

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 837 025**

51 Int. Cl.:

**A61N 5/06**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2014 PCT/EP2014/057148**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014 WO14166993**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2014 E 14715950 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2020 EP 2983780**

54 Título: **Dispositivo de irradiación**

30 Prioridad:

**09.04.2013 GB 201306369**

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

**29.06.2021**

73 Titular/es:

**PHOTOCURE ASA (100.0%)  
Hoffsveien 4  
0275 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**GROSETH, MORTEN**

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E  
INVENCIONES, SLP**

**ES 2 837 025 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

- 5 Esta invención se refiere a un dispositivo de irradiación para su inserción en un orificio del cuerpo para proporcionar terapia fotodinámica de enfermedades, lesiones y condiciones de estas.

10 Un ejemplo de un orificio del cuerpo donde el tratamiento fotodinámico es beneficioso es el aparato reproductor femenino. Las condiciones que afectan el aparato reproductor femenino se exponen a continuación. Condiciones similares, o condiciones que responden a tratamientos similares, puede surgir en otros orificios, tales como el recto, los oídos, la boca o la nariz.

15 El virus del papiloma humano (VPH) es un virus que puede infectar la piel y las membranas mucosas de los seres humanos. Se han identificado más de 100 tipos diferentes de VPH. Varios tipos de VPH se transmiten a través de la actividad sexual y son patogénicos. Se estima que el VPH es la infección de transmisión sexual más común en Estados Unidos. Varios cientos de millones de mujeres en todo el mundo se infectan con el VPH una vez en su vida (-70 %), produciéndose la mayor prevalencia (20, 30 %) en mujeres jóvenes. Estos virus pueden provocar infecciones en el aparato reproductor femenino (es decir, la vulva, la vagina, el cuello uterino, el útero, las trompas de Falopio y los ovarios) y dar como resultado enfermedades y anomalías que afectan al aparato reproductor

20 femenino, tales como verrugas genitales, displasia y cáncer de vulva, vagina y cuello uterino.

25 El cáncer de cuello uterino es una enfermedad potencialmente mortal y hoy en día es la tercera forma de cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo. Los científicos están de acuerdo en que existe una fuerte correlación entre el desarrollo del cáncer de cuello uterino y el VPH. La infección persistente por VPH del cuello uterino puede inducir anomalías celulares, incluida la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), también conocida como displasia del cuello uterino, lo que da como resultado lesiones precancerosas y, finalmente, cáncer de cuello uterino.

30 Afortunadamente, las anomalías celulares leves, incluida la NIC1, tienen un alto grado de regresión espontánea (> 60 %) y esta es una afección de la que normalmente solo se puede realizar un seguimiento mediante una colposcopia. Las NIC moderadas a graves (NIC2 y NIC3) tienen un menor grado de regresión espontánea y un mayor riesgo de progresión. Las pacientes con NIC2 y NIC3 son, por lo tanto, sometidas a conización, generalmente mediante procedimientos quirúrgicos que incluyen la diatermia, la conización por láser y la histerectomía. La eficacia es de aproximadamente el 90 %, pero los efectos secundarios son perturbadores, provocando un mayor riesgo de hemorragias, infecciones, estenosis, infertilidad y partos prematuros.

35

40 Si no se tratan, las células precancerosas progresarán a formas más graves como un carcinoma y un carcinoma neuroendocrino. Los métodos de tratamiento para el cáncer de cuello uterino dependen, como sucede con la mayoría de las otras formas de cáncer, del estadio de desarrollo de la enfermedad. El tratamiento del cáncer de cuello uterino en estadio inicial suele consistir en diversas formas de cirugía, mientras que el cáncer de cuello uterino en estado avanzado se trata con cirugía combinada con radioterapia y quimioterapia. La quimioterapia más común para el cáncer de cuello uterino incluye el uso de cisplatino. Se estima que alrededor de 11.000 mujeres al año serán diagnosticadas con cáncer de cuello uterino y que casi 4.000 morirán a causa de la enfermedad. El grado de supervivencia (por encima de 5 años) depende del estadio de la enfermedad y se encuentra, en promedio, por encima del 50 %.

45

50 La terapia fotodinámica (TFD) es una modalidad terapéutica que utiliza una combinación de luz y un fotosensibilizador. Se administra un fotosensibilizador a un paciente que necesita tal terapia fotodinámica y se absorbe en las células. Cuando recibe iluminación, es decir, cuando es excitado mediante luz, a una longitud de onda adecuada, el fotosensibilizador o "medicamento TFD" reacciona con el oxígeno tisular para formar radicales de oxígeno que interactúan con los orgánulos celulares, incluidas las mitocondrias y las membranas celulares. Estas interacciones provocan necrosis celular o apoptosis (muerte celular programada). Hoy en día, la TFD se utiliza clínicamente para el tratamiento de varias enfermedades, incluidas diversas enfermedades de la piel.

55 Los productos típicos para su uso en la piel con TFD son Metvix® (Galderma, Suiza) y Levulan® (Dusa Pharmaceuticals Inc, Wilmington, EE. UU.).

60 Se conoce una gama de fotosensibilizadores a partir de la literatura científica. Un tipo de tales compuestos es fototóxico *per se* para las células o especies diana o tiene propiedades emisoras de luz cuando se expone a la luz. Tales compuestos tienen un peso molecular relativamente grande y, a menudo, son moléculas complejas como ftalocianinas, clorinas, porfirinas y psoralenos. Otro tipo de compuesto son los precursores fotosensibilizadores que no son fototóxicos ni emisores de luz *per se*, sino que forman fotosensibilizadores, por ejemplo, porfirinas endógenas, *in vivo*. Tales compuestos son típicamente ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y derivados 5-ALA como ésteres de 5-ALA, a los que se denominará "precursores" en lo sucesivo.

65 Hay varios informes científicos sobre investigación clínica relacionada con la TFD del cuello uterino, incluida la TFD del VPH; sin embargo, en la actualidad, la TFD no es un método clínicamente valioso para la terapia de NIC y otras

enfermedades/afecciones del cuello uterino. Esto se debe a los resultados ineficaces de la terapia y al engorroso procedimiento que implica que las pacientes permanezcan en decúbito supino durante 3-5 horas y conectadas a una fuente de luz externa. Por tanto, existe la necesidad de métodos mejorados para la TFD del cuello uterino. Los documentos WO 2006/103678, WO 2011/038310 y WO 2010/078929 divulgan dispositivos de la técnica anterior para TFD del cuello uterino.

El documento WO 2010/078929 describe un dispositivo diseñado para insertarse y fijarse por completo en un orificio del cuerpo durante el tratamiento de una afección dentro del orificio, sin necesidad de conexión a una fuente de alimentación o fuente de luz externa durante el funcionamiento. El dispositivo funciona de manera independiente al mismo tiempo que se encuentra dentro del orificio y, por consiguiente, puede proporcionar iluminación para TFD sin conexión simultánea a ningún dispositivo externo. Por consiguiente, el dispositivo es totalmente autónomo y forma una unidad cerrada que incluye tanto la fuente de luz como la fuente de alimentación necesarias para los procedimientos fotodinámicos.

Como se describe en el documento WO 2010/078929, se descubrió que el uso de un dispositivo específico, combinado con un fotosensibilizador o precursor, mejora la terapia del cáncer de cuello uterino y otras enfermedades, lesiones y afecciones del cuello uterino, especialmente aquellas enfermedades, lesiones y afecciones provocadas por la infección por VPH. Se pueden realizar mejoras similares en relación con el tratamiento fotodinámico de otras afecciones que afectan al aparato reproductor femenino como, por ejemplo, neoplasia intraepitelial vulvar o vaginal (VIN o VAIN) o carcinomas vulvares y vaginales. Así mismo, se pueden realizar mejoras similares en relación con la TFD de afecciones cancerosas o precancerosas o lesiones de cualquier otro orificio del cuerpo humano o animal.

A diferencia de otros dispositivos de la técnica anterior, el dispositivo del documento WO 2010/078929 no requiere que la paciente permanezca en un centro médico durante el tratamiento. Más bien, el uso del dispositivo a menudo requerirá únicamente una visita al centro médico, después de lo cual la paciente se puede marchar. El tratamiento continuo prolongado puede producirse mientras la paciente continúa con sus actividades cotidianas normales.

Sin embargo, a pesar de los avances considerables realizados por el dispositivo del documento WO 2010/078929 en cuanto a los tratamientos que se pueden proporcionar y la comodidad para la paciente, continúan existiendo problemas en relación con la fabricación del dispositivo.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de irradiación para su inserción en un orificio del cuerpo para proporcionar terapia fotodinámica, comprendiendo el dispositivo: un alojamiento moldeado a partir de un material flexible y adaptado para ser completamente insertado y fijado en el orificio, encerrando el alojamiento un sistema de lámpara led y una fuente de alimentación para alimentar el sistema de lámpara led; en donde el dispositivo funciona de manera independiente mientras se encuentra en el orificio; caracterizado por que: el alojamiento comprende una primera pieza de alojamiento para sujetar la fuente de alimentación y una segunda pieza de alojamiento para sujetar el sistema de lámpara led, siendo la primera y la segunda piezas de alojamiento separables y estando preferentemente formadas por separado del sistema de lámpara led; y por que la primera pieza de alojamiento consiste en una cámara para sujetar la fuente de alimentación y una abertura está provista en la cámara a través de una pieza de abertura flexible, en donde la cámara está cerrada cuando la primera pieza de alojamiento se une a la segunda pieza de alojamiento.

El término "dispositivo de irradiación" de acuerdo con la invención significa un dispositivo que es una fuente de luz, es decir, que proporciona luz o iluminación o radiación en forma de luz, pero sin radiación ionizante, tal como rayos X o rayos gamma. Los términos "iluminación", "irradiación", "radiación" y "luz" se utilizan indistintamente en el presente documento.

Con este dispositivo, la fabricación del dispositivo se mejora en comparación con el dispositivo de la técnica anterior del documento WO 2010/078929. El dispositivo del documento WO 2010/078929 tiene un alojamiento moldeado en una única pieza que encierra la fuente de alimentación y el sistema de lámpara led. Esto presenta ventajas en relación con el sellado del dispositivo. Sin embargo, los inventores han descubierto que, con la disposición del documento WO 2010/078929, la fabricación automatizada resulta difícil y el manejo de la fuente de alimentación y el sistema de lámpara led durante la fabricación requiere un alto grado de trabajo manual. Por consiguiente, se necesita personal específicamente capacitado para montar el dispositivo, lo que da como resultado altos costes por unidad. Estos problemas se resuelven mediante el uso de un alojamiento que comprende dos piezas separables, que permiten ventajosamente que la fuente de alimentación y preferentemente también el sistema de lámpara led se inserten en las dos piezas después de que se complete el moldeado, en lugar de moldear el alojamiento en torno a los componentes eléctricos.

Sorprendentemente, si bien se requieren más piezas, el uso de un alojamiento de dos piezas simplifica el proceso de fabricación, pues es posible crear un sistema automatizado para insertar la fuente de alimentación y unir las dos piezas del alojamiento. Las dos piezas de alojamiento se montan alrededor y luego encierran la fuente de alimentación y el sistema de lámpara led. La reducción de la cantidad de mano de obra requerida conlleva importantes ventajas en relación con el coste por unidad y con el tiempo necesario para fabricar cada unidad,

reduciéndose ambos considerablemente.

Por consiguiente, el método de fabricación del dispositivo también se considera inventivo por derecho propio. Por lo tanto, en un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método de fabricación de un dispositivo de irradiación para su inserción en un orificio del cuerpo para proporcionar terapia fotodinámica, comprendiendo el dispositivo: un alojamiento adaptado insertarse completamente y fijarse en el orificio, encerrando el alojamiento un sistema de lámpara led y una fuente de alimentación para alimentar el sistema de lámpara led; en donde el dispositivo funciona de manera independiente mientras se encuentra en el orificio; comprendiendo el método: moldear una primera pieza de alojamiento a partir de un material flexible y moldear una segunda pieza de alojamiento a partir de un material flexible, en donde la primera pieza de alojamiento consiste en una cámara para sujetar la fuente de alimentación y una abertura está provista en la cámara a través de una pieza de abertura flexible, y la segunda pieza de alojamiento es para sujetar el sistema de lámpara led, siendo la primera y la segunda piezas de alojamiento molduras separadas y estando preferentemente formadas por separado del sistema de lámpara led; y comprendiendo el método, además: cerrar la cámara uniendo la primera pieza de alojamiento a la segunda pieza de alojamiento con el fin de formar el alojamiento del dispositivo.

La primera y la segunda piezas de alojamiento son separables por que están formadas como dos piezas independientes. Pueden fabricarse como molduras completamente independientes o puede ser posible utilizar una única moldura para ambas piezas y luego cortar las dos para separarlas después de que se complete la moldura. La primera y la segunda piezas de alojamiento pueden unirse de manera permanente o semi-permanente durante el proceso de fabricación. Las ventajas de los aspectos anteriores surgen del uso de dos piezas que se separan durante la fabricación y se unen para sellar el alojamiento en torno al sistema de lámpara led y la fuente de alimentación.

La pieza de abertura flexible permite ventajosamente que un acoplamiento eléctrico pase desde la fuente de alimentación al sistema de lámpara led. La elasticidad de la abertura permite que el acoplamiento eléctrico se monte fácilmente con la primera pieza de alojamiento del dispositivo.

En una realización preferente, la abertura flexible se puede deformar para insertar y/o retirar la fuente de alimentación en o de la primera pieza de alojamiento. Por tanto, la elasticidad de la pieza de abertura flexible puede ser tal que se pueda abrir estirando hasta un grado suficiente para permitir que la fuente de alimentación sea empujada a su través. Una vez que la fuente de alimentación está dentro de la primera pieza, esta es sujeta firmemente en su lugar por la pieza de abertura flexible, que vuelve elásticamente a su configuración original sin estirar. Este enfoque significa que la unión entre la primera y la segunda piezas de alojamiento puede ser la única abertura hacia el interior del alojamiento y, por consiguiente, permite un dispositivo bien sellado, preferentemente estanco a los fluidos y/o a los gases, que se pueda esterilizar fácilmente.

De manera alternativa, en lugar de empujar la batería a través de la pieza de abertura flexible hacia la primera pieza de alojamiento, el dispositivo puede incluir una tapa de batería para proporcionar una abertura hacia el interior de la primera pieza de alojamiento, por ejemplo, una tapa en un extremo opuesto de la primera pieza de alojamiento a la pieza de abertura flexible. La tapa de la batería puede tener un accesorio de bayoneta, tornillo o pinza para sujetarlo en su lugar una vez que se ha insertado la batería. Una ventaja de esta disposición es que el médico que inserta el dispositivo puede activarlo insertando la batería. Asimismo, la eliminación de la batería es más fácil, ya que se puede sacar después del uso del dispositivo y desechar por separado, por ejemplo, para permitir el reciclaje. Una tapa de batería también permitiría la reutilización del dispositivo, que puede no ser una opción preferente en el mundo desarrollado, pero podría ser una opción viable, especialmente en países del tercer mundo. Dado que la vagina/cuello uterino no es un entorno estéril, un dispositivo para el tratamiento del cuello uterino puede simplemente desinfectarse y reutilizarse sin un riesgo real de contaminación.

