

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 177**

51 Int. Cl.:

**A61N 5/10** (2006.01)

**A61N 5/00** (2006.01)

**G21G 1/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2000 E 00920124 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 1183070**

54 Título: **Dispositivo helicoidal de braquiterapia**

30 Prioridad:

**21.05.1999 US 316769**

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

**28.02.2014**

73 Titular/es:

**RADIOMED CORPORATION (100.0%)  
1 INDUSTRIAL WAY  
TYNGSBOROUGH, MA 01879, US**

72 Inventor/es:

**SIOHANSI, PIRAN y  
BRICAULT, RAYMOND, J.**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

**ES 2 445 177 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo helicoidal de braquiterapia

5 **Campo técnico**

La invención está dirigida a dispositivos de braquiterapia implantables.

10 **Antecedentes de la invención**

10 Se conoce cómo tratar el tejido proliferativo, como tumores, lesiones y estenosis de pasos biológicos, con radiación con el fin de inhibir o evitar la proliferación celular evitando la replicación y migración de células e induciendo la muerte celular programada. El tratamiento tradicional con radiación de haz externo de altas dosis, y el tratamiento con radiación a corta distancia con tasa de dosis baja prolongada (braquiterapia), son terapias bien establecidas para el tratamiento del cáncer, una forma maligna de proliferación celular.

20 En la administración de radiación es importante que se dirija apropiadamente de manera que resulte eficaz frente a la proliferación celular indeseable sin influir de forma adversa en las respuestas celulares normales. La radiación aplicada externamente requiere un control cuidadoso de la profundidad y la amplitud de la penetración de la radiación de manera que no se dañe al tejido sano que rodea a la lesión que se va a tratar. El tratamiento de radiación a corta distancia requiere también un control cuidadoso sobre la penetración y la direccionalidad de la radiación, pero esto puede hacerse sobre distancias sustancialmente menores.

25 La radiactividad puede incorporarse en o sobre un dispositivo implantable. Dichos dispositivos implantables son normalmente bastante costosos de fabricar. En particular, si se añade radiactividad al dispositivo, el dispositivo sólo puede ser eficaz para braquiterapia durante un periodo relativamente breve durante el cual la radiactividad se proporciona en un nivel útil (terapéutico). Dependiendo del radioisótopo usado, el tiempo de desintegración puede ser de sólo horas, días o semanas.

30 El estado actual de la técnica de la braquiterapia para tratamiento de lesiones localizadas como tumores, por ejemplo, de próstata, mama, cerebrales, ojo, hígado o bazo, emplea semillas fuente radiactivas selladas. El término "fuente sellada", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, significa que los radioisótopos incorporados en un dispositivo están integrados con el dispositivo y no pueden desalojarse o liberarse del material huésped del dispositivo en el entorno de uso. Una semilla fuente sellada típica incluye una fuente de radiación encapsulada en el interior de una cápsula biocompatible impermeable hecha, por ejemplo, de titanio, que está diseñada para evitar cualquier fuga o liberación del radioisótopo. Las semillas son aproximadamente del tamaño de un grano de arroz (normalmente 0,81 mm de diámetro por 4,5 mm de longitud) y se implantan individualmente en un sitio de tratamiento en el interior y/o alrededor de una lesión, normalmente con una aguja de aplicación de calibre medio (calibre 18).

40 Entre las desventajas del uso de dichas semillas como dispositivos de braquiterapia se incluyen su naturaleza de fuentes de radiación discretas o puntuales, y la naturaleza discreta correspondiente de las dosificaciones que proporcionan. Con el fin de proporcionar una dosis de radiación eficaz en un área diana alargada o amplia, las semillas deben estar separadas de manera uniforme y relativamente cercana. La necesidad de garantizar una colocación exacta y precisa de numerosas fuentes de radiación individuales prolonga de forma no deseable el procedimiento quirúrgico, y con ello la exposición del equipo quirúrgico a la radiación. Por otra parte, el uso de semillas discretas requiere una matriz reticular compleja para su propia colocación. Este requisito obliga a una labor intensiva y es, por tanto, costoso. Además, la naturaleza discreta de las semillas las hace más susceptibles a la migración desde las localizaciones pretendidas, sometiendo de este modo a partes de la lesión, el sitio de tratamiento y el tejido sano circundante a un exceso o defecto de dosificación, lo que reduce la eficacia y la fiabilidad de la terapia.

50 Existen otras desventajas en la terapia de semillas radiactivas. Existen relativamente pocos radionúclidos adecuados para su uso en semillas fuente selladas, debido a la limitada disponibilidad de radioisótopos con la combinación necesaria de periodo de semidesintegración, actividad específica, profundidad y actividad de penetración, y geometría. Además, la implantación de semillas requiere generalmente una aguja de aplicación con un calibre suficientemente grande para alojar las semillas y, en algunos casos, puede requerir un dispositivo de suministro tubular adicional. El uso de una aguja de aplicación relativamente grande durante la introducción de las semillas puede originar un traumatismo innecesario en el paciente y un desplazamiento de la lesión durante el procedimiento. Además, debido al riesgo de migración o desprendimiento de las semillas, existe el riesgo de que tejidos sanos cercanos o alejados del sitio de la lesión se expongan a la radiación de semillas que se han desprendido de sus localizaciones pretendidas y han sido transportadas posiblemente por el cuerpo en la orina u otros fluidos.

65 Se han propuesto varios radioisótopos para la braquiterapia. Son deseables los dispositivos de braquiterapia hechos de paladio-103 ya que el paladio-103 tiene un periodo de semidesintegración de aproximadamente 17 días y una energía de fotones de 20,1-23 keV, lo que lo hace especialmente adecuado para su uso en el tratamiento de

lesiones localizadas de mama, próstata, hígado, bazo, pulmón y otros órganos y tejidos.

