

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **241256**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **434140**

(51) Int.Cl.
A61N 5/10 (2006.01)
A61K 51/12 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **29.05.2020**

(54)

Radioaktywny implant i jego zastosowanie

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

30.11.2020 BUP 25/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

29.08.2022 WUP 35/22

(73) Uprawniony z patentu:

**NARODOWY INSTYTUT ONKOLOGII
IM. MARIII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
– PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY,
Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**KATARZYNA SIENNICKA, Raciąż, PL
ZYG MUNT POJDA, Wilcza Góra, PL
PAWEŁ ALEKSANDER PIOTROWSKI,
Warszawa, PL
ANNA IRENA KULIK, Warszawa, PL
EWELINA GRUSZCZYŃSKA, Pruszków, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Piotr Godlewski

PL 241256 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest radioaktywny implant i jego zastosowanie w brachyterapii, zwłaszcza u zwierząt doświadczalnych.

Brachyterapia jest metodą leczenia nowotworów, polegającą na niszczeniu komórek nowotworowych poprzez ich ekspozycję na wysokie dawki promieniowania jonizującego. Metoda polega na umieszczeniu pojemnika zawierającego izotop radioaktywny bezpośrednio w tkance (nowotworowej), która ma zostać zniszczona. Zaletą brachyterapii w porównaniu do metody polegającej na zdalnym napromienianiu nowotworów jest mniejszy stopień narażenia na zniszczenie zdrowych tkanek otaczających nowotwór. Radioterapia z wykorzystaniem zdalnego źródła promieniowania z konieczności wymaga przejścia wiązki promieniowania przez zdrowe tkanki zanim dotrze ona do nowotworu, w metodzie brachyterapii izotop promieniotwórczy zlokalizowany jest wewnątrz tkanki nowotworowej i zniszczenia wywołane promieniowaniem są największe w bezpośredniej bliskości izotopu (w próżni intensywność promieniowania zmniejsza się do kwadratu odległości od źródła, w tkankach pochłaniających promieniowanie ta proporcja jest jeszcze korzystniejsza w aspekcie braku szkodliwego efektu dla tkanek położonych dalej od źródła promieniowania).

Izotopy stosowane w brachyterapii jako źródła promieniowania mają kształt ziaren, nici, kapsułek, w zależności od rejonu ich stosowania i systemu używanego do ich umieszczania w tkance pacjenta. Przeważnie w ich strukturze znajduje się element nieprzepuszczający słabego promieniowania rentgenowskiego, co pozwala na ich wizualizację w badaniu rentgenowskim (aparaturę Rtg, tomograf komputerowy) pozwalającym zarówno na ich precyzyjne umieszczenie w pożądanym lokalizacji, jak też na kontrolę ich stabilności położenia i ewentualne wydobycie po zakończeniu terapii. Elementy nieprzepuszczające promieniowania zawarte w ziarnach do brachyterapii nie zmieniają faktu, że charakterystyka przestrzennego rozkładu kierunków emisji promieniowania ziarna ma kształt kuli (ziarna kuliste) lub walca (pręty, nici), gdyż elementy nieprzepuszczające promieniowania albo zlokalizowane są wewnątrz izotopu (rdzeń), albo otaczają izotop warstwą zbyt cienką aby ekranować promieniowanie o wysokiej energii. Emisja promieniowania we wszystkich kierunkach jest terapeutycznie korzystna, gdyż ziarno izotopu znajduje się wewnątrz tkanki przeznaczonej do zniszczenia, uniemożliwia jednak wykorzystanie ziaren izotopu do kierunkowego napromieniania części sąsiadujących z izotopem tkanek w sytuacjach (najczęściej doświadczenia na zwierzętach), kiedy inne otaczające tkanki powinny nie być napromieniane.