La pieza de abertura flexible comprende preferentemente una pieza de cuello para sujetar la fuente de alimentación dentro de la cámara. La pieza de cuello puede disponerse para encerrar una parte de la anchura de la fuente de alimentación cuando está dentro de la cámara. Por consiguiente, la pieza de cuello es preferentemente un estrechamiento flexible de la entrada a la cámara a un tamaño menor que la anchura de la fuente de alimentación para, de este modo, sujetar la fuente de alimentación dentro de la cámara. Por ejemplo, la pieza de cuello puede formar uno o más rebordes a lo largo del extremo de la cámara. En una realización preferente, la pieza de cuello tiene una abertura en forma de ranura con material flexible a cada lado de la longitud de la ranura que forma dos rebordes a lo largo del extremo de la cámara. Esta forma permite que se produzca la deformación de la pieza de cuello para insertar la fuente de alimentación y/o el acoplamiento eléctrico sin necesidad de un estiramiento significativo del material flexible. Ventajosamente, la forma de la pieza de cuello también puede permitir la flexión de la primera pieza de alojamiento en el cuello, permitiendo que la cámara se flexione con respecto al exterior de la pieza de abertura y la segunda pieza de alojamiento. Esto puede mejorar la comodidad de la paciente y puede, por ejemplo, permitir un buen ajuste para las variaciones en la posición del cuello uterino, por ejemplo, el cuello uterino posterior. En realizaciones preferentes, la ranura de la pieza de cuello tiene una abertura interna con una anchura de 8 mm o más, preferentemente aproximadamente 10 mm o más.

La cámara debe tener un tamaño suficiente para contener la fuente de alimentación y esto puede ser con o sin

- estirar el material flexible que forma las paredes de la cámara. En una realización preferente, la cámara está dimensionada para ajustarse firmemente alrededor de la fuente de alimentación, por ejemplo, la cámara puede tener dimensiones iguales o ligeramente más pequeñas que las dimensiones de la fuente de alimentación. Esto garantiza que la fuente de alimentación esté sujeta firmemente mediante la elasticidad del material flexible durante el uso del dispositivo y minimiza el riesgo de daño a las conexiones eléctricas que se producen debido al movimiento de la fuente de alimentación. En otra realización, la cámara comprende un portador o receptáculo independiente para sujetar la fuente de alimentación y, opcionalmente, también se requieren conexiones o acoplamientos eléctricos para la fuente de alimentación.
- 5
- 10 El acoplamiento eléctrico desde la fuente de alimentación al sistema de lámpara led preferentemente atraviesa la pieza de cuello. Por ejemplo, puede haber un cable u otro conector eléctrico que se extienda desde la fuente de alimentación hasta las conexiones eléctricas del sistema de lámpara led. Preferentemente, la fuente de alimentación está conectada eléctricamente al sistema de lámpara led, mientras que la primera y la segunda piezas de alojamiento están separadas entre sí. Esto simplifica el proceso de fabricación. La pieza de abertura de la primera
- 15 pieza de alojamiento puede disponerse para proporcionar una cavidad para sujetar el exceso de longitud del conector eléctrico (por ejemplo, una bobina de cable) que puede ser necesaria para permitir la secuencia preferente de etapas de fabricación.
- 20 La fuente de alimentación comprende preferentemente una o más baterías. Las baterías adecuadas incluyen baterías de litio o equivalentes de capacidad suficiente que también se pueden almacenar hasta durante 10 años. Por ejemplo, se puede utilizar una batería LiMnO de tamaño 1/2 AA<sub>2</sub>. La pérdida lenta de carga y el tamaño reducido de las baterías de iones de litio las hacen especialmente adecuadas para su uso como fuente de alimentación para el dispositivo.
- 25 Con el fin de aumentar la seguridad del dispositivo, es preferente que la fuente de alimentación esté sellada dentro del alojamiento. Sellada significa que el alojamiento es estanco a los fluidos durante su uso para evitar que los fluidos entren en, o salgan de, el dispositivo. Con el alojamiento de dos piezas, el sellado se puede lograr mediante una unión firme entre la primera y la segunda piezas de alojamiento. Opcionalmente, se puede utilizar un medio de sellado en la unión entre la primera y la segunda piezas de alojamiento, tal como un sellador adhesivo, en gel o semi-sólido. De manera alternativa, si el material flexible es silicona, se puede utilizar silicona no curada para sellar la unión entre la primera y la segunda piezas de alojamiento. Otra manera de lograr una unión firme entre la primera y la segunda piezas de alojamiento es la vulcanización. Se prefiere tal unión ajustada no solo para la estanqueidad a los fluidos, sino también para la estanqueidad al gas, es decir, también permite el uso de óxido de etileno para la esterilización del dispositivo.
- 30
- 35 Preferentemente, la pieza de abertura de la primera pieza de alojamiento tiene una pieza de acoplamiento para unirse y formar un sello con una pieza de acoplamiento conformada de manera complementaria en la segunda pieza de alojamiento, por ejemplo, mediante una disposición de tapón y enchufe, mediante un ajuste elástico y/o mediante fricción. Preferentemente, los marcadores de alineación están presentes en cada una de las piezas de alojamiento, por ejemplo, en el exterior de la pieza de abertura de la primera pieza de alojamiento y en el exterior de la pieza de acoplamiento conformada de manera complementaria, las cuales deben estar alineadas cuando las piezas de alojamiento se unen para garantizar la posición correcta de las piezas de alojamiento entre sí. El material del alojamiento puede seleccionarse por su capacidad para formar un sello seguro cuando dos piezas hechas a partir del material están acopladas. Una de las dos piezas de acoplamiento se puede estirar para ubicarla alrededor de la otra de las dos piezas de acoplamiento, utilizando de este modo la elasticidad del material flexible para sujetar entre sí las dos piezas de alojamiento. Cuando se unen las dos piezas de acoplamiento, la cámara se cierra y se forma el alojamiento completo mediante la conexión de la primera y la segunda piezas de alojamiento.
- 40
- 45 El material flexible utilizado para moldear las piezas de alojamiento puede ser cualquier material flexible comúnmente utilizado en dispositivos médicos; por ejemplo, caucho, látex, silicona u otros polímeros o copolímeros semisintéticos o sintéticos naturales, preferentemente silicona. En una realización preferente, una parte o la totalidad del material flexible de la segunda pieza de alojamiento que sujeta el sistema de lámpara led es al menos parcialmente transparente. El uso de un material flexible que es al menos parcialmente transparente permite que la segunda pieza de alojamiento permita el paso de luz desde el sistema de lámpara led a un área de tratamiento de la paciente sin la necesidad de un componente translúcido o transparente adicional. En una realización preferente, se utiliza el mismo material flexible para moldear la primera y la segunda piezas de alojamiento, siendo el material flexible de la segunda pieza de alojamiento al menos parcialmente transparente y siendo el material flexible de la primera pieza de alojamiento opaco. Preferentemente, se utiliza silicona para moldear la primera y la segunda piezas de alojamiento en donde la silicona que se utiliza para moldear la primera pieza de alojamiento contiene pigmentos que la hacen opaca a la luz emitida por el sistema de lámpara led.
- 50
- 55
- 60 Dado que la segunda pieza de alojamiento sujeta el sistema de lámpara led, es preferente que la luz para el tratamiento fotodinámico salga a través de una superficie de tratamiento de la segunda pieza de alojamiento y se dirija hacia un área de tratamiento de la paciente y en donde la superficie de tratamiento tenga preferentemente un tamaño y/o forma adaptados para un ajuste complementario con dicha zona de tratamiento. Por lo tanto, es particularmente preferente que la segunda pieza de alojamiento esté moldeada a partir de un material al menos
- 65

parcialmente transparente. La transparencia en el contexto actual debe entenderse como la transparencia en relación con la luz emitida por el sistema de lámpara led o al menos aquellas longitudes de onda de la luz que se necesitan para excitar el fotosensibilizador, es decir, realizar el tratamiento fotodinámico de la paciente.

- 5 Es particularmente preferente que el sistema de lámpara led se forme independiente de la moldura de la segunda pieza de alojamiento. Por consiguiente, preferentemente, el sistema de lámpara led no está encerrado ni unido a la segunda pieza de alojamiento durante el proceso de moldeo. El sistema de lámpara led puede incluir uno o más de los ledes, un circuito de conexión, un mecanismo de control y un sustrato tal como la placa de una placa de circuito impreso, por ejemplo. Es ventajoso que el sistema de lámpara led se proporcione por separado de la moldura durante la fabricación, ya que esto hace que el proceso sea más sencillo de automatizar.

15 En realizaciones preferentes, la segunda pieza de alojamiento tiene una o más cavidades moldeadas para adaptarse a elementos del sistema de lámpara led. El sistema de lámpara led puede comprender un circuito sobre un sustrato con ledes y otros elementos de circuito que sobresalen de una placa de circuito. En este caso, la segunda pieza de alojamiento puede tener cavidades para sujetar los elementos de circuito. Mediante el uso de una o más cavidades moldeadas, el sistema de lámpara led puede ajustarse firmemente en una orientación conocida con respecto al segundo alojamiento, garantizando de este modo que el dispositivo pueda fabricarse con características de emisión de luz consistentes. Así mismo, mediante el uso de una o más cavidades moldeadas, especialmente una o más cavidades moldeadas que dan como resultado un ajuste perfecto entre los ledes del sistema de lámpara led y dichas cavidades, se logra una disipación de calor eficiente. Donde la segunda pieza de alojamiento incluye una superficie de tratamiento, como se describe más adelante, entonces la cavidad o cavidades moldeadas actúan preferentemente para dirigir la luz del sistema de lámpara led a través del material de la segunda pieza de alojamiento hacia la superficie de tratamiento.

25 La una o más cavidades moldeadas pueden estar encerradas por un labio de fijación para fijar los elementos del sistema de lámpara led dentro de la cavidad. Por ejemplo, el labio de fijación puede ser un labio que se extienda hacia dentro en torno a la totalidad de, o parte de, la circunferencia de una o más cavidades moldeadas. Dado que la pieza de alojamiento está moldeada a partir de un material flexible, el labio de fijación puede deformarse elásticamente para permitir la inserción del sistema de lámpara led. Preferentemente, la una o más cavidades moldeadas y el labio de fijación están dispuestos para guiar el sistema de lámpara led a la posición correcta cuando el sistema de lámpara led es empujado hacia el interior de una o más cavidades moldeadas. Esto aumenta la facilidad de fabricación.

35 Al igual que sucede con el dispositivo del documento WO 2010/078929, el dispositivo de la presente invención está adaptado para insertarse y fijarse completamente en el orificio y no requiere conexión a una fuente de alimentación externa o fuente de luz durante el funcionamiento. Por "que puede funcionar de manera independiente" se entiende que el dispositivo puede proporcionar iluminación para TFD sin conexión simultánea a ningún dispositivo externo. Por consiguiente, el dispositivo es totalmente autónomo y forma una unidad cerrada que incluye tanto la fuente de luz como la fuente de alimentación necesarias para los procedimientos fotodinámicos.

40 Además de aumentar la comodidad y minimizar las molestias para la paciente, otra ventaja de la presente invención, en común con el documento WO 2010/078929, radica en que la TFD se lleva a cabo preferentemente con una irradiancia media muy baja, es decir, una irradiancia media de la totalidad de los ledes que componen el sistema de lámpara led. La irradiancia se refiere al flujo radiante que incide en una unidad de área (vista desde la fuente de luz, en comparación con la tasa de fluencia que se ve desde el objeto/área que está iluminado) y se mide en unidades de W/cm<sup>2</sup>. La TFD llevada a cabo con iluminación con irradiancias medias bajas (por ejemplo, 10 mW/cm<sup>2</sup>) requiere que la iluminación tenga que producirse durante un período de tiempo relativamente largo, por ejemplo, muchas horas, con el fin de lograr la dosis de luz deseada necesaria para lograr un efecto terapéutico y, por consiguiente, es imposible en una situación clínica (hospitalaria). Sin embargo, se conoce que la iluminación con irradiancias bajas reduce considerablemente la incomodidad (dolor) de la paciente durante la iluminación y, si se utilizan precursores como ALA o derivados de ALA, también puede mejorar el efecto de la TFD al permitir una acumulación continua de porfirinas endógenas (a partir de dichos precursores) y evitar el agotamiento de oxígeno durante la iluminación (S. Jacques *et al.*, "PDT with ALA/PPIX is enhanced by prolonged light exposure putatively by targeting mitochondria" ["La TFD con ALA/PPIX se mejora mediante la exposición prolongada a la luz, supuestamente al dirigirse a las mitocondrias"], Procedimientos SPIE, Vol. 2972, "Optical Methods for Tumor Treatment and Detection" ["Métodos ópticos para el tratamiento y la detección de tumores"], ed. T. Dougherty, San José, febrero de 1997, y M. Seshadri *et al.*, Clin Cancer Res 14(9), 2796-2805 (2008)). El dispositivo de acuerdo con la invención proporciona, durante su uso, preferentemente una irradiancia media por debajo de 50 mW/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, una irradiancia media en el intervalo de 0,5 a 40 mW/cm<sup>2</sup>, preferentemente por debajo de 30 mW/cm<sup>2</sup>, más preferentemente en el intervalo de 2 a 20 mW/cm<sup>2</sup>, y lo más preferentemente en el intervalo de 5 a 10 mW/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de 5 a 6 mW/cm<sup>2</sup>, de 6 a 7 mW/cm<sup>2</sup>, y lo más preferente de 7 mW/cm<sup>2</sup> a 8 mW/cm<sup>2</sup>.

65 Por lo tanto, el dispositivo no solo es más "considerado con la paciente", sino que también puede aumentar la eficacia del tratamiento.

La forma del alojamiento puede variar, pero generalmente está diseñado para que encaje cómodamente dentro del

orificio y permanezca en su lugar independientemente de la actividad física de la paciente. Donde el orificio de interés es el aparato reproductor femenino, las formas adecuadas para la porción exterior del alojamiento pueden, por ejemplo, ser similares a las formas de algunos dispositivos anticonceptivos utilizados para evitar el embarazo, tales como FemCap® y otros dispositivos similares destinados a bloquear la entrada de espermatozoides al útero.

5 Para otros orificios, se pueden utilizar otras formas y estructuras adecuadas, por ejemplo, basándose en formas conocidas para su uso como supositorios y/o pesarios farmacéuticos.

Si bien la presente invención se ha creado pensando en el tratamiento de pacientes humanos, también es posible que el dispositivo se utilice en el tratamiento de otros animales. Por lo tanto, la forma del alojamiento dependerá del orificio donde se requiera el tratamiento y de la estructura anatómica del animal en el que se pretende utilizar el dispositivo.

10

El dispositivo puede comprender un alojamiento delgado, el cual envolverán y mantendrán en su lugar las paredes del orificio. Cuando el dispositivo es para uso vaginal, el alojamiento puede, por ejemplo, tener un tamaño y una forma similares a un tampón. La superficie exterior del alojamiento puede estar texturizada para mejorar el agarre del dispositivo. Una superficie texturizada también puede ser beneficiosa para proporcionar una superficie para la administración de medicamentos, por ejemplo, medicamentos para TFD, al área del cuerpo que requiere tratamiento.