Dado que el paladio-103 es inestable y no se produce naturalmente en el entorno, debe ser fabricado, generalmente por activación neutrónica de una diana de paladio-102, o por activación protónica de una diana de rodio. Estos métodos se desvelan, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 4.702.228 para Russell, Jr. y col. (activación neutrónica) y la patente de EE.UU. nº 5.405.309 para Carden, Jr. (activación protónica).

También se conocen dispositivos de braquiterapia que emplean recubrimientos de radioisótopos. La patente de EE.UU. nº 5.342.283 para Good desvela la formación de recubrimientos radiactivos concéntricos y otros recubrimientos discretos en un sustrato mediante diversos métodos de deposición, que incluyen métodos de electrodeposición de iones y deposición por pulverización catódica, así como por medio de exposición de un precursor de isótopos, como paladio-102, a flujo de neutrones en un reactor nuclear.

Un inconveniente de los dispositivos radiactivos fabricados mediante cualquiera de los métodos anteriores es que no pueden prepararse de forma económica o sencilla. Los métodos son prohibitivamente costosos y requieren largas y costosas etapas de separación en química húmeda para aislar el isótopo radiactivo del precursor no radiactivo, o son métodos de múltiples etapas relativamente complicados que son difíciles de controlar y que pueden producir recubrimientos que pueden deteriorarse con el tiempo y/o la exposición a los fluidos corporales, dando como resultado la diseminación de materiales radiactivos y otros materiales del cuerpo, con consecuencias potencialmente perjudiciales.

Una forma altamente versátil de un dispositivo para tratamiento por radiación intersticial es un hilo o varilla que puede introducirse en el tejido en un sitio de lesión y a continuación doblarse o modelarse según se necesite para completar o adoptar por otros medios una forma útil para la administración de radiación en la lesión y/o en el tejido circundante. Puede proporcionarse mayor versatilidad, flexibilidad y especificidad del tratamiento cuando el tamaño (diámetro) del hilo disminuye; sin embargo, estos hilos finos son también generalmente difíciles de ver, manejar y maniobrar, lo cual limita su utilidad en muchas aplicaciones de tratamiento.

La patente de Estados Unidos nº 5.498.227 para Mawad desvela un hilo radiactivo implantable protegido que incluye un núcleo interno radiactivo y una capa de protección de amortiguación en forma de un hilo metálico flexible o cinta envueltos alrededor del núcleo. El objetivo de la capa de amortiguación es atenuar la radiación emitida desde el núcleo interno. El hilo puede conformarse en forma de bobina helicoidal y puede fabricarse a partir de un material con memoria de forma que permite introducir el dispositivo en un sitio de tratamiento en una configuración recta y para a continuación relajarse en su forma helicoidal original. El dispositivo tiene aplicación en particular como endoprótesis helicoidal expandible para suministrar radiación terapéutica, y mantener la permeabilidad de pasos biológicos ocluidos. El diámetro del núcleo interno, así como del hilo usado como capa de amortiguación, está en el intervalo de aproximadamente diez a cincuenta milésimas de pulgada (0,010"-0,050"), o aproximadamente de 0,25 a 1,25 mm, y el diámetro de la bobina helicoidal conformada a partir del hilo está en el intervalo de aproximadamente 1 mm a 2 cm.

Las patentes de Estados Unidos nº 5.176.617 y 5.722.984 para Fischell y col. también desvelan endoprótesis de bobina helicoidal radiactivas para su uso en el mantenimiento de la permeabilidad de pasos biológicos. Dichas endoprótesis tienen generalmente un diámetro sin desplegar en el intervalo de aproximadamente 1,5 a 2 mm, y un diámetro desplegado en el intervalo de aproximadamente 2 a 4 mm.

Un problema en los dispositivos de Mawad y Fischell y col. es que se caracterizan por una firmeza y una rigidez que, aunque beneficiosas para mantener la permeabilidad de una luz o un paso, no son óptimos para su uso en numerosas aplicaciones en las que se necesita braquiterapia extraluminal, como, por ejemplo, braquiterapia intersticial.

La publicación internacional WO 99/22812 desvela una fuente de radiación basada en tungsteno-<sup>188</sup>/renio-<sup>188</sup> en la que en un ejemplo se arrolla una bobina de tungsteno en el extremo distal de un catéter y puede estar formada por un hilo de 0,13-0,2 mm. Según este ejemplo, la bobina tenía una longitud de 30 mm y un diámetro exterior de aproximadamente 1 mm. Ante el hecho de que esta bobina se arrolla en el extremo distal de un catéter y además se proporciona con una vaina externa, están presentes los mismos problemas en lo que respecta a la firmeza y la rigidez.

La patente de Estados Unidos 5.498.227 desvela un hilo radiactivo que comprende un núcleo interno alrededor del cual se dispone una capa de amortiguación de platino u otro metal adecuado de alto número atómico. Incluso si el hilo radiactivo tuviera una cierta flexibilidad, ésta es reducida por la capa de amortiguación envuelta alrededor de este hilo radiactivo.

El objeto de la presente invención es por tanto proporcionar un dispositivo de braquiterapia de uso general altamente flexible y altamente versátil para su uso principalmente en aplicaciones intersticiales que puedan fabricarse además de forma relativamente sencilla y económica.

En las reivindicaciones 1 y 13, respectivamente, se expone un dispositivo de braquiterapia según la invención y un método para fabricar un dispositivo de braquiterapia implantable.

