



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040324-00000-0000

Fecha: 2011-04-01 13:15:13

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 46

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-40324

54. TÍTULO

Semillas para braquiterapia con matriz de rápida disolución
para un óptimo suministro de radionucleidos a tejido canceroso

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

Battelle Memorial Institute / University of Utah Research
Foundation

DOMICILIO

Washington - Estados Unidos / Utah - Estados Unidos

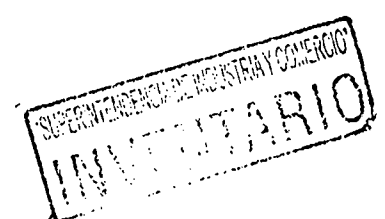
74. APODERADO

Jesús M. Méndez Bermúdez

22. BOGOTÁ, D.C.,

1 de abril de 2011

(FORMA P-10)



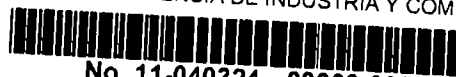
03-04-2011

PETITORIO

000001

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040324- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 13:15:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

2

SOLICITANTES
(71)

Nombre: Battelle Memorial Institute (1)
University of Utah Research Foundation (2)

Direcciones P.O. Box 999 Richland, Washington (1)

615 Arapeen Drive, Ste. 310, Salt Lake City, Utah (2)

Domicilio: Washington - Estados Unidos (1)

Utah - Estados Unidos (2)

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: 6235828 Fax: 6170614

e-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Jesús M. Méndez Bermúdez

Dirección: Calle 83 A 23 - 90

Teléfono: 623 58 28 Fax: 617 06 14

e-mail: jesusmendez@wolfmendez.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual

Número 13,491,525 T.P. 99,678

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: Ver Anexo Inventores

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/055738

Fecha: 02.09.2009

Publicación Internacional No. WO/2010/028048

Fecha 11.03.2010

6

Título (54)

Semillas para braquiterapia con matriz de rápida disolución para un óptimo suministro de radionucleidos a tejido canceroso

7

Clasificación Internacional (51)

8

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

(34) Fecha

(31) Número de Solicitud

Estados Unidos

02.09.2008

12/202,954

Estados Unidos

01.09.2009

12/552,190

9

Comprobante de pago No.

Fecha

01.04.11

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12 y 6x6 cm.
- ☒ Resumen y extracto para publicación.

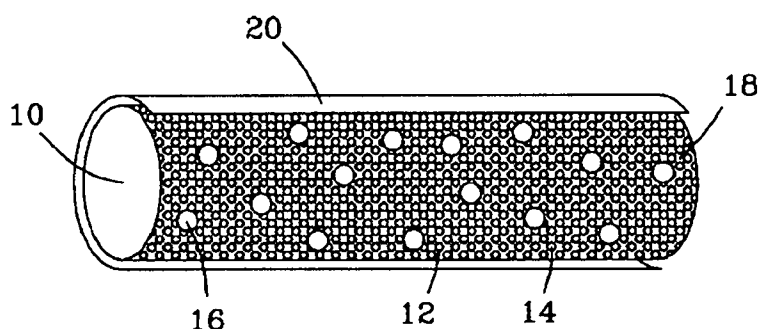
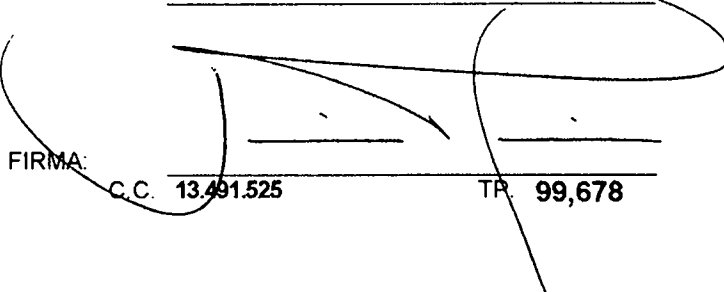


Fig. 1

NOMBRE: JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ

FIRMA: 

C.C. 13.491.525

TP. 99,678

000003

Home > IP Services > PATENTSCOPE® > Patent Search
 This page is being phased out of production, but will remain available during the transition to our new system.
 Please try the new [PATENTSCOPE® International and National Collections search page](#) (English only).



Search result: 1 of 1

(WO/2010/028048) BRACHYTHERAPY SEED WITH FAST DISSOLVING MATRIX FOR OPTIMAL DELIVERY OF RADIONUCLIDES TO CANCER TISSUE

Biblio. Data	Description	Claims	National Phase	Notices	Documents
--------------	-------------	--------	----------------	---------	-----------

Latest bibliographic data on file with the International Bureau

Pub. No.: WO/2010/028048 **International Application No.:** PCT/US2009/055738
Publication Date: 11.03.2010 **International Filing Date:** 02.09.2009

IPC: A61K 9/00 (2006.01), A61K 9/16 (2006.01)

Applicants: BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE [--/US]; Pacific Northwest Division Intellectual Property Legal Services P.O. Box 999 Richland, WA 99352 (US) (All Except US).
 FISHER, Darrell, R. [US/US]; (US) (US Only).
 BAE, You, Han [US/US]; (US) (US Only).
 GAO, Zhonggao [CN/US]; (US) (US Only).

Inventors: FISHER, Darrell, R.; (US).
 BAE, You, Han; (US).
 GAO, Zhonggao; (US).

Agent: BRANTON, Vincent A.; (US).

Priority Data: 12/202,954 02.09.2008 US
 12/552,190 01.09.2009 US

Title: BRACHYTHERAPY SEED WITH FAST DISSOLVING MATRIX FOR OPTIMAL DELIVERY OF RADIONUCLIDES TO CANCER TISSUE

Abstract: A system, method and device for treating tumor cells utilizing a resorbable therapy seed made up of microspheres containing a beta- or alpha-particle- emitting radiation source and a resorbable polymer matrix. These seeds are implanted within the tumor and then rapidly dissolved so as to release the microspheres from the polymer matrix. These microspheres then spread within a preselected target area and provide radiation therapy in a predetermined amount and at a preselected rate according the specific needs and necessities of the users. The configuration of the microspheres, the types of radiation provided and the location and use of these microspheres provides desired localized treatment to target cells while preferentially avoiding or minimizing undesired damage to surrounding tissue. The present invention provides a method for making the seeds, as well as the use of said seeds for the manufacture of a medicament for treating cancer.

