aminolevulínico ou de um derivado, e. g., um seu éster,

utiliza-se luz vermelha (600-670 nm), dado que se sabe que uma luz com este comprimento de onda penetra bem no tecido. Em algumas formas de realização, o sistema de lâmpada LED compreende filtros para garantir que apenas uma luz dentro de um determinado intervalo de comprimentos de onda, tal como os mencionados acima, é emitida pelo dispositivo. A superfície de tratamento pode ser concebida de tal modo que só uma luz tendo estes comprimentos de onda preferidos é transmitida.

A fonte de alimentação compreende, de preferência, uma ou mais baterias. As baterias devem, de preferência, funcionar por meio de reacções electroquímicas utilizando produtos químicos que não sejam muito tóxicos para o doente, caso o dispositivo se rompa ou verta quando se encontra no interior do corpo. Baterias adequadas incluem baterias de lítio ou equivalentes com uma capacidade suficiente e que também possam ser armazenadas até 10 anos. Pode utilizar-se, por exemplo, uma pilha LiMnO_2 de tamanho 1/2 AA. A perda de carga lenta e pequena dimensão das baterias de íões de lítio torna-as particularmente adequadas para utilização como fonte de alimentação para o dispositivo. A fim de aumentar a segurança do dispositivo, é preferível que a fonte de alimentação no interior do invólucro seja estanque. Estanque significa que o invólucro é estanque a fluidos durante a sua utilização para evitar a saída de fluidos para dentro ou fora do dispositivo.

Na sua configuração mais básica, o sistema de lâmpada pode, simplesmente, compreender conexões elétricas para a fonte de alimentação e um LED ou vários LED. Com esta configuração, imediatamente antes da inserção do

dispositivo, o sistema de lâmpada seria activado para ligar o ou os LED. O dispositivo seria, depois, inserido no orifício, onde o(s) LED iluminariam a área de tratamento até que o dispositivo fosse removido ou o fornecimento de energia se esgotasse.

A activação do sistema de lâmpada pode ser accionada por um interruptor. A fim de permitir que o dispositivo se mantenha estéril e para manter a fonte de alimentação e outros elementos do dispositivo isolados, o interruptor é, de preferência, isolado no interior do invólucro e disposto de modo a ser accionado enquanto fechado de modo estanque dentro do invólucro. O interruptor pode ser um interruptor mecânico situado por baixo de uma parte flexível do invólucro, sendo o accionamento do interruptor permitido pela resiliência da parte flexível. Em alternativa, o interruptor pode ser accionado por meio de um campo eléctrico ou magnético transmitido através do invólucro. Um interruptor accionado magneticamente pode ser implementado através da utilização de um íman no exterior do invólucro, para manter aberto um interruptor de lâminas "normalmente fechado". Quando o íman é removido, o interruptor de lâminas irá fechar e isto pode ser utilizado para activar o dispositivo.

Num sistema simples utilizando apenas uma fonte de alimentação e LED, é difícil controlar o nível de dosagem, já que a vida precisa e potência de saída da fonte de alimentação varia. Além disso, a iluminação fornecida pela matriz de LED será constante. De forma a evitar um aquecimento excessivo do tecido, utiliza-se, de preferência, luz de baixa intensidade que pode ser, também, benéfica para o dispositivo poder fornecer luz pulsada.

Por conseguinte, de preferência, o sistema de lâmpada compreende, ainda, um circuito de controlo, tal como um microcontrolador ou microprocessador, para a regulação da irradiação fornecida por, pelo menos, um LED. O circuito de controlo do sistema de lâmpada pode ser activado por um interruptor, como descrito acima. Numa forma de realização preferida, o circuito de controlo compreende um temporizador. O sistema de lâmpada pode, então, ser programado para começar a iluminação num intervalo de tempo predeterminado após a activação. Isso garante que passou tempo suficiente desde a activação até ao início da iluminação. Por exemplo, a fim de permitir a absorção ou a acumulação de porfirinas, é necessário um determinado período de tempo após a aplicação de um fotossensibilizador ou um medicamento precursor. A duração de iluminação também pode ser rigorosamente controlada dado que o circuito de controlo pode ser configurado para desligar a iluminação após um tempo de dosagem predeterminado ter decorrido. Para permitir uma maior acumulação de fotossensibilizadores endógenos (a partir de precursores) após a primeira iluminação, o dispositivo pode repetir a iluminação (nova PDT) após um determinado período de tempo, e. g., 3 horas.

Além disso, o circuito de controlo pode ser configurado para fornecer iluminação pulsada. Isto pode ser conseguido ao proporcionar um gerador de funções num microprocessador. Como mencionado acima, a luz pulsada é vantajosa no sentido de assegurar que não ocorre um aquecimento excessivo de tecido. Além disso, a existência de intervalos de iluminação aumenta a oxigenação de tecido e o efeito da PDT. Além disso, permite a acumulação repetida de porfirinas endógenas em células sobreviventes

que podem ser tratadas com iluminações repetidas. A frequência e duração dos impulsos podem ser escolhidas de acordo com as exigências do regime de tratamento e definidas no circuito de controlo.

Numa forma de realização, o circuito de controlo pode ser programado pelo utilizador. Isto permite que a duração, intensidade e padrão de iluminação sejam ajustados de acordo com tratamentos individuais. Formas adequadas de memórias regraváveis incluem EPROM, EEPROM, *Flash*, etc. No entanto, a memória do circuito de controlo de memória é, de preferência, apenas de leitura (ROM) e programada no momento do fabrico.

O acesso ao circuito de controlo pode ser conseguido por meio de uma interface de utilizador no dispositivo. Ao responder a uma série de perguntas, o utilizador pode definir o período de atraso inicial, a duração da dosagem, número e duração dos impulsos de luz, etc. A interface pode fazer parte do dispositivo. Assim, pode compreender pequenos botões que podem ser premidos com uma ferramenta adequada ou interruptores de lâminas. Cada botão ou interruptor pode activar uma dada condição predefinida, tal como dose de luz, intensidade, luz pulsada/estável, etc.

É importante que todos os componentes eléctricos do sistema de lâmpada e fonte de alimentação estejam isolados de modo estanque no interior do invólucro ou sobre o mesmo durante a utilização. Por conseguinte, o circuito de controlo deve, de preferência, estar isolado de modo estanque no interior do invólucro. Como mencionado anteriormente, o(s) LED pode(m) ser posicionado(s) de forma

a sobressair(em) do invólucro. No entanto, de preferência, o sistema de lâmpada de LED está totalmente fechado de modo estanque dentro do invólucro durante a utilização.

Em algumas formas de realização, a interface de utilizador pode ser acessível através de uma área flexível do invólucro. Em alternativa, o invólucro pode compreender uma abertura vedável que permite aceder à interface.

A existência de uma interface de utilizador, no entanto, aumenta o tamanho do sistema de lâmpada, o que pode ser indesejável em determinadas aplicações. Por conseguinte, em alternativa, o circuito de controlo pode compreender um receptor para ligação a um terminal remoto. Desta forma, comandos de programa específicos podem ser transmitidos pelo terminal remoto, e. g., um computador, para o circuito de controlo.

Em algumas formas de realização, o receptor compreende uma porta de entrada adaptada para ligação a um cabo. Nessas formas de realização, a porta de entrada é adequadamente configurada para receber, por exemplo, um USB ou outro conector macho.

A porta de entrada deve ser isolada de modo estanque durante a utilização. Por conseguinte, o invólucro pode compreender um tampão para inserção na porta. Em alternativa, o invólucro pode ser constituído por dois componentes que podem ser ligados por meio de, por exemplo, fios de rosca, ligação por encaixe à pressão ou encaixe de baioneta. A ligação compreende vedantes, a fim de assegurar que o circuito de controlo fica fechado de modo estanque no interior do invólucro durante a utilização.