5 Según la invención, se proporciona un dispositivo de braquiterapia implantable que comprende un hilo helicoidal radiactivo. El diámetro del hilo es de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , y el diámetro exterior de la bobina es de aproximadamente 350  $\mu\text{m}$ . En estas dimensiones el hilo es muy fino y puede ser difícil de manejar y de ver a simple vista y, cuando está en el cuerpo, es difícil de detectar usando técnicas de imagen radiológicas y ecográficas. Arrollando el hilo, el dispositivo es más fácil de manejar y de ver, tanto a simple vista como cuando está en el cuerpo por medios radiológicos o ecográficos. Además, en una aplicación, el dispositivo de braquiterapia es suficientemente adaptable de manera que cuando se coloca en proximidad a una lesión, el dispositivo puede contraerse y/o cambiar de forma cuando la lesión se contrae y/o cambia de forma. El dispositivo es así altamente útil en aplicaciones de braquiterapia intersticial.

15 El hilo helicoidal radiactivo incluye uno o más radioisótopos que han sido incorporados en el hilo de manera que el hilo comprende un material sustancialmente unitario. El término "material sustancialmente unitario", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un material que contiene radioisótopos que conserva virtualmente todas las propiedades (mecánicas, químicas, eléctricas, ópticas, etc.) del material huésped antes de la incorporación del radioisótopo. Más específicamente, cuando un material sustancialmente unitario incluye un radioisótopo, no existe interfaz distinguible entre el material huésped y el radioisótopo. El hilo está hecho sustancialmente de un material transmutable que puede convertirse en un material radiactivo tras la exposición del hilo a un haz acelerado de partículas cargadas que tienen una energía predeterminada. Las partículas cargadas pueden ser protones, deuterones o partículas alfa.

25 El material transmutable comprende rodio y el material radiactivo comprende paladio-103.

Según otra forma de realización, pueden usarse técnicas de implantación iónica para incorporar el radioisótopo en el hilo de manera que el hilo comprenda un material sustancialmente unitario.

30 Según otra forma de realización más, el hilo incluye uno o más radioisótopos que han sido aplicados en el hilo como una película delgada de manera que el hilo comprende un material sustancialmente "cuasiunitario". Un material "cuasiunitario", según el término que se usa en la presente memoria descriptiva, se define como un material que conserva sustancialmente todas las propiedades mecánicas del hilo, o material huésped, antes de la aplicación del radioisótopo. El radioisótopo se aplica como una película delgada en el hilo y no está integrado en el material del hilo.

35 El dispositivo de la invención está adaptado preferentemente para implantación sustancialmente permanente o temporal en un paciente y puede incluir estructuras de anclaje en puntos en toda su longitud o en sus extremos para fijar el dispositivo en el tejido.

40 La intensidad de la radiactividad del hilo, antes de su formación en una bobina, es función de la localización y el tipo de radioisótopo(s) sobre él o en su interior. La intensidad de la radiactividad de la bobina es función no sólo de estos parámetros, sino también de la forma, tamaño, densidad de espiras y ángulo de inclinación de la bobina. El hilo helicoidal tiene preferentemente una relación de dimensiones (proporción entre la longitud de la bobina y el diámetro de la bobina) de al menos 3 a 1. El ángulo de inclinación puede variar desde esencialmente cero grados, de manera que el hilo es esencialmente lineal, a noventa grados, de manera que la bobina está arrollada tan estrechamente que define esencialmente una estructura tubular.

50 Según la invención, el diámetro del hilo es de aproximadamente 50 micrómetros y el diámetro exterior de la bobina formada a partir del hilo es de aproximadamente 350 micrómetros.

55 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para fabricar un dispositivo de braquiterapia helicoidal implantable. El método comprende las etapas de proporcionar un hilo flexible de un material no radiactivo, incorporar uno o más radioisótopos en al menos una parte del hilo de manera que el hilo comprenda un material sustancialmente unitario y conformar el hilo en una bobina que tiene una forma, tamaño, densidad de espiras, ángulo de inclinación y flexibilidad suficientes preseleccionados de manera que la bobina puede cambiar de forma en respuesta a cambios en el tejido circundante. Dichos cambios podrían incluir, por ejemplo, cambios en la forma, tamaño, localización y/o contorno de la lesión y/o el tejido circundante.

60 El método comprende las etapas de proporcionar un hilo flexible de un material no radiactivo, conformar el hilo en una bobina que tiene una forma, tamaño, densidad de espiras, ángulo de inclinación y flexibilidad suficientes preseleccionados de manera que la bobina puede cambiar de forma en respuesta a cambios en tejido circundante, e incorporar uno o más radioisótopos en al menos una parte del hilo de manera que el hilo comprenda un material sustancialmente unitario.

65 El hilo o bobina se hace radiactivo mediante técnicas de transformación nuclear o implantación iónica de manera que se crea un material sustancialmente unitario.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para fabricar un dispositivo de braquiterapia helicoidal implantable. El método comprende las etapas de proporcionar un hilo flexible de un material no radiactivo, aplicar una película delgada que contiene uno o más radioisótopos en al menos una parte del hilo de manera que el hilo comprende un material sustancialmente cuasiunitario y conformar el hilo en una bobina que tiene una forma, tamaño, densidad de espiras y ángulo de inclinación preseleccionados.

En una forma de realización alternativa, el método comprende las etapas de proporcionar un hilo flexible de un material no radiactivo, conformar el hilo en una bobina que tiene una forma, tamaño, densidad de espiras y ángulo de inclinación preseleccionados y aplicar una película delgada que contiene uno o más radioisótopos en al menos una parte del hilo de manera que el hilo comprenda un material sustancialmente cuasiunitario. En una forma de realización preferida, el grosor total de la película es no superior aproximadamente al 1% del diámetro exterior de la bobina.