Designated States: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
 African Regional Intellectual Property Org. (ARIPO) (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW)
 Eurasian Patent Organization (EAPO) (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
 European Patent Office (EPO) (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR)
 African Intellectual Property Organization (OAPI) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publication Language: English (EN)
Filing Language: English (EN)

SEMILLAS PARA BRAQUITERAPIA CON MATRIZ DE RÁPIDA DISOLUCIÓN
PARA UN ÓPTIMO SUMINISTRO DE RADIONUCLEIDOS A TEJIDO
CANCEROSO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con radiología terapéutica. Más particularmente, la presente invención está dirigida a materiales radioactivos contenidos en polímeros para uso en aplicaciones terapéuticas conocidas como braquiterapia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El tratamiento de tejido canceroso mediante exposición a un material emisor de radiación es ahora una práctica bien establecida y aceptada. En general, los objetivos de tal práctica incluyen dirigir la exposición de la radiación al tejido que rodea ó es adyacente a una fuente de radiación mientras se mantienen los efectos de la radiación del material en la vecindad del tejido sano a un mínimo. Una ventaja principal de esta forma de tratamiento es que se concentra la radiación emitida en el sitio donde se requiere el tratamiento, por ejemplo, dentro ó adyacente a un tumor, mientras que se mantiene la cantidad de radiación transmitida al tejido sano muy por debajo de lo que sería si la radiación fuera emitida hacia el cuerpo desde una fuente externa, usando otras formas de teleterapia.

Las formas de la braquiterapia de la técnica anterior incluyen típicamente varios procesos tales como colocar la(s) capsula(s) fuente típicamente pequeña y metálica, de aproximadamente 4,5 mm de largo y 0,8 mm de diámetro, llamadas semillas que contienen fuentes de radiación tales como yodo-125, cesio-131, ó paladio-103, las cuales se colocan dentro del tejido objeto del tratamiento, es decir, terapia intersticial. En varias modalidades de construcción, la cápsula está diseñada típicamente para permitir la rápida y fácil inserción de la semilla dentro del órgano ó parte del cuerpo que se va a tratar, con un mínimo de trauma a los tejidos objetivo ó vecinos. Estos dispositivos son insertados con frecuencia dentro del cuerpo percutáneamente usando una aguja hueca la cual es precargada con el número deseado de semillas para la terapia. Cuando la aguja está en la localización deseada en el tejido, un estilete es usado para sostener las semillas en su lugar mientras se retira la aguja de la vecindad de estas, dejando las semillas en la localización deseada. El uso de tales fuentes pequeñas de radiación es una forma común de practicar la braquiterapia intersticial.

En muchos de estos métodos se considera típicamente necesario y en algunos casos crucial encerrar el material radioactivo en un material de encapsulado para contener el material radioactivo e impedir que se distribuya sistemáticamente dentro del paciente ó se escape a los alrededores donde podría contaminar al personal médico, las instalaciones médicas ó el ambiente en general. Varis tipos de dispositivos

y material de encapsulado han sido utilizados y son contemplados actualmente. Típicamente estos materiales contiene el material radioactivo mientras permiten que la radiación de fotones (rayos X Barrena) irradien los tejidos cancerosos mientras la fuente radioactiva decae a una actividad despreciable. Típicamente, la semilla metálica permanece implantada permanentemente. Una modalidad adicional de polímero que contiene la fuente radioactiva puede disolverse gradualmente en el cuerpo luego de que la fuente radioactiva a decaído a una actividad despreciable.

Otro inconveniente importante de las semillas encapsuladas en metal es que el metal del encapsulado absorbe una fracción significativa de la radiación beta y de fotones de baja energía emitida por el radioisótopo contenido, por ejemplo entre 14% del los rayos X del yodo-125 y 40% de los rayos X del Paladio-103 son absorbidos en el metal de encapsulado en la semillas comerciales actuales. Como consecuencia, para obtener la rata de dosificación de la radiación deseada al exterior de la semilla, una cantidad adicional de actividad relativamente costosa de radioisótopo debe ser agregada para compensar las pérdidas en el metal de encapsulado. También, debido a que es típicamente necesario sellar (ó soldar) los extremos de las cápsulas, el espesor efectivo del metal no es igual en todas las direcciones lo que resulta en un campo de radiación alrededor de la semilla que no es uniforme, un hecho que complica la planeación del tratamiento y eleva la posibilidad de existencia de áreas dentro del volumen de tratamiento en las cuales la dosis de radiación no es

uniforme ó está por debajo de lo requerido para matar todas la células tumorales presentes.

Por lo tanto, la práctica actual de braquiterapia basada en el uso de fuentes discretas encapsuladas está limitada por: la necesidad de asociar grupos de semillas discretas juntas mediante algún medio de modo que estas puedan ser colocadas dentro del tejido en un arreglo predeterminado y mantenidas en ese arreglo durante la vida terapéutica de las fuentes, la necesidad de planear tratamientos complejos que tengan en cuenta la naturaleza discreta de las semillas y la forma del campo de radiación alrededor de cada semilla con la presunción de que el campo alrededor de cada semilla es uniformemente igual, la necesidad de agregar un exceso de radioactividad para compensar la absorción de radiación en el metal de encapsulado, y la creación de un campo de radiación no uniforme alrededor de la fuente porque la geometría y el espesor efectivo del metal de encapsulado no son iguales en todas las direcciones, y el campo de radiación alrededor de una fuente no es precisamente esférico. LA presente invención como se describe aquí, reduce de manera significativa cada una de estas limitaciones y además permite una realización más completa de los beneficios potenciales de la braquiterapia. La presente invención incluye un dispositivo, método y sistema para implementar la braquiterapia y la creación de dispositivos para uso en tales métodos y sistemas. La presente invención suministra ventajas sustanciales con respecto a los dispositivos que enseña el arte previo.

Ventajas y rasgos novedosos adicionales de la presente invención se establecerán de aquí en adelante y se harán evidentes en la descripción y demostraciones dadas en esta. De acuerdo a lo anterior, la siguiente descripción de la presente invención debe entenderse como ilustrativa de la invención y de ninguna manera como limitativa de la misma.

