

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 348**

51 Int. Cl.:

A61F 13/00 (2006.01)

A61F 2/00 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2003 E 03761283 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 1536746**

54 Título: **Cargas y métodos para desplazar tejidos para mejorar los resultados radiológicos**

30 Prioridad:

24.06.2002 US 391027 P

19.11.2002 US 427662 P

31.01.2003 US 444143 P

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

01.10.2013

73 Titular/es:

**INCEPT, LLC (100.0%)
12 IDYLWIDE ROAD
LEXINGTON, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

NOYES, WILLIAM R.

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 424 348 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

Cargas y métodos para desplazar tejidos para mejorar los resultados radiológicos

5 Antecedentes

Cada año se diagnosticará cáncer de próstata en más de 198.000 hombres. Normalmente, el cuarenta por ciento elegirá terapia de implante intersticial, un tercio de la media escogerá cirugía y un tercio elegirá radioterapia con haz externo.

10 Los tratamientos típicos para el cáncer de próstata incluyen la extirpación quirúrgica de la próstata (prostatectomía), congelación de la próstata (criocirugía), terapia hormonal, terapia de implante de semillas de próstata o radiación conformal de la próstata.

15 El tratamiento que proporciona el mejor resultado todavía se está debatiendo. No obstante, los efectos secundarios de tratar cáncer de próstata han llegado a ser menos tóxicos y menos profundos con terapia con implante y radioterapia conformal 3D. Los avances en el posicionamiento del tratamiento y la localización de dianas han mejorado significativamente los resultados y disminuido los efectos secundarios.

20 Desde la concepción de la radioterapia conformal 3D, los médicos han prestado atención a la dosis administrada a la diana y a los tejidos circundantes. Los investigadores han podido correlacionar los efectos secundarios con la cantidad de tejido que recibe una cierta dosis de radiación. Se ha acuñado este término: histograma de volumen de dosis. Para la radioterapia conformal por consenso se prefiere que el recto reciba menos del 40 % de la dosis de tratamiento prescrita con la esperanza de minimizar los efectos secundarios inducidos por la radiación.

25 El tiempo, la distancia y la protección afectan a la dosis que se administra. Cuanto menor sea el tiempo durante el que un área está expuesta a la radiación, menos dosis se libera. Cuando mayor es la distancia a la radiación, menos dosis se libera. Por último, más protección disminuirá también la dosis administrada.

30 El documento US-B-6206930 se refiere a un dispositivo expansor de tejido implantable absorbible que se puede usar en cirugías como una carga de espacio que disminuye gradualmente. El expansor de tejido implantable absorbible tiene una cubierta semipermeable o impermeable a fluidos que tienen un armazón biocompatible bioabsorbible que define una cámara. La cubierta se puede inflar tras la infusión de un fluido en la cámara y se puede desinflar tras la extracción del fluido de la cámara. El expansor de tejidos también permite el inflado y desinflado controlado de la cubierta después de implantar el dispositivo en un tejido.

40 El documento WO-A-9959501 divulga un dispositivo bioimplantable para ajustar la posición y/o la protección de tejidos seleccionados de un cuerpo humano durante la radioterapia. El dispositivo incluye una estructura hueca inflable de forma selectiva formada por un material biocompatible, un puerto de inflado en comunicación con la estructura hueca eficaz para comunicar un material de inflado con el interior de la estructura hueca y al menos un elemento de fijación del tejido dispuesto en la estructura hueca. En otra realización, el dispositivo es una estructura de múltiples capas que se puede implantar para bloquear la radiación y/o desplazar los tejidos de la trayectoria de la radiación.

45 El documento CA-C-2188464 divulga un preparado de colágeno para la liberación controlada de sustancias activas, que se caracteriza porque tiene mezclas de colágenos insolubles en ácido con diferentes distribuciones del peso molecular.

50 El documento DE-A-4414755 divulga un preparado de colágeno para la liberación controlada de sustancias activas, que se caracteriza porque tiene mezclas de colágenos insolubles en ácido con diferentes distribuciones del peso molecular.

Sumario de ciertas realizaciones de la invención

55 Sería deseable proporcionar un protocolo para disminuir la dosis de radiación en el recto durante la radioterapia para el cáncer de próstata. También es deseable disminuir la radiación, los efectos secundarios inducidos por el tratamiento sobre órganos sensibles resultantes de otras terapias y aplicaciones dirigidas a un órgano diana. Ciertas realizaciones de la presente invención abordan estos aspectos.

60 Las realizaciones divulgadas son un material de carga biocompatible y biodegradable para inyección.

La invención proporciona un método que comprende un material de carga biocompatible y biodegradable para inyección según la reivindicación 1.

65 Ciertas realizaciones están dirigidas a kits según se reivindican en la reivindicación 19 que tienen una carga, instrucciones para colocar la carga entre tejidos junto con un tratamiento, por ejemplo radiación o criogenia y un

dispositivo de liberación opcional.

Ciertas realizaciones están pueden tener un material de carga que comprende una molécula de matriz extracelular. Ciertas realizaciones están pueden tener un material de carga que es biodegradable in vivo en menos de
 5 aproximadamente 90 días. Ciertas realizaciones pueden tener al menos un agente terapéutico. Ciertas realizaciones pueden tener un agente tampón. Ciertas realizaciones pueden tener un volumen total o un volumen de la carga en el intervalo de 1,0 a aproximadamente 50 centímetros cúbicos, antes o después de introducir el dispositivo o la carga en el paciente. El material de carga puede comprender un polímero sintético.

10 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 representa la próstata, el recto y el espacio de Denovillier entre la próstata y el recto de un varón.

15 La figura1 representa la inserción de una aguja en el espacio entre la próstata y el recto para inyectar colágeno.

La figura 3 representa el colágeno inyectado dentro del espacio de Denovillier entre la próstata y el recto.

La figura 4 representa una imagen de tomografía computerizada (TAC) de la pelvis de un paciente que muestra una carga de colágeno entre la próstata y el recto de los pacientes-

20 **Descripción detallada**

Las realizaciones divulgadas de la invención comprenden introducir una carga entre el tejido diana de la radiación y otros tejidos. La carga aumenta la distancia entre el tejido diana y otros tejidos de modo que los otros tejidos reciben
 25 menos radiación. De acuerdo con la invención la carga es un material degradable que se instala una vez antes del curso de tratamiento con radiación y no requiere más manipulación, recolocación o retirada. Algunas cargas mantienen sus propiedades naturales durante y después de la exposición a la radiación y permanecen en el mismo lugar hasta que ha concluido el curso del tratamiento. Algunas de las realizaciones expuestas en el presente documento abordan varias ventajas que se describen en el contexto de la evolución de los procedimientos para el
 30 tratamiento de la próstata.