Según otro aspecto más de la invención, se proporciona un método para fabricar un dispositivo de braquiterapia helicoidal implantable. El método comprende las etapas de proporcionar un hilo flexible de un material no radiactivo que tiene un diámetro de aproximadamente 50 micrómetros, incorporar uno o más radioisótopos en al menos una parte del hilo de manera que el hilo comprenda un material sustancialmente unitario y conformar el hilo en una bobina que tenga un diámetro exterior de aproximadamente 350 micrómetros y que tenga una forma, densidad de espiras y ángulo de inclinación preseleccionados.

El método comprende las etapas de proporcionar un hilo flexible de un material no radiactivo que tenga un diámetro de aproximadamente 50 micrómetros, conformar el hilo en una bobina que tenga un diámetro exterior de aproximadamente 350 micrómetros y que tenga una forma, densidad de espiras y ángulo de inclinación preseleccionados, e incorporar uno o más radioisótopos en al menos una parte del hilo de manera que el hilo comprenda un material sustancialmente unitario.

Según la invención, un método para fabricar un dispositivo de braquiterapia helicoidal implantable comprende las etapas de proporcionar un hilo flexible de un material no radiactivo que tiene un diámetro de aproximadamente 50 micrómetros, aplicar una película delgada que contiene uno o más radioisótopos en al menos una parte del hilo de manera que el hilo comprenda un material sustancialmente cuasiunitario y conformar el hilo en una bobina que tiene un diámetro exterior de aproximadamente 350 micrómetros y que tiene una forma, densidad de espiras y ángulo de inclinación preseleccionados.

En una forma de realización alternativa, el método comprende las etapas de proporcionar un hilo flexible de un material no radiactivo que tiene un diámetro de aproximadamente 50 micrómetros, conformar el hilo en una bobina que tiene un diámetro exterior de aproximadamente 350 micrómetros y que tiene una forma, densidad de espiras y ángulo de inclinación preseleccionados, y aplicar una película delgada que contiene uno o más radioisótopos en al menos una parte del hilo de manera que el hilo comprenda un material sustancialmente cuasiunitario.

Estos y otros objetos y ventajas de la invención serán en parte evidentes y en parte se mostrarán a continuación. La invención comprende en consecuencia el aparato que posee la construcción, combinación de elementos y disposición de partes que se ilustran en la siguiente descripción detallada, cuyo ámbito se indicará en las reivindicaciones.

#### Breve descripción de los dibujos

Las características y ventajas anteriores, y otras, de la presente invención se entenderán mejor a partir de la siguiente descripción detallada tomada conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

las figuras 1A-1C son vistas en perspectiva de un dispositivo de braquiterapia helicoidal según la invención;

la figura 2A es un diagrama simplificado de un dispositivo de braquiterapia helicoidal que tiene un ángulo de inclinación que se aproxima a cero;

la figura 2B es una vista desde el extremo del dispositivo de la figura 2A; y

la figura 3 es un diagrama simplificado de un dispositivo de braquiterapia helicoidal que tiene un ángulo de inclinación de aproximadamente 90°.

#### Descripción detallada de los dibujos

La invención se dirige a un hilo de braquiterapia helicoidal que tiene un tamaño que es especialmente útil en aplicaciones de braquiterapia intersticial. El hilo es muy delgado y puede ser difícil de manejar y de ver a simple vista. Cuando se coloca en el cuerpo, el hilo puede ser difícil de ver en una imagen radiológica o ecográfica. Una ventaja importante proporcionada por la forma helicoidal del dispositivo es una visibilidad y una maniobrabilidad