RESUMEN

La presente invención es un método, sistema y dispositivo para tratar células tumorales, utilizando semillas de terapia reabsorbibles que comprenden microesferas que contienen una fuente de radiación alfa ó beta y una matriz de polímero reabsorbible que contiene las microesferas. Durante el uso, estas semillas son implantadas dentro del tejido objetivo, tal como un tumor carcinoma de próstata, y luego disueltas para liberar las microesferas de tal forma que no queden limitadas por un material que las rodea el cual absorbe energía. Estas microesferas son entonces distribuidas ligeramente dentro de un área objetivo preseleccionada y suministran la terapia de radiación en una cantidad y a la rata de decaimiento del radioisótopo de acuerdo con las necesidades específicas de los usuarios. La configuración de las microesferas, los tipos de radiación suministrada y la localización y uso de estas microesferas suministran el tratamiento localizado deseado a las células cancerosas mientras de manera preferida evitan el daño no deseado al tejido sano vecino. Debido a que la radiación beta se define por un corte de rango de energía distinto, este método

combinado con los materiales y métodos para la producción de estos materiales suministra una terapia alternativa significativamente más efectiva y menos costosa que la de los métodos enseñados por el arte previo.

En una modalidad de la invención, la semilla de terapia reabsorbible contiene una pluralidad de microesferas preferiblemente de un tamaño en general uniforme, y que tienen un diámetro menor a 50 micrones. Aunque se suministran estas descripciones preferidas debe ser claramente entendido que la invención no está limitada a estas sino que varias modalidades alternativas pueden ser pensadas de acuerdo con las necesidades respectivas de cada usuario individual. Cada una de estas microesferas individuales contiene un material que emite partículas beta tal como itrio-90 preferiblemente ligado a una forma química insoluble. Aunque se ha suministrado el itrio-90 como ejemplo de un material, debe entenderse de manera clara que la invención no está limitada a este sino que puede ser configurada y abarcar una variedad de materiales incluyendo pero sin limitarse a fósforo-3, cobre-64, cobre-67, yodo-131, lutecio-177, samario-153, holmio-166, renio-186, y renio-188. Este también incluye los emisores alfa usualmente considerados para terapia por radiación intersticial, incluyendo sin limitarse a actinio-225, bismuto-213, torio-227, radio-223, astatina-211, y terbio-149. Este enlace químico de radioisótopos dentro de una forma insoluble impide la disolución y liberación del material radioactivo en los fluidos corporales lo que llevaría a la translocación en otras partes del cuerpo donde

tal radiación no es deseada. Una forma coloide de ligado aunque no es requerida es preferible.

Este material emisor de beta ó alfa es entonces encapsulado dentro de un polímero de rápida reabsorción que actúa para dar forma física y rigidez a la semilla de braquiterapia, permitir la colocación quirúrgica, y restringir el material radioactivo a la posición y localización deseada. Además de estas microesferas, las semillas reabsorbibles de la presente invención también contienen un material de imagen. Varios ejemplos de materiales de imágenes pueden ser utilizados incluyendo sin limitarse a partículas metálicas, preferiblemente oro. Preferiblemente, estas microesferas y estos materiales de imagen se mezclan dentro de una matriz de polímero reabsorbible que sostiene juntos los materiales pero que responde, después del suministro quirúrgico, a varios estímulos tales como temperatura, pH, energía ultrasónica, características del fluido corporal y otras influencias que incrementan la velocidad de disolución del polímero. Esta combinación puede entonces ser prensada ó extrudida para darle una forma, preferiblemente de varilla y luego ser cortada en semillas individuales de tamaño particular preseleccionado. Aunque en algunas aplicaciones la geometría de la semilla particular es aquella de un cilindro con dimensiones apropiadas para su uso con las herramientas de implante más típicas, debe entenderse de manera clara que la invención no está limitada a esta forma en particular y que una variedad de otros tamaños, formas y dimensiones se contemplan también y pueden ser usados de acuerdo con las

necesidades del usuario. En particular se contempla que semillas en general planas ó ligeramente convexas en cualquiera de una variedad de geometrías pueden ser troqueladas de un material de lámina delgada plana con varias aplicaciones dependiendo de una modalidad particular. Las semillas individuales pueden entonces ser recubiertas con una capa exterior preferiblemente delgada para así suministrar ventajas particulares consistentes con las necesidades del usuario.

Preferiblemente, la semilla de terapia reabsorbible de la presente invención suministra un índice terapéutico mayor a 1,0, y tiene un rango de terapia efectivo que está limitado por el rango de las partículas alfa ó beta en la semilla ó en el tejido objetivo (aproximadamente 1,1 cm para el itrio-90) para limitar las dosis de terapia dentro de este rango y proteger el tejido normal que se encuentre fuera de este rango de los efectos no deseados de la radiación. Con estas semillas, el método de la presente invención puede entonces llevarse a cabo. En una modalidad de la invención, el método comprende las etapas de implantar la semilla de terapia reabsorbible tal como aquellas descritas antes dentro de un tumor preseleccionado ó en una localización preseleccionada. Una vez colocada quirúrgicamente, si se desea, se puede obtener una imagen de la localización de la semilla. Después de que la semilla ha sido colocada, esta se disuelve rápidamente mediante cualquiera de una variedad de maneras dependiendo del material particular del cual está hecha la matriz de polímero. Por lo tanto, la disolución de este

material puede hacerse mediante energía de ultrasonido, reacción con la temperatura interna del cuerpo, reacción con un fluido corporal ó cualquiera de una variedad de otras maneras. Una vez que la encapsulación del polímero semilla ha sido colocada apropiadamente y disuelta, las microesferas radioactivas son liberadas de manera apropiada dentro del cáncer objetivo.

Estas microesferas permanecen por lo general en su lugar y las partículas alfa ó beta de las emisiones radioactivas de las microesferas son suministradas apropiadamente a los tejidos objetivo.

La presente invención suministra una variedad de ventajas adicionales con respecto a la técnica anterior. Estas incluyen sin limitarse a una mejor calidad de radiación para matar células de tumor, un mejor índice terapéutico al reducir la dosis para no afectar tejidos normales cercanos, y por lo tanto la habilidad para tratar tumores con mayor dosis a las que enseña el estado de la técnica, menor costo de materiales y de preparación, materiales de semilla reabsorbible que se disuelven en el cuerpo en vez de dejar piezas de metal dentro de este, la provisión de un recubrimiento exterior delgado que puede ser configurado de varias maneras para lograr modalidades alternativas, la habilidad de la semilla para ser degradada por ultrasonido, y la prevención de la migración no intencional del material emisor de rayos beta por el cuerpo.