La era moderna ha sido testigo de la evolución de la prostatectomía radical, radioterapia con haz externo y braquiterapia con implante permanente, hasta el punto de que los resultados son casi equivalentes. Aunque algunos autores pueden debatir que su técnica ha alcanzado mejores resultados, por lo general los resultados han estado
 35 demasiado cerca de reivindicar que una modalidad es definitivamente superior a la otra. En este caso, la decisión del tratamiento debe considerar los efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

La radioterapia con haz externo puede producir efectos secundarios inducidos por radiación para el cáncer de próstata. El tratamiento de radiación moderno que usa terapia conformal 3D y más recientemente, la radioterapia
 40 modulada por intensidad (IMRT) ha reducido significativamente los efectos secundarios relacionados con el tratamiento. No obstante, dichos tratamientos siguen requiriendo consideración especial para el recto, que es particularmente sensible a la radiación. Se deben tomar precauciones para garantizar que el recto recibe una dosis que es bien tolerada y disminuye las probabilidades de efectos secundarios relacionados con el tratamiento. Otros han evaluado la eficacia de la inserción diaria de caracteres rectales y la administración diaria de radioprotectores
 45 rectales y han logrado solamente éxito moderado.

Algunos investigadores están intentando disminuir la dosis de la pared rectal anterior y de este modo disminuir el potencial de efectos secundarios indicados por los efectos del recto. Una de estas técnicas es insertar un catéter de Foley inflable en el recto todos los días durante los tratamientos de radiación. La premisa es que cuanto más se
 50 desplaza el recto alejándose de la próstata más pequeña es la porción del recto que se empuja hacia la próstata. Por tanto, una cantidad más pequeña de recto recibe radiación y en consecuencia los efectos secundarios de la radiación deberían disminuir.

No obstante, ciertas realizaciones expuestas en el presente documento tienen ventajas que pueden incluir la
 55 reducción de los efectos secundarios de la radiación, rentabilidad mejorada, la necesidad de realizar solo uno o unos pocos procedimientos para alcanzar una reducción de la radiación, no se necesita retirar el tratamiento después de la administración y la facilidad de uso, por ejemplo por un paciente, un enfermero o un técnico.

El ejemplo 2 incluye un estudio que muestra que la inyección de colágeno humano en el espacio de Denovillier
 60 puede cambiar la dosis de radiación que recibe el recto cuando se expone la próstata a radiación. El "espacio de Denovillier" es una región localizada entre el recto y la próstata. El colágeno fue bien tolerado y aguantó los tratamientos de radiación, El colágeno se degradó en menos de aproximadamente sesenta días y no requirió procedimientos después de su introducción inicial en los pacientes. El estudio fue un ensayo con 10 varones que recibieron inyección de colágeno humano en el espacio de Denovillier para desplazar el recto y alejarlo de la
 65 próstata antes de proceder con su radioterapia. Las inyecciones fueron bien toleradas y podían realizarse fácilmente de forma ambulatoria. La dosis de radiación en el recto disminuyó en más de aproximadamente un 50 % cuando se

inyectaron en el espacio de Denovillier 20 cc de colágeno humano. Además, los varones que recibieron inyecciones de colágeno humano parecía que tenían efectos secundarios rectales mínimos asociados con la radioterapia y no presentaron cambios apreciables relacionados con el colágeno.

5 Este procedimiento se toleró bien por los pacientes. De hecho, otros han comunicado que se ha usado colágeno humano en varias zonas del cuerpo y que se tolera bien. Por ejemplo, se ha inyectado en el perineo con la esperanza de mejorar la incontinencia urinaria. Y el colágeno humano ha recibido la autorización de la *United States Food and Drug Administration* para uso en procedimientos de braquiterapia como un espaciador. Además, se sabe que se puede inyectar solución salina normal en el espacio potencial entre el recto y la próstata antes de proceder con la crioterapia para minimizar el efecto de congelación en el recto, por lo que se sabe que el desplazamiento de los tejidos alrededor del espacio de Denovillier es bien tolerado.

15 El éxito del uso del colágeno como carga muestra que también se pueden usar otros materiales. Otros materiales pueden incluir materiales naturales o sintéticos, por ejemplo proteínas, moléculas de la matriz extracelular, fibrina, proteínas, ácido hialurónico, albúmina, agentes de aumento de volumen y materiales a base de polietilenglicol. Un material sintético es un material que no se encuentra en la naturaleza.

20 Se divulgan realizaciones que proporcionan un método para desplazar un tejido con objeto de proteger un tejido contra los efectos de un tratamiento que implica radiación o crioterapia. El método comprende las etapas de inyectar una carga en un espacio entre tejidos y puede además incluir irradiar uno de los tejidos de modo que el otro tejido reciba menos radiación de lo que lo haría en ausencia de la carga.

25 De acuerdo con la invención se proporciona una cantidad eficaz de un material de carga biocompatible, biodegradable para inyectar en un espacio entre un primer tejido (por ejemplo, la próstata) de un cuerpo y un segundo tejido (por ejemplo, el recto), que puede ser un órgano críticamente sensible; y tratar el primer tejido mediante radiación de modo que la carga dentro del espacio reduce el paso de la radiación al segundo tejido. Tejido es un término amplio que abarca una porción de un cuerpo: por ejemplo, un grupo de células, un grupo de células y materia intersticial, un órgano, una porción de un órgano o una porción anatómica de un cuerpo, por ejemplo el recto, los ovarios, la próstata, nervios, cartílago, hueso, cerebro o una porción de estos.

30 También se proporcionan realizaciones para desplazar un tejido corporal sensible con respecto a otro tejido corporal que es la diana de un protocolo de tratamiento, con el fin de reducir con eficacia los efectos secundarios sobre/en el tejido sensible inducidos por o resultantes de un tratamiento dirigido al tejido diana. La carga se inyecta en un espacio entre el tejido corporal sensible (por ejemplo, el recto) y el tejido corporal diana (por ejemplo, la próstata); y realizar un protocolo de tratamiento en el tejido corporal diana de modo que el tejido corporal sensible se vea menos afectado por el tratamiento como resultado de la presencia de la carga.

35 Ejemplos de realizaciones del tratamiento incluyen el uso con aplicaciones tales como radioterapia con haz externo (por ejemplo, radioterapia conformal 3D o de intensidad modulada), braquiterapia de próstata intersticial (por ejemplo, usando implantes temporales o permanentes o usando tasas de dosis altas en remoto tras la carga) y criocirugía. Otra realización es el uso de estas técnicas para tratamientos de radiación con braquiterapia para cáncer de próstata o cánceres ginecológicos. La braquiterapia incluye la sustitución de un isótopo radiactivo dentro o cerca del tumor, el órgano diana u otro tejido. Por ejemplo, una técnica de braquiterapia es la colocación de implantes permanentes radiactivos de I-125 en la próstata para el tratamiento del cáncer de próstata. Las aplicaciones en ginecología incluyen realizaciones que implican desplazar un tejido de otro que se va a someter a radiación.