- enormemente mejoradas del dispositivo. Un hilo muy fino que está arrollado es mucho más fácil de ver y manipular que un hilo muy fino que no está arrollado. Al arrollar el hilo se obtienen mejores flexibilidad, capacidad de empuje y resistencia al enroscamiento, y la bobina puede conformarse para adaptarse a cualquier aplicación de tratamiento. En particular, un hilo flexible helicoidal en proximidad a una lesión tiene la capacidad de contraerse y/o de cambiar de forma cuando la lesión se contrae y/o cambia de forma. Esta característica permite usar el dispositivo de braquiterapia helicoidal de la invención en numerosas aplicaciones de tratamiento y terapias potencialmente de larga duración. Por otra parte, cuando el diámetro del hilo disminuye, las ventajas de arrollarlo resultan todavía más evidentes. Posteriormente se harán evidentes otras ventajas adicionales.
- Una bobina de hilo flexible 10 según la invención está orientada generalmente para recuperar su forma y tamaño originales si se estira o se flexiona, tal como se muestra en las figuras 1A-1C. El hilo de braquiterapia helicoidal de la invención es significativamente de menor diámetro y significativamente más flexible que una endoprótesis arrollada helicoidal. Una endoprótesis helicoidal está diseñada para mantener la permeabilidad de un vaso, conducto u otro paso biológico, que tiene normalmente al menos 2 mm de diámetro, al expandirse contra las paredes del paso una vez instalada. En contraste, el dispositivo de braquiterapia helicoidal de la invención está diseñado para penetrar y rodear las lesiones que están integradas en el tejido, sin ofrecer necesariamente un soporte estructural o rigidez significativos al tejido circundante. El dispositivo de braquiterapia helicoidal de la invención es principalmente para su uso en aplicaciones de braquiterapia intersticial. Tiene un diámetro mucho más pequeño que la mayoría de los pasos biológicos en los que se usa una endoprótesis, y es altamente flexible, a diferencia de una endoprótesis, que es relativamente rígida.
- El hilo helicoidal puede fabricarse a partir de un material sustancialmente no radiactivo y a continuación convertirse en un material radiactivo, como por ejemplo por medio de transmutación nuclear a partir de exposición a un haz de partículas cargadas de alta energía, implantación iónica de un radioisótopo o por cualquier otro método de incorporación de una fuente de radiación en el material del dispositivo. La bobina puede conformarse y a continuación hacerse radiactiva, y por tanto puede trabajarse, manipularse, transportarse y almacenarse de forma fácil y económica en un estado no radiactivo. Alternativamente, un hilo puede hacerse radiactivo y a continuación conformarse en una bobina justo antes de su uso en una aplicación en particular.
- Los hilos y bobinas uniformemente radiactivos emiten radiación en un patrón generalmente cilíndrico que se extiende alrededor de sus ejes centrales; sin embargo, un hilo helicoidal define un volumen interior y por tanto también puede emitir radiación hacia un eje central en el volumen interior. La estructura tubular definida por un hilo helicoidal tiene ventajas particulares en aplicaciones de braquiterapia. Por ejemplo, una bobina o tubo radiactivo muestra una autoatenuación mínima de la radiactividad, ya que no existe núcleo de material a través del cual deba pasar y disiparse la radiactividad. Cuando el diámetro del hilo disminuye, el grosor eficaz de la pared de un tubo definido por el hilo helicoidal se aproxima a cero, y la liberación de una unidad de radiación por unidad de volumen sólido se hace más eficaz.
- En una forma de realización preferida, puede incorporarse una dosificación relativamente baja de un radioisótopo en un hilo usando tecnología de transmutación nuclear, y a continuación arrollándolo para producir un dispositivo de braquiterapia que tiene un nivel relativamente alto de intensidad radiactiva. En particular, puede usarse un haz acelerado de partículas cargadas que tiene una densidad de potencia localizada relativamente baja para convertir un hilo hecho de un material transmutable en un material radiactivo, y a continuación el hilo puede arrollarse para formar un dispositivo de braquiterapia de alta intensidad. Un haz de activación de potencia muy elevada (por ejemplo, en el orden de 12 MeV a 2 mA) puede extenderse sobre un área relativamente grande o sobre un número de hilos relativamente elevado, reduciendo de este modo la densidad de potencia localizada en cualquier hilo individual. Muchos pequeños dispositivos individuales de braquiterapia de alta intensidad pueden formarse arrollando los hilos radiactivos.
- La intensidad de la radiactividad del dispositivo de braquiterapia helicoidal de la presente invención es función de la especie y la localización del o los radioisótopos en el dispositivo, así como de la forma, tamaño, densidad de espiras y ángulo de inclinación del hilo helicoidal.
- La sección transversal del hilo, así como de la bobina, puede tener cualquier forma que sea conveniente para fabricar de forma consistente con la aplicación en particular. Las formas de sección transversal más comunes para el hilo y para la bobina son circulares y alargadas. En algunas aplicaciones también son viables formas en sección transversal regulares e irregulares de múltiples lados o facetas.
- El tamaño de la bobina se refiere a su diámetro o dimensión exterior máxima. La flexibilidad de la bobina está determinada por la dimensión exterior de la bobina y por otros factores, entre ellos las propiedades de material seleccionado para la bobina. En general, la relación entre el diámetro de la bobina o dimensión exterior y el diámetro del hilo o dimensión exterior está comprendida entre aproximadamente 2,5:1 y aproximadamente 40:1. Una relación preferida entre el diámetro de la bobina y el diámetro del hilo es de aproximadamente 7:1. Un hilo que tiene un diámetro de aproximadamente 50 micrómetros puede conformarse ventajosamente en una bobina que tiene un diámetro exterior de aproximadamente 350 micrómetros. Sin embargo, con independencia de su diámetro, el dispositivo helicoidal de la invención proporciona mejor flexibilidad, capacidad de empuje, resistencia al

enroscamiento, visibilidad y facilidad de manipulación.

La densidad de espiras y el ángulo de inclinación de la bobina también influyen en su intensidad de radiación. Una estructura menos densamente arrollada con un ángulo de inclinación que se acerca a cero tendrá las propiedades de un hilo largo suavemente en espiral, tal como se ilustra en la figura 2A. Una estructura más densamente arrollada con un ángulo de inclinación esencialmente de noventa grados tendrá las propiedades de una bobina fuertemente arrollada y simula una estructura tubular, tal como se ilustra en la figura 3.

El hilo de braquiterapia helicoidal está hecho al menos parcialmente de un material transmutable que puede transmutarse en un material que contiene radioisótopo sometiendo el hilo a un haz acelerado de partículas cargadas de una energía predeterminada. El método de transmutación se lleva a cabo en un acelerador nuclear o ciclotrón y es altamente eficaz si se usa un haz de partículas de energía suficientemente alta.

El material transmutable contiene rodio, que es transmutable en paladio-103 radiactivo tras la exposición a un haz acelerado que contiene protones, deuterones o partículas alfa. Otro material es el tantalio, que es transmutable en tungsteno-181 radiactivo tras la exposición a un haz de protones acelerados.

