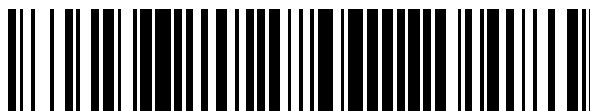


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 817**

51 Int. Cl.:

A61N 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2012 PCT/EP2012/059108**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12168047**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2012 E 12720900 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2717963**

54 Título: **Construcción en capas para la terapia con radionúclidos epidérmica**

30 Prioridad:

06.06.2011 DE 102011050848

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

05.07.2017

73 Titular/es:

**ONCOBETA INTERNATIONAL GMBH (100.0%)
Baneggstraße 57
88214 Ravensburg, DE**

72 Inventor/es:

**DESANTIS, MARIA;
BUCK, OLIVER y
CIPRIANI, CESIDIO**

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 621 817 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).

CONSTRUCCIÓN EN CAPAS PARA LA TERAPIA CON RADIONÚCLIDOS EPIDÉRMICA**DESCRIPCIÓN**

5 La presente invención se refiere a una construcción en capas para la terapia con radionúclidos epidérmica de un paciente según la reivindicación 1.

10 El cáncer de piel es la forma más frecuente de carcinomatosis, que aparece en el ser humano, y en algunos países se refiere hasta al 50% de todos los tipos de tumores. Entre todos los tumores que aparecen en el ser humano, el carcinoma de células basales (BCC) es la carcinomatosis que aparece más frecuentemente dentro de la población blanca. Aproximadamente el 80% de los casos de cáncer de piel son carcinomas de células basales. El BCC es un tumor de piel epidérmico maligno localmente invasivo de crecimiento lento. Tiende a infiltrar y destruir el tejido conjuntivo, sin embargo es una metástasis muy poco frecuente. Al inicio de la enfermedad se trata de un nudo traslúcido superficial de color ceroso o gris perla. Las formas más avanzadas a menudo muestran ulceraciones, en particular en su zona central y en los bordes. Los carcinomas de células basales pueden aparecer en cualquier punto del cuerpo, sin embargo el 90% de las lesiones se manifiestan en la cara y en la cabeza. El BCC aparece lo más frecuentemente en pacientes de piel clara de mediana a avanzada edad, que en su anamnesis indican una exposición a radiación ultravioleta, sin embargo los carcinomas de células basales también pueden aparecer en un nevo de células basales como el denominado síndrome de Gorlin. Debido a los trastornos en la capa de ozono, Australia tiene el mayor índice de BCC en todo el mundo, y en algunas regiones se encuentra la incidencia de tumores por año en hasta el 2%.

25 Cuando en un paciente se ha desarrollado un BCC, existe un riesgo significativamente elevado de que se desarrollen carcinomas de células basales adicionales en otros puntos del cuerpo. Investigaciones han mostrado que el carcinoma de células basales puede producirse a partir de células multipotentes en la capa basal o los folículos de la piel. Sin embargo existen formas histológicas y clínicamente patológicas diferentes del carcinoma de células basales, sin embargo los procedimientos de diagnóstico convencionales no proporcionan suficiente información con respecto a las propiedades tumorales.

30 El segundo tumor de piel que aparece más frecuentemente es, aparte del carcinoma de células basales, el carcinoma del epitelio escamoso (*squamous cell carcinoma*, SCC). El SCC es una enfermedad del epitelio maligna con propiedades morfológicas de la diferenciación de células escamosas sin características adicionales, que son muy similares a las de otros tejidos diferenciados. Puede aparecer en cualquier zona corporal e igualmente puede desarrollarse en los labios, la vulva y el pene. Frecuentemente se ha observado que el carcinoma del epitelio escamoso se genera como consecuencia de cicatrices de quemadura o úlceras y aparece como una lesión superficial que sangra ligeramente. A veces se desarrolla una ulceración con bordes gruesos similares a cráteres. En otros casos la lesión está recubierta con capas córneas.

40 Otras variantes de este tipo tumoral se generan a partir de la capa superficial y se conocen en particular como dermatosis de Bowen y corresponden a un cáncer de células espinosas *in situ*, que entonces posiblemente solo tras años adicionales conduce a una disrupción a través de la capa basal y penetración en el corion para dar un carcinoma del epitelio escamoso con queratinización. Una precancerosis para el carcinoma del epitelio escamoso también representa la denominada eritroplasia de Queyrat, que representa una forma superficial de un SCC *in situ* de las zonas genitales masculinas y femeninas así como de labios y boca. En el caso de la eritroplasia se trata de modificaciones relativamente bien delimitadas, poco infiltradas, con brillo húmedo o erosivas.

Una forma especial del carcinoma del epitelio escamoso es el queratoacantoma, que es un dermatoma, que probablemente sale de los folículos pilosos.

50 Finalmente aparece como daño por luz también la queratosis actínica, también denominada queratosis solar, que hoy en día en la dermatología se considera como forma inicial de un carcinoma *in situ*.

60 Tal como ya se menciona anteriormente, el carcinoma del epitelio escamoso es la segunda forma de cáncer de piel más frecuente con más de 200.000 casos nuevos por año en los EEUU. De manera no sorprendente aparece la enfermedad lo más frecuentemente en Australia, habiéndose calculado una incidencia corregida con respecto a la edad de 1332 casos por 100.000 habitantes para hombres y 755 casos por 100.000 habitantes para mujeres. En los países europeos la incidencia anual del carcinoma del epitelio escamoso de este tipo asciende a aproximadamente 25 casos por 100.000 habitantes. El carcinoma del epitelio escamoso de la piel puede metastatizar en los ganglios linfáticos regionales y recidiva frecuentemente de manera local.