El propósito del anterior resumen es permitirle a la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos y al público en general, especialmente a científicos, ingenieros, y practicantes de la técnica que no están familiarizados con patentes ó términos legales ó fraseología, determinar rápidamente a partir de una inspección superficial la naturaleza y esencia de la divulgación técnica de la solicitud. El resumen no tiene el propósito de definir la invención de la solicitud, la cual se mide por las reivindicaciones, ni tampoco tiene el propósito de limitar el alcance de la invención de ninguna manera. Varias ventajas y rasgos novedosos de la presente invención se describen aquí, serán más evidentes para aquellos versados en la técnica a partir de la descripción detallada que sigue. En la descripción precedente y en la que sigue he mostrado y descrito solamente la modalidad preferida de la invención, como ejemplo ilustrativo del mejor modo contemplado para llevar a cabo la invención. Como pueden darse cuenta, la invención tiene la capacidad de modificación en varios aspectos sin salirse del marco de la invención. De acuerdo a lo anterior, los dibujos y descripción de las modalidades descritas deben observarse como ilustrativas en su naturaleza, y no como restrictivas.

La figura 1 es una vista en corte de una primera modalidad del dispositivo de la presente invención.

La figura 2a es una fotografía de una masa tumoral sin esferas marcadoras implantadas.

La figura 2b muestra esferas marcadoras inyectadas directamente en el tumor, con producción de imagen por ultrasonido para demostrar la capacidad del marcador de producir imagen.

La figura 3a muestra una masa tumoral hipotética dentro de una masa de tejido normal hipotética.

La figura 3b muestra la colocación potencial de semillas reabsorbibles dentro de la masa tumoral hipotética.

La figura 3c muestra la redistribución de las microesferas radioactivas después de la rápida disolución de la matriz de polímero.

La figura 3d muestra el campo efectivo de alta radiación alrededor de cada grupo de microesferas radioactivas escaso en la mayoría del tejido normal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La siguiente descripción incluye el modo preferido de una modalidad de la presente invención. Será claro a partir de esta descripción de la invención que esta no está limitada a estas modalidades ilustradas sino que la invención incluye también una variedad de modificaciones y modalidades de esta. Por lo tanto, la presente descripción debe verse como ilustrativa y no limitativa. Aunque la invención es susceptible de varias modificaciones y construcciones

alternativas, debería entenderse, que no existe la intención de limitar la invención a la forma específica divulgada, sino que, por lo contrario, la invención cubre y abarca todas las modificaciones, construcciones alternativas, y equivalentes que caigan dentro del alcance y espíritu de la invención como se define en las reivindicaciones.

Las figuras 1 a 3 muestran varias vistas y modalidades de la presente invención y su implementación. Haciendo referencia ahora a la figura 1, se muestra una modalidad del dispositivo de la presente invención. En esta modalidad de la invención, la presente invención es una semilla de braquiterapia 12 de rápida disolución y bioreabsorbente. En esta modalidad, esta semilla 12 está configurada para parecerse a las semillas de braquiterapia en general cilíndricas tradicionales (en general tienen un diámetro de cerca de 1 mm ó menos y una longitud total de cerca de 5 mm ó menos). Esta semilla contiene una pluralidad de microesferas 12. Cada una de estas microesferas 12 contiene una fuente de radiación beta 14 la cual preferiblemente es insolubilizada en una formulación coloide para impedir la disolución y movimiento no deseados de estas fuentes por fuera de una localización deseada después de la implantación quirúrgica. En esta modalidad preferida, un marcador para imágenes 16 que consiste de marcadores metálicos también se ubica dentro de la matriz de polímero 18 junto con las microesferas 12 de partículas beta. Esta matriz de polímero 18 está configurada para disolverse rápidamente cuando es sometida a un conjunto de condiciones preseleccionado.

Una vez que la semilla 10 ha sido colocada y la matriz de polímero 18 ha sido disuelta, los marcadores 16 del material de imagen y las microesferas 12 que contiene partículas beta migran a una localización designada. Las porciones de la microesfera 12 que contienen las emisiones de la radiación son removidas y la energía de la radiación es liberada dentro del tumor. Esto le permite al material radioactivo desde el interior de la semilla 12 redistribuirse parcialmente dentro del tumor. En una modalidad, la fuente radioactiva es itrio-90 emisor de rayos beta, en una forma insoluble (fosfato) ó coloide, para asegurar que el material radioactivo no se disuelva en los fluidos corporales y se redistribuya ampliamente por todo el cuerpo después de su liberación desde el material 18 de matriz de semilla de rápida disolución ó reabsorbible. Esto permite que la fuente radioactiva 14 permanezca en el tumor para lograr una terapia de radiación localizada.

En la modalidad preferida de la invención, la semilla 10 es administrada como un cilindro sólido mediante mecanismos y mallas quirúrgicos convencionales (intraoperativos) de colocación de la semilla. La semilla 10 también contiene marcadores 16 para producir imágenes y permitirle al cirujano que coloca la semilla visualizar la localización de la semilla dentro del tumor usando ultrasonido, imágenes por resonancia magnética, imágenes CT, ó fluoroscopia. La matriz 18 de alta disolución permite usar emisores de beta con mayor flexibilidad y eficiencia en el suministro de energía que si el radionucleido estuviera contenido dentro de una semilla de

polímero de baja disolución ó metálica exterior (no reabsorbible). El uso de radionucleidos emisores de alfa ó beta con un rango y una distancia de corte bien definidos permite suministrar una mayor dosis de radiación absorbida en los tumores, relativo a la braquiterapia de semilla convencional que usa emisores de elección de barrena, sin exceder la tolerancia del tejido normal de los tejidos normales y órganos vecinos para lograr una eficacia de irradiación del tumor mejorada.