40 Una carga es una sustancia que ocupa un volumen tras su introducción en un cuerpo. Ejemplos de cargas incluyen, entre otros, polímeros, geles, soles, hidrogeles, esponjas, agentes espesantes. Materiales de carga incluyen polisacáridos, alginato, colágeno, gelatina, fibrina, fibrinógeno, albúmina, suero, suero autólogo, suturas y polímeros naturales y sintéticos. Los polímeros sintéticos incluyen poliláctida, poliglicólido, policaprolactonas, poli(alfa-hidroxiácido), poli(aminoácido) y poli(anhídrido). Las cargas pueden estar reticuladas o no reticuladas. Los polímeros incluyen polietilenglicol y derivados del mismo, incluidos polietilenglicoles reticulados. Otros tipos de polímeros incluyen polímeros termorreversibles y tixotrópicos. Otros ejemplos de una carga incluyen material de sutura auto-absorbible que se mantienen en una suspensión (tales como las suturas de prolono).

45 Las cargas pueden incluir materiales que se forman in situ en el cuerpo, por ejemplo combinando un primer precursor y un segundo precursor para formar un material, por ejemplo un gel o hidrogel. Ejemplos incluyen unión covalente de electrófilos y nucleófilos (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.874.500) y la gelificación de polisacáridos (por ejemplo, adición de calcio a alginato). Las cargas pueden incluir materiales derivados de cuerpo que las recibe, por ejemplo suero autólogo. Se puede usar sangre de un donante para obtener algunos materiales, por ejemplo albúmina. También se contemplan las combinaciones de materiales.

50 Cargas y materiales para cargas adecuados pueden incluir, por ejemplo, los descritos en las patentes de EE.UU. nº 6.509.031, nº 6.413.742, nº 6.388.047, nº 6.280.772, nº 6.271.278, nº 6.268.405, nº 6.129.761, nº 6.031.148, nº 6.110.484, nº 5.932.539, nº 5.874.500, nº 5.863.984, nº 5.865.367, nº 5.759.583, nº 5.618.563, nº 5.599.552, nº 4.970.298, nº 4.703.108 y nº 4.193.813.

- Las cargas son biodegradables, bien por hidrólisis, proteólisis, acción de las células en el cuerpo o una combinación de estos. La biodegradación se puede medir mediante palpación u otras observaciones para detectar el cambio en el volumen de una carga después de su introducción en un paciente. La carga usada en la presente invención son
- 5 materiales biocompatibles, especialmente colágeno y ácido hialurónico. Una longitud adecuada para que se produzca la biodegradación es entre un día, semanas y doce meses tras la introducción de la carga en el cuerpo. Como alternativa, las cargas pueden permanecer en su lugar durante otros periodos, incluyendo desde una semana a tres meses y de dos a ocho semanas. Asimismo, la carga se puede biodegradar en menos de aproximadamente
- 10 dos meses tras la implantación, ya que es preferible para el caso de desplazar el tejido rectal de la glándula prostática. El tiempo de biodegradabilidad para un uso específico se puede determinar mediante el tiempo necesario para completar un ciclo de radiación, que puede variar para diferentes aplicaciones radiológicas y diferentes requisitos para administrar el ciclo complejo de terapia radiológica.
- Las cargas pueden incluir agentes osmóticos. Por ejemplo, en la carga se pueden usar agentes que aumentan la presión osmótica en la carga. Una ventaja de un agente osmótico es que hará que la carga aumente su volumen después de su introducción en el cuerpo, Por ejemplo, se pueden añadir a o mezclar con la carga albúmina, suero humano, plasma humano, sales o esteroides.
- 15 Las cargas pueden contener fármacos o usarse para liberar fármacos. Por ejemplo, se puede introducir en la carga un esteroide. Los fármacos pueden incluir, por ejemplo, esteroides, agentes antiinflamatorios, agentes que inhiben la degradación de la carga (por ejemplo, inhibidores de la proteasa), agentes que potencian la degradación de las cargas, antibióticos, hemostáticos y antimicóticos.
- 20 Las cargas también se pueden introducir de forma reversible. Por ejemplo, se puede introducir un polímero termorreversible como material de tipo líquido y se deja formar un gel in situ. O se puede introducir un polímero que no sea degradable o poco degradable hasta que se calienta, lo que produce su degradación o licuefacción.
- 25 Una carga puede tener un primer estado físico antes de su introducción en el cuerpo y un segundo estado físico después de su introducción en el cuerpo. Un cambio en el estado físico puede incluir, por ejemplo, un cambio de volumen, viscosidad, contenido en agua, aumento de tamaño o reticulación. Otra realización es una carga que existe como, al menos, dos precursores antes de la introducción en el cuerpo y existe como un material reticulado formado por la mezcla de los dos precursores después de la introducción en el cuerpo.
- 30 Por ejemplo, se pueden introducir en el cuerpo soluciones que contienen colágeno o precursores de tipo colágeno. Como la solución se calienta hasta la temperatura del cuerpo, a medida que el pH de la solución se ajusta al pH del cuerpo, las fibrillas colaboran y forman un gel de fibrina de acuerdo con el buen procesamiento de la formación de colágeno. La solución es de baja viscosidad durante el almacenamiento, por ejemplo, como parte de un kit, pero tiene una estructura física más fuerte después de su autoensamblaje in situ en el paciente.
- 35 Y por ejemplo, se pueden introducir en el paciente soluciones de polisacáridos. Algunos polisacáridos aumentan de viscosidad cuando se exponen a ciertas sales o en respuesta a un cambio de pH. Se conocen productos y procedimientos que implican, por ejemplo, soluciones de ácido hialurónico o precursores del gel tras la introducción en un paciente.
- 40 Una solución que contiene una carga gelifica en respuesta a un cambio de pH y se puede producir a un primer pH en solución, pero se tampona de modo que su pH cambia cuando se introduce en un paciente. La carga pueden ser relativamente débil en comparación con las soluciones salinas fisiológicas tamponadas o se pueden concentrar. En cualquier caso, el tampón se difundiría en última instancia, de modo que se cambiaría el pH de la carga.
- 45 De un modo similar, una solución que tiene una carga que cambia de viscosidad, se reticula o gelifica en respuesta a un cambio de temperatura se puede introducir a una primera temperatura y se deja pasar a la temperatura del cuerpo in situ en un paciente de modo que se produciría un cambio en las propiedades.
- 50 Las cargas pueden estar mezcladas con sales, tampones u otros agentes farmacéuticamente aceptables por ejemplo vehículos. Ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin. Ejemplos de tampones incluyen fosfatos, carbonatos y Tris. Ejemplos de osmolaridad del tampón son intervalos de 10 a 3.000, de 50 a 600, de 150 a 500 y de 300-350. Un agente tampón puede ser tanto un tampón como un agente de osmolaridad. Las cargas también se pueden mezclar con agentes que ayudan a su visualización mediante dispositivos médicos, por ejemplo mediante RM o ecografías. Las cargas
- 55 también se pueden mezclar con agentes que bloquean la radiación.
- 60 Si la carga contiene colágeno, el colágeno puede ser colágeno natural o sintético y de origen humano o de origen no humanos, tal como colágeno bovino (por ejemplo, colágeno bovino de tipo I), por ejemplo. El colágeno se puede preparar como una suspensión con un vehículo o transportador farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, agua) que tiene un pH en el intervalo fisiológico. El colágeno puede ser colágeno derivado de una fuente natural y puede incluir colágeno aislado de tejido y colágeno derivado de forma recombinante, por ejemplo colágeno producido
- 65