65 La aparición de BCC y SCC aumenta con el aumento de la edad y se inicia aproximadamente a los 30 años y presenta un pico de edad entre 65 y 70 años. Las enfermedades aparecen más frecuentemente en hombres que en mujeres. Ambos tipos de tumores se manifiestan lo más frecuentemente en el cara, la zona del cuello, el cuero cabelludo sin pelo, las manos, hombros, brazos y en la espalda. Los bordes de las orejas y del labio inferior están afectados de manera especialmente frecuente por estos tipos de cáncer. Las morfologías y formas de manifestación clínicas de ambos tipos de tumores son distintas y abarcan variantes que forman nódulos, quísticas ulceradas

(*rodent ulcer*), superficiales, de tipo morfea (esclerosantes), queratósicas y pigmentadas.

La ulceración aparece de manera especialmente frecuente en el caso de grandes tumores, que ya existen desde hace tiempo, o en el caso de lesiones agresivas. Los factores de riesgo para ambos tipos de tumores abarcan exposición solar, exposición a radiación ionizante, exposición a arsénico, exposición a derivados de alquitrán y radiación UVA. Igualmente se observó que determinados factores de predisposición desempeñan un papel, como por ejemplo inmunosupresión, características físicas, color de la piel, pelo rubio o pelirrojo y color de ojos claro.

Mientras que el carcinoma de células basales se caracteriza antes por un comportamiento no agresivo, lo que se debe a su tasa de metástasis relativamente baja de desde aproximadamente el 0,03 hasta el 0,6% (sin embargo se describieron metástasis en el tejido subcutáneo, los huesos, el pulmón, el hígado y los ganglios linfáticos de la zona del cuello), el carcinoma del epitelio escamoso presenta una forma evolutiva claramente más agresiva, y su potencial de metástasis es claramente mayor y es de aproximadamente el 2 al 5%. Debido a la evaluación de lesiones macroscópica y morfológica única solo difícilmente posible por un dermatólogo experimentado, el diagnóstico correcto tiene un significado fundamental. Sin embargo este solo se permite mediante el examen microscópico, histológico y citológico, con el que puede realizarse una caracterización y clasificación exactas. Pueden extraerse muestras de tejido mediante escisión quirúrgica o biopsia con troqueles de biopsia adecuados. A veces también basta un examen citológico simple de la lesión cicatrizada, para confirmar un diagnóstico de presunción. La epiluminiscencia dermoscópica, que se emplea ampliamente para el diagnóstico de lesiones pigmentadas, permite la observación y caracterización de características y la valoración del trascurso de los vasos dentro de la lesión. La observación de neoangiogénesis, que marcan la lesión cancerosa, proporciona por regla general indicios útiles para la evaluación de la extensión y de la profundidad de la lesión. Debido al alto riesgo de una diseminación metastásica es imprescindible una supervisión temporal exacta del paciente.

Investigaciones clínicas requieren un examen de la piel de todo el cuerpo, palpación de los puntos tratados quirúrgicamente y un examen de la piel entre puntos de tumor primario y ganglios linfáticos eferentes para una metástasis *en tránsito*. Los ganglios linfáticos regionales deben palparse en busca de una linfadenopatía, e hipertrofias de ganglios linfáticos sospechosas deben someterse a prueba por medio de biopsia o procedimientos de obtención de imágenes o ambos. Técnicas de obtención de imágenes especialmente útiles son el uso del tomograma computerizado o tomograma computerizado en conexión con tomografía de emisión de positrones. Exámenes con resonancia magnética ofrecen la mejor resolución para tumores de tejido blando, en particular en la zona de la cabeza y del cuello, y deben considerarse para el escrutinio de metástasis, que puede aparecer en estas zonas. Si aparecen ganglios linfáticos sospechosos, entonces debe considerarse una supervisión de la localización de los ganglios linfáticos y linfogammagrafía por medio de ^{99m}Tc-coloide antes y después de la terapia en todos los casos de sospecha. Características de tumores primarios, que pueden desarrollarse hasta dar carcinomas del epitelio escamoso metastásicos, abarcan una superficie de >120 mm², una profundidad de invasión de >3,2 mm y una invasión en el tejido adiposo, muscular u óseo subyacente.

Como medio primario de elección es apropiado en primer lugar la intervención quirúrgica, recomendándose bordes de desde 2 hasta 4 mm para tumores nodulares, bien delimitados hasta un tamaño de 2 cm. Para tumores que son mayores de 2 cm, se propone una escisión con un borde de 1 cm o más en general, en particular para tumores con un desarrollo agresivo.

Como procedimiento quirúrgico se ha demostrado la técnica de Mohs como el procedimiento más prometedor para la curación con conservación simultánea del tejido sano. Consiste en un examen a tiempo real histológico progresivo de los cortes de tejido de la lesión durante la cirugía, hasta que se alcanza el tejido sano.