Em alternativa, os comandos de programa podem ser transmitidos para o dispositivo através de uma ligação sem fios. Por exemplo, o receptor pode ser um receptor de ondas de infravermelhos ou rádio. Isto tem a vantagem de não ser necessária uma porta de entrada de material e, em vez disso, o circuito de controlo pode ser permanentemente fechado de modo estanque dentro do invólucro.

De preferência, o circuito de controlo compreende, ainda, um sistema de informação de retorno. Isto permite que o circuito de controlo faça ajustes no programa de tratamento para ter em conta desvios no desempenho esperado do(s) LED.

Por exemplo, o sistema de informação de retorno pode compreender um monitor de luz ou outro monitor directo ou indirecto para medir a dose de luz que foi administrada ao doente. Nesses sistemas, o circuito de controlo pode ser programado para desligar o(s) LED(s) após uma dosagem predeterminada ter sido alcançada, em vez de um tempo predeterminado.

Em alternativa, o dosímetro pode sobrepor-se ao temporizador no caso em que os LED não funcionem como esperado. Por exemplo, se a fonte de alimentação estiver defeituosa, a potência dos LED pode ser reduzida. Por conseguinte, será necessário continuar a iluminação para além do tempo predeterminado, a fim de obter uma dose completa. Inversamente, se a potência de saída dos LED for mais forte do que o previsto, a iluminação pode ser parada antes do intervalo de tempo predeterminado ou a duração de cada impulso pode ser reduzida para evitar o sobreaquecimento de tecido.

Outra característica opcional do circuito de controlo é uma ou mais luzes indicadoras de desempenho para informar um utilizador, dando-lhe a conhecer se o dispositivo foi operado correctamente ou se ocorreu uma falha. O circuito de controlo pode ser configurado para fornecer um sinal ao utilizador quando o tratamento está completo, para indicar que o dispositivo pode ser removido. Por exemplo, pode proporcionar-se um sinal sonoro e/ou visual, tal como um som de alarme e/ou um sinal luminoso. Em alternativa ou além disso, poderia utilizar-se uma vibração como sinal para indicar o fim do tratamento. Tipicamente, o doente seria informado sobre a duração do tratamento e, assim, o sinal pode ser utilizado para confirmar um fim previsto do tratamento e, portanto, não precisa de ser excessivamente incómodo.

De um modo vantajoso, como o circuito de controlo pode ser utilizado para desligar os LED no final do ciclo de tratamento, não há grande mal para o doente se o dispositivo permanecer inserido por mais tempo do que o tempo de tratamento. No entanto, prevê-se que os doentes desejem saber quando é que o tratamento termina e quando é que o dispositivo pode ser removido.

De preferência, a totalidade ou parte das características acima mencionadas do circuito de controlo estão contidas num microprocessador.

De preferência, o dispositivo compreende, ainda, um sistema de lentes disposto de modo a proporcionar uma iluminação homogénea ao longo da área de tratamento. A superfície de tratamento pode funcionar como o sistema de lentes. Por exemplo, essa superfície pode ser formada por

silicone ou outro material compreendendo elementos de superfície para difundir a luz emitida pelo(s) LED(s).

Em utilização, o dispositivo é, de preferência, colocado no orifício por um médico, um enfermeiro ou outra pessoa com experiência ou formação em campos relevantes. No entanto, os doentes podem, em algumas situações, se o desejarem, serem eles próprios a inserir o dispositivo.

Numa forma de realização preferida, o dispositivo compreende uma pega na sua extremidade traseira. A pega pode ser utilizada pelo doente ou profissional médico para segurar firmemente o dispositivo durante a inserção e remoção.

A pega pode ser um braço alongado estendido desde o invólucro do dispositivo. Numa forma de realização preferida, no entanto, a pega tem uma forma curva, dado que margens suaves impedem a possibilidade de provocar desconforto ou incómodo ao doente. Em algumas formas de realização preferidas, a pega curva é ligada ao dispositivo em dois ou mais pontos na parte externa flexível. Isto é benéfico porque, quando a pega é agarrada e puxada, a parte externa flexível será puxada para o interior, facilitando, assim, a remoção do dispositivo. Um efeito semelhante pode ser conseguido ao acoplar um fio ou cabo a, pelo menos, duas posições na parte externa, embora esta última forma de realização não ajude na inserção.

Por conseguinte, de preferência, o dispositivo compreende, ainda, um mecanismo de remoção unido a duas ou mais posições na parte externa flexível e compreendendo uma parte central de preensão.

Outra opção é a colocação (e remoção) do dispositivo utilizando um instrumento específico, tal como um par de pinças.

De um modo vantajoso, o dispositivo foi concebido como descartável após uma única utilização. De preferência, o dispositivo inclui uma ou mais características que promovem uma utilização única e/ou impedem uma utilização repetida. Por exemplo, a fonte de alimentação pode ser configurada para fornecer energia que seja apenas suficiente para uma única utilização, i. e., de tal modo que a fonte de alimentação fica esgotada após o tratamento necessário terminar. A fonte de alimentação pode ser configurada de modo a não ser recarregada e/ou o circuito de controlo pode não ter possibilidade de aceder à fonte de alimentação para a recarregar. O circuito de controlo pode ser configurado para evitar a reutilização por meio de características da sua programação e/ou pode incluir um mecanismo de desactivação que destrói circuitos ou software, quando activado. Para evitar a interferência do doente quando em utilizações, o circuito de controlo também pode ser configurado para se desactivar selectivamente se se detectar uma interferência. Ao forçar uma única utilização, a segurança do doente é melhorada e um rigoroso controlo de esterilidade do dispositivo é garantido.

O dispositivo da presente invenção pode ser utilizado para proporcionar uma PDT de acordo com o seguinte método. Em primeiro lugar, uma composição compreendendo um fotossensibilizador ou um seu precursor é aplicada à área a tratar por um médico utilizando, quando aplicável, um aplicador especializado ou a área de interesse é tratada por meio de um medicamento de acção

sistemática. Este medicamento de acção sistemática pode ser fornecido por via intravenosa ou por via oral, por exemplo. O dispositivo programado é, depois, ligado e inserido. O doente pode, então, sair imediatamente do centro médico e continuar a sua rotina diária normal, enquanto a área de tratamento está a receber iluminação proveniente do dispositivo. Desta forma, o tratamento pode ocorrer ao longo de um período de tempo prolongado sem causar inconvenientes ao doente. Isto permite a utilização de uma baixa densidade de fluxo, o que aumenta a eficácia do tratamento. Após o tratamento estar concluído, os doentes podem voltar para a instituição médica para a remoção do dispositivo ou serem eles próprios a removê-lo. O dispositivo pode ser descartado ou devolvido à instituição médica para ser eliminado.

Numa forma de realização preferida, o dispositivo da presente invenção compreende, ainda, um sistema de administração de medicamento. O sistema de administração de medicamento pode compreender uma área dotada com medicamento no invólucro, tal como uma área dotada com medicamento na superfície de tratamento. Esta poderia ser uma superfície texturada para poder transportar uma composição de fotossensibilizador ou precursor, ou a própria superfície de tratamento sem quaisquer modificações adicionais pode funcionar como um sistema de administração de medicamento. Em alternativa, o sistema de administração de medicamento pode compreender um reservatório para alojar uma composição compreendendo um fotossensibilizador ou um seu precursor (doravante denominada "composição").

A vantagem desta forma de realização da presente invenção é que o doente não necessita de esperar no

hospital durante várias horas entre a aplicação da composição e iluminação, como é normal em processos de PDT existentes. O dispositivo pode realizar automaticamente a iluminação, ou imediatamente após a aplicação ou, de preferência, num momento posterior. Além disso, só é obrigatório um procedimento invasivo.