W stanie techniki istnieją produkty składające się z radioaktywnego izotopu zamkniętego w kapsułce w kształcie kuli lub walca chroniącego izotop przed kontaktem z tkankami, emitujące promieniowanie jonizujące we wszystkich kierunkach. W efekcie otaczające tkanki są poddawane działaniu promieniowania niezależnie od przestrzennego położenia implantu, a dawka promieniowania maleje w przybliżeniu do kwadratu odległości od izotopu.

Przykładowo, wynalazek opisany w patencie europejskim EP1361899B1 dotyczy leczenia nowotworu. W szczególności wynalazek dotyczy wewnętrznego produktu terapeutycznego zawierającego: (i) składnik przeciwnowotworowy wybrany z jednego lub obu: radionuklidu, leku cytotoksycznego; i (ii) składnik krzemowy wybrany spośród jednego lub więcej spośród: wchłanianego krzemu, biokompatybilnego krzemu, bioaktywnego krzemu, porowatego krzemu, polikrystalicznego krzemu, bezpostaciowego krzemu i krystalicznego krzemu w masie, wewnętrznego produktu terapeutycznego przeznaczonego do leczenia nowotworu. Stosowanym radionuklidem jest między innymi ¹²⁵I.

Międzynarodowe zgłoszenie patentowe WO02068000A2 ujawnia opracowane ziarna do brachyterapii, które obejmują marker obrazowania i/lub środek terapeutyczny, diagnostyczny lub profilaktyczny, taki jak lek w nośniku polimerowym, który można dostarczyć osobnikowi po wszczepieniu pacjentowi przez otwór igły do implantacji brachyterapii. Z tego powodu, że ziarna do brachyterapii mogą mieć rozmiar i kształt dopasowany do otworu igły do implantacji brachyterapii, nadają się do stosowania z instrumentami do implantacji ziaren do brachyterapii. Lek lub inna terapeutycznie lub diagnostycznie czynna substancja może być zawarta w ziarnie oprócz lub jako alternatywa dla radioizotopu. Szybkość uwalniania w miejscu implantacji można kontrolować kontrolując szybkość degradacji i/lub uwalniania w miejscu implantacji. W korzystnym przykładzie wykonania ziarna zawierają również materiał nieprzepuszczający promieniowania lub inne środki do obrazowania zewnętrznego. Podobnie jak konwencjonalne radioaktywne ziarna do brachyterapii, ziarna mogą być precyzyjnie wszczepiane w wielu różnych tkankach docelowych bez potrzeby inwazyjnej chirurgii. Ponadto, podobnie do promieniowania emitowanego z konwencjonalnych ziaren do brachyterapii, terapeutycznie aktywna sub-

stancja zawarta w ziarnie może być dostarczana w kontrolowany sposób przez stosunkowo długi okres czasu (np. tygodnie, miesiące lub dłuższe okresy).

Dokument WO0154764A2 opisuje bioabsorbowalne urządzenie do brachyterapii zawierające rurową obudowę z zamkniętymi końcami i zamkniętym materiałem radioaktywnym. Materiał radioaktywny obejmuje radioizotop, taki jak pallad-103 lub jod-125. Rurowa obudowa jest wykonana z biokompatybilnego i bioabsorbowalnego materiału polimerowego i jest uszczelniona za pomocą takich sposobów, jak zgrzewanie na gorąco lub utrwalanie rozpuszczalnikiem. Urządzenie może ponadto zawierać medium nieprzepuszczające promieniowania i jeden lub więcej leków terapeutycznych.

Amerykańskie zgłoszenie patentowe US4763642A opisuje układ dostarczania do brachyterapii wewnątrzczaszkowej zawierający korpus materiału, który jest wchłaniany w tkance zwierzęcej i wiele radioaktywnych ziaren w organizmie i jest zamknięty w obudowie. W jednej postaci, korpus zawiera wydrążoną ścianę zewnętrzną z oddzielną komorą centralną, tak że pusta ściana zewnętrzna będzie przystosowywać się do wzrostu tkanki ciała, takiej jak tkanka mózgowa. W innej postaci, korpus zawiera stały pusty korpus mający ziarna utrzymywane w środku obudowy, które można wprowadzić do jamy przeznaczonej do leczenia. W innej postaci płaski arkusz jest przymocowany stycznie do pustej zewnętrznej ściany, aby ułatwić umieszczenie na mózgu. W korzystnym przykładzie realizacji system dostarczania zawiera arkusz materiału niewchłanialnego przymocowany do wspomnianej obudowy.

