



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102015000074840
Data Deposito	20/11/2015
Data Pubblicazione	20/05/2017

Classifiche IPC

Titolo

COMPOSIZIONI E DISPOSITIVI PER IL TRATTAMENTO DI TUMORI MEDIANTE ABLAZIONE TERMICA
--

COMPOSIZIONI E DISPOSITIVI PER IL TRATTAMENTO DI TUMORI MEDIANTE ABLAZIONE TERMICA

DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda dispositivi e metodi per il trattamento di tessuti biologici, inclusi i tumorali, mediante ablazione termica (TA) indotta da radiazioni elettromagnetiche, nel campo delle radiofrequenze (RF) o delle microonde (MW) o laser. In particolare riguarda preparati e metodi per la realizzazione di detti preparati che permettono di prolungare le condizioni d'idratazione dei tessuti e/o mantenere una bassa impedenza di accoppiamento tra parte attiva dell'elettrodo e tessuti circostanti anche ad alte temperature, al fine di ottenere lesioni termiche di grande volume e di forma controllata.

È noto che il procedimento per il trattamento di tumori mediante ablazione termica indotta da energia elettromagnetica avviene mediante l'inserimento in una massa tumorale di un elettrodo che, alimentato con energia elettromagnetica a una frequenza adeguata, porta alla produzione di calore nei tessuti che circondano l'elettrodo, determinando una loro necrosi coagulativa. L'elettrodo, essendo generalmente posizionato all'estremità di un ago o un catetere, viene inserito per via percutanea nella massa del tumore mediante guida ecografica o altra tecnica di visualizzazione nota. Questa procedura ha dimostrato di essere efficace per l'ablazione di tumori del fegato ed è stata recentemente proposta per l'ablazione di tumori del polmone, del rene e di altri organi parenchimatosi.

Uno dei principali problemi di questo tipo di procedura risiede nella difficoltà di distruggere con una sola inserzione dell'elettrodo masse tumorali di grandi dimensioni, in particolare con un diametro maggiore di 3.0 cm. La ragione principale è che l'energia erogata attraverso l'elettrodo inserito nella massa tumorale non può essere erogata indefinitamente. Infatti, dopo un tempo più o meno lungo in rapporto alla potenza erogata e alla superficie dell'area esposta dell'elettrodo, avviene la disidratazione del tessuto vicino all'elettrodo, che provoca un rapido aumento dell'impedenza elettrica e conseguentemente l'impossibilità di erogare altra energia al tessuto.

Sono stati descritti aghi-elettrodo che permettono di ottenere un incremento del volume della termolesione iniettando soluzione salina fisiologica durante la procedura di termocoagulazione. Tali aghi-elettrodo, tuttavia, non sono entrati nella pratica clinica poiché, a causa della diffusione casuale della soluzione salina iniettata, le lesioni termiche prodotte hanno una forma irregolare e un volume imprevedibile.

Nella domanda di brevetto PCT/IB2013/053243 sono stati descritti aghi-elettrodo "raffreddati" che permettono di ottenere un incremento del volume della termolesione mantenendo la temperatura nel tessuto aderente all'elettrodo al di sotto del punto di ebollizione dei fluidi tissutali. Tale controllo è garantito dal passaggio di acqua di raffreddamento all'interno dell'elettrodo. Tuttavia, anche con questa soluzione non si riesce a erogare una quantità di energia sufficiente a produrre lesioni termiche di dimensioni maggiori di 2.5 cm di diametro.

Nello stato della tecnica sono stati descritti aghi-elettrodo espandibili che consistono in elettrodi con una punta cava da cui possono fuoriuscire altri elettrodi attivi di forma variabile. Tali elettrodi riescono a fare lesioni termiche del diametro di circa 3.0 cm sfruttando l'aumento della superficie attiva esposta dell'elettrodo. Tale aumento consente di erogare energia per un tempo più lungo di quello di un elettrodo con superficie esposta minore a parità di potenza utilizzata.

Gli svantaggi delle tecniche sopra descritte consistono nel fatto che per ottenere termolesioni con volumi relativamente piccoli devono essere utilizzati aghi-elettrodo di grosso calibro (da 14 a 17G) e che volumi maggiori sono ottenibili solo aumentando il calibro dell'elettrodo.

Scopo della presente invenzione è quindi quello di fornire una composizione, un metodo di realizzazione di tale composizione, un dispositivo e un metodo per la TA che risolva gli inconvenienti sopra citati, massimizzando il volume della lesione termica per ogni calibro di elettrodo utilizzato e consentendo di ottenere lesioni termiche di forma controllabile e simmetrica.

Tale scopo viene raggiunto con il dispositivo della presente invenzione, le cui caratteristiche sono specificate nella rivendicazione 1. Ulteriori caratteristiche sono specificate nelle rivendicazioni dipendenti. Nelle rivendicazioni dipendenti sono specificate

le caratteristiche del dispositivo di TA e del metodo per la realizzazione della composizione secondo la presente invenzione.

Un vantaggio importante fornito dalla presente invenzione è la possibilità di mantenere la composizione oggetto della presente invenzione nel campo elettrico attivo, a stretto contatto con l'elettrodo.

Un secondo vantaggio fornito dalla presente invenzione è la possibilità di ottenere lesioni termiche di dimensioni simili a quelle degli elettrodi attualmente in commercio con elettrodi di calibro nettamente minore e pertanto in modo molto meno invasivo.

Un altro vantaggio è la possibilità di ottenere lesioni termiche di diametro nettamente superiore a parità di calibro con gli elettrodi attualmente in commercio.

Un altro vantaggio della presente invenzione è la possibilità di produrre lesioni termiche di dimensioni e forme riproducibili indipendentemente dalle caratteristiche intrinseche del tessuto da trattare (i.e. idratazione, omogeneità, conducibilità termica ed elettrica ecc.).

Un ulteriore vantaggio della presente invenzione è la possibilità di produrre lesioni termiche di diametro relativamente grande con aghi-elettrodi di calibro molto piccolo (21-22G), tali pertanto da poter essere posizionati in sedi di difficile approccio.

Ancora ulteriori vantaggi, così come le caratteristiche e le modalità di impiego della presente invenzione, risulteranno evidenti dalla seguente descrizione dettagliata di alcune forme di realizzazione preferita, presentata a scopo esemplificativo e non limitativo, facendo riferimento alle figure dei disegni allegati.

