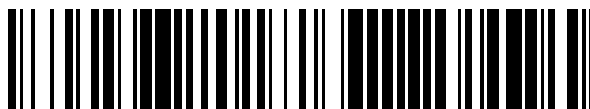


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 767**

51 Int. Cl.:

A61N 5/10 (2006.01)

G21G 4/00 (2006.01)

B29C 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2008** **E 08772528 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015** **EP 2170463**

54 Título: **Semillas y marcadores para su uso en formación de imagen**

30 Prioridad:

11.07.2007 US 949157 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2015

73 Titular/es:

**BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF
TEXAS SYSTEM (50.0%)
201 West 7th Street 7th Floor
Austin, TX 78701, US y
THE UNIVERSITY OF HOUSTON SYSTEM (50.0%)**

72 Inventor/es:

**FRANK, STEVEN J. y
MARTIROSYAN, KAREN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 539 767 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).

Semillas y marcadores para su uso en formación de imagen**Descripción**

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere generalmente a la imagen por resonancia magnética (IRM) y más específicamente a agentes de contraste y marcadores y métodos de los mismos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La imagen por resonancia magnética ("IRM") es la modalidad de formación de imagen óptima para la próstata y estructuras de órganos críticos circundantes. Sin embargo, con IRM, las semillas radiactivas de titanio estándar, hebras de semillas y huellas de aguja aparecen como agujeros negros (contraste negativo) y no pueden localizarse con precisión dentro de la próstata y el tejido periprostático. Sin la localización adecuada de las semillas radiactivas, la dosimetría basada en IRM es imprecisa, y por lo tanto, no se usa IRM en la planificación del tratamiento, suministro del tratamiento o evaluación de calidad del tratamiento después del implante. Por ejemplo, semillas encapsuladas en titanio de braquiterapia aparecen como contraste negativo, así como cualquier separador y huella de aguja. A su vez, las semillas limitan la capacidad para realizar la formación de imagen funcional de la próstata ya que la dosimetría no puede ser precisa sin la identificación positiva de la semilla.

Se ha mostrado que la fusión de IRM-TC mejora la evaluación de calidad después del implante con respecto a TC sola, pero este enfoque de formación de imagen combinado no ha sido trasladable al ámbito de la comunidad debido a deficiencias de la fusión causadas por la formación de imagen con diferentes llenados de vejiga y rectales, diferencias volumétricas de próstata entre modalidades de formación de imagen y dificultades de fusión del contraste negativo de las semillas, hebras de semillas y huellas de aguja con las semillas visualizadas en TC. Crook, J., et al., Interobserver Variation Inpostimplant Computed Tomography Contouring Affects Quality Assessment of Prostatebrachytherapy, Brachytherapy, 2002, 1(2):66-73.

La consecuencia del ultrasonido inadecuado actual y la formación de imagen de TC es la evaluación dosimétrica subjetiva y la deficiente garantía de calidad durante y después de la braquiterapia. Implantes de baja calidad son de importancia clínica crítica debido a que conducen a tasas de curación reducidas y elevados efectos secundarios después del tratamiento. Por tanto, existe la necesidad crítica de normalización nacional de dosimetría de braquiterapia de próstata. Este esfuerzo puede lograrse a través del diseño de implantes de semilla de diseño mejorado que incorporen altas capacidades de formación de imagen de contraste.

Además, secuencias y protocolos de pulso de IRM novedosos han sido inadecuados para identificar todas las semillas radiactivas implantadas y no es un sustituto adecuado de TC para evaluar la dosimetría. Por ejemplo, un artículo reciente por Bloch et al. ha propuesto el uso de IRM de contraste potenciado de alta resolución (HR-CEMRI) con una bobina endo-rectal como complemento a un conjunto de datos de IRM ponderada en T2 para IRM como una modalidad en formación de imagen individual para la evaluación dosimétrica después del implante. Sin embargo, faltaban el 12 % (CEMRI) y el 29 % (IRM ponderada en T2) de las semillas, lo cual puede conducir a grandes incertidumbres de dosis y no debe tolerarse para el informe de dosis clínicas exacto.

45 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención es como se describe por las reivindicaciones adjuntas. Se proporciona un marcador de contraste que incluye una envoltura y un agente de contraste novedoso que comprende complejos de metal de transición, dispuestos dentro de la envoltura. Los marcadores de contraste pueden colocarse en una hebra, con o sin semilla de terapia, para producir una hebra sembrada útil para la formación de imagen y a propósito de la braquiterapia. También se proporciona metodología novedosa para determinar el intervalo de concentración apropiado del agente de contraste de manera que se module la intensidad de señal a medida que se relaciona con la actividad de la semilla de terapia.

También se proporcionan métodos de preparación del agente de contraste novedoso, marcador de contraste, una semilla de terapia y la hebra sembrada. Para preparar la hebra sembrada, al menos una semilla de terapia y/o un marcador de contraste se colocan en el orificio de la hebra. Puede incluirse un separador opcional en la hebra sembrada entre marcadores o semillas de terapia o entre un marcador y una semilla de terapia. Las semillas, hebras y marcadores de contraste también pueden usarse en conexión con trazadores radiactivos.

En otros aspectos, se proporcionan métodos de uso de la hebra sembrada administrando a un paciente en necesidad del mismo el marcador de contraste, semilla de terapia y/o hebra sembrada y formando la imagen del paciente para determinar la posición de la semilla de terapia y facilitar el tratamiento de radiación optimizado. Además, en el presente documento se enseña la metodología de uso de agentes de contraste de IRM como marcadores de contraste y, más generalmente, como agentes de contraste/marcadores de dispositivos biocompatibles (tanto terapéuticos (terapéuticos y no terapéuticos)) con el fin de identificar la localización precisa de

un dispositivo implantado *in vivo* para incrementar al máximo la relación terapéutica. Se enseñan tanto agentes de contraste conocidos como novedosos para su uso en tales metodologías novedosas.

Los métodos de uso de imagen por resonancia magnética ("IRM") en la planificación, tratamiento y evaluación después del implante para braquiterapia para enfermedad en varios órganos que incluyen próstata, cabeza y cuello, mama, pulmón, cerebro, tumores malignos GI, sarcoma y similares también se proporcionan en el presente documento. Estos métodos incluyen braquiterapia de próstata guiada por IRM en tiempo real.

Lo anterior ha dado una idea general bastante amplia de las características de la invención con el fin de que la descripción detallada de la invención que sigue pueda entenderse mejor. Características y ventajas adicionales de la invención se describirán en el presente documento más adelante, las cuales forman el objeto de las reivindicaciones de la invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LOS DIBUJOS

El resumen anterior, así como la siguiente descripción detallada de la realización preferida de la invención, se entenderá mejor cuando se lea junto con los dibujos adjuntos. Sin embargo, debe entenderse que la invención no está limitada a las disposiciones e instrumentalidades precisas mostradas en el presente documento.

Para un entendimiento más completo de la presente invención, y las ventajas de la misma, ahora se hace referencia a las siguientes descripciones tomadas junto con los dibujos adjuntos, en los cuales

La Figura 1a muestra imágenes axiales después del implante de la próstata con ultrasonidos.

La Figura 1b muestra imágenes axiales después del implante de la próstata con TC.

La Figura 1c muestra imágenes axiales después del implante de la próstata con IRM.

La Figura 2a muestra agentes de contraste novedosos $(\text{CoCl}_2)_n(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_{1-n}$ en la que $n=0,8$ a $0,95$. Estos agentes de contraste se denominan algunas veces en el presente documento "C4" y "complejo C4".

La Figura 2b muestra la estructura del agente de contraste L-PG-Bz-DTPA-Gd.

La Figura 3a muestra un agente de contraste basado en Co que tiene contraste positivo en un IRM de 1,5 T.

La Figura 3b muestra un agente de contraste de hidrogel de Gd que tiene un contraste positivo en un IRM de 1,5 T.

La Figura 4a muestra una próstata canina en fantoma con semillas de titanio dentro de un vaso con semillas de titanio [agente basado en Co]-hebra de semilla de titanio.

La Figura 4b muestra una imagen sagital de T1 IRM de 1,5 T de la próstata de un perro con un marcador de contraste.

La Figura 5 muestra una vista en sección transversal de un marcador de contraste.

La Figura 6 muestra un diagrama de una hebra de terapia que tiene marcadores de contraste y semillas de terapia.

La Figura 7 muestra un fantoma de próstata como una caja de acrílico claro que aloja geles que estimulan la próstata y otras estructuras.

La Figura 8 muestra proyecciones ortográficas de la plantilla perineal compatible con IRM para suministro de tratamiento de próstata guiado por MR.

La Figura 9a muestra la localización por MR de tumor TVT (en círculo) en RM de próstata canina ponderada en T2.

La Figura 9b muestra mapas de coeficientes de difusión aparente.

La Figura 9c muestra la formación de imagen potenciada por contraste dinámico con ponderación de perfusión.

La Figura 10a muestra espectroscopia de RM de TVT canino en próstata.

La Figura 10b muestra regiones de metabolismo de colina (Cho) aumentado y metabolismo de citrato disminuido en la región de crecimiento de tumor.

- La Figura 11a muestra patología macroscópica de una próstata canina.
- La Figura 11b muestra tinciones histológicas (H y E) que confirman la presencia y el grado de TVT y la región de necrosis estimada.
- La Figura 12 muestra agente de contraste mezclado o recubierto con polímero alrededor de una semilla de terapia radiactiva.
- La Figura 13 muestra un agente de contraste dentro de la semilla de terapia.
- La Figura 14 muestra el agente de contraste mezclado o recubierto con polímero alrededor de la envoltura.
- La Figura 15a muestra patrones de difracción de rayos X tal como son sintetizados, templados y precursores, (CoCl_2 y glicina).
- La Figura 15b muestra la imagen de SEM de muestra templada.
- La Figura 16a muestra una espectroscopia de infrarrojo de transformada de Fourier de muestra de Co/glicina.
- La Figura 16b muestra una espectroscopia de Raman del complejo de cobalto que identifica su huella química única.
- La Figura 17 muestra una gráfica de magnetización a 300 K de muestra templada.
- Las Figuras 18a-18d representan la dependencia de la temperatura de la magnetización de la muestra templada y bucle de histéresis.
- La Figura 19 muestra el valor de pH de la disolución acuosa de varias disoluciones acuosas de Co/glicina.
- Las Figura 20a-20e ilustran las propiedades magnéticas de la disolución acuosa de compuesto de Co/glicina.
- La Figura 21a representa un diagrama esquemático de un marcador de agente de contraste encapsulado (ECAM), también denominado algunas veces un "marcador de contraste".
- La Figura 21b representa un diagrama esquemático de una hebra ensamblada con ECAM y semillas de titanio.
- La Figura 21c muestra una fotografía de una hebra de braquiterapia ensamblada con ECAM y semillas de titanio.
- Las Figuras 22a-22d ilustran la linealidad de R_1 , R_2 , R_2^* en función de la concentración del complejo C4, también denominado en el presente documento "C4".
- La Figura 23 muestra la estabilidad temporal de la respuesta de T1 del complejo C4.
- La Figura 24 representa la señal estimulada frente a la concentración para secuencias clínicas ponderadas en T1 y T2 que muestran la diferencia relativa entre C4 y el tejido de próstata.
- La Figura 25 muestra el efecto de pérdidas de señal de T2 a mayores valores de TE simulados en la Figura 24 se mide directamente en el fantoma que muestra cómo el contraste cambia en función de la concentración.
- Las Figuras 26a y 26b muestran muestras del agente de contraste, C4 en fantoma usando secuencias de fGRE ponderadas en T1 y FIESTA ponderadas en T2 3D de alta resolución.
- La Figura 27 muestra imágenes de hebras prototípicas que contienen C4 frente a niveles de control de C4 (concentración del 0,5 %) en fantoma usando formación de imagen de FSPGR 3D ponderada en T1 a 1,5 T.
- La Figura 28 muestra imágenes representativas de secuencia de recuperación de saturación (izquierda superior), secuencia de multi-espín-eco de CPMG (derecha superior) y secuencia de eco de multi-gradiente (imágenes inferiores) con diferentes ponderaciones de T1.
- La Figura 29 ilustra la regresión de datos del modelo de relajación. La capacidad de relajación del agente es igual a la pendiente de la línea.
- La Figura 30a ilustra una semilla de polímero hueca con marcadores separados entres los mismos durante la fabricación de la aguja.

La Figura 30b muestra un marcador de IRM que tiene el agente de contraste colocado dentro de la aguja y/o recubierto en el exterior.

Las Figuras 31a-31f muestran un esfínter urinario y IRM proporciona formación de imagen superior de esta estructura crítica responsable de la incontinencia urinaria. Se extiende dentro del diafragma genitourinario al colículo seminal dentro de la próstata (a-f). McLaughlin, P.W., et al., Functional Anatomy of the Prostate: Implications For Treatment Planning, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2005, 63(2):479-91.

Las Figuras 32a-32d ilustran la importancia de la precisión de la colocación de semilla. Con un desplazamiento erróneo de 2 mm de las semillas implantadas periuretrales medianamente, el 200 % de la dosis prescrita se solapa con la uretra intraprostática (Figuras 32a y 32b). Con una colocación errónea de 2-3 mm de semillas implantadas periféricamente cargadas, la línea de isodosis de prescripción se comprometió, conduciendo a una mala cobertura de la próstata.

Las Figuras 33a y 33b muestran que ECAM que tiene el agente de contraste C4 es capaz de identificar positivamente las semillas implantadas con titanio (Ti) en una próstata canina *ex vivo*. Frank, S.J., et al., A Novel IRM Marker For Prostate Brachytherapy, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2008, 71(1):5-8.

La Figura 34 muestra una imagen de IRM del marcador visible a IRM usando poli(metacrilato de metilo) (PMMA) biocompatible y agente de contraste, C4.

La Figura 35a muestra una fotografía de la hebra de braquiterapia de IRM, también denominada en el presente documento una hebra sembrada.

La Figura 35b muestra una imagen de resonancia magnética de hebra de braquiterapia de IRM en fantoma.

La Figura 36 muestra una imagen de IRM del ECAM fabricado usando fibra absorbente, agente de contraste Magnevist y disolución de PMMA/diclorometano.

DESCRIPCION DETALLADA

IRM es superior al ultrasonidos y TC en la delineación de la próstata y órganos críticos circundantes como el recto, uretra y estructuras neurovasculares. Sin embargo, hasta la fecha, las semillas de terapia individuales y otros dispositivos médicos son difíciles de localizar y/o identificar usando IRM, debido a que las huellas de aguja, separadores y semillas (particularmente semillas de titanio) aparecen como contraste negativo. Frank, S.J., et al., A Novel IRM Marker For Prostate Brachytherapy, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2008, 71(1):5-8.

Por lo tanto, se proporciona un marcador de contraste 10 que puede ser simplemente un agente de contraste 20, o el marcador de contraste 10 puede ser un dispositivo médico que tiene una envoltura 15 con el agente de contraste 20 dispuesto dentro de la envoltura 15 como se muestra en las Figuras 5 y 6. El agente de contraste 20, también un tipo de dispositivo médico, se denomina algunas veces en el presente documento un "agente de contraste de RM" o "agente de contraste de IRM" y es útil solo como marcador de contraste 10. El agente de contraste 20 hace al marcador de contraste visible a IRM. El marcador de contraste 10 permite la identificación precisa de una semilla de terapia radiactiva implantada 35 y otros dispositivos médicos *in vivo* y facilita el establecimiento de dosimetría de braquiterapia basada en IRM para braquiterapia de próstata y otras braquiterapias.

Alternativamente, el agente de contraste 20 puede colocarse en la envoltura 15 que no es transparente a IRM, aunque en tales marcadores el agente de contraste 20 estará generalmente dispuesto sobre las superficies exteriores de la envoltura 15. En esta disposición, el agente de contraste 20 puede ser parte de una "pintura" o estar incorporado en una matriz de polímero. Idealmente, el material de la envoltura 15 puede elegirse de modo que haya una interferencia mínima con la señalización de IRM del agente de contraste 20.

Se proporciona además otro dispositivo médico, una hebra 30. La hebra 20 es capaz de incorporar al menos un marcador de contraste 10 y/o al menos una semilla de terapia 35, o la combinación de tanto marcadores de contraste 10 como de semillas de terapia 35, produciendo lo que algunas veces se denomina en el presente documento una hebra sembrada 30. La hebra sembrada 30 puede hacerse con una hebra polimérica con un orificio de hebra 40 en el cual se coloca dicho al menos un marcador de contraste 10. La hebra sembrada 30 también puede incorporar al menos un elemento separador 45, que separa el marcador de contraste 10 de otro marcador de contraste 10 y/o una semilla de terapia 35. Similarmente, el elemento separador 45 puede separar semillas de terapia 35 unas de otras. El elemento separador 45 puede ser cualquier material, que incluye, pero no se limita a, agua, semillas de titanio sólidas, polímeros tales como polietileno, polipropileno, poliamidas, PTFE, poliéster, poliuretanos, poli(cloruro de vinilo), PMMA, poliéter-éter-cetona (PEEK), u otros polímeros biocompatibles o marcadores de contraste 10 y/o semillas de terapia 35. La elección del material puede estar limitada solo por el

deseo de no impedir la calidad de la señal de IRM del agente de contraste 20. Los elementos separadores 45 pueden tener dimensiones que permitan una asignación precisa de la escala en una imagen de IRM. Además, el uso de hebras 30 que contienen marcadores de contraste 10 también puede ser útil para la evaluación de IRM de estrategias de braquiterapia antes de la introducción de cualquier semilla de terapia de radiación 35. Esto se describirá con más detalle más adelante.

Las hebras sembradas 30 también pueden contener precisamente el agente de contraste 20 o precisamente el agente radiactivo o dentro del marcador de contraste 10 y/o al menos una semilla de terapia 35, respectivamente. Las hebras sembradas 30 pueden contener una combinación de semillas de terapia 35 y marcadores de contraste 10, o una combinación de múltiples marcadores, y/o múltiples semillas de terapia 35. Una hebra sembrada 30 también puede contener precisamente el agente radiactivo solo o agente de contraste 20 solo. Además, la hebra sembrada 30 puede incluir un agente radiactivo que puede estar dispuesto dentro de un sustrato de vehículo 50, tal como las semillas de titanio prototípicas conocidas en la técnica. El agente radiactivo puede estar contenido en la semilla de terapia 35 hecha con una envoltura 15 que es polimérica y no metálica. Por lo tanto, la hebra sembrada 30 puede estar diseñada de tal manera que el orificio de la hebra 40 puede llenarse con marcadores de contraste 10 solo, semillas de terapia 35 solo o una combinación de ambos. Además, el agente de contraste 20 y/o agente radiactivo pueden colocarse dentro de la hebra 30. Las hebras sembradas 30 pueden ordenarse de cualquier manera considerada apropiada y pueden optimizarse basándose en evaluaciones de IRM en un paciente individualizado usando un enfoque de braquiterapia planeado (véase más adelante).

La hebra sembrada 30 también puede incluir elementos separadores 45. Los elementos separadores 45 pueden incluir cualquier entidad que separe (i) semillas de terapia 35 unas de otras, (ii) semillas de terapia 35 de marcadores de contraste 10, y (iii) marcadores de contraste 10 unos de otros. Los separadores pueden ser de cualquier material, incluyendo agua, o semillas de polímero biocompatibles. La elección del material para el elemento separador 45 puede estar limitada solo por el deseo de no impedir la calidad de la señal de IRM del agente de contraste 20.

El uso de material sintético bioabsorbible de ácido poliglicólico (pga) es adecuado para la envoltura 15 y/o la hebra 30. Las semillas de terapia 35 pueden contener agentes radiactivos tales como yodo-125, paladio-103, cesio-131 o praseodimio-142 y/o agentes de contraste 20. Usando este tipo de material, el agente de contraste 20 puede visualizarse con IRM. Radioisótopos comúnmente usados incluyen yodo (I-125) y paladio (Pd-103), las semillas también pueden contener otros componentes tales como dispositivos de formación de imagen por rayos X. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente publicada de EE.UU. número 2004/0109823, párrafos [0006] y [0007].

El agente de contraste 20 pueden ser disoluciones con propiedades superparamagnéticas, paramagnéticas o ferromagnéticas. A través de un proceso de modificación de la hebra de braquiterapia aprobado por la FDA estándar, pueden incorporar disoluciones visibles a IRM con el fin de localizar la semilla de terapia radiactiva 35 dentro de la próstata y el tejido periprostático. La hebra sintética de pga puede contener las semillas de terapia 35, marcadores de contraste 10 y/o elementos separadores visibles a IRM 45 a intervalos discretos dentro de la hebra 30. Esto mejora la calidad del implante con respecto a la carga individual de semillas de terapia 35 permitiendo la colocación de las semillas en el tejido periprostático para cubrir enfermedad microscópica fuera de la cápsula de la próstata. Al colocar las semillas de terapia 35 en la hebra 30, la migración de las semillas no se producirá durante el tratamiento. Pueden usarse menos semillas de terapia 35 y menos actividad para lograr dosimetría óptima del implante de braquiterapia que cargando semillas de terapia individuales 35.

Por ejemplo, pueden tratarse pacientes con cáncer de próstata con una hebra sembrada de braquiterapia radiactiva permanente 30 usando 50 a 120 semillas implantadas en la próstata del paciente. IRM es una modalidad de formación de imagen ideal para visualizar el vértice, la base y los bordes laterales de la próstata. La porción anterior de la superficie de contacto del recto y la próstata, así como la vesícula seminal y la base de la superficie de contacto de la próstata, también se visualizan bien con IRM. Puede realizarse braquiterapia de próstata guiada por IRM, permitiendo la optimización del tratamiento. Después del tratamiento, una hebra sembrada visible a IRM 30 ayudará a determinar la calidad del implante verificando que la dosimetría es consistente con el plan de tratamiento de cáncer de próstata.

Ventajosamente, la semilla visible a IRM optimiza la terapia de radiación guiada por imagen con braquiterapia y reduce al mínimo los efectos secundarios no deseables comúnmente asociados a la braquiterapia. Ciertos agentes de contraste novedosos proporcionados en el presente documento tienen la composición general $(\text{CoCl}_2)_n(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_{1-n}$ (en la que $n=0,8-0,95$) y también se denominan "C4" o "complejo C4". Por un agente de contraste de complejo de cloruro de cobalto ("C4"), los presentes inventores han desarrollado un marcador de agente de contraste encapsulado ("ECAM") que muestra la localización de la semilla radiactiva implantada *in vivo* usando IRM. Marcadores de contraste de IRM proporcionarán a los médicos clínicos la herramienta para una administración más exacta del tratamiento de radiación y es un dispositivo que puede usarse para otras terapias, tales como tanto ginecológicas de velocidad de dosis alta, baja o pulsada, torácicas, intracraneales, oculares, sarcoma, cabeza y cuello y gastrointestinales.

IRM

En IRM clínica, la señal de resonancia magnética nuclear de protones del agua en tejido vivo se usa para formar imagen de órganos y sitios de enfermedad, tales como tumores, en 3D. La intensidad de esta señal de RM depende de tres importantes factores de tejido intrínseco: la densidad de protones, el tiempo de relajación longitudinal, T_1 , y el tiempo de relajación transversal, T_2 . Por lo tanto, se han desarrollado varias técnicas matemáticas para resaltar las diferencias en T_1 o T_2 para obtener buen contraste, la diferencia en el aspecto de diferentes tejidos en una imagen de RM. De otra manera, las imágenes de RM serían sin características ya que la cantidad de agua no varía significativamente en los diversos tejidos del cuerpo (Balaji Sitharaman y Lon J Wilson Int J Nanomedicine. 2006 September; 1(3): 291-295).