Ujawnione w dokumencie GB1133219A radioaktywne ziarna do zastosowania w radioterapii obejmują szczelny pojemnik mający ścianki o jednolitej grubości wykonane z materiału o liczbie atomowej od 4 do 28 zawierającej miękką izotop emitujący promieniowanie rentgenowskie, którego charakterystyczne promieniowanie leży między 20 a 100 Kev i którego okres półtrwania wynosi 5 do 100 dni, i których promieniowanie jest wolne od energii promieniowania α , β i γ . Izotop znajduje się na nośniku o niskiej absorpcji dla miękkich promieni rentgenowskich, np. polimer organiczny, taki jak nylon lub P.T.F.E., lub pręt wytłaczany z octanu celulozy, acetonu i fosfomolibdenianu amonu. Nośnik może być umieszczony osiowo wewnątrz pojemnika. Określone izotopy to: I-125, Cs-131, Pa-103, Xe-133 i Yt-169. I-125 może zostać zaabsorbowany na nylonowym pręcie; Cs-131 może być absorbowany na pręcie fosfomolibdenianu amonu; a Pa-103 można powlec na pręt z tworzywa sztucznego (nylon). Uszczelniony pojemnik jest wydłużony i może być wystarczająco mały, aby przejść przez igłę podskórną, np. 4 mm \times 0,5–1,0 mm. Pojemnik może być wykonany ze stali nierdzewnej, Ti, być powlekany nietoksycznym materiałem, np. Au lub Al (który może być pokryty obojętnym tworzywem sztucznym, ceramiką lub metalem szlachetnym) lub tworzywem sztucznym, np. fluorowane węglowodory, nylon, guma silikonowa lub żywica poliestrowa. Ziarna mogą zawierać środki do blokowania promieni rentgenowskich tak umieszczonych, aby promieniowanie X ziaren było widoczne, dając równomierny wzór promieniowania i minimalną absorpcję promieniowania, np. pręt lub kulka Au lub W, rozmieszczone osiowo lub centralnie w ziarnach, odpowiednio. Ziarna są wytwarzane przez impregnowanie nośnika materiałem radioaktywnym, a następnie uszczelnianie go w pojemniku przez spęcznianie, stapianie, spawanie lub łączenie ścianek pod ciśnieniem. Jeśli stosowana jest osłona z tworzywa sztucznego na pojemnik, można ją skurczyć termicznie na pojemniku. Podczas użytkowania ziarna są wstrzykiwane na stałe do ciała w celu napromieniowania tkanek, przy czym materiał radioaktywny jest wybierany tak, że ulegnie rozkładowi do czasu zakończenia leczenia.

W patencie EP1127355B1 ujawniono źródła radioaktywne, korzystnie radioaktywne ziarna, do zastosowania w brachyterapii obejmujące radioizotop w zamkniętym biokompatybilnym pojemniku, w którym co najmniej jedna część powierzchni pojemnika jest szorstkowana, kształtowana lub inaczej traktowana tak, że nie jest już gładka. Obróbka powierzchniowa może zwiększyć widoczność ultradźwiękową źródła i/lub zmniejszyć tendencję źródła do migracji po wszczępieniu do ciała pacjenta. Korzystnymi radioizotopami są pallad-103 i jod-125.

Celem wynalazku jest stworzenie radioaktywnego implantu, stanowiącego lokalne źródło promieniowania, który umożliwia selektywne napromieniowanie tkanek osobnika, np. zwierzęcia doświadczalnego. Opracowany wynalazek ma na celu skonstruowanie implantowalnego do tkanek źródła promieniowania jonizującego emitującego wiązkę promieniowania w sposób kierunkowy, co umożliwia osłonięcie przed promieniowaniem tkanek, których napromienianie byłoby niepożądane, na przykład tkanek narządów wrażliwych (płuco, śledziona, wątroba, układ pokarmowy, itp.).