Breve descrizione delle figure

Figura 1.

Nelle **Figure 1a, 1b** è mappata la sorgente termica in assenza e in presenza di gel per ago a stelo. La **Figura 1c** evidenzia il trasferimento della potenza termica lontano dall'ago-elettrodo.

Figura 2.

Il grafico di **Figura 2a** rappresenta diagrammi di stato di alcuni tipi di gel realizzati per validare la presente invenzione. Nel grafico di **Figura 2b** le conducibilità elettriche di

alcuni tipi di gel realizzati per validare la presente invenzione sono confrontate con le conducibilità elettriche della soluzione fisiologica e del fegato suino a diverse temperature.

Figura 3.

Le **Figure 3a e 3b** illustrano la rapida presa di consistenza del gel iniettato in acqua calda.

Figura 4.

Le **Figure 4a-4e** concernono un esperimento d'iniezione di 1.0 cc di composizione P27K100 in mezzo poroso omogeneo saturato di soluzione salina conduttrice debolmente colorata con blu di metilene allo scopo di visualizzare i cambiamenti di stato.

Figura 5.

La **Figura 5a** mostra i risultati di trenta ($n = 30$) esperimenti di ablazione realizzati su fegato suino alla potenza di 50 W con ago a stelo: i volumi di lesione sono mappati contro la durata per 6 gruppi di esperimenti differenti per tipo di gel e dimensioni di ago.

La **Figura 5b** illustra gli stessi risultati in termini di valori medi per gruppo di esperimenti.

E' oggetto della presente invenzione un dispositivo per ablazione termica indotta da energia elettromagnetica comprendente una composizione ricevuta o ricevibile in detto dispositivo, in cui il dispositivo è caratterizzato dal fatto che tale composizione comprende uno o più poloxameri (definiti anche polossameri) e uno o più sali in esso solubili. Secondo una forma di realizzazione, il dispositivo comprende uno o più elettrodi connessi a un generatore di energia elettromagnetica a radiofrequenza (3 kHz – 300 MHz), microonde (300 MHz – 300 GHz) o infrarossi (300 GHz – 430 THz) e un elemento cavo idoneo per l'iniezione della composizione in una massa tumorale in cui detta composizione è ricevuta o ricevibile secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione qui descritta. Secondo una forma di realizzazione, il dispositivo comprende un corpo cavo portante che si estende in una direzione principale di sviluppo longitudinale ed è provvisto di un rivestimento elettricamente isolante su tutta la sua superficie esterna tranne che per una porzione distale, detta punta esposta o parte attiva. Detto elemento cavo comprende almeno un'apertura disposta nella parte attiva in cui è ricevuta o ricevibile la composizione qui descritta. Esempi di dispositivi per ablazione termica idonei a essere usati con le composizioni della presente invenzione sono descritti nella domanda di brevetto PCT/IB2013/053243 incorporata qui integralmente mediante referenza.

Secondo una forma di realizzazione nel dispositivo della presente invenzione si useranno composizioni comprendenti o costituiti da acqua, poloxameri e uno o più sali solubili in detti preparati. I poloxameri sono costituiti da una catena centrale idrofobica polioossipropilene [poli(ossido di propilene)] affiancata da due catene idrofile di poliossietilene [poli(ossido di etilene)].

Nelle composizioni discusse nella presente descrizione è stato utilizzato un copolimero del gruppo dei poloxameri, che sono conosciuti anche con i nomi commerciali di Synperonics, Pluronic, e Kolliphor. Secondo una forma di realizzazione preferita sarà usato il poloxamero 407 (Pluronic® F-127). Altri poloxameri che potranno essere usati sono il poloxamero 237 (Pluronic F-87), poloxamero 288 (F-88), poloxamero 338 (F-108), poloxamero 188, poloxamero 127, poloxamero 237, poloxamero 235, poloxamero 335, poloxamero 405 o loro combinazioni.

I sali della composizione potranno essere scelti tra NaCl, KI, o altri sali, o altre soluzioni saline, preferibilmente la concentrazione del sale sarà scelta in modo che la conducibilità elettrica a 450 kHz della composizione finale sia almeno di 0,1 S/m. Secondo una forma di realizzazione la concentrazione del sale sarà di almeno 1% in peso, preferibilmente tra il 20% ed il 50% in peso.

Secondo una forma di realizzazione il sale sarà KI in una concentrazione compresa tra 1% e 50% in peso, preferibilmente tra il 30% ed il 50% in peso.

Secondo una forma di realizzazione, nelle composizioni della presente invenzione la concentrazione dei poloxameri, preferibilmente del poloxamero 407, è compresa tra il 10% ed il 40% in peso, preferibilmente tra il 20% ed il 30% in peso.

Secondo una forma di realizzazione preferita, la composizione secondo la presente invenzione potrà essere una soluzione acquosa costituita da copolimero e sali nelle concentrazioni sopra riportate; in particolare il polimero sarà poloxamero 407 e il sale KI in quantità compresa tra il 30% e il 50% o NaCl tra il 5% e il 20% in peso.

Nella presente descrizione con percentuale in peso s'intende la percentuale data dal rapporto fra le masse in grammi del soluto e della soluzione, moltiplicato per 100.

Sono oggetto della presente invenzione anche le composizioni secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione qui descritte ed il loro uso in un metodo di

trattamento di un tumore, in particolare per l'uso in un metodo di trattamento di ablazione di tumori del fegato, del polmone, del rene e di altri organi parenchimatosi.

Le composizioni della presente invenzione potranno essere in forma di composizione acquosa liquida sterile o sterilizzabile.

E' oggetto della presente invenzione un metodo per la realizzazione di una composizione come qui descritta comprendente un passaggio costituito dal miscelamento in acqua di poloxamero e uno o più sali, in modo tale da ottenere le concentrazioni sopra riportate. Il tipo di poloxamero e di sali scelti nel metodo potranno essere uno qualsiasi di quelli sopra descritti, preferibilmente saranno poloxamero 407 e KI e/o NaCl.

Secondo una forma di realizzazione, il metodo di preparazione comprenderà un passaggio a. in cui è preparata una soluzione salina e un secondo passaggio b. in cui è dissolto il poloxamero 407. Secondo una forma di realizzazione, la preparazione è realizzata a freddo; il raffreddamento è ottenuto con un miscelatore a una temperatura compresa tra 4°C e 8°C per almeno 36 ore.