15

Para garantizar un tratamiento cómodo y eficaz para cada paciente, pueden estar disponibles dispositivos de diferentes tamaños y/o formas. Por ejemplo, en el caso del tratamiento del cuello uterino, se pueden proporcionar dispositivos de tres tamaños para (i) pacientes que no han estado embarazadas, (ii) pacientes que han tenido un embarazo pero no han llegado a dar a luz y (iii) pacientes que han dado a luz.

20

Para algunos orificios, por ejemplo, el recto, una forma sencilla de "torpedo" para el alojamiento permitirá insertar y fijar el dispositivo. Sin embargo, para otras aplicaciones, pueden estar presentes atributos adicionales con el fin de garantizar que el dispositivo se mantenga firmemente dentro del orificio durante su uso. Por consiguiente, para su uso en el tratamiento de enfermedades, lesiones y afecciones del cuello uterino, el alojamiento comprende preferentemente una porción exterior flexible que puede adaptar su forma para formar un ajuste seguro con las paredes vaginales y permite que el dispositivo se utilice en vaginas con muchas formas y tamaños diferentes. La porción exterior flexible también ayuda a reducir el riesgo de deslizamiento o alineación incorrecta del dispositivo durante un período de tratamiento prolongado, durante el cual la paciente puede ser activa físicamente. Se puede utilizar una porción exterior similar para un dispositivo destinado a la inserción en otros orificios, si fuese necesario.

25  
30

Preferentemente, la porción exterior flexible se forma en la segunda pieza de alojamiento. La porción exterior flexible se forma ventajosamente a partir del material flexible. De manera alternativa, se podría utilizar un material expandible de tal manera que, después de la inserción, la porción exterior del alojamiento se expanda para agarrar firmemente las paredes del orificio. La expansión podría iniciarse a través del calor corporal, la exposición a fluidos, la extracción de un dispositivo/instrumento de administración, etc.

35

La formación de la porción exterior flexible a partir de un material flexible permite alterar la forma de la porción flexible al tiempo que proporciona una fuerza de desviación hacia fuera para sujetar el dispositivo en su lugar. Con el fin de lograr este efecto, el diámetro exterior de la porción exterior tiene un tamaño preferentemente de modo que deba reducirse con el fin de insertar el dispositivo en el orificio. La porción exterior proporcionará entonces una fuerza hacia fuera hacia las paredes del orificio.

40

La porción exterior flexible puede tener cualquier forma que sea capaz de crear un ajuste seguro con las paredes del orificio. Por ejemplo, la porción exterior flexible se puede proporcionar en forma de un grupo de patas, crestas u otras protuberancias separadas espaciadas radial y/o longitudinalmente en torno a, y que se extienden hacia fuera desde, el alojamiento. En otras realizaciones, la porción exterior flexible puede formar una superficie exterior continua del alojamiento. Esta superficie podría formar la totalidad o una parte del exterior del alojamiento. Por ejemplo, la porción exterior puede ser un disco o una sección en forma de copa que se encuentre en la parte delantera o trasera del dispositivo, o una cubierta que se extienda por toda la longitud del alojamiento.

45  
50

En una realización preferente, la porción exterior flexible forma una superficie continua que se ahúsa hacia fuera hacia el extremo trasero del dispositivo, es decir, el extremo del dispositivo que, durante su uso, está más cerca de la entrada del orificio. Por ejemplo, la porción exterior puede tener una forma aproximadamente troncocónica.

55

La porción exterior flexible puede tener una configuración diferente cuando se utiliza a la configuración cuando se forma durante el moldeo. Esto puede simplificar el proceso de moldeo al simplificar la forma de la moldura. También permite que la porción exterior flexible cambie de configuración cuando se inserta o se retira del orificio del cuerpo, lo cual puede resultar más cómodo para la paciente. En una realización preferente de este tipo, la segunda pieza de alojamiento está moldeada teniendo una porción exterior flexible una superficie continua como se describió anteriormente que, en la configuración tal como está moldeada, se ahúsa hacia fuera hacia el extremo delantero del dispositivo, y que está dispuesta para plegarse elásticamente en una segunda configuración estable donde la porción exterior flexible está invertida y se pliega sobre sí misma de modo que se ahúsa hacia fuera hacia el extremo trasero del dispositivo. Esto permite que la porción exterior flexible se ajuste firmemente en el orificio durante su uso.

60  
65

y también permite que la extracción hacia el exterior del orificio sea más cómoda para la paciente, ya que la porción exterior flexible puede volver a su configuración tal como está moldeada cuando se retira el dispositivo.

5 Para la inserción en el oído o en la nariz, el dispositivo puede tener una forma basada en diseños conocidos para tapones para los oídos o la nariz.

10 Preferentemente, el alojamiento comprende una superficie de tratamiento, estando el sistema de lámpara led dispuesto para emitir luz desde la superficie de tratamiento. La superficie de tratamiento se encuentra preferentemente en la segunda pieza de alojamiento. 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 preferentemente un tamaño y/o forma seleccionados para un ajuste complementario con el área de tratamiento y preferentemente tiene un tamaño para enfrentarse a toda el área donde se requiere TFD. El sistema de lámpara led y la superficie de tratamiento están dispuestos preferentemente de manera que la luz se emita hacia el área de tratamiento a una proximidad suficiente para lograr el efecto de tratamiento deseado.

15 El dispositivo puede estar dispuesto para proporcionar irradiación a un área particular del interior del orificio. Por tanto, la superficie de tratamiento puede estar dispuesta para dirigir y/o enfocar la luz sobre un área de tratamiento particular del interior del orificio cuando el dispositivo está en uso. En una realización preferente, el dispositivo está adaptado para su uso en TFD del cuello uterino, es decir, el cuello uterino es el área de tratamiento de interés. Por lo tanto, la superficie de tratamiento tiene preferentemente forma para cubrir, durante su uso, la abertura externa del cuello uterino. Cuando el dispositivo se inserta correctamente en la vagina, la superficie de tratamiento cubrirá la abertura del cuello uterino y, por consiguiente, permitirá que la luz emitida irradie el área del cuello uterino.

20 El tamaño de esta superficie de tratamiento debe ser tal que se ajuste a toda la porción del cuello uterino, por ejemplo, puede tener 20-50 mm de diámetro, más preferentemente 20-35 mm de diámetro, y lo más preferentemente 22-30 mm de diámetro.

25 En algunas realizaciones, la superficie de tratamiento puede ser completamente transparente a la luz que tiene las longitudes de onda requeridas para el tratamiento TFD y que es emitida por el sistema de lámpara led. Preferentemente, la superficie de tratamiento es al menos parcialmente transparente. Sin embargo, preferentemente, el material de la superficie de tratamiento y/u otro material entre la superficie de tratamiento y la porción o porciones emisoras de luz del sistema de lámpara led está dispuesto para difundir la luz, permitiendo de este modo una distribución uniforme de la luz de los ledes. En una realización, se utiliza un material transparente para formar la segunda pieza de alojamiento de modo que la superficie de tratamiento sea completamente transparente. En una realización alternativa, se utiliza un material transparente para formar la superficie de tratamiento mientras que se utiliza un material no (completamente) transparente para formar la segunda pieza de alojamiento. Esto garantizará que solo se ilumine el área que necesita tratamiento mientras que otras áreas que entran en contacto con el dispositivo no estén sometidas a irradiación. Sin embargo, en una realización preferente, el segundo alojamiento está hecho a partir de un solo material que es al menos parcialmente transparente. Preferentemente, se utiliza una silicona al menos parcialmente transparente como material para la segunda pieza de alojamiento.

30 En otras realizaciones, el sistema de lámpara led puede colocarse sobre la superficie de tratamiento o extenderse fuera de esta. En tales realizaciones, no es necesario que la luz atraviese la superficie de tratamiento y, por consiguiente, no se imponen restricciones a su opacidad. Sin embargo, en una realización preferente, el sistema de lámpara led se coloca debajo de la superficie de tratamiento.

35 En una realización preferente, la superficie de tratamiento es cóncava. Esto puede ayudar a dirigir la luz emitida hacia un área de tratamiento convexa, tal como el cuello uterino.

40 En realizaciones diseñadas para proporcionar irradiación al cuello uterino, el dispositivo puede comprender una protuberancia que se extiende hacia fuera del dispositivo desde la superficie de tratamiento. Preferentemente, esta protuberancia forma un tubo cilíndrico. Esto se puede utilizar tanto para ayudar a colocar correctamente el dispositivo dentro de la vagina como para dirigir la luz al canal del cuello uterino. En el último caso, el tubo actúa como tubo de luz.

45 Preferentemente, la porción exterior flexible está ubicada en la parte trasera de la superficie de tratamiento. Esto evita cualquier interferencia con el tratamiento con luz. En realizaciones preferentes en las que la porción exterior es una superficie continua, la porción exterior puede extenderse desde la superficie de tratamiento hacia la parte trasera del dispositivo, ahúsándose hacia fuera de modo que la sección más ancha de la porción exterior esté, durante su uso, ubicada hacia la parte trasera de la superficie de tratamiento.

50 El sistema de lámpara led puede comprender un led o preferentemente una matriz de ledes. Una matriz de ledes particularmente preferente para TFD de cuello uterino comprende 3-15 ledes, más preferentemente 7 ledes. El término "led" está destinado a cubrir cualquier forma de diodo emisor de luz, por ejemplo OLED (diodos orgánicos de emisión de luz), ledes de puntos cuánticos o LEC (celdas electroquímicas emisoras de luz, como se describe en A.

Sandström *et al.*, Nat. Commun. 3, 2012, 1002).

El consumo de energía por unidad de tiempo del sistema de lámpara led debería ser tal que el calentamiento del tejido del área de tratamiento no produzca molestias o daños indebidos al paciente. La luz se aplicará, en general, a una dosis de 10-200 J/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de 20 a 150 J/cm<sup>2</sup>, preferentemente de 30 a 140 J/cm<sup>2</sup>, opcionalmente de 30 a 100 J/cm<sup>2</sup>, y más preferentemente de 100 a 130 J/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, 37 J/cm<sup>2</sup> o 40 J/cm<sup>2</sup> o 125 J/cm<sup>2</sup>, y esta dosis de luz se proporciona preferentemente con una irradiancia media baja durante varias horas, como se ha expuesto anteriormente. En una realización preferente, el dispositivo de acuerdo con la invención, cuando se utiliza para proporcionar TFD al cuello uterino, proporciona luz con una irradiancia media de aproximadamente 6-8 mW/cm<sup>2</sup>, preferentemente de aproximadamente 7 mW/cm<sup>2</sup>, durante un período de 4 a 6 horas, preferentemente de 4 a 5 horas, administrando, por tanto, una dosis de luz de aproximadamente 85 a 175 J/cm<sup>2</sup>. La longitud de onda de luz utilizada para la TFD se selecciona para excitar el fotosensibilizador y, por consiguiente, los ledes se seleccionan por su capacidad para emitir longitudes de onda de luz adecuadas para este efecto. En una realización preferente, los ledes emiten, durante su uso, luz con longitudes de onda en el intervalo de 300-800 nm, por ejemplo, se ha descubierto que el intervalo 500-700 nm es particularmente eficaz. Puede ser particularmente importante incluir las longitudes de onda 630 y 690 nm o 632 y 690 nm. Por lo tanto, preferentemente el al menos un led emite, durante su uso, luz con longitudes de onda en el intervalo de 630-690 nm, lo más preferentemente luz que tiene una longitud de onda de 635 ±5 nm. En una realización lo más preferente, especialmente si el dispositivo se utiliza junto con una composición que comprende un precursor fotosensibilizador seleccionado de entre ácido 5-aminolevulínico o un derivado, por ejemplo, un éster de este, se utiliza luz roja (600 - 670 nm), ya que se conoce que la luz en esta longitud de onda penetra bien en el tejido. En algunas realizaciones, el sistema de lámpara led comprende filtros para garantizar que solo la luz dentro de un cierto intervalo de longitud de onda, tales como aquellos mencionados anteriormente, se emite desde el dispositivo. La superficie de tratamiento puede diseñarse de manera que solo se transmita luz que tenga estas longitudes de onda preferentes.

En su forma más básica, el sistema de lámpara led puede comprender simplemente conexiones eléctricas para la fuente de alimentación y uno o más ledes. Con esta disposición, inmediatamente antes de la inserción del dispositivo, el sistema de lámpara se activará para encender uno o más ledes. Luego, el dispositivo se insertaría en el orificio donde el led o ledes iluminarán el área de tratamiento hasta que se retire el dispositivo, la fuente de alimentación se agote o haya transcurrido el tiempo de iluminación preprogramado.

La activación del sistema de lámpara led puede accionarse mediante un interruptor. Con el fin de permitir que el dispositivo se mantenga estéril o limpio y de mantener la fuente de alimentación y otros elementos del dispositivo encerrados, el interruptor está preferentemente encerrado dentro del alojamiento cuando las dos piezas de alojamiento están unidas y dispuestas para funcionar mientras están selladas dentro del alojamiento. El interruptor puede ser un interruptor mecánico ubicado debajo, por ejemplo, de una parte flexible del alojamiento, estando el funcionamiento del interruptor permitido por la elasticidad de la parte flexible. De manera alternativa, el interruptor puede funcionar por medio de un campo eléctrico o magnético transmitido a través del alojamiento. Se puede implementar un interruptor que funciona magnéticamente mediante el uso de un imán fuera del alojamiento, preferentemente un imán que forme parte del embalaje del dispositivo, para sujetar un interruptor de lengüeta "normalmente cerrado", preferentemente un interruptor de lengüeta comprendido en un portador o receptáculo para la fuente de alimentación, abierto. Cuando se quita el imán, por ejemplo, el dispositivo se saca de su embalaje, el interruptor de lengüeta se cerrará y esto se puede utilizar para activar el dispositivo.

En un sistema sencillo que utiliza solo una fuente de alimentación y un sistema de lámpara led, es difícil controlar la dosis de luz que se administra cuando el dispositivo está en uso, ya que la vida útil precisa y la emisión de alimentación de la fuente de alimentación variarán. Por otro lado, la luz proporcionada por el sistema de lámpara led será constante. Con el fin de evitar un calentamiento inaceptable del tejido del área de tratamiento, se utiliza preferentemente luz a baja irradiancia. También puede ser beneficioso que el dispositivo pueda proporcionar luz pulsada.

Por lo tanto, preferentemente, el sistema de lámpara led comprende, además, un circuito de control, tal como un microcontrolador o microprocesador, para regular la luz proporcionada por el al menos un led. El circuito de control del sistema de lámpara led puede activarse mediante un interruptor, como se ha descrito anteriormente. En una realización preferente, el circuito de control comprende un temporizador. El sistema de lámpara led se puede programar para que comience a iluminarse en un intervalo de tiempo predeterminado después de la activación. Esto garantiza que haya pasado suficiente tiempo desde la activación hasta el inicio de la iluminación. Por ejemplo, con el fin de permitir la absorción de un fotosensibilizador o precursor en las células diana o la acumulación del fotosensibilizador a partir de un precursor/de la conversión de un precursor en un fotosensibilizador (por ejemplo, la acumulación de porfirinas a partir de un precursor 5-ALA o un precursor derivado de 5-ALA) se requiere un cierto tiempo después de la aplicación/administración de un fotosensibilizador o precursor. La duración de la iluminación también puede controlarse estrictamente, ya que el circuito de control puede disponerse para apagar la iluminación después de que haya transcurrido un tiempo predeterminado y, por consiguiente, se haya proporcionado una cierta dosis de luz. Para permitir una mayor acumulación intracelular de fotosensibilizadores a partir de precursores después de la primera iluminación, el dispositivo puede repetir la iluminación (re-TFD) después de un cierto período de tiempo, por ejemplo, 3 horas.