mediante bacterias modificadas por ingeniería genética. El colágeno también puede ser un colágeno que no se encuentra en la naturaleza, por ejemplo materiales diseñados de forma inteligente para imitar al colágeno o a algunas de las características estructurales o funcionales del colágeno.

5 Otros ejemplos de cargas son ácido hialurónico, celulosa, alginato y gelatina, que están disponibles de fuentes comerciales, por ejemplo Sigma-Aldrich, Inc. y ICN Biomedicals, Inc. El ácido hialurónico es un material aceptado por la comunidad médica como material que se puede implantar en un paciente, otras fuentes comerciales son Genzyme Advanced Biomaterials (por ejemplo, HyluMed®), LifeCore Biomedical y FMC BioPolymer. Otro ejemplo de carga es la celulosa, por ejemplo Avicel®, un producto de celulosa tixotrópica de FMC BioPolymer. Otro ejemplo
10 de carga son los hidrogeles poliméricos sintéticos, por ejemplo fabricados por Angiotech Pharmaceuticals, por ejemplo Coseal®. Otras cargas se describen en, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 6.224.893 y otras referencias que se indican en el presente documento.

15 En uso, un dispositivo para liberar una carga en un cuerpo se puede cargar con una carga y la carga se introduce en el cuerpo, preferentemente de modo que la distancia entre un primer y un segundo tejido en el cuerpo aumente. Una etapa adicional puede incluir administrar una dosis de radiación a un tejido, preferentemente de modo que el segundo tejido reciba menos radiación de lo que habría recibido si la distancia entre el primero y el segundo tejido no se hubiera aumentado. Una etapa adicional también puede ser la administración de tratamiento criogénico al primero o al segundo tejido o a un tejido circundante. La radiación puede dirigirse alternativamente, a un tercer tejido
20 de modo que el primer tejido o el segundo tejido reciban una cantidad menor de radiación como resultado de su separación de otro(s) tejido(s). El primer tejido y el segundo tejido pueden estar adyacentes en el cuerpo o pueden estar separados entre sí por otros tejidos. En muchos casos, dicha separación no reduce los efectos beneficiosos de conseguir separación entre el primero y el segundo tejido.

25 Los volúmenes de las cargas para separar tejidos dependen de la configuración de los tejidos a tratar y los tejidos que se han de separar entre sí. En muchos casos, es adecuado un volumen de aproximadamente 20 centímetros cúbicos (cc o ml). En otras realizaciones, puede ser necesario solo 1 cc. Otros volúmenes están en el intervalo de 5-1000 cc y todos los intervalos entremedias, por ejemplo 5-400 cc, 10-30 cc, 15-25, cc, 10-150 cc, 20-200 cc, 15-500 cc, 50-1000 cc y 30-200 cc. En algunas realizaciones, las cargas se administran en dos dosis a tiempos diferentes
30 de modo que se permita que los tejidos se estiren y acomoden la carga y de este modo reciban volúmenes más grandes de carga de lo que de otro modo sería fácilmente posible.

Un ejemplo de un dispositivo de administración es una jeringa. La carga se introduce en la jeringa y se inyecta a través de una aguja en un cuerpo.

35 Otra realización es un kit para introducir una carga en un cuerpo. El kit puede incluir una carga y un dispositivo para liberar la carga en el cuerpo. La carga puede ser capaz de sufrir un cambio en el estado tras su introducción en el cuerpo, por ejemplo una solución de colágeno forma un gel de colágeno después de introducir en el cuerpo y una esponja deshidratada absorbe el agua para incrementar su volumen tras la exposición a condiciones fisiológicas. Las realizaciones incluyen instrucciones de uso. Las realizaciones incluyen anestésicos mezclados con la carga o separados de la misma. Las realizaciones incluyen kits en los que el dispositivo de liberación es una jeringa y otras realizaciones incluyen una aguja para la jeringa y pueden incluir una aguja para administrar la carga y/o el anestésico.
40

45 Las instrucciones pueden estar incluidas con un kit. Las instrucciones pueden incluir textos que dirijan a un usuario el uso de un kit. Las instrucciones pueden estar incluidas parcial o completamente con el kit, incluidas como un inserto, en una etiqueta, en un envase, en un manual, en un folleto de seminario, en una exhibición, en un curso de información por internet o en un sitio web de internet o intranet. Por ejemplo, una etiqueta en un kit puede hacer referencia a una dirección de internet con instrucciones. Las instrucciones pueden incluir explicaciones de realizaciones establecidas en el presente documento. Las instrucciones pueden incluir histogramas de dosis y explicaciones de volúmenes de cargas adecuadas para uso.
50

Anestésicos preferidos son anestésicos locales, en particular lidocaína al 1 % para usar en la aplicación de una carga en un cuerpo para desplazar el recto de la glándula prostática. La lidocaína se pueden utiliza para realizar un bloqueo neural. Una aguja preferida para aplicación anestésica es una aguja corta de calibre 22 y una aguja espinal de calibre 22, 7 cm. Una aguja preferida para liberar una carga mediante inyección con jeringa es una aguja espinal de calibre 8 que tiene 3,5 cm de longitud. Los kits pueden incluir anestésicos.
55

Ejemplo 1: protocolo de muestra

60 Este ejemplo describe un protocolo para reducir la exposición a radiación de un tejido incrementando la distancia entre el tejido y un tejido cercano que es la diana del tratamiento radiactivo. Este ejemplo se realiza en términos de usar un espacio entre el recto y la próstata, pero mediante este protocolo se pueden separar dos tejidos cualquiera, o porciones de los mismos, e introducir la carga entre los tejidos en lugar de en el espacio de Denovillier. Como
65 carga se usa colágeno humano, pero se puede sustituir por otras cargas.