E' oggetto della presente invenzione un metodo per il trattamento di termoablazione comprendente i passaggi:

- a. inserire un dispositivo per la termoablazione fornito di un elemento cavo in una massa tumorale;
- b. iniettare una composizione secondo la presente invenzione attraverso una o più aperture di detto elemento cavo; e
- c. sottoporre la massa tumorale a energia ad alte frequenze in modo da ottenere la necrosi dei tessuti.

Sono di sotto riportati esempi e dati sperimentali che hanno lo scopo di illustrare meglio la presente invenzione e alcune forme di realizzazione specifiche; tali esempi non sono in alcun modo da considerare come una limitazione della precedente descrizione e delle successive rivendicazioni.

Logica dell'uso dei mediatori

Le caratteristiche della termolesione dipendono dalla distribuzione spaziale della temperatura che, in ogni punto, varia nel tempo in funzione del calore generato nel punto stesso dal campo elettromagnetico (sorgente termica) e dal flusso termico

diffusivo/convettivo prodotto dai gradienti di temperatura e pressione. La velocità di riscaldamento del tessuto in ogni punto dipende da:

- ✓ potenza della sorgente termica locale associata alla capacità termica del tessuto
- ✓ flusso termico associato alla diffusività termica del tessuto

Se si fa riferimento alla situazione "tipo" di un ago a stelo la sorgente termica locale (resistività per quadrato della densità di corrente) decresce allontanandosi dall'ago con potenza compresa tra 2 e 3 della distanza radiale: dunque il valore della sorgente allontanandosi dall'ago si riduce rapidamente (diventando trascurabile): ad esempio alla distanza di 10 raggi di ago si riduce (rispetto al valore dell'ago) a 1/100 con potenza 2 a 1/1000 con potenza 3. Oltre a tale distanza il riscaldamento è controllato quindi essenzialmente dalla diffusione termica, il cui il tempo caratteristico dipende dalla diffusività termica del tessuto e dalla scala del campo: ad esempio assumendo il valore $2 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ per la diffusività e il centimetro come scala dell'ago, il tempo caratteristico è dell'ordine di 500 sec. Quindi, in prossimità dell'ago la velocità di riscaldamento è controllata dalla sorgente (il riscaldamento è rapido) mentre lontano dall'ago prevale l'effetto del trasporto termico (il riscaldamento richiede tempi lunghi). La durata del procedimento è limitata dalla vaporizzazione dei liquidi che, a sua volta, dipende dal tempo necessario a raggiungere la temperatura di ebollizione in vicinanza dell'ago: l'erogazione di potenza viene interrotta in conseguenza dell'aumento di impedenza causato dalla vaporizzazione dei liquidi presenti. Se si opera a potenza costante l'energia depositata è proporzionale al tempo, quindi

- ✓ se la potenza è "alta" la durata è "breve" e il fenomeno è controllato essenzialmente dalla sorgente
- ✓ se la potenza è "bassa" la durata è "lunga" e il fenomeno è controllato sia dalla sorgente che dalla diffusione termica.

Si può controllare l'esito del procedimento agendo in due modi:

- ✓ controllando il tempo caratteristico della sorgente operando a potenza variabile nel tempo (ad es. a intermittenza)
- ✓ controllando il tempo caratteristico della sorgente alterandone la distribuzione pur operando a potenza costante

e naturalmente associando entrambi i provvedimenti.

Nel seguito si illustra come controllare la durata del procedimento alterando la distribuzione della sorgente vale a dire riducendola in prossimità dell'ago e aumentandola a distanze maggiori. Si segue la strategia di ridurre la resistività elettrica in prossimità dell'ago ove è massima la densità di corrente pre-iniettando un preparato (mediatore):

- ✓ con bassa resistività (con alta attività elettrica)
- ✓ che resti localizzato in prossimità dell'ago (stanziale)

Queste esigenze conducono all'elaborazione di preparati che utilizzano un gel (iniettabile e stanziale) elettricamente attivato con soluzione salina.

Effetti collaterali benefici:

- ✓ riscaldamento: il calore specifico del gel è maggiore di quello del fegato, cosa che prolunga la durata della fase di riscaldamento.
- ✓ vaporizzazione: la presenza di sale innalza la temperatura di ebollizione procrastinando la sospensione della potenza.
- ✓ regolarizzazione della lesione: il gel tende a otturare i vasi intorno all'ago riducendo gli effetti indesiderati delle disomogeneità del mezzo.

L'effetto di questo provvedimento sulla distribuzione delle sorgenti elettromagnetiche locali può essere teoricamente dimostrato sia in termini analitici, facendo riferimento a situazioni piane a simmetria radiale, sia con la simulazione numerica, ad esempio, in situazione assiale simmetrica. A titolo di esempio le figure 1a,1b e 1c evidenziano il fenomeno.

Le figure rappresentano il risultato di simulazioni numeriche realizzate assumendo un ago-elettrodo a stelo di 2 x 20 mm intorno a cui si suppone di collocare 6 cc di preparato (composizione) distribuito uniformemente (Figura 1a) con resistività di 1/40 di quella del fegato. Si suppone di applicare una potenza di 35W. In Figura 1b si mappa il campo delle sorgenti di potenza in situazione di riferimento (senza preparato). La Figura 1c illustra la distribuzione delle sorgenti conseguente alla presenza del preparato.

La potenza depositata nella zona occupata dal preparato è di 0,9 W; in assenza di preparato nello stesso volume viene depositata una potenza di 15 W. Quindi, impiegando il preparato, circa il 95% della potenza erogata in prossimità dell'elettrodo attivo viene

“spostata” al di fuori della zona occupata dal gel. In conclusione, l'iniezione trasferisce parte della potenza dalla zona vicina all'ago-elettrodo a una zona più lontana riducendo soprattutto i valori massimi di potenza specifica in prossimità degli estremi dell'ago.

Realizzazione dei preparati

Si attiva elettricamente il poloxamero 407 (Pluronic® F-127) con aggiunta di sale. Nel presente esempio si è utilizzato per lo scopo lo ioduro di potassio (KI). Lo ioduro di potassio (KI) ha una solubilità in acqua circa 4 volte maggiore del cloruro di sodio (NaCl) ma, a pari concentrazione, produce un aumento di conducibilità elettrica di circa metà rispetto il cloruro di sodio. Le analisi condotte hanno mostrato che preparati a base di questo sale (di tipo salting-in) hanno un comportamento di stato più utile per il procedimento ad alte temperature.