En todos los casos en los que aparecen tumores en zonas que son difícilmente accesibles mediante una intervención quirúrgica, como por ejemplo orejas, nariz y párpados, los resultados estéticos y funcionales de la escisión quirúrgica son frecuentemente muy insatisfactorios. Cuando la lesión es más bien grande y la piel sana restante no basta para una sutura quirúrgica satisfactoria, es necesario recurrir a medidas de la cirugía plástica reconstructiva, siendo inevitables los trasplantes de piel (habitualmente de las extremidades inferiores o de la piel del glúteo).

Sin embargo el resultado cosmético de estas medidas frecuentemente no es satisfactorio. Si aparece una recidiva dentro de la piel trasplantada, el tratamiento de las lesiones se vuelve extremadamente problemático.

Para ambos tipos de tumores existen terapias convencionales como el curetaje y electrodesecación; frecuentemente se les propone a los pacientes cirugía, criocirugía y terapia con interferón intralesional.

Entretanto también están disponibles terapias tópicas más nuevas para el tratamiento de casos seleccionados, como por ejemplo en el caso de tumores que aparecen en zonas críticas, o en el caso de pacientes inoperables que presentan otras enfermedades sistémicas como por ejemplo miocardiopatía, insuficiencia pulmonar etc., de modo que está contraindicada una intervención quirúrgica con anestesia general. Estas formas de terapia abarcan el tratamiento con imiquimod, un viroestático e inmunomodulador, que se emplea para el tratamiento del BCC superficial, queratosis actínica y condilomas acuminados (*Condylomata acuminata*). Tazaroteno, un ácido retinoico

que se emplea en general para el tratamiento tópico de psoriasis, se propuso para el tratamiento local de BCC. Aparte de eso se propuso una terapia fotodinámica, que implica la aplicación de un agente fotosensible de localización de tumores y su activación subsiguiente con luz visible, para provocar una destrucción selectiva del tumor. El uso de crema con imiquimod como una opción de tratamiento eficaz para carcinomas de células basales superficiales y nodulares presentó una tasa de éxito del 89,5% en el caso de un control de seguimiento de 39 meses en promedio (Vun Y, Siller G, Australas J Dermatol. Agosto de 2006; 47(3): 169-71). El uso de una terapia fotodinámica con porfímero de sodio se ha descrito igualmente.

Aparte de eso se conocen terapias fotodinámicas con meso-tetrahidroxifenilclorinas (m-THPC) del estado de la técnica.

Todos los procedimientos de tratamiento mencionados se emplean para tratar BCC pequeños, superficiales y no recidivantes, sin embargo no están indicados para variantes nodulares, quísticas, infiltrativas y de tipo morfea del carcinoma de células basales.

Aparte de eso en el estado de la técnica se intentó tratar BCC a través de una irradiación con fotones con dosis de desde 20 hasta 73 Gy en tratamientos individuales o múltiples. En el caso de este procedimiento de tratamiento en un espacio de tiempo de cinco años en el caso de carcinomas de fase I y II, en el 95% de los casos no aparecieron recidivas. Por tanto, los éxitos de una terapia de irradiación con respecto a sus tasas de curación pueden proporcionar resultados comparables a la cirugía micrográfica de Mohs, que en el caso de estos tumores se considera en general como tratamiento de referencia.

Una irradiación con métodos convencionales, en particular una radioterapia mediante la aplicación de radiación X o γ externa, no puede recomendarse para el tratamiento de tumores, debido a las propiedades de penetración de los fotones en tales zonas en las que puede ser muy dañino, por ejemplo para cara y ojos. Aparte de eso, la irradiación con rayos X y γ del carcinoma del epitelio escamoso tampoco es adecuada de manera prometedora para el tratamiento.

Un primer enfoque prometedor para el tratamiento del carcinoma de células basales y del carcinoma del epitelio escamoso se describe en Sedda AF, Rossi G, Cipriani C, Carozzo AM y Donati T, 2008: Dermatological high-dose-rate brachytherapy for the treatment of basal and squamous cell carcinoma, Clinical and Experimental Dermatology, 33, 745-749 así como en el documento EP 2 098 251 A1.

Otros ejemplos se encuentran en los documentos US 6350226 y FR 1332345. El documento US 6350226 da a conocer una construcción en capas para la terapia con radionúclidos epidérmica con características del preámbulo de la reivindicación 1.

En el estado de la técnica mencionado se describe un procedimiento de tratamiento para el carcinoma de células basales así como para el carcinoma del epitelio escamoso, en el que se emplean isótopos radioactivos que emiten radiación β , en particular ^{188}Re .

En el procedimiento descrito se recubre la lesión cutánea que va a tratarse con una capa fina de una crema protectora y sobre la crema protectora se aplica una matriz radioactiva de $^{188}\text{Re}_2\text{S}_7$ en forma de un coloide, que está mezclado minuciosamente con una resina acrílica sintética, sobre la capa de crema para la piel.

La capa de poliacrilato se endurece sin un encogimiento esencial y según el esquema de tratamiento se deja entre 15 minutos y 3 horas sobre la lesión que va a tratarse.

A continuación de esto se retira manualmente a su vez la dispersión de ^{188}Re -resina acrílica de la lesión.

A este respecto se ha demostrado que los isótopos de ^{188}Re son especialmente útiles, porque ^{188}Re es un emisor de radiación β - γ mixto con una vida media de aproximadamente 16,98 horas. Las partículas β emitidas tienen una energía máxima de aproximadamente 2,12 MeV y una energía media de 764 KeV y por tanto son solo a lo largo de una distancia corta terapéuticamente eficaces. La proporción de radiación γ asciende a aproximadamente el 15% de la intensidad de radiación y tiene una energía de aproximadamente 155 KeV.