Por otro lado, el circuito de control puede disponerse para proporcionar iluminación pulsada. Esto se puede lograr proporcionando un generador de funciones dentro de un microprocesador. Como se ha mencionado anteriormente, la luz pulsada es ventajosa para garantizar que no se produzca un calentamiento inaceptable del tejido. Por otro lado, proporcionar intervalos de iluminación mejora la oxigenación tisular y el efecto de la TFD. Además, permite la reaccumulación de fotosensibilizadores intracelulares a partir de precursores en las células supervivientes que se pueden tratar con iluminaciones repetidas. La frecuencia y la longitud de los pulsos se pueden elegir de acuerdo con los requisitos del régimen de tratamiento y se pueden configurar dentro del circuito de control.

En una realización, el circuito de control puede ser programado por el usuario. Esto permite ajustar el patrón de longitud, de intensidad y de iluminación para adaptarlo a los tratamientos individuales. Las formas de memoria regrabables adecuadas incluyen EPROM, EEPROM, flash, etc. Sin embargo, la memoria de circuito de control es preferentemente de solo lectura (ROM) y se programa en el momento de la fabricación.

El acceso al circuito de control podría lograrse por medio de una interfaz de usuario en el dispositivo. Al responder una serie de preguntas, el usuario puede establecer el período de retraso inicial, la duración de la dosificación, el número y la longitud de pulsos de luz, etc. La interfaz puede ser integral con el dispositivo. Por tanto, este puede comprender pequeños botones que se pueden presionar con una herramienta adecuada o interruptores de lengüeta. Cada botón o interruptor puede activar una condición preestablecida determinada, tal como dosis de luz, intensidad, luz pulsada/fija, etc.

Es importante que la totalidad de los componentes eléctricos del sistema de lámpara led y la fuente de alimentación estén sellados dentro del alojamiento durante su uso. Por lo tanto, el circuito de control debe estar sellado preferentemente dentro del alojamiento. Como se mencionó anteriormente, los ledes podrían colocarse de manera que sobresalgan del alojamiento. Sin embargo, preferentemente, el sistema de lámpara led está completamente sellado dentro del alojamiento durante su uso.

En algunas realizaciones, la interfaz de usuario puede ser accesible a través, por ejemplo, de un área flexible del alojamiento. De manera alternativa, el alojamiento puede comprender una abertura sellable que proporciona acceso a la interfaz.

Sin embargo, la provisión de una interfaz de usuario aumenta el tamaño del sistema de lámpara led y/o del dispositivo, lo cual puede resultar indeseable en ciertas aplicaciones. Por lo tanto, de manera alternativa, el circuito de control puede comprender un receptor para la conexión a un terminal remoto. De esta manera, se pueden comunicar órdenes de programa específicos desde el terminal remoto, por ejemplo, un ordenador, al circuito de control.

El receptor puede comprender un puerto de entrada adaptado para la conexión a un cable. En tales realizaciones, el puerto de entrada tiene la forma adecuada para recibir, por ejemplo, un USB u otro conector macho.

El puerto de entrada debe estar sellado durante su uso. Por lo tanto, el alojamiento puede comprender un tapón para su inserción en el puerto. De manera alternativa, las órdenes de programa se pueden transmitir al dispositivo por medio de una conexión inalámbrica. Por ejemplo, el receptor puede ser un receptor de infrarrojos, de ondas de radio o bluetooth. Esto presenta la ventaja de que no es necesario un puerto de entrada físico y, en cambio, el circuito de control puede estar sellado permanentemente dentro del alojamiento.

Preferentemente, el circuito de control comprende, además, un sistema de retroalimentación. Esto permite que el circuito de control realice ajustes en el programa de tratamiento para tener en cuenta las desviaciones en el rendimiento de led esperado.

Por ejemplo, el sistema de retroalimentación puede comprender un monitor de luz u otro monitor directo o indirecto para medir la dosis de luz que se ha administrado al paciente. En tales sistemas, el circuito de control puede programarse para apagar el led o ledes después de que se haya administrado una dosis de luz predeterminada en lugar de un tiempo predeterminado.

De manera alternativa, un dosímetro puede anular el temporizador en caso de que los ledes no funcionen como se esperaba. Por ejemplo, si la fuente de alimentación es defectuosa, se puede reducir la emisión de los ledes. Por lo tanto, será necesario continuar la iluminación más allá del tiempo predeterminado con el fin de proporcionar la dosis de luz completa. Por el contrario, si la emisión de alimentación de los ledes es más fuerte de lo previsto, la iluminación se puede detener antes del intervalo de tiempo predeterminado o se puede acortar la duración de cada pulso para evitar el sobrecalentamiento del tejido.

El circuito de control puede comprender, además, un sensor de temperatura que permita la iluminación con altas irradiancias, por ejemplo, irradiancias por encima de 50 mW/cm<sup>2</sup>, hasta que el tejido diana alcance una cierta temperatura, por ejemplo, 40-43 °C. Cuando se alcanza dicha temperatura, la iluminación se detiene hasta que la temperatura del tejido diana disminuye, por ejemplo, a 37-38 °C. A esta temperatura, la iluminación se enciende de

nuevo.

5 El circuito de control puede comprender, además, un sensor de proximidad que mide la distancia entre la superficie de tratamiento y el área de tratamiento de la paciente y, de este modo, detecta una mala ubicación o desajustes. En tales casos, la iluminación está en pausa o el dispositivo no se activa en absoluto. Se le da una retroalimentación apropiada al usuario. Un sensor de proximidad también puede funcionar como un interruptor de encendido/apagado para el dispositivo.

10 Otro atributo opcional del circuito de control es una o más luces indicadoras de rendimiento para informar al usuario acerca de si el dispositivo ha funcionado correctamente o si se ha producido un fallo. El circuito de control puede estar dispuesto para proporcionar una señal al usuario cuando se completa el tratamiento para indicar que el dispositivo puede retirarse. Por ejemplo, se puede proporcionar una señal acústica y/o visual, tal como un sonido de alarma y/o una señal luminosa. De manera alternativa, o por otro lado, se podría utilizar una vibración como señal para indicar el final del tratamiento. Normalmente, se informará al paciente acerca de la duración del tratamiento y, por consiguiente, la señal se puede utilizar para confirmar un final esperado del tratamiento y, por consiguiente, no es necesario que sea demasiado intrusiva. De manera alternativa, el usuario puede utilizar una aplicación, por ejemplo, en su teléfono móvil, tableta u ordenador para obtener la información mencionada anteriormente.

20 Ventajosamente, dado que el circuito de control puede utilizarse para apagar los ledes al final del tratamiento, no hay un gran efecto nocivo para la paciente si el dispositivo permanece insertado durante un tiempo superior al tiempo de tratamiento. Sin embargo, se espera que las pacientes deseen saber cuándo ha finalizado el tratamiento y se puede retirar el dispositivo.

25 Preferentemente, algunos o la totalidad de los atributos del circuito de control mencionados anteriormente están contenidos en un microprocesador.

30 El dispositivo puede comprender un sistema de lente dispuesto para proporcionar una iluminación homogénea sobre el área de tratamiento. La superficie de tratamiento y/o el material del alojamiento adyacente a esta pueden actuar como sistema de lente. Por ejemplo, esta superficie puede estar formada por silicón u otro material que comprenda elementos de superficie para difundir la luz emitida por el led o ledes.

35 Durante su uso, el dispositivo es preferentemente ubicado en el orificio por personal médico, de enfermería u otra persona con experiencia o educación en los campos pertinentes. Sin embargo, en algunas situaciones, las pacientes pueden optar por insertar el dispositivo ellas mismas.

40 En una realización preferente, el dispositivo comprende un mango en su extremo trasero. El paciente o el personal médico pueden utilizar el mango para agarrar firmemente el dispositivo durante la inserción y la extracción. La cámara para la fuente de alimentación puede actuar adicionalmente como mango para el dispositivo.

45 Sin embargo, preferentemente, el dispositivo comprende un punto de sujeción para un cordón de extracción, por ejemplo, un agujero o un ojal. Se puede sujetar un cordón de extracción al dispositivo para utilizarlo para sacar el dispositivo del orificio.

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

50 Ventajosamente, el dispositivo está diseñado para un único uso y se desecha después de ese único uso. Preferentemente, el dispositivo incluye uno o más atributos que promueven el uso único y/o evitan el uso repetido. Por ejemplo, la fuente de alimentación puede estar dispuesta para proporcionar alimentación que solo es suficiente para un único uso, es decir, de tal manera que la fuente de alimentación se agote después de que se complete el tratamiento requerido. La fuente de alimentación puede estar dispuesta de manera que no se recargue y/o el circuito de control puede carecer de acceso para recargar la fuente de alimentación. El circuito de control puede estar dispuesto para evitar la reutilización por medio de atributos de su programación y/o puede incluir un mecanismo de desactivación que destruya los circuitos o el software cuando se accione. Para evitar la interferencia de la paciente durante su uso, el circuito de control también puede estar dispuesto para desactivarse selectivamente si se detecta interferencia. Al hacer cumplir un único uso, se mejora la seguridad de la paciente y se garantiza un control estricto de esterilidad del dispositivo.

60 El dispositivo se puede utilizar para proporcionar TFD de acuerdo con el siguiente método. Se aplica una composición que comprende un fotosensibilizador o un precursor de este ("composición" en lo sucesivo en el presente documento) al área que se desea tratar o el área de interés se trata por medio de una composición de acción sistemática. Una composición de acción sistemática de este tipo se puede suministrar por vía intravenosa u oral, por ejemplo. La composición puede ser aplicada por personal médico, cuando proceda, mediante el uso de un aplicador especializado o, de manera alternativa, se puede aplicar por medio de un sistema de administración de medicamentos en el dispositivo, por ejemplo, como se expone a continuación. El dispositivo se activa e inserta. Los pacientes pueden entonces marcharse inmediatamente del centro médico y continuar con su rutina cotidiana normal

mientras el área de tratamiento recibe iluminación del dispositivo. De esta manera, el tratamiento se puede producir durante un período prolongado de tiempo sin causar molestias al paciente. Una vez finalizado el tratamiento, las pacientes pueden regresar a la institución médica para retirar el dispositivo o retirarlo ellos mismos. El dispositivo puede desecharse o devolverse a la institución médica para su eliminación.

5 En una realización preferente, el dispositivo de la presente invención comprende, además, un sistema de administración de medicamentos. El sistema de administración de medicamentos puede comprender un área de transporte de medicamentos en el alojamiento, preferentemente un área de transporte de medicamentos sobre una superficie de tratamiento. Esta podría ser una superficie texturizada para transportar una composición de fotosensibilizador o precursor o la propia superficie de tratamiento sin modificaciones adicionales puede actuar como  
10 área de transporte de medicamentos. De manera alternativa, el sistema de administración de medicamentos puede comprender un depósito para alojar una composición que comprende un fotosensibilizador o un precursor de este ("composición" en lo sucesivo en el presente documento).

15 Una ventaja significativa de esto es que la paciente no necesita esperar en el hospital durante varias horas entre la aplicación de la composición y la iluminación, como es normal en los procedimientos con TFD existentes. El dispositivo puede realizar automáticamente la iluminación inmediatamente después de la aplicación o preferentemente en un momento posterior. Por otro lado, solo se requiere un procedimiento invasivo.

20 Opcionalmente, el sistema de administración de medicamentos 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 administrar la composición en función de un plan preestablecido o en función de las condiciones físicas, tales como, por ejemplo, el pH, la osmolalidad, la temperatura, la presión, el contenido de agua en los alrededores. Sin embargo, el sistema de administración de medicamentos más sencillo y, en la mayoría  
25 de los casos, el más preferente, es solo un área de transporte de medicamentos única para transportar la composición y, en una realización lo más preferente, el área de transporte de medicamentos es la propia superficie de tratamiento.

30 En esta realización preferente, el método de uso es similar al descrito anteriormente, excepto en que la composición no se aplica al área de tratamiento en un procedimiento independiente. En cambio, la composición se aplica al área de transporte de medicamentos, por ejemplo, la superficie de tratamiento y, por consiguiente, se aplica al área de tratamiento del cuerpo de la paciente al insertar el dispositivo en el orificio. La iluminación se lleva a cabo como se ha descrito anteriormente.

35 La composición se puede suministrar junto con el dispositivo (es decir, un dispositivo previamente cargado), preferentemente de la manera que se describe en el documento WO 2012/004399. En tales casos, el sistema de administración de medicamentos, es decir, el área de transporte de medicamentos o depósito, preferentemente la superficie de tratamiento, puede suministrarse con una cubierta, tal como una lámina metálica o una tapa, para sellar la composición dentro del dispositivo hasta su uso. Antes de la inserción, se retira la cubierta para que se pueda liberar la composición. De manera alternativa, el dispositivo se puede suministrar por separado de la composición. Esto permite al personal médico elegir la composición óptima para un caso particular y agregarla al sistema de administración de medicamentos, es decir, el área de transporte de medicamentos o depósito, preferentemente la superficie de tratamiento, antes de la inserción.

45 La composición que se utilizará con el dispositivo, ya sea en un dispositivo previamente cargado o aplicada al dispositivo antes de su uso o aplicada al área de tratamiento por separado, puede comprender cualquier fotosensibilizador adecuado o precursor de un fotosensibilizador.

50 Se conocen en la técnica una gama de fotosensibilizadores. Como se ha expuesto anteriormente, un tipo de tales compuestos son compuestos que, *per se*, son fototóxicos para las células o especies diana o tienen propiedades emisoras de luz cuando se exponen a la luz. Tales compuestos tienen pesos moleculares relativamente grandes y, a menudo, son moléculas complejas. Los fotosensibilizadores típicos incluyen tintes como hipericina y PVP hipericina, psoralenos, porfirinas, tales como hematoporfirinas, protoporfirinas, uroporfirinas, coproporfirinas, benzoporfirinas o deuteroporfirinas, en particular Photofrin® (proflimero de sodio), Photosan III o verteporfina; clorinas, incluyendo bacterioclorinas e isoclorinas, tales como cloro e6, talaporfina o temoporfina, y ftalocianinas, tales como ftalocianinas de aluminio y silicio.

Otro tipo de fotosensibilizadores son los compuestos que no son en tóxicos o emisores de luz *per se*, pero forman fotosensibilizadores *in vivo*. Tales compuestos, denominados "precursores" en el presente documento, son típicamente ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y derivados de 5-ALA, como ésteres de 5-ALA. Con el presente dispositivo, puede utilizarse o suministrarse una composición que comprenda cualquier tipo de compuesto.

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

muerte celular.