Composizione

Si prepara il gel con le seguenti proporzioni massiche:

- ✓ x : massa di acqua distillata
- ✓ $a \cdot x$: massa di sale (a è commisurato alla massa di acqua)
- ✓ $b \cdot (x + a \cdot x) = b \cdot (1 + a) \cdot x$: massa di poloxamero 407 (b è commisurato alla massa di soluzione salina)
- ✓ $x + a \cdot x + b \cdot (1 + a) \cdot x = (1 + b) \cdot (1 + a) \cdot x$: massa di preparato

ottenendo quindi le seguenti percentuali dei componenti nel preparato:

acqua $1 / [(1 + b) \cdot (1 + a)]$

sale $a / [(1 + b) \cdot (1 + a)]$

F127 $[b \cdot (1 + a)] / [(1 + b) \cdot (1 + a)] = b / (1 + b)$

I preparati sono denominati con la sigla: P% K%

Preparazione

La preparazione avviene in due fasi: si prepara dapprima la soluzione salina ed in essa si discioglie in seguito il poloxamero 407 (ad esempio Pluronic® F-127). Questa seconda fase si esegue a bagnomaria in acqua e ghiaccio a temperatura di ghiaccio fondente, con una miscelazione di 30-60 minuti. Il preparato si fa poi riposare ad una

temperatura di circa 4°C per circa 36 ore prima dell'impiego. Nel seguito verranno riportati i risultati della caratterizzazione di due preparati con i seguenti dosaggi:

	P27K100	P27K60
Acqua	39.4%	49.2%
Poloxamero 407	21.2%	21.3%
Ioduro di Potassio (KI)	39.4%	29.5%

Caratteristiche di stato dei preparati

I preparati sono stati posti in provetta trasparente e collocati in bagni di acqua a temperature prefissate per osservarne lo stato a differenti temperature:

- ✓ il liquido è trasparente;
- ✓ il gel è trasparente o leggermente opaco;
- ✓ il gel oltre il *cloud-point* è opaco e inizia a disgregarsi;

Risultati Figura 2a

si sono ottenuti i risultati esposti nella Figura 2a dove i campi hanno il seguente significato:

- L: liquido
- G: gel
- Gd: gel disgregato, oltre il *cloud-point*

Conducibilità elettrica delle composizioni

La conducibilità elettrica dei preparati cambia col tenore salino. L'esperienza mostra che alla temperatura di 25°C il preparato P27K60 ha una conducibilità più di 7 volte maggiore di quella della soluzione fisiologica mentre la conducibilità del preparato P27K100 è circa 10 volte maggiore di quella della soluzione fisiologica. Poiché alla temperatura di riferimento la conducibilità elettrica della soluzione fisiologica è circa 5.5 volte superiore rispetto a quella tipica del tessuto epatico si deduce che il preparato P27K60 è circa 40 volte elettricamente più conduttivo del fegato mentre il P27K100 è circa 55 volte più conduttivo del fegato.

Figura 2b

La rappresentazione a barre di Figura 2b illustra graficamente la situazione: in ordinata sono riportate le conducibilità in valore relativo a quella della soluzione fisiologica. Il diagramma a barre riporta anche i valori alla temperatura di 80°C per illustrare che i rapporti tra le conducibilità si mantengono (anzi migliorano) con il riscaldamento.

Iniettabilità dei preparati

La BASF fornisce un diagramma di viscosità delle soluzioni polimeriche in funzione della temperatura parametrizzato con la percentuale di poloxamero 407 (Pluronic®). Tali diagrammi evidenziano che la viscosità del copolimero è molto alta quando questo è allo stato di gel e molto minore per lo stato liquido a basse temperature e di gel disgregato ad alte temperature. La viscosità cresce inoltre con la percentuale di poloxamero 407 (Pluronic®). I preparati con poloxamero 407 (Pluronic®) si rivelano sempre iniettabili con molta facilità, sia partendo dallo stato liquido con gelificazione entro il mezzo ricevente (a temperatura maggiore), sia partendo dallo stato di gel.

A titolo di esempio le **Figure 3a, 3b** mostrano l'esito di esperimenti di iniezione in acqua a temperatura costante ove si riprende il cambiamento di stato (quasi istantaneo) che si verifica quando il preparato (colorato con blu di metilene) viene iniettato allo stato liquido in acqua riscaldata a 40 °C. Si osserva che la trasformazione allo stato di gel è praticamente istantanea e il preparato perdura in questo stato per un tempo relativamente lungo prima di idratarsi e diffondere nell'acqua circostante.

Le Figure 4a-4g sono invece relative a un esperimento di iniezione di 1 ml di preparato P27K100 in mezzo poroso omogeneo saturato di soluzione salina conduttrice debolmente colorata con blu di metilene.

Le prime due immagini (**Figure 4a e 4b**) mostrano la situazione iniziale e quella ripresa al termine dell'iniezione: si osserva che il preparato si dispone intorno al punto di iniezione in modo sostanzialmente simmetrico. Le immagini successive mostrano l'evoluzione durante l'ebollizione. Il gel si mantiene inalterato durante l'erogazione della potenza mentre l'acqua contenuta nella zona circoscritta dal cerchio magenta è in ebollizione (**Figura 4c**). La zona di ebollizione, pur non evidente nell'immagine, è però ben identificabile nel video da cui è tratta la figura. Solo a temperature maggiori (circa

110°C), raggiunte dopo un lento riscaldamento, avviene il cambiamento di stato del preparato (che diventa progressivamente opaco), cui segue la sospensione della potenza (**Figura 4d**).

A seguito del raffreddamento il preparato riprende la trasparenza originaria e il suo volume è poco minore di quello originale (dettaglio in **Figura 4e**). Sono contrassegnate in nero e in bianco, rispettivamente, la zona occupata dal gel all'inizio del procedimento e quella risultante dopo il raffreddamento.