Przedmiotem wynalazku jest radioaktywny implant zawierający ziarno izotopu promieniotwórczego, charakteryzujący się tym, że ziarno izotopu wybrane z grupy obejmującej: ^{125}I , ^{103}Pd , ^{198}Au jest

przymocowane klejem tkankowym do płytki z materiału stanowiącego barierę dla promieniowania jonizującego, wybranego z grupy obejmującej: ołów, pallad, złoto.

Korzystnie ziarno izotopu jest ziarnem izotopu ^{125}I .

Ponadto korzystnie materiałem stanowiącym barierę dla promieniowania jonizującego jest ołów.

Również korzystnie radioaktywny implant według wynalazku, charakteryzuje się tym, że płytka zawiera co najmniej dwa otwory mocujące.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest zastosowanie radioaktywnego implantu według wynalazku w selektywnym napromieniowywaniu tkanek u osobnika jedynie po tej stronie płytki, na której umieszczono ziarno izotopu.

Korzystnie osobnik jest zwierzęciem doświadczalnym.

Korzystnie zwierzę doświadczalne jest wybrane z grupy obejmującej małe gryzonie: szczur, mysz, królik, świnka morska, chomik oraz duże zwierzęta: świnia, owca, koza.

Dodatkowo korzystnie napromieniowywaną tkanką jest tkanka nowotworowa.

Zaletą radioaktywnego implantu według wynalazku jest to, że emituje on promieniowanie w sposób ukierunkowany, a nie we wszystkich kierunkach, jak ma to miejsce w rozwiązaniach znanych ze stanu techniki. Ponadto korzystnym dodatkowym efektem jest łatwiejsza identyfikacja wszczepionego implantu (technikami rentgenodiagnostycznymi lub ultrasonografią). Możliwe jest także przysycie lub przyklejenie klejem tkankowym płytki bezpośrednio do otaczających tkanek, aby zapobiec jej przemieszczaniu.

Źródłem promieniowania może być dowolny izotop promieniotwórczy stosowany w medycynie do leczenia nowotworów.

Materiałem stanowiącym barierę dla promieniowania jonizującego może być dowolny materiał, korzystnie biogodny, który skutecznie zatrzymuje promieniowanie, umożliwia osadzenie na nim ziarna izotopu oraz nadaje się do wszczepienia osobnikowi.

Przedmiot wynalazku został przedstawiony na rysunku, na którym:

Fig. 1 przedstawia radioaktywny implant, gdzie 1 – oznacza ziarno izotopu, a 2 – płytkę z materiału stanowiącego barierę dla promieniowania jonizującego;

Fig. 2 przedstawia radioaktywny implant, którego płytka (2) zawiera 2 otwory mocujące (3), pozwalające na przysycie płytki bezpośrednio do skóry osobnika;

Fig. 3 przedstawia zdjęcie opracowanego implantu;

Fig. 4 przedstawia możliwość regulacji ukierunkowania wiązki promieniowania poprzez dobór kształtu płytki izolującej implantu;

Fig. 5 przedstawia strukturę skóry nie poddanej promieniowaniu (A) oraz po napromienieniu (B).

Przykłady wykonania

Przedstawione przykłady wykonania mają jedynie charakter ilustracyjny i ich celem nie jest ograniczanie zakresu ochrony wynalazku, który jest definiowany przez dołączone zastrzeżenia patentowe. Należy zauważyć, że płytka, korzystnie ołowiana, może mieć dowolny kształt pozwalający na dopasowanie jej położenia/wszycia w odpowiednie miejsce (co zostało przedstawione na Fig. 4). Dowolna może być również ilość otworów w płytce pozwalająca na przysycie teźże w pożądanym miejscu.

