

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 414**

51 Int. Cl.:

A61N 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2012** **PCT/EP2012/075824**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013** **WO13092505**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2012** **E 12801751 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020** **EP 2794004**

54 Título: **Aparato de irradiación**

30 Prioridad:

19.12.2011 EP 11250931

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

23.03.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KLEM, BJØRN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 813 414 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

Aparato de irradiación

- 5 La presente invención se refiere a un aparato de irradiación para la terapia fotodinámica de enfermedades, lesiones y afecciones de la vulva y/o el ano.

10 Las condiciones que afectan la vulva incluyen verrugas genitales femeninas y neoplasia intraepitelial vulvar (VIN). El ano puede verse afectado por la neoplasia intraepitelial anal (AIN). AIN es similar a VIN y puede tratarse de manera similar.

15 Las verrugas genitales femeninas, VIN y AIN a menudo son causadas por una infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH) y son cada vez más comunes en mujeres jóvenes. 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 patógenos o tienen potencial oncogénico. Se estima que el VPH es la infección de transmisión sexual más común en los Estados Unidos. Varios cientos de millones de mujeres en todo el mundo se infectan con el VPH una vez en su vida (70-80 %), y la prevalencia más alta, 20-30 %, se presenta en mujeres jóvenes de 20-25 años.

20 Las VIN moderadas a graves (VIN2-3) y las AIN moderadas a graves se denominan afecciones precancerosas, ya que si no se tratan durante un período prolongado se puede desarrollar cáncer. El cáncer anal y cervical son enfermedades con peligro para la vida. El cáncer de cuello uterino es hoy en día la tercera forma de cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo. Los científicos coinciden en que existe una fuerte correlación entre el desarrollo de cánceres y las infecciones persistentes por VPH, que incluyen las infecciones vulvares y anales por VPH.

25 No se dispone de un tratamiento estándar para las afecciones de la vulva, tales como las verrugas genitales femeninas y la VIN, pero la cirugía se usa en ausencia de opciones terapéuticas. Esto a menudo debe repetirse debido a las altas tasas de recurrencia. Múltiples tratamientos quirúrgicos pueden causar desfiguración vulvar y pérdida de la función sexual. Los tratamientos alternativos incluyen la aplicación tópica de Imiquimod (Aldara®), un modificador de la respuesta inmune que se aplica varias veces por semana durante varios meses. Sin embargo, este tratamiento es engorroso debido a la necesidad de múltiples aplicaciones repetidas, puede haber reacciones adversas graves y el tratamiento dio resultados contradictorios (ver C.J. Jayne y otros, J Reprod Med 2002; 47(5), 395-398).

30 La terapia fotodinámica (TFD) se ha usado como un tratamiento experimental para VIN y verrugas genitales femeninas. La TFD es una modalidad terapéutica que usa una combinación de luz y un fotosensibilizador. Cuando se ilumina a una longitud de onda adecuada, el fotosensibilizador o "fármaco TFD" reacciona con el oxígeno del tejido para formar radicales de oxígeno que interactúan con los orgánulos celulares, que incluyen las mitocondrias y las membranas celulares. Estas interacciones provocan necrosis celular o apoptosis (muerte celular programada). Hoy en día, la TFD se usa clínicamente para el tratamiento de varias enfermedades, que incluyen diversas enfermedades de la piel. A través de la necrosis y apoptosis de las lesiones, la TFD aumentará el nivel de antígenos y "señales de peligro" inmunológicas, que incluyen las proteínas de choque térmico. Esto estimulará el sistema inmunológico del paciente y aumentará el nivel de células citotóxicas (CD8+) que contribuirán aún más a una respuesta satisfactoria al tratamiento.

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

50 En la actualidad, el tratamiento de VIN con TFD es un procedimiento de investigación (ver WO 2010/078929, por ejemplo). La mayoría de los estudios publicados han usado la aplicación local de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA). PL Martin-Hirsch y otros (Lancet 1998; 351 (9113), 1403) describen el uso tópico de 5-ALA (20 % en p/p en Unguentum Merck) en pacientes con VIN. Después de la analgesia local y la incubación de 5-ALA durante 4 horas, las lesiones se expusieron a luz no láser con una longitud de onda de 630 nm. Tratamiento con una dosis de luz de 55 50 J/cm² mostró una tasa de respuesta inaceptablemente baja mientras que el tratamiento con una dosis de luz de 100 J/cm² mostró un porcentaje de eliminación del 40-60 %. P. Hillemanns y otros (Int. J. Cancer; 85 (2000), 649-653) informan sobre 25 pacientes con 111 lesiones de VIN 1-3 que fueron tratados tópicamente con 10 ml de solución de 5-ALA (20 % en p/p en solución salina). Después de una incubación bajo oclusión durante 4-5 horas, las lesiones se expusieron a un láser de colorante bombeado con láser de argón ionizado que proporcionaba luz a 635 60 nm. Una dosis de luz total de 100 J/cm² se aplicó, con una irradiancia (tasa de fluencia) de 150 mW/cm². Los pacientes fueron tratados repetidamente con TFD y se logró una respuesta completa en el 52 % de los pacientes. A. Zawislak y otros (Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2009), 6, 28-40) describe el uso tópico de un parche bioadhesivo (3x5 cm) que contenía una dosis de 38 mg/cm² de 5-ALA en forma seca. El parche permaneció *en el lugar* durante 4-6 horas y la TFD se realizó con una lámpara no láser con una longitud de onda de 630 nm durante 65 20-30 min proporcionando una dosis de luz de 100 J/cm². Los pacientes disponían de anestesia local durante y

después de la TFD. Los pacientes fueron tratados repetidamente con TFD. Se logró un porcentaje de eliminación del 52 %.

Estos porcentajes de eliminación son similares a los de la evaporación con láser o la escisión local, principalmente debido a la naturaleza multifocal de la enfermedad VIN. Sin embargo, se observaron tiempos de curación considerablemente más cortos y no se observaron cicatrices.

En la literatura científica se conoce una gama de otros fotosensibilizadores distintos al 5-ALA y sus derivados. Un tipo de tales compuestos es per se tóxico 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, cloro, porfirinas y psoralenos. Otro tipo de compuestos, más clínicamente útil, son los precursores fotosensibilizadores que per se no son fototóxicos, pero se convierten en fotosensibilizadores, por ejemplo, porfirinas endógenas como la protoporfirina IX (PpIX) in vivo, tras haber entrado en las células. Tales compuestos son típicamente 5-ALA y derivados de ésteres de 5-ALA similares a 5-ALA, y se denominarán en lo sucesivo "precursores".

Los procedimientos y aparatos conocidos para el tratamiento con TFD de la vulva pueden causar dolor severo durante la fotoactivación y algunos días después. Los pacientes suelen tratarse o bien después de analgesia sistémica o local (opiáceos intravenosos o anestesia espinal) o con interrupciones repetidas de la iluminación (por ejemplo, iluminación pulsada o fraccionada). Por lo tanto, los tratamientos pueden implicar someter al paciente a varias horas de tratamientos, que incluye la aplicación de la formulación fotosensibilizante y la iluminación. Las pacientes deberán visitar al ginecólogo para que se les aplique la formulación. Típicamente, deben permanecer en decúbito supino durante 3-5 horas y luego volver a ver al ginecólogo para la iluminación. Además, muchos de los pacientes no responderán lo suficiente al primer tratamiento y, por lo tanto, tendrán que pasar por el procedimiento una o varias veces.

La TFD de VIN se lleva a cabo típicamente mediante la iluminación proporcionada por fuentes de luz externas disponibles comercialmente, tales como lámparas de arco de xenón (lámpara Paterson), lámparas LED y láseres. Un ejemplo del uso de una lámpara de arco de xenón se encuentra en Zawislak y otros "Clinical and immunohistochemical assessment of vulval intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive patch-type system loaded with 5-aminolevulinic acid", Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, Elsevier, Amsterdam, Países Bajos, vol. 6, núm. 1, 1 de marzo de 2009, páginas 28-40.

El documento US 2002/0029071 divulga sondas TFD en base a LED en el que los LED están dispuestos en la superficie de una sonda intraluminal cilíndrica y en la superficie de una cabeza esférica de una sonda intraluminal, respectivamente (Figuras 24 y 25). Las sondas son para uso vulvar y cervical. Los LED dan una tasa de fluencia necesaria de al menos 30 mW/cm² en la región roja del espectro. Los dispositivos se sugieren para su uso en un procedimiento de tratamiento de enfermedades ginecológicas (por ejemplo, VIN). Después de la aplicación de un fotosensibilizador o un precursor como el 5-ALA y la incubación del mismo, las lesiones de VIN se exponen a la luz del dispositivo durante 15 a 30 minutos.

Como se apreciará, todas estas fuentes de luz requieren la operación de un médico y, por lo tanto, normalmente se usarán dentro de una institución médica, tal como un hospital o un consultorio de medicina general. El paciente debe permanecer quieto durante la duración de la iluminación, lo que es inconveniente y limita la duración práctica de cada sesión de tratamiento. Además, el fotosensibilizador o precursor debe aplicarse al área de tratamiento antes de usar el aparato. Es habitual con los procedimientos actuales que el paciente espere varias horas entre la aplicación del fotosensibilizador/precursor y la iluminación.

Por lo tanto, existe la necesidad de un tratamiento TFD mejorado de VIN y neoplasia intraepitelial similar relacionada con superficies corporales, como la neoplasia intraepitelial anal (AIN).