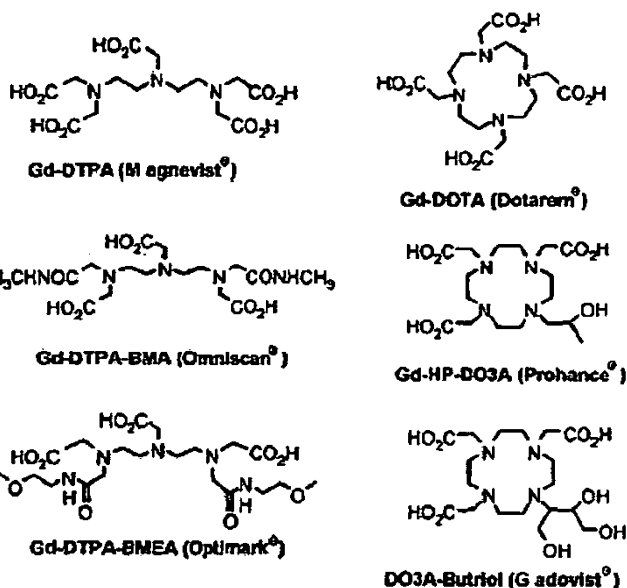
Los agentes de contraste de IRM se usan principalmente para mejorar la detección de enfermedad aumentando la sensibilidad y confianza del diagnóstico. Casi todos los CA comerciales disponibles hoy en día son agentes de ECF que se distribuyen extracelularmente y se secretan exclusivamente por el riñón. Existen varios tipos de CA de IRM que incluyen agentes de espacio de fluido extracelular (ECF), agentes intravasculares de permanencia prolongada (acumulación de sangre) y agentes específicos de tejido (órgano).

Los agentes de contraste usados en procedimientos de IRM clínicos operan cambiando los tiempos de relajación de espín nuclear de protón de las moléculas del agua en su vecindad, potenciando la señal de RM detectada en el tejido (Lauffer 1987; Caravan et al 1999; Merbach et al 2001; Krause and Editors 2002). Por lo tanto, los agentes de contraste clínico más comúnmente usados disminuyen los tiempos de relajación T_1 (también denominados relajación de espín-red cristalina) de los protones del agua en tejido vivo en la vecindad de los agentes de contraste paramagnéticos. Todos los agentes de contraste son paramagnéticos (con electrones no apareados) debido a que los agentes de contraste paramagnéticos generan campos de red cristalina muy grandes (ambientes magnéticos y nucleares con los cuales los protones interaccionan durante la relajación de T_1) en la vecindad inmediata del agente de contraste, que acorta en gran medida el T_1 de cualquier molécula de agua que se aproxime al centro paramagnético,

El término "capacidad de relajación" (r_1 para la relajación T_1) es el determinante para evaluar la eficacia de cualquier agente de contraste de IRM. La reducción en los tiempos de relajación del agua es normalmente lineal con la concentración, conociéndose la pendiente como la capacidad de relajación, una magnitud que revela el aumento neto de las tasas de relajación longitudinal ($1/T_1$, r_1) o transversal ($1/T_2$, r_2) del agua, producidas por una disolución 1 mM del agente de contraste. Se define como el cambio en la tasa de relajación de los protones de agua por concentración molar del agente de contraste paramagnético, y se expresa en unidades de $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$. Los agentes de contraste de gadolinio usados en la clínica actual tiene una "capacidad de relajación" $r_1 \sim 4 \text{ mM}^{-1} \text{s}^{-1}$.

El ion metálico de gadolinio (Gd^{3+}) paramagnético de espín alto es el agente de relajación T_1 más eficaz. Tiene siete electrones f no apareados, el mayor número de electrones no apareados mostrado por cualquier átomo o ion, un momento magnético grande ($\mu^2 = 63\mu_B^2$ en la que μ_B es el magnetón de Bohr) y un estado de tierra de relajación lenta altamente simétrico (estado 8S) que produce fuertes oscilaciones cerca de la frecuencia de ^1H Larmor y, por lo tanto, un fuerte efecto de T_1 .

Estructuras de agentes de contraste de IRM basados en Gd conocidos incluyen:



El ion Gd^{3+} adecuado es tóxico y, por lo tanto, para uso médico su toxicidad es normalmente secuestrada por quelación con ligandos multidentados (lineales y macrocíclicos) (Lauffer 1987; Caravan et al 1999; Merbach et al

2001). Aumentos importantes en la capacidad de relajación fueron favorecidos por un entendimiento más profundo de la teoría de relajación paramagnética como se propone por Solomon, Bloembergen y Morgan. En general, la teoría indicó que para aumentar la capacidad de relajación era necesario aumentar el número de moléculas de agua en la primera esfera de coordinación del ion metálico (q , número de hidratación), para reducir su tiempo de correlación rotacional (τ_c), para favorecer el intercambio de agua más rápido (k_{int}) en el complejo, o una combinación de estas circunstancias. A pesar del impresionante progreso en el diseño y síntesis de quelatos de Gd^{3+} para aplicaciones de CA avanzadas, los complejos de Gd^{3+} resultantes aún poseen limitaciones.

El agente de contraste de IRM basado en cobalto novedoso (C4) con una señal de T1 alta y una relación de capacidad de relajación (r_2/r_1) de aproximadamente 1,2 que hace de éste un buen agente de contraste T1 que puede tener menos toxicidad que los agentes basados en Gd debido a que el cobalto es un componente natural de la vitamina B12.

Por lo tanto, pueden usarse agentes de contraste de IRM como marcadores de dispositivos implantados biocompatibles (tanto terapéuticos como no terapéuticos) con el fin de identificar la localización precisa del dispositivo implantado *in vivo* para aumentar al máximo la relación terapéutica (es decir, semilla radiactiva para identificar positivamente al milímetro dónde está siendo depositada la dosis de radiación). Específicamente, el agente de contraste de IRM puede identificar la semilla radiactiva implantada y no se limita al agente C4 novedoso. Como se trata en el presente documento, otros agentes de contraste comúnmente usados que usan la concentración calculada apropiada necesaria para el tiempo de relajación T1 apropiado para optimizar el contraste positivo de la semilla radiactiva implantada o marcador cercano a la semilla usando los algoritmos expuestos en el presente documento.

T1 es el tiempo de relajación longitudinal. T2 es el tiempo de relajación transversal. R1 ($1/T1$) es una velocidad de relajación. R2 ($1/T2$) es una velocidad de relajación. Al determinar la concentración correcta, lo que es importante es el tiempo T1 (ms). Cuando más corto sea T1, mayor será el contraste positivo entre el agua (que tiene un T1 mayor). Aquí, cada agente de contraste también tiene sus tiempos de relajación T2 diferentes. Si T1 se acorta demasiado, esto puede a su vez acortar demasiado T2 y producir la pérdida de contraste positivo. Por lo tanto, existe un equilibrio entre la disminución de T1 y no permitir que T2 disminuya demasiado. Por lo tanto, cada protocolo de formación de imagen RM puede optimizarse al agente de contraste de elección.

En resumen, la capacidad de relajación es una característica del agente. Una vez se determinaron los tiempos de relajación T1 del agente C4, se determinó la concentración de los agentes de Gad requeridos para lograr tiempos de relajación T1 similares. A continuación se probó esta concentración y se encontró que tenía contraste positivo dentro de una envoltura de polímero (PEEK, PMMA).

Aunque se conoce el uso de la capacidad de relajación y la velocidad de relajación ($1/\text{tiempo de relajación}$) para alcanzar el intervalo de concentración apropiado para optimizar agentes de contraste intravenosos (IV), este curso de acción no se ha usado para optimizar la diferencia de contraste entre un órgano de interés y sus estructuras circundantes. Una razón por la que no se ha hecho antes es que las técnicas son muy diferentes, así como los objetivos. Por ejemplo, el gadolinio y sus derivados se han usado principalmente como agente de contraste IV, pero ahora con la metodología proporcionada en el presente documento pueden usarse como agentes de contraste positivos de IRM como marcadores encapsulados.

Claramente, lo que no se sabe es identificar el intervalo de concentración apropiado para gadolinio y sus derivados que da en el mismo tiempo de relajación T1 y contraste positivo que el agente C4 novedoso. Aunque esto es cierto para agentes de contraste como manganeso que siguen el principio de Solomon, Bloembergen y Morgan, los nanotubos de gadolinio no siguen el principio de Solomon, Bloembergen y Morgan e investigación adicional identificará el intervalo de concentración óptimo y protocolos de secuenciación. Hasta la fecha no se ha definido adecuadamente la concentración necesaria para lograr una señal de contraste positiva a través de los tiempos de relajación T1 para un marcador de IRM encapsulado en una envoltura de polímero. Similarmente, los presentes inventores fueron capaces de comprender que no se puede colocar el marcador de IRM de contraste dentro de una semilla de titanio debido al artefacto de balón y la pérdida de señal del artefacto de susceptibilidad. Por lo tanto, con el fin de desarrollar una semilla radiactiva visible a IRM, debe usarse una semilla radiactiva de polímero con el marcador de IRM adyacente, dentro o alrededor de la envoltura, o una semilla radiactiva de titanio con el marcador de IRM adyacente a la semilla.

Además, para optimizar la concentración del agente de contraste de RM se usaron los tiempos de relajación T1 del agente C4 y, empezando por el final, se identificaron las concentraciones apropiadas de otros agentes de contraste positivos que generan tiempos de relajación T1 similares. Otros agentes de contraste pueden o no tener una señal de contraste positiva tan fuerte dependiendo de sus propiedades inherentes y tiempos de relajación T2.

En resumen, se desarrolló C4 como agente de contraste de RM positivo. Otros agentes no fueron inicialmente visibles debido a que se estaban probando concentraciones inapropiadas (los presentes inventores saben ahora eso). Como se muestra por Grimm et al, la colocación del agente de contraste de IRM dentro de la semilla de titanio no es posible debido al artefacto de balón que anula la señal de contraste positiva. Con el fin de identificar una

semilla de titanio, el marcador de IRM encapsulado (ECAM - marcador de agente de contraste encapsulado) debe ser adyacente a la semilla de titanio. Con el fin de identificar una semilla de polímero, el agente de contraste puede ser adyacente, estar dentro o encerrar la semilla de polímero (como una pasta, pintura o disolución). Tras la caracterización por IRM del agente C4 a 1,5 T, 3,0 T y 7 T, los presentes inventores determinaron los tiempos de relajación T1 del agente C4 y sus capacidades de relajación inherentes. Muchos considerarían que la capacidad de relajación de los presentes inventores era demasiado baja en comparación con el gadolinio ("Gad") u otros derivados de Gad, que significa que los presentes inventores necesitarían una mayor concentración del agente C4 para lograr contraste positivo de T1 similar. Sin embargo, una concentración elevada no es un problema debido a que el perfil de toxicidad del cobalto es diferente del gadolinio y el cobalto es un complemento natural de la vitamina B12. Véase Toxicological Profile for Cobalt, U.S. Department of Health and Human Sciences, Public Health Service, Abril de 2004. Al identificar los tiempos de relajación T1 podrían determinarse las concentraciones de Gad y sus derivados que proporcionarían tiempos de relajación T1 similares y Magnevist probado como agente de contraste encapsulado. Esta metodología proporciona el fundamento para usar marcadores de agente de contraste de IRM para la identificación de objetos implantables *in vivo*, especialmente a concentraciones consideradas no tóxicas si el agente de contraste fuera a farse de la cápsula en los tejidos circundantes.

Métodos de visualización de semillas radiactivas implantadas bajo IRM con agentes de contraste usando: el complejo C4 y otros agentes de contraste, una envoltura de polímero, C4 dentro de la envoltura de polímero, C4 fuera de una envoltura, el agente de contraste dentro de la semilla de polímero de terapia (agente radiactivo o quimioagente), el agente de contraste fuera de la semilla de polímero de terapia (agente radiactivo o quimioagente) y el agente C4 (que tiene propiedades que hacen de él un agente de contraste ideal con un $r_2/r_1=1,2$) se desvelan cada uno en el presente documento.

Encapsulación de los agentes de contraste con la envoltura

Como se observa anteriormente, el agente de contraste 20 puede encapsularse con una envoltura 15 para formar el marcador de contraste 10. Los marcadores de contraste también se denominan en el presente documento un "marcador de agente de contraste encapsulado" o "ECAM". La envoltura 15 puede hacerse de vidrio o uno o más polímeros tales como polietileno, polipropileno, poliamidas, PTFE, poliéster, poliuretanos, poli(cloruro de vinilo), PMMA, poliéter-éter-cetona (PEEK), cada uno de los cuales se ha informado que es biocompatible. Woo, R.K., et al., Biomaterials: Historical Overview and Current Directions, Nanoscale, en: R.S. Greco FBPRLS, ed. CRC Press, 2004, 1-24. Buenas propiedades mecánicas y temperatura de fusión alta de esos polímeros hacen de ellos una elección excelente como materiales de construcción para aplicaciones biomédicas implantables que incluyen materiales protésicos y dentales, implantes, apósitos y dispositivos extracorpóreos (siendo cada uno considerado un dispositivo médico por la US Food & Drug Administration ("FDA")). Lee, H.B., et al., Polymeric Biomaterials, en: J. D. Bronzino BR, ed. The Biomedical Engineering Handbook - CRC Press, 1995. En general, los biomateriales poliméricos muestran varias ventajas clave. Éstas incluyen la facilidad de fabricación en productos con una amplia variedad de formas, coste razonable, amplia disponibilidad y una amplia variedad de propiedades mecánicas y físicas. Shasti, V.P., Non-Degradable Biocompatible Polymers in Medicine: Past, Present and Future, Current Pharmaceutical Biotechnology, 2003, 4(5):331-37.

Para aplicaciones de IRM, la conductividad eléctrica baja de estos tipos de polímeros hace a las cápsulas transparentes para señales de radiofrecuencia altas. En la Figura 5 se muestra el diagrama esquemático del marcador de contraste 10 propuesto. El tubo de polímero puede procesarse para obtener cilindros huecos de hasta 5,5 mm de longitud, 0,8 mm de diámetro externo (DO) y 0,6 mm de diámetro interno (DI). Puede ajustarse una tapa de polímero 25 a uno de los extremos del tubo. La tapa puede calentarse localmente hasta 300 °C para asegurar la unión. Los agentes de contraste 20 seleccionados pueden inyectarse en el polímero. Puede ajustarse una segunda tapa a la semilla y calentarse para prevenir la fuga del agente de contraste 20.

Los prototipos de marcador de contraste 10 construido han sido evaluados por unidades de IRM clínicas y de investigación tanto en campos magnéticos altos como bajos. La capacidad de relajación de los novedosos agentes de contraste 20 a varias concentraciones se cuantificaron a 1,5 T, 3, 0T, 4,7 T y 7,0 T así como la concentración de agente que aumentará al máximo la intensidad de señal presente en el espacio intersticial entre las semillas y/o marcadores en las hebras 30, facilitando la identificación y localización de semillas. Siguiendo el modelo de Solomon-Bloembergen-Morgan, la velocidad de relajación global ($R_1=1/T_1$, $R_2=1/T_2$) de las disoluciones se determina por sus velocidades de relajación nativas y la capacidad de relajación (1/mMol/s) y concentración del agente de contraste 20. Bloembergen, N., et al., Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. Effects of Electron Spin Relaxation, The Journal of Chemical Physics, 1961, 34(3):842-50; Solomon, I., Relaxation Processes in a System of Two Spins, Physics Review, 1955, 99:559-65.

$$R_{1,\text{después del contraste}} = R_{1,\text{nativo}} + r_{1,\text{agente}} \cdot \rho_{\text{agente}}$$

$$R_{2,\text{después del contraste}} = R_{2,\text{nativo}} + r_{2,\text{agente}} \cdot \rho_{\text{agente}}$$

Los agentes de contraste 20 se pusieron en tubos de RMN especiales, que se fijaron en un baño de agua relajada para reducir al mínimo el efecto de desacoplamientos de susceptibilidad en las mediciones. Se evaluó T1 de las

disoluciones usando un experimento de recuperación de saturación. T2 y T2* se midieron usando secuencias de multi-eco-gradiente y espín-eco. Se ajustaron la relajación frente a datos de concentración del agente de contraste 20 a las ecuaciones anteriores en un sentido de error de mínimos cuadrados usando Matlab (The Mathworks, Natick, MA),

5 Hebras sembradas

Un método de preparación de la hebra sembrada 30 incluye proporcionar una hebra de polímero que tiene un orificio de hebra 40 y colocar al menos una semilla de terapia 35 y/o marcador de contraste 10 en el orificio de la hebra 40. Una semilla de terapia 35 típica incluye un agente radiactivo dispuesto dentro de un sustrato de vehículo 50. Además, puede colocarse al menos un marcador de contraste 10 en la hebra, así como un elemento separador 45 cuando se considere apropiado.

Para la integración de marcadores de contraste 10 próximos a la semilla de terapia 35, es beneficioso usar una hebra de braquiterapia flexible biodegradable (ácido poliglicólico), tal como aquellas que pueden comprarse de BrachySciences Inc, Oxford, CT. La hebra estándar normalmente tiene un diámetro interno de 0,9 mm. Este tamaño es adecuado para hacer pasar los marcadores de contraste 10 y semillas de terapia 35 a través del orificio de la hebra 40. Usando una aguja que tiene un diámetro interior de 0,84 mm, las semillas pueden fijarse. La Fig. 6 muestra un diagrama esquemático de una hebra sembrada cargada con semillas de terapia 35 (en las que se usa titanio como envoltura 15) y marcadores de contraste 10.

Como se trata en la solicitud de patente publicada de EE.UU. 2004/0109823, párrafos [0030] a través de [0049], las hebras de braquiterapia y métodos de preparación se describen como sigue:

Las hebras de braquiterapia normalmente tienen un tamaño y forma adecuados para pasar a través del orificio de una aguja que tiene un diámetro interior de menos de aproximadamente 2,7 milímetros (calibre 10), menos de aproximadamente 1,4 milímetros (calibre 15), menos de aproximadamente 0,84 milímetros (calibre 18), o menos de aproximadamente 0,56 milímetros (calibre 24). En una versión, la hebra está configurada en un cilindro que tiene un diámetro de entre aproximadamente 0,5 y 3 milímetros y una longitud de 20, 30, 40 centímetros o más.

Puede usarse cualquier material biocompatible apropiado para formar las semillas de braquiterapia. Los materiales preferidos incluyen materiales poliméricos que han sido aprobados por la Agencia Estadounidense del Medicamento para implantación.

En la realización preferida, las semillas se forman de un material biodegradable. Ejemplos de materiales adecuados incluyen polímeros sintéticos tales como polihidroxiácidos (ácido poliláctico, ácido poliglicólico-láctico), polianhídridos (anhídrido poli(bis(p-carboxifenoxi)propano, anhídrido poli(bis(p-carboxi)metano), copolímero de poli-carboxifenoxipropano y ácido sebácico); poliortoésteres; polihidroxicanoatos (ácido polihidroxibutírico); y poli(isobutilcianoacrilato). Otros ejemplos incluyen ácido poliláctico de células abiertas; copolímeros de un dímero de ácido graso y ácido sebácico; poli(carboxifenoxi)hexano; ácido poli-1,4-fenilendipropiónico; ácido poliisofalico; ácido polidodecanodioico; poli(glicol-sebacato) (PGS); u otros polímeros descritos más adelante. Véanse, por ejemplo, Biomaterials Engineering and Devices: Human Applications: Fundamentals and Vascular and Carrier Applications, Donald L. Wise et al. (eds), Humana Press, 2000; Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine, Buddy D. Ratner et al. (eds.), Academic Press, 1997; y Biomaterials and Bioengineering Handbook, Donald L. Wise, Marcel Dekker, 2000.

Estos polímeros pueden obtenerse de fuentes tales como Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.; Polysciences, Warrenton, Pa.; Aldrich, Milwaukee, Wis.; Fluka, Ronkonkoma, N.Y.; y BioRad, Richmond, Calif.; o pueden sintetizarse a partir de monómeros obtenidos de estos u otros proveedores usando técnicas estándar.

Además de polímeros sintéticos, también pueden usarse polímeros naturales. En la realización preferida, los polímeros naturales son biodegradables. Por ejemplo, puede usarse tejido tal como tejido conjuntivo de las paredes de vasos sanguíneos o matriz extracelular como vehículo biodegradable para la administración de radiación u otra sustancia terapéutica. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 5.429.634 de Narcisco. El tejido puede ser autólogo, heterólogo, genéticamente manipulado o modificado de otra manera siempre que sea biocompatible con el tejido diana. Un paciente puede donar su propio tejido para servir de vehículo para la sustancia terapéutica y/o radionúclido. Otros tejidos o polímeros naturales pueden servir de matrices de vehículo degradables. Por ejemplo, polisacáridos tales como almidón y dextrano, proteínas tales como colágeno, fibrina (Perka, et al., Tissue Eng. 7:359-361 (2001) y Senderoff, et al., J. Parenteral Sci. 45:2-6 (1991)) y albúmina (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 5.707.644 de Ilum), péptidos similares a la elastina, lípidos y combinaciones de los mismos. Estos materiales pueden derivarse de cualquiera de las fuentes conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo tejidos o sangre propios del paciente.

También puede prepararse semillas o hebras a partir de materiales no poliméricos y/o inorgánicos biocompatibles sintéticos o naturales, que son preferentemente biodegradables. Véase, por ejemplo, el

documento WO 99/53898 que describe semillas de silicio porosas bioabsorbibles y el documento WO 00/50349 que describe fibras cerámicas biodegradables a partir de soles de sílice. Otros ejemplos de materiales no poliméricos y/u orgánicos incluyen: patente de EE.UU. n° 5.640,705 de Koruga que describe moléculas de fullereno que contienen radiación; documento WO 02/34959A2 de Yeda Research and Development Co. Ltd. que describe nanopartículas o estructuras similares a fullereno inorgánicas; documento EP 1205437A1 de Osawa que describe grafito en partículas de nano-tamaño y fullereno de capas múltiples; patente de EE.UU. n° 5.766.618 de Laurencin que describe un material compuesto de hueso de hidroxiapatita polimérica; documento GB 235140A de Asako Matsushima que describe un material compuesto cerámico tal como hidroxiapatita para liberación sostenida; y la patente de EE.UU. n° 5.762.950 de Antti Yli-Urpo que desvela un fosfato de calcio, por ejemplo, hidroxiapatita, cerámica bioactiva para liberación con el tiempo.

En el caso de semillas radiactivas, puede dejarse que el médico clínico seleccione de cualquier número de matrices de vehículo biodegradables que contengan el radionúclido, siempre que las características de degradación de la sustancia de vehículo sean consistentes con el perfil de absorción deseado. Esto se debe a que la misma matriz de vehículo será secuestrada del tejido diana circundante junto con el radionúclido hasta que el radionúclido se haya descompuesto a una actividad insignificativa. En ese tiempo o después, la capa biodegradable que recubre la matriz radiactiva se desgastará, empezando así un proceso similar para el vehículo ahora no radiactivo o radiactivo casi gastado.

Además, opcionalmente pueden usarse trazadores radiactivos como se describe en la solicitud de patente publicada de EE.UU. 2004/0109823, párrafos [0040] a [0046] como sigue:

Opcionalmente, la semilla o hebra de braquiterapia puede conferirse con un medio de rastreo de los contenidos radiactivos si esos contenidos fueran liberados inadvertidamente. Se ha descubierto recientemente que problemas inesperados asociados a la fuga de material radiactivo, tanto dentro de los tejidos circundantes en un paciente, en un laboratorio de patología, en un laboratorio de medicina nuclear como en la sala de operaciones, están relacionados con semillas de polímero. La semilla/hebra debe contener un medio de rastreo de su contenido si esos contenidos son liberados inadvertidamente. Este mecanismo puede basarse en la inclusión de enfoques fluorescentes, luminiscentes, coloreados, pigmentados u otros enfoques para etiquetar, detectar o identificar de otro modo los contenidos de semilla/hebra tanto visualmente como con ayuda de instrumentos.

Puede conferirse fluorescencia usando el polímero apropiado u otra sustancia biodegradable, tal como se describe por Sung en la patente de EE.UU. n° 4.885.254, Bryan en la patente de EE.UU. n° 6.416.960 B1, Barbera-Guillem en la patente de EE.UU. n° 6.548.171 B1, o Greiner en la solicitud de patente de EE.UU. n° de serie 2003/0010508A1.

Puede conferirse luminiscencia usando el polímero apropiado u otra sustancia biodegradable, tal como se describe por Towns en el documento WO 01/49768 A2, Sakakibara en el documento EP 1 311 138 A1, Bryan en la patente de EE.UU. n° 6.436.682B1, Hancock en la solicitud de patente de EE.UU. n° de serie 2003/0134959A1, o Wood en la patente de EE.UU. n° 6.552.179B1. Los materiales de bioluminiscencia se describen en la patente de EE.UU. n° 5.670.356. Además, podrían utilizarse sustancias quimioluminiscentes y electroluminiscentes, así como otros tipos de sustancias luminiscentes como lo conocería un experto en la técnica.