La modalidad de la invención descrita aquí permite suministrar un material de fuente radioactiva encapsulado a un tumor sin pérdida por contaminación previa al suministro, protege los trabajadores del hospital y a los pacientes de contaminación liberada, ó esparcida en el ambiente como la contaminación radioactiva, se disuelve rápidamente dentro del tumor después de su colocación quirúrgica, y es formable de manera fácil en un tamaño deseado, (en la modalidad preferida generalmente es un cilindro con un diámetro entre 0,5 a 0,8 mm y con una longitud entre alrededor de 4,5 a 5 mm). Dos clases diferentes de tecnología serán empleadas para extrudir ó prensar la semilla, sin embargo debe entenderse que la invención no está limitada a estos sino que puede llevarse a cabo de otras maneras de acuerdo con las necesidades de un usuario.

En un método para preparar las semillas, se utiliza un proceso de preparación de gránulos húmedos. En esta modalidad, todos los materiales de semilla, incluyendo la

fuente radioactiva 14, los marcadores de oro 16, y los excipientes de rápida disolución 18 mezclados con solventes apropiados se combinan para formar una mezcla. Esta mezcla es entonces extrudida contra un tamiz de tamaño deseado y se seca en un horno. Estas secciones extrudidas pueden ser cortadas en semillas de un tamaño deseado y si se desea recubiertas con un material de recubrimiento 20. El segundo método para preparar los gránulos de braquiterapia involucra la compresión directa de las semillas a partir de una mezcla seca de fuente de radiación 14, materiales de imagen 16, y matriz de polímero 18, usando una prensa para tabletas mecánica de alta presión. Este método de compresión directa es generalmente preferido, sin embargo si el material mezclado es polvo que dificulta preparar los gránulos por el método de compresión directa, el método en húmedo previamente descrito será la alternativa preferida.

En esta modalidad de la presente invención la matriz 18 que contiene la fuente radioactiva 14 y el material marcador 16 se disuelve rápidamente (minutos a horas) para liberar a la fuente radioactiva 14 en el tejido tumoral después de haber sido colocada. Esto es dramáticamente más corto que el tiempo de las semillas del estado de la técnica las cuales requieren típicamente semanas a meses para disolverse. La disolución de la matriz de polímero 18 puede estar configurada de varias maneras de acuerdo con las necesidades de los usuarios. Varios tipos de estímulos pueden ser utilizados para llevar a cabo esta disolución incluyendo sin limitarse a calor, ultrasonido, fluido corporal, y otros estímulos. Tipos

similares de estímulos pueden ser usados para afectar el recubrimiento 20 de la semilla.

En una modalidad de la invención, la matriz de polímero 18 es una que se desintegra rápidamente en agua ó fluidos corporales. En otra modalidad de la invención, la matriz de polímero 18 es un sistema de disolución rápida inducido por temperatura ó estimulado térmicamente. Varios materiales de polímero pueden ser incluidos en estas matrices dependiendo de las necesidades particulares de los individuos involucrados. Aunque se pueden usar varios materiales, se visualizan polímeros típicos tales como PLA (ácido poliláctico) y PLGA (ácido copoliláctico(ácido glicólico)). Los polímeros biodegradables típicos PLA y PLGA tienen pesos moleculares que varían entre 5000 a 100000. También están disponibles como mezclas de PLA y PLGA, por ejemplo 75%/25% ó 50%/50%. Estos pueden constituir entre 0,5 a 5 por ciento de la semilla. Cuando son prensados con sorbitol, la mayor parte inerte de la semilla, los polímeros se ligan al sorbitol para formar una pieza dura, y también se suministra un recubrimiento protector alrededor del sorbitol. El sorbitol es un aditivo farmacéutico inerte estándar para píldoras. En tales modalidades un radionucleido emisor de partículas beta, tal como itrio-90, renio-186, renio-188, ó lutecio-177 es usado como coloide ó microesfera 12 insoluble. Adicionalmente, emisores de alfa tales como actinio-225, bismuto-213, bismuto-212, torio-227, radio-223, astatina-211, ó terbio-149 pueden también ser usados como el agente activo. Estas semillas 10 pueden también contener marcadores tales como

oro-198 u oro-197, ó con marcadores de oro estables, lo mismo que agentes antiinflamatorios tales como ibuprofeno, florabioprofeno, aspirina, acetaminofen, endoceno, toridol, voltren, telecten, y cetoprofeno. Los polímeros, el sorbitol, los agentes activos, los marcadores y los agentesxantiinflamatorios son preparados bajo buenas prácticas de manufactura (controlados en cuanto a esterilidad y apirogenicidad). Estas formulaciones servirán como braquiterapia y materiales fuente para monitorear la posición mediante generación de imágenes, por ejemplo por ultrasonido ó un sistema de generación de imágenes de cámara con rayos gama comunes a la clínica de medicina nuclear. En algunas otras modalidades y aplicaciones la disolución de las matrices de polímero puede mejorarse mediante el uso de ultrasonido con frecuencia entre 1 a 3 MHz aplicado en el sitio del tumor después de localizar las semillas 10 para mejorar el rompimiento y disolución de la matriz de la semilla.

En experimentos con las modalidades de la presente invención, las microesferas de la invención fueron incluidas en tabletas que contenían sorbitol y un polímero biodegradable ó no biodegradable. Aunque se pueden utilizar varios materiales, se visualizaron ejemplos de varios polímeros tales como PLA (ácido poliláctico) y PLGA (ácido copoliláctico(ácido glicólico)). La concentración exacta y el tamaño del polímero fueron alterados para afectar la velocidad de disolución del material. En los experimentos se encontró que las tabletas que contenían el ingrediente inerte sorbitol recubierto con

un 2 por ciento (30000 PM) de polímeros biodegradables tales como PLA (ácido poliláctico) ó combinaciones de ácido poliláctico y PLGA (ácido copoliláctico(ácido glicólico) se disolvieron más rápidamente en agua, mientras que otra formulación que tenía 0,5% del mismo polímero se absorbió más rápidamente en estudios de tejidos. Las tabletas que usaron concentraciones varias de materiales menos biodegradables tales como copolímeros de metacrilato de amonio vendido bajo la marca EUDRAGIT RL y EUDRAGIT RZ se disolvieron más lentamente. Dependiendo de las características deseadas para ser impartidas a la tableta en particular, el tipo, la concentración, la formulación y la configuración de los ingredientes particulares pueden ser modificados de manera variada y apropiadamente de acuerdo con las necesidades del usuario.