Effetto dei preparati sulle termolesioni

Si è realizzata una serie di termolesioni sistematiche, a pari condizioni e su campioni tissutali simili, per evidenziare l'effetto di preparati differenti in termini di:

- ✓ scala delle lesioni
- ✓ durate del procedimento

Per gli esperimenti si è utilizzato fegato di maiale. Poiché con l'impiego del preparato si ottengono lesioni di scala maggiore di quelle "ordinarie", i campioni di fegato da impiegare nella sperimentazione devono essere convenientemente "spessi" sicché essi, necessariamente, contengono grossi vasi che alterano l'iniezione. Solo in prossimità dei bordi dei lobi il tessuto è relativamente omogeneo ma lo spessore è insufficiente a contenere la lesione. Per dimostrare l'efficacia della strategia sopra descritta si eseguono, allora, semplici esperimenti 3D con potenza alta e con aghi a stelo piccoli in modo da limitare i volumi di lesione a dimensioni tali da essere contenute nello spessore del lobo di fegato di maiale. Gli esperimenti si realizzano in camera cilindrica con basi conduttrici e ago ortogonale all'asse della camera con le seguenti caratteristiche:

- ✓ i campioni di fegato suino sono composti da 3 tranci di cui quello centrale, che ospita l'elettrodo attivo e subisce l'iniezione di preparato, viene selezionato con particolare cura per l'omogeneità;
- ✓ prima dell'esperimento il tessuto viene preriscaldato a 35°C - 37°C;
- ✓ in ogni caso si iniettano 0.5 cm³ di preparato da un foro sulla punta dell'ago;
- ✓ si applica la potenza di 50W;
- ✓ alla fine del procedimento si seziona assialmente la lesione (ellissoidale o sferica) e se ne rilevano le scale.

Si presentano nel seguito i risultati di 30 esperimenti eseguiti

- coi preparati P27K60 e P27K100

- con tre tipi di ago: uno di diametro 2 mm e punta esposta 10 mm, uno di diametro 3 mm e punta esposta 10 mm ed uno di diametro 2 mm e punta esposta 18 mm.

Con la potenza applicata e con gli aghi impiegati è impossibile misurare la termolesione che si ottiene in assenza di preparato: la durata del procedimento è dell'ordine della decina di secondi e il volume leso si riduce a uno spessore dell'ordine del millimetro intorno alla superficie dell'ago.

L'impiego dei preparati permette di ottenere lesioni della scala dei cm (1.3-2.8 cm) in tempi dell'ordine del minuto (0.7-2 min.).

Risultati riportati in Figura 5a

Gli esperimenti utili sono suddivisi in gruppi omogenei come segue:

Gruppo	d x L	preparato	n° esp.	sigla
1	2 x 10	P27K100	5	P27K100 Fi2 L10
2	2 x 10	P27K60	5	P27K60 Fi2 L10
3	2 x 18	P27K100	5	P27K100 Fi2 L18
4	2 x 18	P27K60	5	P27K60 Fi2 L18
5	3 x 10	P27K100	5	P27K100 Fi3 L10
6	3 x 10	P27K60	5	P27K60 Fi3 L10

dove d ed L rappresentano rispettivamente il diametro del dispositivo e la lunghezza della punta esposta, entrambi espressi in millimetri.

I risultati di questi esperimenti sono riportati in grafico di Figura 5a.

In questa figura si osserva che:

- ✓ una volta depositata una "energia di soglia", c'è proporzionalità tra durata (energia depositata) e volume della termolesione;
- ✓ con diametro maggiore si ottengono durate e lesioni maggiori;
- ✓ con ago a sezione minore la dispersione delle durate è maggiore;
- ✓ le termolesioni sono generalmente contenute nel blocco di tessuto in cui si trova l'ago e le più grandi debordano nei blocchi vicini.

Per ogni gruppo si calcolano i valori medi delle durate e dei corrispondenti volumi di termolesione rappresentati nel grafico di figura 5b.

La retta di regressione dei valori medi riportata in figura è: $\text{Vol} = 0.262 \times \text{durata} - 10.337$, dove il Vol è espresso in cm^3 e la durata in sec.

Il grafico di figura 5b mostra che:

- ✓ il volume della termolesione cresce proporzionalmente alla durata, come è da attendersi operando a potenza costante;
- ✓ le termolesioni ottenute con P27K100 (in blu nel grafico) sono sempre maggiori di quelle ottenute con P27K60 (rappresentate in rosso), le lesioni maggiori si hanno con P27K100 e ago maggiorato in sezione o lunghezza;
- ✓ l'aumento di lunghezza dell'ago è più efficace dell'aumento della sua sezione (in armonia con l'aumento di area esposta dell'ago).

Si quantifica l'effetto del diametro dell'ago calcolando e confrontando le rette di regressione dei gruppi (1+2+3+4) e (5+6)

1+2+3+4 : d = 2 mm Vol = 0.1723*durata-4.241

5+6 : d = 3 mm Vol= 0.221*durata-7.0208

Dalle rette di regressione si deduce che:

- ✓ a pari potenza e durata, con ago di diametro maggiore si ottengono termolesioni maggiori
- ✓ a pari potenza la stessa termolesione si ottiene in tempo minore con ago di diametro maggiore.

Si quantifica l'effetto della lunghezza dell'ago calcolando e confrontando le rette di regressione dei gruppi (1+2+5+6) e (3+4)

1+2+5+6 : L = 10 mm Vol = 0.1695 per la durata - 4.057

3+4 : L = 18 mm Vol = 0.258 per la durata -10.172

quindi:

- ✓ a pari potenza e durata, con ago di lunghezza maggiore si ottengono termolesioni maggiori.
- ✓ a pari potenza la stessa termolesione si ottiene in tempo minore con ago di lunghezza maggiore.