También pueden cargarse puntos cuánticos en las semillas y utilizarse para localizar sustancias derramadas de semillas/hebras rotas, como aquellas descritas en la solicitud de patente de EE.UU. n° de serie 2003/0129311 A1 o Dobson en el documento WO 95/13891 (véase también Jaiswal et al., Nature Biotechnology 2003; 21:47-51, y Quantum Dot Corporation's Qdot.TM. biotin conjugate),

Puede usarse material polimérico biodegradable teñido, como se describe por Burkhard en el documento EP 1 093 824 A2. Pueden usarse otros colorantes como se indica. Puede utilizarse luz ultravioleta para detectar un agente terapéutico como sustancias radiactivas o fármacos usando un formato descrito por Koshihara en la patente de EE.UU. n° 6.456.636 B1, o por Nakashima en el documento WO 00/53659. Pueden usarse colorantes infrarrojos, como se describe por Paulus en la patente de EE.UU. n° 5.426.143.

Aquellos expertos en la técnica estarán familiarizados con el marcado, dopaje o etiquetado de los contenidos de las semillas/hebras con agentes que pueden identificarse sin modificación, o pro-agentes que pueden identificarse por la adición de una sustancia activadora u otros medios, tales como anticuerpos marcados y similares

Además, pueden usarse otros fármacos no radiactivos en combinación con las hebras. Como se describe en la solicitud de patente publicada de EE.UU. 2004/0109823, párrafos [0047] a [0049],

Pueden usarse polímeros para formar, o para recubrir, dispositivos de administración de fármaco tales como hebras o hebras que contienen cualquiera de una amplia gama de agentes terapéuticos y de diagnóstico.

Cualquiera de una amplia gama de materiales terapéuticos, de diagnóstico y profilácticos puede incorporarse en las hebras, incluyendo compuestos orgánicos, compuestos inorgánicos, proteínas, polisacáridos y ácidos nucleicos, tales como ADN, usando técnicas convencionales.

El fármaco no radiactivo puede tomar la forma de factores estimulantes y de crecimiento; vectores de genes; vectores virales; agentes antiangiogénesis; agentes citostáticos, citotóxicos y citocidas; agentes transformantes; agentes inductores de la apoptosis; radiosensibilizadores; radioprotectores; hormonas; enzimas; antibióticos; agentes antivirales; mitógenos; citocinas; agentes antiinflamatorios; inmunotoxinas; anticuerpos o antígenos. Por ejemplo, el compuesto terapéutico no radiactivo puede ser un agente antineoplásico tal como paclitaxel, 5-fluorouracilo o cisplatino. También puede ser un agente radiosensibilizador tal como 5-fluorouracilo, etanidazol, tirapazamina, bromodesoxiuridina (BUdR) y yododesoxiuridina (IUdR).

Finalmente, en algunos aspectos, la semilla de terapia 35 puede incorporar agentes de contraste 20 como se ha descrito anteriormente y se muestra en la Figura 12. Las semillas de terapia de plástico 35 son conocidas en la técnica y el agente de contraste 20 puede incorporarse en tales semillas de terapia 35 aprobadas por la FDA. Alternativamente, el agente de contraste 20 puede recubrirse sobre la superficie exterior de tales semillas de terapia 35. Por lo tanto, se generan semillas de terapia visibles a IRM 35 incorporando agentes de contraste 20 que permiten la detección directa de una semilla de terapia 35.

Como se ha descrito anteriormente, hebras sembradas visibles a IRM 30 por proxy usan marcadores de contraste 10 colocados próximos a las semillas de terapia 35 con un material de hebra de manera que la semilla de terapia 35 será fácilmente identificable bajo IRM debido a su proximidad al marcador de contraste 10. La longitud total del marcador de contraste 10 puede ser entre 1 mm y 2,0 cm de manera que la unidad de la semilla de terapia 35 más el marcador de contraste 10 pueden variar, y la distancia entre semillas de terapia consecutivas 35 también puede variar.

En el enfoque en el que el agente de contraste 20 es parte de la semilla de terapia 35, puede colocarse aproximadamente 0.3-1 µl del agente de contraste 20 en una semilla radiactiva de plástico típica. No se requiere marcador de contraste 10 adicional. La semilla de terapia 35 tiene dimensiones estándar con una longitud de aproximadamente 4,5 mm. La semilla de terapia 35 puede implantarse sola o en un formato de hebra sembrada 30 (es decir, semilla radiactiva con separadores predeterminados) como se desveló anteriormente en este documento.

En otras configuraciones, las semillas de terapia 35 pueden recubrirse con el agente de contraste 20, o el agente de contraste 20 puede incorporarse en un material de hebra (es decir, matriz de ácido poliglicólico) que se fabrica para recubrir las semillas de terapia 35 individuales. Pueden usarse aproximadamente 15 µl del agente de contraste 20 en un proceso de recubrimiento tal. La semilla de terapia recubierta 35 puede implantarse sola o en combinación con semilla de terapia 35 adicional y elemento separador 45 en la hebra sembrada 30.

Los marcadores de contraste 10 y/o semillas de terapia 35 también pueden incluir un sustrato de vehículo 50 colocado dentro de la envoltura 15. El sustrato de vehículo 50 puede hacerse de nanopartículas, o un material a granel individual que ocupa una fracción sustancial del volumen hueco de la envoltura 15. El sustrato de vehículo 50 puede ser cualquier material que pueda incorporar un agente terapéutico radiactivo para su uso en radioterapia. Agentes terapéuticos radiactivos útiles a propósito de la invención objeto incluyen, pero no se limitan a, paladio-103, yodo-125, cesio-131 y praseodimio-142. Por tanto, los agentes de contraste 20 pueden absorberse sobre la superficie del sustrato de vehículo 50. Puede ser posible incorporar un agente terapéutico radiactivo dentro de la misma envoltura 15, posiblemente obviando la necesidad del sustrato de vehículo 50, excepto cuando pueda ser deseable, es decir, como vehículo del agente de contraste 20.

Las semillas y marcadores descritos en el presente documento pueden ser útiles para tratar una variedad de enfermedades que afectan a una variedad de órganos que incluyen el corazón, abdomen, cabeza y cuello, próstata, páncreas, hígado, pulmón, cerebro y mama, y para tratamientos ginecológicos. Aunque las semillas y marcadores son útiles en el tratamiento de diferentes tipos de cánceres encontrados en estos órganos, los marcadores y agentes, tanto juntos como solos, pueden ser útiles en aplicaciones de diagnóstico y otras aplicaciones de terapia. Para todas las aplicaciones, cuando corresponda, los agentes de contraste pueden recubrirse sobre un dispositivo, colocarse en un marcador de contraste adyacente al dispositivo y/o colocarse dentro de un dispositivo.

Por ejemplo, el agente de contraste puede recubrirse sobre una semilla, agujas de biopsia o sondas de monitorización guiadas por RM de terapias térmicas (es decir, procedimientos inducidos por láser, inducidos por RF y crio-mediados) y usarse en el cerebro. Similarmente, pueden recubrirse endoprótesis coronarias, catéteres intravasculares, catéteres IV, alambre guía y catéteres de balón con el agente de contraste. Aplicaciones de próstata incluyen agente de contraste intraprostático, agujas de polímero, catéteres de polímero, marcador fiducial en un extremo de un catéter o aguja, semilla de recubrimiento, separador de recubrimiento, marcador fiducial próximo a la semilla y aplicadores de HDR.

Para la formación de imagen de mama, el agente de contraste podría usarse a propósito de catéteres (HDR, PDR y LDR), catéteres de balón (terapia de HDR) y como marcadores fiduciales. Asimismo, en otras aplicaciones

ginecológicas, el agente de contraste puede usarse con aplicadores de HDR en tándem, o aplicadores de catéter de HDR o CDR. El agente de contraste también puede ser útil a propósito de un drenaje de abdomen. El agente de contraste también es útil en aplicaciones de radiología de intervención tales como balones, filtros, drenajes y prótesis endovasculares.

Braquiterapia

La braquiterapia, también conocida como radioterapia de fuente sellada o endocuriterapia, es una forma de radioterapia en la que una fuente radiactiva se coloca dentro o próxima al área que requiere tratamiento. La braquiterapia se usa comúnmente para tratar cáncer de próstata localizado, cánceres de mama y cánceres de cabeza y cuello.

La braquiterapia de próstata es un enfoque de tratamiento de referencia no quirúrgico para el tratamiento de cáncer de próstata. Los pacientes que eligen la braquiterapia de próstata lo debido a que el tratamiento consiste de un procedimiento ambulatorio de 1 día y las tasas de curación son similares a, sino mejores, que aquellas vistas con cirugía o radioterapia de haz externo. Butler, W.M., et al., Introduction to Prostate Brachytherapy, en: B.R. Thomadsen MJR, W.M. Butler, ed. Brachytherapy Physics 2a Ed, 2005, 538:42. Además, los pacientes tratados con braquiterapia de próstata casi siempre experimentan una mayor calidad de vida, con menos incontinencia y mejor función eréctil que los pacientes tratados con cirugía. Frank, S.J., et al., An Assessment of Quality of Life Following Radical Prostatectomy, High-Dose External Beam Radiation Therapy, and Brachytherapy Iodine Implantation as Monotherapies for Localized Prostate Cancer, The Journal of Urology 2007, 177(6): 2151-2156.

La braquiterapia de próstata es buscada por hombres diagnosticados con cáncer. Los implantes de semilla radiactiva de próstata, también conocidos como braquiterapia, es un tratamiento ambulatorio de un día de referencia para aproximadamente el 30 % de los 210.000 hombres anualmente diagnosticados con cáncer de próstata. Los resultados tras la braquiterapia son buenos, pero pueden variar significativamente dependiendo de la calidad del implante con una supervivencia libre de recaída de PSA de 8 años del 93 % frente al 76 % para implantes de alta y baja calidad, respectivamente. Zelefsky, M.J., et al., Multi-Institutional Analysis of Long-Term Outcome For Stages T1-T2 Prostate Cancer Treated With Permanent Seed Implantation, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2007, 67(2): 327-333.

Por tanto, los resultados con implantes de braquiterapia de próstata de alta calidad son buenos, pero existe heterogeneidad sustancial entre instituciones de radioncólogos en la calidad de los implantes. Aunque las dosis de prescripción de braquiterapia de próstata son uniformes entre las instituciones, existe variabilidad significativa con respecto a la duración del tratamiento de próstata, planificación del volumen de tratamiento, concentración de la semilla, homogeneidad de dosis, márgenes de tratamiento y colocación de semilla extracapsular. Merrick, G.S., et al., Variability of Prostate Brachytherapy Pre-implant Dosimetry: A Multi-institutional Analysis, Brachytherapy, 2005, 4(4):241-51. Los expertos tienen diferentes opciones acerca de si usar o no un enfoque de planificación previa o planificación intraoperatoria, cómo evaluar el implante posoperatoriamente con dosimetría basada en TC, y qué pacientes son candidatos apropiados para braquiterapia solo frente a una combinación de terapia de radiación de haz externo más braquiterapia. Shah, J.N., et al., Improved Biochemical Control and Clinical Disease-free Survival with Intraoperative Versus Preoperative Preplanning for Transperineal Interstitial Permanent Prostate Brachytherapy, Cancer Journal, 2006, 12(4):289-97; Matzkin, H., et al., Comparison Between Two Iodine-125 Brachytherapy Implant Techniques: Pre-planning and Intra-Operative by Various Dosimetry Quality Indicators, Radiotherapy and Oncology, 2003, 68(3):289-94; Han, B.H., et al., The Effect of Interobserver Differences in Post-implant Prostate CT Image Interpretation on Dosimetric Parameters, Medical Physics, 2003, 30(6): 1096-102; Frank, S.J., et al., Interstitial Implant Alone or in Combination with External Beam Radiation Therapy for Intermediate-Risk Prostate Cancer: A Survey of Practice Patterns in The United States, Brachytherapy, 2007, 6(1):2-8. Debido a la naturaleza subjetiva de la evaluación de la calidad después del implante con dosimetría basada en TC, algunos médicos de la comunidad tienen dificultad para evaluar la calidad de sus implantes de tal manera que envían su dosimetría de después del implante a compañías como ProQura en Seattle, Washington, para permitir retroalimentación de expertos en el campo (Seattle Prostate Institute). Entre estos médicos que envían la dosimetría de después del implante - y al hacer eso indican que están preocupados por la calidad y conocimiento de la dificultad de evaluación de después del implante - se encuentra que hasta el 25 % de los implantes son de baja calidad. Merrick, G.S., et al., Initial Analysis of ProQura: A Multi-institutional Database of Prostate Brachytherapy Dosimetry, Brachytherapy, 2007, 6(1):9-15.

Actualmente, la localización de las semillas radiactivas de titanio usadas para braquiterapia de próstata con respecto al tumor y estructuras de órganos críticos normales sigue siendo mal definida con realizaciones de formación de imagen estándar como ultrasonidos y tomografía computarizada (TC) (Figuras 1A-B). El contraste positivo de las semillas de titanio sobre TC permite la localización exacta de las semillas para dosimetría de después del implante. Sin embargo, estas realizaciones de formación de imagen estándar, que se usan durante la planificación del tratamiento, administración del tratamiento y evaluación de la calidad del tratamiento después del implante, proporcionan visualización inferior de la próstata y estructuras de órganos críticos circundantes, que conducen a determinación subjetiva de la calidad del tratamiento.

La incontinencia urinaria es un problema de salud importante tras el tratamiento. Tras el tratamiento, los hombres a

menudo se sienten avergonzados si tienen pérdidas de orina, mojan sus pantalones y usan pañales/compresas. Datos recientes revelan que tras la braquiterapia, aproximadamente el 15 % de los hombres experimentarán incontinencia 2 años y más después de su tratamiento. Sanda, M.G., et al., Quality of Life and Satisfaction With Outcome Among Prostate-Cancer Survivors, *New England Journal of Medicine*, 2008, 358(12): 1250-61; Frank, S.J., et al., An Assessment of Quality of Life Following Radical Prostatectomy, High-Dose External Beam Radiation Therapy, and Brachytherapy Iodine Implantation as Monotherapies For Localized Prostate Cancer, *The Journal of Urology*, 2007, 177(6);2151-6. El esfínter urinario interno y externo no puede identificarse adecuadamente en las realizaciones de formación de imagen estándar (es decir, ultrasonidos, TC o fluoroscopia) actualmente usadas para el tratamiento, pero estas estructuras se visualizan bien en IRM (Figuras 30 y 31). El uso de formación de imagen superior con IRM durante la planificación, tratamiento y evaluación de después del tratamiento producirá tasas de curación mejoradas y una disminución en las complicaciones tras la braquiterapia.

La elevada exactitud de la colocación de semilla con IRM mejorará los resultados. Las soluciones de formación de imagen estándar actuales usadas para braquiterapia son inferiores a las óptimas (Figura 30). Frank, S.J., et al., A Novel IRM Marker For Prostate Brachytherapy, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2008, 71(1):5-8. La formación de imagen óptima con IRM mejoraría la exactitud de la colocación de semilla, aumentando al máximo así la eficacia del tratamiento y reduciendo al mínimo las complicaciones relacionadas con el tratamiento debidas a la dosis de radiación innecesaria a los esfínteres urinarios (Figuras 32a-32d).

IRM es la solución de formación de imagen ideal, pero está actualmente limitada por la tecnología de semilla. IRM es la formación de imagen óptima para la planificación, tratamiento y evaluación de después del implante para braquiterapia y su eficacia se ha descrito bien. Tempany, C.M., et al., RM-Guided Prostate Interventions, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2008, 27:356-367; D'Amico, A.V., et al., Comparing PSA Outcome After Radical Prostatectomy or Magnetic Resonance Imaging Guided Partial Prostatic Irradiation in Select Patients With Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate, *Urology*, 2003, 62:1063-1067. Sin embargo, su uso se ha limitado debido a la incapacidad de identificar con exactitud las semillas radiactivas implantadas. Roberson, P.L., et al., Use and Uncertainties of Mutual Information For Computed Tomography/Magnetic Resonance (CT/MR) Registration Post Permanent Implant of the Prostate, *Medical Physics*, 2005, 32(2):473-82. Todas las semillas implantadas en los Estados Unidos tienen radiactividad encerrada dentro de una coraza de titanio paramagnética. Bajo IRM, las semillas implantadas en la próstata y tejido periprostático aparecen como un contraste negativo que no es distinguible de rastros de aguja y separadores de semilla implantados (Figura 30). Además, los artefactos generados mediante protocolos de secuenciación de pulsos de RM seleccionados no han aliviado este problema. Se han hecho intentos para incorporar IRM en la evaluación de después del implante mediante la fusión de TC de después del implante. Crook, J., et al., Interobserver Variation in Postimplant Computed Tomography Contouring Affects Quality Assessment of Prostate Brachytherapy, *Brachytherapy*, 2002, 1(2):66-73. Sin embargo, diferencias en el tamaño de la próstata basadas en la realización de formación de imagen, variabilidad del registro de imágenes debida a tablas de formación de imagen diferentes (hardware) y diferencias en el llenado de la vejiga y rectal, y coste excesivo e inconveniencia, han disminuido el entusiasmo por la fusión de IRM/TC en el ámbito de después del implante.

La braquiterapia basada en IRM transforma el tratamiento de una "técnica" a una "ciencia". Sobre la superficie, la innovación puede parecer modesta, pero los métodos y dispositivos presentados en el presente documento son en realidad avances tecnológicos dentro de la braquiterapia con el potencial para cambiar significativamente el campo mejorando la calidad de cada implante que se realiza. En el futuro, los profesionales clínicos tendrán menos ansiedad sobre la calidad del tratamiento administrado y durante la evaluación del tratamiento por IRM, si el cáncer de próstata se cubre inadecuadamente, pueden implantarse semillas adicionales para optimizar el tratamiento.

Un uso sistemático de braquiterapia de IRM proporciona a un profesional clínico las herramientas para realizar implantes de alta calidad consistentes. El uso de IRM con ECAM mejora las tasas de curación, disminuye las complicaciones y es ideal para el desarrollo de normas nacionales para braquiterapia de próstata.

Para aplicaciones en braquiterapia, puede ser deseable que el marcador de contraste 10 tenga tamaños dimensionales similares a la semilla de terapia radiactiva 35 típica conocida en la técnica, de manera que tanto el marcador de contraste 1 como la semilla de terapia 35 puedan colocarse en una hebra 30, creando una hebra sembrada 30. Debido al tamaño limitado de los marcadores de contraste implantables 10 (las dimensiones típicas de 5,5 mm de longitud y 0,8 mm de diámetro externo (DO)), el volumen del agente de contraste 20 dentro del marcador de contraste 10 debería ser inferior a 1 μ l. El agente de contraste 20 usado como marcador de contraste 10 tiene las siguientes propiedades: (i) debe tener una fuerte señal de IRM para reducir al mínimo el daño que podría producirse por fuga del agente de contraste 20; (ii) tener una conductividad eléctrica baja para ser suficientemente transparente a radiofrecuencia alta; y (iii) debe ser biocompatible con la bioquímica humana.

Metodología de la dosimetría basada en IRM

La siguiente técnica es para implantes de próstata, pero no se limita a los mismos - pueden realizarse planificación, tratamiento y evaluación similares con procedimientos de GYN, mama, sarcoma, pulmón, cerebro, corazón o riñón usando IRM.

Planificación

La planificación puede realizarse como “previamente planificado” (es decir, antes de que el paciente llegue a la sala de operaciones/sala de procedimiento) o “planificación intra-operatoria” (es decir, durante la operación con IRM). Se realiza una IRM estándar y/o funcional a tanto campo bajo (0,5 T, 1,5 T, 3 T) como campo alto (4,7 T, 7 T) con o sin una bobina endo-rectal. Se obtendrán varios protocolos de IRM y secuencias de formación de imagen con y sin contraste (es decir, derivados de ponderados en T1 y T2) para optimizar la identificación del volumen de tratamiento y estructuras de órganos normales. Puede obtenerse un ultrasonidos o TC y transferirse al sistema de planificación de tratamiento para la fusión con IRM.

Las imágenes de DICOM se transfieren a un sistema de software de planificación del tratamiento. Se realizará registro de plantilla. El volumen objetivo y las estructuras de órganos normales (recto, vejiga, bulbo del pene, uretra, haces neurovasculares, etc.) están delimitados. Se definirá la cantidad de actividad (milicurie) por semilla. Se definirá el tipo de radiactividad usada (Pd-103, I-125, Cs-131, etc.). Se definirá el tipo de semilla (específica del proveedor). Se definirá el tipo de material de semilla (tanto titanio, plástico, vidrio, etc.) con el fin de determinar dónde se establecerá el marcador de IRM en proximidad a la semilla para la identificación optimizada de la semilla. La semilla misma puede ser visible a IRM con el marcador de IRM en el interior. Se definirá la relación de marcador(es) de IRM con respecto a la semilla, con tanto una relación de 1:1 como una relación de 2:1. Se identificará la distancia del (de los) marcador(es) de IRM al centro de la semilla radiactiva y se introducirá.

Tanto manualmente como mediante planificación inversa, las semillas con marcadores de IRM se optimizan para lograr cobertura dosimétrica del volumen objetivo mientras que se reduce al mínimo la dosis a las estructuras de órganos críticos. Puede obtenerse un histograma de volumen de dosis (DVH) observando la dosis a todas las dianas y estructuras de órgano para optimización del plan. Entonces se evaluará la cantidad de actividad por volumen objetivo para determinar qué tratamiento apropiado se administrará.

La unidad de aguja y semillas/hebras visibles a IRM serán adecuadamente esterilizadas. La unidad de aguja se cargará con las semillas radiactivas y marcadores de IRM como se define por el plan de tratamiento. La aguja puede estar hecha de un metal o polímero. La semilla radiactiva visible a IRM puede ser una única unidad o en una hilera de semillas fijadas por material de hebra. Para asegurar la calidad, antes de cargar las semillas visibles a IRM en la unidad de aguja, puede realizarse formación de IRM para verificar que la relación de marcador(es) de IRM con respecto a semilla es consistente con el plan de tratamiento. La carga de unidad de aguja puede estar precargada (es decir, antes de entrar a la sala de operaciones/procedimiento) o cargarse intra-operatoriamente. Si está precargada, el envase debe ser tal que haya una protección adecuada para distribución. La unidad de aguja puede o no ser compatible con RMI. La unidad de aguja debe ser compatible con IRM si el implante está en un ambiente de RMI.

Tratamiento

El paciente se lleva a la sala de operaciones/procedimiento. El paciente puede o no estar bajo anestesia. Se realizan procedimientos de aseguramiento de la calidad para verificar al paciente y el tratamiento, y para verificar que el plan de tratamiento sea consistente con el paciente y el procedimiento. Se verificará la carga de la aguja con el marcador(es) de IRM planeado por relación de semilla o semillas visibles a IRM. Se preparará el perineo del paciente y se cubrirá de la manera estándar. El paciente tendrá tanto colocada una bobina de IRM endorrectal como una sonda de ultrasonidos con la plantilla colocada próxima al perineo. Es posible que el paciente pueda habersele realizado la implantación de las agujas mediante ultrasonidos y entonces la localización de la(s) aguja(s) se verifique con IRM antes de la colocación de las semillas visibles a IRM.

Usando IRM a propósito de metodologías de especificación de próstata, las agujas pueden implantarse en tiempo real al lugar deseado como se define por el plan de tratamiento. La implementación en tiempo real proporciona que todas las agujas se inserten como se ha definido por el plan de tratamiento y se identifiquen inmediatamente las semillas visibles a RMI al entrar *in vivo*. La colocación de las agujas puede verificarse con respecto al lugar de la vejiga, recto, uretra, bulbo del pene, conductos eyaculadores, vesículas seminales, haces neurovasculares, etc., para prevenir traumatismo a estas estructuras normales con el fin de reducir al mínimo el riesgo de morbilidad. Las imágenes de DICOM de IRM pueden transferirse inmediatamente al software de tratamiento con identificación de los marcadores de IRM. Se realizará evaluación dosimétrica para optimizar el tratamiento de los pacientes.