Protocolo:

a) Inyectar colágeno humano en el espacio (espacio de Denovillier) entre la próstata y el recto.

5 b) Administrar un volumen eficaz de colágeno humano en el espacio de Denovillier disminuyendo la dosis de radiación en el recto durante la radioterapia de la próstata y cambiar el histograma del volumen de la dosis en el recto.

10 c) Evaluar la eficacia del colágeno humano en la disminución de la dosis de radiación en el recto durante la radioterapia para la próstata.

d) Evaluar los efectos secundarios agudos de la radiación durante la terapia en comparación con los controles históricos.

15 Elegibilidad del paciente:

a) Varones con cáncer de próstata confirmada por biopsia.

20 b) Edad: > 18 años.

c) Radioterapia conformal programada para curación o paliación, es decir control local debido a metástasis conocidas.

25 d) Adecuados para una ecografía transrectal para la determinación del espacio entre el recto y la próstata.

e) Adecuados para recibir un anestésico local antes de recibir la inyección de colágeno humano.

f) Inyección subcutánea tolerada de colágeno humano para descartar hipersensibilidad a los productos de colágeno.

30 d) Haber firmado un formulario de consentimiento específico del estudio.

Contraindicaciones del paciente:

35 a) Alérgico a la inyección de colágeno humano.

b) Pacientes que no toleran la inyección de colágeno humano por algún motivo.

Tratamiento del protocolo - métodos y materiales

40 A. Antes de proceder con la inyección de colágeno, se realizará una TC diagnóstica de la pelvis o se planificará una TC de la pelvis con el paciente en posición supina para el tratamiento. Antes de obtener la planificación de la TC se insertará un catéter de Foley en la vejiga urinaria y se vaciará. Se instilarán en la vejiga urinaria cincuenta cc de Conray diluido al 50 % para la visualización. Después se retirará el catéter de Foley. En la uretra peneana se inyectarán cinco cc de Conray diluido al 50 % y se retendrán con una pinza peneana delimitando. Se insertará un tubo rectal en la bóveda rectal. Se inyectarán treinta y cinco cc de contraste diluido en la bóveda rectal para delimitación. Se obtendrá la TC de la pelvis.

50 Se realizará el contorno de la superficie externa de la próstata, la vejiga urinaria y el recto (por ejemplo, delimitación computerizada de los órganos). El contorno rectal se extenderá desde el borde anal hasta la unión rectosigmoidea o la parte superior de las vesículas seminales, lo que sea mayor, siempre que haya un espacio parenquimatoso pélvico adecuado de modo que se libere la dosis de radiación mínima en la parte superior del recto.

55 Se generará un complejo plan de tratamiento con isodosis 3D con un histograma de volumen de dosis rectal 3D (DVH) usando una técnica conformal de seis campos. Se determinarán mediciones antes de la inyección y después de la inyección entre la pared anterior rectal y el borde posterior de la próstata.

60 B. Procedimiento para colocar la carga. Se colocará al paciente en posición de dorsolitotomía con ambas piernas en estribo. La sonda transecográfica rectal se colocará dentro de la bóveda rectal. Se utilizará una jeringa de calibre 20 administrando un anestésico local. Preferentemente se realizará un bloqueo neural de la rama inferior del nervio pudendo usando una aguja espinal de calibre 22, 7 cm, administrando 5 cc de lidocaína al 1 % en la región paravesicular izquierda y derecha localizada justo lateralmente a las vesículas seminales. En el perineo se insertará una segunda jeringa con una aguja espinal de calibre 16 y se rotará aumentando el espacio potencial entre el recto y la próstata. La misma jeringa inyectará solución salina normal en el espacio entre el recto y la próstata aumentando más la capacidad de este espacio potencial.

65 Una vez que se ha inyectado la solución salina normal, se utilizará una tercera jeringa con una aguja espinal de

calibre 16 inyectando una capa de 5-10 mm de colágeno humano a lo largo de la pared posterior de la próstata entre la próstata y el recto. Una vez que se ha inyectado el colágeno en el espacio entre el recto y la próstata, se obtendrán imágenes de ultrasonidos determinando la ecogenicidad del colágeno, así como correlacionando el volumen medido con ultrasonidos con el volumen obtenido por TC. Todas las jeringas usadas se desecharán de un modo seguro.

C. Se realizará una segunda TC planificada de la pelvis con simulación tras la colocación de la inyección de colágeno usando la misma técnica. Con un DVH rectal se generará un plan de tratamiento con isodosis generado por ordenador en 3D. Se indicarán las diferencias entre los DVH rectales.

D. El paciente procederá con la radioterapia conformal hasta una dosis de aproximadamente 7560 Gy en 42 fracciones de tratamiento diarias.

E. Durante el curso del tratamiento se monitorizará al paciente los cambios en la frecuencia intestinal, los síntomas de proctitis y la cantidad de medicamentos usados en caso necesario.

F. Se realizará una tercera TC planificada con simulación con los primeros cinco pacientes después de haber recibido 15-20 tratamientos de radiación diarios. Si no ha habido una reducción significativa del volumen de colágeno ni cambios significativos en la dosis rectal por DVH, se suspenderá la tercera planificación de TC.

G. Se realizará una cuarta planificación de TC con simulación el último día de tratamiento. De nuevo, se generará un plan complejo 3D computerizado determinando el DVH rectal. Las mediciones se compararán con los DVH anteriores. Si no ha habido una reducción significativa del volumen de colágeno ni cambios significativos en la dosis rectal por DVH, se suspenderá la cuarta planificación de TC tras 20 pacientes.

H. Se realizará una quinta planificación de TC con simulación y simulación con fines dosimétricos aproximadamente 4-6 meses después de finalizar la radioterapia o 6-8 meses después de la inyección de colágeno en el espacio entre el recto y la próstata. Este escáner se realizará para los primeros cinco pacientes y después se suspenderá.

Evaluación del tratamiento:

Los resultados proporcionarán la información siguiente:

- Tolerancia a la inyección de colágeno humano en el espacio entre la próstata y el recto.
- Extensión del desplazamiento anterior de la próstata desde la inyección del colágeno humano.
- Cantidad de dosis de radiación liberada en la pared anterior del recto.
- Cantidad de reducción de la dosis en el recto por histograma de volumen de la dosis (DVH).
- Cambios clínicos en los hábitos intestinales e intervención terapéutica durante el curso de las radioterapias, si hay alguna.