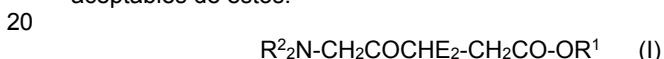
El 5-ALA y sus derivados son ampliamente conocidos y utilizados en métodos de terapia fotodinámica (TFD) para el tratamiento de diversas anomalías o trastornos de la piel u otros órganos epiteliales o mucosas, especialmente

5 cánceres o lesiones precancerosas, así como ciertas lesiones no malignas, por ejemplo, enfermedades de la piel, tales como la queratosis actínica (QA) y el acné. El 5-ALA (Levulan®, Dusa) y el éster metílico de 5-ALA (Metvix®, Galderma, Suiza) son productos comerciales para la TFD de queratosis actínica y carcinoma de células basales.

El uso de 5-ALA y derivados de este, por ejemplo, los ésteres de 5-ALA, en TFD son bien conocidos en la literatura científica y de patentes (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2005/092838, WO 02/09690, WO 02/10120 y WO 96/28412) y la totalidad de tales compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para su uso con el dispositivo que se describe en el presente documento.

Los ésteres de ácido 5-aminolevulínico y sus sales farmacéuticamente aceptables son precursores preferentes en una composición para su uso con la invención, véanse, por ejemplo, los documentos WO 96/28412 y WO 02/10120 para Photocure ASA.

Los ejemplos preferentes de tales precursores incluyen aquellos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos:



en donde

25 R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo sustituido o insustituido; y  
R<sup>2</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo R<sup>1</sup>.

Tales precursores y sus síntesis se han descrito en los documentos WO 2005/092838, WO 02/09690, WO 02/10120 y WO 96/28412.

30 Como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo", a menos que se indique lo contrario, incluye cualquier grupo hidrocarburo alifático de cadena larga o corta, cíclico, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado. Los grupos alquilo no saturados pueden ser mono o poliinsaturados e incluyen tanto grupos alqueno como alquino. A menos que se indique lo contrario, tales grupos alquilo pueden contener hasta 40 átomos de carbono. Sin embargo, los grupos alquilo que contienen hasta 30 átomos de carbono, preferentemente hasta 10, particularmente preferentemente hasta 8, especialmente preferente hasta 6 átomos de carbono, son preferentes.

40 En los compuestos de la fórmula I, los grupos R<sup>1</sup> son grupos alquilo sustituidos o insustituidos. Si R<sup>1</sup> es un grupo alquilo sustituido, uno o más sustituyentes están unidos al grupo alquilo y/o interrumpen el grupo alquilo. Los sustituyentes adecuados que están unidos al grupo alquilo son aquellos seleccionados de entre: hidroxilo, alcoxi, aciloxi, alcocarboniloxi, amino, arilo, nitro, oxo, fluoro, -SR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub><sup>2</sup> y -PR<sub>3</sub><sup>2</sup>, en donde R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>. Los sustituyentes adecuados que interrumpieron el grupo alquilo son los seleccionados de entre: -O-, -NR<sub>3</sub><sup>-</sup>, -S- o -PR<sub>3</sub>.

45 Si R<sup>1</sup> es un grupo alquilo sustituido, uno o más sustituyentes arilo, es decir, grupos arilo, preferentemente un grupo arilo, son preferentes.

50 Como se utiliza en el presente documento, el término "grupo arilo" indica un grupo aromático que puede o no contener heteroátomos como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos arilo que no contienen heteroátomos son preferentes. Los grupos arilo preferentes comprenden hasta 20 átomos de carbono, más preferentemente hasta 12 átomos de carbono, por ejemplo, 10 o 6 átomos de carbono. Las realizaciones preferentes de grupos arilo son fenilo y naftilo, especialmente fenilo. Así mismo, el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más, más preferentemente uno o dos, sustituyentes. Preferentemente, el grupo arilo está sustituido en la posición meta o para, más preferentemente la posición para. Los sustituyentes adecuados incluyen haloalquilo, por ejemplo, trifluorometilo, alcoxi, preferentemente grupos alcoxi que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, halo, por ejemplo, yodo, bromo, cloro o fluoro, preferentemente cloro y fluoro, nitro y alquilo C<sub>1-6</sub>, preferentemente alquilo C<sub>1-4</sub>. Los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> preferentes incluyen metilo, isopropilo y t-butilo, particularmente metilo. Los sustituyentes arilo particularmente preferentes son cloro y nitro. Sin embargo, aún más preferentemente, el grupo arilo es insustituido.

60 Si R<sup>1</sup> es un grupo alquilo insustituido, los grupos R<sup>1</sup> que son grupos alquilo saturados de cadena lineal o ramificada son preferentes. Si R<sup>1</sup> es un grupo alquilo saturado de cadena lineal, los grupos alquilo C<sub>1-10</sub> de cadena lineal son preferentes. Los ejemplos representativos de grupos alquilo de cadena lineal adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-octilo. Los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal son particularmente preferentes, siendo metilo y n-hexilo los más particularmente preferentes. Si R<sup>1</sup> es un grupo alquilo ramificado saturado, tales grupos alquilo ramificados consisten preferentemente en una estructura básica de 4 a 8, preferentemente de 5 a 8, átomos de carbono de cadena lineal que está ramificado por uno o más grupos alquilo C<sub>1-</sub>

65

6, preferentemente grupos alquilo C<sub>1-2</sub>.

En los compuestos de la fórmula I, cada R<sup>2</sup> representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo R<sup>1</sup>. Aquellos compuestos de la fórmula I en los que al menos un R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno son particularmente preferentes para su uso en la invención. En los compuestos especialmente preferentes, cada R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno.

Los precursores lo más preferentes para su uso en una composición junto con los dispositivos de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>, por ejemplo, hexilo, más preferentemente alquilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> de cadena lineal, por ejemplo, n-hexilo y ambos R<sup>2</sup> representan hidrógeno, es decir, éster hexílico de 5-ALA y sales farmacéuticamente aceptables de este, preferentemente las sales de HCl. El precursor lo más preferente es el éster hexílico de 5-ALA y la sal farmacéuticamente aceptable lo más preferente del éster hexílico de 5-ALA es la sal de HCl.

La composición que comprende el fotosensibilizador o precursor que se utilizará junto con el dispositivo de la invención puede ser cualquier tipo de formulación farmacéutica y puede prepararse mediante cualquier procedimiento convencional disponible en la técnica. Las composiciones preferentes que comprenden fotosensibilizadores o precursores de acción sistémica para la administración oral o intravenosa son líquidos (acuosos y no acuosos) o sólidos tales como comprimidos o píldoras. Las composiciones preferentes que comprenden fotosensibilizadores o precursores para aplicación local son líquidos (acuosos y no acuosos), semisólidos tales como lociones, cremas, ungüentos, geles o pastas, espumas u otras composiciones expandibles (por ejemplo, basadas en el calentamiento a temperatura corporal) y composiciones comprendidas en parches. Las composiciones semisólidas tales como las que se describen en el documento WO 2010/142457 son preferentes. Las más preferentes son las composiciones semisólidas, por ejemplo, ungüentos que comprenden un precursor, preferentemente un precursor de la fórmula (I). Los componentes de la composición son los mismos componentes que se encuentran en los productos farmacéuticos en el mercado y se puede encontrar una lista de tales componentes en los manuales de excipientes farmacéuticos.

Es importante para las formulaciones aplicadas localmente que la formulación sea tal que la composición se absorba bien en el tejido del área de tratamiento o que sea transparente con el fin de no interferir con la iluminación.

Visto desde otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un precursor de un fotosensibilizador que es 5-ALA o un derivado de 5-ALA o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en un método de terapia fotodinámica de un área de tratamiento en el cuello uterino por medio del dispositivo descrito anteriormente, comprendiendo el método: la administración de la composición en el área de tratamiento; la inserción del dispositivo en la vagina de manera que la superficie de tratamiento esté en un ajuste complementario con el área de tratamiento en el cuello uterino; e iluminar el área de tratamiento con luz del sistema de lámpara led del dispositivo.

El método puede incluir una etapa de seleccionar un dispositivo de tamaño y/o forma adecuados. El dispositivo puede seleccionarse, en primer lugar, para adaptarse al orificio en cuestión y, en segundo lugar, para adaptarse a diferentes condiciones de la paciente. Por ejemplo, un dispositivo para el tratamiento del cuello uterino se seleccionaría preferentemente de una gama de tamaños dependiendo de los antecedentes de embarazo de la paciente.

La composición se puede aplicar al área de tratamiento antes de la inserción del dispositivo y esto se puede hacer aplicando directamente la composición, cuando proceda, utilizando un aplicador adecuado. De manera alternativa, la composición puede aplicarse sistémicamente, si contiene un fotosensibilizador o precursor de acción sistémica. En una realización alternativa preferente, la composición se suministra a través de un sistema de administración de medicamentos del dispositivo de manera que las etapas de aplicación de la composición e inserción del dispositivo se produzcan simultáneamente. El sistema de administración de medicamentos puede comprender un área o depósito de transporte de medicamentos o puede ser simplemente la superficie de tratamiento del dispositivo, como se ha expuesto anteriormente.

En general, la luz la proporcionará el dispositivo con tal irradiancia media durante tales períodos y con tales longitudes de onda que se expusieron anteriormente para administrar las dosis de luz que se expusieron anteriormente.

El dispositivo se puede proporcionar por separado de la composición o con la composición ya contenida dentro de un sistema de administración de medicamentos. De manera alternativa, el dispositivo se puede proporcionar en forma de un kit que comprende el dispositivo y al menos una composición independiente para su uso con el dispositivo, preferentemente una composición semisólida que comprende un fotosensibilizador o precursor que se proporciona en un envase adecuado, por ejemplo, un tubo o un tarro.

El dispositivo se puede utilizar para proporcionar TFD a un orificio corporal. Preferentemente, el dispositivo se utiliza para el tratamiento fotodinámico de afecciones, lesiones, anomalías y enfermedades del aparato reproductor

femenino, preferentemente la vagina y el cuello uterino. Más preferentemente, el dispositivo se utiliza para el tratamiento fotodinámico de infecciones por VPH, neoplasia intraepitelial, displasia, lesiones precancerosas y cáncer del aparato reproductor femenino, preferentemente la vagina y el cuello uterino.

5 El presente dispositivo y método para el tratamiento fotodinámico puede combinarse con otros procedimientos terapéuticos, por ejemplo, la administración de otros medicamentos terapéuticos. Estos medicamentos terapéuticos pueden administrarse en el cuerpo antes o junto con la colocación del dispositivo en el orificio o pueden administrarse a través de otras vías de administración (por ejemplo, oral, intravascular o dérmica). Típicamente, estos medicamentos incluyen hormonas, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes anticancerosos o una combinación de tales medicamentos.

15 Si bien algunos de los atributos preferentes de la invención se han descrito en relación con proporcionar TFD en la vagina y el cuello uterino, se apreciará que estos atributos del dispositivo podrían incluirse ventajosamente en dispositivos para su uso en otros orificios corporales, tales como dispositivos para el recto, los oídos o la nariz, como se ha expuesto anteriormente. La presente invención no se limita al orificio particular en el que se va a utilizar, sino que, en cambio, la invención proporciona un dispositivo y un método que pueden utilizarse de manera beneficiosa en el tratamiento de diversas afecciones en diferentes orificios.

20 A continuación, se describirán determinadas realizaciones preferentes de la presente invención, únicamente a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

las figuras 1 a 4 muestran una vista en perspectiva, vistas en alzado lateral, en alzado de extremo y en sección transversal de un dispositivo de irradiación de la técnica anterior divulgado en el documento WO 2010/078929; la figura 5 muestra una realización de un dispositivo con un alojamiento de dos piezas en vista en perspectiva; la figura 6 es un alzado en sección transversal a través del dispositivo de la figura 5; las figuras 7 y 8 muestran una primera pieza de alojamiento del dispositivo de la figura 5 en una vista en perspectiva recortada; la figura 9 muestra una segunda pieza de alojamiento del dispositivo de la figura 5 en una vista en perspectiva recortada; la figura 10 es una vista en perspectiva recortada de cerca de la segunda pieza de alojamiento con un sistema de lámpara led instalado en esta; la figura 11 es una vista en perspectiva de una realización alternativa preferente para la segunda pieza de alojamiento; la figura 12 muestra la segunda pieza de alojamiento de la figura 11 junto con el sistema de lámpara led y un portador de la fuente de alimentación, es decir, un portador de batería; y la figura 13 muestra un diagrama esquemático de un circuito de control para su uso en el dispositivo de irradiación de las realizaciones preferentes; la figura 14a muestra la orientación de los ledes del sistema de lámpara led de un dispositivo de acuerdo con las figuras 5-12 durante la medición de irradiancia; la figura 14b muestra el perfil de irradiancia medido de un dispositivo de acuerdo con las figuras 6 y 12 a lo largo de una superficie de tratamiento cóncava.

45 El dispositivo de la técnica anterior de las figuras 1 a 4 es un dispositivo de irradiación 60 para terapia fotodinámica del cuello uterino. Las figuras 1 a 3 muestran vistas en perspectiva, lateral y de extremo. La figura 4 es una sección transversal a lo largo de la línea A-A de la figura 3. El dispositivo 60 está dispuesto para su uso en el tratamiento fotodinámico del cuello uterino y tiene un alojamiento de una única pieza 61 que incluye una porción de alojamiento superior 61a y una porción de alojamiento cilíndrica inferior 61b que se extiende por debajo de la porción de alojamiento superior. La porción de alojamiento superior 61a es flexible e incluye una porción exterior 67 que tiene una forma aproximadamente troncocónica y se ahúsa hacia fuera desde el extremo delantero del dispositivo 60 hacia la parte trasera. La porción exterior 67 es flexible de modo que, durante su uso, se presiona contra las paredes de la vagina con el fin de sujetar firmemente el dispositivo 60 en su lugar. La forma de la porción de alojamiento superior 61a y su porción exterior 67 se pueden ver más claramente en la figura 4.

55 Un sistema de lámpara led 62 está sellado dentro del alojamiento superior 61a. La fuente de alimentación para el sistema de lámpara es una batería 68 encerrada dentro de la porción de alojamiento cilíndrica 61b. La batería es una batería de tamaño 1/2 AA, estando la porción de alojamiento cilíndrica 61b formada relativamente firmemente alrededor de ella. El circuito de control 69 también está encerrado con la batería y, ventajosamente, esta toma la forma de una PCB con un diámetro igual al diámetro de la batería, para un uso eficiente del espacio.

60 El extremo delantero del alojamiento superior 61a forma una superficie de tratamiento 63, que es una lente de material transparente que cubre los ledes del sistema de lámpara led 62. Este material es una silicona transparente que también forma el resto del alojamiento flexible del dispositivo 60. Se utiliza una sobremoldura de silicona blanca opaca para cubrir los lados de la porción de alojamiento superior 61a, tanto en torno a la porción exterior 67 y también en los lados dentro de la porción exterior 67, como para cubrir completamente la porción cilíndrica 61b. Esta sobremoldura blanca actúa como reflector para la lente de la superficie de tratamiento y oculta las piezas internas en la porción cilíndrica, que incluirían la batería 68 y el circuito de control 69.