Pueden usarse materiales transmutables distintos del rodio. En particular, pueden emplearse aleaciones que contienen más de un elemento transmutable, y los elementos transmutables pueden convertirse a varios radioisótopos. Dichas aleaciones, cuando se someten a haces de activación de partículas aceleradas, normalmente no se transmutan en especies radiactivas únicas. Por ejemplo, el acero inoxidable que contiene, por ejemplo, hierro, carbono y varios elementos de aleación tales como cromo, cobalto, vanadio, titanio, manganeso y/o níquel, así como otras impurezas como arsénico, fósforo y manganeso, pueden transmutarse en un material que incluye radioisótopos de hierro, cobalto, vanadio, titanio, cromo y manganeso.

En particular, el hierro-56 puede transmutarse en cobalto-56 en una reacción de activación de protón, neutrón (p, n). El periodo de semidesintegración del cobalto-56, un emisor beta y gamma, es de aproximadamente 77,3 días. Alternativamente, el hierro-56 puede transmutarse en cobalto-57 en una reacción de activación de deuterón, neutrón (d, n). El periodo de semidesintegración del cobalto-57, un emisor gamma, es de aproximadamente 270 días. Otra reacción más implica la transmutación de hierro-56 en cobalto-58 en una reacción alfa, protón, neutrón (a, p, n). El periodo de semidesintegración del cobalto-58, también un emisor beta y gamma, es de aproximadamente 71,3 días.

El cromo-53 y el cromo-54 pueden transmutarse en manganeso-54 en reacciones de deuterón, neutrón (d, n) y protón, neutrón (p, n), respectivamente. El manganeso-54 es un emisor gamma y tiene un periodo de semidesintegración de aproximadamente 303 días. El titanio-48 puede transmutarse en vanadio-48 en una reacción de protón, neutrón (p, n). El vanadio-48 es un emisor beta y gamma y tiene un periodo de semidesintegración de aproximadamente 16 días.

El tantalio-181 puede transmutarse en tungsteno-181 en una reacción de protón, neutrón (p, n). El tungsteno-181 es un emisor gamma y tiene un periodo de semidesintegración de aproximadamente 140 días.

Además, las aleaciones de níquel-titanio, como las usadas en alambres guía, pueden experimentar también transmutación nuclear para proporcionar una especie radiactiva que puede ser adecuada para aplicaciones de braquiterapia.

Alternativamente, un material sustancialmente unitario puede crearse mediante la incorporación del radioisótopo en el material del hilo o bobina por implantación iónica. En el método de implantación iónica, se usa un filamento en emisión termoiónica (con confinamiento asociado) en una fuente de iones para crear un plasma. Los iones positivos producidos en el plasma se extraen y aceleran en presencia de un campo eléctrico. Se usa un separador de masas magnético para seleccionar un isótopo en particular de una especie elemental y se suministra a la estación de trabajo, en la que se montan múltiples dispositivos que se someterán a tratamiento. Finalmente, usando una lente de enfoque electromagnético y placas de barrido por trama, el haz iónico se enfoca y se barre con él el material que se hará radiactivo. Los iones energéticos inciden sobre la superficie del material huésped y penetran físicamente en él. La velocidad de la especie implantada se ralentiza por colisión electrónica y nuclear con los átomos superficiales del huésped, y los iones implantados llegan en su caso a detenerse cuando quedan integrados en el material huésped. En la posición final de reposo, la especie implantada forma enlaces químicos o físicos con los átomos del huésped. Entre los ejemplos de enlaces físicos se incluye la formación de aleaciones, que pueden estar ordenadas o ser amorfas. En cualquier caso, el ion de entrada pasa a ser parte integral del material huésped, creando un material fuente sellado sustancialmente unitario. La extensa investigación ha confirmado la estabilidad mecánica y química de la especie implantada de iones en entornos tribológicos y corrosivos bastante exigentes.

La tecnología de implantación iónica usada en la presente invención proporciona la incorporación de una cantidad conocida de un radioisótopo en el hilo o bobina para una densidad predeterminada de manera que se proporciona una dosis de radiación predeterminada en un patrón de suministro predeterminado.

En el dispositivo de braquiterapia helicoidal de la presente invención, es importante que la flexibilidad de la bobina se mantenga y se conserve, con independencia del método por el que se conforma la bobina o del método por el que se incorpora el radioisótopo en o sobre el material de la bobina. El hilo helicoidal radiactivo preferentemente comprende también una fuente sustancialmente sellada de manera que no puedan separarse o desprenderse radioisótopos del hilo o la bobina en uso.

Los métodos alternativos de conversión del hilo o la bobina en radiactivos implican la incorporación de un radioisótopo en el hilo o bobina como una película delgada de manera que se crea un material "cuasiunitario", que se define en la presente memoria descriptiva como un material huésped que tiene un recubrimiento de película delgada que contiene un radioisótopo que tiene un grosor de película agregado inferior aproximadamente al 1% de la dimensión exterior máxima de la bobina. La película o películas delgadas de radioisótopo que cumplen este criterio no tienen ningún efecto sustancial en la flexibilidad u otras propiedades mecánicas de la bobina.

Otros métodos para incorporar radioisótopos en el dispositivo de la invención incluyen, por ejemplo, deposición asistida por haz iónico, recubrimiento por pulverización catódica, electrodeposición iónica, evaporación, deposición por arco catódico y otros métodos derivados de deposición física de vapor, ablación por láser y electrodeposición.