Opcionalmente, o sistema de administração de medicamento compreende, ainda, um sistema físico, mecânico ou eléctrico relacionado com a administração. Esse sistema opcional pode incluir, por exemplo, filtros, membranas, um ou mais reservatórios configurados para administrar o fotossensibilizador ou precursor com base num plano predefinido para administração de medicamento ou com base em condições físicas, tais como, por exemplo, pH, osmolalidade, temperatura, pressão, teor de água no meio envolvente. No entanto, o sistema de administração de medicamento mais simples e, na maioria dos casos, o mais preferido é apenas uma única área dotada com medicamento para alojar a composição e, numa forma de realização mais preferida, o sistema de administração de medicamento é a própria superfície de tratamento.

Nesta forma de realização preferida, o método de utilização é semelhante ao descrito acima, excepto no facto de a composição não ser aplicada à área de tratamento num processo separado. Em vez disso, a composição é aplicada na área dotada com medicamento, e. g., a superfície de tratamento, e é, portanto, aplicada ao corpo após a inserção do dispositivo no orifício. A iluminação é, depois, levada a cabo como descrito acima.

A composição pode ser fornecida em conjunto com o dispositivo. Nesses casos, o sistema de administração de medicamento, *i. e.*, a área ou reservatório dotada/o com medicamento, de preferência, a superfície de tratamento, pode ser dotado com uma cobertura, tal como uma folha ou tampa, para vedar a composição dentro do dispositivo até à sua utilização. Antes da inserção, a tampa é removida de modo a poder libertar a composição. Em alternativa, o dispositivo pode ser fornecido separadamente da composição. Isso permite que o médico escolha a composição ideal para uma situação particular e a adicione ao sistema de administração de medicamento, *i. e.*, a área ou reservatório dotada/o com medicamento, de preferência, a superfície de tratamento, antes da inserção.

A composição a utilizar com o dispositivo, num dispositivo previamente cheio ou aplicada ao dispositivo antes da sua utilização, ou aplicada na área de tratamento em separado, pode compreender qualquer fotossensibilizador ou precursor de um fotossensibilizador adequados.

A literatura científica apresenta vários fotossensibilizadores. Como discutido acima, um tipo desses compostos são compostos que, *per se*, são tóxicos para células ou espécies alvo ou têm propriedades de emissão de luz quando expostos à luz. Estes compostos têm pesos moleculares relativamente grandes e, muitas vezes, são moléculas complexas, como ftalocianinas, cloros, porfirinas ou psoralenos. Outro tipo de fotossensibilizadores são compostos que, não *per se*, são tóxicos ou emissores de luz, mas formam esses compostos activos *in vivo*. Esses compostos - denominados no presente documento como precursores - são, tipicamente, ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e derivados de

5-ALA, como ésteres de 5-ALA. Qualquer tipo de composto pode ser utilizado ou fornecido com o presente dispositivo.

O ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e seus derivados estão entre os precursores de fotossensibilizadores mais clinicamente úteis conhecidos na técnica. Estes compostos são convertidos no corpo em protoporfirina IX (PpIX), que é um fotossensibilizador que absorve luz e, em contacto com oxigénio, gera oxigénio singlete. O oxigénio singlete é extremamente reactivo e reage rapidamente com várias biomoléculas celulares, resultando em morte celular.

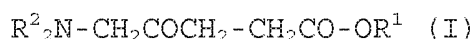
O 5-ALA e seus derivados são amplamente conhecidos e utilizados em métodos de terapia fotodinâmica (PDT) para o tratamento de várias anomalias ou doenças da pele ou outros órgãos epiteliais ou mucosa, especialmente cancros ou lesões pré-cancerosas, bem como certas lesões não malignas, e. g., doenças de pele, tais como psoríase, queratose actínica (AK) e acne. O 5-ALA (Levulan[®], Dusa) e éster metílico 5-ALA (Metvix[®], Galderma, Suíça) são produtos terapêuticos comerciais para tratamento PDT de queratose actínica e carcinoma de células basais.

A utilização de 5-ALA e seus derivados, e. g., ésteres de 5-ALA em PDT, é bem conhecida na literatura científica e de patentes (ver, por exemplo, WO 2006/051269, WO 2005/092838, WO 03/011265, WO 02/09690, WO 02/10120 e US 6034267). Todos esses derivados de 5-ALA e seus sais farmacologicamente aceitáveis são adequados para utilização com o dispositivo descrito no presente documento.

Ésteres de ácido 5-aminolevulínico e seus derivados N-substituídos são precursores preferidos numa composição para utilização com a invenção. Os compostos em que o grupo 5-amino não é substituído, *i. e.*, os ésteres de ALA, são particularmente preferidos. Esses compostos são, de um modo geral, conhecidos e descritos na literatura (ver, por exemplo, WO 96/28412 e WO 02/10120 de Photocure ASA).

Ésteres de ácido 5-aminolevulínico com alcanóis substituídos ou não substituídos, de preferência substituídos, *i. e.*, ésteres alquílicos ou, de um modo mais preferido, ésteres alquílicos substituídos, são precursores especialmente preferidos numa composição para utilização com a invenção.

Exemplos destes precursores incluem os da fórmula (I) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis:



em que

R¹ representa um grupo alquilo substituído ou não substituído; e

R² cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogénio ou um grupo R¹

O termo "alquilo", como utilizado no presente documento, a menos que indicado de outra forma, inclui qualquer grupo hidrocarboneto alifático de cadeia longa ou curta, cíclica, de cadeia linear ou ramificada, saturado ou

insaturado. Os grupos alquilo insaturados podem ser mono- ou poli-insaturados e incluem grupos alcenilo e grupos alcinilo. A menos que indicado de outra forma, esses grupos alquilo podem conter até 40 átomos de carbono. No entanto, os grupos alquilo contendo até 30 átomos de carbono, de preferência até 10, com particular preferência até 8, de um modo especialmente preferido até 6 átomos de carbono, são os preferidos.

Em compostos de fórmula I, os grupos R^1 são grupos alquilo substituídos ou não substituídos. Se R^1 for um grupo alquilo substituído, um ou mais substituintes estão ligados ao grupo alquilo e/ou interrompem o grupo alquilo. Os substituintes apropriados que estão ligados ao grupo alquilo são os seleccionados de entre: hidroxí, alcoxi, aciloxi, alcoxi carboniloxi, amino, arilo, nitro, oxo, fluoro, $-SR_3$, $-NR^3_2$ e $-PR^3_2$, em que R^3 é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} . Os substituintes adequados que interromperam o grupo alquilo são os seleccionados de entre: $-O-$, $-NR_3-$, $-S-$ ou $-PR_3$.

Se R^1 for um grupo alquilo substituído, um ou mais substituintes arilo, *i. e.*, grupos arilo, de preferência, um grupo arilo, são preferidos.

O termo "grupo arilo", como utilizado no presente documento, indica um grupo aromático que pode ou não conter heteroátomos, como azoto, oxigénio ou enxofre. Os grupos arilo que não contêm heteroátomos são preferidos. Os grupos arilo preferidos compreendem até 20 átomos de carbono, mais preferivelmente até 12 átomos de carbono, por exemplo, 10 ou 6 átomos de carbono. Formas de realização preferidas de grupos arilo são fenilo e naftilo, especialmente

fenilo. Além disso, o grupo arilo pode ser, opcionalmente, substituído por um ou mais, mais preferivelmente um ou dois, substituintes. De preferência, o grupo arilo é substituído na posição meta ou para, mais preferencialmente na posição para. Substituintes adequados incluem haloalquilo, e. g., trifluorometilo, alcoxi, de preferência grupos alcoxi contendo 1 a 6 átomos de carbono, halo, e. g., iodo, bromo, cloro ou fluoro, de preferência cloro e flúor, nitro e C₁₋₆ alquilo, de preferência C₁₋₄ alquilo. Grupos alquilo C₁₋₆ preferidos incluem metilo, isopropilo e t-butilo, particularmente metilo. Substituintes arilo particularmente preferidos são cloro e nitro. No entanto, ainda mais preferencialmente, o grupo arilo é não-substituído.