Aparte de eso la γ radiación es excelentemente adecuada, para captar cualquier contaminación radioactiva con ^{188}Re .

En el caso de investigaciones se ha demostrado según el documento EP 2 098 451 A1, que la profundidad de penetración para la radiación β asciende a aproximadamente de 200 a 600 μm en la epidermis, lo que por supuesto depende de las condiciones histológicas. La actividad de los isótopos de emisión β que se emplearon en el tratamiento según el documento EP 2 098 451 A, estaba en el intervalo de desde $3,7 \times 10^{-2}$ Gbg hasta 1,85 Gbg en el caso de lesiones mayores. Aparte de ^{188}Re también se emplearon compuestos de ^{90}Y , ^{32}P y ^{166}Ho .

En un colectivo de pacientes con 200 diagnósticos histológicamente asegurados de BCC o SCC por regla general en el 85% de los pacientes tratados bastó un único tratamiento para la remisión clínica completa, que se establecía tras 3-5 meses.

5 Según un estudio de seguimiento de en promedio cuatro años, se lograron en total éxitos de curación de hasta el 100%.

10 Por consiguiente, la braquiterapia con radiación β y en particular ^{188}Re es un enfoque terapéutico prometedor en el caso de lesiones por BCC y SCC de este tipo, que solo pueden abordarse muy difícilmente de manera quirúrgica y con efectos cosméticos molestos.

15 Sin embargo, dado que la dosis debe calcularse de manera muy exacta, que se requiere para el tratamiento de una lesión especial, y además las lesiones están configuradas frecuentemente de manera geoméricamente compleja, se obtuvo como resultado debido a la profundidad distinta de punto a punto de la lesión que va a tratarse, un llenado distinto con crema protectora, que condujo a una dependencia de lugar de la intensidad de la radiación β , y por tanto de la exposición a radiación β , dado que la radiación en el caso de mayores cantidades de crema protectora se atenúa más que en zonas de lesión, que discurren de manera más plana y de manera correspondiente contienen menos crema protectora o incluso presentan elevaciones.

20 Aparte de eso se obtuvo como resultado un problema adicional de la distancia de la matriz de poliacrilato radioactiva de la superficie cutánea del paciente, dado que por un lado hubo que intervenir con instrumentos entre la capa de poliacrilato y la superficie cutánea en la capa de crema y a este respecto a veces puede llegarse a fisuras de la capa radioactiva con una posible contaminación radioactiva leve de la capa de crema.

25 Esto llevó a tratamientos posteriores costosos, en los que se tuvo que descontaminar por completo la lesión, lo que por un lado retrasó el establecimiento de la curación y por otro lado iba acompañado de molestias adicionales del paciente.

30 Por tanto, a partir del estado de la técnica del documento EP 2 098 251 A1, es el objetivo de la presente invención garantizar una irradiación en su mayor parte igual a lo largo de la lesión completa evitando atenuaciones diferentes de la radiación β en la zona de las lesiones cutáneas y al mismo tiempo encargarse de que la capa radioactiva pueda retirarse de nuevo fácilmente sin ninguna contaminación de la superficie cutánea del paciente.

35 La solución de este objetivo se alcanza mediante las características de la reivindicación 1.

En particular la invención se refiere a una construcción en capas para la terapia con radionúclidos epidérmica de un paciente, con:

- 40 - una capa adhesiva, proximal desde el punto de vista del paciente, para aplicar la construcción en capas sobre una superficie cutánea que va a tratarse del paciente, excluyéndose una capa adhesiva de una crema para la piel y/o un gel para la piel;
- 45 - una capa de soporte transparente flexible dispuesta sobre la capa adhesiva desde el punto de vista del paciente en dirección distal; así como
- al menos una capa de emisión que contiene radionúclidos dispuesta sobre la capa de soporte;

50 estando configurada la capa adhesiva y la capa de soporte con respecto a sus componentes y grosor de tal manera que son permeables para radiación γ y esencialmente para radiación β . Cuando se necesite también pueden configurarse las capas adhesivas y de soporte con respecto a sus materiales y grosor tan finas que sean permeables a la radiación α , por ejemplo con de 4 a 6 MeV, para lo que son necesarios grosores de capa claramente inferiores a $50\ \mu\text{m}$ y densidades de $\leq 1\ \text{g/cm}^3$.

55 Una construcción en capas ventajosa es aquella en la que la capa adhesiva se forma antes del ensamblado de la construcción en capas sobre la superficie cutánea, formándose la capa adhesiva por ejemplo a partir de una película de plástico que puede pulverizarse sobre la superficie cutánea, en particular un vendaje en spray con base de poliuretanos, poliacrilatos, en particular poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo); o cianoacrilato de 2-octilo. Por esta medida pueden solucionarse dos problemas al mismo tiempo: Por una parte mediante el recubrimiento de la lesión con una capa adhesiva separada de este tipo tiene lugar una oclusión superficial, que por ejemplo también protege frente a infecciones y al mismo tiempo la capa adhesiva sirve para la orientación y fijación de la capa de soporte. Una transparencia de la capa adhesiva y la capa de soporte es de gran ventaja, dado que el médico que lleva el tratamiento puede observar tanto la lesión así como las marcas en la piel para delimitar la zona que va a tratarse a través de las capas.