Przykład 1

Opracowano model radioaktywnego implantu (przedstawiony na fig. 3), który zawiera komercyjne ziarno izotopu ^{125}I (IsoSeed® I-125 od dostawcy Eckert & Ziegler BEBIG) przymocowane klejem tkankowym Histoacryl® (B. Braun) do ołowianej blaszki (Leadpol; Innovator) o średnicy około 1 cm.

Przykład 2

Opracowano model radioaktywnego implantu (przedstawiony na fig. 2), który zawiera komercyjne ziarno izotopu ^{125}I (IsoSeed® I-125 od dostawcy Eckert & Ziegler BEBIG) przymocowane klejem tkankowym do ołowianej blaszki o średnicy około 1 cm, która zawiera 2 otwory mocujące, pozwalające na przysycie płytki bezpośrednio do skóry zwierzęcia doświadczalnego.

Przykład 3

Zgodnie z poniższą procedurą laboratoryjną Zakładu Medycyny Regeneracyjnej w Pracowni Biologii Komórki Macierzystej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego opracowano również inne modele radioaktywnego implantu o budowie jak w przykładzie 1 albo przykładzie 2, ale wykorzystujące inne izotopy stanowiące źródło promie-

niowania jonizującego, jak również płytki wykonane z innego materiału stanowiącego ekran – barierę dla promieniowania jonizującego.

Zasady doboru i stosowania implantów radioaktywnych do celów lokalnej selektywnej ekspozycji zwierząt doświadczalnych na promieniowanie jonizujące.

Metodę „eksperymentalnej brachyterapii” stosuje się celem lokalnej ekspozycji tkanek i narządów zwierząt doświadczalnych na promieniowanie jonizujące przy jednoczesnym zabezpieczeniu przed napromienieniem sąsiadujących regionów ciała zwierzęcia. Model przydatny jest do badania wpływu promieniowania na wybrane struktury ciała z jednoczesną ochroną tych regionów, których napromienienie nie jest celem badania i stwarzałoby zwierzęciu niepożądany dyskomfort albo zmieniło wyniki badań. Ochrona sektorowa w pobliżu wszczepionego źródła promieniowania (izotopu) jest szczególnie istotna w przypadkach, kiedy izotop implantowany jest w bezpośredniej bliskości tzw. narządów krytycznych (np. szpik kostny, płuca, śledziona u gryzoni).

Wykorzystywane są izotopy stanowiące źródło promieniowania jonizującego (typowo gamma) dostępne komercyjnie dla potrzeb brachyterapii klinicznej. Poniżej uszeregowano dostępne komercyjnie produkty w kolejności zależnej od ich okresu półtrwania. Okres półtrwania jest kryterium ocenianym w aspekcie czasu trwania eksperymentu, natomiast kolejnym ważnym parametrem jest energia emitowanego promieniowania. W praktyce do większości zastosowań optymalnym jest promieniotwórczy izotop jodu (I-125).

Złoto (Au-198) (Best™ Medical International) 420 KeV Gamma 2,7 dni

Pallad Pd-103 (TheraSeed, Theragenics Corp.) 21 KeV Gamma 17,0 dni

Jod (I-125) (IsoSeed® Eckert & Ziegler BEBIG) 28 KeV Gamma 59,6 dni

Iryd (Ir-192) (Best™ Medical International) 370 keV Gamma 74,3 dni

Wybrane ziarno izotopu łączone jest z metalowym ekranem o kształcie uzależnionym od potrzeb doświadczalnych (planowany kształt modelowanej wiązki promieniowania). Jako ekrany stosowane są blaszki z metali o wysokiej masie atomowej (np. ołów, złoto, pallad), z uwagi na cenę, dostępność i łatwość formowania kształtu materiałem z wyboru jest ołów.

Sposób łączenia ziarna izotopu z ekranem musi zapewniać sztywność i trwałość połączenia w warunkach *in vivo* (biogodność, sztywność w temp. 35–42°C, odporność na kontakt z tkankami i płynami ustrojowymi). Materiałem z wyboru jest klej medyczny cyjanoakrylowy przeznaczony do łączenia tkanek *in vivo*.