En una formulación preferida, una matriz de polímero 18 disoluble en agua ó fluidos corporales incluye crospovidona (N-vinil-2-pirrolidona) que se consigue en el mercado bajo la marca Polyplasdone® XL-10, de International Specialty Products, Wayne, New Jersey, Estados Unidos. Además de este material, una variedad de otros tipos de materiales pueden ser usados para obtener mas ó menos los mismos resultados. Ejemplos de tales otros materiales incluyen sin limitarse a polivinilpirrolidona, almidón, ácido algínico, formaldehído, carboxymethyl celulosa de calcio, glicolato de sodio almidón, y carboxymethyl celulosa de sodio.

Además de estos materiales, los derivados de celulosa pueden también servir como excipiente. Estos incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, (tal como aquellos vendidos bajo los nombres comerciales "TC-5E", "Metalote 90", "Metalote 65SH", de Shin-etsu Chemical Co., Ltd. Tokio, Japón), hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, nombre comercial "Nisso HPC" producido por Nipón Soda Co., Ltd. Tokio, Japón), metilcelulosa (Por ejemplo, el nombre comercial "Metalote SM", producido por Shin-etsu Chemical Co., Ltd. Tokio, Japón), y hidroxietilcelulosa (nombre comercial "NATROSOL" producido por Hercules Japan, Ltd., Tokio, Japón). El más preferido es la hidroxipropilmetilcelulosa.

Se pueden requerir varios agentes diluyentes solubles para el proceso de preparación en húmedo de la invención. Estos incluyen sin limitarse a un diluyente soluble con propiedades aglomerantes que consiste de un poliol que tiene menos de 13 átomos de carbono y se encuentra en la forma de producto directamente compresible con un diámetro promedio de partícula entre 100 a 500 micrómetros, ó en la forma de un polvo seco con un diámetro promedio de partícula menor a 100 micrómetros. Preferiblemente, este poliol es seleccionado del grupo que comprende manitol xilitol, sorbitol y maltitol. Además de estos materiales, se puede adicionar un lubricante de los usados para formulaciones de rápida liberación. Ejemplos de tales lubricantes incluyen lubricantes convencionales, tales como estearato de magnesio, docecil sulfato de sodio. En general, se prefiere que el lubricante sea soluble en agua. Por lo tanto, el lubricante preferido es

dodecil sulfato de sodio en una cantidad que varía entre cerca de 1 a 3 por ciento.

En una segunda modalidad de la presente invención la matriz con base en polímero es una formulación de rápida desintegración sensible a la temperatura. Las formulaciones de rápida desintegración sensibles a la temperatura, están hechas preferiblemente de materiales que en general en estado sólido a temperatura ambiente y suministran suficiente rigidez para permitir la inyección de una semilla hecha de tales materiales dentro del tejido tumoral. Este material preferiblemente se disuelve entonces en el sitio del tumor a una temperatura entre 37 a 42°C. Se puede usar un tratamiento con ultrasonido para incrementar la temperatura local del material. Las matrices de formulación pueden ser bases oleofílicas ó bases solubles en agua, y pueden usarse en combinación. Ejemplos de bases oleofílicas incluyen mantequilla de cacao, grasa de lanolina y grasas duras. Ejemplos de grasa duras incluyen: el nombre comercial Witepsol (fabricado por Huls Inc.), el nombre comercial Suppocire (fabricado por Gattefosse Inc.), el nombre comercial Isocacao (fabricado por Kao Corp.) y el nombre comercial Pharmasol (fabricado por NOF Corp.), etc.

En la mayoría de las modalidades de la presente invención la fuente de radiación beta ó alfa tiene por lo general una vida promedio corta (menos de 60 días, y preferiblemente menos de 9 días). Más específicamente, en ciertos casos el radioisótopo es seleccionado itrio-90, fósforo-32, cobre-64,

cobre-67, yodo-131, lutecio-177, samario-153, holmio-166, renio-186, y renio-188, y combinaciones de estos. Las partículas beta longitudes de trayecto cortas en el tejido, lo que indica mínima irradiación en el tejido normal vecino. Además, estas fuentes de radiación emisor de beta están confinadas por lo general a un tejido objetivo específico. Los rangos de las partículas alfa son aún más cortos (típicamente 40 a 80 micrómetros en el tejido).

El propósito de confinar la radioactividad es minimizar o impedir la migración del radioisótopo a áreas de tejidos sanos. El radioisótopo puede ser confinado, por ejemplo, mediante agentes quelantes o complejantes, capsulas y combinaciones de estos. Ejemplos de combinaciones de isótopo y quelantes útiles son, por ejemplo, itrio-90 con ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'', N'''-tetracético (DOTA), derivados de DOTA. Además de estos materiales, sales insolubles tales como fosfato de itrio-90 se pueden usar. Se prefiere que las partículas de la sal insoluble sean sintetizadas hidrotérmicamente en solución como la fase dispersa de un coloide. Como se usa aquí, un coloide es un sistema químico compuesto de un medio continuo (fase continua) por el cual se distribuyen partículas pequeñas, por ejemplo de cerca de 0,0001 micrómetros a cerca de 3 micrómetros en tamaño (la fase dispersa). La síntesis hidrotermal se refiere a la síntesis de productos mediante la reacción de reactivos en solución a temperaturas ó presiones por encima de la temperatura y presión ambientes, tal como llevar a cabo la reacción en un recipiente cerrado (en

general conocido como bomba hidrotermal) que también puede ser calentada. La bomba hidrotermal puede incluir un revestimiento en el cual los reactivos se hacen reaccionar de modo que la bomba pueda ser reutilizada más fácilmente.

La síntesis hidrotermal de partículas de sal insoluble que contienen el agente radioactivo permite controlar la forma ó el tamaño de la partícula. Aunque un tamaño ó forma uniforme no es requerido, estas características pueden ayudar a determinar la cantidad de agente radioactivo que se va a administrar para lograr una dosis particular de radiación para el tejido in vivo. Es decir, entre más uniforme sean las partículas en cuanto a tamaño ó forma más consistente son las dosis de radiación para una cantidad particular de partículas debido a que partículas similares en cuanto a forma ó tamaño suministran cantidades similares de radiación.