65 Películas en spray de capa adhesiva típicas presentan un grosor de desde 1 hasta $80\ \mu\text{m}$, en particular desde 3

hasta 60 μm . Sorprendentemente las mediciones de grosor han demostrado que el grosor de estas capas adhesivas pulverizadas es relativamente constante y solo están sujetas a pequeñas oscilaciones, que son terapéuticamente irrelevantes.

5 Según la construcción en capas según la invención, la capa adhesiva está dispuesta sobre el lado proximal de la capa de soporte.

10 En particular en el caso de lesiones cutáneas menores y geoméricamente poco exigentes se ha demostrado que es ventajosa una capa de soporte, que al mismo tiempo es capa adhesiva, estando configurada la capa de soporte como capa autoadhesiva, más o menos a modo de una lámina adhesiva recubierta por un lado convencional en el mercado.

15 Para la presente invención se consideran capas de soporte en forma de láminas, que presentan un grosor de desde 15 hasta 80 μm , en particular desde 20 hasta 60 μm , preferiblemente desde 30 hasta 40 μm . Capas de soporte de este tipo son lo suficientemente finas como para adaptarse esencialmente a cualquier geometría complicada de una lesión como por ejemplo en la zona helicoidal del pabellón de la oreja, la zona de los ojos o en el pliegue nasolabial así como además en los labios internos y externos de la vulva y en el pene.

20 Materiales preferidos para la lámina de capa de soporte se seleccionan del grupo que consiste en: lámina de poliuretano, lámina de poliamida, lámina de poliolefina, en particular lámina de polietileno y polipropileno. Estos plásticos presentan la ventaja de la biocompatibilidad con una capacidad de esterilización y disponibilidad simultáneas a bajos costes. Aparte de eso dejan pasar prácticamente sin problemas los electrones de la radiación β en el caso de los grosores de capa empleados en la construcción en capas según la invención.

25 Para la retirada de la construcción en capas de la superficie cutánea o de la capa adhesiva es ventajoso, cuando la lámina de capa de soporte presenta en su zona de borde externa al menos una zona sin poder de adhesión. Ahí, tras la finalización del tratamiento, puede retirarse la lámina de capa de soporte cómodamente con una pinza especial, por ejemplo una del tipo según el documento DE 20 2010 005 805 U1 junto con la capa de emisión y una posible capa de recubrimiento y desecharse de manera técnicamente adecuada.

30 Normalmente en el caso de la construcción en capas según la invención, la capa de emisión es una matriz de polímeros, prefiriéndose una matriz de poliacrilato con base de agua. Matrices de polímeros de este tipo se conocen del campo de las pinturas de poliacrilato y por tanto están disponibles con todas las propiedades deseadas como color, viscosidad, tiempo de procesamiento, temperatura de endurecimiento etc. Además no contienen disolventes orgánicos, que podrían perjudicar al paciente y al personal médico.

35 La construcción en capas de la presente invención contiene según una forma de realización preferida una capa de emisión que contiene un radionúclido, que se selecciona del grupo que consiste en: emisores de radiación β , en particular ^{32}P , ^{90}Y , ^{166}Ho , ^{177}Lu , y ^{188}Re .

40 Estos radionúclidos han demostrado ser muy eficaces en la terapia del BCC y del SCC y además están disponibles de manera relativamente fácil.

45 Como especialmente ventajoso se ha demostrado que la capa de emisión es una matriz de poliacrilato con sulfuro de ^{188}Re repartido de manera homogénea en la misma, por ejemplo $^{188}\text{Re}_2\text{S}_7$. Este compuesto forma un coloide y por tanto garantiza un reparto extremadamente homogéneo y al mismo tiempo una dispersión estable, de modo que está disponible una fuente de radiación homogénea en la capa de emisión. Por ahora posiblemente no se ha resuelto todavía si el sulfuro de renio está presente exclusivamente como Re_2S_7 o si pueden estar presentes posibles sulfuros adicionales, también en forma mixta.

50 Por tanto para los fines de la presente invención por la fórmula $^{188}\text{Re}_2\text{S}_7$ también deben entenderse posibles sulfuros adicionales, también cualquier sulfuro mixto, del renio, que por tanto igualmente entran en el campo de protección de la presente patente/solicitud.

55 Cuando se necesite puede cerrarse la construcción en capas hacia fuera mediante una capa de recubrimiento dispuesta distalmente sobre de la capa de emisión. De este modo se cierra la capa de emisión "a modo de sándwich" mediante la capa de soporte y la capa de recubrimiento. Esta medida garantiza por un lado una protección adicional para el personal médico y por otro lado impide también la contaminación involuntaria por pacientes inquietos y descuidados, que pueden contactar con la capa de emisión por movimientos inconscientes y contaminarse a sí mismos y a la unidad de tratamiento de medicina nuclear.

60 Normalmente la capa de recubrimiento con respecto a su naturaleza y grosor está configurada de tal manera que es impermeable para la radiación α , β y γ emitida por los radionúclidos de la capa de emisión.

65 Como materiales ventajosos para la capa de recubrimiento se han destacado una lámina de poliéster, polietileno o

polipropileno o una lámina de aluminio laminada con poliéster, polietileno o polipropileno, que presentan preferiblemente un grosor de desde 100 hasta 200 μm .

5 La capa de recubrimiento se aplica preferiblemente sobre la capa de emisión que todavía no se ha endurecido por completo y se adhiere tras la aplicación a la capa de emisión.