La superficie de tratamiento 63 tiene forma para cubrir, durante su uso, la abertura del cuello uterino, garantizando, por tanto, que la iluminación de los ledes se dirija hacia el área de tratamiento. La superficie de tratamiento 63 comprende una superficie de contacto 63a, que normalmente tiene un diámetro de 22 a 30 mm. La superficie de contacto 63a actúa como un sistema de administración de medicamentos, es decir, un área o depósito de transporte de medicamentos y, por consiguiente, transporta una composición que comprende un fotosensibilizador o un precursor.

En la base de la porción de alojamiento cilíndrica 61b está provisto un lazo 64 para facilitar la inserción y la extracción del dispositivo. Una cuerda puede estar unida al lazo 64, si fuese necesario.

En las figuras 5 a 11 se muestra una realización preferente de la invención. Este ejemplo es para el tratamiento fotodinámico del cuello uterino. La figura 5 muestra los atributos exteriores del alojamiento moldeado, que se compone de una primera pieza de alojamiento 2 y una segunda pieza de alojamiento 4. Las dos piezas de alojamiento están moldeadas a partir de un material flexible, por ejemplo, un material de silicona de grado médico. La primera pieza de alojamiento 2 consta de una cámara 6 para sujetar una fuente de alimentación y una pieza de abertura 8 que permite el acceso a la cámara 6 y para unirse a la segunda pieza de alojamiento 4. La cámara 6 es generalmente cilíndrica en esta realización, reflejando la forma de la fuente de alimentación que encierra. La pieza de abertura 8 tiene dos piezas principales, siendo una pieza de cuello 10 en el extremo de la cámara 6 y una pieza de acoplamiento 12 que se extiende alejándose de la pieza de cuello 10.

La segunda pieza de alojamiento 4 tiene una porción exterior flexible 14 que, cuando se moldea, forma una forma troncocónica hueca que se extiende desde la primera pieza de alojamiento 2 y se ahúsa hacia fuera desde la parte delantera del dispositivo. Cuando el dispositivo está en uso, la porción exterior flexible 14 se pliega hacia atrás sobre la pieza de acoplamiento 12 de la primera pieza de alojamiento 2 y, por consiguiente, forma una forma troncocónica hueca que se ahúsa en la dirección opuesta, que, por consiguiente, se ahusará hacia fuera hacia la parte trasera cuando el dispositivo esté en uso. En este contexto, la dirección hacia la parte trasera es la dirección que se aleja del cuello uterino, fuera del cuerpo, y la parte delantera del dispositivo es el extremo del dispositivo que está orientado hacia el cuello uterino, siendo, por consiguiente en esta realización, la dirección hacia delante la dirección en la que se emite la luz. Se entenderá que la forma básica de la porción exterior flexible 14 del dispositivo de las figuras 5 a 10, cuando está en uso, será similar a la forma básica de la porción exterior flexible 67 del dispositivo de la técnica anterior que se muestra en las figuras 1 a 4. Las nervaduras circunferenciales 16 proporcionan resistencia a la porción exterior flexible 14 y también ayudan en el movimiento de plegado de la porción exterior flexible 14 a medida que cambia de la forma tal como está moldeada (que se muestra en la figura 5) a la forma ahusada hacia la parte trasera necesaria para fijar el dispositivo en el cuerpo.

Se pueden ver más detalles del dispositivo en la sección transversal de la figura 6. La primera pieza de alojamiento 2 encierra una fuente de alimentación 41 en forma de una batería de iones de litio de tamaño 1/2 AA en la cámara 6. La batería 41 se sujeta en un receptáculo apropiado 20, que también incorpora las conexiones eléctricas necesarias para la batería 41. La cámara 6 tiene una forma y un tamaño que son complementarios a la forma y al tamaño de la batería 41 y el receptáculo 20 y, por consiguiente, los sujeta firmemente. En algunas realizaciones, el receptáculo puede comprender un interruptor de lengüeta y un elemento tal como un pasador y la cámara 6 puede comprender una muesca (que no se muestra). La muesca recibirá el pasador y evitará, por tanto, una rotación del receptáculo, es decir, rotación del interruptor de lengüeta. Esta realización es preferente si el embalaje del dispositivo incluye un imán y donde es necesario garantizar que el interruptor de lengüeta se mantenga abierto mientras el dispositivo está dentro del embalaje. En algunas realizaciones, la cámara 6 puede moldearse con una forma y un tamaño ligeramente más pequeños que la forma y el tamaño de la batería 41 y el receptáculo 20 de modo que se estire alrededor de ellos mediante la elasticidad del material de la primera pieza de alojamiento 2. La batería 41 está acoplada eléctricamente a un sistema de lámpara led 22 que se sujeta en la segunda pieza de alojamiento 4. El sistema de lámpara led 22 consta de ledes 45 y un circuito de control (que se describe a continuación con referencia a la figura 11) moldeado en una placa de circuito 24.

El acoplamiento eléctrico para el sistema de lámpara led 22 atraviesa la pieza de cuello 10, cuyos detalles pueden verse más claramente con referencia a las figuras 7 y 8. La pieza de cuello 10 tiene rebordes interiores formados a lo largo de la abertura de la cámara 6 y rebordes exteriores a lo largo de la anchura de la pieza de acoplamiento 12. Los rebordes forman un agujero en forma de ranura 26, que se muestra en sección transversal en la figura 6. Las figuras 7 y 8 muestran la mitad del agujero en forma de ranura 26 con la primera pieza de alojamiento 2 mostrada vacía, omitiendo la batería 41 y el receptáculo 20. La batería 41 y el receptáculo 20 se insertan deformando el material flexible de la primera pieza de alojamiento 2 para estirar y abrir la ranura 26. Cuando la batería 41 y el receptáculo 20 están completamente dentro de la cámara 6, entonces se permite que la pieza de cuello 10 vuelva a su forma normal y los rebordes a ambos lados de la ranura 26 sujetan, por consiguiente, la batería 41 y el receptáculo 20 en su lugar. Se observará que la forma del cuello 10 también permite que la cámara 6 se flexione a lo largo de la línea de la ranura 26 para que pueda moverse fácilmente con respecto a la pieza de acoplamiento 12 y, por consiguiente, con respecto a la segunda pieza de alojamiento 4. Esto significa que el dispositivo puede deformarse mientras está en uso, haciéndolo más cómodo para la paciente. Las figuras 7 y 8 también muestran la forma y la conformación de la pieza de acoplamiento 12 de manera eficaz. En este ejemplo, dado que el dispositivo

tiene una geometría generalmente circular para la segunda pieza de alojamiento 4, la pieza de acoplamiento 12 tiene una sección en forma de tubo circular para unirse a la segunda pieza de alojamiento 4. Esta sección de tubo circular está unida a los rebordes exteriores de la pieza de cuello 10 mediante una disposición de pestaña asimétrica. El propósito de esto es formar un ángulo entre un eje central de la segunda pieza de alojamiento 4 y un eje central de la cámara 6 y la batería 41 para que el dispositivo se ajuste más cómodamente dentro del cuerpo cuando esté en su lugar para el tratamiento del cuello uterino. Preferentemente, la primera pieza de alojamiento 2 está moldeada a partir de un material flexible, preferentemente silicona. En una realización preferente más, la primera pieza de alojamiento 2 está moldeada a partir de silicona opaca, es decir, la pieza de acoplamiento que encerrará la pieza de abertura 8 de la segunda pieza de alojamiento 4, una vez que las dos piezas de alojamiento 2 y 4 estén unidas, es opaca a la luz emitida por el sistema de lámpara led 22, cuando el dispositivo está en uso. De esa manera se garantiza que la luz emitida por el sistema de lámpara led 22 solo se emite a través de la superficie de tratamiento 36 hacia el cuello uterino, pero no hacia los lados hacia las paredes de la vagina.

La figura 9 muestra la segunda pieza de alojamiento 4 que consta de la porción exterior flexible 14 descrita anteriormente y una sección de cuerpo y lente 28. La primera pieza de alojamiento 2 se conecta a la segunda pieza de alojamiento 4 a través de la pieza de acoplamiento 12 de la primera pieza de alojamiento 2 y una pieza de acoplamiento 30 correspondiente de la segunda pieza de alojamiento 4. En este ejemplo de realización, la pieza de acoplamiento 30 de la segunda pieza de alojamiento 4 está formada por la superficie exterior de la sección de cuerpo y lente 28, que tiene un exterior cilíndrico. Las dos piezas de alojamiento 2, 4 se unen ajustando la pieza de acoplamiento 12 de la primera pieza de alojamiento 2 en torno a la pieza de acoplamiento 30 de la segunda pieza de alojamiento 4. El material flexible de la pieza de acoplamiento 12 de la primera pieza de alojamiento 2 se puede estirar alrededor de la pieza de acoplamiento 30 de la segunda pieza de alojamiento 4 y, por consiguiente, sellará el dispositivo y sujetará firmemente las dos piezas de alojamiento 2, 4 entre sí. El ajuste flexible de las dos piezas de acoplamiento 12, 30 y la fricción entre estas pueden ser suficientes para sujetar entre sí las dos piezas de alojamiento 2, 4 durante su uso y formar un sello estanco a los fluidos. Opcionalmente, sin embargo, se puede aplicar un medio de sellado y unión, tal como un adhesivo, para garantizar que las dos piezas de alojamiento 2, 4 no se puedan separar durante el uso del dispositivo.

Cuando está en uso, la cámara 6 se puede agarrar para sujetar y maniobrar el dispositivo y, por otro lado, un agujero 32 a través del extremo hacia la parte trasera de la cámara 6 permite sujetar un cordón para facilitar la extracción del dispositivo del cuerpo. Dado que el cordón tirará del dispositivo, es importante garantizar que la primera y la segunda piezas de alojamiento 2, 4 estén unidas firmemente. Cuando el dispositivo se retira de esta manera, la porción exterior flexible 14 de la segunda pieza de alojamiento 4 puede desplegarse desde su posición ahusada hacia la parte trasera para volver a su posición tal como está moldeada. Esto significaría que el ahusamiento ahora está orientado hacia delante, hacia el interior de la cavidad corporal, lo que da como resultado una extracción más cómoda y fácil del dispositivo.

Las figuras 9 y 10 ilustran la segunda pieza de alojamiento 4 y el sistema de lámpara led 22 con más detalle en una vista en sección en perspectiva de la pieza de alojamiento 4 moldeada sola y en una vista en sección en perspectiva de cerca de la sección de cuerpo y lente 28 con el sistema de lámpara led 22 instalado. La porción exterior flexible en forma de faldón 14 se ha descrito anteriormente. La sección de cuerpo y lente 28 tiene una parte exterior cilíndrica que forma la pieza de acoplamiento 30 y que rodea una lente sólida 34, que está hecha a partir del material flexible. Dado que el material flexible utilizado para moldear la segunda pieza de alojamiento 4 se utiliza para formar la lente 34, entonces debería ser al menos parcialmente transparente, como se ha expuesto anteriormente. La lente 34 tiene una superficie de tratamiento exterior 36, que está orientada hacia delante durante su uso y se coloca contra el cuello uterino. Detrás de la lente 34 hay unas cavidades 38 formadas para sujetar elementos del sistema de lámpara led 22. En este ejemplo, las cavidades 38 constan de seis segmentos exteriores dispuestos simétricamente en torno a una cavidad circular interior. Cada cavidad puede contener un led 45 o ledes 45 del sistema de lámpara led 22, que está montado en una placa 24 con una construcción circular, como se ve en la figura 10. Por consiguiente, los ledes 45 dirigen la luz hacia delante a través de la lente 34 y hacia fuera a través de la superficie de tratamiento 36. Otros componentes del sistema de lámpara led 22 están montados en la cara trasera de la placa 24. Un labio 39 rodea la parte hacia la parte trasera de la sección de lente y cuerpo 28. Este labio 39 se utiliza para agarrar la circunferencia exterior de la placa 24 del sistema de lámpara led 22 y, por consiguiente, sujeta el sistema de lámpara led 22 firmemente en su posición.

En las figuras 11 y 12 se ilustra una forma alternativa preferente para la segunda pieza de alojamiento 4. La figura 11 muestra la segunda pieza de alojamiento 4 en una vista en perspectiva y la figura 12 muestra una vista similar con el sistema de lámpara led 22 instalado en la segunda pieza de alojamiento 4 y el receptáculo 20 unido al sistema de lámpara led 22. Los atributos de esta segunda pieza de alojamiento 4 son generalmente similares a los atributos descritos anteriormente con referencia a las figuras 9 y 10. Sin embargo, se verá que hay un cambio significativo en relación con la disposición de las cavidades 38 que reciben y sujetan los elementos del sistema de lámpara led 22. En esta forma alternativa, las cavidades 38 están dispuestas para ajustarse más estrechamente a los ledes 45 del sistema de lámpara led 22. Esto presenta ventajas en la prevención del movimiento del sistema de lámpara led 22 cuando se instala en la segunda pieza de alojamiento 4 y también el ajuste más cercano de los ledes 45 al material de la pieza de alojamiento 4 puede mejorar la transmisión de luz al área de tratamiento en un paciente, además de disipar el calor de manera más eficaz de los ledes 45.

La figura 12 muestra el receptáculo 20 en la posición que tomaría cuando estuviese encerrado por la primera pieza de alojamiento 2. Los cables que conectan el receptáculo 20 al sistema de lámpara led 22 atravesarían la abertura 26 de la primera pieza de alojamiento 2, como se ha descrito anteriormente.

5 Durante la fabricación, las dos piezas de alojamiento 2, 4 son moldeadas a partir de un material de silicona. La batería 41 y el receptáculo 20 se insertan en la cámara 6 como se describió anteriormente. El sistema de lámpara led 22 se fabrica por separado y se ajusta a presión en la segunda pieza de alojamiento 4, sujeto por el labio 39. Las cavidades 38 garantizan que los ledes 45 se ubiquen de manera uniforme durante la fabricación. A continuación, la  
10 batería 41 puede conectarse eléctricamente al sistema de lámpara led 22 y las dos piezas de alojamiento 2, 4 pueden unirse mediante las piezas de acoplamiento. Cualquier exceso de longitud en el cable u otros acoplamientos eléctricos utilizados para la conexión eléctrica se pueden bobinar en la cavidad en la parte trasera del sistema de lámpara led 22.

15 En la figura 13, se muestra un circuito de control adecuado para su uso en cualquiera de las realizaciones preferentes del dispositivo de irradiación. Este circuito de control 40 toma alimentación de una o más baterías de litio 41 que se utilizan para alimentar los ledes 45. El circuito de control 40 comprende un microprocesador 42, que controla el funcionamiento de los ledes 45.

20 Por ejemplo, el microprocesador 42 puede comprender un temporizador y una memoria en la que se puede programar un régimen de dosificación. Por lo tanto, los ledes 45 pueden funcionar para iluminar el área de tratamiento durante un período de tiempo predeterminado y pueden disponerse para funcionar continuamente o proporcionar iluminación pulsada. Por otro lado, el circuito de control 40 comprende un sensor de luz 43. Esto forma un circuito de retroalimentación que permite al microprocesador 42 ajustar el funcionamiento de los ledes 45 para  
25 garantizar que cualquier anomalía o mal funcionamiento del circuito de control 40 no afecte a la dosis de luz recibida por la paciente.