Przykład 4

Szczurom poddanym znieczuleniu izofluranem wszczepiono podskórną 2 radioaktywne implanty z przykładu 1 w symetrycznej lokalizacji w okolicy grzbietu. Dawka pochłoniętego promieniowania w promieniu 3 mm od źródła izotopu wynosiła 10 Gy (I grupa zwierząt) oraz 18 Gy (II grupa zwierząt). Po czasie odpowiadającym osiągnięciu zakładanych pochłoniętych dawek promieniowania implanty usunięto. Po usunięciu implantu wykonano badania, które potwierdziły, że śledziona, płuca i serce nie zostały uszkodzone przez promieniowanie, podczas gdy struktura skóry uległa zaburzeniu (fig. 5).

Wynalazek znalazł zastosowanie szczególnie w skali laboratoryjnej do selektywnego napromieniania tkanek u zwierząt doświadczalnych. Niemniej jednak możliwe jest użycie wynalazku oparte o tę samą ideę w zastosowaniach klinicznych, również u ludzi.

Zastrzeżenia patentowe

1. Radioaktywny implant zawierający ziarno izotopu promieniotwórczego (1), **znamienny tym**, że ziarno izotopu (1) wybrane z grupy obejmującej: ^{125}I , ^{103}Pd , ^{198}Au jest przymocowane klejem tkankowym do płytki (2) z materiału stanowiącego barierę dla promieniowania jonizującego wybranego z grupy obejmującej: ołów, pallad, złoto.
2. Radioaktywny implant według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ziarno izotopu (1) jest ziarnem izotopu ^{125}I .
3. Radioaktywny implant według zastrz. 1, **znamienny tym**, że materiałem stanowiącym barierę dla promieniowania jonizującego jest ołów.
4. Radioaktywny implant według zastrzeżeń od 1 do 3, **znamienny tym**, że płytka (2) zawiera co najmniej dwa otwory mocujące (3).

5. Radioaktywny implant jak określono w zastrzeżeniach od 1 do 4 do zastosowania w selektywnym napromieniowywaniu tkanek u osobnika jedynie po tej stronie płytki (2) na której umieszczono ziarno izotopu (1).
6. Radioaktywny implant do zastosowania według zastrz. 5, **znamienny tym**, że osobnik jest zwierzęciem doświadczalnym.
7. Radioaktywny implant do zastosowania według zastrz. 6, **znamienny tym**, że zwierzę doświadczalne jest wybrane z grupy obejmującej małe gryzonie: szczur, mysz, królik, świnka morska, chomik oraz duże zwierzęta: świnia, owca, koza.
8. Radioaktywny implant do zastosowania według zastrz. 5, **znamienny tym**, że napromienioną tkanką jest tkanka nowotworowa.

Rysunki

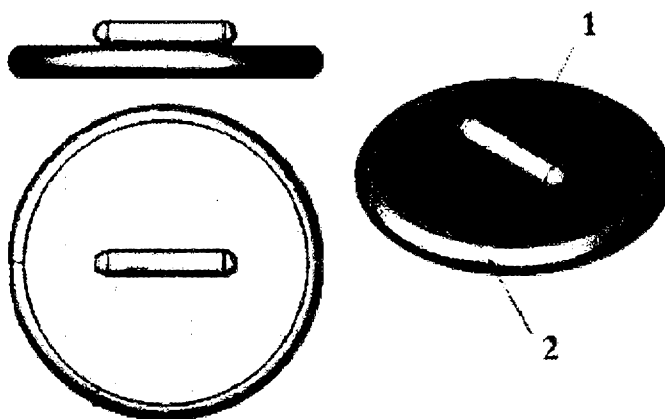


Fig 1.