10 Con los radionúclidos ^{32}P , ^{90}Y , ^{166}Ho , ^{177}Lu y ^{188}Re están disponibles emisores de radiación β fácilmente disponibles. De este modo puede generarse ^{188}Re por ejemplo a través de un generador de $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ bien conocido por el experto. ^{188}Re presenta además una vida media relativamente corta de 16,7 h, de modo que los desechos radioactivos que se producen decaen rápidamente y no conducen a problemas de eliminación de desechos.

15 Mediante la medida de que la construcción en capas según la invención presenta en dirección distal sobre la capa de emisión una capa de recubrimiento, se garantiza que la capa de emisión que contiene radionúclidos esté prácticamente cerrada en sí misma, de modo que durante la retirada no hay que temer que se produzca ninguna contaminación radioactiva ni por parte del paciente ni por parte del personal médico.

20 Como especialmente ventajoso se ha destacado a este respecto una capa de recubrimiento de una lámina de poliéster, polietileno o polipropileno o incluso una lámina de aluminio laminada con poliéster, polietileno o polipropileno con grosores de aproximadamente 100-200 μm .

25 Ventajas y características adicionales de la presente invención se obtienen debido a la descripción de un ejemplo de realización.

Ejemplo de realización

Preparación del paciente

30 Antes del tratamiento con el radionúclido seleccionado, en el caso de ejemplo ^{188}Re , debe examinarse la lesión por un dermatólogo y determinarse la zona que va a tratarse. Entonces se marca esta con un lápiz respetuoso con la piel. Debe determinarse la superficie de la zona marcada, que va a tratarse con el núclido radioactivo. Esto sucede mediante la evaluación asistida por ordenador de una foto o de un barrido de la zona marcada que va a tratarse.

35 Para el tratamiento se coloca el paciente en una posición, que permite una aplicación en su mayor parte horizontal de la matriz líquida, de modo que no se corra. Por regla general el paciente está tumbado a este respecto sobre una camilla, y debe tenerse en cuenta además que la postura sea agradable para el paciente, dado que tiene que permanecer en esta posición 1-3 horas.

40 El cálculo de la dosis de radiación β para el radionúclido seleccionado, en este caso ^{188}Re , tiene lugar según métodos conocidos en sí mismos.

45 La lesión cutánea que va a tratarse debe limpiarse y drenarse antes del tratamiento. Debe retirarse cuidadosamente la costra que eventualmente está presente. La lesión tampoco puede sangrar o soltar secreciones. Para el caso en el que aparecen sangrados, se emplean medidas de hemostasia adecuadas, conocidas en sí mismas.

50 Sobre la lesión en sí misma y sobre la piel del entorno se aplica una tirita en spray líquida con base de poliuretano como capa adhesiva directamente sobre la lesión cutánea. Finalmente se espera unos segundos, hasta que ya no puede percibirse el disolvente.

55 Mediciones en capas adhesivas pulverizadas de este tipo han dado como resultado que presentan un grosor en un intervalo de desde aproximadamente 3-60 μm y en contra de las esperanzas generales solo muestran oscilaciones de grosores de capas relativamente pequeñas.

60 Sobre la capa adhesiva aplicada se deposita una lámina de poliuretano médica transparente estéril, muy fina, de aproximadamente 35 μm de grosor, sobre la piel con la capa adhesiva aplicada y se presiona cuidadosamente. Esta lámina de poliuretano sirve como capa de soporte. La lámina de capa de soporte se adhiere a la capa adhesiva y por tanto se fija. Por la naturaleza y el grosor en el intervalo μm de dos cifras se permite que la lámina de soporte se ajuste sin pliegues también a lesiones geoméricamente complejas, como por ejemplo a la zona de borde de la hélice auricular o en el pliegue nasolabial y a este respecto al mismo tiempo garantiza una distancia esencialmente igual de la superficie de la lesión con respecto al lado proximal (por parte del paciente) de la capa de emisión. De este modo se garantiza al mismo tiempo una misma dosis de radiación para todas las zonas de la lesión que va a tratarse.

65 De este modo se adhiere la lámina de capa de soporte sobre la piel, quedando al borde zonas libres, que no están unidas a la capa adhesiva, para que la lámina de capa de soporte en ese punto se agarre más adelante con ayuda de una pinza especialmente configurada (por ejemplo según el modelo de utilidad alemán DE 20 2010 005 805 U1) y

la construcción en capas completa pueda retirarse de la capa adhesiva y por tanto de la lesión. La capa de soporte debe ser claramente mayor que la lesión, para que la piel circundante se cubra por la lámina por completo.

Preparación del tratamiento

5 El principio activo radioactivo, en el presente caso de ejemplo ^{188}Re , se entrega a la clínica en una denominada carpula, que está concebida como artículo desechable y cargada con en cada caso un volumen de 0,3 ml, desde la instalación de física nuclear correspondiente con actividades de hasta 2,2 GBq por carpula en el momento de la entrega. Debido a la solo escasa vida media del ^{188}Re de aproximadamente 16,7 horas, debe calibrarse de manera correspondientemente mayor por el fabricante según ruta de entrega y tiempo de entrega, para poder garantizar las cantidades de esta radioactividad entonces en el punto de empleo.