Evaluación de después del tratamiento

Tras el procedimiento se realizará una IRM estándar y/o funcional el día 0 y/o día 30 después del implante. También puede realizarse un TC para fusionarse con la IRM. Las imágenes de DICOM capturadas se transferirán al sistema de tratamiento y los volúmenes objetivo y estructuras de órganos normales se delimitarán y delinearán. Los marcadores de IRM se identificarán manualmente o automáticamente. Las líneas dosimétricas se aproximarán a la semilla radiactiva que habrá sido predeterminada basándose en la distancia del (de los) marcador(es) de IRM al centro de la semilla radiactiva. Se realizará una evaluación dosimétrica para verificar que el volumen objetivo haya sido adecuadamente tratado como se define por el plan de tratamiento. Si la dosis al volumen objetivo es

inadecuada, se realizará optimización con el software de tratamiento para determinar la localización de las semillas adicionales con marcador(es) de IRM requerido(s). Si las semillas han sido implantadas demasiado cerca de las estructuras de órganos críticos, puede usarse un dispositivo de recuperación de semillas compatible con IRM para eliminar la(s) semilla(s) visible(s) a IRM.

Marcadores de contraste de cobalto

En el presente documento se proporciona un marcador de contraste novedoso capaz de generar alta intensidad de señal de IRM ponderada en T₁. Este agente puede usarse para identificar semillas de titanio y de plástico radiactivas en braquiterapia de próstata. Los agentes de contraste proporcionados en el presente documento se basan en compuestos de *cloruro de cobalto (II)-glicina* con la fórmula básica $(\text{CoCl}_2)_n(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_{1-n}$ en la que $n=0,5-0,95$ y se caracterizan por VSM, XRD, SEM e IRM. La disolución acuosa de (0,3-10 %) $(\text{CoCl}_2)_{0,9}(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_{0,1}$ se incorporó en cápsulas de vidrio y polímero y se visualizaron bien por IRM a 1,5 T, 3 T y 7 T para cantidades tan bajas como 0,3 µl.

La capacidad de un agente de contraste reductor de T₁ para generar una señal muy brillante contra un fondo de tejido normal es una función de: (a) la capacidad de relajación y concentración del agente de contraste; (b) las constantes de tiempo de relajación características de tejidos de fondo; y (c) los parámetros de adquisición de la secuencia de formación de imagen de RM.

Tras la identificación de las propiedades de relajación de los agentes novedosos, los presentes inventores también fueron capaces de mostrar un contraste similar entre marcadores encapsulados y tejidos circundantes usando el complejo de cobalto y agentes de contraste de IRM clínicamente disponibles tales como Magnevist. En comparación con Magnevist, la capacidad de relajación de los agentes novedosos es menor, por lo tanto, se requiere una mayor concentración para lograr la señal de T₁ requerida.

Construcción y desarrollo de agentes de contraste novedosos

El marcador de contraste 10 incluye un agente de contraste 20 que son complejos metálicos tales como $[(\text{CoCl}_2)_{0,8}(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_{0,2}]$ y L-PG-Bz-DTPA-Gd. Se han construido ciertos agentes de contraste 20 y se ha encontrado útil un marcador de contraste visible a IRM 10 con una intensidad de señal alta sobre IRM. La Figura 2 muestra las estructuras del compuesto $[\text{Co}(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]_n$ y L-PG-Bz-DTPA-Gd (peso molecular promedio 101.000). Para desarrollar estos agentes de contraste 20 se exploraron numerosos agentes con propiedades paramagnéticas, superparamagnéticas y ferromagnéticas débiles.

Agentes de contraste adecuados para la presente solicitud incluyen OMNISCAN[™] (GE Healthcare, RU), OptiMARK, Magnevist, ProHance y MultiHance FERIDEX I.V.® (Advanced Magnetics, Inc., Cambridge, MA), y disoluciones de nanopartículas coloidales de CoFe_2O_4 , Mn-Zn, ferritas de Ni-Zn, cloruro de cobalto, cloruro de complejo de Fe-Co y compuesto de cloruro de cobalto (II)-glicina con diferentes concentraciones.

Se han estudiado los complejos de cobalto-glicina tales como $[\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2]\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Co}(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]_n$. Stenzel, K., et al., Poly[[[diaquacobalt(II)]-di-μ-glycine] dichloride], Acta Crystallographica, 2004, 60(10):m1470-m72; Clegg, W., et al., Structure of Three Glycine-bridged Polymeric Complexes: $[\text{Mn}(\text{glycine})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$, $[\text{Co}(\text{glycine})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ and $[\text{Co}(\text{glycine})(\text{H}_2\text{O})_4](\text{NO}_3)_2$. Acta Crystallographica, 1987, C43:794-97. La principal característica estructural del compuesto $[\text{Co}(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]_n$ es el poliedro de coordinación del átomo de Co en un centro de inversión (Fig. 2a). El agente de contraste de IRM 20 basado en los iones Co^{2+} se preparó usando los reactantes de cloruro de cobalto (II) anhidro y glicina con estequiometría del compuesto $(\text{CoCl}_2)_{0,8}(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_{0,2}$. Los reactantes se disolvieron en agua desionizada y se agitaron a la temperatura de 60 °C con una barra de agitación magnética. Los cristales de los compuestos $(\text{CoCl}_2)_{0,8}(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_{0,2}$ se sintetizaron por la lenta evaporación de agua. Para verificar la pureza de homogeneidad del producto y el orden magnético, los productos se caracterizaron usando análisis de microsonda de XRD y SEM. Se prepararon disoluciones de agua (1-10 % en peso) con relaciones de cloruros de cobalto (II)/glicina diferentes para probar por IRM.

Síntesis de los compuestos basados en cobalto

Se prepararon compuestos basados en Co^{2+} usando cloruro de cobalto (II) anhidro (CoCl_2) y precursores del aminoácido glicina ($\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)\text{CO}_2\text{H}$). Los precursores se compraron de Sigma Aldrich con pureza (99+) y se usaron como se recibieron sin purificación adicional. La relación entre los reactantes se estableció en la siguiente estequiometría de compuesto $(\text{CoCl}_2)_n(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_{1-n}$ en la que $n=0,5-0,95$.

Método 1. Se añadió (1,94 - 1,26 g) de cloruro de cobalto CoCl_2 (14,95 - 9,76 mmoles) a 20 ml de agua doblemente destilada en un matraz Erlenmeyer de 100 ml, la disolución fue de color púrpura. Entonces se disolvió (0,732-0,059 g) de glicina (9,76-0,78 mmoles) en 10 ml de agua en un matraz de 50 ml. La disolución de cloruro de cobalto se añadió a la disolución de aminoácidos durante un periodo de 1 minuto. La disolución de mezcla se agitó durante 30 minutos a 50 °C. Después de evaporación lenta de la disolución durante dos días, se obtuvieron cristales rectangulares de color púrpura pálido.

Método 2. Se mezclaron los reactantes (1,94-1,26 g) de CoCl_2 y (0,732-0,059 g) de glicina [$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)\text{CO}_2\text{H}$] y se calentaron hasta 160 °C en el ambiente de nitrógeno durante 1 hora. La síntesis dio cristales del compuesto de hasta 5 mm.

5 Caracterización de materiales

Se determinó la composición y estructura cristalina de los productos por difracción de rayos X (difractómetro Siemens D5000) con radiación K_α de Cu ($\lambda=1,54056 \text{ \AA}$).

10 Se determinaron las características morfológicas de las partículas y el análisis de microsondas por microscopía electrónica de barrido (SEM; JEOL JAX8600, Japón) de polvo suelto fijado a un disco de grafito. La muestra se pulverizó por grafito para potenciar la conductividad superficial.

15 El análisis se realizó usando un espectrómetro Perkin Elmer 1600 con divisor de haz de KBr y detector de MCT. La resolución fue de 4 cm^{-1} , con 64 barridos co-añadidos para el fondo de un solo haz y espectros de muestra. El intervalo de espectros fue de $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$.

20 Se midieron espectros de dispersión Raman de muestras sólidas como se sintetizaron a temperatura ambiente usando un espectrómetro HR640 equipado con un microscopio, filtros de muesca y un detector de CCD enfriado con nitrógeno líquido. Se usó la línea láser a 488 nm, enfocada con un objetivo de 50x sobre una mancha de ($\sim 5 \mu\text{m}$) de diámetro sobre la superficie de la muestra para la excitación.

La viscosidad de la disolución del agente de contraste se midió a temperatura ambiente usando el viscosímetro digital DV-II de Brookfield.

25 Se usó el tensiómetro Fisher 21 para medir la tensión superficial de agentes de contraste con exactitud $\pm 0,25 \%$.

30 Se midieron coeficientes de reparto octanol-agua (Poct/wat) disolviendo 10 mg de cada compuesto en un mililitro de una mezcla 1:1 de octanol y agua. La disolución bifásica resultante se agitó vigorosamente durante dos horas, momento en el que se extrajeron 400 μl de la fase de octanol y 400 μl de la fase acuosa. El disolvente de cada muestra se eliminó a presión reducida y la masa del compuesto en la muestra de octanol se dividió entre la masa del compuesto en la muestra de agua. Este experimento se repitió por triplicado, y los resultados se promediaron para dar los valores del logaritmo (Poct/wat). Todos los complejos fueron completamente solubles en la mezcla de octanol y agua.

Caracterización magnética

40 Dispositivo superconductor de interferencia cuántica (SQUID): Se midieron propiedades magnéticas de los compuestos basados en Co, tales como la magnetización de saturación, temperatura de bloqueo, coercividad, remanencia y permeabilidad inicial en un magnetómetro Quantum Design MPMS SQUID a lo largo de un amplio intervalo de temperaturas (5 a 300 K y campo magnético hasta 5 Tesla). Con el fin de eliminar la interacción de las partículas en las muestras, el polvo se dispersó en parafina.

45 Las propiedades magnéticas de las disoluciones de agente de contraste se determinaron por VSM (magnetómetro de muestra vibrante) a temperatura ambiente y campo magnético hasta 1,5 T.

Estructura y propiedades de compuestos de Co/glicina:

50 Los patrones de rayos X de una muestra como se sintetizó producida usando el método 1 (con precursores que contienen 9,76 mmoles de CoCl_2 y 0,78 mmoles de glicina) (Fig. 15a) mostraron que el producto tenía una estructura casi amorfa, y no se registraron picos de reflexión. Sin embargo, después de templar adicionalmente a una temperatura de 80 °C, apareció una estructura completamente cristalina. La morfología del producto templado se muestra en la Figura 15b. Como era de esperar, el polvo es cristalino con amplios tamaños de partícula de 0,3 a 3 μm .

55 El espectro de infrarrojo de transformada de Fourier (FTIR) de la muestra templada se muestra en la Figura 16a. Los espectros de infrarrojo de Raman del complejo de cobalto que identifican su huella química única se muestran en la Figura 16b. Interpretando el espectro de absorción de infrarrojo pueden determinarse los enlaces químicos en una molécula. Los espectros de FTIR de compuestos puros son generalmente tan únicos que son similares a una "huella" molecular. Aunque los compuestos orgánicos tienen espectros detallados muy ricos, los compuestos inorgánicos son normalmente mucho más simples.

Propiedades magnéticas de compuestos sólidos

65 Como se muestra en la Figura 17, la representación de la magnetización $M(H)$ a 300 K de las muestras como se

sintetizaron y templadas (Fig. 17) indican propiedades paramagnéticas.

La dependencia de la temperatura de la magnetización de la muestra templada y el bucle de histéresis (medido a 5 K) se muestran en la Figura 18. Las mediciones muestran el comportamiento antiferromagnético a temperatura inferior a 23 K y el cálculo del momento magnético eficaz por enfoque de Curie-Weiss confirmó $P_{ef} = 4,34$ MB. El bucle de histéresis confirma la transición metamagnética de paramagnético a antiferromagnético a campo magnético bajo.

Propiedades del agente de contraste

Para la preparación de disolución acuosa de agente de contraste, las unidades cristalinas de cobalto/glicina como se sintetizaron se disolvieron en agua destilada (0,3-10 % en peso) y se agitaron a temperatura ambiente con una barra de agitación magnética durante 1 h y a continuación se sonicaron durante 30 min.

La Figura 19 muestra el valor de pH de la disolución acuosa de diversos agentes de contraste con concentraciones del 0,3 al 10 %. El valor de pH varió de 2,6 a 6,5.

Las Figuras 20a-20d muestran las propiedades magnéticas de diversas disoluciones acuosas de Co/glicina con concentración del 1, 3, 5, 8 y 10 %. Un aumento de la concentración del compuesto basado en Co aumentó el comportamiento paramagnético.

La tabla a continuación resume las propiedades básicas de los agentes de contraste basados en Co.

Disolución agente de contraste, %	Propiedades magnéticas	Viscosidad, cP	Tensión superficial, dinas/cm	pH	Coefficiente de partición, Log P
0.5	paramagnetico	1.0	72.8	6.1	(-0.15)-(-0.09)
5	paramagnetico	1.1	73.6	3.2	

Fabricación de marcador de agente de contraste encapsulado (ECAM)/marcador de contraste

Se filtraron las disoluciones basadas en Co a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectaron en el tubo capilar de vidrio de diseño personalizado (Fig. 21a) con el volumen de agente de contraste de 0,3-2 μ l, respectivamente. Se ensamblaron varias combinaciones de semillas de vidrio que contenían agente de contraste con semillas de titanio usando adhesivo basado en poliuretano resistente al agua de alta resistencia. La Fig. 21b muestra un diagrama esquemático de hebra ensamblada con ECAM y semillas de titanio.

Formación de imagen de RM del complejo de cobalto a campos magnéticos altos y bajos

La IRM sirvió a dos funciones. Primera, se formaron imágenes cuantitativas del complejo de cobalto (C4) con el fin de establecer los parámetros de relajación que facilitarían la simulación cuantitativa, optimización del protocolo y la capacidad para comparar el complejo con otros agentes de relajación. La segunda función fue la visualización cualitativa del complejo en prototipos de semilla o hebra.

Análisis cuantitativo del complejo C4

Se realizaron mediciones de la formación de imagen de RM en un escáner clínico de 1,5 T (Excite HD, GEHT, Waukesha, WI) para caracterizar las propiedades de relajación del nuevo complejo de cobalto después de hacerse cada modificación nueva de la química de C4. Se realizaron varias iteraciones antes de obtener una muestra estable. Se hicieron mediciones adicionales a 3,0 T (Excite HD, GEHT, Waukesha, WI) una vez fue estable el diseño del complejo C4. Cada sesión o iteración ($n=5$) duró aproximadamente 2 horas para recoger todos los datos de relajación.

Se prepararon concentraciones del complejo en disoluciones al 0,1 %, 0,3 %, 0,5 %, 0,75 % y 1,0 % proporcionadas por el grupo UH. Estas disoluciones se colocaron en un baño de agua y se obtuvieron imágenes a temperatura ambiente (23 °C). Los experimentos se realizaron para determinar la relajación de espín-red cristalina (R1), relajación de espín-espín (R2) y relajación verdadera de espín-espín (R2*) a 1,5 T y 3 T usando una bobina de rodilla de volumen para excitar y recibir la señal de RM.

Las mediciones de R1 se realizaron usando una secuencia de recuperación de inversión de espín-eco (SE-IR) con los parámetros: *Tiempo de inversión (TI)* = {0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0} s, *tiempo de repetición de pulso (TR)* = 5000, *tiempo de eco (TE)* = 10 ms, *espesor de rebanada* = 3 mm, *matriz de adquisición* = 256 (frecuencia) x 128 (fase), *ancho de banda del receptor (rBW)* = ± 15 kHz y *número de excitaciones (NEX)* = 1.

Las mediciones de R2 se llevaron a cabo usando una secuencia de SE con los parámetros: $TE = \{15, 20, 40, 60, 100, 150, 200, 250, 300 \text{ y } 500 \text{ ms}\}$, $TR = 5000 \text{ ms}$, *espesor de rebanada* = 3 mm, *tamaño de matriz* = 256 x 128, $rBW = \pm 15 \text{ kHz}$ y $NEX = 1$.

Las mediciones de R2* se llevaron a cabo usando una secuencia rápida de eco (fGRE) requerida por gradiente de multi-eco con parámetros: $TR = 600 \text{ ms}$, TE varió de 2,2 a 5,7 ms con una separación de eco de 3,3 ms (16 ecos), *espesor de la rebanada* = 3 mm, *tamaño de la matriz* = 256 x 128, $rBW = \pm 15 \text{ kHz}$ y $NEX = 1$.

La Figura 22a muestra la disposición de las diferentes concentraciones del complejo de cobalto en un fantoma de agua. Los tiempos de relajación se invirtieron para obtener mediciones de R1, R2 y R2*. Estas mediciones mostraron una relación lineal con la concentración de cobalto como era de esperar (Figuras 22b-22d).

La Figura 23 muestra los resultados de dos mediciones de R1 del complejo de cobalto tomadas 54 días separadas. La idea fue ver si había alguna degradación o rotura en el complejo con el tiempo, sin embargo no se observó diferencia estadísticamente significativa.

Se usaron las pendientes de la curva R1 y R2 frente a la concentración para determinar la capacidad de relajación (r_1 y r_2) en $\text{mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ como se muestra en las siguientes tablas. Se escribió un rutina de ajuste de mínimos cuadrados lineales ponderados en MATLAB para calcular los parámetros de ajuste que representan la incertidumbre, además de calcular la incertidumbre neta en la medición derivada. Obsérvese que en el análisis cuantitativo final se excluyen las mediciones de R2*, ya que parece que las muestras tenían efectos magnéticos de interferencia que podrían alterar los resultados.

Tabla 1
Tiempos de relación medidos (T1, T2) del complejo C4 a 1.5T (a) y 3.0T (b)

	Concentración		T1 (ms)		T2 (ms)	
	%Wt	mM	μ	σ	μ	σ
(a)	0.10	8.25	782.0	72.0	836.0	140.0
	0.30	24.76	379.0	29.0	354.0	136.0
	0.50	41.27	235.0	19.0	215.0	78.0
	0.75	61.90	172.0	10.0	153.0	29.0
	1.00	82.53	130.0	23.0	120.0	12.0
(b)	0.10	8.25	866.0	28.0	530.0	29.0
	0.30	24.76	432.0	29.0	215.0	34.0
	0.50	41.27	288.0	51.0	124.0	29.0
	0.75	61.90	202.0	73.0	104.0	6.0
	1.00	82.53	164.0	73.0	105.0	2.0

Tabla 2
Relajabilidad medida (r_1 , r_2) del complejo C4 a 1.5T (a) y 3.0T (b)

	Pendiente ($\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$)		Intercepción s		Corr. Coef
	μ	σ	μ	σ	
r_1	0.086	0.006	0.570	0.141	0.9987
r_2	0.097	0.010	0.404	0.238	0.9995
r_2/r_1	1.132	0.141			

	Pendiente ($\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$)		Intercepción s		Corr. Coef
	μ	σ	μ	σ	
r_1	0.070	0.008	0.572	0.084	0.9999
r_2	0.105	0.003	1.066	0.116	0.9869
r_2/r_1	1.494	0.179			

Las capacidades de relajación a 1,5 T fueron $r_1 = 0,086 \pm 0,006 \text{ (mM}^{-1} \text{ s}^{-1})$ y $r_2 = 0,097 \pm 0,010 \text{ (mM}^{-1} \text{ s}^{-1})$. Para referencia (De Bazelaire CMJ, et al, Radiology, 2004), las capacidades de relajación de Gd-DTPA a 1,5 T (23 °C)

son $r_1 = 4,68 \pm 0,06 \text{ (mM}\cdot\text{s)}^{-1}$ y $r_2 = 5,57 \pm 0,07 \text{ (mM}\cdot\text{s)}^{-1}$ correspondientes a $r_2/r_1 = 1,12 \pm 0,01$ (similar a la respuesta del complejo C4 en la Tabla 2). La similitud de las relaciones indica que los efectos de T2 sobre el potenciamiento de la señal son similares. La discrepancia entre las capacidades de relajación indica que se requiere una mayor concentración de C4 para efectuar el mismo potenciamiento de señal. Se observa que en estas mediciones la sensibilidad de r_1 disminuye a 3,0 T mientras que la sensibilidad de r_2 no aparece, conduciendo al potencial de que los efectos de T2 pueden necesitar ser representados en protocolos en 3 T (esta tendencia en r_1 también se observó en las mediciones iniciales vistas en 7 T medido por Jim Bankson). Obviamente, como se muestra en los datos anteriores y en las siguientes imágenes en fantoma del complejo C4, estas concentraciones pueden lograrse fácilmente usando fuentes selladas.

Conociendo las capacidades de relajación, la simulación del contraste contra tejido de próstata glandular para secuencias ponderadas en T1 y ponderadas en T2 se usó comúnmente en la clínica. Obsérvese que el potenciamiento de T1 en la figura más adelante empieza a disminuir a una concentración de aproximadamente el 0,75 % debido a los efectos de T2 sobre la señal.

Visualización cualitativa del complejo C4 usando IRM

Se formaron imágenes de prototipos y recipientes de prueba que contenían el complejo C4 y diversos marcadores de referencia (tales como Gd-DTPA) a medida que estuvieron disponibles. Uno de los primeros experimentos se muestra en la figura más adelante, en la que se muestra el potenciamiento de C4 en fantoma de agar y en una muestra ex vivo de próstata canina usando FGRE 3D y FIESTA 3D (ponderación similar a T2).

Las sesiones de formación de imagen cualitativas han sido a través de muchas iteraciones de dispositivos de prototipo con el fin de evaluar los efectos del recipiente (contenido y tamaño), así como para C4 con gadolinio. Se prepararon varias muestras de 0,5 mm y 0,35 mm de diámetro con concentraciones de cobalto que oscilaban del 0,3 % al 0,75 % (véase la Figura 24) se crearon y se colocaron en hileras a un solo nivel dentro de un fantoma de agar. Algunas de estas muestras contuvieron separadores de titanio que dividen los segmentos en los que el complejo de cobalto se mantiene. Los fantasmas que contienen esas muestras junto con muestras de control que contienen las mismas concentraciones de gadolinio o agua destilada se sometieron a varios barridos 3D de FSE, SPGR y FIESTA de alta resolución. Estos barridos pueden reformarse arbitrariamente a cualquier plano con el fin de visualizar los marcadores. Actualmente, los presentes inventores están todavía en el proceso de evaluar diferentes prototipos de marcadores que se les han dado.

La Figura 27 muestra barridos de SPGR que contienen tanto el complejo de cobalto como fantasmas de gadolinio. El cobalto se muestra en la segunda de las imágenes.

Experimentos de formación de imagen cualitativa muestran que la envoltura que contiene el agente de contraste afecta enormemente la capacidad de los presentes inventores para verlo. Es extremadamente difícil deconvolucionar estos resultados de casos en los que la integridad del recipiente se comprometió antes de la formación de imagen, dejando a los presentes inventores cantidades reducidas de agente de contraste para la imagen. Cuando la envoltura no interfiere con la formación de imagen, la respuesta del complejo C4 parece ser como se ha anticipado por las mediciones cuantitativas.

Marcadores de contraste de Gd

Se crearon y evaluaron dos tipos de marcadores de contraste llenos de Gd 10: quelato de Gd de peso molecular bajo Magnevist (DTPA-Gd) y un quelato de Gd polimérico de peso molecular alto. Magnevist se usa rutinariamente en la clínica. Su capacidad de relajamiento es $4,1 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ a 1,5 T en disolución salina tamponada con fosfato. Unger, E.C.S.D., et al., Gadolinium-Containing Copolymeric Chelates-A New Potential RM Contrast Agent. MAGMA, 1999, 8(3): 154-62. Los quelatos de Gd poliméricos de peso molecular alto tienen generalmente tiempo de correlación rotacional elevado, y por lo tanto, elevada capacidad de relajación por átomo de gadolinio. El solicitante ha sintetizado y caracterizado el agente de contraste de IRM polimérico quelado con Gd 20 basado en el esqueleto poli(L-ácido glutámico) (L-PG) biocompatible biodegradable. Wen, X., et al., Synthesis and Characterization of Poly(L-Glutamic Acid) Gadolinium Chelate: A New Biodegradable MRI Contrast Agent, Bioconjugate Chemistry, 2004, 15(6):1408-15. Para preparar el marcador de contraste de prototipo 10 que contiene L-PG-Bz-DTPA-Gd, puede reticularse disolución de L-PG-Bz-DTPA-Gd *in situ* para generar un hidrogel en una cápsula. Esto puede lograrse mezclando disolución acuosa de L-PG-Bz-DTPA-Gd con un reticulante difuncional tal como hexanodiamina y una carbodiimida soluble en agua como agente de acoplamiento. Experimentos previos han mostrado que L-PG-Bz-DTPA-Gd podría formar fácilmente hidrogel en presencia de un reticulante. La densidad de reticulación puede variarse variando la relación molar de L-PG-Bz-DTPA-Gd con el reticulante.