El dispositivo de braquiterapia de la invención puede ser tratado además con un encapsulante biocompatible sustancialmente transparente a la radiación en al menos una parte de su superficie. El objetivo del encapsulante es proporcionar un sellador o recubrimiento de barrera adicional para evitar la fuga de toda radiactividad residual del dispositivo después de la transmutación. El recubrimiento encapsulante puede aplicarse a la totalidad o a una parte del dispositivo, antes o después de que se haga radiactivo, y antes o después de que el hilo se conforme en una bobina, y puede comprender, por ejemplo, un polímero, metal, no metal o cerámica. Las técnicas típicas para aplicar el encapsulante incluyen, por ejemplo, electrodeposición, pulverización catódica, deposición por evaporación, electrodeposición de iones, deposición por pulverización de plasma, deposición por pulverización a la llama y deposición por vapor química. Los grosores típicos de recubrimiento pueden oscilar entre aproximadamente 50 angstroms y aproximadamente 250 micrómetros.

Un kit de braquiterapia para suministrar una dosis predeterminada de radiación a un sitio de enfermedad o lesión en un paciente puede incluir, por ejemplo, un dispositivo de braquiterapia en forma de un hilo helicoidal tal como se describe en la presente memoria descriptiva, y un vehículo de suministro, como una jeringa, un catéter o similares, para introducir el elemento alargado en el paciente en o cerca del sitio de tratamiento. El dispositivo de braquiterapia se proporciona en una forma que es adecuada para la aplicación en particular, tal como el tratamiento de tumores prostáticos.

A diferencia de las semillas radiactivas de la técnica anterior, que son un compuesto de granzas de material radiactivo encajadas en una cubierta de titanio no radiactivo, los dispositivos de braquiterapia de la presente invención pueden fabricarse en estructuras de tipo semillas radiactivas hechas directamente, por ejemplo, a partir de hilos de rodio que se han hecho radiactivos y a continuación cortarse en las dimensiones de semillas deseadas justo antes de la implantación. Alternativamente, los hilos de rodio pueden cortarse según las longitudes deseadas y las estructuras de tipo semillas de rodio así formadas almacenarse en un estado no radiactivo para su posterior conversión a un material radiactivo. En otra forma de realización más, las bobinas radiactivas pueden cortarse según longitudes deseadas para formar estructuras de braquiterapia de tipo semilla. En otra forma de realización más, puede incorporarse un radioisótopo en hilos, que a continuación se cortan según la longitud deseada. Con cualquiera de estos métodos, se evitan muchas etapas costosas de fabricación en la fabricación de semillas radiactivas usando las técnicas de incorporación de radioisótopos desveladas en la presente memoria descriptiva.

El uso de hilos y, ahora, bobinas radiactivos para el tratamiento de tejido proliferativo es un avance con respecto a las técnicas actuales de formación de semillas. La dosificación de radiación que puede obtenerse usando hilos y bobinas radiactivos puede ser sustancialmente uniforme o variable en toda la longitud del hilo. En cualquier caso, la dosificación puede aplicarse de forma discriminada basándose en los requisitos específicos de terapia adaptando a medida la forma del dispositivo y el patrón de radiación emitida desde el mismo. Además, los hilos o bobinas pueden colocarse de forma precisa y fiable, sin riesgo de que la fuente de radiación migre y se descoloque con respecto a su posición pretendida.

El dispositivo de la invención puede implantarse de forma permanente o temporal en el paciente. También puede retirarse del paciente después de que se haya completado el tratamiento de braquiterapia, restaurarse a un estado radiactivo y reimplantarse para suministrar radiación en otra aplicación.

El dispositivo puede incluir una o más estructuras de anclaje de diversas formas conocidas en la técnica para la fijación del dispositivo en el tejido huésped de manera que permanezca en su lugar después de su implantación en toda la duración del tratamiento con radiación, y posiblemente de forma indefinida.

La forma arrollada del dispositivo está destinada principalmente a potenciar la flexibilidad y la maniobrabilidad de un hilo radiactivo delgado de manera que su uso en aplicaciones de braquiterapia intersticial y otras sea práctica y viable. A diferencia de una endoprótesis arrollada helicoidal, el hilo helicoidal de la invención no está destinado a

5 proporcionar un soporte estructural significativo para estructuras mecánicas o biológicas y tiene significativamente un diámetro menor que las endoprótesis típicas. Para que sea adecuado para cualquier aplicación de braquiterapia intersticial, el dispositivo de braquiterapia helicoidal de la invención debería ser preferentemente lo más distensible posible con el tejido huésped. Cuando aumenta la fuerza o rigidez de la bobina de la invención, también aumenta la probabilidad de posibles complicaciones que pudieran surgir del uso del dispositivo.

10 Una aplicación en la que el dispositivo de braquiterapia de la presente invención es de particular interés es el tratamiento de tumores prostáticos, benignos y malignos. Otras aplicaciones que pueden ser adecuadas también para el tratamiento con el dispositivo de la presente invención incluyen el tratamiento de tumores de mama, bazo, hígado, pulmón y cerebrales, así como otros tumores localizados.

15 Para el tratamiento, por ejemplo, de tumores de la próstata, se prefiere emplear un hilo de rodio arrollado que es transmutable en paladio-103 tras irradiación con protones, deuterones o partículas alfa en un nivel de energía de al menos 4 MeV. El paladio-103 ya se usa en semillas radiactivas usadas para tratar tumores prostáticos, y por tanto su comportamiento, y su adecuación, en esta aplicación están bien documentados.

20 El enmascaramiento y/o activación selectivos de partes de un dispositivo, así como diferentes técnicas de arrollamiento, pueden producir dispositivos que emiten radiación en un patrón característico que no está determinado exclusivamente por la forma del dispositivo. Por ejemplo, un hilo de rodio activado selectivamente puede producir un patrón de radiación de radio constante o un patrón de radiación de radio variable en toda su longitud. Análogamente, un hilo uniformemente helicoidal producirá un patrón de radiación sustancialmente uniforme, mientras que un hilo no uniformemente helicoidal producirá un patrón de radiación no uniforme.