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un aparato de irradiación autónomo y portátil para el tratamiento fotodinámico de la vulva y/o el ano, el aparato que comprende: una superficie de tratamiento capaz de adaptarse al área de la vulva y/o el ano a tratar, un sistema de iluminación para dirigir la luz sobre un área de tratamiento de la vulva y/o el ano, y una fuente de energía para el sistema de iluminación; en el que el sistema de iluminación está dispuesto para proporcionar luz a tasas de fluencia de 50 mW/cm² o por debajo.

Una ventaja significativa de la presente invención es que la iluminación se lleva a cabo a velocidades de fluencia muy bajas. La tasa de fluencia (o irradiancia) se refiere a la potencia radiante incidente en una unidad de superficie y se mide en unidades de W/cm². Iluminación con bajas tasas de fluencia, es decir, por debajo de 50 mW/cm², se sabe que reduce fuertemente la incomodidad (dolor) del paciente durante la iluminación (ver WO 2008/084241 por Photocure ASA) y los días siguientes que requieren anestesia local general o anestesia, y también pueden mejorar el efecto de la TFD al permitir una acumulación continua de porfirinas endógenas (de precursores) y prevenir el agotamiento de oxígeno durante la iluminación (S. Jacques y otros, "PDT with ALA/PpIX is enhanced by prolonged light exposure putatively by targeting mitochondria", SPIE Proceedings Vol. 2972, "Optical Methods for Tumor

Treatment and Detection", ed. T. Dougherty, San José, febrero de 1997 y M. Seshadri y otros, Clin Cancer Res 14(9), 2796-2805 (2008)).

En las realizaciones preferentes, el sistema de iluminación está dispuesto para aplicar iluminación durante periodos superiores a una hora, preferentemente durante más de dos horas, y con mayor preferencia durante más de cuatro horas, por ejemplo, cinco horas o seis horas. Como se describe a continuación, la tasa de fluencia y el tiempo de tratamiento se pueden establecer en base a la dosis de luz deseada y en base a la gravedad de la afección a tratar.

El aparato es más efectivo debido al uso de bajas tasas de fluencia, preferentemente aplicadas durante un período más largo. Este aparato también es más "amigable para el paciente" ya que permite el tratamiento de la vulva y/o el ano sin que se requiera que el paciente permanezca en un centro médico durante el tratamiento. El uso del aparato a menudo implicará solo una visita al centro médico donde se puede seleccionar un aparato adecuado, por ejemplo, en términos de tamaño de la superficie de tratamiento y/o se pueden preparar las lesiones VIN o AIN para el tratamiento con TFD, después de lo cual el paciente es libre de irse. El paciente puede aplicar el aparato por sí mismo. El tratamiento continuo prolongado puede producirse mientras el paciente continúa con sus actividades diarias normales o durante la noche, y cuando el tratamiento se completa, el paciente puede retirarse el aparato por sí mismo, sin la necesidad de una visita adicional a un centro médico que no sea una visita para determinar el éxito del tratamiento y posibles tratamientos de seguimiento que suelen ser necesarios, pero que de nuevo pueden realizarse con el aparato en casa por el propio paciente. Por lo tanto, el aparato proporciona una mayor comodidad y minimiza la interrupción de las otras actividades del paciente.

El consumo de energía por unidad de tiempo del sistema de iluminación debe ser de manera que el calentamiento del tejido no produzca incomodidad o daños indebidos al paciente. La irradiación puede aplicarse a un nivel de dosis de luz total de 10 a 200 J/cm², por ejemplo, de 20 a 150 J/cm² y preferentemente de 30 a 100 J/cm², opcionalmente de 20 a 40 J/cm², por ejemplo, 37 J/cm² o 40 J/cm², y esta dosis de luz se distribuye preferentemente durante varias horas. El sistema de iluminación está dispuesto para proporcionar, durante su uso, una tasa de fluencia por debajo de 50 mW/cm², por ejemplo, una tasa de fluencia en el intervalo de 0,5 a 40 mW/cm², preferentemente por debajo de 30 mW/cm², y lo con mayor preferencia en el intervalo de 2 a 20 mW/cm², por ejemplo, 5 mW/cm², 6 mW/cm², 8 mW/cm² o 10 mW/cm². Esta baja tasa de fluencia distribuye la dosis de luz total durante un período de varias horas, que puede ser más prolongado que los tiempos de iluminación TFD convencionales aplicados en una clínica o similar. Como se mencionó anteriormente, esto es beneficioso tanto en términos de una reducción significativa de la incomodidad para el paciente como de una eficacia mejorada del tratamiento.

El aparato puede incluir un intercambiador de calor para eliminar el calor de la superficie de tratamiento y/o del área de tratamiento. El intercambiador de calor puede comprender una trayectoria conductora térmicamente desde la superficie de tratamiento hasta una parte más fría del aparato, por ejemplo, una superficie opuesta del aparato o una parte exterior del aparato. La trayectoria conductora térmicamente puede comprender un metal, tal como cobre o aluminio, y puede formarse ventajosamente usando conductores también usados en las conexiones eléctricas para el sistema de iluminación. El intercambiador de calor puede incluir o estar conectado a un disipador de calor para transferir calor al aire. El aparato puede proporcionarse con un material para almacenar calor sensible y/o latente. Puede incluirse un material de cambio de fase en relación de conducción térmica con la superficie de tratamiento y/o el área de tratamiento para eliminar el calor del área de tratamiento. Preferentemente, el material de cambio de fase es un material que cambia de estado a una temperatura cercana o ligeramente superior a la temperatura corporal normal. Al seleccionar un material de cambio de fase que cambia de estado a una temperatura cercana o ligeramente superior a la temperatura corporal normal, es posible eliminar grandes cantidades de calor del área de tratamiento sin que el usuario perciba ningún aumento de temperatura.

En una realización preferente, sin embargo, el aparato no incluye un intercambiador de calor. Con tasas de fluencia por debajo de 50 mW/cm², con mayor preferencia con tasas de fluencia en el intervalo de 2 a 20 mW/cm², cualquier exceso de calor que se genere cuando el aparato está en uso se distribuirá en el tejido sin causar problemas o incomodidad.

El sistema de iluminación comprende al menos una fuente de luz, preferentemente al menos un LED y con mayor preferencia una matriz de más de un LED o guías de luz de fibra óptica, que pueden alimentarse con luz por al menos un LED. El término "LED" está destinado a cubrir cualquier forma de diodo emisor de luz, por ejemplo, OLED (diodo emisor de luz orgánico) o LEC (células electroquímicas emisoras de luz, como se describió en A. Sandström y otros, Nat. Comun. 3 de octubre de 2012, 1002). Una realización preferente comprende una matriz de 3-80 LED, con mayor preferencia de 10 a 50 LED. Los LED son conocidos por proporcionar longitudes de onda de luz apropiadas para TFD y pueden disponerse para proporcionar las bajas tasas de fluencia usadas en el aparato de la invención. El al menos un LED puede posicionarse sobre o extenderse fuera de la superficie de tratamiento. En tales realizaciones no es necesario que la luz pase a través de la superficie de tratamiento y, por lo tanto, no se imponen restricciones a su opacidad. Sin embargo, en una realización preferente, el al menos un LED se posiciona debajo de la superficie de tratamiento de tal manera que la luz proporcionada por los LED pase a través de la superficie de tratamiento hacia el área de tratamiento de la vulva y/o el ano.

La longitud de onda de la luz usada para la irradiación puede seleccionarse para lograr un efecto fotodinámico eficaz y, por lo tanto, los LED se seleccionan por su capacidad para emitir longitudes de onda de luz adecuadas para este efecto. En una realización preferente, el al menos un LED emite, durante su uso, luz que tiene longitudes de onda en el intervalo de 300 a 800 nm, por ejemplo, luz en el intervalo de 500 a 700 nm. En una realización más preferente, especialmente si el aparato se usa junto con una composición que comprende un precursor seleccionado de 5-ALA o un derivado del mismo, por ejemplo, un éster del mismo, se usan longitudes de onda que son fácilmente absorbidas por la protoporfirina IX (PpIX), el compuesto fotosensibilizador 5-ALA y sus derivados se convierten, al entrar en las células del tejido que se trata. PpIX absorbe a varias longitudes de onda, con una absorción máxima a aproximadamente 405 nm y absorciones máximas más pequeñas a aproximadamente 514 nm, 540 nm, 575 nm y 630 nm. Aunque la absorción máxima es de aproximadamente 405 nm, la luz de tal longitud de onda no se usa preferentemente para TFD con 5-ALA o derivados de la misma, ya que no penetra bien en el tejido. Por lo tanto, en una realización preferente, en la que el aparato se usa junto con una composición que comprende un precursor seleccionado de 5-ALA o un derivado del mismo, por ejemplo, un éster del mismo, el sistema de iluminación, preferentemente el al menos un LED, se selecciona para emitir luz en el intervalo de 600 a 670 nm, preferentemente luz de aproximadamente 630 nm. La iluminación puede consistir solo en una o más longitudes de onda o intervalos de longitudes de onda mencionadas anteriormente.

En algunas realizaciones preferentes, el sistema de iluminación comprende filtros para garantizar que solo se emita luz dentro de un cierto intervalo de longitud de onda, tales como las mencionadas anteriormente, desde el aparato. En una realización, la superficie de tratamiento puede diseñarse para que funcione como un filtro, es decir, de manera que solo se transmita la luz que tiene estas longitudes de onda preferentes. En otra realización preferente, el sistema de iluminación comprende al menos una fuente de luz, preferentemente LED que emite una luz monocromática de la longitud de onda deseada, es decir, $630 \text{ nm} \pm 5 \text{ nm}$.