Grupos R¹ preferidos são benzilo, 4-isopropilbenzilo, 4-metilbenzilo, 2-metilbenzilo, 3-metilbenzilo, 4-[t-butil]benzilo, 4-[trifluorometil] benzilo, 4-metoxibenzeno, 3,4-[dicloro]benzilo, 4-clorobenzeno, 4-fluorobenzeno, 2-fluorobenzeno, 3-fluorobenzeno, 2,3,4,5,6-pentafluorobenzeno, 3-nitrobenzeno, 4-nitrobenzeno, 2-feniletilo, 4-fenilbutilo, 3-piridinil-metilo, 4-difenil-metil e benzil-5-[(1-acetiloxietoxi)carbonil]. Mais preferidos desses grupos R¹ são benzilo, 4-isopropilbenzilo, 4-metilbenzilo, 4-nitrobenzilo e 4-clorobenzeno. O mais preferido é benzilo.

Se R¹ for um grupo alquilo substituído, um ou mais substituintes oxo são preferidos. De preferência, esses grupos são grupos alquilo C₄₋₁₂ de cadeia linear que são substituídos por um, dois ou três grupos oxo. Exemplos

desses grupos incluem o 3,6-dioxa-1-octilo e 3,6,9-trioxa-1-decil.

Se R^1 for um grupo alquilo não substituído, grupos R^1 que são grupos alquilo saturados de cadeia linear ou ramificada são os preferidos. Se R^1 for um grupo alquilo de cadeia linear saturado, um grupo alquilo C_{1-10} de cadeia linear é preferido. Exemplos representativos de grupos alquilo de cadeia linear adequados incluem metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo e n-octilo. Particularmente preferidos são os grupos alquilo C_{1-6} de cadeia linear, mais particularmente preferidos, metilo e n-hexilo. Se R^1 for um grupo alquilo saturado ramificado, esses grupos alquilo ramificados consistem, de preferência, numa linha de 4 a 8, de preferência 5 a 8 átomos de carbono de cadeia linear, que é ramificada por um ou mais grupos alquilo C_{1-6} , de preferência grupos alquilo C_{1-12} . Exemplos desses grupos alquilo saturados e ramificados incluem 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo e 3,3-dimetil-1-butilo.

Em compostos de fórmula I, cada R^2 representa, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo R^1 . Particularmente preferidos para utilização na presente invenção são os compostos de fórmula I em que, pelo menos, um R^2 representa um átomo de hidrogênio. Em compostos especialmente preferidos, cada R^2 representa um átomo de hidrogênio.

Os precursores mais preferidos para utilizar numa composição em conjunto com os dispositivos de acordo com a invenção são compostos de fórmula I e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que R^1 é um alquilo

C₁-C₆, e. g., hexilo, mais preferivelmente, um alquilo C₁-C₆ de cadeia linear, e. g., n-hexilo, e ambos R² representam hidrogénio, i. e., éster hexílico 5-ALA e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, de preferência, os sais de HCl. O precursor mais preferido é o éster hexílico 5-ALA e o sal farmacêuticamente aceitável mais preferido de éster hexílico 5-ALA é o sal de HCl.

A composição compreendendo o fotossensibilizador ou o precursor a utilizar em conjunto com o presente dispositivo pode ser um qualquer tipo de formulação farmacêutica e pode ser preparada por qualquer processo convencional disponível na técnica (ver WO 02/10120 de Photocure ASA). Por exemplo, ésteres de 5-ALA podem ser preparados por reacção de 5-ALA com o álcool apropriado na presença de base. Em alternativa, compostos para utilização na invenção podem estar disponíveis comercialmente (e. g., na Photocure ASA, Noruega).

As formulações preferidas são líquidas (aquosas e não aquosas), sólidas, tais como pó de talco, comprimidos ou supositórios, semi-sólidas, tais como cremes, pomadas, géis ou pastas, formulações espumosas ou outras formulações expansíveis (por exemplo, com base no aquecimento à temperatura corporal) e formulações/sistemas semelhantes a emplastos. Os componentes na composição são os mesmos componentes encontrados em produtos farmacêuticos no mercado e uma lista desses componentes pode ser encontrada em manuais de excipientes farmacêuticos.

É importante que a formulação seja tal que a composição seja absorvida completamente pelo tecido a tratar ou seja transparente, a fim de não interferir com a

iluminação. Como observado acima, é também possível aproveitar composições que são aplicadas de forma sistemática, por exemplo, medicamentos que são administrados ao doente por via intravenosa.

O dispositivo pode ser fornecido separadamente da composição ou com a composição já contida dentro de um sistema de administração de medicamento. Em alternativa, o dispositivo pode ser fornecido sob a forma de um kit compreendendo o dispositivo e, pelo menos, uma composição para utilização com o dispositivo.

O presente dispositivo para tratamento fotodinâmico pode ser combinado com outros procedimentos terapêuticos, por exemplo, administração de outros medicamentos terapêuticos. Estes medicamentos terapêuticos podem ser administrados ao corpo antes de, ou em conjunto com a colocação do dispositivo no orifício ou podem ser administrados através de outras vias de administração (e. g., oral, intravascular ou dérmica). Tipicamente, estes medicamentos incluem hormonas, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antivirais, agentes anti-cancerígenos ou combinações destes medicamentos.

Embora algumas das características preferidas da presente invenção tenham sido descritas em associação com o fornecimento de PDT à vagina e colo do útero, deve compreender-se que estas características do dispositivo poderiam, de um modo vantajoso, ser incluídas em dispositivos a utilizar noutros orifícios corporais, tais como dispositivos para o recto, ouvido ou nariz, como discutido acima. A presente invenção não é limitada quanto ao orifício particular onde vai ser utilizada, mas, em vez

disso, a invenção proporciona um dispositivo que pode ser benéficamente utilizado no tratamento de vários problemas em orifícios diferentes.

Várias formas de realização preferidas da presente invenção serão, agora, descritas, apenas a título de exemplo, recorrendo aos desenhos em anexo, nos quais:

As FIGs. 1A e 1B mostram uma vista em perspectiva e em corte, respectivamente, de uma primeira forma de realização preferida de um dispositivo de irradiação;

As FIGs. 2A e 2B mostram uma vista em perspectiva e em corte, respectivamente, de uma segunda forma de realização preferida de um dispositivo de irradiação;

As FIGs. 3A e 3B mostram uma vista em perspectiva e em corte, respectivamente, de uma terceira forma de realização preferida;

A FIG. 4 mostra um diagrama esquemático de um circuito de controlo para utilização no dispositivo de irradiação das formas de realização preferidas;

As FIGs. 5A e 5B mostram uma vista em perspectiva isométrica e em corte de uma quarta forma de realização preferida de um dispositivo de irradiação fora do âmbito das reivindicações;

As FIGs. 6A, 6B, 6C e 6D mostram uma vista em perspectiva, em alçado lateral, vista da extremidade e em corte de uma quinta forma de realização preferida de um dispositivo de irradiação; e

As FIGs. 7A, 7B, 7C e 7D mostram uma vista em perspectiva, em alçado lateral, vista da extremidade e em corte de uma quinta forma de realização preferida de um dispositivo de irradiação.

As FIGs. 1A e B mostram uma primeira forma de realização de um dispositivo 10 de irradiação para terapia fotodinâmica. O dispositivo 10 da primeira forma de realização está configurado para ser utilizado no tratamento fotodinâmico do colo do útero. O dispositivo 10 compreende um invólucro 1 flexível. A parte 7 externa deste invólucro tem uma forma aproximadamente tronco-cónica e afunila-se para o exterior desde a extremidade dianteira do dispositivo até à traseira. A parte 7 externa é resiliente de modo a que, quando utilizada, seja pressionada contra as paredes da vagina a fim de prender firmemente o dispositivo 10 no seu lugar.

Dentro do invólucro 1, encontra-se um sistema 12 de lâmpada fechado de modo estanque. Este sistema 12 compreende uma matriz 5 de LED e um circuito 6 de controlo. Este circuito 6 de controlo será discutido, em seguida, de modo mais pormenorizado. Fornece energia aos LED 5 de tal modo que, em utilização, estes irão iluminar o colo do útero.