RIVENDICAZIONI

1. Dispositivo per ablazione termica tissutale indotta da energia elettromagnetica comprendente una composizione ricevuta o ricevibile in detto dispositivo caratterizzato dal fatto che detta composizione comprende acqua, uno o più poloxameri e uno o più sali solubili in detta composizione.
2. Dispositivo secondo la rivendicazione 1 comprendente uno o più elettrodi connessi a un generatore di energia elettromagnetica a radiofrequenza (3 kHz – 300 MHz), microonde (300 MHz – 300 GHz) o infrarossi (300 GHz – 430 THz), in cui detto elettrodo comprendente un elemento cavo, essendo detto elemento cavo idoneo per l'iniezione di detta composizione in un tessuto da trattare o in una massa tumorale.
3. Dispositivo secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui detti uno o più poloxameri sono scelti tra poloxamero 407, poloxamero 188, poloxamero 288, poloxamero 338, poloxamero 127, poloxamero 237, poloxamero 235, poloxamero 335, poloxamero 405 o loro combinazioni.
4. Dispositivo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3 in cui in detta composizione detti sali sono in una concentrazione compresa tra 1% e 50% in peso, preferibilmente detto sale è KI in una concentrazione compresa tra 30% e 50%.
5. Dispositivo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 in cui detto sale è NaCl in una concentrazione compresa tra il 5% ed il 20% in peso.
6. Dispositivo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5 in cui detti uno o più poloxameri sono in quantità compresa tra 10% ed il 40% in peso, preferibilmente tra il 20% ed 30 % in peso.
7. Dispositivo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6 in cui la concentrazione di sale è superiore al 75% del valore di saturazione in soluzione acquosa di detto sale.
8. Composizione per uso in un dispositivo per ablazione termica tissutale indotta da energia elettromagnetica comprendente acqua, uno o più poloxameri e uno o più sali solubili in detta composizione.

9. Composizione secondo la rivendicazione 8 in cui detti uno o più poloxameri sono scelti tra poloxamero 407, poloxamero 188, poloxamero 288, poloxamero 338, poloxamero 127, poloxamero 237, poloxamero 235, poloxamero 335, poloxamero 405 o loro combinazioni.

10. Composizione secondo la rivendicazione 8 o 9 in cui in detta composizione detti sali sono in una concentrazione compresa tra 1% e 50% in peso, preferibilmente detto sale è KI in una concentrazione compresa tra 30% e 50%.

11. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 8 a 10 in cui detti uno o più poloxameri sono in una concentrazione compresa tra 10% ed il 40% in peso, preferibilmente tra il 20% ed 30 % in peso.

12. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 8 a 11 per uso in metodo di trattamento di ablazione termica di un tumore.

13. Composizione per uso secondo la rivendicazione 12 in cui detto tumore è un tumore del fegato, del polmone, del rene o di altri organi parenchimatosi.

14. Metodo per la preparazione di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 8 a 11 comprendente un passaggio di miscelazione in acqua di uno o più poloxameri e di uno o più Sali.

15. Uso di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 8 a 11 in un dispositivo per ablazione termica tissutale indotta da energia elettromagnetica.

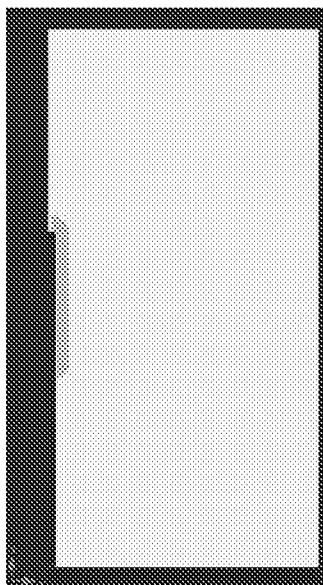


FIG. 1A

5

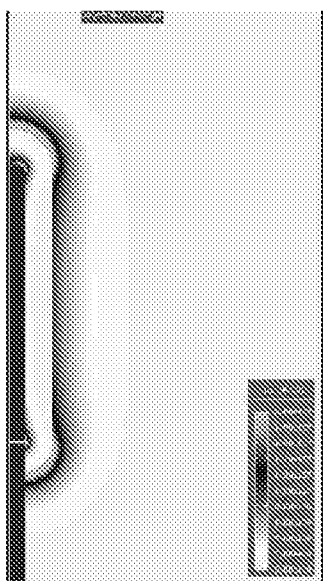


FIG. 1B

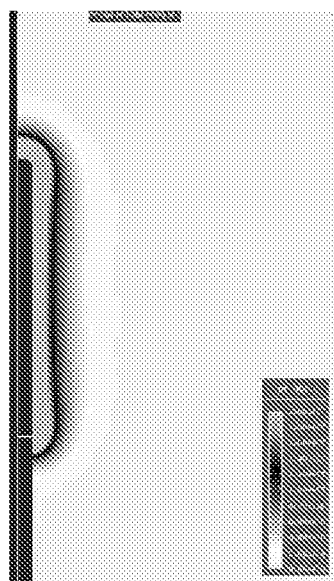
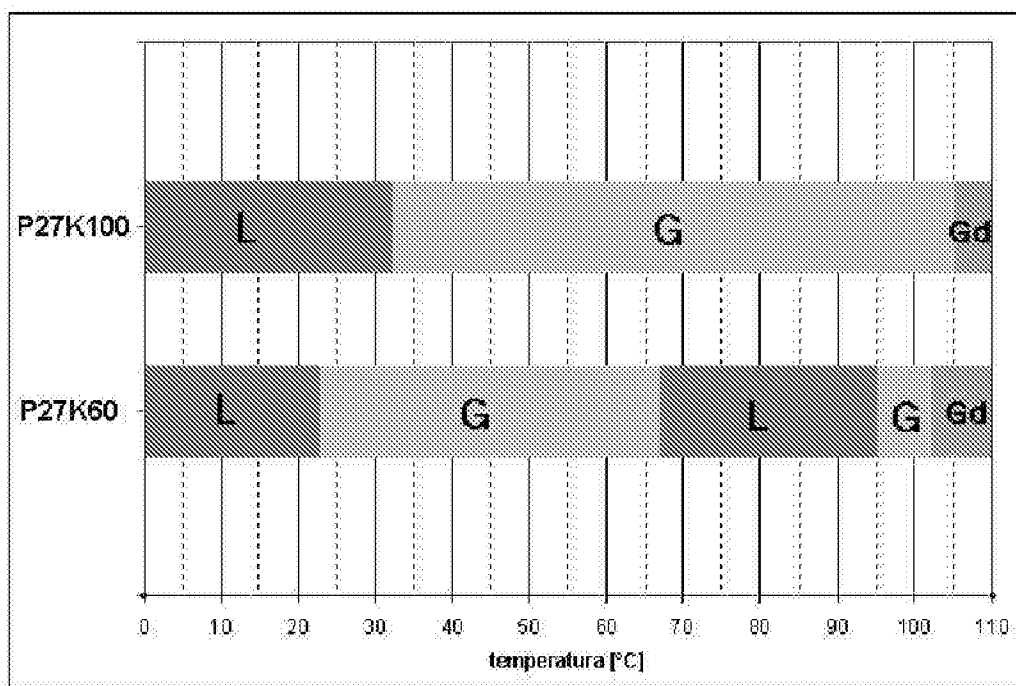