Preferentemente, el aparato es autónomo en el sentido de que es capaz de funcionar independientemente mientras el aparato se aplica a la vulva y/o al ano. Por lo tanto, la fuente de energía se integra preferentemente con el aparato y se dispone para transportarse con el aparato cuando la superficie de tratamiento, durante su uso, se aplica al área de tratamiento del paciente. Ventajosamente, el uso de bajas tasas de fluencia e iluminación LED requiere solo una pequeña fuente de energía, que por lo tanto se puede incorporar fácilmente al aparato sin hacer que el aparato sea demasiado voluminoso para un uso cómodo para tratar la vulva y/o el ano.

La fuente de energía comprende preferentemente una o más baterías. Las baterías deben funcionar preferentemente mediante reacciones electroquímicas usando productos químicos que no sean demasiado tóxicos para el paciente en caso de que el aparato se rompa o tenga fugas mientras está en contacto con el cuerpo. Las baterías adecuadas incluyen baterías de litio, por ejemplo, baterías de litio CR2 o equivalentes de capacidad suficiente que también pueden almacenarse hasta por 10 años. Se usa preferentemente una batería plana, por ejemplo, del tipo "moneda". La lenta pérdida de carga y el pequeño tamaño de las baterías de iones de litio las hacen especialmente adecuadas para su uso como suministro de energía para el aparato. En una realización, la batería es una batería primaria. En otra realización, la batería es una batería secundaria, es decir, recargable. La última realización es ventajosa ya que los pacientes con VIN/AIN usualmente requieren múltiples tratamientos fotodinámicos repetidos para lograr el éxito total del tratamiento.

Para aumentar la seguridad del aparato, es conveniente que el aparato incluya una carcasa, preferentemente una carcasa flexible, y la fuente de energía esté sellada dentro de la carcasa. Sellado significa que la carcasa es hermética a los fluidos durante su uso para evitar que los fluidos entren o salgan de la carcasa. La carcasa también puede incluir otros componentes eléctricos, tales como componentes para el sistema de iluminación. La carcasa puede comprender dos capas flexibles selladas entre sí alrededor de su periferia, con una capa flexible que forma la superficie de tratamiento. Alternativamente, la carcasa puede formarse incorporando la fuente de energía y/o los componentes eléctricos dentro de una capa de material adecuado, tal como una capa de poliuretano o una capa de silicona. Este material puede moldearse alrededor de la fuente de energía y/o componentes eléctricos para formar la carcasa y, opcionalmente, también para formar la superficie de tratamiento. Una realización preferente comprende una capa de silicona que recubre el sistema de iluminación (por ejemplo, que recubre los LED) con una capa de poliuretano en uno o ambos lados de la capa de silicona para formar una carcasa sellada.

En su forma más básica, el sistema de iluminación puede comprender simplemente conexiones eléctricas para el suministro de energía y el al menos un LED. Con esta disposición, el aparato y por lo tanto el sistema de iluminación se activarían para encender el al menos un LED cuando se deseara comenzar el tratamiento. La iluminación del área de tratamiento puede continuar hasta que el aparato se apague y se retire, o después de un período de iluminación predefinido y programado electrónicamente o hasta que se agote el suministro de energía.

La activación del sistema de iluminación puede activarse mediante un interruptor. Con el fin de permitir que la fuente de energía y otros elementos del aparato estén encerrados, el interruptor está preferentemente encerrado dentro del aparato y dispuesto para hacerse funcionar mientras está sellado dentro del aparato. El interruptor puede ser un interruptor mecánico localizado debajo de una parte flexible del aparato, por ejemplo, debajo de una capa flexible o una parte moldeada flexible de la carcasa. El funcionamiento del interruptor entonces se permite por la resiliencia de la parte flexible. Alternativamente, el interruptor puede hacerse funcionar por medio de un campo eléctrico o

magnético transmitido a través de la carcasa. Un interruptor operado magnéticamente puede implementarse mediante el uso de un imán fuera de la carcasa para mantener abierto un interruptor de láminas "normalmente cerrado". Cuando se retira el imán, el interruptor de láminas se cierra y esto puede usarse para activar el sistema de iluminación.

En un sistema simple que usa solo una fuente de energía y un sistema de iluminación tipo LED, es difícil controlar la dosis de luz, ya que la vida útil precisa y la salida de potencia del suministro de energía variarán. Además, la iluminación proporcionada por el al menos un LED será constante. Para evitar un calentamiento inaceptable del tejido, se usa luz de baja velocidad de fluencia y también puede ser beneficioso que el aparato pueda proporcionar luz pulsada.

Por lo tanto, preferentemente el sistema de iluminación del aparato de acuerdo con la invención comprende además un circuito de control, tal como un microcontrolador o microprocesador, para regular el nivel de irradiación. El circuito de control del sistema de iluminación puede activarse mediante un interruptor como se describió anteriormente. En una realización preferente, el circuito de control comprende un temporizador. El sistema de iluminación se puede programar para que comience y/o detenga la iluminación en un momento predeterminado. Por ejemplo, para permitir la absorción y conversión de un precursor en un fotosensibilizador, por ejemplo, la absorción y acumulación de porfirinas en el caso de un precursor tal como el 5-ALA o derivados del mismo, se requiere un cierto tiempo después de la aplicación de tal precursor. Por lo tanto, con el temporizador descrito anteriormente, se garantiza que ha pasado suficiente tiempo desde la aplicación del precursor hasta el inicio de la iluminación. 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 que proporciona la dosis de luz solicitada. Para permitir una mayor acumulación de porfirinas endógenas a partir de precursores después de la primera iluminación, el aparato puede programarse para repetir la iluminación (re-TFD) después de un cierto período de tiempo, por ejemplo, 3 horas.

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 mencionó anteriormente, la luz pulsada es ventajosa para garantizar que no se produzca un calentamiento inaceptable del tejido. Además, proporcionar intervalos de iluminación mejora la oxigenación de los tejidos y el efecto de la TFD. Además, permite la reacumulación de porfirinas endógenas en las células supervivientes que pueden tratarse 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 programarse por el usuario. Esto permite ajustar la duración, la resistencia y el patrón de iluminación para adaptarse a los tratamientos individuales. Las formas de memoria regrabables adecuadas incluyen EPROM, EEPROM, flash, etc. Sin embargo, la memoria del 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 mediante una interfaz del usuario en el aparato. Al responder una serie de preguntas, el usuario puede establecer el período de retraso inicial, la duración de la dosis, el número y la longitud de los pulsos de luz, etc. La interfaz puede ser integral con el aparato. Por lo tanto, puede comprender pequeños botones que se pueden presionar con una herramienta adecuada o interruptores de lámina. Cada botón o interruptor puede activar una condición preestablecida determinada, tal como dosis de luz, intensidad, luz pulsada/constante, etc.

Se prefiere que todos los componentes eléctricos del sistema de iluminación y la fuente de energía estén sellados dentro del aparato durante su uso, por ejemplo, dentro de una carcasa como se describió anteriormente. Esto mejora la seguridad y minimiza la posibilidad de fallas causadas por la penetración de fluidos. Por lo tanto, el circuito de control debería estar sellado preferentemente dentro del aparato.

En algunas realizaciones, la interfaz del usuario puede ser accesible a través de un área flexible del aparato. Alternativamente, el aparato puede comprender una abertura sellable que proporciona acceso a la interfaz, por ejemplo, una abertura dentro de la carcasa.

Sin embargo, la provisión de una interfaz del usuario aumenta el tamaño del aparato, lo que puede ser inconveniente en ciertas aplicaciones. Por lo tanto, alternativamente, el circuito de control puede comprender un receptor para la conexión a un terminal remoto. De esta manera, se pueden comunicar comandos de programa específicos desde el terminal remoto, por ejemplo, un ordenador, al circuito de control.

En algunas realizaciones, el receptor comprende un puerto de entrada adaptado para la conexión a un cable. En tales realizaciones, el puerto de entrada se forma adecuadamente para recibir, por ejemplo, un USB u otro conector macho.

Idealmente, el puerto de entrada debe estar sellado durante su uso. Por lo tanto, la carcasa puede comprender un enchufe para su inserción en el puerto. La conexión comprende sellos para garantizar que el circuito de control esté sellado dentro de la carcasa durante su uso.

5 Alternativamente, los comandos del programa pueden transmitirse al aparato por medio de una conexión inalámbrica. Por ejemplo, el receptor puede ser un receptor de infrarrojos o de ondas de radio. Esto tiene la ventaja de que no es necesario un puerto de entrada físico y, en cambio, el circuito de control se puede sellar permanentemente dentro del aparato.

10 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 esperado del LED.

15 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 la fuente de luz, por ejemplo, el/los LED, después de que se haya alcanzado una dosis de luz predeterminada en lugar de un tiempo predeterminado.

20 Alternativamente, un dosímetro puede anular el temporizador en el caso de que la fuente de luz, por ejemplo, los LED, no funcione como se esperaba. Por ejemplo, si el suministro de energía falla, la salida de los LED puede reducirse. Por lo tanto, será necesario continuar la iluminación más allá del tiempo predeterminado para obtener una dosis de luz completa. Por el contrario, si la potencia de salida de los LED es más fuerte de lo previsto, la iluminación se puede detener antes del intervalo de tiempo predeterminado, o la duración de cada pulso se puede acortar para evitar un posible sobrecalentamiento del tejido.