Ciertas modalidades de síntesis hidrotermal de agentes terapéuticos radioactivos de sal insoluble, tales como partículas YPO.sub.4, incluyen un agente complejante, tal como un compuesto que comprende ácido etilendiaminotetracético (EDTA), para ligar cationes de metal, tal como Y.sup.3+, en solución, permitiendo a los cationes exceder la concentración de saturación sin que ocurra una precipitación significativa de la sal. Durante la síntesis hidrotermal el EDTA libera los cationes que reaccionan con los aniones, tales como YPO.sub.3-, para formar partículas. En ciertas modalidades las partículas formadas son coloidales,

esto es, las partículas forman una fase dispersa de un coloide en la fase continua de la solución.

En ciertas modalidades, los coloides que incluyen partículas YPO.sub.4 como fase dispersa son sintetizados usando EDTA, una fuente (Y) de itrio, y una fuente de fosfato (PO.sub.4), todos reaccionan en una bomba hidrotermal. Preferiblemente las semillas en la modalidad preferida incluyen también un material para formación de imágenes tal como un material de marcación metálico. En una modalidad preferida se usaron partículas de oro como marcador ó agente de contraste para ultrasonido. La presencia de estos materiales de marcación permite verificar la colocación de las semillas en el tejido y monitorear mediante el uso imágenes por ultrasonido, imágenes por resonancia magnética, fluoroscopia de rayos X, u otras modalidades de imágenes médicas estándar. Ejemplos de tales imágenes se muestran en las figuras 2a-b. La figura 2a muestra una imagen por ultrasonido de un tumor antes de la colocación del marcador, y la figura 2b muestra una imagen por ultrasonido de un tumor después que los marcadores esféricos fueron colocados dentro de un tumor de ratón. Así este material cuando se combina con la matriz de semilla, puede transformar las semillas de braquiterapia en suficientemente visualizables por ultrasonido para su aplicación práctica como una ayuda para la colocación quirúrgica en el tejido objetivo. Las imágenes también le permiten al cirujano verificar que la semilla ha sido colocada de manera correcta dentro del tejido objetivo.

Aunque se ha descrito aquí la producción de imágenes por ultrasonido, debe entenderse que la etapa de obtener imágenes no está limitada a este sistema sino que esto puede configurarse de acuerdo con las necesidades del usuario. Si es necesario, el ultra sonido también puede usarse para mejorar la disolución de la matriz. Esto puede hacerse utilizando un dispositivo calentador del tejido tal como un Omnisound 3000, máquina de ultrasonido comercializada que emite señales de 1 MHz y 3 MHz, que modifica la densidad de potencia, el ciclo de trabajo, y el tiempo de irradiación de la onda para optimizar la disolución de la semilla de braquiterapia.

En un ejemplo de la presente invención, las semillas 12 descritas antes son implantadas en una porción seleccionada del tejido tumoral. El tumor es preferiblemente visualizado por imagen para verificar la colocación de las semillas en el sitio deseado. Después de haber producido las imágenes, las semillas se disuelven y las micropartículas que contienen la fuente emisora de beta ó alfa son liberadas para que suministren la radiación terapéutica al tumor para destruir el tejido tumoral no deseado. Este método suministra varias ventajas. Primero, este método suministra al usuario la posibilidad de usar materiales no costosos como matriz de semilla, radioisótopo y marcadores. Segundo, esta semilla más barata tiene la habilidad de suministrar dosis de radiación mucho más localizada a tumores sólidos insensibles a la radiación (lo que puede incluir cánceres del hígado, páncreas, cerebro, riñón, cabeza y cuello, próstata, colon, y otros, ó

tumores sólidos que no son resecables y que deben ser tratados efectivamente sin remoción quirúrgica, tal como aquellos que rodean vasos sanguíneos principales, las cuerdas vocales ó los nervios en la columna vertebral. La presente invención suministra la capacidad de usar radioisótopos distintos al más común de los emisores de electrones Barrena tradicionalmente usados en braquiterapia con semillas, tales como yodo-125, paladio-103, y cesio-131, todos estos relativamente costosos de producir. LA presente invención también provee la capacidad de suministrar dosis de radiación más localmente intensas a los tejidos tumorales que lo que se logra usando los emisores de electrones Barrena mencionados antes.

Aunque se han mostrado y descrito varias modalidades preferidas de la presente invención, debe entenderse de manera clara que esta invención no está limitada a estas sino que puede lograrse en la práctica con otros cambios sin salirse del alcance de las siguientes reivindicaciones. De la anterior descripción, es evidente que varios cambios pueden hacerse sin salirse del espíritu y alcance de la invención según se define por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una semilla reabsorbible para terapia caracterizada porque comprende: por lo menos dos microesferas que contienen cada una fuente de partículas activas emisoras de radiación; y una matriz de polímero reabsorbible que contiene dichas microesferas.

2. La semilla reabsorbible para terapia de la reivindicación 1 caracterizada porque dicha fuente de partículas activas emisoras de radiación es una fuente emisora de rayos beta.

3. La semilla reabsorbible para terapia de la reivindicación 1 caracterizada porque dicha fuente de partículas activas emisoras de radiación es una fuente emisora de rayos alfa

4. La semilla reabsorbible para terapia de las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizada porque comprende un recubrimiento protector delgado sobre dicha matriz de polímero reabsorbible.

5. La semilla reabsorbible para terapia de las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizada porque comprende además un material para producción de imágenes.

6. La semilla reabsorbible para terapia de las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizada porque comprende un agente antiinflamatorio.

7. La semilla reabsorbible para terapia de la reivindicación 5 caracterizada porque dicho material para producción de imágenes incluye microesferas que tienen un diámetro menor a 50 micrones.

8. La semilla reabsorbible para terapia de la reivindicación 1 caracterizada porque dicha fuente de partículas activas emisoras de radiación está ligada como un material insoluble dentro de dicha microesfera.

9. La semilla reabsorbible para terapia de la reivindicación 2 caracterizada porque dicha fuente emisora de beta es seleccionada del grupo que consiste de itrio-90, fósforo-32, cobre-64, cobre-67, yodo-131, lutecio-177, samario-153, holmio-166, renio-186, y renio-188, y combinaciones de estos.

10. La semilla reabsorbible para terapia de la reivindicación 3 caracterizada porque dichos emisores de alfa son seleccionados del grupo que consiste de actinio-225, bismuto-213, bismuto-212, torio-227, radio-223, astatina-211 y terbio-149.

11. La semilla reabsorbible para terapia de la reivindicación 1 caracterizada porque dicha semilla de terapia suministra un índice terapéutico mayor a 1,0.