FIG. 1C

10

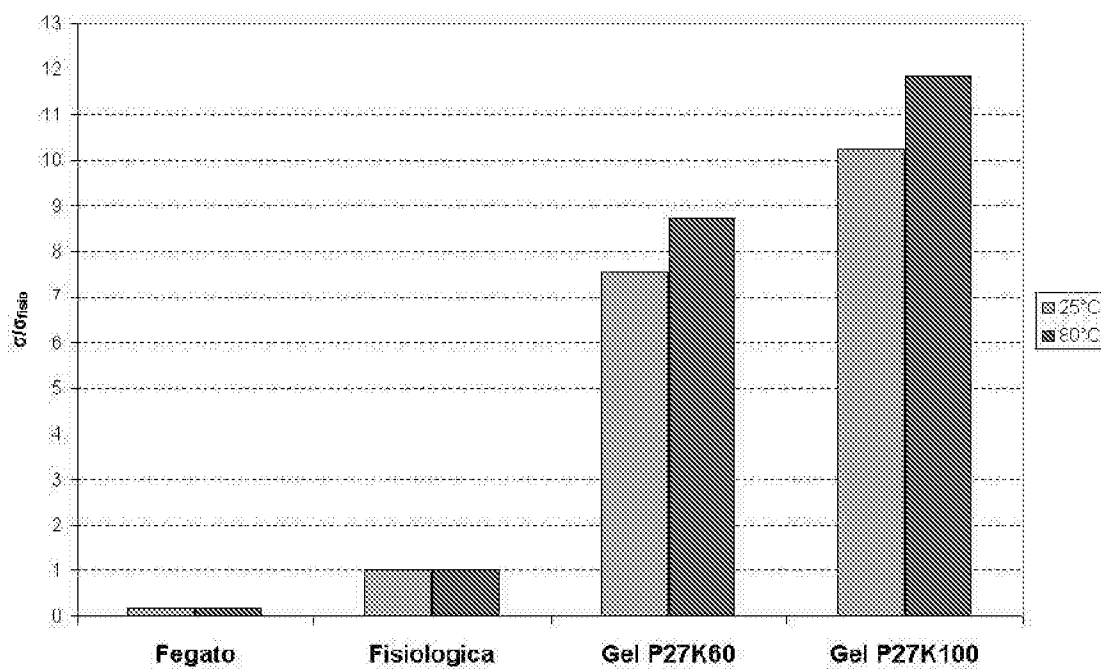
FIG. 1

15



5

FIG.2A



10

FIG.2B

5

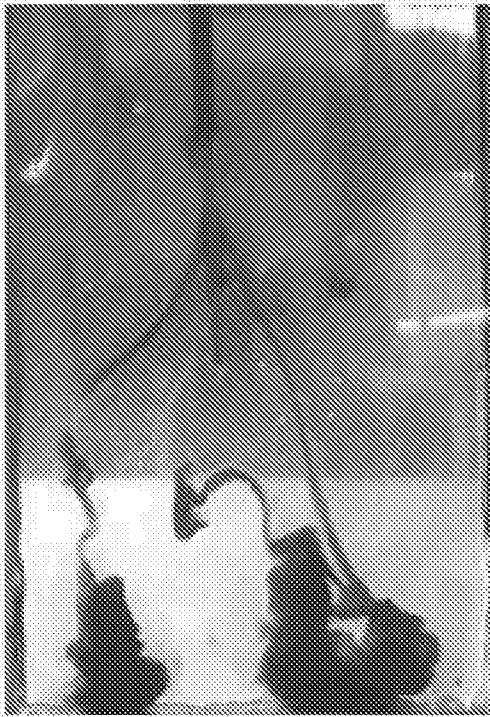


FIG. 3A



FIG. 3B

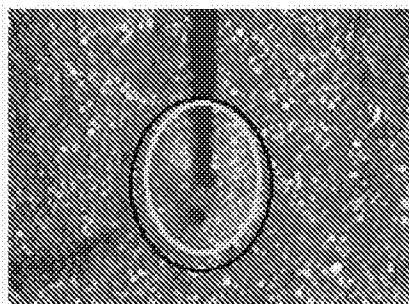
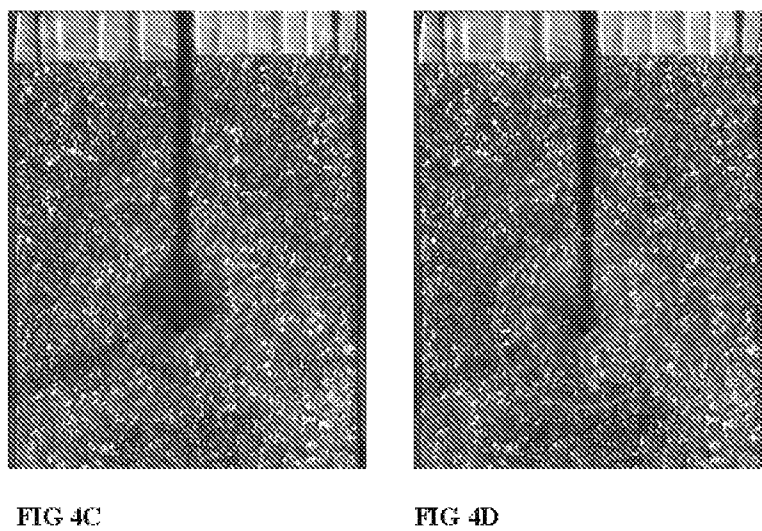
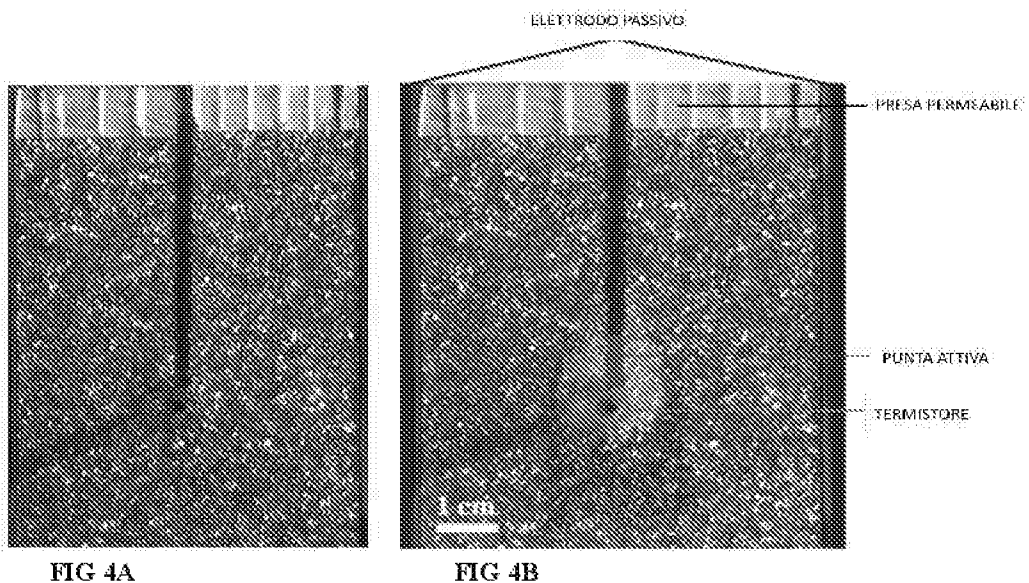
10