25 Otra característica opcional del circuito de control es una o más luces indicadoras de rendimiento para informar al paciente si el aparato ha funcionado correctamente o si se ha producido un fallo. El circuito de control puede disponerse para proporcionar una señal al paciente cuando se completa el tratamiento para indicar que se puede retirar el aparato. Por ejemplo, puede proporcionarse una señal acústica y/o visual, tal como un sonido de alarma y/o una señal luminosa. Alternativamente o, además, se podría usar una vibración como señal para indicar el final del tratamiento. Típicamente, se informará al paciente de la duración del tratamiento y, por lo tanto, la señal puede usarse para confirmar un final esperado del tratamiento y, por lo tanto, no es necesario que sea demasiado intrusiva.

30 Ventajosamente, cuando se usa el circuito de control para apagar los LED al final del ciclo de tratamiento, no hay un efecto nocivo significativo para el paciente si el aparato permanece en su lugar durante más tiempo que el tiempo de tratamiento. Sin embargo, se espera que los pacientes deseen saber cuándo ha finalizado el tratamiento y poder retirarse el aparato.

35 Preferentemente, algunas o todas las características del circuito de control mencionadas anteriormente están contenidas en un microprocesador.

40 En las realizaciones preferentes la superficie de tratamiento comprende una lámina flexible que incorpora el sistema de iluminación, por ejemplo en forma de LED o tiras de LED o guías de luz de fibra óptica, que pueden alimentarse con luz por al menos un LED y que pueden incluirse en un tejido (por ejemplo, Philips Lumalive) o en forma de relámpago electroluminiscente de polímero inducido por campo (FIPEL) que usa capas de polímeros emisores de luz que contienen trazas de nanomateriales que brillan cuando se aplica una corriente. El aparato puede comprender una capa de sustrato, por ejemplo, de plástico flexible, para soportar el sistema de iluminación y la superficie de tratamiento. La superficie de tratamiento puede ser una superficie superior formada sobre o formada integralmente con la capa de sustrato, con el sistema de iluminación incorporado dentro de la capa de sustrato debajo de la superficie de tratamiento. La superficie de tratamiento y/o el sustrato pueden estar formados por poliuretano o silicona. La superficie de tratamiento es capaz de adaptarse al área a tratar y, por lo tanto, entrar en contacto con la vulva y/o el ano, cuando el aparato está en uso. En una realización preferente, la superficie de tratamiento es flexible al menos hasta tal punto que se logra tal contacto. En otra realización preferente, la superficie de tratamiento incluye una protuberancia que, cuando el dispositivo está en uso, se inserta y se localiza en un orificio del cuerpo, por ejemplo, el ano, si el aparato se usa en el tratamiento de AIN o la vagina, si el aparato se usa en el tratamiento de VIN. Tal protuberancia es preferentemente de forma cilíndrica o cónica alargada y de diámetro adecuado para que esté en contacto con las paredes del orificio, cuando se localiza en el orificio. Cuando el aparato está en uso, se extiende aproximadamente 1-3 cm dentro del orificio, preferentemente 1-2 cm. Cuando el aparato está en uso, la luz del sistema de iluminación pasará a través de la superficie de tratamiento y, por lo tanto, también a través de la protuberancia. Por lo tanto, las lesiones dentro del ano o la vagina pueden tratarse de manera concomitante.

50 Preferentemente, la superficie de tratamiento es al menos parcialmente transparente para permitir que la luz del sistema de iluminación pase a través de la superficie para proporcionar el tratamiento TFD requerido. 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 iluminación. Sin embargo, preferentemente el material de la superficie de tratamiento y/u otro material entre la superficie de tratamiento y la(s)

porción(ones) emisora(s) de luz del sistema de iluminación está dispuesto para difundir la luz, lo que permite una distribución uniforme de la luz de múltiples LED o de múltiples guías de luz de fibra óptica. En una realización preferente, se usan miembros difusores como se divulga en US 2009/0198173 que reducen el número de fuentes de luz, por ejemplo, LED, para un área determinada a iluminar y, por lo tanto, disminuyen aún más el calor generado por el aparato cuando está en uso. Preferentemente, se usa una silicona transparente o translúcida como material para la superficie de tratamiento que actúa como difusor de la luz emitida. Una capa de silicona puede rodear el sistema de iluminación (por ejemplo, LED) y extenderse por encima de las partes emisoras de luz del sistema de iluminación. La capa de silicio se puede colocar encima de una capa de sustrato de poliuretano. Puede haber pigmentos blancos dentro de la silicona. El uso de pigmentos blancos ayuda a reflejar la luz hacia el área tratada, así como también a aumentar la difusión de la luz. Se puede colocar una capa protectora de poliuretano encima de la capa de silicona.

La superficie de tratamiento comprende preferentemente como capa superior una capa removible y/o limpiable, que puede ser por ejemplo una capa localizada encima de la capa de silicona o encima de una capa de poliuretano que está sobre la silicona. La capa removible puede entrar en contacto con el cuerpo del paciente y retirarse después de su uso. Puede limpiarse o puede ser una capa desechable que puede reemplazarse por una nueva capa para el uso posterior del aparato. El uso de una capa removible de esta manera permite que el aparato se reutilice para múltiples tratamientos del mismo paciente o para el tratamiento de diferentes pacientes, después de una limpieza adecuada. La capa removible y/o limpiable puede comprender una lámina de polímero o una capa de película. En otra realización preferente, la superficie de tratamiento comprende como capa superior una capa removible que comprende un fotosensibilizador o precursor, por ejemplo, en forma de una composición seca tal como una película seca, preferentemente tales composiciones secas que comprenden 5-ALA o derivados del mismo como se describe en PCT/EP2011/061688 por Photocure ASA o como se describió por A. Zawislak y otros en Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2009), 6, 28-40).

El aparato puede comprender un sistema de lentes dispuesto para proporcionar una iluminación homogénea sobre el área de tratamiento. La superficie de tratamiento puede actuar como el sistema de lentes. Por ejemplo, esta superficie puede formarse por silicona u otro material que comprenda elementos superficiales para difundir la luz, tales como rebordes conformados o similares.

Preferentemente, el aparato está dispuesto para asegurarse en su lugar con la superficie de tratamiento localizada en el área de tratamiento, de manera que el paciente pueda continuar con sus actividades normales. Por lo tanto, el aparato puede tener la forma de un pañal, toalla sanitaria, pantiprotector o similar, lo que permite que la superficie de tratamiento se sujete de manera cómoda y segura contra la vulva y/o el ano. Se puede utilizar cualquier forma y/o estructura adecuadas, por ejemplo, en base a pañales, pantiprotectores, toallas sanitarias, almohadillas sanitarias, almohadillas para la incontinencia convencionales, etc.

El aparato puede disponerse para ser incorporado dentro de una prenda tal como una braga, por ejemplo, mediante la inserción del aparato en una prenda reutilizable o desechable o proporcionando al aparato una parte inferior adhesiva que sea adecuada para unirla a una prenda tal como una braga. El aparato puede adoptar la forma de una braga o un pañal para usarse en lugar de o dentro de la ropa interior del paciente. La prenda puede comprender una bolsa en la que se puede insertar el aparato. Por lo tanto, la capa removible y/o limpiable descrita anteriormente puede conectarse a la prenda para formar la bolsa, con el aparato que se inserta debajo de la capa removible y/o limpiable. Con esta disposición, la capa removible y/o limpiable se puede conectar a la prenda a lo largo de tres lados para formar la bolsa, accesible por el cuarto lado abierto.

En las realizaciones preferentes, el aparato incluye un acoplamiento para unir el aparato al paciente o a una prenda interior tal como una braga. El acoplamiento puede comprender un cierre para asegurar el aparato alrededor del paciente a la manera de un pañal, por ejemplo, un adhesivo o cierre con velcro, o puede ser una fijación mecánica tal como un botón, un corchete o similar. Alternativamente, el acoplamiento puede comprender un acoplamiento para la conexión a una prenda tal como una braga, preferentemente para la conexión en o al refuerzo o parte de la entrepierna de la prenda. Por lo tanto, el acoplamiento puede comprender un parche o parches adhesivos para adherir el aparato a la prenda, por ejemplo, un adhesivo en la parte inferior del aparato, la parte inferior que es una superficie opuesta a la superficie de tratamiento, o un adhesivo en las alas en las partes laterales del aparato, para la conexión a una prenda de una manera similar a las alas de las almohadillas sanitarias conocidas y similares. En otra realización, la superficie de tratamiento tiene propiedades bioadhesivas que hacen que el aparato permanezca en su lugar durante el tiempo del tratamiento (ver por ejemplo A. Zawislak y otros en Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2009), 6, 28-40).

La iluminación con bajas tasas de fluencia como se usa con el presente aparato requiere que la iluminación tenga que producirse durante un período de tiempo relativamente largo, por ejemplo, muchas horas, para lograr la dosis de luz deseada necesaria para lograr un efecto terapéutico, y por lo tanto es muy engorroso en una situación clínica (hospitalaria). Al proporcionar un acoplamiento como se describió anteriormente para localizar de manera segura la superficie de tratamiento en el área de tratamiento, el aparato permite tiempos de tratamiento muy largos usando las ventajosas bajas tasas de fluencia.

Para garantizar un tratamiento cómodo y efectivo para cada paciente, el aparato puede estar disponible en diferentes tamaños y/o formas con una superficie de tratamiento de diferentes tamaños y/o formas. Además, aunque el aparato se ha creado pensando en el tratamiento de pacientes humanos, también es posible que se utilice en el tratamiento de otros animales. Por lo tanto, la forma del aparato y/o la superficie de tratamiento pueden depender de la estructura anatómica del animal en el que se pretende usar el aparato.