Factores descriptivos:

- Relación entre los cc de de colágeno humano y el desplazamiento hacia delante de la próstata.
- Descripción de la distribución homogénea de colágeno humano entre el recto y la próstata según determine la ecografía y la TC.
- Relación entre los cc de de colágeno humano y el cambio del histograma de la volumen de la dosis rectal.

Evaluación de enfermería y seguimiento del tratamiento:

Una evaluación semanal de los pacientes incluirá una revisión de la tolerancia del tratamiento, cambios en los hábitos intestinales e intervenciones terapéuticas. Normalmente, las intervenciones médicas pueden incluir, entre otras, pomadas/cremas antihemorroides, medicamentos antidiarreicos, medicamentos antiespasmódicos, inhibidores alfa-1 y analgésicos con o sin narcóticos.

Se realizará una revisión del paciente a las 2 semanas, 1 mes, 3 meses y 6 meses tras la finalización de la radioterapia. Después, se realizará seguimiento al paciente de un modo rutinario que se recomienda para todos los pacientes de cáncer después de recibir radioterapia.

	Número de BM al día	Consistencia normal = N; blanda = B ; dura = D; suelta = 1	Molestias anales	Medicación antidiarreica	Medicación antihemorroides	Incontinencia urinaria (U) o fecal (F)
Consulta						
Día 1 de XRT						
Sem. 1						
Sem. 2						
Sem. 3						
Sem. 4						
Sem. 5						
Sem. 6						
Sem. 7						
Sem. 8						
2 semanas						
1 mes						
3 meses						
6 meses						
1 año						
1,5 años						
2 años						
2,5 años						
3 años						

Colágeno humano:

5 El colágeno humano está disponible comercialmente de varios fabricantes. El colágeno humano está aprobado por la FDA para su inyección en pacientes y en concreto, en la pelvis y el perineo de seres humanos. La FDA también ha aprobado el uso de colágeno humano durante la braquiterapia de radiación. La braquiterapia liberará una dosis que se cree que no se puede medir en la superficie del isótopo radiactivo pero que puede variar de 300 a 600 Gy o más. La dosis de radiación tradicional liberada en la próstata varía de 70-76 Gy. No obstante, la moderna tecnología con radiación conformal 3D o radioterapia de intensidad modulada (IMRT) ha permitido aumentar las dosis hasta 100 Gy. Estas dosis están muy por debajo de las dosis de 145 Gy usadas para la braquiterapia o la dosis de superficie de un isótopo radiactivo.

15 Normalmente, el colágeno humano se suministra comercialmente en jeringas precargadas que contienen 5 o 10 cc de colágeno. La unidad es estéril y está sellada. El envase se almacenará y se inspeccionarán los daños antes de abrir. En caso de sospecha de daños en el producto, no se usará. El colágeno humano únicamente se extraerá de su envase antes del procedimiento de inyección como se ha indicado anteriormente.

20 Protocolo. Se utilizará una jeringa con anestésico administrando un anestésico local. Se insertará una segunda aguja en el perineo entre el espacio potencial entre el recto y la próstata. Esta aguja se rotará abriendo más el espacio entre el recto y la próstata (espacio de Denovillier) y se inyectará solución salina normal aumentando más este espacio potencial. Después, se inyectará el colágeno humano en este espacio usando guía con ultrasonidos.

25 Una vez que se ha inyectado el colágeno humano en el perineo según se desee, las jeringas usadas se desecharán de un modo seguro.

Ejemplo 2: tratamiento de diez varones

30 Este protocolo implicó inyectar un volumen eficaz de colágeno humano en el espacio de Denovillier desplazando el recto de la próstata. Un plan de ordenador convencional usado para la planificación de radioterapia se usó determinando la reducción de la dosis del recto (histograma del volumen de la dosis) correspondiente a la inyección

de colágeno. En consecuencia, se monitorizó a los pacientes durante sus 2 meses de radioterapia evaluando los efectos secundarios inducidos mediante radiación.

Se informó a diez varones con cáncer de próstata en estadios 1 o 2 del procedimiento y se les eligió para participar.

5 Antes de la inyección de colágeno, cada paciente fue sometido a simulación TC obteniendo imágenes para usar para una radioterapia modulada por intensidad (IMRT) computerizada sin colágeno humano. Todos los varones recibieron su inyección de colágeno humano del mismo urólogo como un paciente ambulatorio. Realizando la inyección, se colocó a cada paciente en posición de decúbito lateral izquierdo. Se colocó un transductor de ultrasonidos en el recto de modo que se visualizará toda la próstata. Se usó una aguja espinal de calibre 22, de 17,78 centímetros (7 pulgadas), realizando un bloqueo bilateral del nervio pudendo usando lidocaína al 2 %. Después de obtener un efecto anestésico adecuado se introdujo una aguja espinal de calibre 18, de 13,97 centímetros (5,5 pulgadas), en el espacio entre el recto y la próstata usando guía de ultrasonidos. Una vez colocada la aguja dentro del espacio de Denovillier, se inyectaron 5-10 cc de solución salina normal abriendo el espacio potencial entre el recto y la próstata. Se usó guía de ultrasonidos en tiempo real confirmando que la aguja estaba en posición anterior de la pared rectal y posterior a la próstata y por tanto, dentro del espacio de Denovillier. Este procedimiento se representa en las figura 1-3, con el paciente 100 con el espacio 102 entre el recto 104 y la próstata 106 que recibe la aguja 108 en el espacio 102, estando la aguja 180 en comunicación con la jeringa 110 que contiene carga de colágeno 112. El émbolo de la jeringa se deprime introduciendo la carga de colágeno 112 en el espacio 102.

Una vez confirmado que la solución salina normal estaba dentro del espacio de Denovillier, el protocolo procedió a la inyección de colágeno humano usando la misma aguja espinal de calibre 18, de 13,97 centímetros (5,5 pulgadas). Cada uno de los 10 varones que entraron en el protocolo recibió 20 cc de colágeno humano. Los volúmenes de la próstata varían de 35 a 90 cc.

Tras colocar 20 cc de colágeno humano, la aguja se retiró y después se retiró el transductor de ultrasonidos. Aproximadamente cinco días tras la inyección de colágeno cada varón sufrió una segunda simulación CT obteniendo un segundo plan de tratamiento computerizado de radiación IMRT con la inyección de colágeno. Se proporcionaron cinco días permitiendo readsorción de la solución salina normal y el colágeno humano "formando asentamiento" dentro del espacio de Denovillier.

La figura 4 representa una exploración TC de un varón que recibió una carga de colágeno. El hombre 200 recibió 20 cc de carga de colágeno en el espacio 212 entre el recto 204 y la próstata 206. El espacio 204 está alargado de manera que la exposición a la radiación del recto 204 está reducida.