15

20

25

30



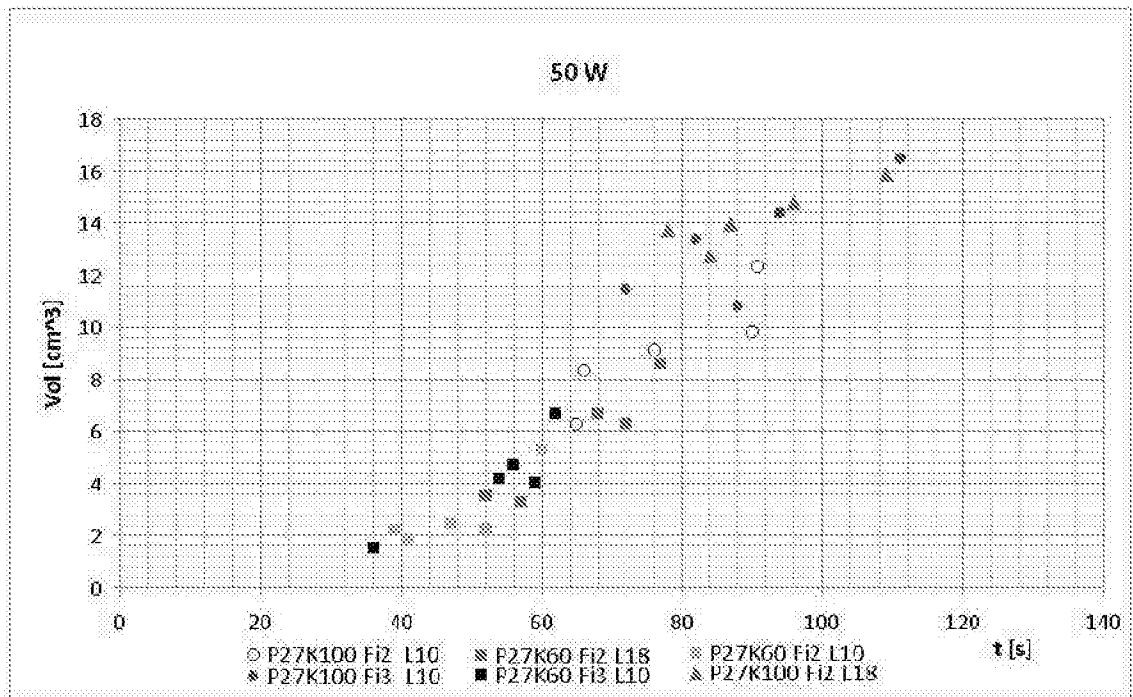


FIG 5A

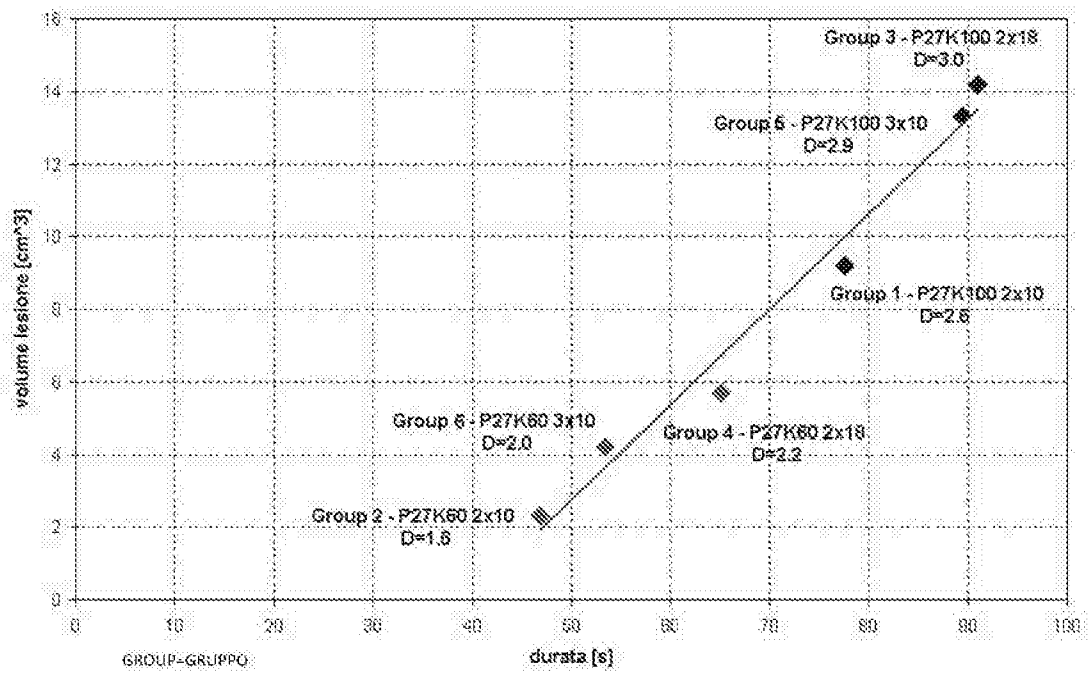


FIG 5B