También se sintetizó y caracterizó un agente de contraste de IRM polimérico quelado con Gd 20 (hidrogel de Gd) basado en un esqueleto de poli(L-ácido glutámico) (L-PG) biocompatible biodegradable. El polímero resultante, L-PG-Bz-DTPA-Gd, sintetizado directamente a partir de L-PG y *p*-aminobencil-DTPA monofuncional (éster *t*-butilico del ácido acético), presentó capacidad de relajación de T_1 de $25 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ a 1,5 T, que fue más de 6 veces mayor que la de Gd-DTPA. La Figura 3b ilustra el contraste positivo a bajas concentraciones en una envoltura de polímero 15,

pero contraste negativo a mayores concentraciones debido a efectos de T2*. Se produce "floreamiento" con formación de imagen de RM cuando el agente de contraste 20 está encapsulado por titanio y no puede visualizarse debido a los artefactos de susceptibilidad.

Para caracterizar los agentes de contraste 20, se filtraron y se inyectaron en el tubo capilar de vidrio con 4 mm de longitud y DE=0,8 mm, DI=0,5 mm con volumen de 0,5-1 µl. Se midieron las capacidades de relajamiento de los protones del agua a temperatura variable (278-335 K) y en función del campo magnético (1,5 T, 3 T, 4,7 T y 7 T). Ligeras diferencias entre las capacidades de relajación de estos agentes a diferentes intensidades de campo requerirán concentraciones ligeramente diferentes para visibilidad óptima a estas intensidades de campo. Por la dependencia del pH de las capacidades de relajación de los protones los presentes inventores evaluarán el CAM sintetizado para aplicaciones de agente de contraste 20 de IRM sensibles al pH. Aunque 4,7 T no es la intensidad del campo comúnmente asociada a IRM clínica, complementa los datos recopilados a intensidades de campo clínicamente más relevantes y ayuda a identificar tendencias en la capacidad de relajación del agente.

Se visualizaron bien marcadores de contraste huecos de acrílico y vidrio 10 que contenían 2-5 µl de la disolución acuosa de $(\text{CoCl}_2)_{0,8}(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_{0,2}$ (10-1 % en peso) con una intensidad de señal relativa que oscilaba de 10751 a 32767 en un fantoma bajo IRM de 1,5 T (T₁). Se visualizaron las diversas combinaciones de hileras de [plástico/vidrio]-titanio-[plástico/vidrio] y titanio-[plástico/vidrio]-titanio de semillas de terapia 35 en una próstata de perro, y los cálculos verificaron la distancia al centro de las semillas de terapia de titanio 35 (Figura 4). Tanto los agentes basados en Gd aprobados novedosos como de FDA se muestran en el presente documento como satisfactoriamente incorporados dentro y alrededor de polímeros tales como PEEK y PMMA para lograr señales de contraste positivo altas. Asimismo, el agente de contraste C4 y los agentes basados en Gd aprobados por la FDA se han incorporado tanto dentro como alrededor de polímeros y han logrado señales de contraste positivo altas.

Caracterización del complejo de C4 a 7 T

Métodos

Se transfirieron muestras del complejo de cobalto con concentraciones de 0 mM, 8,25 mM, 24,76 mM, 41,27 mM, 61,9 mM y 85,23 mM a tubos de muestra de RMN, se sumergieron en agua relajada y se cribaron a 7 T usando un sistema de RMN/IRM de animal pequeño Biospec USR30/70. Los tiempos de relajación T₁, T₂ y T₂* característicos de las preparaciones se midieron a cada concentración. Las mediciones de T₁ se hicieron usando una secuencia de espín-eco saturación-recuperación rápida (TE= 63 ms; TR = 400 ms, 500 ms, 1000 ms, 1500 ms, 2500 ms, 500 ms; FOV = 3,2 cm x 3,2 cm; matriz = 64 x 64; longitud de tren de eco = 12; espesor de la rebanada = 1 mm). Las mediciones de T₂ se hicieron usando una secuencia de multi-espín-eco de CPMG (TE = n x 15 ms, 1 ≤ n ≤ 24; TR = 1100 ms). Las mediciones de T₂* se hicieron usando una secuencia de eco de multi-gradiente (TE = 1,5 ms + n x 3,25 ns, 0 ≤ n ≤ 15; TR = 500 ms, 4000 ms). Se mantuvieron constantes la matriz de imagen y prescripción de rebanada para todas las mediciones. Se midieron las constantes de tiempo de relajación de T₁, T₂ y T₂* características de cada compartimiento usando Paravision 4.0 y se estimaron las capacidades de relajación del agente de contraste ajustando datos medidos al modelo de Solomon-Bloembergen-Morgan usando Matlab.

Resultados

Pueden observarse imágenes representativas en la Figura 28, en la que la preparación menos concentrada está en el compartimento más próximo al fondo de la imagen, y las concentraciones aumentan de una manera contraria a las agujas del reloj. La regresión lineal de mediciones de T₁ al modelo de relajación puede verse en la Figura 29, mientras que la Tabla 1 enumera los tiempos de relajación característicos medidos para cada muestra, junto con las estimaciones de las capacidades de relajación de T₁, T₂ y T₂*. Se midió que la capacidad de relajación T₁ del complejo de cobalto era 0,0979 (mM·s)⁻¹, mientras que se midió que sus capacidades de relajación T₂ y T₂* eran 0,502 (mM·s)⁻¹ y ~0,618 (mM·s)⁻¹, respectivamente. Para referencia, la capacidad de relajación T₁ de Magnevist es aproximadamente 5,3 (mM·s)⁻¹ a 7 T. Magnevist es un agente de contraste de IRM reductor de T₁ aprobado por la FDA que se usa ampliamente en la práctica clínica.

La capacidad de un agente de contraste reductor de T₁ para generar una señal muy brillante contra un fondo de tejido normal es una función de la capacidad de relajación y concentración del agente de contraste, las constantes de tiempo de relajación características de los tejidos de fondo y los parámetros de adquisición de la secuencia de formación de imagen de RM. Puede lograrse el mismo contraste entre marcadores encapsulados y tejido circundante usando el complejo de cobalto o agentes químicamente disponibles tales como Magnevist, pero debido a que la capacidad de relajación del complejo de cobalto es menor, se requerirá una concentración mayor. Se observó un desplazamiento químico dependiente de la concentración en muestras de complejo de cobalto que pueden producir grados variables de registro incorrecto de imagen, dependiendo de la concentración del agente y de los parámetros de adquisición de la secuencia de formación de imagen de RM.

Tabla 3

Concentración (mM)	T2	T1	T2*	T2*-2
0	120.85	2118.485	120.89	388.77
8.25	74.85	980.805	141.415	146.68
24.76	45.175	524.66	50.42	52.755
41.27	31.14	533.955	32.37	34.135
61.9	22.96	160.45	24.85	25.55
82.53	20.84	116.5	17.99	17.64
R2 = 0.5023		R1 = 0.0979	R2* = 0.5939	R2* = 0.6429
Rcuadrado = 0.9831		Rcuadrado = 0.9027	Rcuadrado = 0.9865	Rcuadrado = 0.9944
				R2/R1 = 5.13

Los agentes de contraste se han caracterizado tradicionalmente por sus capacidades de relajación. El modelo que define las capacidades de relajación (pendiente de la curva de regresión lineal) es el modelo de Solomon-Bloembergen-Morgan. Este modelo da la fórmula $y = mx + b$, y la capacidad de relajación se define como 'm' o la pendiente de la curva. El eje y es $R (1/T)$ y el eje x es la concentración. En otras palabras, el eje y es 'R' definido como la velocidad de relajación (ms^{-1}) que es la inversa de 'T' que es el tiempo de relajación (ms). Se determinaron las capacidades de relajación de C4 (r_1 y r_2) y se calcularon las relaciones de capacidad de relajación a 1,5 T, 3 T y 7 T (1,132, 1,494, 5,13, respectivamente). Las relaciones de la capacidad de relajación de C4 son muy similares a las relaciones de la capacidad de relajación de Gd (1,5 T = 1,12 y 7 T = 5,13). Por lo tanto, usando el modelo de Gd $y = mx + b$, se optimizó el intervalo de concentración de Gd.

Por lo tanto, un cierto intervalo de concentración para C4 tuvo contraste positivo. Este intervalo en concentración para cobalto fue del 0,1 % - 8,25 mM que se corresponde con un tiempo de relajación T1 de 782 ms, y 10 % - 825 mM que se corresponde con un tiempo de relajación T1 de 61 ms. Tomando las concentraciones que están de acuerdo con tiempos de relajación similares (T1) o velocidades de relajación ($R1 = 1/T1$) para Gd o cualquier otro agente de contraste, los presentes inventores pueden usar esta metodología para calcular concentraciones que proporcionan intensidad de señal similar.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos están relacionados con el novedoso agente de contraste C4.

Ejemplo 1

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poli(metacrilato de metilo) (PMMA) biocompatible y agente de contraste C4.

Se filtró la disolución acuosa de C4 con concentración del 0,75 % a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de PMMA cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,3 mm y longitud (l) = 3 mm. Se ajustó la tapa de PMMA al extremo del capilar y se calentó localmente por haz de láser para asegurar la unión y para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva (véase la Figura 34).

Ejemplo 2

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poli(metacrilato de metilo) (PMMA) biocompatible y agente de contraste C4.

Se filtró la disolución acuosa de C4 con concentración del 0,3 % a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de PMMA cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,6 mm y longitud (l) = 4 mm. Se ajustó la tapa de PMMA al extremo del capilar y se calentó localmente por haz de láser para asegurar la unión y para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 3

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poliéter-éter-cetona (PEEK) biocompatible y agente de contraste C4.

Se filtró la disolución acuosa de C4 con concentración del 0,75 % a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de PEEK cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,6 mm y longitud (l) = 3 mm. Se ajustó la tapa de PEEK al extremo del capilar y se calentó localmente por haz de láser para asegurar la unión y para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra buena señal de IRM positiva.

Ejemplo 4

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando vidrio y agente de contraste C4.

Se filtró la disolución acuosa de C4 con concentración del 0,15 % a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de vidrio de cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,6 mm y longitud (l) = 3 mm. Se ajustó la tapa de PEEK al extremo del capilar y se calentó localmente por haz de láser para asegurar la unión y para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 5

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poli(metacrilato de metilo) (PMMA) biocompatible y agente de contraste C4.

Se filtró la disolución acuosa de C4 con concentración del 0,5 % a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de PMMA cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,6 mm y longitud (l) = 4,5 mm. Se ajustó la tapa de PMMA al extremo del capilar y se calentó localmente por haz de láser para asegurar la unión y para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 6

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poliéter-éter-cetona (PEEK) biocompatible y agente de contraste C4.

Se filtró la disolución acuosa de C4 con concentración del 0,5 % a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de PEEK cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,6 mm y longitud (l) = 4,5 mm. Se ajustó la tapa de PEEK al extremo del capilar y se calentó localmente por haz de láser para asegurar la unión y para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 7

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poliéter-éter-cetona (PEEK) biocompatible y agente de contraste Magnevist.

Se diluyó Magnevist en agua con relación 1/20 y se filtró a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de PEEK cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,6 mm y longitud (l) = 4,5 mm. Se ajustó la tapa de PEEK al extremo del capilar y se calentó localmente por haz de láser para asegurar la unión y para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 8

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poli(metacrilato de metilo) (PMMA) biocompatible y agente de contraste Magnevist.

Se diluyó Magnevist en agua con relación 1/20 y se filtró a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de PMMA cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,6 mm y longitud (l) = 4,5 mm. Se ajustó la tapa de PMMA al extremo del capilar y se calentó localmente por haz de láser para asegurar la unión y para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 9

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando politetrafluoroetileno (PTFE) o teflón y agente de contraste C4.

Se filtró la disolución acuosa de C4 con concentración del 1,0 % a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de PMMA cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,6 mm y longitud (l) = 4,5 mm. Se ajustó la tapa de PTFE al extremo del capilar para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 10

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poli(metacrilato de metilo) (PMMA) biocompatible y agente de contraste OptiMark.

Se diluyó OptiMark en agua con relación 1/20 y se filtró a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de PMMA cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,6 mm y longitud (l) = 4,5 mm. Se ajustó la tapa de PMMA al extremo del capilar y se calentó localmente por haz de láser para asegurar la unión y para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra buena señal de IRM positiva.

Ejemplo 11

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poliéter-éter-cetona (PEEK) biocompatible y agente de contraste ProHance.

Se diluyó ProHance en agua con relación 1/20 y se filtró a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de PEEK cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,6 mm y longitud (l) = 5,5 mm. Se ajustó la tapa de PEEK al extremo del capilar y se calentó localmente por haz de láser para asegurar la unión y para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra buena señal de IRM positiva.

Ejemplo 12

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poliéter-éter-cetona (PEEK) biocompatible y agente de contraste MultiHance.

Se diluyó MultiHance en agua con relación 1/20 y se filtró a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de PEEK cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,6 mm y longitud (l) = 5,5 mm. Se ajustó la tapa de PEEK al extremo del capilar y se calentó localmente por haz de láser para asegurar la unión y para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra buena señal de IRM positiva.

Ejemplo 13

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando polipropileno de calidad biocompatible y agente de contraste C4.

Se filtró la disolución acuosa de C4 con concentración del 0,3 % a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de polipropileno cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,6 mm y longitud (l) = 4,5 mm. Se ajustó la tapa de polipropileno al extremo del capilar para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 14

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando polietileno biocompatible y agente de contraste Magnevist.

Se diluyó Magnevist en agua con relación 1/20 y se filtró a través de un filtro de micro-membrana para eliminar

cualquier impureza y se inyectó en el capilar de polietileno cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,6 mm y longitud (l) = 4,5 mm. Se ajustó la tapa de polietileno al extremo del capilar y se calentó localmente por haz de láser para asegurar la unión y para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 15

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poliamidas de calidad biocompatible y agente de contraste C4.

Se filtró la disolución acuosa de C4 con concentración del 0,3 % a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de poliamidas cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,7 mm, diámetro interno (DI) = 0,5 mm y longitud (l) = 4 mm. Se ajustó la tapa de poliamidas al extremo del capilar para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 16

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poliéster de calidad biocompatible y agente de contraste C4.

Se filtró la disolución acuosa de C4 con concentración del 0,75 % a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de poliéster cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,3 mm y longitud (l) = 3 mm. Se ajustó la tapa de poliéster al extremo del capilar para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 17

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poliuretanos de calidad biocompatible y agente de contraste C4.

Se filtró la disolución acuosa de C4 con concentración del 0,5 % a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de poliuretano cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,3 mm y longitud (l) = 4,5 mm. Se ajustó la tapa de poliuretanos al extremo del capilar para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 18

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poli(cloruro de vinilo) de calidad biocompatible y agente de contraste C4.

Se filtró la disolución acuosa de C4 con concentración del 0,5 % a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de poli(cloruro de vinilo) cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,7 mm, diámetro interno (DI) = 0,5 mm y longitud (l) = 4 mm. Se ajustó la tapa de poli(cloruro de vinilo) al extremo del capilar para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 19

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando poli(cloruro de vinilo) de calidad biocompatible y agente de contraste Magnevist.

Se diluyó Magnevist en agua con relación 1/20 y se filtró a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de poli(cloruro de vinilo) cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,7 mm, diámetro interno (DI) = 0,5 mm y longitud (l) = 4 mm. Se ajustó la tapa de poli(cloruro de vinilo) al extremo del capilar para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 20

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando ácido poliglicólico (PGA) de calidad biocompatible y agente de contraste C4.

Se filtró la disolución acuosa de C4 con concentración del 0,5 % a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de PGA cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,3 mm y longitud (l) = 3 mm. Se ajustó la tapa de PGA al extremo del capilar para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

Ejemplo 21

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando ácido poliglicólico (PGA) de calidad biocompatible y agente de contraste Magnevist.

Se diluyó Magnevist en agua con relación 1/20 y se filtró a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se inyectó en el capilar de PGA cerrado por un lado. Las dimensiones del capilar son: diámetro externo (DE) = 0,8 mm, diámetro interno (DI) = 0,3 mm y longitud (l) = 3 mm. Se ajustó la tapa de PGA al extremo del capilar para prevenir la fuga del agente de contraste. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra excelente señal de IRM positiva.

El resumen de los ejemplos para fabricación y prueba del marcador visible a IRM se presenta a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4

Ejemplos	Material marcador	Tamaño marcador, (mm)		Agente de contraste	Concentración	Cantidad de agente de contraste, (ml)	Visualización IRM
		OD	ID				
1	Poli(metil metacrylate), (PMMA)	0.8	0.3	C4	0.75	0.28	excelente
2	PMMA	0.8	0.6	C4	0.3	0.84	excelente
3	Polietereterketon, (PEEK)	0.8	0.3	C4	0.75	0.28	bueno
4	Cristal	1.0	0.3	C4	0.15	0.28	excelente
5	PMMA	0.8	0.6	C4	0.5	0.9	excelente
6	PEEK	0.8	0.6	C4	0.5	0.9	excelente
7	PEEK	0.8	0.6	Magnevist	Diluido 1/20	0.84	excelente
8	PMMA	0.8	0.6	Magnevist	Diluido 1/20	0.84	excelente
9	Politetra-fluoroetileno, (PTFE)	0.8	0.6	C4	1.0	0.84	excelente
10	PMMA	0.8	0.6	OptiMark	Diluido 1/20	0.84	bueno
11	PEEK	0.8	0.6	ProHance	Diluido 1/20	1.13	bueno
12	PEEK	0.8	0.6	MultiHance	Diluido 1/20	1.13	bueno
13	Polipropileno	0.8	0.6	C4	0.3	0.84	excelente
14	Polietileno	0.8	0.6	Magnevist	Diluido 1/20	0.84	excelente
15	Poliamidas	0.7	0.5	C4	0.3	0.56	excelente
16	Poliéster	0.8	0.3	C4	0.75	0.28	excelente
17	Poliuretanos	0.8	0.6	C4	0.5	0.84	excelente
18	Polivinilclorido	0.7	0.5	C4	0.5	0.56	excelente
19	Polivinilclorido	0.7	0.5	Magnevist	Diluido 1/20	0.56	excelente
20	Acido Poliglicolico, (PGA)	0.8	0.3	C4	0.5	0.28	excelente
21	Acido Poliglicolico, (PGA)	0.8	0.3	Magnevist	Diluido 1/20	0.28	excelente

Ejemplo 22

Este ejemplo sirve para ilustrar la integración del novedoso marcador visible a IRM (fabricado como se describe en Ejemplo 2) próximo a las semillas de titanio usando hebra de braquiterapia (ácido poliglicólico) biodegradable estándar. La Figura 6 muestra el diagrama esquemático de una hebra cargada con semillas de titanio y marcadores visibles a IRM. La Figura 35a muestra la fotografía de la hebra de braquiterapia fabricada: se integraron marcadores visibles a IRM con semillas de titanio de simulación. La Figura 35b muestra que los marcadores visibles a IRM permiten la identificación por IRM positiva de semillas de titanio en hebra de braquiterapia.

Ejemplo 23

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando una fibra absorbente (cordón de algodón), agente de contraste C4 y polímero de poli(metacrilato de metilo) (PMMA) biocompatible disuelto en diclorometano.

Se filtró la disolución acuosa de C4 con concentración del 0,5 % a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se impregnó en la fibra absorbente. Las dimensiones de fibra son: diámetro externo (DE) = 0,6 mm y longitud (l) = 20 mm. Después de la saturación del agente C4 en la fibra absorbente, la fibra se recubrió por disolución de polímero (25 % de PMMA/85 % de diclorometano). La disolución de polímero se atrapó después de secarse el recubrimiento adicional. El espesor del recubrimiento puede regularse por el número de inmersión de fibra en la disolución de polímero. En el experimento de los presentes inventores, el DE final de la fibra con recubrimiento de polímero fue 0,8 mm. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra buena señal de IRM positiva.

Ejemplo 24

Este ejemplo sirve para ilustrar la fabricación del novedoso marcador visible a IRM usando una fibra absorbente (cordón de algodón), agente de contraste Magnevist y polímero de poli(metacrilato de metilo) (PMMA) biocompatible disuelto en diclorometano.

Se diluyó Magnevist en agua con relación 1/20 y se filtró a través de un filtro de micro-membrana para eliminar cualquier impureza y se impregnó en la fibra absorbente. Las dimensiones de fibra son: diámetro externo (DE) = 0,6 mm y longitud (l) = 20 mm. Después de la saturación del agente de contraste en la fibra absorbente, la fibra se recubrió por disolución de polímero (25 % de PMMA/85 % de diclorometano). La disolución de polímero se atrapó después de secarse el recubrimiento adicional. El espesor del recubrimiento puede regularse por el número de inmersión de fibra en la disolución de polímero. En el experimento de los presentes inventores, el DE final de la fibra con recubrimiento de polímero fue 0,8 mm. El marcador fabricado se colocó dentro del fantoma de agarosa y se probó por IRM clínica a 1,5 T. El resultado muestra buena señal de IRM positiva. La Figura 36 muestra la imagen de IRM del ECAM fabricado usando fibra absorbente, Magnevist y disolución de PMMA/diclorometano.

Otro ejemplo profético para evaluación *in vitro*

Pueden implantarse marcadores de contraste 10 en un fantoma de próstata para probar el rendimiento de la formación de imagen de un marcador de contraste 10 y optimizar la evaluación dosimétrica basada en IRM de la próstata y estructuras de órganos críticos circundantes *in vitro*. Para probar el rendimiento del marcador de contraste 10 con respecto a facilitar la evaluación dosimétrica basada en IRM de una próstata canina que contiene tumor y estructuras de órganos críticos *in vivo*, puede realizarse un estudio piloto de perfusión, difusión y espectroscopia de IRM con el marcador de contraste 10. Puede determinarse, en un modelo *in vivo* de animal grande de cáncer, si el marcador de contraste 10 permite el uso de IRM funcional para potenciar la administración y evaluación dosimétrica de braquiterapia de próstata.

Para probar el rendimiento del marcador de contraste 10 con respecto a facilitar la evaluación dosimétrica basada en IRM de la próstata y estructuras de órganos críticos en una próstata, la hebra 30 que contiene semillas de titanio no radiactivas (que funcionan como elementos separadores 45) se precarga junto con marcadores de contraste 10 y la hebra 30 implantada en el fantoma de próstata. Puede realizarse optimización de la dosimetría basada en IRM de la próstata y estructuras de órganos críticos circundantes. La dosimetría puede evaluarse usando una actividad fija arbitraria y prescripción de dosis de próstata para cálculos dosimétricos.

Con el fin de realizar pruebas preliminares del sistema, puede usarse un fantoma de próstata desechable (modelo M53F, Computerized Imaging Reference System, Inc., Norfolk, VA), mostrado en la Figura 7. El fantoma contiene un medio líquido que rodea a una próstata de gel de polímero basada en agua Zerdine™ y un "perineo" penetrable para la inserción de catéter. Aunque están previstos para la formación de imagen de ultrasonidos, los componentes de fantoma son compatibles con TC y RM y se visualizan fácilmente sobre imágenes de TC y RM. La plantilla de rejilla posicional rutinariamente usada en braquiterapia de próstata clínica puede fijarse en la parte delantera del fantoma para mediciones posicionales. La hebra 30 que contiene las semillas no radiactivas (elementos separadores 45) con marcadores de contraste 10 se colocarán de manera exacta dentro de esa rejilla en una cualquiera de las

localizaciones de la rejilla.