25 Aunque anteriormente se han descrito en detalle algunas formas de realización ilustrativas de la presente invención, los expertos en la materia apreciarán fácilmente que son posibles muchas modificaciones en las formas de realización de ejemplo sin apartarse materialmente de las nuevas enseñanzas y ventajas de la presente invención. En consecuencia, todas estas modificaciones están destinadas a ser incluidas dentro del ámbito de la presente invención tal como se define en las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo intersticial implantable de braquiterapia, que consiste en un hilo helicoidal radiactivo, en el que el diámetro del hilo es inferior a aproximadamente 200 micrómetros, y en el que el diámetro exterior de la bobina (10) es inferior a aproximadamente 1.000 micrómetros, caracterizado porque:
- 5 el diámetro del hilo es de aproximadamente 50 micrómetros y el diámetro exterior de la bobina es de aproximadamente 350 micrómetros, y en el que la bobina tiene una forma, densidad de espiras, ángulo de inclinación y flexibilidad suficiente preseleccionados de manera que la bobina puede cambiar de forma en respuesta a cambios en el tejido circundante sin ofrecer soporte estructural o rigidez significativos al tejido circundante,
- 10 el hilo helicoidal radiactivo incluye uno o más radioisótopos que han sido incorporados en el hilo de manera que el hilo comprende un material sustancialmente unitario,
- 15 el hilo está hecho sustancialmente de un material transmutable que es convertible a un material radiactivo tras la exposición del hilo a un haz acelerado de partículas cargadas que tienen una energía predeterminada;
- en el que las partículas cargadas se seleccionan entre el grupo que consiste en protones, deuterones y partículas alfa; y
- 20 en el que el material transmutable comprende rodio y el material radiactivo comprende paladio-103.
2. Un dispositivo de braquiterapia implantable según la reivindicación 1, en el que uno o más radioisótopos han sido incorporados en el hilo por implantación iónica.
- 25 3. Un dispositivo de braquiterapia implantable según la reivindicación 1, en el que el hilo helicoidal radiactivo incluye uno o más radioisótopos que han sido aplicados en el hilo como una película delgada de manera que el hilo comprende un material sustancialmente cuasiunitario, en el que el grosor total de la película en el hilo no es superior a aproximadamente el 1% del diámetro exterior de la bobina (10).
- 30 4. Un dispositivo de braquiterapia implantable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el hilo helicoidal tiene una relación de dimensiones de al menos 3 a 1.
5. Un dispositivo de braquiterapia implantable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el hilo helicoidal está caracterizado por un ángulo de inclinación que está comprendido entre aproximadamente 0° y aproximadamente 90°.
- 35 6. Un dispositivo de braquiterapia implantable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el hilo helicoidal está adaptado para su implantación sustancialmente permanente en un paciente.
- 40 7. Un dispositivo de braquiterapia implantable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el hilo helicoidal está adaptado para su implantación temporal en un paciente.
8. Un dispositivo de braquiterapia implantable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la intensidad de la radiación que proviene del hilo helicoidal es una función de la forma, el tamaño, la densidad de espiras y el ángulo de inclinación del hilo helicoidal.
- 45 9. Un método para preparar un dispositivo de braquiterapia intersticial implantable, que comprende las etapas de:
- 50 a) suministrar un hilo flexible de un material no radiactivo que tiene un diámetro de aproximadamente 50 micrómetros,
- b) incorporar uno o más radioisótopos en al menos una parte del hilo de manera que el hilo comprende un material sustancialmente unitario, y
- 55 c) conformar el hilo en una bobina (10) que tiene un diámetro exterior de aproximadamente 350 micrómetros y una forma, densidad de espiras, ángulo de inclinación y flexibilidad suficiente preseleccionados de manera que la bobina puede cambiar de forma en respuesta a cambios en el tejido circundante sin ofrecer soporte estructural o rigidez significativos al tejido circundante;
- 60 en el que el hilo está hecho sustancialmente de un material transmutable que es convertible a un material radiactivo tras la exposición del hilo a un haz acelerado de partículas cargadas que tienen una energía predeterminada;
- en el que las partículas cargadas se seleccionan entre el grupo que consiste en protones, deuterones y partículas alfa; y
- 65

en el que el material transmutable comprende rodio y el material radiactivo comprende paladio-103.

- 5 10. Un método según la reivindicación 9, en el que la etapa b) de incorporar uno o más radioisótopos en al menos una parte del hilo se realiza antes de conformar el hilo en una bobina (10).
11. Un método según la reivindicación 9, en el que la etapa b) de incorporar uno o más radioisótopos en al menos una parte del hilo se realiza después de conformar el hilo en una bobina (10).
- 10 12. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, en el que la etapa de incorporar uno o más radioisótopos en el hilo se efectúa por implantación de uno o más radioisótopos en el hilo.
- 15 13. Un método según la reivindicación 9 ó 10, que comprende la etapa de aplicar una película delgada que contiene uno o más radioisótopos en al menos una parte del hilo de manera que el hilo comprende un material sustancialmente cuasiunitario.
- 20 14. Un método según la reivindicación 10, caracterizado por la aplicación de una película delgada que contiene uno o más radioisótopos en al menos una parte del hilo de la bobina (10) de manera que el hilo comprende un material sustancialmente cuasiunitario.
15. Un método según la reivindicación 14, en el que el grosor total de la película en el hilo no es superior a aproximadamente el 1% del diámetro exterior de la bobina (10).
16. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en el que el hilo helicoidal está arrollado con un ángulo de inclinación que está comprendido entre aproximadamente 0° y aproximadamente 90°.