La superficie de tratamiento tiene preferentemente un tamaño y/o forma seleccionados para un ajuste complementario con el área de tratamiento, y preferentemente está dimensionada para enfrentarse a toda el área donde se requiere TFD, por ejemplo, el tamaño para enfrentar toda el área de la vulva o toda el área del ano o el área combinada de la vulva y el ano. El sistema de iluminación y la superficie de tratamiento se disponen preferentemente de manera que se emita radiación hacia el área de tratamiento con suficiente proximidad e intensidad para lograr el efecto de tratamiento deseado.

El aparato puede comprender un mango o lengüeta para agarrar el aparato durante la aplicación y extracción.

El aparato puede usarse para proporcionar TFD de acuerdo con el siguiente procedimiento. En primer lugar, se aplica tópicamente una composición que comprende un fotosensibilizador o un precursor del mismo al área a tratar por el paciente o un médico, cuando sea aplicable usando un aplicador especializado. La composición se presenta preferentemente en forma de crema, pomada, solución, spray, polvo, espuma o loción. Además, se prefiere que la viscosidad de la composición sea de manera que la composición permanezca en el área a la que se aplica durante el tiempo del tratamiento, también a las temperaturas elevadas del tratamiento. Alternativamente, el área de interés se trata por medio de un fármaco de acción sistemática. Tal fármaco de acción sistemática se puede administrar por vía intravenosa u oral, por ejemplo. En función del tipo de lesión VIN/AIN, puede ser necesario que un médico raspe las capas superiores de células queratinizadas con una lanceta o una cureta de anillo para mejorar la penetración de una composición aplicada tópicamente. Antes de la aplicación de una composición tópica, el tratamiento del área se limpia preferentemente para reducir la flora bacteriana, por ejemplo, lavando el área con una solución acuosa de clorhexidina al 0,4 %. El aparato se aplica luego al área de tratamiento, ya sea por el paciente en la casa o por un médico en un hospital/consultorio privado. Puede encenderse antes o después de su aplicación en el área de tratamiento. El paciente puede continuar inmediatamente con su rutina diaria normal mientras el área de tratamiento recibe iluminación del aparato. De esta forma, el tratamiento puede producirse durante un período de tiempo prolongado sin inconvenientes para el paciente. En una realización preferente, el tratamiento se lleva a cabo durante la noche, por ejemplo, el paciente aplica la composición que comprende un fotosensibilizador o precursor del mismo al área a tratar, luego aplica el aparato a dicha área y se acuesta. Dado que se usa una baja tasa de fluencia, se genera poco calor, el dolor se reduce significativamente y se aumenta la eficacia del tratamiento. Una vez finalizado el tratamiento, el paciente puede volver al centro médico para retirar el aparato o, preferentemente, retirarlo él mismo. El aparato o partes del mismo pueden desecharse o devolverse al centro médico para desecharlo.

El aparato puede comprender opcionalmente un sistema de administración de fármaco para permitir la etapa de aplicación tópica del fármaco, es decir, una composición que comprende un fotosensibilizador o precursor que se realiza mediante la aplicación del aparato al paciente. El sistema de administración de fármacos puede comprender un área de transporte de fármacos en la superficie de tratamiento, por ejemplo, en la capa removible y/o limpiable de la superficie de tratamiento o la propia capa removible. Esta podría ser una superficie texturizada para llevar una composición de fotosensibilizador o precursor o la superficie de tratamiento o la capa removible y/o limpiable en sí misma sin ninguna modificación adicional puede actuar como un sistema de administración de fármaco. El aparato puede realizar automáticamente la iluminación o bien inmediatamente después de la aplicación o preferentemente en un momento posterior.

Opcionalmente, el sistema de administración de fármacos 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 que comprende el fotosensibilizador o precursor en base a un plan preestablecido para la administración de fármacos o en base a las condiciones físicas, tales como por ejemplo pH, osmolalidad, temperatura, presión, contenido de agua en los alrededores. Sin embargo, el sistema de administración de fármaco más simple y en la mayoría de los casos el más preferido es justo un área de transporte de fármaco única para contener la composición, y en una realización más preferente, el sistema de administración de fármaco es la superficie de tratamiento o la propia capa removible y/o limpiable.

En esta realización preferente, el procedimiento de uso es similar al descrito anteriormente, excepto que la composición no se aplica al área de tratamiento en un procedimiento separado. En cambio, la composición se aplica al área de transporte del fármaco, que puede ser la superficie de tratamiento o una capa removible y/o limpiable, y por lo tanto se aplica al cuerpo tras la aplicación de la superficie de tratamiento del aparato al área de tratamiento. La iluminación se lleva a cabo como se describió anteriormente.

La composición se puede administrar junto con el aparato. En tales casos, el sistema de administración de fármaco, es decir, el área o depósito de transporte de fármaco, preferentemente la superficie de tratamiento, se puede administrar con una cubierta, tal como una lámina o un capuchón, para sellar la composición dentro del aparato hasta su uso. Antes de su uso, se retira la cubierta para que se pueda liberar la composición. Alternativamente, el

aparato se puede administrar por separado de la composición. Esto permite al médico elegir la composición óptima para un caso particular y al médico o al paciente agregarla al sistema de administración de fármacos antes de la aplicación del aparato.

- 5 La composición a usar con el aparato, ya sea administrada con el aparato o aplicada al aparato antes de su uso o aplicada al área de tratamiento por separado, puede comprender cualquier fotosensibilizador adecuado o precursor de un fotosensibilizador.

10 En la literatura científica se conoce una gama de fotosensibilizadores. Como se describió anteriormente, un tipo de tales compuestos son compuestos que per se son tóxicos 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 suelen ser moléculas complejas como ftalocianinas, cloro, porfirinas o psoralenos. Otro tipo son los compuestos que per se no son tóxicos o emisores de luz, sino que forman fotosensibilizadores in vivo. Tales compuestos, denominados en la presente memoria precursores, son 5-ALA y derivados de 5-ALA, como ésteres de 5-ALA. Con el
15 presente aparato puede usarse o administrar cualquier tipo de compuesto, es decir, fotosensibilizadores o precursores.

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

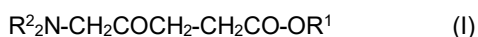
20 El 5-ALA y sus derivados son ampliamente conocidos y usados en procedimientos de terapia fotodinámica (TFD) para el tratamiento de diversas anomalías o trastornos de la piel u otros órganos epiteliales o mucosas, especialmente cánceres o lesiones precancerosas, así como ciertas lesiones no malignas, por ejemplo, enfermedades de la piel tales como psoriasis, queratosis actínica (QA) y acné. El 5-ALA (Levulan®, Dusa) y el éster metílico de 5-ALA (Metvix®, Galderma, Suiza) son productos terapéuticos comerciales para el tratamiento con TFD de la queratosis actínica y el carcinoma de células basales.

30 El uso de 5-ALA y derivados del mismo, por ejemplo, ésteres de 5-ALA en TFD es bien conocido en la literatura científica y de patentes (ver, por ejemplo, WO 2006/051269, WO 2005/092838, WO 03/011265, WO 02/09690, WO 02/10120 y US 6034267). Todos estos derivados de 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para su uso con el aparato en la presente memoria descrito y preferentemente usado.

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

40 Los ésteres de ácido 5-aminolevulínico con alcanoles sustituidos o no sustituidos, preferentemente sustituidos, es decir, ésteres de alquilo o, con mayor preferencia, ésteres de alquilo sustituidos, son precursores especialmente preferidos en una composición para su uso con la invención.

45 Los ejemplos de tales precursores incluyen los de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que

- 50 R^1 representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido; y
cada R^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo R^1

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo", a menos que se indique lo contrario, incluye cualquier grupo hidrocarbonado alifático saturado o insaturado de cadena larga o corta, cíclico, de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo insaturados pueden ser mono o poliinsaturados e incluyen tanto grupos alquenilo como alquinilo. A menos que se indique lo contrario, tales grupos alquilo pueden contener hasta 40 átomos de carbono. Sin embargo, se prefieren los grupos alquilo que contienen hasta 30 átomos de carbono, preferentemente hasta 10, de manera particular preferentemente hasta 8, de manera especial preferentemente hasta 6 átomos de carbono.

60 En los compuestos de la fórmula I, los grupos R^1 son grupos alquilo sustituidos o no sustituidos. Si R^1 es un grupo alquilo sustituido, uno o más sustituyentes están unidos al grupo alquilo y/o interrumpen el grupo alquilo. Los sustituyentes adecuados que están unidos al grupo alquilo son los seleccionados entre: hidroxilo, alcoxi, aciloxi, alcocarboniloxi, amino, arilo, nitro, oxo, fluoro, $-SR_3$, $-NR_3^+$ y $-PR_3^+$, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} . Los sustituyentes adecuados que interrumpieron el grupo alquilo son los seleccionados de: $-O-$, $-NR_3-$, $-S-$ o $-PR_3-$.

Si R¹ es un grupo alquilo sustituido, se prefieren uno o más sustituyentes arilo, es decir, grupos arilo, preferentemente un grupo arilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "grupo arilo" denota un grupo aromático que puede contener o no heteroátomos como nitrógeno, oxígeno o azufre. Se prefieren los grupos arilo que no contienen heteroátomos. Los grupos arilo preferidos comprenden hasta 20 átomos de carbono, con mayor preferencia hasta 12 átomos de carbono, por ejemplo, 10 o 6 átomos de carbono. Las realizaciones preferentes de los grupos arilo son fenilo y naftilo, especialmente fenilo. Además, el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más, con mayor preferencia uno o dos, sustituyentes. Preferentemente, el grupo arilo está sustituido en la posición meta o para, con mayor preferencia en 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 flúor, preferentemente cloro y flúor, nitro y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₄. Los grupos alquilo C₁₋₆ preferidos incluyen metilo, isopropilo y t-butilo, particularmente metilo. Los sustituyentes arilo particularmente preferidos son cloro y nitro. Sin embargo, aún con mayor preferencia, el grupo arilo no está sustituido.