30 Antes de la inserción del dispositivo, un interruptor 46 se cierra para comenzar el funcionamiento del circuito de control 40. Esto puede, por ejemplo, iniciar el cronometraje de un "período de retraso", después del cual el microprocesador 42 comenzará a hacer funcionar los ledes 45 de conformidad con el régimen de tratamiento programado. Después de un tiempo predeterminado, o al completar la administración de una cierta dosis de luz (determinada por el sensor de luz 43), el microprocesador 42 apagará los ledes 45. A continuación, se puede extraer el dispositivo.

35 En realizaciones modificadas, el circuito de control también comprende dos luces indicadoras de funcionamiento (que no se muestran). Estas pueden comprender dos ledes, uno de los cuales se ilumina si el dispositivo ha funcionado correctamente y un segundo led que se ilumina si se ha producido algún mal funcionamiento; las combinaciones de luces pueden indicar fallos específicos. De manera alternativa, puede proporcionarse solo una  
40 única luz indicadora de funcionamiento, que se ilumina una vez finalizado el correcto funcionamiento del dispositivo y que permanece apagada si se ha producido algún mal funcionamiento. 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.

45 Este sistema alerta al paciente y al personal médico si se ha producido algún mal funcionamiento que haya impedido que la paciente reciba la dosis de luz correcta. Las señales del circuito de control también pueden indicar que el tratamiento se ha completado con éxito.

50 Como se ha expuesto anteriormente, con un dispositivo destinado al tratamiento del cuello uterino es ventajoso proporcionar diferentes tamaños, ya que permite un tratamiento eficaz para pacientes con diferentes antecedentes de embarazo. Estos diferentes tamaños se pueden realizar ajustando el tamaño de la segunda pieza de alojamiento 4 y, en particular, la superficie de tratamiento 36 y el faldón flexible 14, ya que estas porciones actúan para fijar el dispositivo dentro de la vagina con la superficie de tratamiento colocada contra el cuello uterino. La primera pieza de alojamiento 2, que aloja la fuente de alimentación 41, puede entonces fabricarse en un único tamaño, permitiendo utilizar una disposición estandarizada para la fuente de alimentación 41 y el receptáculo 20. El tamaño de las  
55 cavidades 38 y el reborde 39 también se puede estandarizar, permitiendo que un único sistema de lámpara led 22 se ajuste a las segundas piezas de alojamiento 4 que varían en el tamaño de la superficie de tratamiento 36 y la porción exterior flexible 14.

60 Sin embargo, puede resultar ventajoso variar el tamaño de algunos elementos de la primera pieza de alojamiento 2, en particular, la anchura de la ranura 28 formada en el cuello 10. El tamaño de esta pieza se puede variar sin cambiar el tamaño de la cámara 6.

65 La composición que comprende un fotosensibilizador o precursor para la terapia fotodinámica puede aplicarse al paciente antes de la inserción del dispositivo, ya sea directamente al área de tratamiento o de manera sistemática, por ejemplo, mediante composiciones administradas por vía intravenosa u oral. Preferentemente, la composición se aplica a la superficie de tratamiento 36 de modo que la composición se aplique al paciente durante la inserción del

dispositivo. Con realizaciones que utilizan una superficie de tratamiento cóncava, la composición puede colocarse dentro del área cóncava proporcionando un depósito de la composición, como se expuso anteriormente. De manera alternativa, el material del dispositivo puede seleccionarse de modo que la composición se adhiera a la superficie de tratamiento lo suficiente como para transferirla al paciente y la composición pueda entonces aplicarse simplemente sobre la superficie de tratamiento.

#### Tratamiento fotodinámico de infecciones por VPH y neoplasia intraepitelial del cuello uterino:

Una composición que comprende 5 % en peso de la sal hidrocloreto del éster n-hexílico de ALA (hidrocloreto de hexaminolevulinato), un precursor de un fotosensibilizador, se preparó de acuerdo con el ejemplo 1 del documento WO 2010/142457. Se utilizó un dispositivo de acuerdo con las figuras 5-12 como fuente de luz para el tratamiento fotodinámico y se proporcionó en una envoltura de plástico sellada. El dispositivo contenía ledes que emiten, cuando el dispositivo está en uso, luz a una longitud de onda de aproximadamente 629 nm con una irradiancia media de aproximadamente 7-8 mW/cm<sup>2</sup>. Un ginecólogo verificó el estado de funcionamiento del dispositivo seguido de una limpieza adecuada con desinfectante (por ejemplo, alcohol). Después de limpiar el dispositivo, el ginecólogo aplicó 2 g de la composición sobre el área de transporte de medicamentos del dispositivo. La composición se extendió uniformemente sobre la superficie del área de transporte de medicamentos utilizando una espátula. Finalmente, el ginecólogo insertó el dispositivo que contenía la composición en la vagina de una paciente que padecía infecciones por VPH y/o neoplasia intraepitelial del cuello uterino y lo colocó correctamente en el cuello uterino. Después de la inserción, a las pacientes se les permitió salir del hospital a su conveniencia. El dispositivo administró una dosis total de aproximadamente 125 J/cm<sup>2</sup> continuamente durante 4,6 horas después de un retraso inicial de 5 horas, es decir, un tiempo total de tratamiento de 9,6 horas. Se les dijo a las pacientes que no retiraran el dispositivo antes de las 10 horas posteriores a la administración en el cuello uterino, sino dentro de 24 horas (se unió un cordón al dispositivo para garantizar una fácil extracción) y que desecharan el dispositivo extraído.

#### Determinación de irradiancia

Se midieron las irradiancias de 7 ledes 45 comprendidos en un sistema de lámpara led 22 en los dispositivos de acuerdo con las figuras 5-12 a lo largo de la superficie de la superficie de tratamiento cóncava 36 utilizando una sonda óptica que se movió a lo largo del área completa de la superficie de tratamiento ( $\pm 50^\circ$ ). La irradiancia se midió con la matriz de ledes en dos orientaciones. El perfil "transversal" corresponde a la medición entre los ledes como se muestra en el diagrama esquemático en el lado izquierdo de la figura 14a, mientras que el perfil "en línea" se muestra en el lado derecho.

Los perfiles de irradiancia medidos para el dispositivo 1 se muestran en la figura 14b: el eje y muestra la irradiancia medida en mW/cm<sup>2</sup>, mientras que el eje x muestra los ángulos en grados. La línea de puntos de diamantes representa las mediciones realizadas con el "perfil transversal", mientras que la línea de puntos de cuadrados representa las mediciones realizadas con el perfil "en línea".

A continuación, en la tabla 1, se muestra un sumario de las mediciones máximas y mínimas para ambos perfiles y el cálculo de la irradiancia media para cada uno de los siete dispositivos que se midieron.

Tabla 1.

Número de dispositivo	Irradiancia máxima del perfil de línea (mW/cm <sup>2</sup> )	Irradiancia mínima del perfil de línea (mW/cm <sup>2</sup> )	Irradiancia máxima del perfil transversal (mW/cm <sup>2</sup> )	Irradiancia mínima del perfil transversal (mW/cm <sup>2</sup> )	Irradiancia media (mW/cm <sup>2</sup> )
1	9,52	5,36	9,62	5,93	7,61
2	10,29	5,51	10,20	5,4	7,85
3	9,43	5,01	9,29	5,08	7,20
4	9,61	5,21	9,56	5,10	7,37
5	9,25	5,04	9,80	5,15	7,31
6	10,37	5,20	10,44	5,18	7,80
7	9,58	5,40	9,92	5,25	7,54

Como se apreciará, el dispositivo de la presente invención proporciona una manera conveniente para que la terapia fotodinámica se lleve a cabo en cualquier orificio del cuerpo humano o animal durante largos períodos de tiempo y con una irradiancia media baja. Esto aumenta la comodidad para la paciente y también puede aumentar la eficacia del tratamiento.

Las realizaciones descritas anteriormente son solo para ilustración y no deberían considerarse como una limitación del alcance de protección. Un experto en la materia apreciará que se podrían realizar ajustes en estas realizaciones sin desviarse del alcance de las reivindicaciones.

5 Por ejemplo, el alojamiento puede tener cualquier forma que permita una inserción completa y segura en el orificio y la forma exacta de este alojamiento dependerá de si el dispositivo está destinado a ser utilizado en un sujeto humano o animal y del orificio donde se producirá el tratamiento. Por otro lado, dentro de la invención se pueden utilizar otras formas de circuito de control y sistemas de lámpara led con otras matrices de ledes. Asimismo, si bien la realización preferente se refiere a un dispositivo para uso vaginal y, en particular, para el tratamiento fotodinámico de enfermedades, lesiones y afecciones del cuello uterino, por ejemplo, infecciones por VPH y/o neoplasia intraepitelial, se entenderá que se pueden aplicar los mismos principios en la estructura y fabricación de dispositivos para otras condiciones y para uso en otros orificios, por ejemplo, dispositivos anales u orales.

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de irradiación para su inserción en un orificio del cuerpo para proporcionar terapia fotodinámica, comprendiendo el dispositivo: un alojamiento moldeado a partir de un material flexible y adaptado para ser completamente insertado y fijado en el orificio, encerrando el alojamiento un sistema de lámpara led (22) y una fuente de alimentación (41) para alimentar el sistema de lámpara led (22); en donde el dispositivo funciona de manera independiente mientras se encuentra en el orificio;
- 5 **caracterizado por que:** el alojamiento comprende una primera pieza de alojamiento (2) para sujetar la fuente de alimentación (41) y una segunda pieza de alojamiento (4) para sujetar el sistema de lámpara led (22), siendo la primera y la segunda piezas de alojamiento (2, 4) separables y estando preferentemente formadas por separado del sistema de lámpara led (22); y por que la primera pieza de alojamiento (2) consta de una cámara (6) para sujetar la fuente de alimentación (41) y una abertura está provista en la cámara (6) a través de una pieza de abertura flexible (8), en donde la cámara (6) se cierra cuando la primera pieza de alojamiento (2) se une a la segunda pieza de alojamiento (4).
- 10
- 15 2. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la pieza de abertura flexible (8) permite que un acoplamiento eléctrico pase desde la fuente de alimentación (41) al sistema de lámpara led (22).
- 20 3. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde la pieza de abertura flexible (8) se puede deformar para insertar y/o retirar la fuente de alimentación (41) en, o de, la primera pieza de alojamiento (2).
4. Un dispositivo como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la pieza de abertura flexible (8) comprende una pieza de cuello (10) para sujetar la fuente de alimentación (41) dentro de la cámara (6).
- 25 5. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 4, en donde la pieza de cuello es un estrechamiento flexible de la entrada a la cámara (6) a un tamaño menor que la anchura de la fuente de alimentación (41) para, de este modo, sujetar la fuente de alimentación (41) dentro de la cámara (6).
- 30 6. Un dispositivo como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde el material flexible de la cámara (6) tiene un tamaño para ajustarse firmemente alrededor de la fuente de alimentación (41).
7. Un dispositivo como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la fuente de alimentación (41) y el sistema de lámpara led (22) están dispuestos para permitir que la fuente de alimentación (41) se conecte eléctricamente al sistema de lámpara led (22) mientras que la primera y la segunda piezas de alojamiento (2, 4) están separadas entre sí.
- 35 8. Un dispositivo como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la fuente de alimentación (41) está sellada dentro del alojamiento de modo que el alojamiento sea estanco a los fluidos durante su uso, opcionalmente en donde se utiliza un medio de sellado en la unión entre la primera y la segunda piezas de alojamiento (2, 4).
- 40 9. Un dispositivo como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la pieza de abertura flexible (8) tiene una pieza de acoplamiento (12) dispuesta para unirse y formar un sello con una pieza de acoplamiento conformada de manera complementaria (30) en la segunda pieza de alojamiento (4), preferentemente en donde una de las dos piezas de acoplamiento (12, 30) está dispuesta para ser estirada para ubicarla alrededor de la otra de las dos piezas de acoplamiento (12, 30), utilizando de este modo la elasticidad del material flexible para sujetar entre sí las dos piezas de alojamiento (2, 4).
- 45 10. Un dispositivo como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la segunda pieza de alojamiento (4) está moldeada a partir de un material que es al menos parcialmente transparente a la luz emitida desde el sistema de lámpara led (22) cuando el dispositivo está en uso, saliendo dicha luz a través de una superficie de tratamiento (36) de la segunda pieza de alojamiento (4) e iluminando un área de tratamiento de la paciente y en donde la superficie de tratamiento (36) tiene un tamaño y/o forma adaptados para un ajuste complementario con dicha área de tratamiento.
- 50 11. Un dispositivo como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en donde la segunda pieza de alojamiento (4) tiene una o más cavidades moldeadas (38) para adaptarse a elementos del sistema de lámpara led (22), preferentemente en donde una o más cavidades moldeadas (38) están encerradas por un labio de fijación (39) para fijar los elementos del sistema de lámpara led (22) dentro de la cavidad (38).
- 55 12. Un dispositivo como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, que comprende, además, un área de transporte de medicamentos (36) para transportar una composición que comprende un fotosensibilizador o precursor de un fotosensibilizador, preferentemente en donde el área de transporte de medicamentos es la superficie de tratamiento (36).
- 60 13. Un kit que comprende un dispositivo según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y al menos una composición que comprende un fotosensibilizador o precursor de un fotosensibilizador para su uso con el
- 65

dispositivo.

- 5 14. Un método de fabricación de un dispositivo de irradiación para su inserción en un orificio del cuerpo para proporcionar terapia fotodinámica, comprendiendo el dispositivo: un alojamiento adaptado insertarse completamente y fijarse en el orificio, encerrando el alojamiento un sistema de lámpara led (22) y una fuente de alimentación (41) para alimentar el sistema de lámpara led (22); en donde el dispositivo funciona de manera independiente mientras se encuentra en el orificio; comprendiendo el método: moldear una primera pieza de alojamiento (2) a partir de un material flexible y moldear una segunda pieza de alojamiento (4) a partir de un material flexible, en donde la primera pieza de alojamiento (2) consta de una cámara (6) para sujetar la fuente de alimentación (41) y una abertura está provista en la cámara (6) a través de una pieza de abertura flexible (8), y la segunda pieza de alojamiento (4) es para sujetar el sistema de lámpara led (22), siendo la primera y la segunda piezas de alojamiento (2, 4) molduras independientes y estando preferentemente formadas por separado del sistema de lámpara led (22); y comprendiendo el método, además: cerrar la cámara (6) uniendo la primera pieza de alojamiento (2) a la segunda pieza de alojamiento (4) con el fin de formar el alojamiento del dispositivo.
- 10
- 15
- 20 15. Una composición que comprende un precursor de un fotosensibilizador que es 5-ALA o un derivado de 5-ALA o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en un método de terapia fotodinámica de un área de tratamiento en el cuello uterino, comprendiendo el método: la administración de la composición a dicha zona de tratamiento, la inserción del dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la vagina de manera que una superficie de tratamiento (36) del dispositivo esté en un ajuste complementario con el área de tratamiento en el cuello uterino; e iluminar el área de tratamiento con luz del sistema de lámpara led (22) del dispositivo.