A extremidade dianteira do invólucro 1 forma uma superfície 2 de tratamento. Esta superfície 2 de tratamento está configurada de modo a cobrir, quando utilizada, a abertura do colo do útero, assegurando, deste modo, que a iluminação dos LED 5 é dirigida para a área de tratamento. A superfície 2 de tratamento compreende uma superfície 2a de contacto de forma anelar e uma parte 2b

côncava. Tipicamente, a superfície 2a de contacto tem um diâmetro de 20 a 50 mm.

De forma a auxiliar a remover o dispositivo 10, um fio 4 está ligado a, pelo menos, duas posições na parte 7 externa. Quando o fio 4 é agarrado e puxado, a parte 7 externa é puxada para dentro, facilitando, portanto, a remoção do dispositivo 10.

As FIGs. 2A e 2B mostram uma forma de realização alternativa do dispositivo 20, que também é concebido para ser utilizado no tratamento do colo do útero. Nesta forma de realização, o dispositivo 20 compreende, de novo, uma parte 27 externa resiliente com uma forma, genericamente, tronco-cônica. Além disso, a superfície 22 de tratamento é, novamente, formada por uma superfície 22a de contacto de forma anelar e uma parte 22b côncava. No entanto, nesta forma de realização, só o circuito 26 de controlo é que está fechado de modo estanque no interior do invólucro 21. A matriz 25 de LED projecta-se para o interior da parte 22b côncava da superfície 22 de contacto.

Além disso, o dispositivo 20 compreende uma pega 23 curva, que se estende desde a extremidade traseira do invólucro 21. Ao contrário do fio utilizado na primeira forma de realização, a pega 23 do dispositivo 20 pode ser utilizada para auxiliar a inserir e a remover o dispositivo.

Uma terceira forma de realização do dispositivo 30 é mostrada nas FIGs. 3A e 3B. Mais uma vez, a forma principal do invólucro 31 e da parte 37 externa mantém-se inalterada.

A concepção do dispositivo 30 é semelhante à do dispositivo 10. Tanto a matriz 35 de LED como o circuito 36 de controlo estão alojados no interior do invólucro 31 e um fio 34 é proporcionado para ajudar a remover o dispositivo 30.

No entanto, existem duas diferenças importantes. Em primeiro lugar, uma saliência 38 estende-se desde a superfície 32 de tratamento. Esta saliência 38 forma um sistema de administração de medicamento e tubo de luz através do qual a luz proveniente dos LED 35 é dirigida. Esta saliência 38 está configurada para entrar em contacto, quando utilizada, com o canal cervical. O tubo permite a administração do fotossensibilizador ou precursor ao canal cervical (endocérvice), bem como a luz dos LED 35 e, por conseguinte, aumenta a capacidade do dispositivo 30 no que se refere à terapia fotodinâmica.

Além disso, a parte 32b côncava da superfície de tratamento funciona como um reservatório no qual uma composição 39 de tratamento pode ser alojada. Pode observar-se que as partes 2b, 22b côncavas das formas de realização anteriores também seriam adequadas para alojar esta composição 39. Desta forma, o dispositivo da presente invenção também pode funcionar como um dispositivo de administração de medicamento. A composição 39 contém um fotossensibilizador ou um precursor adequado para o tratamento ou diagnóstico fotodinâmico. Ao colocar esta composição 39 no interior do dispositivo 10, 20, 30, a composição pode ser aplicada à área de tratamento após a inserção do dispositivo. Além disso, a administração da composição ao canal cervical também pode ser obtida por revestimento da saliência 38 com a composição antes de

inserir o dispositivo no corpo do doente. Deste modo, o doente só necessita de ser submetido a um procedimento invasivo, antes do tratamento ou diagnóstico fotodinâmico poder ser realizado.

Um circuito de controlo adequado para utilização em qualquer uma das formas de realização preferidas do dispositivo de irradiação é mostrado na FIG. 4. Este circuito 40 de controlo capta energia de pilhas 41 de lítio que são utilizadas para alimentar a matriz 45 de LED. O circuito 40 de controlo compreende um microprocessador 42, que controla o funcionamento da matriz 45 de LED.

Por exemplo, o microprocessador 42 pode compreender um temporizador e uma memória nos quais se pode programar um regime de dosagem. A matriz 45 de LED pode, por conseguinte, ser activada para iluminar a área de tratamento durante um período de tempo predeterminado e pode ser configurada de modo a funcionar continuamente ou a fornecer iluminação por impulsos. Além disso, o circuito 40 de controlo compreende um sensor 43 de luz. Isto forma um circuito de informação de retorno, que permite ao microprocessador 42 ajustar o funcionamento dos LED 45 para assegurar que quaisquer anomalias ou avarias do circuito 40 de controlo não afectam a dose recebida pelo doente.

Antes da inserção do dispositivo, um interruptor 46 é fechado para iniciar a operação do circuito 40 de controlo. Isto pode, por exemplo, iniciar a temporização de um "período de adiamento", após o qual o microprocessador 42 irá começar a operação da matriz 45 de LED de acordo com o regime programado. Depois de um tempo predeterminado, ou após a conclusão de uma certa dose de luz (determinada pelo

sensor 43 de luz), o microprocessador 42 desliga os LED 45. O dispositivo pode, então, ser removido.

Em formas de realização modificadas, o circuito de controlo também compreende dois indicadores luminosos de funcionamento (não mostrados). Estes podem compreender dois LED, um dos quais é aceso quando o dispositivo funciona de forma correcta e um segundo LED que acende quando ocorre uma qualquer avaria; combinações de luzes podem indicar defeitos específicos. Em alternativa, pode proporcionar-se apenas um indicador luminoso, que é aceso após a conclusão do funcionamento correcto do dispositivo e que continua apagado se tiver ocorrido qualquer avaria. O circuito de controlo pode incorporar um dispositivo de alarme para fornecimento de um sinal audível e/ou um dispositivo de vibração para fornecer um sinal por vibração.

Este sistema alerta o doente e o médico em caso de mau funcionamento que impeça que o doente receba a dose correcta. Os sinais do circuito de controlo também podem indicar que o tratamento foi concluído com sucesso.

As FIGs. 5A e 5B mostram uma quarta forma de realização de um dispositivo de irradiação que não faz parte da invenção e, nesta forma de realização, o dispositivo é configurado para o tratamento das paredes de um orifício corporal humano ou animal. O orifício pode ser, por exemplo, a vagina, recto, ouvido ou nariz. O tamanho particular do dispositivo e o seu formato específico podem variar de acordo com o tamanho e forma do orifício.

O dispositivo inclui um invólucro 51 que envolve uma matriz 54 de LED e uma fonte de alimentação e circuito

55 de controlo. O invólucro 51 da forma de realização ilustrada é um elemento alongado de forma cilíndrica com uma extremidade 52 hemisférica. Esta forma é uma forma preferida para inserção na vagina e recto, para inserção em outros orifícios, poder-se-ia utilizar uma extremidade cónica (não mostrada) no lugar da extremidade 52 hemisférica. Um dispositivo mais pequeno seria utilizado para inserção no nariz e, tipicamente, a forma seria ajustada para ser mais cónica. Para a inserção no ouvido, utilizar-se-ia um tamanho ainda mais pequeno e uma forma ainda mais fina. Na extremidade oposta à extremidade 52 hemisférica (ou extremidade cónica opcional), o dispositivo tem um laço 53 para facilitar a inserção e remoção e para prender um fio, se necessário.