15 La entrega tiene lugar en un envase de transporte protegido y la extracción de las carpulas tiene lugar solo poco antes de la aplicación. La carpula en sí misma contiene ^{188}Re en forma de $^{188}\text{Re}_2\text{S}_7$ como dispersión en una suspensión de matriz con base de acrilato-agua- TiO_2 como coloide con un diámetro de partículas promedio de, en el caso de ejemplo, aproximadamente 500 nm.

20 Antes de la extracción de la mezcla radioactiva de la carpula tiene lugar en primer lugar un nuevo mezclado de la carpula. Para esto se encuentra en la carpula un elemento de mezclado de metal, que se mueve hacia arriba y hacia abajo accionado desde fuera en la carpula, de modo que todos los componentes de la matriz, en particular las partículas de TiO_2 y las de ^{188}Re , se mezclan entre sí.

25 Después se carga un aplicador conocido en sí mismo según el documento DE102009054388 con cada carpula. La siguiente etapa es la determinación de la cantidad de radioactividad real contenida en el momento de aplicación en la carpula cargada. La determinación de la actividad tiene lugar en el momento de aplicación a través de un procedimiento de sustracción simple (medición de la actividad de la carpula antes del tratamiento, misma medición tras el tratamiento, por tanto se empleó la actividad resultante de la medición de diferencia para el tratamiento del paciente o su lesión).

30 En particular se mide el aplicador con carpula empleada en un activímetro especial. En el caso de ejemplo se trata de una cámara de ionización tipo pozo especial de la empresa MED Medizintechnik Dresden GmbH. Tras la medición el aplicador y la carpula están listos para el tratamiento.

Tratamiento - Aplicación de la matriz de capa de emisión

35 Para el tratamiento se activa la carpula, presionando con el aplicador la cabeza de la carpula. De este modo la carpula se comprime y una aguja atraviesa una membrana que anteriormente ha retenido el contenido radioactivo.

40 Tras haber retirado la tapa de protección de la carpula, puede comenzar el tratamiento. El médico que lleva el tratamiento recubre la piel en la zona marcada anteriormente de la lesión cutánea con la matriz de poliacrilato con la lámina de capa de soporte, de modo que toda la zona se recubre uniformemente, para formar por tanto la capa de emisión que contiene el $^{188}\text{Re}_2\text{S}_7$. El aplicador está realizado de manera dividida en dos, estando formada una parte como un lápiz grueso, de modo que es muy manejable. Además está prevista una protección de mano, que protege al médico de radiación radioactiva. La dosificación de la matriz o de la cantidad de radioactividad tiene lugar a través de la segunda parte del aplicador.

50 La matriz espesa de poliacrilato que contiene ^{188}Re renio de la capa de emisión se endurece en un plazo de tiempo de desde 10 hasta 20 minutos sin un encogimiento esencial. A continuación de la aplicación de la capa de emisión se deposita sobre la capa de emisión todavía ligeramente húmeda una lámina de aluminio laminada con poliéster con un grosor de aproximadamente 100 μm como capa de recubrimiento sobre el lado distal de la capa de emisión, que de esta manera se adhiere a la matriz de poliacrilato.

55 Cuando se ha recubierto la superficie que va a tratarse y ha finalizado la aplicación, se vuelve a poner la tapa de protección a la carpula. A continuación vuelve a tener lugar la determinación de la actividad de la carpula en el aplicador con ayuda del activímetro especial mencionado anteriormente. De la diferencia de las mediciones de actividad puede determinarse la cantidad de radioactividad aplicada del ^{188}Re . Con la actividad aplicada y la superficie recubierta puede calcularse la duración del tratamiento. La duración del tratamiento por regla general se encuentra entre 1 y 3 horas.

60 Para la duración del tratamiento en función de la superficie del área de piel que va a tratarse sirven las siguientes tablas 1 a 4 a modo de orientación:

Tabla 1: Tiempo de aplicación con base de una dosis de energía de 50 Gy para una profundidad de tratamiento requerida de 300 μm

65

Superficie de tratamiento [cm^2]	Radioactividad específica [MBq/cm^2]	Tiempo de irradiación [min]
---	--	-----------------------------

1	74	43
3	74	40
10	74	38

Tabla 2: Tiempo de aplicación con base de una dosis de energía de 50 Gy para una profundidad de tratamiento requerida de 400 μm

Superficie de tratamiento [cm^2]	Radioactividad específica [MBq/cm^2]	Tiempo de irradiación [min]
1	74	49
3	74	45
10	74	43

5 Tabla 3: Tiempo de aplicación con base de una dosis de energía de 50 Gy para una profundidad de tratamiento requerida de 500 μm

Superficie de tratamiento [cm^2]	Radioactividad específica [MBq/cm^2]	Tiempo de irradiación [min]
1	74	55
3	74	50
10	74	48

10 Tabla 4: Tiempo de aplicación con base de una dosis de energía de 50 Gy para una profundidad de tratamiento requerida de 600 μm

Superficie de tratamiento [cm^2]	Radioactividad específica [MBq/cm^2]	Tiempo de irradiación [min]
1	74	61
3	74	55
10	74	53

15 En el caso del tratamiento de grandes lesiones se ha demostrado que en sentido de una exposición mínima a las radiaciones ionizantes para el paciente con al mismo tiempo tratamiento eficiente basta con reducir los tiempos de irradiación en comparación con áreas que van a tratarse más pequeñas. Tal como puede deducirse de las tablas 1 a 4 anteriores, se ha demostrado que es favorable una reducción del tiempo de irradiación en aproximadamente el 12% en el caso de una lesión con una superficie de aproximadamente 10 cm^2 en comparación con una de solo 1 cm^2 .