Fig. 1

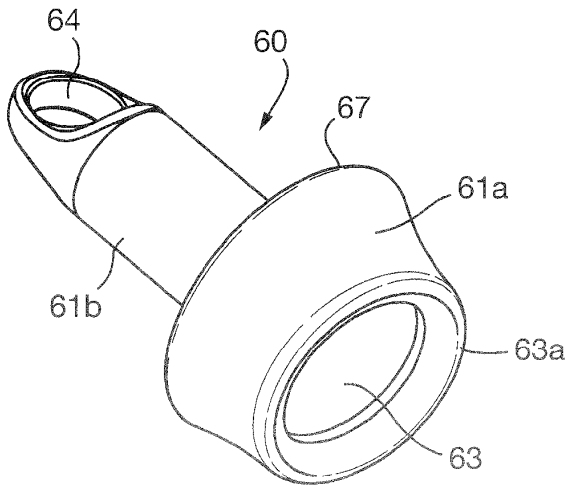


Fig. 2

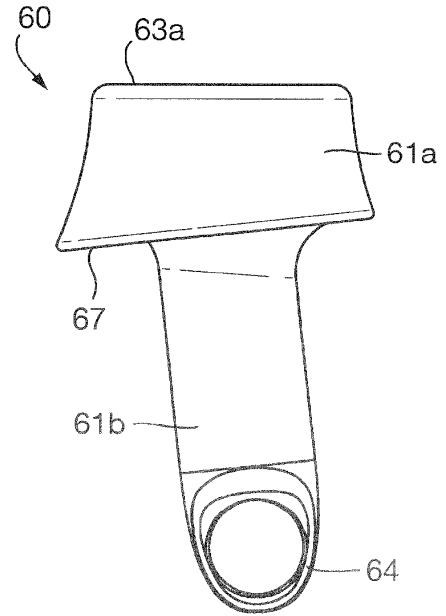


Fig. 3

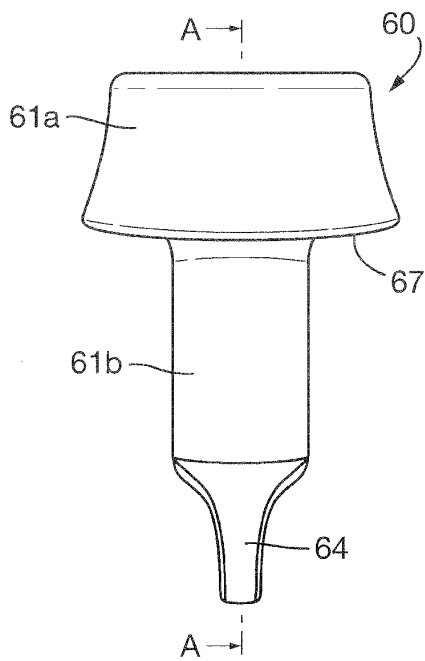


Fig. 4

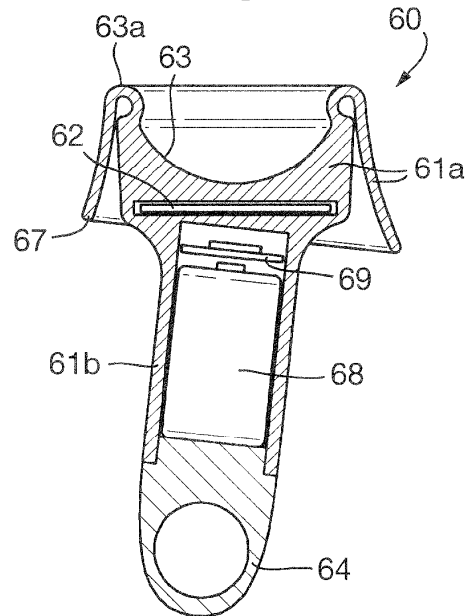


Fig. 5

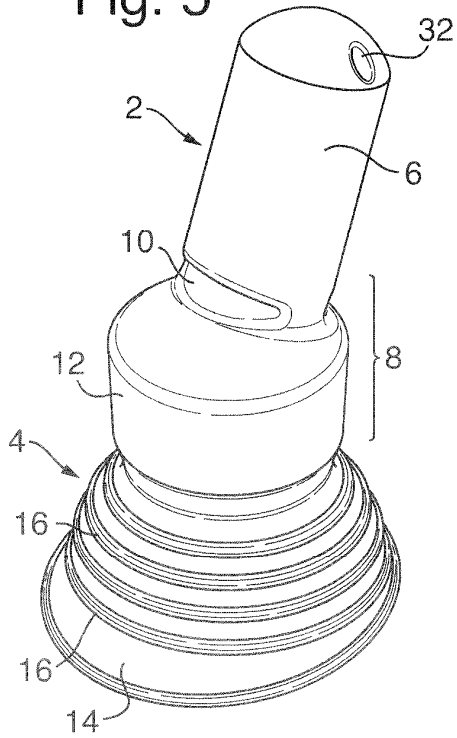


Fig. 6

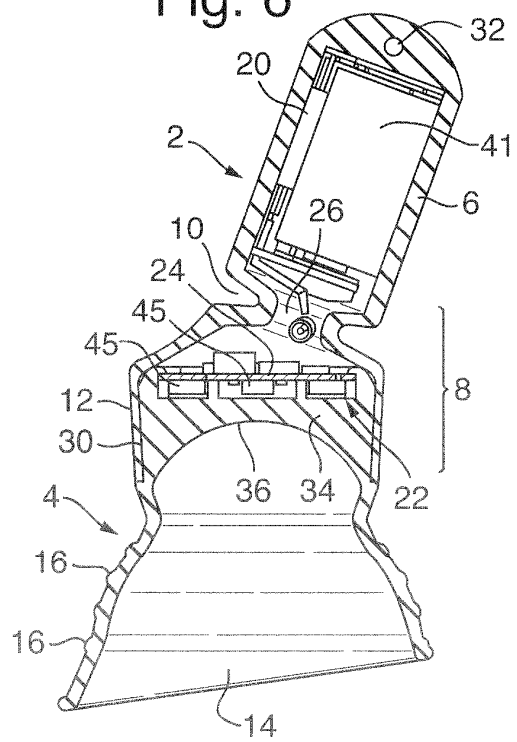


Fig. 7

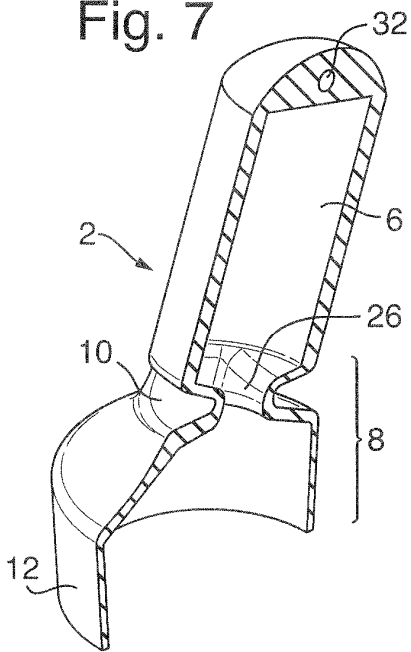


Fig. 8

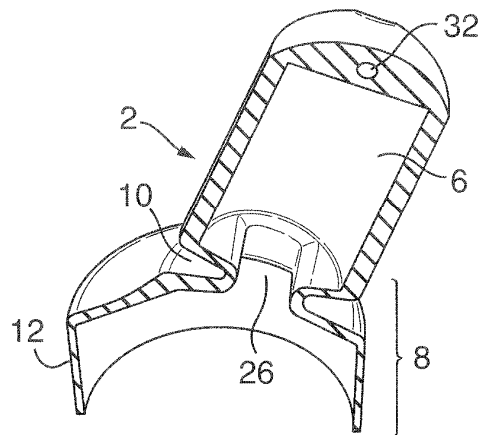


Fig. 9

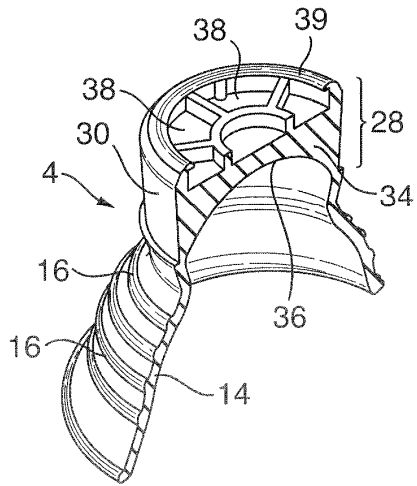


Fig. 10

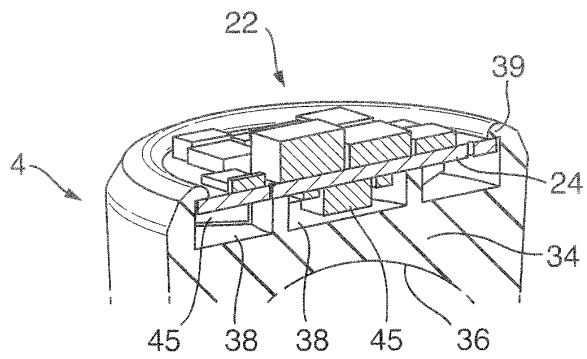


Fig. 11

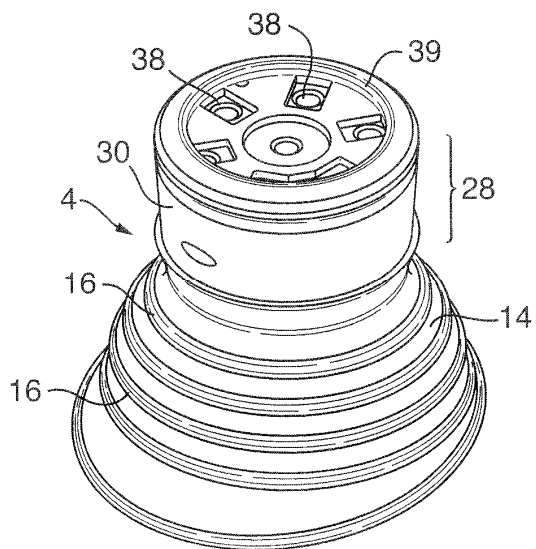


Fig. 12

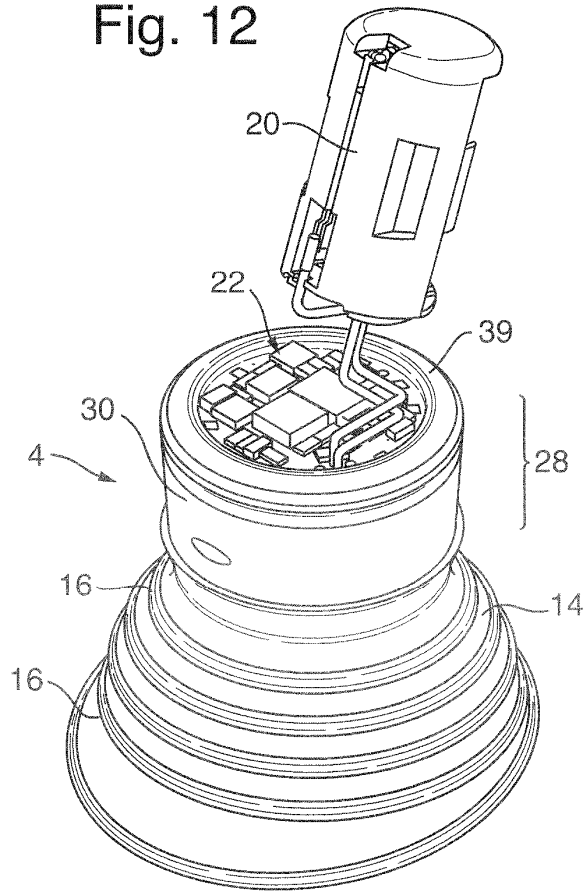
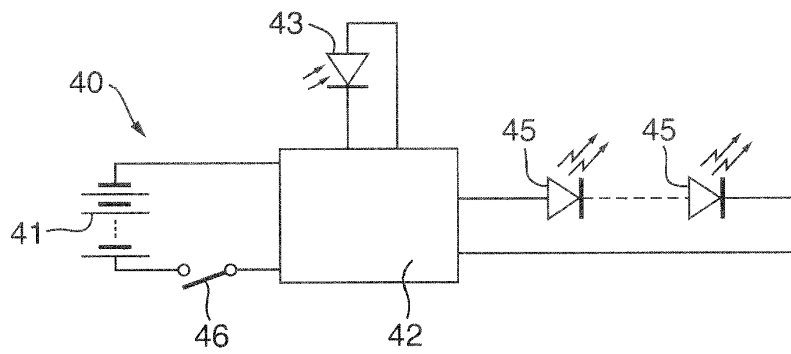


Fig. 13



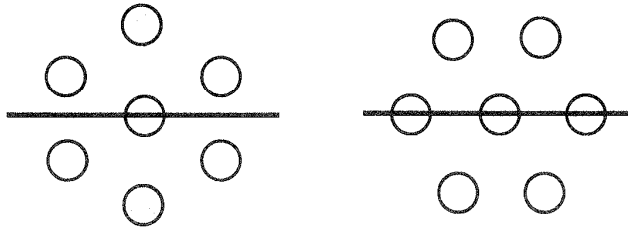


Fig. 14a

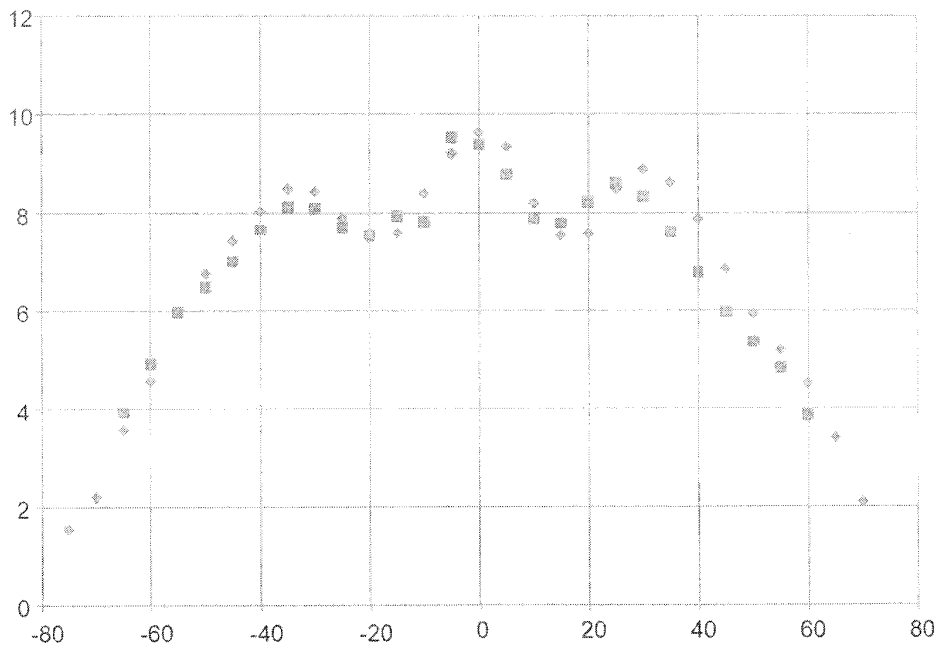


Fig. 14b