Puede insertarse una sonda de ultrasonidos Endo-Pil (modelo G20, Sonoline, Siemens Medical Systems, Mount View, CA) en la abertura rectal en el fantoma y pueden capturarse imágenes de ultrasonidos cada 5 minutos dentro del fantoma. Las imágenes se toman normalmente desde la base hasta el vértice de la próstata. La pantalla de salida tiene una rejilla electrónica superpuesta sobre todas las imágenes para estimular las localizaciones de la aguja, es decir, inserciones de la hebra 30. Entonces, estas imágenes capturadas pueden transferirse al sistema de planificación del tratamiento de braquiterapia de próstata Variseed 7.2. (Varian Medical Systems, Charlottesville, VA). Pueden delimitarse las estructuras de órgano dentro del fantoma. Pueden generarse múltiples planes de tratamiento basándose en varias geometrías predeterminadas de las semillas de terapia 35. Basándose en una actividad supuesta de cada semilla de terapia 35 de 1 mCi, pueden calcularse las distribuciones de dosis e histogramas de volumen de dosis (DVH).

Basándose en los planes de tratamiento estimulado, los elementos separadores 45 con marcadores de contraste 10 pueden colocarse físicamente en el fantoma en localizaciones determinadas sobre un plan de tratamiento dado. El fantoma puede colocarse en una bobina de cabeza estándar e insertarse en el orificio de un escáner de IRM superconductor de 1,5 T y 3 T (Signa, GE Medical Systems, Waukesha, WI). Puede adquirirse una serie de imágenes usando protocolos de secuenciación de IRM clínico. Los conjuntos de imágenes múltiples adquiridos pueden transferirse a un servidor de almacenamiento DICOM de Radioncología Evercore (TeraMedica, Milwaukee, WI) desde el cual pueden ser importados a Variseed 7.2. La próstata y estructuras de órganos dentro del fantoma pueden delimitarse desde las imágenes adquiridas. Tras la identificación de marcadores de contraste 10, puede determinarse la localización de las semillas de terapia 35 y calcularse la dosis para cada plan de tratamiento.

Para ilustrar la capacidad para identificar semillas de terapia 35 usando marcadores de contraste 10, semillas no radiactivas (elementos separadores 45) sin marcadores de contraste 10 pueden implantarse en un fantoma de próstata separado. Las semillas pueden implantarse en coordenadas idénticas a las del fantoma con marcadores de contraste 10. Entonces pueden compararse cualitativamente conjuntos de datos de formación de imagen RM de los fantasmas con y sin marcadores de contraste 10.

Con el fin de ilustrar la superioridad de la dosimetría basada en RM usando marcadores de contraste 10 con respecto a la dosimetría basada en TC, pueden realizarse comparaciones cualitativas entre dosimetría basada en RM y TC. Usando un escáner de TC de multi-rebanadas GE (GE Medical Systems, Pewaukee, WI) puede obtenerse un conjunto de datos de TC del fantoma idéntico. Tras la transferencia de los conjuntos de datos de TC a Variseed 7.2, la próstata y las estructuras de órganos críticos pueden delimitarse para generar dosimetría basada en TC. Puede realizarse una comparación cualitativa de dosimetría basada en RM con dosimetría basada en TC.

Otro ejemplo profético adicional para evaluación *in vivo*

Puede usarse un total de 4 perros mestizos macho para estos estudios. A dos animales se les implantarán semillas no radiactivas (elementos separadores 45) con marcadores de contraste 10 bajo guía RM para el fin de validar la capacidad para formación de imagen de las semillas y obtener planificación del tratamiento útil en un modelo de animal grande *in vivo* usando anatomía de IRM. Los otros dos animales tendrán tumor venéreo transmisible (TVT) inoculado en la próstata usando técnicas estériles (fuente de TVT: tejido fresco o congelado recogido de ratones SCID en los que los tumores son perpetuos o de perros previos). Rivera, B., et al., Canine Transmissible Venereal Tumor: A Large Animal Transplantable Tumor Model, Comparative Medicine, 2005, 55(4):335-43. Estos tumores pueden tratarse usando las semillas visibles a RM para los fines de investigar la capacidad para usar IRM para el tratamiento de seguimiento con hebras de terapia implantadas. Todos los experimentos con animales se realizarán bajo la supervisión de y según las pautas del Comité para Cuidado y Uso de Animales Internos del Centro de Cáncer M. D. Anderson de la Universidad de Texas.

Todos los procedimientos de RM pueden realizarse en un escáner de 1,5 T clínico (Excite HD, Waukesha, WI) que ha sido ampliamente usado para el desarrollo de procedimientos mínimamente invasivos en modelos de animales grandes en el pasado. McNichols, R.J., et al., Percutaneous MRI Guided Laser Thermal Therapy in Canine Prostate, SPIE, 2005, 5686:214; Diederich, C.J., et al., Transurethral Ultrasound Applicators with Directional Heating Patterns for Prostate Thermal Therapy: In Vivo Evaluation Using Magnetic Resonance Thermometry, Medical Physics, 2004, 31(2):405-13; Kangasaniemi, M., et al., Dynamic Gadolinium Uptake in Thermally Treated Canine Brain Tissue and Experimental Cerebral Tumors, Investigative Radiology, 2003, 38(2):102-07; Kangasniemi, M., et al., Multiplanar MR Temperature-sensitive Imaging of Cerebral Thermal Treatment Using Interstitial Ultrasound Applicators in a Canine Model, JMRI, 2002, 16(5):522-31; Hazle, J.D., et al., MRI-Guided Thermal Therapy of Transplanted Tumors in the Canine Prostate Using a Directional Transurethral Ultrasound Applicator, JMRI, 2002, 15(4):409-17. Los animales se anestesián (mantenidos con 1 %-5 % de isoflurano en el conjunto de RM) y se llevarán al conjunto RM para la formación de imagen. Puede colocarse una bobina de matriz de fase de 4 canales para la formación de imagen (GEHT, Waukesha, WI). Se llenará una sonda endorrectal integrada (modelo BPX-15, MedRad, Inc., Indianola, PA) con un material de fluorocarbono líquido (Fluorinert, 3M Co, St. Paul, MN) con el fin de proporcionar carga apropiada y potenciar la capacidad para simular apropiadamente el campo magnético.

Protocolos de IRM: Antes de la colocación de hebras sembradas 30, difusión anatómica ponderada en T2 de referencia (técnica basada en espín-eco rápido de un solo disparo para reducir al mínimo los efectos de semillas de titanio con $b=0$, 500), imágenes espectroscópicas 3D (PROSE, para semillas no metálicas únicamente), formación de imagen ponderada en T1 3D de alta resolución (eco-tiempo corto, adquisición requerida de gradiente rf dañado) y contraste dinámico potenciado 3D (técnica de adquisición requerida por gradiente rf dañado rápido con Magnevist, 0,2 ml/kg). Pueden usarse Imágenes ponderadas en T2 (espín-eco rápido) para planear la administración del tratamiento. Se investigará una adquisición de eco de espín-rápido de recuperación rápida 3D usando formación de imagen paralela para proporcionar imágenes ponderadas en T2 de resolución isotrópica de la anatomía de la próstata en una cantidad de tiempo razonable. Si esta secuencia falla, puede usarse formación de imagen de espín-eco rápida 2D estándar, (por ejemplo, Fig. 3a). Las imágenes de la planificación del tratamiento pueden realizarse con una superposición de plantilla de rejilla (Figura 8) adaptada a la próstata canina con marcadores de contraste 10 para guiar la colocación de semillas radiactivas percutáneamente (Biotex, Inc, Houston, TX) que se registran en el sistema de coordenadas de RM. McNichols, R.J., et al., Percutaneous MRI Guided Laser Thermal Therapy in Canine Prostate, SPIE, 2005, 5686:214.

Después de la colocación de la hembra sembrada 30, la próstata puede formarse en imagen inmediatamente con IRM para evaluar la capacidad para localizar semillas colocadas en el animal antes de quitar el animal de la mesa. La formación de imagen de TC puede realizarse inmediatamente después en el laboratorio de investigación veterinaria. Imágenes de conjuntos de datos de tanto RM como TC se alimentarán al sistema de planificación del tratamiento Variseed 7.2. Con el fin de ilustrar la superioridad de la dosimetría basada en RM usando marcadores de contraste 10 con respecto a la dosimetría basada en TC, pueden realizarse comparaciones cualitativas entre dosimetría basada en RM y TC sobre la próstata y estructuras de órganos críticos. Puede realizarse una comparación cualitativa de dosimetría basada en RM con respecto a dosimetría basada en TC. La formación de imagen por RM y TC de seguimiento de los animales a los 30 y 60 días facilitará la capacidad para rastrear las semillas con marcadores de contraste 10 después de resolverse el edema de próstata y la hemorragia intraprostática.

Semillas de terapia radiactiva de paladio 35 en las que (Pd-103) se selecciona como agente radiactivo debido a su semivida relativamente corta (17 días), la aplicabilidad clínica y para permitir la evaluación de la próstata con formación de imagen de RM funcional a los 30 y 60 días después de que se haya administrado aproximadamente el 90 % de la dosis de radiación. Se introduce tumor venéreo transmisible (TVT) en la próstata canina debido a que no está disponible un modelo de tumor fidedigno en un animal grande que se asemeje estrechamente a las dimensiones de los humanos (Rivera et al. Comparative Medicine 2005). Con el fin de conseguir tumores experimentales que crezcan en la próstata canina, cada perro se inmunosuprimirá con ciclosporina (10 mg/kg p.o. dos veces al día durante 2 semanas y después una vez al día hasta que el animal se sacrifica). La terapia de inmunosupresión empieza 7-10 días antes de la inoculación del tumor.

Para la inoculación del tumor, los perros se anestesián en una sala de operación dedicada a y apropiadamente equipada para procedimientos de operación de animales grandes. Se inoculará un lóbulo de la próstata con TVT (0,25 cc a 0,5 cc) mediante acceso de laparatomía de línea media ventral usando una aguja de 16-20 G. Los tumores se dejarán crecer durante 5-10 semanas hasta alcanzar diámetros máximos de 10-15 mm en la próstata. Todos los animales se monitorizarán diariamente para bienestar y se palparán periódicamente para el desarrollo y tamaño del tumor. Los animales pueden anestesiarse periódicamente (hasta semanalmente) y se formará imagen durante el periodo de crecimiento del tumor para evaluar el crecimiento y tamaño del tumor y para obtener imágenes de RM de referencia antes de la implantación de la semilla de terapia 35. La formación de imagen RM utilizará una bobina de matriz de fase de 8 canales. El crecimiento del tumor se evaluará usando formación de imagen de difusión, perfusión y espectroscópica de RM (Figuras 9-10).

Cuando el tumor en la próstata es de aproximadamente 1,0-1,5 cm, el animal se preparará para la colocación de semilla. La colocación de semilla de terapia 35 y la formación de imagen procederán en el ambiente de RM. Se recopilarán RM de referencia del tumor antes del tratamiento, incluyendo formación de imagen potenciada por difusión, perfusión, contraste dinámico (Figura 9) y espectroscopía (Figura 10) y se compararán con momentos de tiempo 60 y 90 días después de la terapia como se ilustra. Finalmente, puede correlacionarse la formación de imagen funcional de RM de próstata y la patología de próstata (Figuras 11) con dosimetría basada en IRM.

La capacidad para visualizar y representar cada marcador de contraste 10 en la hebra sembrada 30 colocada a partir de imágenes ponderadas en T1 3D de después de la implantación se evaluará a los 60 y 90 días. Los presentes inventores evaluarán la capacidad para localizar manualmente semillas de terapia 35 con el software Variseed 7.2 y se evaluará el plan de tratamiento de las imágenes ponderadas en T1 3D. La dosis para la anatomía y estructuras de órganos críticos se determinará mediante imágenes anatómicas ponderadas en T2 fusionadas para segmentación manual.

Se evaluarán los efectos de las semillas no radiactivas (elementos separadores 45) sobre la calidad de la formación de imagen RM inmediatamente después de la implantación, y a los 60 y 90 días. Puede realizarse evaluación anatómica para evaluar cualitativamente artefactos y cambios en la calidad de imagen. Tras la formación de imagen potenciada por difusión y contraste dinámico una evaluación cualitativa de artefactos y cambios en la calidad de

imagen debido a la presencia de hebra de terapia. Se registrarán el análisis cuantitativo del coeficiente de difusión aparente, área inicial de DCE bajo la curva (IAUC) y el área total bajo la curva (AUC), pero se espera que cambios fisiológicos debidos al procedimiento (es decir, inflamación y hemorragia) puedan limitar la naturaleza cuantitativa de estos resultados. Tras la espectroscopia se observarán los efectos de la hebra de terapia mirando parámetros de calibración relevantes (principalmente el ancho de línea después de la simulación y el porcentaje de supresión de agua) para la secuencia y la calidad del espectro resultante (resolución espectral así como supresión de agua y líquido sobre el volumen de próstata). Los resultados pueden ser rastreados para observar el efecto del tratamiento de la próstata.

Estudios preclínicos han revelado contraste positivo con 0,3-2 microlitros de una disolución de agente de contraste 20 (Fig. 4b). El pequeño tamaño del marcador de contraste 10 con una cantidad limitada (~0.5 microlitros) de agente de contraste 20 puede requerir marcadores de contraste múltiples 10 para evaluaciones de IRM. La distorsión geométrica puede ser un impedimento para la planificación del tratamiento de RM, pero con braquiterapia, esto puede reducirse al mínimo hasta la proximidad de dosis al isocentro. La susceptibilidad magnética de las semillas de terapia metálicas 35 puede degradar la capacidad de los presentes inventores para realizar espectroscopia de RM. Por lo tanto, una semilla de terapia radiactiva de plástico 35 puede ser más apropiada en este ambiente.

Idealmente, el compuesto de agente de contraste 20 es biocompatible y no nocivo para el cuerpo humano. En Toxicological Profile for Cobalt, publicado por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. en 2004, se observó que el cobalto es un elemento esencial para el consumo diario y se requiere para la vitamina B12. En el caso de que se comprometa la cápsula del marcador de contraste 10 no habrá toxicidad inducida por cobalto.

Este innovador enfoque basado en IRM para braquiterapia de próstata con un marcador de contraste 10 permitirá la evaluación dosimétrica de IRM postoperatoria inmediata de la calidad del implante. La dosimetría basada en IRM puede realizarse en cualquier centro en el país con acceso a IRM. Si la dosis suministrada al cáncer de próstata es menor a la adecuada, el paciente puede regresar a la sala de operaciones y se le pueden implantar semillas de terapia 35/hebra de terapia 30 adicional para tratar el cáncer de manera eficaz. En el futuro, la braquiterapia de próstata guiada por IRM con un marcador de contraste 10 facilitaría la evaluación dosimétrica intraoperatoria al cáncer de próstata y estructuras de órganos críticos circundantes. La optimización de la dosis intraoperatoriamente con IRM garantizará que cada paciente reciba el implante de mayor calidad y pueda producir mayores tasas de curación, efectos secundarios reducidos y una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

El marcador de contraste 10 puede permitir la localización exacta de las semillas de terapia radiactivas 35 con IRM tanto durante el implante de braquiterapia de próstata como en el seguimiento posterior. Además, los datos obtenidos por IRM proporcionarán un análisis objetivo para establecer normas de calidad nacionales para implantes de braquiterapia. Una vez se ha desarrollado el marcador de contraste visible a IRM 10, la dosimetría de braquiterapia de próstata basada en IRM será capaz de definir con precisión la dosis de radiación suministrada a la próstata y estructuras de órganos críticos circundantes. Con la determinación de la dosis exacta aumentarán las tasas de curación del cáncer y disminuirán los efectos secundarios, traduciéndose en una mejora en la calidad de vida. El marcador de contraste visible a IRM 10 permitirá implantes de braquiterapia de próstata de alta calidad consistentes extrapolables usando dosimetría basada en IRM. Por lo tanto, la dosimetría de braquiterapia de próstata basada en IRM sustituirá inmediatamente la dosimetría basada en TC y permitirá el establecimiento de normas de calidad nacionales para braquiterapia de próstata.

Los marcadores de contraste desvelados en el presente documento pueden usarse para aplicaciones adicionales tales como prótesis endovasculares, drenajes, filtros, balones para procedimientos mínimamente invasivos, catéteres para radioterapia de tasa de dosis baja (LDR), tasa de dosis de pulso (PDR) y tasa de dosis alta (HDR), aplicadores para el tratamiento de tumores malignos ginecológicos, catéteres para el tratamiento de tumores malignos de mama y de cabeza y cuello, marcadores fiduciales para la radioterapia guiada por imagen, sondas de monitorización guiadas por RM de terapias térmicas (es decir, procedimientos inducidos por láser, inducidos por RF y criomediados), agujas de biopsia, agente de contraste intravascular para intervenciones vasculares guiadas por IRM, alambres guía y agentes de contraste intraprostático.

Reivindicaciones

1. Un agente de contraste que comprende $[(\text{CoCl}_2)_n(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_{1-n}]$ (en la que $n = 0,5 - 0,95$).
- 5 2. Un marcador de contraste, comprendiendo el marcador:
una envoltura; y
el agente de contraste de la reivindicación 1, comprendiendo el agente de contraste al menos una disolución de
complejo de metal de transición dispuesta dentro de la envoltura, en el que el complejo de metal de transición
10 incluye $[(\text{CoCl}_2)_n(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_{1-n}]$ (en la que $n = 0,5 - 0,95$).
3. El marcador de contraste de la reivindicación 2, que comprende además un sustrato de vehículo posicionado dentro de la envoltura.
- 15 4. El marcador de contraste de la reivindicación 2, que comprende además un agente terapéutico radiactivo dispuesto dentro de la envoltura.
5. Un marcador de contraste, comprendiendo el marcador:
20 una envoltura; y
el agente de contraste de la reivindicación 1, en el que el agente de contraste está recubierto alrededor de la envoltura.
6. Una hebra que comprende:
25 al menos un marcador de contraste de la reivindicación 2 posicionado dentro de la hebra.
7. La hebra de la reivindicación 6 que comprende además al menos una semilla de terapia en la que el marcador de contraste y la semilla de terapia están posicionados dentro de la hebra.
- 30 8. La hebra de la reivindicación 6 que comprende además al menos un elemento separador.
9. Una hebra que comprende al menos un marcador de contraste de la reivindicación 2 y un agente radiactivo seleccionado del grupo que consiste en paladio-103, yodo-125 y cesio-131, en la que dicho marcador y dicho agente de terapia están posicionados dentro de una hebra.
- 35 10. Una hebra que comprende el agente de contraste de la reivindicación 1 y una semilla de terapia posicionada dentro de la hebra.
- 40 11. Una semilla de terapia que comprende un agente radiactivo, en la que dicha semilla comprende además el agente de contraste de la reivindicación 1.
12. Una semilla de terapia de la reivindicación 11, en la que dicha semilla de terapia está recubierta con el agente de contraste.
- 45 13. Un método de preparación de un agente de contraste útil en imagen por resonancia magnética que comprende las etapas de:
determinar el tiempo de relajación T1 de un primer agente de contraste, y
50 proporcionar un segundo agente de contraste en el que el nivel de concentración del segundo agente de contraste se ajusta de manera que se produzcan tiempos de relajación T1 sustancialmente similares para la formación de imagen de RM al primer agente de contraste;
en el que el primer agente de contraste es $[(\text{CoCl}_2)_n(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_{1-n}]$ (en la que $n = 0,5 - 0,95$).
- 55 14. El método de la reivindicación 13, en el que el segundo agente de contraste es un agente de contraste que comprende gadolinio.
15. Un método de preparación de una hebra que comprende:
60 proporcionar una hebra de polímero que tiene un orificio de hebra;
posicionar al menos una semilla de terapia que comprende un agente radiactivo dispuesto dentro de un sustrato de vehículo en dicho orificio de hebra; y
posicionar al menos un marcador de contraste en dicho orificio de hebra en una relación separada con dicha semilla de terapia; en el que el al menos un marcador de contraste comprende un agente de contraste que
65 comprende $[(\text{CoCl}_2)_n(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_{1-n}]$ en la que $n = 0,5 - 0,95$.

16. El método de la reivindicación 15 que comprende además proporcionar un elemento separador dentro del orificio de hebra.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

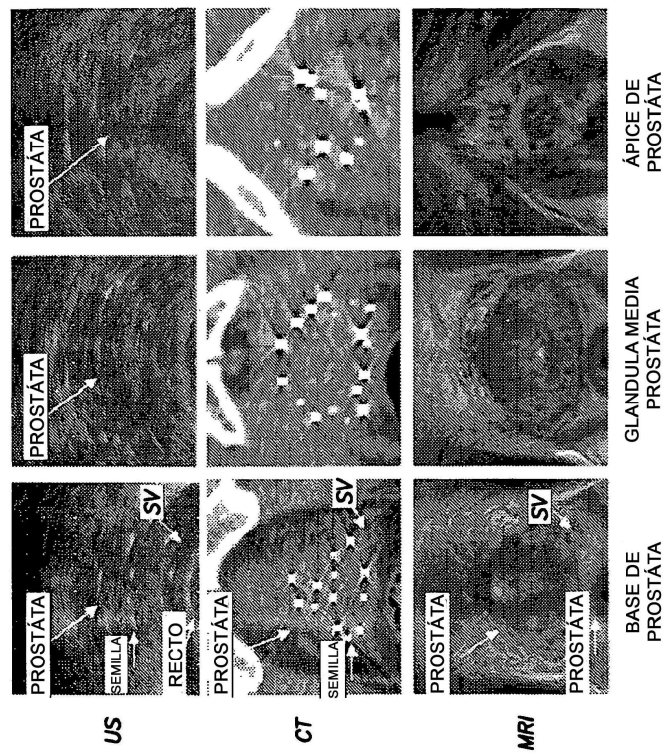
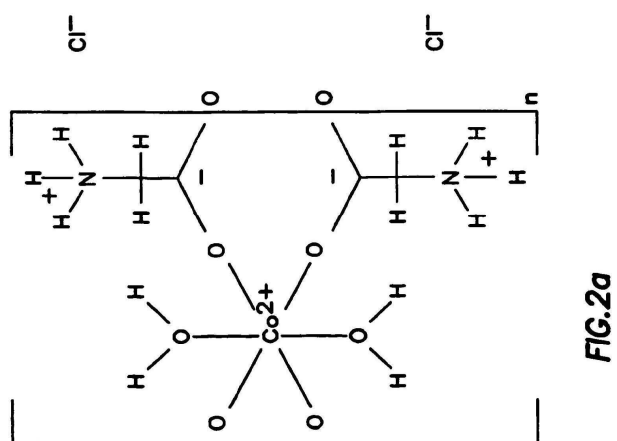
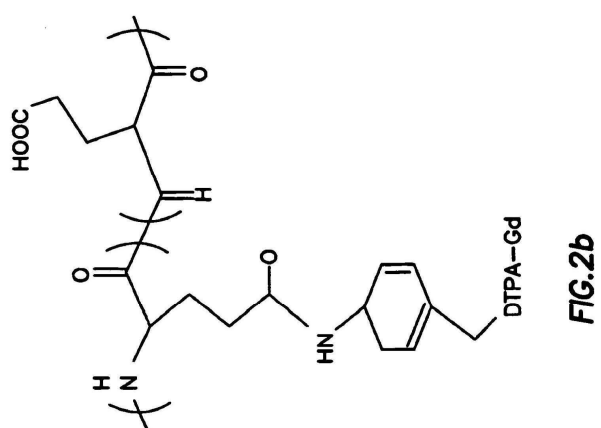


FIG. 1



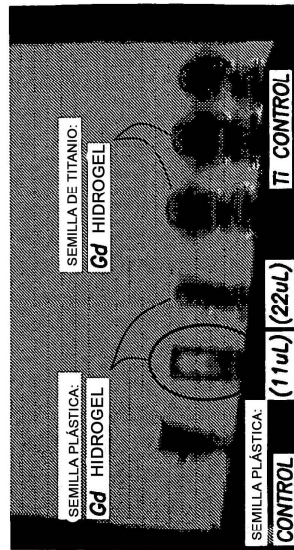


FIG. 3a

FIG. 3b

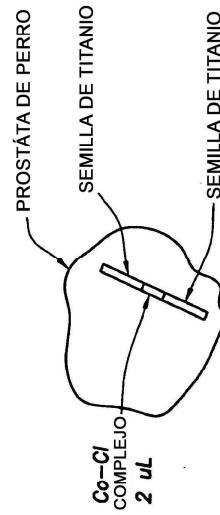
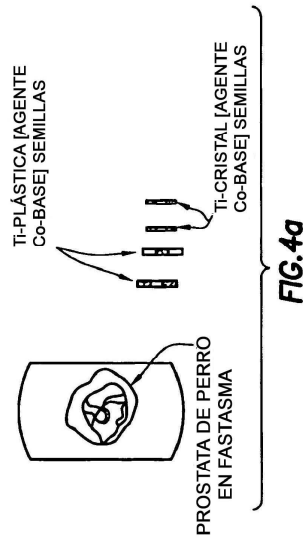