20 En el caso de ejemplo de una lesión cutánea histológicamente diagnosticada como carcinoma de células basales de la zona nasolabial con una superficie de aproximadamente 3 cm^2 , la duración del tratamiento era de aproximadamente 55 minutos (dosis de energía de 50 Gy para una profundidad de tratamiento de 600 μm , radioactividad específica [MBq/cm^2] ^{188}Re , el volumen aplicado ascendía a aproximadamente 30 μl).

25 La carpula se desecha tras la aplicación en contenedores de residuos protegidos adecuados. Debido a la sola escasa vida media de 16,7 horas, la radioactividad del ^{188}Re decae entonces en un plazo de tiempo de aproximadamente 10 días.

30 Distancia de la capa de emisión

Tras la duración del tratamiento de 55 minutos se retira la lámina de capa de soporte sobre la lesión cutánea con la capa de emisión aplicada y entretanto secada, que se ha dotado de una lámina de recubrimiento, con una pinza larga de de la piel del paciente y a continuación se desecha en un contenedor de residuos protegido.

35 La piel del paciente se limpia tras el tratamiento y se examina en busca de residuos radioactivos.

Debido a la construcción en capas según la invención capa adhesiva-capa de soporte-capa de emisión y en el caso de ejemplo además una capa de recubrimiento adicional, no se observó en ningún caso en aproximadamente 500 casos de tratamiento una contaminación radioactiva.

40 Como un posible efecto secundario se observó en el caso de algunos pacientes un ligero enrojecimiento de la zona tratada. Según investigaciones tras 2, 4 y 12 semanas y entonces en una distancia de medio año, se mostró en el 85% de los casos una curación sin tratamiento necesario adicional.

45 Únicamente en algunos casos era necesario realizar un segundo y muy rara vez un tercer tratamiento posterior, que entonces en total conducían al éxito.

50 Estudios de seguimiento de hasta 44 meses tras el tratamiento inicial mostraron una curación del 85 al 90 por ciento en el caso de BCC y SCC.

REIVINDICACIONES

1. Construcción en capas para la terapia con radionúclidos epidérmica de un paciente, con:
 - 5 – una capa adhesiva, proximal desde el punto de vista del paciente, para aplicar la construcción en capas sobre una superficie cutánea que va a tratarse del paciente, excluyéndose una capa adhesiva de una crema para la piel y/o un gel para la piel;
 - 10 – una lámina de capa de soporte transparente flexible dispuesta sobre la capa adhesiva desde el punto de vista del paciente en dirección distal; así como
 - al menos una capa de emisión que contiene radionúclidos dispuesta sobre la capa de soporte;
 - 15 estando configurada la capa adhesiva y la capa de soporte con respecto a sus componentes y grosor de tal manera que son esencialmente permeables para radiación α , β y γ ,
 - formándose la capa adhesiva sobre la superficie cutánea antes del ensamblado de la construcción en capas, y
 - 20 formándose la capa adhesiva a partir de una película de plástico que puede pulverizarse sobre la superficie cutánea,
 - caracterizada porque
 - 25 la película de plástico está formada a partir de un vendaje en spray con base de poliuretanos, poliacrilatos, en particular de poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo) o cianoacrilato de 2-octilo;
 - la lámina de capa de soporte se selecciona del grupo que consiste en:
 - 30 lámina de poliuretano, lámina de poliamida, lámina de poliolefina, en particular lámina de polietileno y polipropileno; y porque la capa de emisión es una matriz de poliacrilato con base de agua con sulfuro de ^{188}Re repartido de manera homogénea en la misma, en particular $^{188}\text{Re}_2\text{S}_7$.
- 35 2. Construcción en capas según la reivindicación 1, caracterizada porque la película en spray de capa adhesiva presenta un grosor de desde 1 hasta 80 μm , en particular desde 3 hasta 60 μm .
3. Construcción en capas según la reivindicación 1, caracterizada porque la capa adhesiva está dispuesta sobre el lado proximal de la capa de soporte.
- 40 4. Construcción en capas según la reivindicación 1, caracterizada porque la capa de soporte es al mismo tiempo capa adhesiva, estando configurada la capa de soporte a modo de capa autoadhesiva.
5. Construcción en capas según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la capa de soporte está configurada como lámina con un grosor de desde 15 hasta 80 μm , en particular desde 20 hasta 60 μm , preferiblemente desde 30 hasta 40 μm .
- 45 6. Construcción en capas según la reivindicación 1, caracterizada porque la lámina de capa de soporte en su zona de borde externa presenta al menos una zona sin poder de adhesión.
- 50 7. Construcción en capas según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la capa de emisión presenta distalmente una capa de recubrimiento.
8. Construcción en capas según la reivindicación 7, caracterizada porque la capa de recubrimiento está configurada con respecto a su naturaleza y grosor de tal manera que es esencialmente impermeable para la radiación α , β y γ emitida por los radionúclidos de la capa de emisión.
- 55 9. Construcción en capas según la reivindicación 8, caracterizada porque la capa de recubrimiento es una lámina de poliéster, polietileno o polipropileno o una lámina de aluminio laminada con poliéster, polietileno o polipropileno, que presenta un grosor de desde 100 hasta 200 μm .