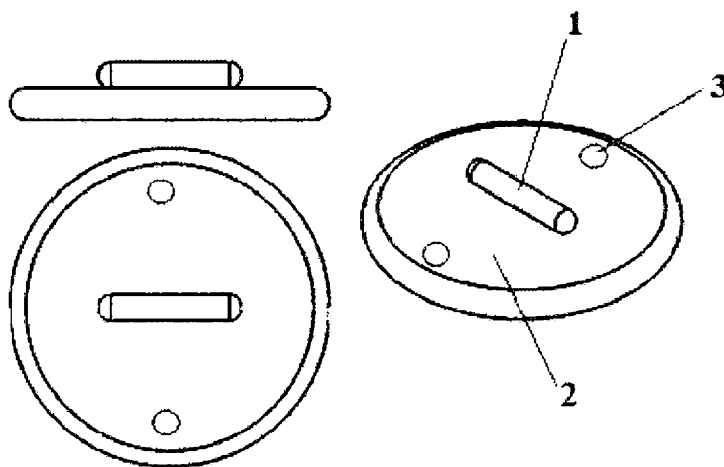


Fig. 2

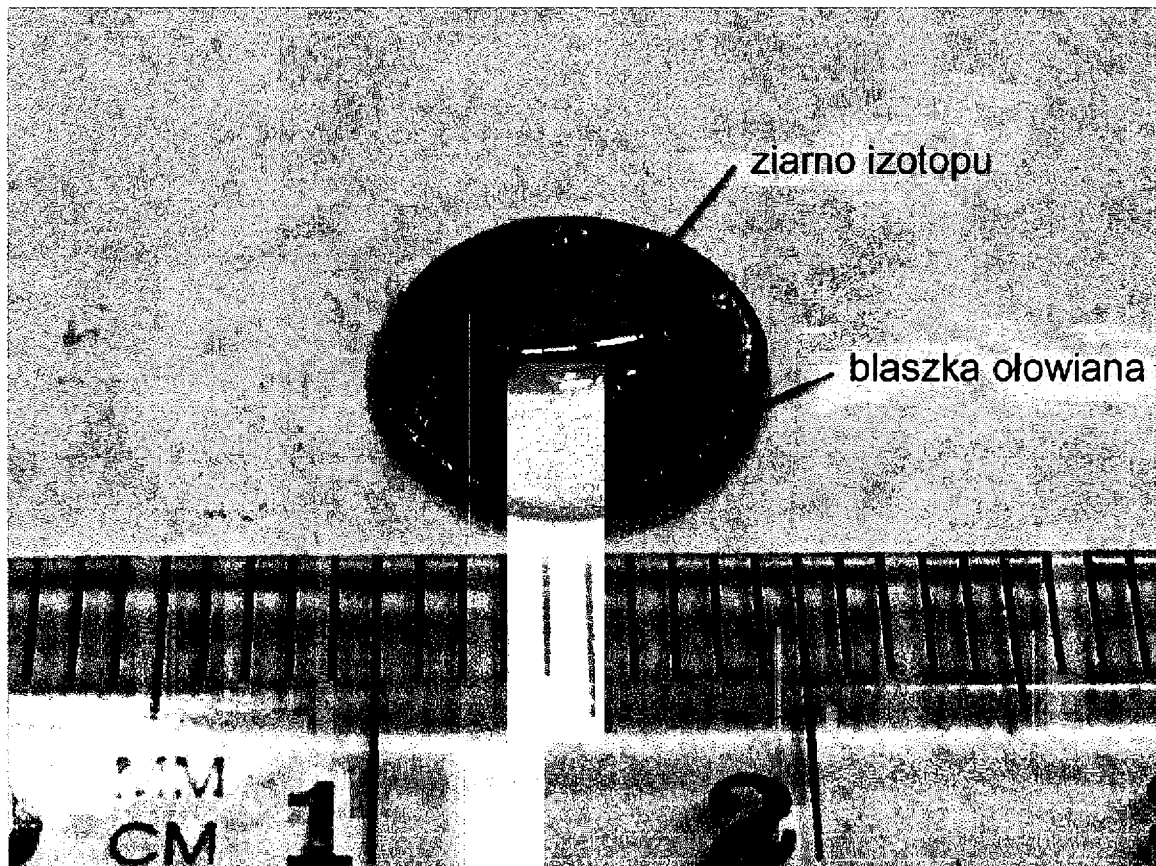


Fig. 3