Los planes primero y segundo de tratamiento computerizado de radiación IMRT se compararon evaluando las propiedades de desplazamiento de colágeno humano y evaluaron la reducción en dosis de radiación al recto. Un tercer plan de tratamiento computerizado de radiación IMRT se obtuvo en el último día de tratamiento confirmando que había habido cambio mínimo a lo largo del tratamiento.

Durante los 2 meses de radicación de haz externo, cada persona se entrevistó de manera semanal. Se evaluaron los asuntos de calidad de vida con respecto a sus hábitos urinarios y de evacuación de vientre.

45 Las exploraciones CT se obtuvieron 6 meses y 12 meses tras la finalización de su radioterapia monitorizando la absorción de colágeno humano.

Resultados: cada varón que se eligió para continuar con el protocolo en curso toleró muy bien la inyección de colágeno. Ninguno comunicó síntomas que sugiriesen una reacción alérgica. Tres hombres comunicaron una sensación similar a una presión rectal ligera que se solucionó 3-4 horas después de la inyección. Un hombre experimentó retención urinaria y requirió la colocación de un catéter de Foley. El catéter se retiró tres días después de la inyección sin dificultad o recurrencia. Se cree que la retención urinaria fue secundaria al bloqueo del nervio pudendo.

55 Todos los varones recibieron tratamiento de próstata a una dosis de 75,6 Gy en 42 fracciones. Sus tratamientos se administraron usando una técnica de 6 campos de IRNT. De forma convencional, un resultado altamente positivo es si el 30 % del recto recibe 45 Gy o menos y el 10-15 % recibe 60 Gy o más.

60 Todos los pacientes tuvieron el 20-25 % del recto recibiendo 45 Gy o menos antes de la inyección de colágeno. Tras la inyección de colágeno, el 7-15 % del recto recibió 45 Gy o menos. Además, < 5 % del recto recibió una dosis de 60 Gy o más.

65 Todos los varones que recibieron inyección de colágeno antes de sus tratamientos de radiación no experimentaron cambios en sus hábitos intestinales. Es interesante el hecho de que un varón fue sometido a una sigmoidoscopia flexible 6 meses después de completar su radioterapia. Su médico, que realizó la sigmoidoscopia comunicó una exploración completamente normal sin pruebas de radioterapias.

Cinco de los 10 varones experimentaron frecuencia urinaria, disminución del flujo urinario y urgencia. Se eligieron cuatro varones para tratarse con bloqueante alfa-1 (Flomax) con éxito.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un material de carga, biocompatible y biodegradable, para inyección y para uso en tratamiento de radiación, por lo que la carga se inyecta en un espacio entre un primer tejido de un cuerpo y un segundo tejido y de modo que el primer tejido se trata mediante radiación de modo que la carga dentro del espacio reduce el paso de radiación al segundo tejido.
- 10 2. El material de carga de la reivindicación 1, en el que el material de carga comprende una molécula de matriz extracelular.
3. El material de carga de la reivindicación 2, en el que la molécula de matriz extracelular es colágeno.
- 15 4. El material de carga de la reivindicación 1 y/o 2, en el que el material de carga consiste esencialmente en colágeno.
5. El material de carga de la reivindicación 1, en el que el material de carga comprende al menos un polisacárido.
6. El material de carga de la reivindicación 5, en el que el al menos un polisacárido es ácido hialurónico.
- 20 7. El material de carga de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el material de carga es biodegradable in vivo en menos de aproximadamente 90 días.
8. El material de carga de las reivindicaciones 1 a 7, que además comprende un inhibidor de la degradación.
- 25 9. El material de carga de la reivindicación 1, en el que el material de carga es un miembro de un grupo que consiste en alginato, gelatina, fibrina, fibrinógeno, albúmina, poliláctida, poliglicólido, policaprolactona poli(alfa-hidroxiácido), polietilenglicol, polímeros tixotrópicos, polímeros termorreversibles y mezclas de los mismos.
- 30 10. El material de carga de la reivindicación 1, en el que la carga comprende una mezcla de un primer precursor y un segundo precursor que forman un hidrogel.
- 35 11. La carga de la reivindicación 10, en la que el primer precursor comprende electrófilos y el segundo precursor comprende nucleófilos, siendo los electrófilos y los nucleófilos químicamente reactivos entre sí para formar enlaces covalentes entre sí y de este modo formar el hidrogel a partir de los precursores.
12. El material de carga de las reivindicaciones 1 a 9, que además comprende un marcador radiopaco.
13. El material de carga de las reivindicaciones 1 a 9, que además comprende un agente terapéutico.
- 40 14. El material de carga de la reivindicación 13, en el que al menos un agente terapéutico es un miembro del grupo que consiste en un fármaco antiinflamatorio, un antibiótico, un antimicótico, un hemostático, un esteroide y un analgésico.
- 45 15. El material de carga de las reivindicaciones 1 a 14, que además comprende un agente osmótico que hace que el agua se asocie con el material de carga mediante ósmosis.
16. El material de carga de las reivindicaciones 1 a 15, que además comprende un agente tampón.
- 50 17. El material de carga de la reivindicación 1, en el que el material de carga comprende un polímero sintético.
18. El material de carga de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el material de carga tiene un volumen en el intervalo de 10 a 200 centímetros cúbicos.
- 55 19. Un kit, que comprende una carga inyectable, una aguja para inyección, e instrucciones para colocar la carga inyectable de la reivindicación 1 entre una primera localización tisular y una segunda localización tisular para aumentar una distancia entre la primera localización tisular y la segunda localización tisular de modo que la distancia aumentada cambiaría una cantidad de radiación recibida en al menos la primera localización tisular o la segunda localización tisular cuando al menos primera localización tisular o la segunda localización tisular recibe una dosis de radiación.
- 60 20. El kit de la reivindicación 19, en el que las instrucciones estipulan la introducción de la carga en el espacio de Denovillier.
- 65 21. El kit de la reivindicación 19 o 20, en el que las instrucciones describen una primera localización tisular localizada en un tejido que es un miembro del grupo que consiste en un ovario, un nervio, un cartílago, un hueso y un cerebro.