FIG. 4b



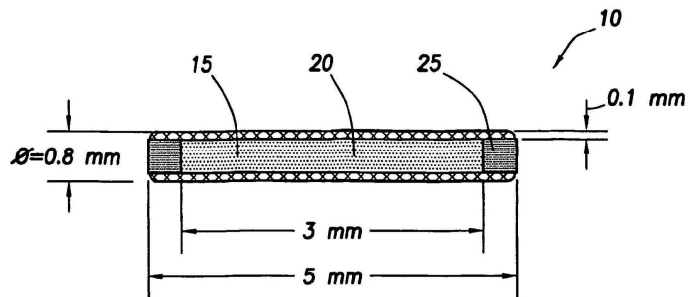


FIG. 5

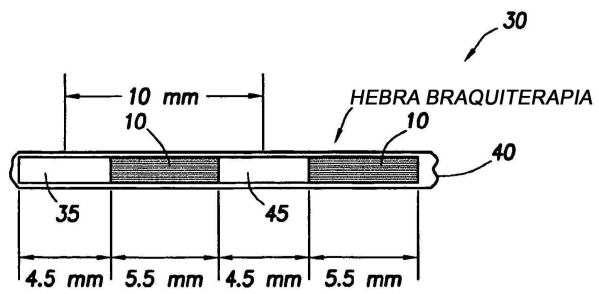


FIG. 6

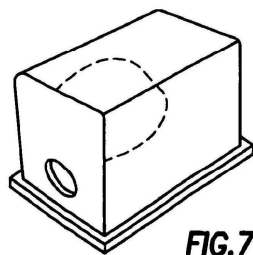


FIG. 7

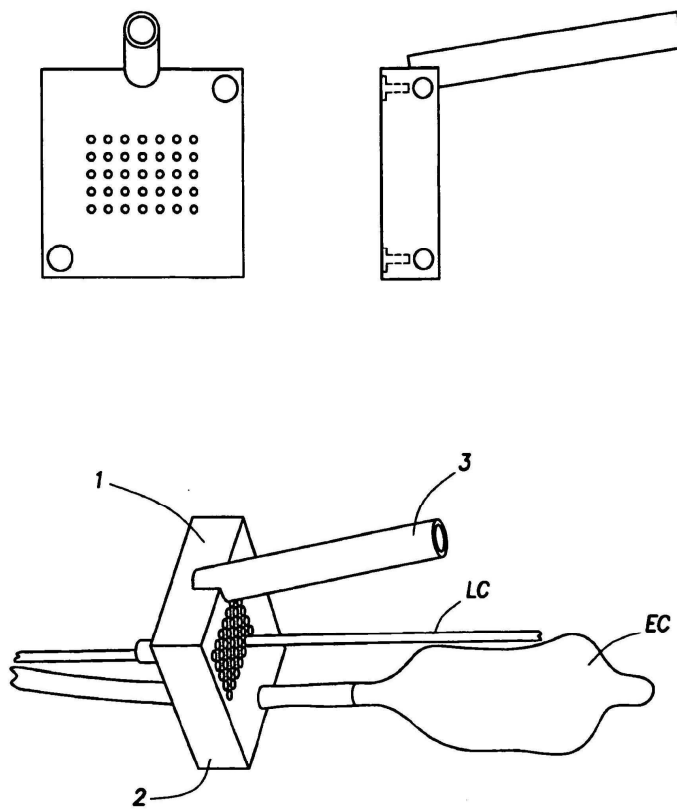


FIG.8



FIG. 9a

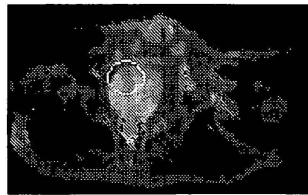


FIG. 9b



FIG. 9c

FIG.10a

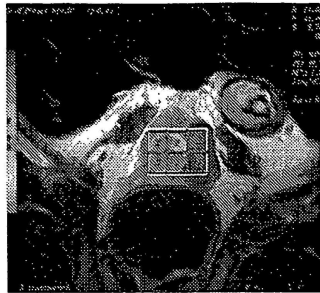


FIG.11a

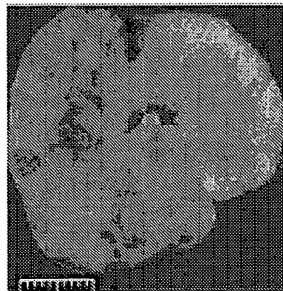
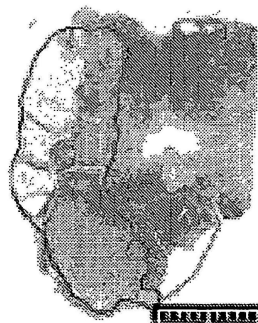


FIG.11b



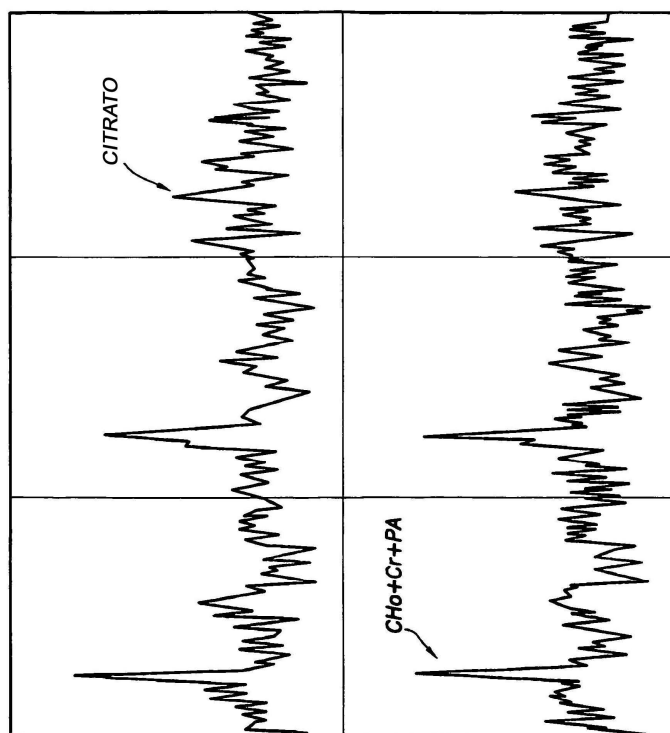


FIG. 10b

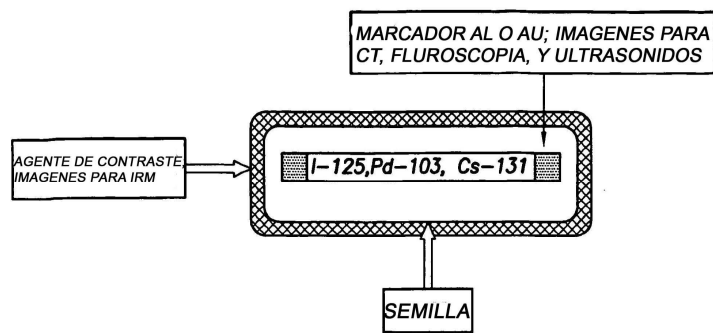


FIG.12

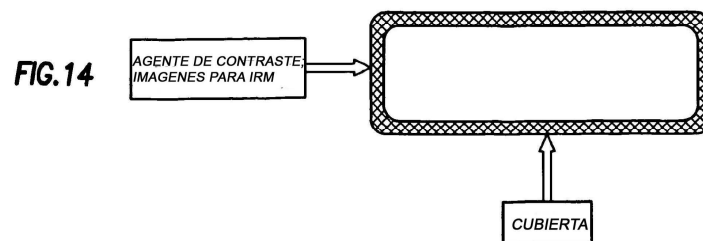
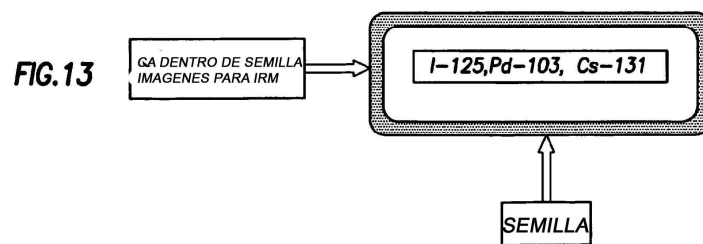


FIG.15a

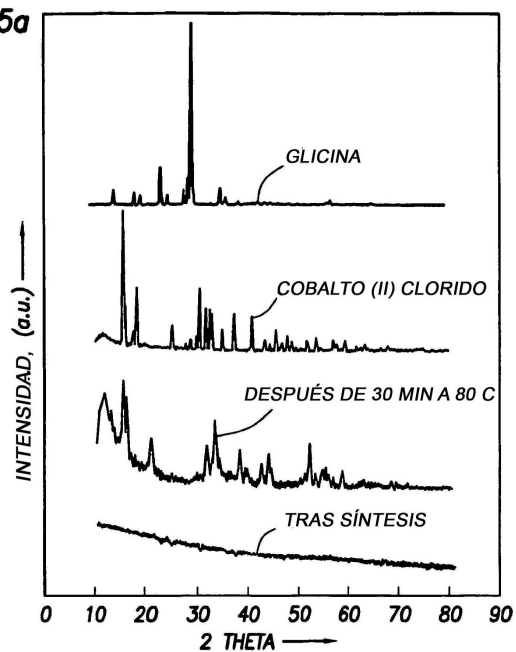
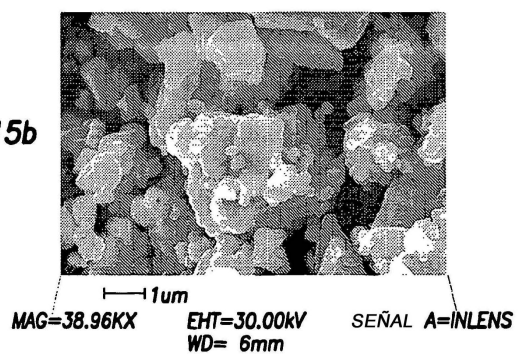


FIG.15b



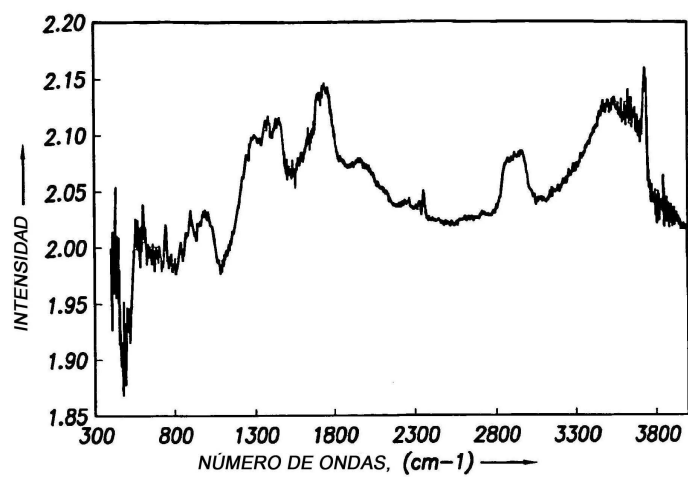


FIG.16a

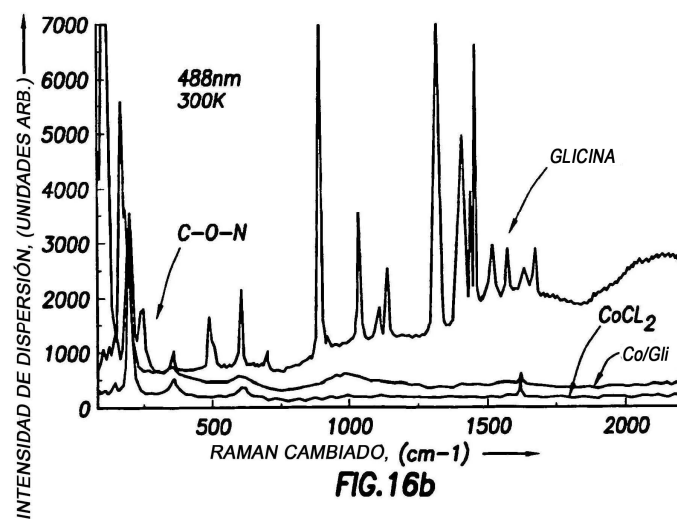


FIG.16b

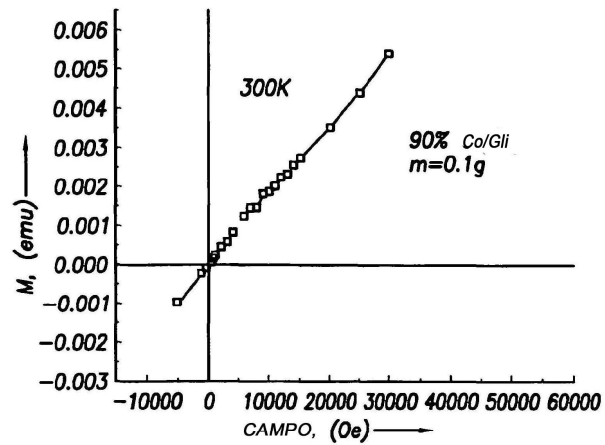


FIG. 17

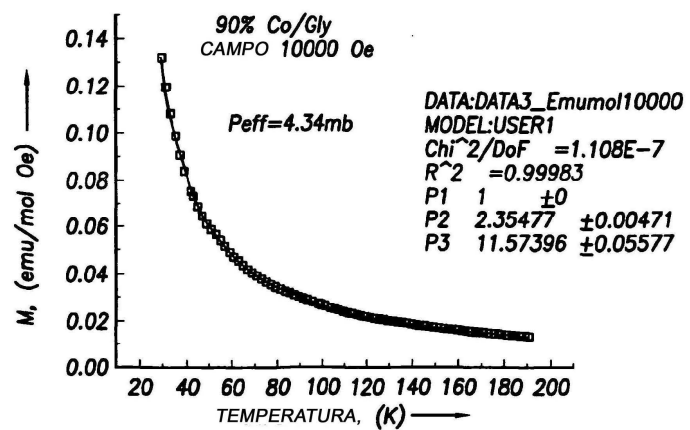


FIG. 18a

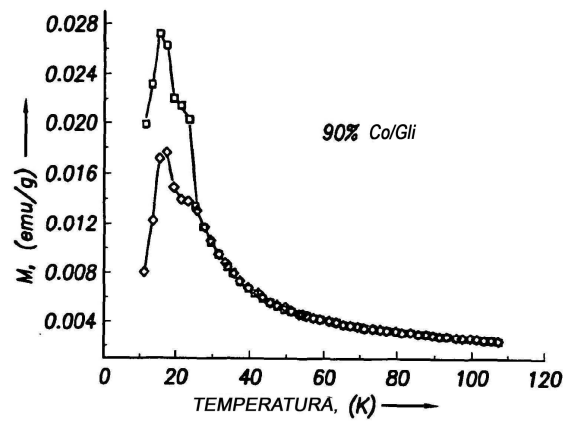


FIG.18b

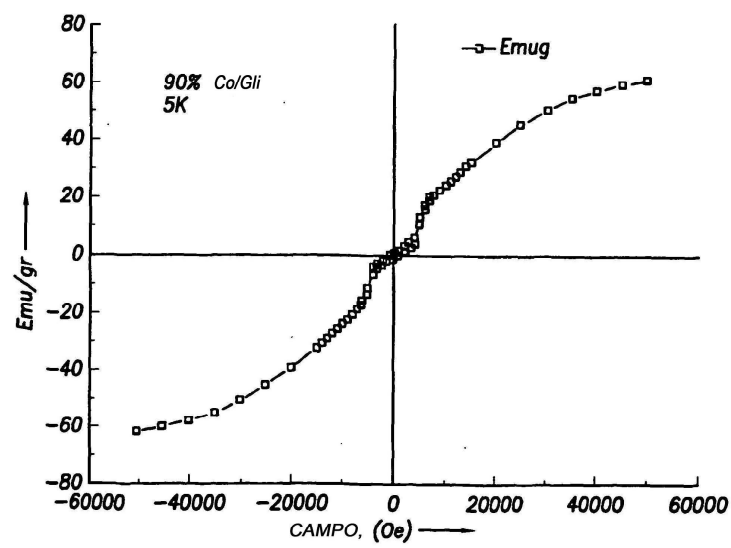


FIG.18c

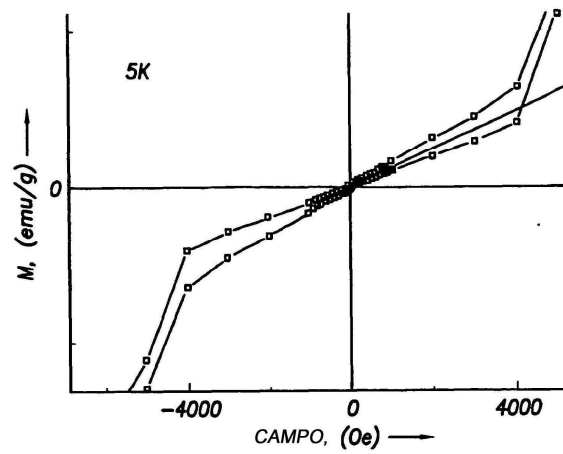


FIG.18d

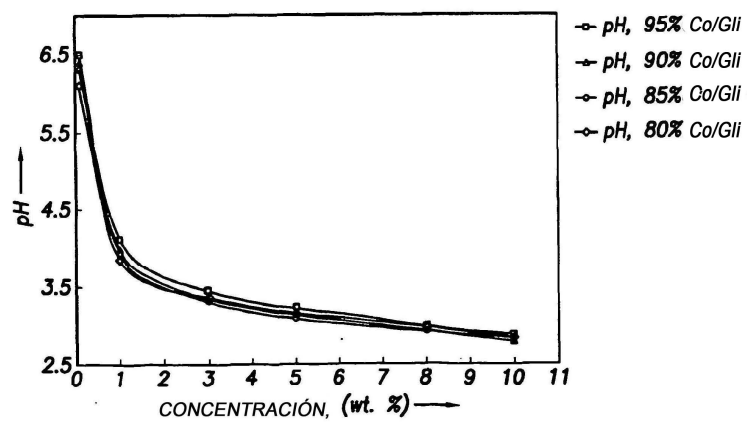
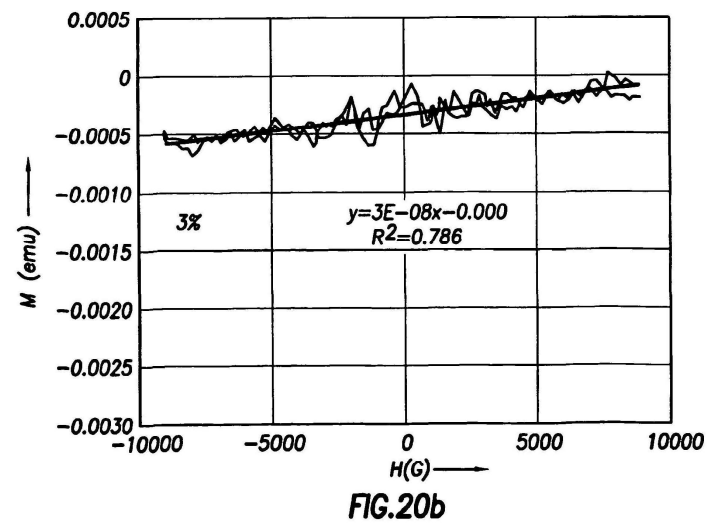
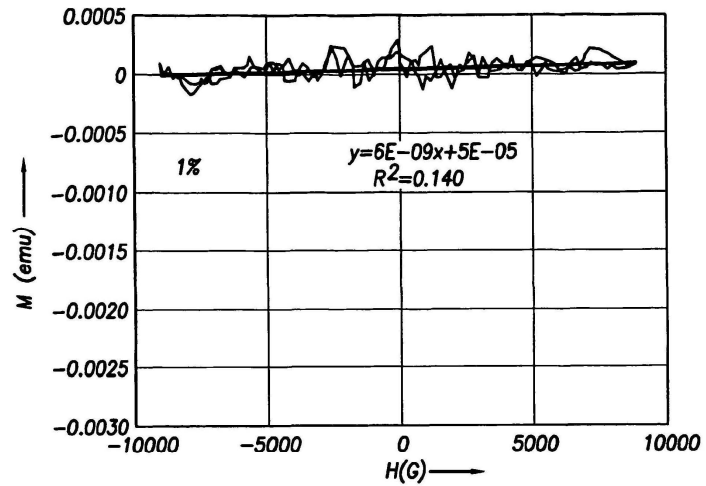


FIG.19



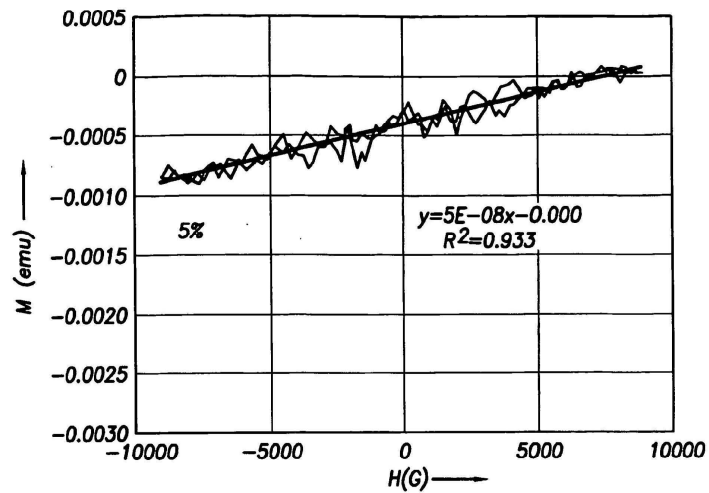


FIG.20c

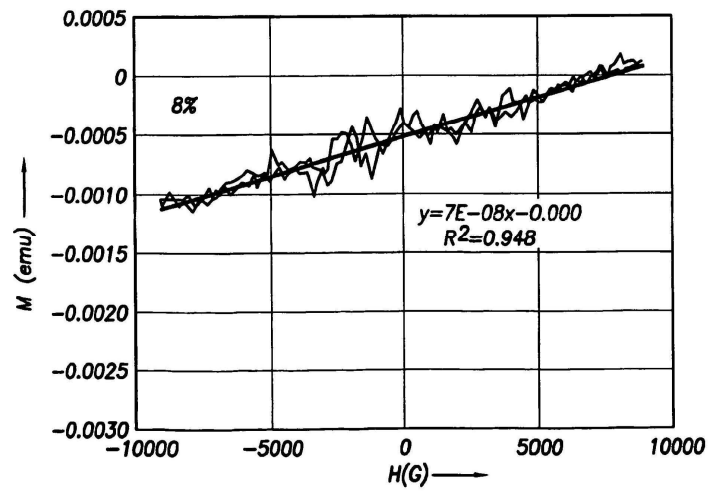


FIG.20d

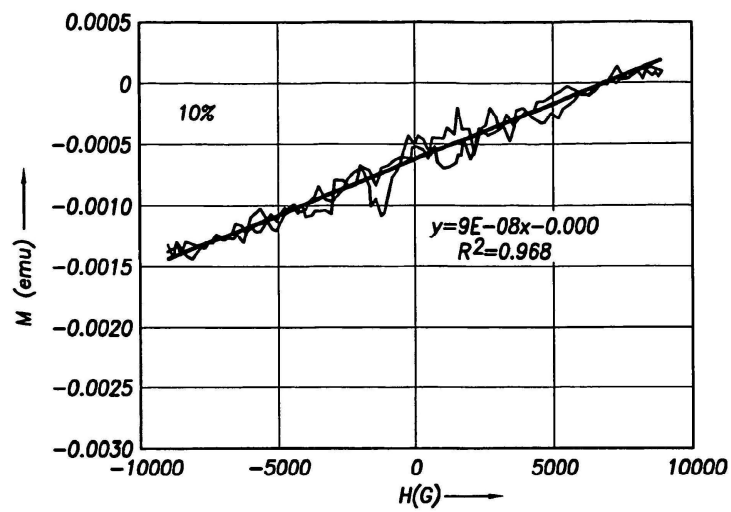


FIG.20e

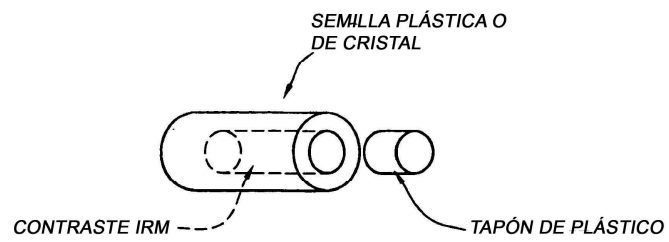
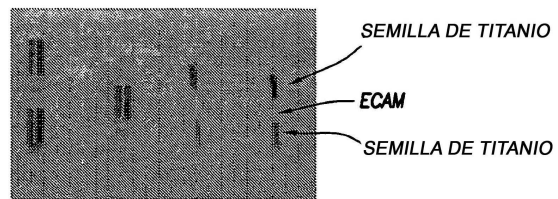
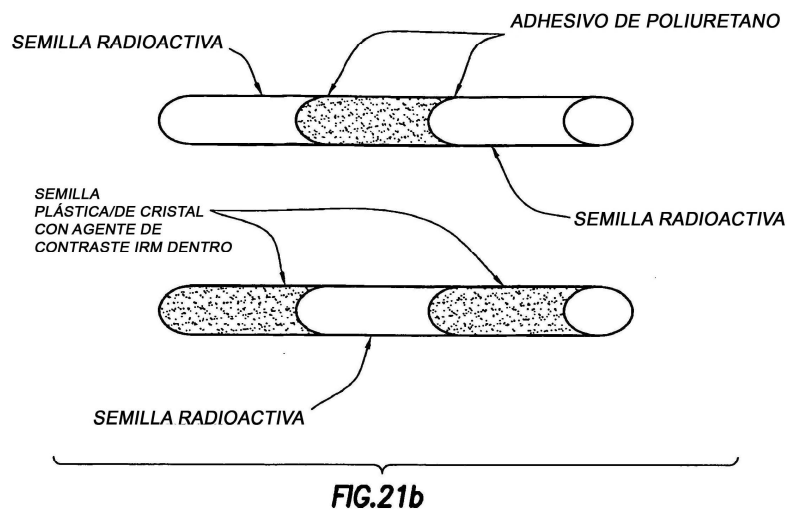