A parte alongada cilíndrica do invólucro 51 inclui uma superfície de tratamento em torno da sua superfície circunferencial externa. A superfície de tratamento entrará em contacto com a parede interior do orifício de modo a fornecer iluminação a uma área de tratamento na parede do orifício. Para este fim, o sistema de lâmpada LED inclui uma matriz 54 de LED situada em torno da parte cilíndrica alongada por baixo da superfície de tratamento. Os LED 54 estão configurados para fornecer uma iluminação através de uma superfície de tratamento cilíndrica. Em formas de realização modificadas, os LED também podem estar situados por baixo de uma superfície de tratamento da parte de extremidade hemisférica ou cónica do dispositivo. O invólucro 51 é fabricado em silicone transparente, o que também constitui a superfície de tratamento, que também pode funcionar como um sistema de administração de medicamento. O silicone transparente funciona como uma lente que difunde a luz emitida pela

matriz de LED e, conseqüentemente, funciona de modo a distribuir uniformemente a luz emitida.

As FIGs. 6A, 6B, 6C e 6D mostram uma quinta forma de realização de um dispositivo 60 de irradiação para terapia fotodinâmica. A Figura 6D é uma vista em corte ao longo da linha A-A na Figura 6C. O dispositivo 60 da quinta forma de realização é configurado para ser utilizado no tratamento fotodinâmico do colo do útero e tem um invólucro 61 incluindo uma parte 61a de invólucro superior com características semelhantes às da primeira e segunda formas de realização, com a adição de uma parte 61b de invólucro cilíndrica superior estendida por baixo da parte de invólucro superior. A parte 61a de invólucro superior é flexível e inclui uma parte 67 externa que tem uma forma aproximadamente tronco-cônica e se afunila para o exterior desde a extremidade dianteira do dispositivo 60 para a parte traseira. A parte 67 externa é resiliente de modo a que, em utilização, seja pressionada contra as paredes da vagina a fim de prender firmemente o dispositivo 60 no lugar. A forma da parte 61a de invólucro superior e da sua parte 67 externa pode ser vista mais visivelmente na Figura 6D.

O sistema 62 de lâmpada de LED está fechado de modo estanque dentro do invólucro 61a superior e tem características semelhantes às das formas de realização discutidas acima. A fonte de alimentação para o sistema de lâmpada é uma bateria 68 envolvida pela parte 61b de invólucro cilíndrica. A bateria é uma pilha de tamanho 1/2 AA com a parte 61b de invólucro cilíndrica formada de modo relativamente justo em seu torno. O circuito 69 de controle também está envolvido com a bateria e, de um modo

vantajoso, isto adopta a forma de um PCB com um diâmetro igual ao diâmetro da bateria, para uma utilização eficaz do espaço.

A extremidade dianteira do invólucro 61a superior forma uma superfície 63 de tratamento, que é uma lente de material transparente que cobre os LED do sistema 62 de lâmpada LED. Tal como acontece na quarta forma de realização, este material pode ser um silicone transparente, que também forma a parte restante do invólucro flexível do dispositivo 60. Pode utilizar-se uma sobre-moldagem de silicone branco opaco para cobrir os lados da parte 61a de invólucro superior, tanto em torno da parte 67 externa como, também, nos lados dentro da parte 67 externa, e para cobrir completamente a parte 61b cilíndrica. Esta sobre-moldagem branca funciona como um reflector para a lente da superfície de tratamento e oculta componentes internos na parte cilíndrica, que incluiriam a bateria 68 e o circuito 69 de controlo. Numa forma de realização, a superfície inferior da parte 61a de invólucro pode ser de cor preta para proteger a mucosa vaginal, que não tem necessidade de ser tratada, da luz emitida.

A superfície 63 de tratamento é moldada de modo a cobrir, em utilização, a abertura do colo do útero, assegurando, assim, que a iluminação dos LED é dirigida para a área de tratamento. A superfície 63 de tratamento compreende uma superfície 63a de contacto, que tem, tipicamente, um diâmetro de 22 a 30 mm. Numa forma de realização preferida, a referida superfície 63a de contacto funciona como um sistema de administração de medicamento, i. e., área ou reservatório de transporte de medicamento, e possui um fotossensibilizador ou um precursor.

Na base da parte 61b de invólucro cilíndrica proporciona-se uma alça 64 para facilitar a inserção e remoção do dispositivo. Um fio pode ser ligado à alça 64, se necessário. Em alternativa, não existe nenhuma alça 64 e um fio é ligado directamente a, pelo menos, duas partes 61b de invólucro cilíndricas (não mostrado).

Uma sexta forma de realização do dispositivo 70 de irradiação é mostrada nas FIGs. 7A, 7B, 7C e 7D. A Figura 7D é uma vista em corte ao longo da linha B-B da Figura 7C. O dispositivo 70 de irradiação tem um invólucro 71 que consiste numa parte 71a de invólucro superior e uma parte 71b de invólucro inferior, em que a parte 71a de invólucro superior é semelhante à parte 61a de invólucro superior do dispositivo 60 da quinta forma de realização. A parte 71a superior, portanto, inclui uma parte 77 externa genericamente tronco-cónica, com uma superfície 73 de tratamento formada por uma parte 73a de contacto e uma área côncava na parte superior truncada da parte 77 tronco-cónica. A parte 77 externa da sexta forma de realização é mais curta do que a parte 67 externa da quinta forma de realização, o que representa uma forma alternativa de formação do dispositivo e deve compreender-se que tanto a quinta como a sexta forma de realização podem ser adaptadas para utilizar a orla mais curta ou mais comprida, tendo cada uma características e vantagens diferentes. Uma alça 74 é proporcionada na sexta forma de realização de uma forma semelhante às quarta e quinta formas de realização. Em alternativa, a alça 74 está ausente e um fio é ligado directamente a, pelo menos, duas partes na parte 71b de invólucro inferior (não mostrado).

A parte 61b de invólucro cilíndrica inferior da sexta forma de realização é substituída por uma parte 71b de invólucro inferior alternativa, que assume a forma de um prisma genericamente triangular, em que o seu eixo longo se estende através de um diâmetro da parte 71a superior. O prisma triangular está configurado para alojar uma pilha de tamanho 1/2 AA colocada transversalmente através do dispositivo, em vez de longitudinalmente numa secção cilíndrica, como na sexta forma de realização. As arestas do prisma são arredondadas por uma questão de conforto. O circuito 79 de controlo e sistema 72 de lâmpada LED estão, ambos, localizados acima da bateria 78.

Como na quinta forma de realização, a sexta forma de realização pode incluir uma sobre-moldagem branca para dirigir luz para a superfície 73 de tratamento.

Como discutido acima, com um dispositivo destinado ao tratamento do colo do útero é vantajoso proporcionar diferentes tamanhos, dado que isso permite tratar eficazmente doentes com diferentes histórias de gravidez. Com a quinta e sexta forma de realização, estes diferentes tamanhos podem ser conseguidos ao ajustar o tamanho das partes 61a, 71a superiores, dado que estas partes servem para prender o dispositivo no interior da vagina com a superfície de tratamento colocada contra o colo do útero. A parte 61b, 71b inferior, que aloja a fonte de alimentação, pode ser fabricada com um tamanho único, permitindo a utilização de uma configuração padrão para a bateria 68, 78 e circuitos 69, 79 de controlo.

A composição de fotossensibilização para a terapia fotodinâmica pode ser aplicada ao doente antes da

inserção do dispositivo, quer directamente na superfície da área de tratamento, quer sistematicamente por composições administradas por via intravenosa ou via oral. De preferência, a composição é aplicada à superfície de tratamento, de modo a que a composição de fotossensibilização seja aplicada ao doente durante a inserção do dispositivo. Com formas de realização utilizando uma superfície de tratamento côncava, uma formulação fotossensível pode ser colocada dentro da área côncava proporcionando um reservatório de formulação, como discutido acima. Em alternativa, o material do dispositivo pode ser seleccionado de modo a que a formulação fotossensível requerida adira à superfície de tratamento o suficiente para ser transferida para o doente e a formulação pode, então, ser simplesmente aplicada numa camada sobre a superfície de tratamento. Por exemplo, com o dispositivo da quarta forma de realização, uma formulação pode ser aplicada numa camada sobre o exterior do invólucro cilíndrico.