Tales grupos R¹ preferidos son bencilo, 4-isopropilbencilo, 4-metilbencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-[t-butil]bencilo, 4-[trifluorometil]bencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-[dicloro]bencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 2-feniletilo, 4-fenilbutilo, 3-piridinil-metilo, 4-difenil-metilo y bencil-5-[(1-acetiloietoxi)-carbonilo]. La mayor preferencia de tales grupos R¹ son bencilo, 4-isopropilbencilo, 4-metilbencilo, 4-nitrobencilo y 4-clorobencilo. La mayor preferencia es el bencilo.

Si R¹ es un grupo alquilo sustituido, se prefieren uno o más sustituyentes oxo. Preferentemente, tales grupos son grupos alquilo C₄₋₁₂ de cadena lineal que están sustituidos con uno, dos o tres grupos oxo. Los ejemplos de tales grupos incluyen 3,6-dioxa-1-octilo y 3,6,9-trioxa-1-decilo.

Si R¹ es un grupo alquilo no sustituido, se prefieren los grupos R¹ que son grupos alquilo saturados de cadena lineal o ramificada. Si R¹ es un grupo alquilo saturado de cadena lineal, se prefieren los grupos alquilo de cadena lineal C₁₋₁₀. Los ejemplos representativos de grupos alquilo de cadena lineal adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-octilo. Particularmente preferidos son el grupo alquilo de cadena lineal C₁₋₆, particularmente con la máxima preferencia metilo y n-hexilo. Si R¹ es un grupo alquilo ramificado saturado, tales grupos alquilo ramificados consisten preferentemente en una raíz de 4 a 8, preferentemente de 5 a 8 átomos de carbono de cadena lineal que está ramificada por uno o más grupos alquilo C₁₋₆, preferentemente grupos alquilo C₁₋₂. Ejemplos de tales grupos alquilo ramificados saturados incluyen 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo y 3,3-dimetil-1-butilo.

En los compuestos de la fórmula I, cada R² representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo R¹. Particularmente preferidos para su uso en la invención son aquellos compuestos de la fórmula I en los que al menos un R² representa un átomo de hidrógeno. En compuestos especialmente preferidos cada R² representa un átomo de hidrógeno.

Los precursores más preferidos para usar en una composición junto con los dispositivos de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que R¹ es alquilo C_{1-C6}, por ejemplo, hexilo, con mayor preferencia alquilo C_{1-C6} de cadena lineal, por ejemplo, n-hexilo y ambos R² representan hidrógeno, es decir, éster hexílico de 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente las sales de HCl. El precursor más preferido es el éster hexílico de 5-ALA y la sal farmacéuticamente aceptable más preferente del éster hexílico de 5-ALA es la sal de HCl.

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

Las formulaciones preferidas son líquidos (acuosos y no acuosos), sólidos tales como polvo de espolvorear, composiciones secas tales como películas (preferentemente aquellas composiciones secas divulgadas en el documento PCT/EP2011/061688), semisólidos tales como cremas, ungüentos, geles o pastas (se prefieren los semisólidos divulgados en el documento WO 2010/142457), formulaciones de espuma u otras formulaciones expandibles (por ejemplo, en base a calentamiento a temperatura corporal) y formulaciones/sistemas similares a parches. Los componentes en la composición (por ejemplo, excipientes y aditivos) 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 que la formulación sea tal que la composición se absorba completamente en el tejido a tratar o sea transparente para que no interfiera con la iluminación. Como se indicó anteriormente, también es posible hacer uso

de composiciones que se aplican sistemáticamente, por ejemplo, fármacos que se administran al paciente por vía intravenosa.

Visto desde otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de terapia fotodinámica de un área de tratamiento en la vulva y/o el ano, el procedimiento que comprende: aplicar una composición que comprende un fotosensibilizador o precursor al área de tratamiento; colocar un aparato, preferentemente un aparato de acuerdo con el primer aspecto, en el área de tratamiento con una superficie de tratamiento comprendida en dicho aparato en contacto con dicha área de tratamiento; e iluminar el área de tratamiento usando un sistema de iluminación proporcionado en dicho aparato; en el que la iluminación comprende luz a tasas de fluencia de 50 mW/cm² o por debajo.

La tasa de fluencia puede ser como se describió anteriormente en relación con el aparato de la invención, y el procedimiento puede comprender el uso de un aparato con cualquiera de las características descritas anteriormente. La longitud de onda de la luz puede ser la expuesta anteriormente. El procedimiento comprende preferentemente iluminar el área de tratamiento durante un período de más de una hora, preferentemente dos horas o más y preferentemente más de cuatro horas.

El procedimiento puede incluir una etapa de seleccionar un aparato de tamaño y/o forma adecuados. El aparato puede seleccionarse en primer lugar para adaptarse al paciente en cuestión y, en segundo lugar, para adaptarse a diferentes condiciones del paciente.

La composición se puede aplicar al área de tratamiento antes de la colocación del aparato como se describió anteriormente. El aparato puede proporcionarse por separado de la composición o con la composición ya contenida dentro de un sistema de administración de fármacos. Alternativamente, el aparato podría proporcionarse en forma de un kit que comprende el aparato y al menos una composición que comprende un fotosensibilizador o un precursor de un fotosensibilizador para su uso con el aparato.

Por lo tanto, visto desde otro aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende el aparato de acuerdo con la invención y al menos una composición que comprende un fotosensibilizador o un precursor de un fotosensibilizador.

El presente aparato y procedimiento para el tratamiento fotodinámico puede combinarse con otros procedimientos terapéuticos, por ejemplo, la administración de otros fármacos terapéuticos. Estos fármacos terapéuticos pueden administrarse en el cuerpo antes o junto con la colocación del aparato en el área de tratamiento o podrían administrarse a través de otras vías de administración (por ejemplo, oral, intravascular o tópica, por ejemplo, dérmica). Típicamente, tales fármacos incluyen agentes antivirales, fármacos inmunomoduladores o una combinación de tales fármacos.

Ciertas realizaciones preferentes la presente invención se describirán ahora, a manera de ejemplo solamente.

La Figura 1 muestra un aparato de irradiación en forma de almohadilla para adherirse a la ropa interior del paciente;

La Figura 2 muestra una sección transversal del aparato en forma esquemática;

La Figura 3 muestra una disposición alternativa en la que el aparato está incluido en una prenda tipo pañal;

La Figura 4 es una vista en primer plano de la parte de la entrepierna del pañal de la Figura 3, que ilustra el uso de una capa removible; y

La Figura 5 muestra un aparato de irradiación que usa una bolsa en la entrepierna de una prenda en lugar de una capa removible.

Como se describe en la presente memoria, el lado superior del aparato es el lado con la superficie de tratamiento, que generalmente se orienta hacia arriba durante su uso, y el lado inferior es el lado opuesto a la superficie de tratamiento.

La Figura 1 muestra una primera disposición del aparato de irradiación. El aparato comprende una superficie de tratamiento superior continua, plana, pero algo flexible 2, en forma de tira o lámina. La superficie de tratamiento 2 contiene un sistema de iluminación 4 con los LED 6 en tiras de LED para proyectar luz desde la superficie de tratamiento 2. La superficie de tratamiento 2 está dispuesta para enfrentarse a un área de tratamiento en la vulva y/o el ano. En este ejemplo, se proporcionan alas del aparato 8 para acoplar el aparato a la ropa interior del paciente. Las alas 8 tienen un adhesivo en el lado inferior para que puedan doblarse alrededor de la parte de la entrepierna de la ropa interior y asegurarse a la misma. Alternativamente a la posición de las alas en la Figura 1, dichas alas pueden proporcionarse además en el extremo delantero o en el extremo delantero y trasero del aparato. El borde exterior 10 del aparato puede incluir opcionalmente adhesivo o una superficie que se adhiere a la piel (por ejemplo, material bioadhesivo) en la superficie superior del mismo para ayudar a que el aparato permanezca en su lugar. Alternativamente, la parte inferior del aparato (no se muestra) puede incluir un adhesivo para ayudar al aparato a permanecer en su lugar en una prenda, por ejemplo, una braga.

La estructura interna del aparato se muestra como una sección transversal esquemática en la Figura 2. El aparato tiene una construcción en capas. La capa superior es una capa de poliuretano 12, que puede formarse como una capa integral con otras partes del aparato. El poliuretano es un material adecuado para la capa superior 12 ya que es impermeable y se puede limpiar fácilmente. Debajo de la capa superior de poliuretano 12 hay una capa de silicona 14 formada sobre y alrededor de los LED 6. La capa de silicona 14 recubre además otras partes eléctricas del aparato. En función del tipo de silicona, la capa de silicona puede ayudar a distribuir uniformemente la luz de los LED 6. Se incluyen pigmentos blancos en la capa de silicio 14 para difundir la luz, proporcionar una distribución más uniforme de la luz y aumentar la dosis de luz debido a la retrodispersión. Sobre la capa de silicio 14 y la capa de poliuretano 12, hay una capa de lámina/película de polímero 28 (no se muestra en la Figura 2, descrita a continuación en relación con las Figuras 4 y 5) que se puede retirar y limpiar. Esta puede ser una capa removible y/o reutilizable como se describe en relación con las Figuras 4 y 5 a continuación.