22. El kit de la reivindicación 19 a 21, en el que las instrucciones describen la primera localización tisular como asociada con el recto y la segunda localización tisular como asociada con la glándula prostática.
- 5 23. El kit de las reivindicaciones 19 a 22, en el que la carga comprende un miembro de un grupo que consiste en alginato, gelatina, fibrina, fibrinógeno, albúmina, poliláctida, poliglicólido, policaprolactona poli(alfa-hidroxiácido), polietilenglicol, polímeros tixotrópicos, polímeros termorreversibles y mezclas de los mismos.
24. El kit de las reivindicaciones 19 a 23, en el que la carga comprende al menos un agente terapéutico.
- 10 25. El kit de las reivindicaciones 19 a 24, en el que la carga es biodegradable in vivo en menos de aproximadamente 90 días.
26. El kit de la reivindicación 19, en el que la carga comprende un material biocompatible, biodegradable.
- 15 27. El kit de la reivindicación 19, en el que el material biocompatible, biodegradable comprende una molécula de matriz extracelular.
28. El kit de las reivindicaciones 19 a 27, en el que la carga además comprende un polisacárido.
- 20 29. El kit de la reivindicación 19, que además comprende un dispositivo para liberar la carga.
30. El kit de las reivindicaciones 19 a 29, en el que la carga comprende un polímero sintético.
- 25 31. El kit de las reivindicaciones 19 a 30, en el que la carga tiene un volumen en el intervalo de 5 a 400 centímetros cúbicos después de introducirse en un paciente.
32. El kit de la reivindicación 19, en el que la carga comprende una mezcla de un primer precursor y un segundo precursor que forman un hidrogel.
- 30 33. El kit de la reivindicación 32, en la que el primer precursor comprende electrófilos y el segundo precursor comprende nucleófilos, con los electrófilos y los nucleófilos siendo químicamente reactivos entre sí para formar enlaces covalentes entre sí y de este modo formar el hidrogel a partir de los precursores.

Fig. 1

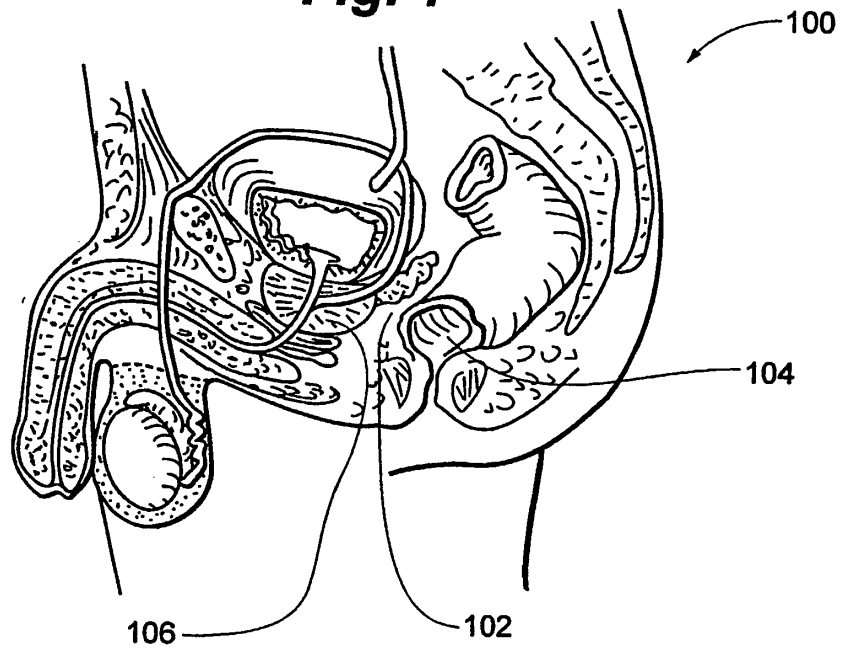


Fig. 2

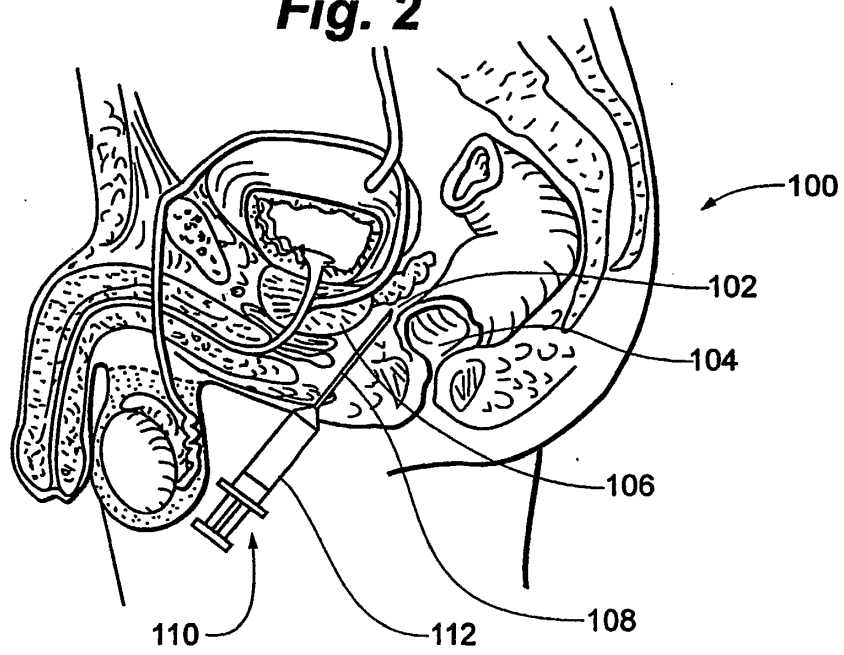


Fig. 3

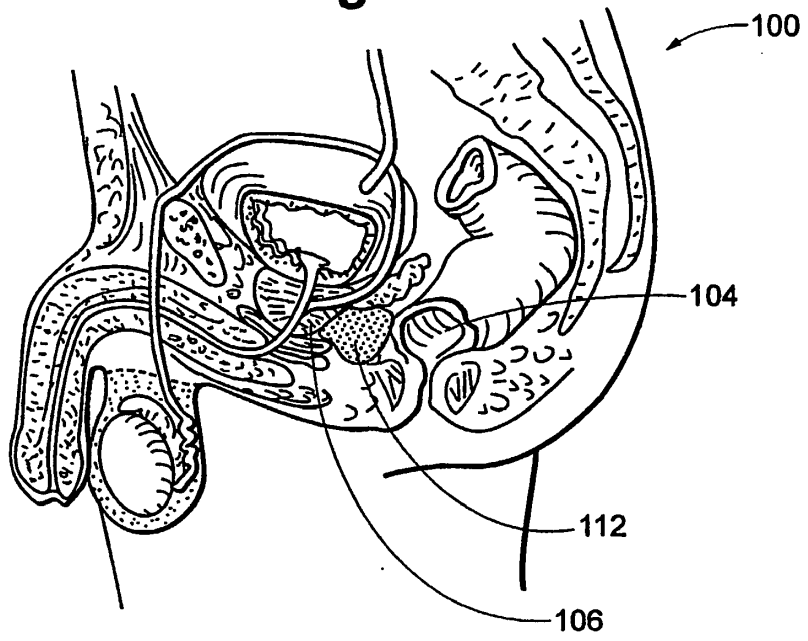


Fig. 4