Como se deve compreender, o dispositivo da presente invenção proporciona uma forma conveniente para a realização de terapia fotodinâmica em qualquer orifício corporal humano ou animal ao longo de períodos de tempo longos e com baixas densidades de fluxo. Isso aumenta a comodidade para o doente e, em alguns casos, a eficácia do tratamento.

Lisboa, 21 Janeiro de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) de irradiação para inserção num orifício corporal para proporcionar terapia ou diagnóstico fotodinâmico, compreendendo o dispositivo (10, 20, 30, 60, 70): um invólucro (1, 21, 31, 61, 71a, 71b) adaptado para poder ser inserido e preso no orifício, envolvendo o invólucro um sistema (12, 25, 35, 45, 62, 72) de lâmpada de LED e uma fonte (41, 68, 78) de alimentação para alimentar o sistema (12, 25, 35, 45, 62, 72) de lâmpada de LED, e o invólucro (1, 21, 31, 61, 71a, 71b) compreendendo uma superfície (2, 22, 32, 63, 73) de tratamento com o sistema (12, 25, 35, 45, 62, 72) de LED configurado para emitir radiação a partir da superfície de tratamento; em que o dispositivo funciona de forma independente quando está situado no orifício e tem uma extremidade dianteira e uma extremidade traseira, sendo a extremidade traseira a extremidade do dispositivo que, em utilização, está mais próxima da entrada do orifício, caracterizado por o invólucro (1, 21, 31, 61, 71a, 71b) compreender uma parte (7, 27, 37, 67, 77) externa flexível formando uma superfície contínua que pode, em utilização, adaptar a sua forma de modo a constituir um encaixe fixo no interior das paredes do orifício, estendendo-se a parte (7, 27, 37, 67, 77) externa desde a superfície (2, 22, 32, 63, 73) de tratamento na direcção da extremidade traseira do dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) e afunilando-se para fora, para que a secção mais larga da parte (7, 27, 37, 67, 77) externa fique situada atrás da superfície (2, 22, 32, 63, 73) de tratamento, pelo que o invólucro (1, 21, 31, 61, 71a, 71b) fica adaptado para poder ser totalmente inserido e preso no orifício.

2. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70), como reivindicado na reivindicação 1, em que a parte (7, 27, 37, 67, 77) externa flexível é formada por um material resiliente.

3. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70), como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que todo o invólucro (1, 21, 31, 61, 71a, 71b) é flexível.

4. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70), como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que a superfície (2, 22, 32, 63, 73) de tratamento é totalmente transparente à luz tendo comprimentos de onda emitidos pelo sistema (12, 25, 35, 45, 62, 72) de lâmpada LED.

5. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70), como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que a superfície (2, 22, 32, 63, 73) de tratamento tem um tamanho e/ou forma adaptados para um encaixe complementar com uma área de tratamento do orifício de tal modo que, quando o dispositivo está a ser utilizado, a área de tratamento é iluminada com luz proveniente do sistema (12, 25, 35, 45, 62, 72) de lâmpada LED.

6. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) tal como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que a superfície (2, 22, 32, 63, 73) de tratamento é formada por uma superfície de uma parte do material de invólucro e o material está preparado para difundir a luz emitida pelo sistema (12, 25, 35, 45, 62, 72) de lâmpada LED.

7. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70), como reivindicado em qualquer reivindicação anterior,

compreendendo um interruptor (46) para activação do sistema (12, 25, 35, 45, 62, 72) de lâmpada, em que o interruptor (46) é colocado no interior do alojamento (1, 21, 31, 61, 71a, 71b) e está configurado de modo a ser accionado enquanto fechado de modo estanque dentro do invólucro (1, 21, 31, 61, 71a, 71b).

8. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70), como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que o sistema (12, 25, 35, 45, 62, 72) de lâmpada LED está configurado de modo a fornecer, em utilização, uma intensidade de luz no intervalo de 1 - 50 mW/cm².

9. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70), como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que o, pelo menos um, LED emite luz tendo comprimentos de onda no intervalo de 300-800 nm.

10. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70), como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, compreendendo o sistema (12, 25, 35, 45, 62, 72) de lâmpada LED um circuito (6, 26, 36, 40, 69, 79) de controlo para a regulação da irradiação fornecida pelo, pelo menos um, LED, de preferência um circuito (6, 26, 36, 40, 69, 79) de controlo que está programado para fornecer iluminação por impulsos.

11. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70), como reivindicado na reivindicação 10, em que o circuito (6, 26, 36, 40, 69, 79) de controlo compreende um receptor para a ligação a um terminal remoto e/ou um sistema de informação de retorno e/ou uma ou mais luzes indicadoras de desempenho

para informar um utilizador se o dispositivo está a funcionar correctamente.

12. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70), como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que o dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) compreende, ainda, um sistema de lentes configurado de modo a proporcionar uma iluminação homogénea ao longo da área de tratamento.

13. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70), como reivindicado na reivindicação 12, em que a superfície (2, 22, 32, 63, 73) de tratamento compreende o sistema de lentes.

14. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70), como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, compreendendo, ainda, uma área (2b, 22b, 32b, 63a, 73a) de transporte de medicamento para a realização de uma composição compreendendo um fotossensibilizador ou um precursor de um fotossensibilizador, de preferência, uma composição compreendendo 5-ALA ou um derivado de 5-ALA, de preferência, um éster de 5-ALA.

15. Dispositivo (10, 20, 30, 60, 70), como reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que o dispositivo (10, 20, 30, 60, 70) inclui uma ou mais características que promovem uma utilização única e/ou impedem uma utilização repetida, de preferência, em que a fonte (41, 68, 78) de alimentação está configurada para fornecer energia que é apenas suficiente para uma utilização única e/ou o circuito (6, 26, 36, 40, 69, 79) de controlo está configurado de modo a impedir uma reutilização por meio de características da sua programação

e/ou o circuito (6, 26, 36, 40, 69, 79) de controlo inclui um mecanismo de desactivação que destrói circuitos ou software quando disparado.

Lisboa, 21 de Janeiro de 2013

Fig.1A.

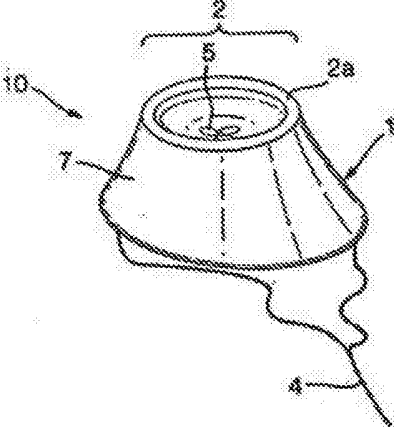


Fig.1B.

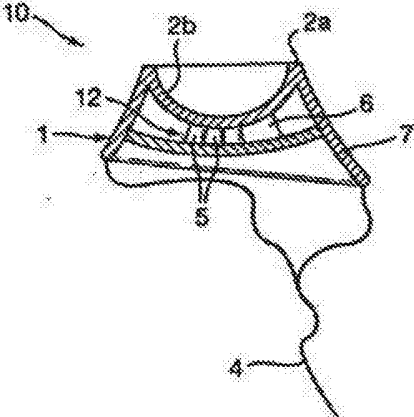


Fig.2A.

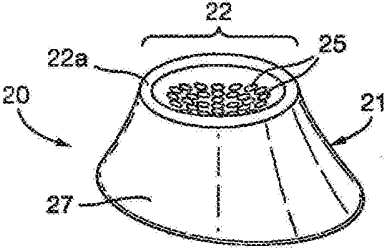


Fig.2B.

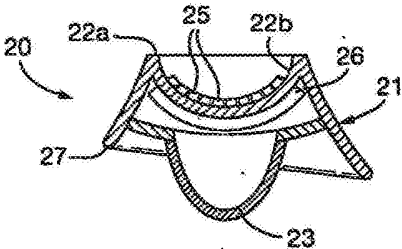


Fig.3A.