Por lo tanto, el aparato tiene una superficie de tratamiento 2 formada por varias partes, es decir, capas, que incluyen una capa de silicona de sustrato 14 que sostiene los LED 6, una capa superior protectora de poliuretano 12 y una película de polímero removible/limpiable 28 en la parte superior de la capa de poliuretano 12. La capa de película de polímero 28 puede incluir un fotosensibilizador o precursor, por ejemplo, en forma de una composición seca tal como una película seca, preferentemente tales composiciones secas que comprenden 5-ALA o derivados del mismo como se describe en el documento PCT/EP2011/061688 por Photocure ASA o como se describió por A. Zawislak y otros en Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2009), 6, 28-40).

El aparato incluye además un circuito de control 16 y una fuente de energía 18 para los LED 6. El circuito de control 16 está encapsulado dentro del aparato y puede encapsularse en la capa de silicona 14. Está rodeado por una capa de poliuretano flexible adicional 20 debajo/detrás de la capa de silicio 14. Las dos capas de poliuretano 12, 20 juntas forman un alojamiento y proporcionan un sello para las partes eléctricas 6, 16, 18. Se unen en el borde exterior 10 del dispositivo para formar un sello alrededor del borde exterior 10. Un interruptor en el circuito de control 16 es accesible a través de la capa flexible inferior 20 para encender y apagar el aparato. La fuente de energía 18 comprende baterías planas (tipo moneda) que están selladas dentro del aparato entre las dos capas flexibles 12, 20.

El aparato incluye opcionalmente un intercambiador de calor 22 para eliminar el calor del área de tratamiento. El intercambiador de calor incluye partes conductoras térmicamente adyacentes al área de tratamiento para alejar el calor del paciente.

La Figura 3 muestra un aparato incorporado a una prenda tipo pañal 24. El pañal 24 puede ser de cualquier construcción adecuada. En el ejemplo de la Figura 3, se incluye una cintura elástica y piernas elásticas con la cintura que incluye dos sujetadores 26 que se colocarían a cada lado del cuerpo cuando esté en uso, como con un pañal o pañal para bebés. Los sujetadores 26 usan cierres de gancho y lazo (por ejemplo, Velcro®) en este ejemplo. El aparato se ajusta en la parte de la entrepierna del pañal 24 con la superficie de tratamiento 2 que se orienta hacia arriba hacia el cuerpo y el sistema de iluminación 4 colocado para dirigir la luz sobre el área de tratamiento requerida. Se pueden proporcionar diseños alternativos para la iluminación de las áreas de tratamiento en la vulva y/o el ano, con el sistema de iluminación 4 incluidas fuentes de luz colocadas en diferentes lugares dentro del pañal 24.

La parte de la entrepierna del pañal 24 se muestra en una vista ampliada en la Figura 4 para mostrar una disposición para la capa de película de polímero 28. En este ejemplo, es una capa removible con propiedades adhesivas, que el paciente puede posicionar en la parte superior de la capa de poliuretano 12 antes de usar el aparato y despegar de la capa superior de poliuretano 12 tirando en la dirección de la flecha mostrada en la Figura una vez finalizado el tratamiento. Por lo tanto, esta capa de película de polímero 28 puede retirarse y desecharse después del uso del aparato para el tratamiento del paciente, utilizándose una capa de película de polímero de reemplazo 28 para un tratamiento posterior. Este tipo de capa reemplazable 28 puede usarse con el aparato de la Figura 1 de manera similar.

La Figura 5 muestra una vista ampliada de la parte de la entrepierna de una braga 30 con una disposición alternativa en la que la capa de lámina extraíble 28 está unida a la parte de la entrepierna de la braga 30 en los lados largos 32 y en un lado corto 34. Esto forma una bolsa que permite la inserción de las otras partes del aparato en la bolsa y debajo de la capa de lámina de polímero 28 a través del otro lado corto 36, que tiene una abertura. La superficie de tratamiento 2 y el sistema de iluminación 4 se colocan orientados hacia la capa de lámina 28 y, por lo tanto, se orientarán hacia el área de tratamiento en la vulva y/o el ano cuando se use la braga 30. La capa de lámina 28 en esta disposición se puede retirar del resto del aparato sacando el aparato de la bolsa. Por lo tanto, la mayoría de las partes del aparato, que incluyen las capas de poliuretano 12, 20, la fuente de energía 18, el circuito de control 16, el sistema de iluminación 4 y la capa de silicio 14, se forman como un cuerpo separado que se puede reutilizar con una nueva capa de lámina de polímero 28. Alternativamente, la braga 30 comprende una capa de lámina de polímero no removible 28 que puede limpiarse antes de reutilizar en un tratamiento posterior.

La capa de lámina 28 en esta disposición puede proporcionarse por separado a la braga 30 con partes adhesivas adecuadas que permitan unir la a una prenda existente en los lados largos 32 y en un lado corto 34. Alternativamente, la braga 30 se proporciona con la capa de lámina 28.

Aunque la Figura 5 muestra la disposición de la bolsa de la capa de lámina de polímero 28 con una braga, se entenderá que podría usarse igualmente con un pañal 24 como en la Figura 3.

5 Antes de usar la luz, se aplica al paciente la composición que comprende un fotosensibilizador o precursor de la terapia fotodinámica. Esto se hace o bien aplicándolo directamente a la superficie del área de tratamiento o sistemáticamente mediante composiciones administradas por vía intravenosa u oral. La composición se puede aplicar a la superficie de tratamiento 2 del aparato de manera que se aplique al paciente cuando la superficie de tratamiento 2 se coloca en el área de tratamiento.

10 El aparato se aplica a la vulva y/o al ano con la superficie de tratamiento 2 que se orienta hacia la vulva y/o el ano o, si está presente, la película de polímero 28 en contacto con el cuerpo del paciente. El sistema de iluminación 4 se activa cuando el aparato se enciende, o se activa de acuerdo con una temporización presente establecida por el circuito de control 16. La luz se dirige desde los LED 6 a través de la capa de silicona 14, la capa protectora de poliuretano 12 y la película de polímero 28 y sobre el área de tratamiento deseada a la tasa de fluencia deseada. El tiempo de tratamiento se controla de acuerdo con la programación del circuito de control 16, o también puede configurarse mediante un tiempo de extracción del aparato o apagándolo con el interruptor. Como se describió anteriormente, el circuito de control 16 para el sistema de iluminación 4 puede aplicar opcionalmente una iluminación pulsada. Una vez finalizado el tratamiento, se retira el aparato. El aparato podría ser de un solo uso, pero en esta realización preferente está destinado a reutilizarse. La película de polímero 28 se limpia o, alternativamente, se retira y desecha con una nueva película que se utiliza para un uso posterior de las otras partes del aparato.

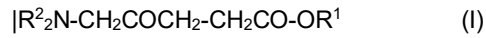
25 Las disposiciones que se describen en la presente memoria son solo para ilustración y no deben considerarse como que limitan el ámbito de la protección. El experto en la técnica apreciará que se podrían realizar ajustes sin desviarse del ámbito de las reivindicaciones. Por ejemplo, pueden usarse otras formas de circuito de control y matriz de LED/matriz de fibra óptica. Las alas 8 de la Figura 1 pueden colocarse más céntricas en el aparato. Las capas de película de polímero 28 de las Figuras 4 y 5 pueden usarse en combinación con las características de cualquiera de las Figuras 1, 2 y 3 o en otras alternativas como se describió anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de irradiación portátil, autónomo, en forma de pañal, pantiprotector, toalla sanitaria, almohadilla sanitaria o almohadilla para la incontinencia para el tratamiento fotodinámico de la vulva y/o el ano, comprendiendo el aparato: una superficie de tratamiento capaz de adaptarse al área de la vulva y/o el ano a tratar, un sistema de iluminación para dirigir la luz sobre un área de tratamiento de la vulva y/o el ano y una fuente de energía para el sistema de iluminación; en el que el sistema de iluminación está dispuesto para proporcionar luz a tasas de fluencia de 50 mW/cm² o por debajo; en el que el aparato incluye una carcasa flexible que comprende dos capas flexibles selladas entre sí alrededor de su periferia y una capa de silicona localizada entre las dos capas flexibles que encierran las partes emisoras de luz del sistema de iluminación; en el que una de las capas flexibles forma una superficie de tratamiento; y en el que la fuente de energía y/u otros componentes eléctricos están sellados dentro de la carcasa.
2. Un aparato como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que el sistema de iluminación está dispuesto para aplicar iluminación con un nivel de dosis de luz total de 10 a 200 J/cm²
3. Un aparato como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2, en el que la tasa de fluencia está en el intervalo de 0,5 a 40 mW/cm², preferentemente en el intervalo de 2 a 20 mW/cm².
4. Un aparato como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en el que el sistema de iluminación está dispuesto para emitir luz que tiene o que consiste en longitudes de onda en el intervalo de 300 a 800 nm.
5. Un aparato como se reivindicó en la reivindicación 4, en el que el sistema de iluminación está dispuesto para emitir luz que tiene o que consiste en longitudes de onda en el intervalo de 600 a 670 nm, con la máxima preferencia luz de aproximadamente 630 nm.
6. Un aparato como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en el que el aparato es capaz de funcionar de manera independiente mientras el aparato se aplica a la vulva y/o al ano y en el que la fuente de energía está integrada con el aparato y dispuesta para transportarse con el aparato cuando se aplica la superficie de tratamiento, durante su uso, al área de tratamiento del paciente.
7. Un aparato como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en el que la superficie de tratamiento es suficientemente flexible para permitir que se adapte al área de tratamiento y por lo tanto mantener contacto con la vulva y/o el ano, cuando el aparato está en uso.
8. Un aparato como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en el que la superficie de tratamiento comprende una capa removible y/o limpiable como una capa superior.
9. Un aparato como se reivindicó en la reivindicación 8, en el que la capa removible y/o limpiable se conecta a una prenda para formar una bolsa, siendo insertable el aparato debajo de la capa removible y/o limpiable que se va a contener dentro de la bolsa.
10. Un aparato como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior en el que el aparato está dispuesto para asegurarse en su lugar con la superficie de tratamiento localizada en el área de tratamiento, cuando está en uso, de manera que el paciente pueda continuar con sus actividades normales.
11. Un aparato como se reivindicó en la reivindicación 10, en el que el aparato comprende una braga o un pañal y la braga o el pañal está dispuesto para sujetar la superficie de tratamiento en el área de tratamiento cuando lo usa el paciente, o el aparato incluye un acoplamiento para unir el aparato a una prenda interior tal como una braga o un pañal.
12. Un aparato como se reivindicó en la reivindicación 11, que incluye el acoplamiento, en el que el acoplamiento comprende un parche o parches adhesivos para adherir el aparato a una prenda, por ejemplo, un adhesivo en la parte inferior del aparato y/o un adhesivo en las alas proporcionadas en las porciones laterales del aparato.
13. Un aparato como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en el que la superficie de tratamiento tiene propiedades bioadhesivas.
14. Un aparato como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, que comprende un sistema de administración de fármacos para transportar una composición que comprende un fotosensibilizador o precursor de un fotosensibilizador.
15. Un aparato como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior en combinación con una composición que comprende un fotosensibilizador o precursor de un fotosensibilizador.