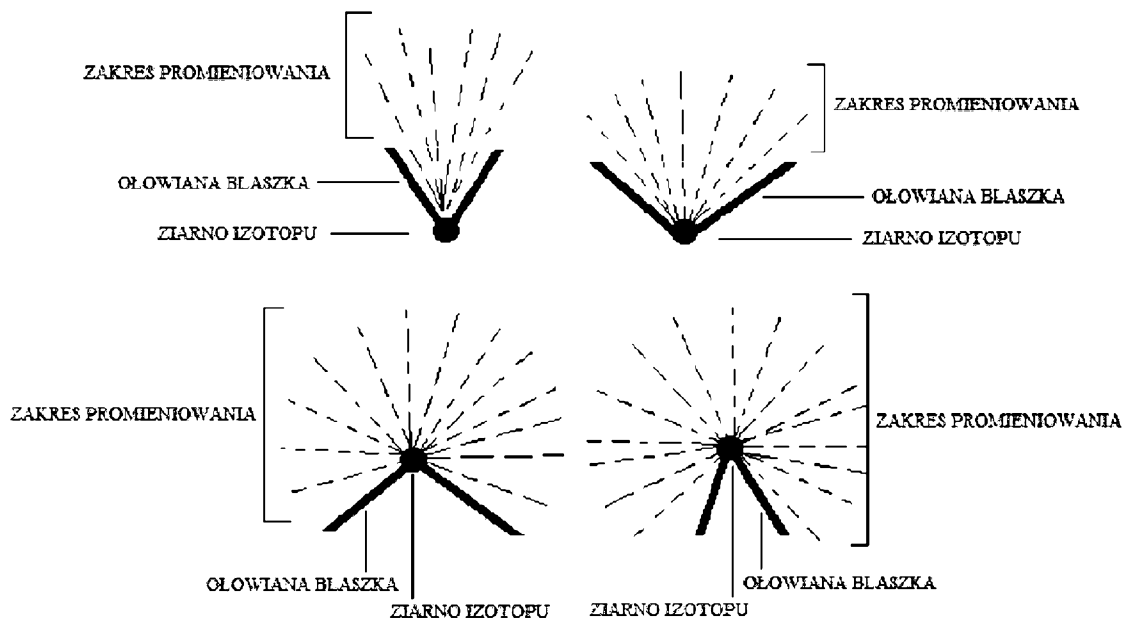


Fig 4.

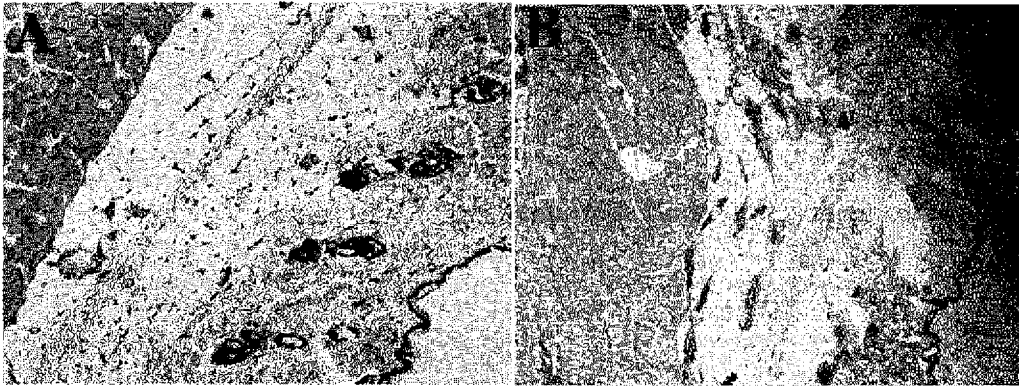


Fig. 5