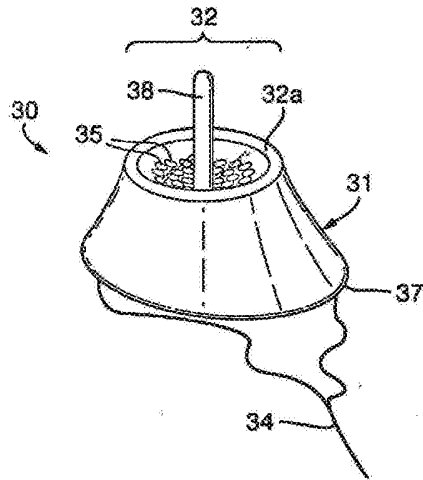


Fig.3B.

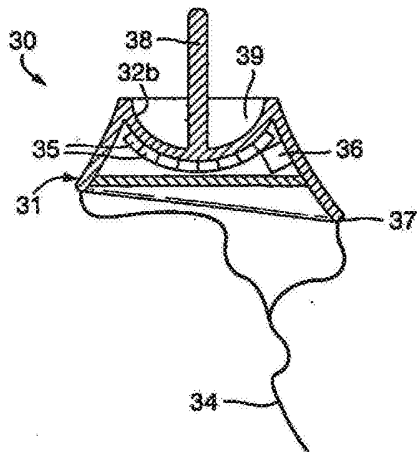


Fig.4.

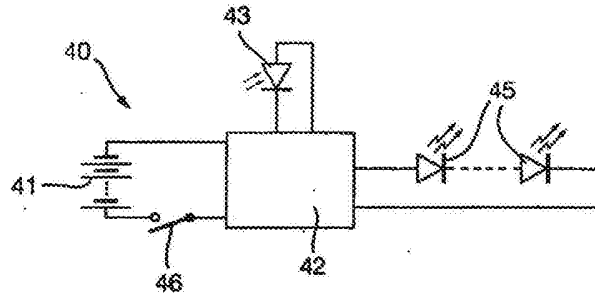


Fig.5A.

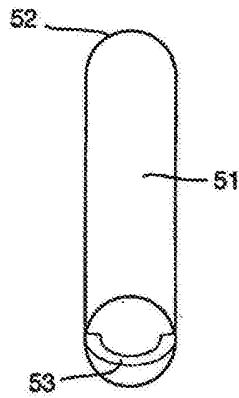


Fig.5B.

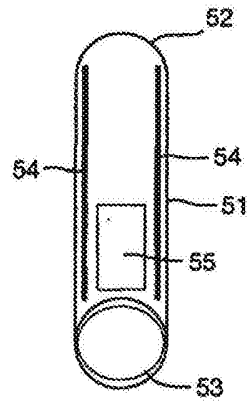


Fig.6A.

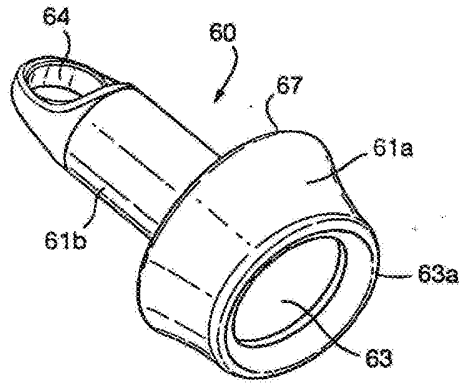


Fig.6B.

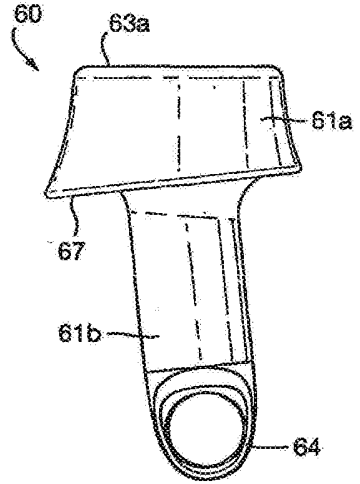


Fig.6C.

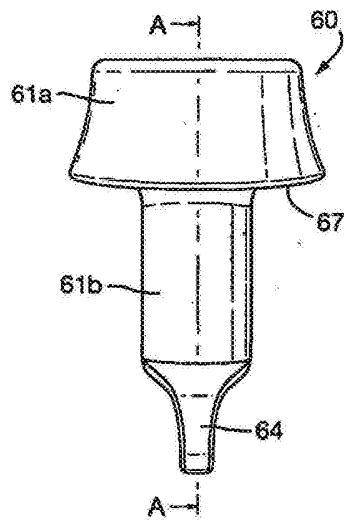


Fig.6D.

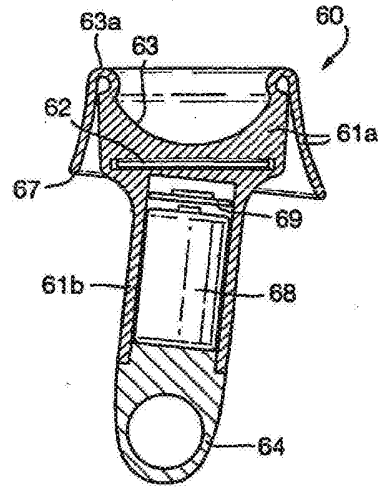


Fig.7A.

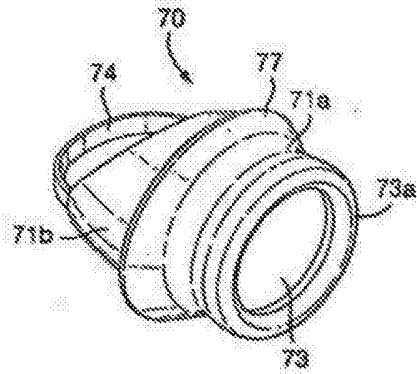


Fig.7B.

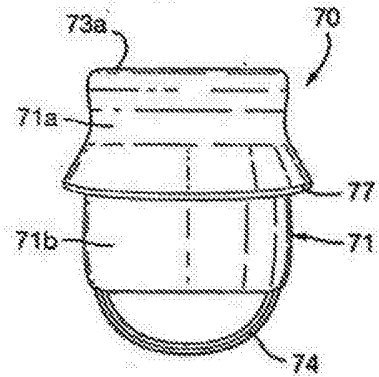


Fig.7C.

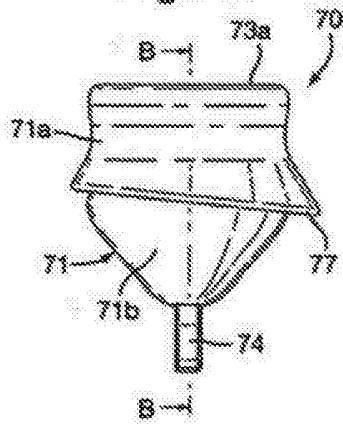
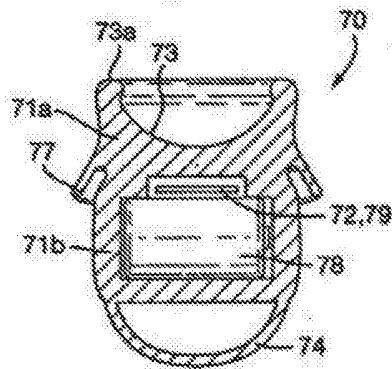


Fig.7D.



REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na descrição

- US 20080065003 A • GB 2370992 A
- DE 102006001736 • WO 2006051269 A
- WO 2005092838 A • WO 03011265 A
- WO 0209690 A • WO 0210120 A • US 6034267 A
- WO 9628412 A

Literatura que não é de patentes citada na descrição

- P. SOERGEL et al. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2008, vol. 40, 611-615
- PDT with ALA/PPIX is enhanced by prolonged light exposure putatively by targeting mitochondria. S. JACQUES et al. SPIE Proceedings Vol. 2972, "Optical Methods for Tumor Treatment and Detection. February 1997, 2972
- M. SESHADRI et al. *Clin Can*