16. Un aparato como se reivindicó en las reivindicaciones 14 y 15, en el que la composición comprende un precursor de un fotosensibilizador, preferentemente 5-ALA o un derivado del mismo.

5 17. Un aparato como se reivindicó en la reivindicación 16, en el que la composición comprende un éster de 5-ALA, preferentemente un éster de 5-ALA de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que

10 R^1 representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido; y
cada R^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo R^1 .

18. Un kit que comprende un aparato como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y al menos una composición que comprende un fotosensibilizador o precursor de un fotosensibilizador, preferentemente 5-ALA o un derivado del mismo.

15

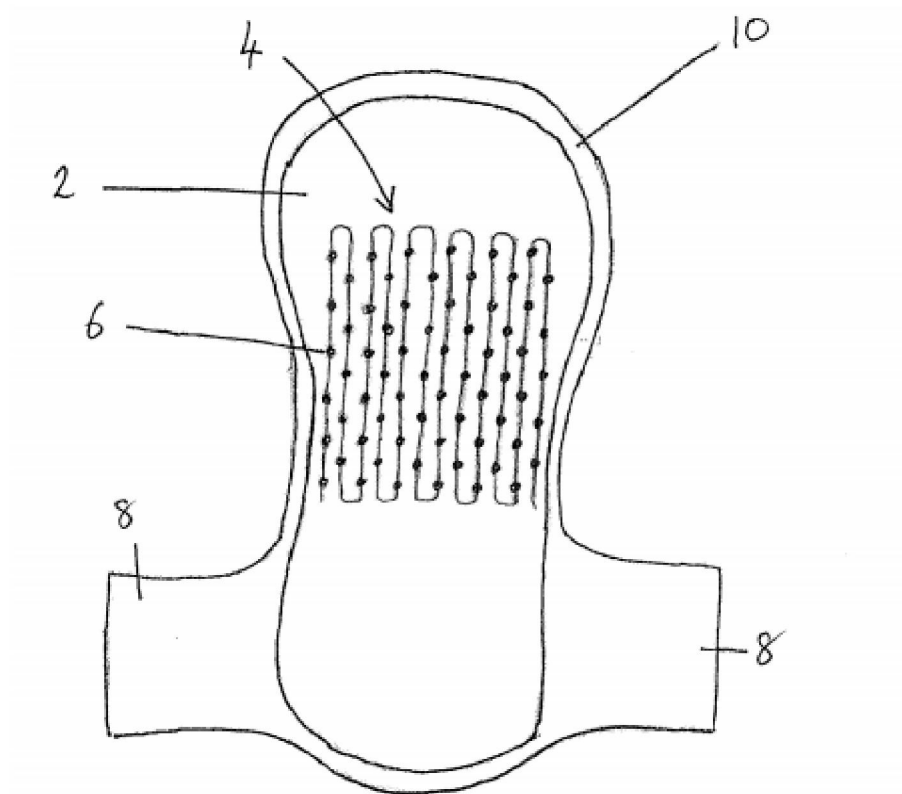


Figura 1

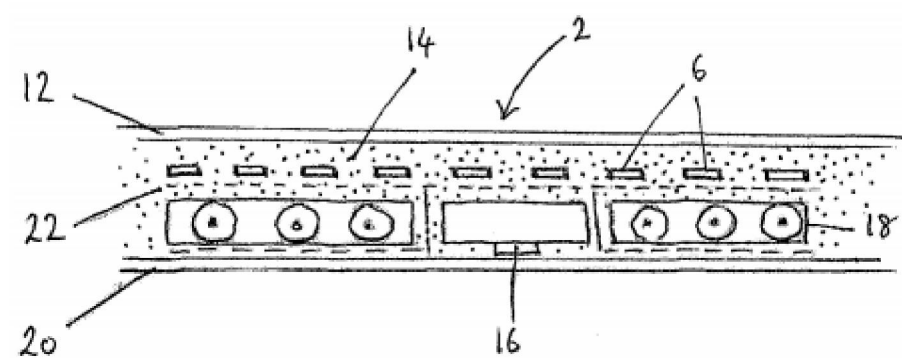


Figura 2

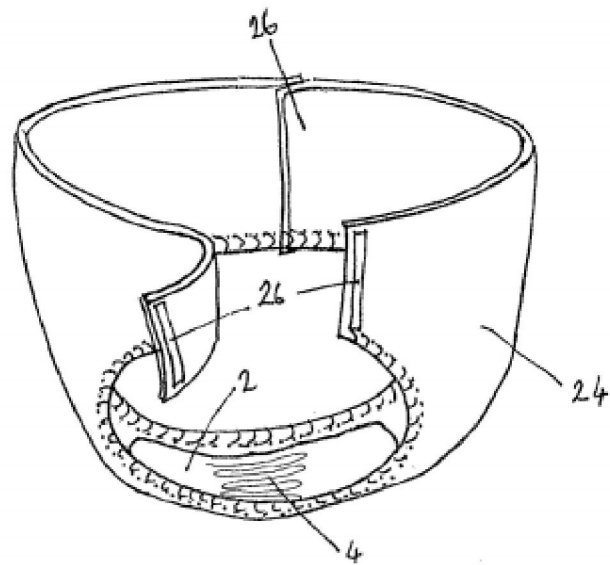


Figura 3

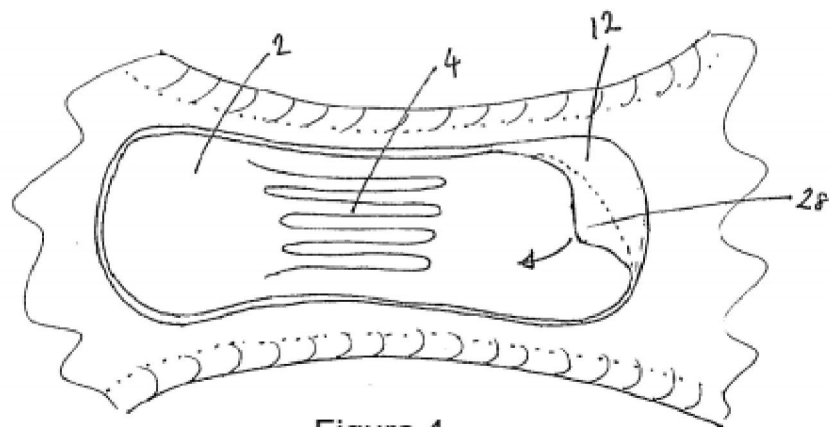


Figura 4

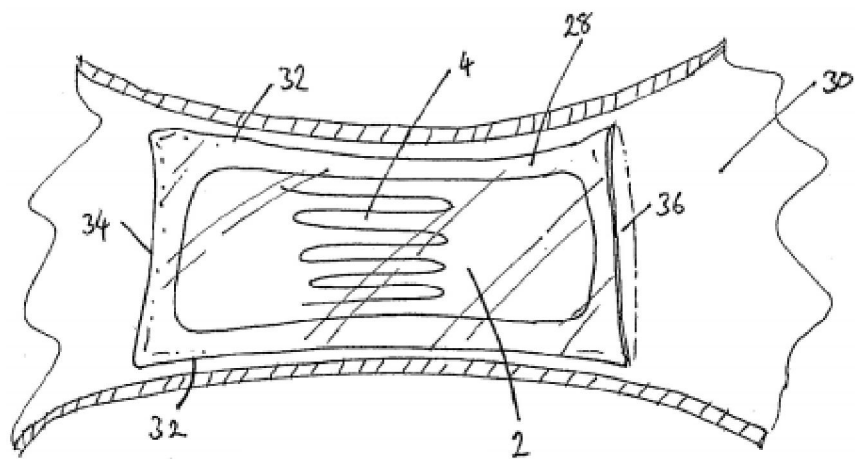


Figura 5