FIG.21a



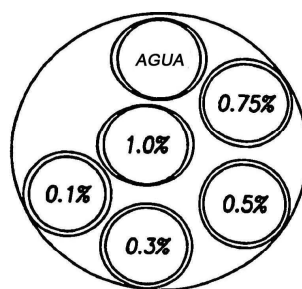


FIG.22a

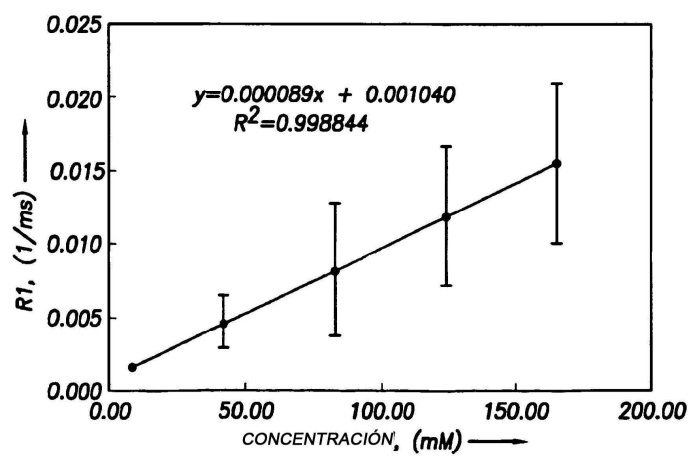


FIG.22b

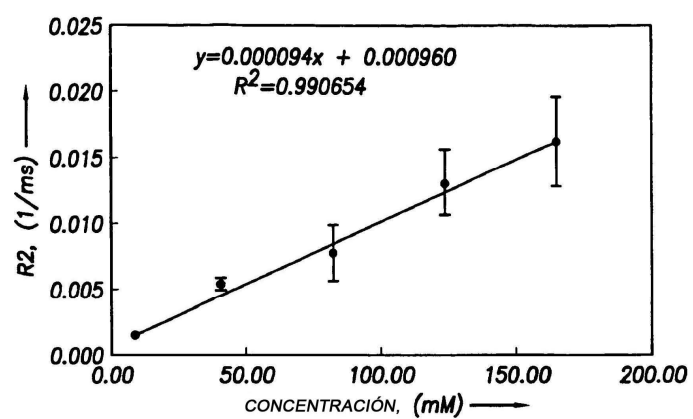


FIG.22c

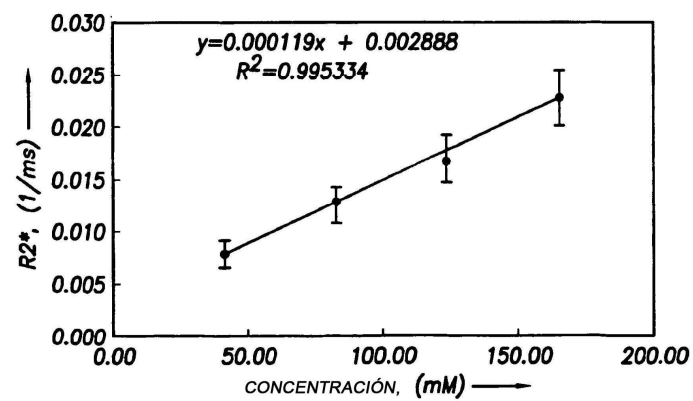


FIG.22d

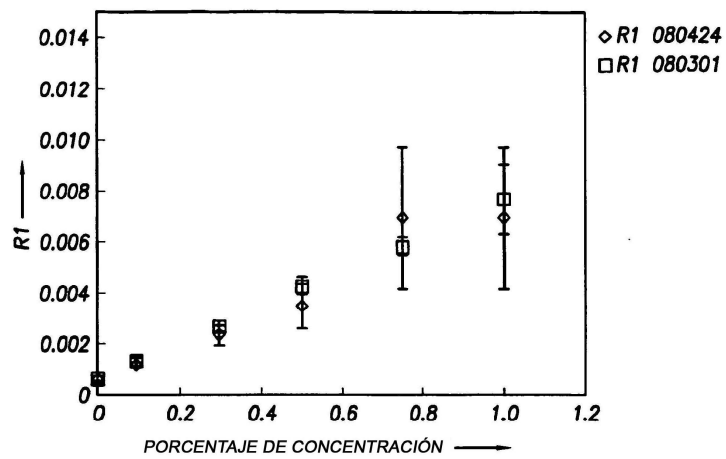


FIG.23

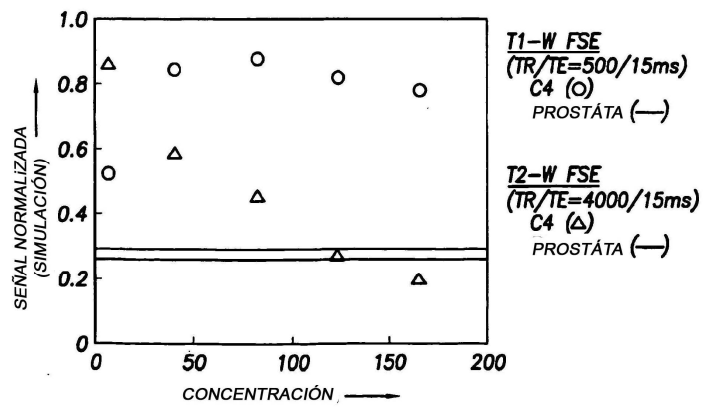


FIG.24

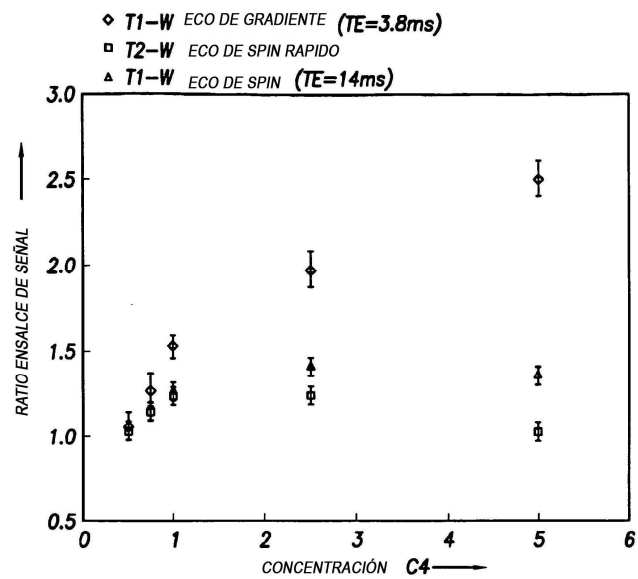


FIG.25

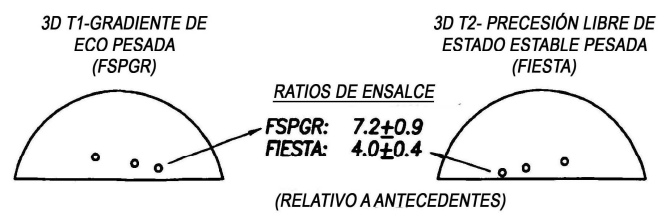


FIG.26a

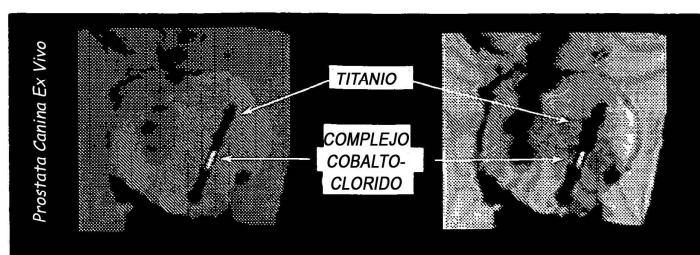


FIG.26b

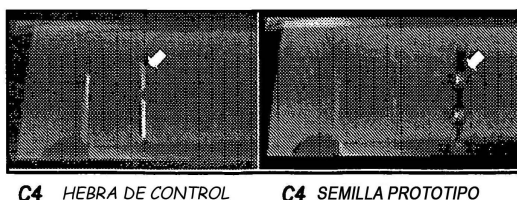


FIG.27

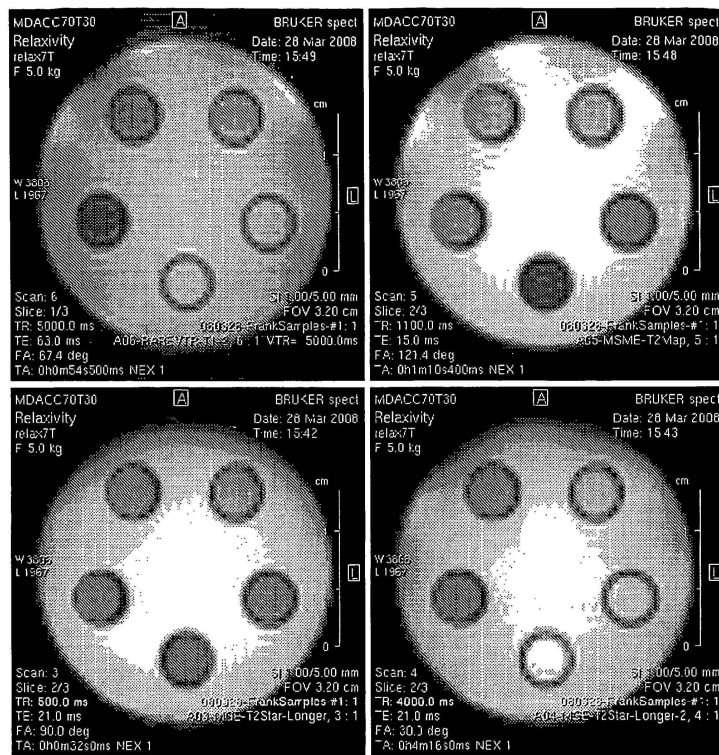
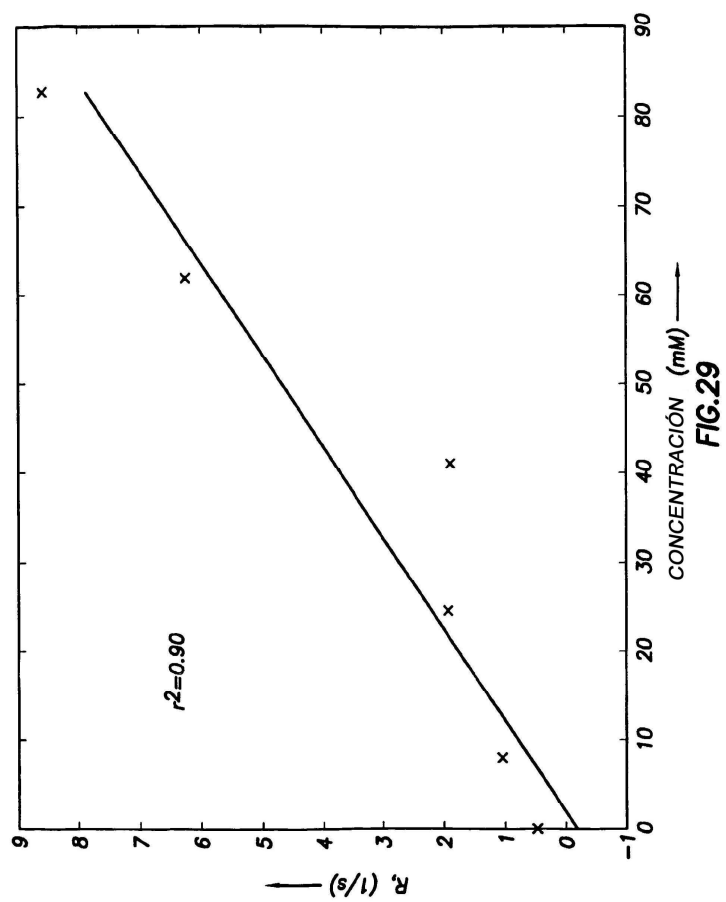
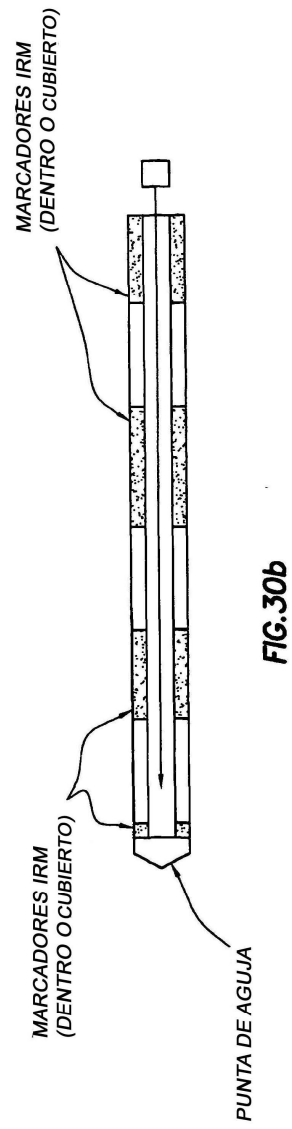
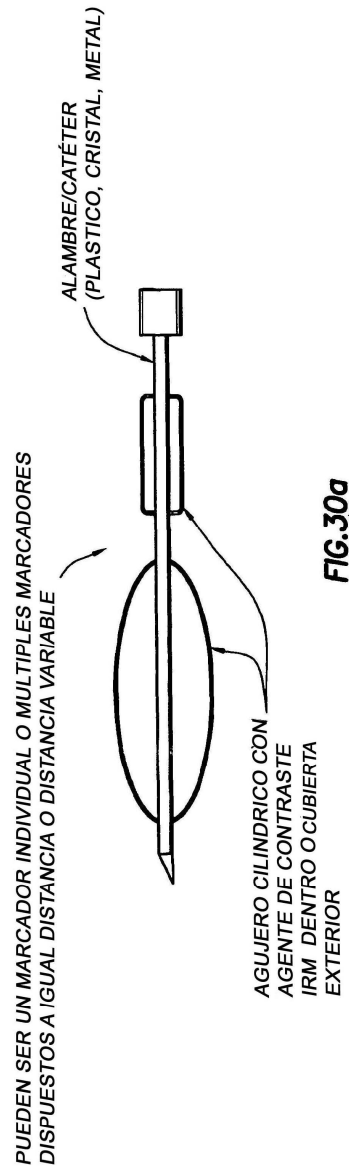


FIG.28





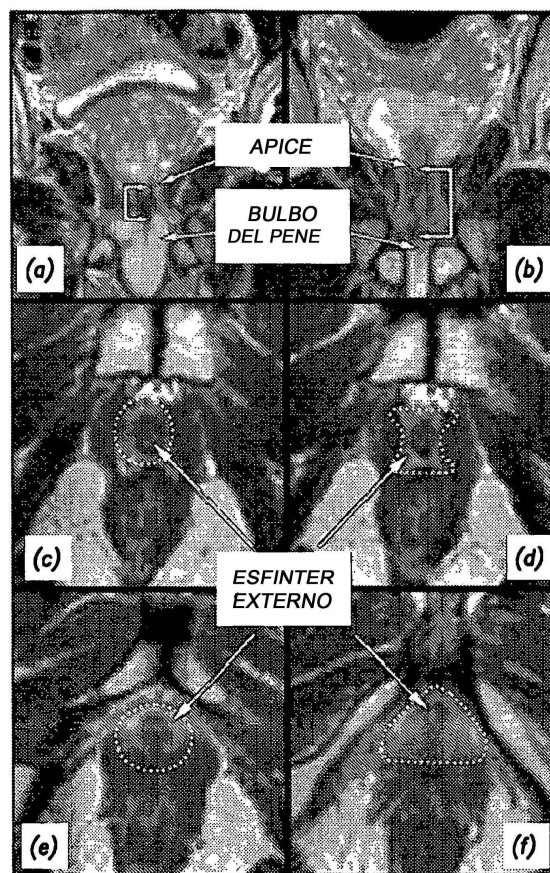


FIG.31

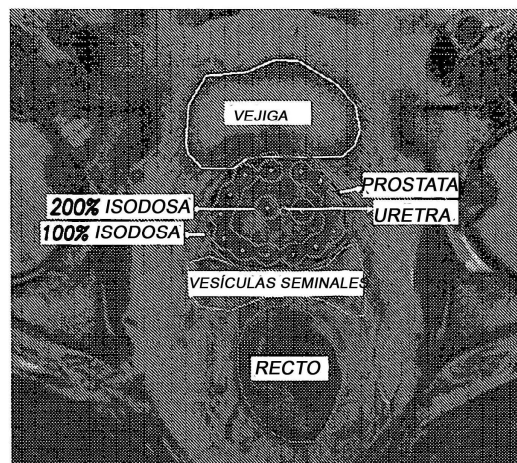


FIG. 32a

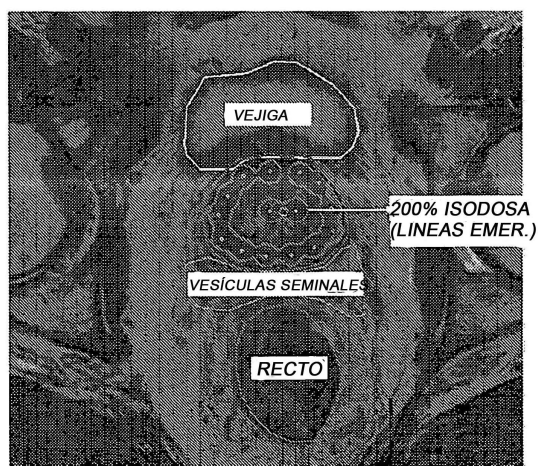


FIG. 32b

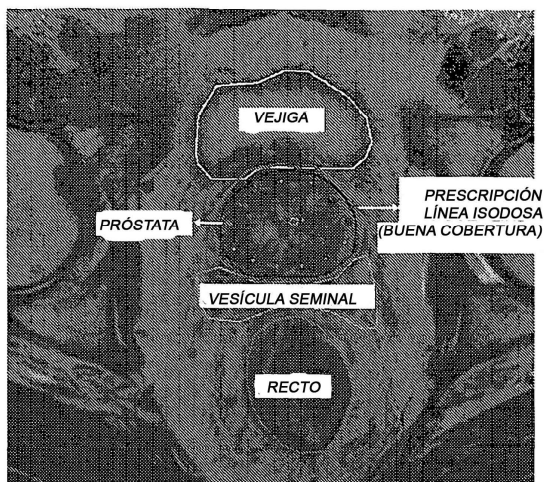


FIG. 32c

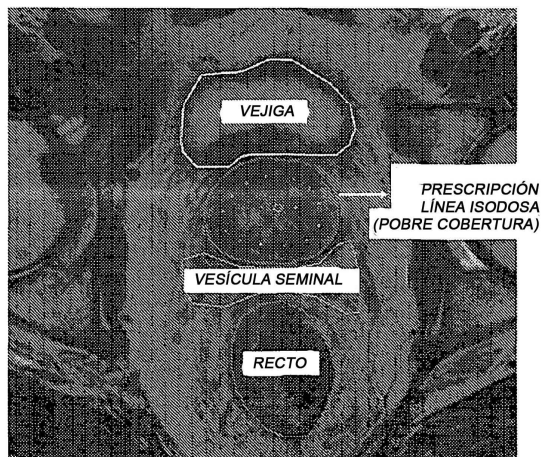


FIG. 32d

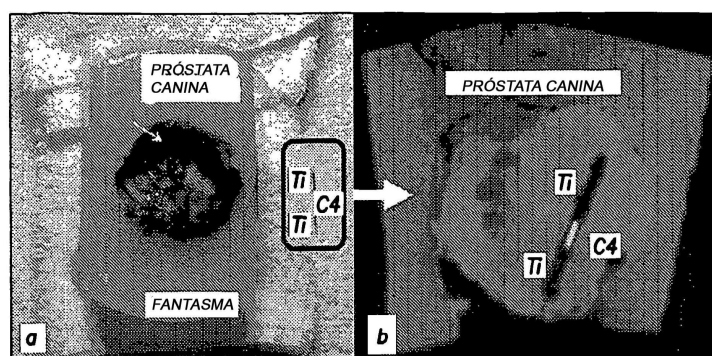


FIG.33

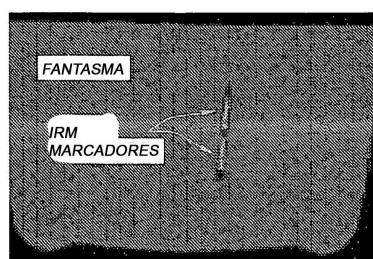


FIG.34

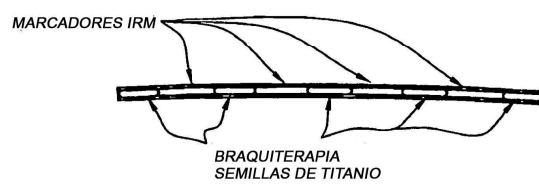


FIG.35a

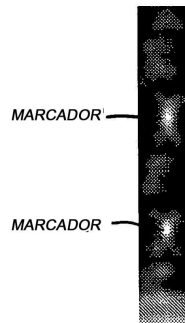


FIG.35b

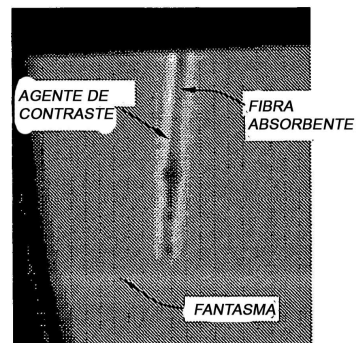


FIG.36