12. La semilla reabsorbible para terapia de la reivindicación 1 caracterizada porque comprende adicionalmente un material para producción de imágenes que comprende microesferas

metálicas y un recubrimiento sobre dicha semilla en donde dicha fuente emisora está ligada como un material insoluble para impedir el movimiento de dicha fuente radioactiva más allá de una localización objetivo preseleccionada.

13. La semilla reabsorbible para terapia de la reivindicación 1 caracterizada porque dicha matriz de polímero reabsorbible es capaz de disolución mediante energía ultrasónica.

14. La semilla reabsorbible para terapia de la reivindicación 5 caracterizada porque dicha matriz de polímero reabsorbible es capaz de disolución mediante fluidos corporales.

15. La semilla reabsorbible para terapia de la reivindicación 1 caracterizada porque dicha matriz de polímero reabsorbible es capaz de disolución mediante la temperatura natural del cuerpo con relación a la temperatura ambiente.

16. Un método para fabricar semillas reabsorbibles para terapia caracterizado por la etapa de: mezclar cantidades preseleccionadas de una fuente de emisión de radiación en un material de polímero reabsorbible que forma una matriz.

17. El método de la reivindicación 16, caracterizado porque dicha etapa de mezclar comprende adicionalmente mezclar un material para la formación de imágenes con dicha fuente de emisión de radiación dentro de dicho material de polímero reabsorbible que forma una matriz.

18. El método de la reivindicación 17, caracterizado porque comprende además la etapa de extrudir una mezcla de dicha fuente de emisión de beta y dicho material de polímero reabsorbible que forma una matriz en forma de varillas.

19. El método de la reivindicación 18, caracterizado porque comprende además una etapa de cortar dicha mezcla extrudida en piezas de semillas que tienen un tamaño preseleccionado.

20. El método de la reivindicación 19, caracterizado porque comprende además la etapa de recubrir dichas piezas de semillas que tienen un tamaño preseleccionado.

21. Un método para formar una semilla reabsorbible para braquiterapia que comprende las etapas de recubrir polvos de sorbitol inerte con ácido poliláctico ó ácido copoliláctico y ácido glicólico, mezclados con un agente radioactivo y un agente para la formación de imágenes, y comprimir dicho polvo recubierto en una forma de semilla.

22. Un método para tratar un tumor caracterizado por la etapa de: implantar en un tumor una semilla reabsorbible para terapia que tiene partículas microesféricas que tienen una fuente emisora de rayos beta dentro de una matriz de polímero reabsorbible.

23. El método de la reivindicación 20, caracterizado porque comprende la etapa de disolver dicha matriz de polímero usando energía de ultrasonido.

24. El método de la reivindicación 20, caracterizado porque comprende además la etapa de disolver dicha matriz de polímero usando los fluidos corporales.

25. El método de la reivindicación 20, caracterizado porque comprende además la etapa de disolver dicha matriz de polímero usando la temperatura del cuerpo.

26. El método de la reivindicación 20, caracterizado porque dicha semilla reabsorbible para terapia comprende además un medio para la formación de imágenes y en donde dicho método comprende además la etapa de obtener una imagen de dicho tumor para verificar la colocación de dichas semillas antes de disolver dicha matriz de polímero usando energía ultrasónica y los fluidos del cuerpo.

27. Una semilla reabsorbible para terapia caracterizada porque comprende: por lo menos dos microesferas, cada una de ellas contiene una fuente de radiación que emite partículas beta; y una matriz de polímero reabsorbible que contiene dichas microesferas, dicha matriz de polímero reabsorbible contiene por lo menos un material de polímero biodegradable.

28. Una semilla reabsorbible para terapia caracterizada porque comprende: por lo menos dos microesferas, cada una de ellas contiene una fuente de radiación que emite partículas alfa; y una matriz de polímero reabsorbible que contiene

dichas microesferas, dicha matriz de polímero reabsorbible
contiene por lo menos un material de polímero biodegradable.

RESUMEN

Un método, sistema y dispositivo para tratar células tumorales que utiliza una semilla de terapia reabsorbible hecha con microesferas que contienen una fuente de radiación que emite partículas alfa ó beta y una matriz de polímero reabsorbible. Estas semillas son implantadas dentro del tumor y luego disueltas rápidamente para liberar las microesferas de la matriz de polímero. Estas microesferas son entonces distribuidas dentro de un área objetivo preseleccionada y suministran la terapia de radiación en una cantidad predeterminada y a una velocidad preseleccionada de acuerdo con las necesidades específicas de los usuarios. La configuración de las microesferas, los tipos de radiación suministrada y la localización y uso de estas microesferas suministran el tratamiento localizado deseado a las células objetivo mientras de manera preferida evitan el daño no deseado al tejido sano vecino. La presente invención suministra un método para fabricar las semillas, igual que para el uso de dichas semillas para fabricar un medicamento para el tratamiento del cáncer.

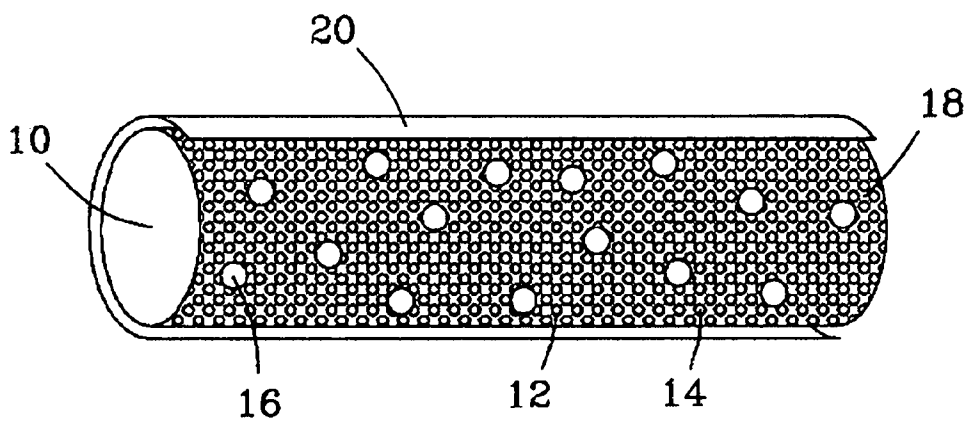


Fig. 1

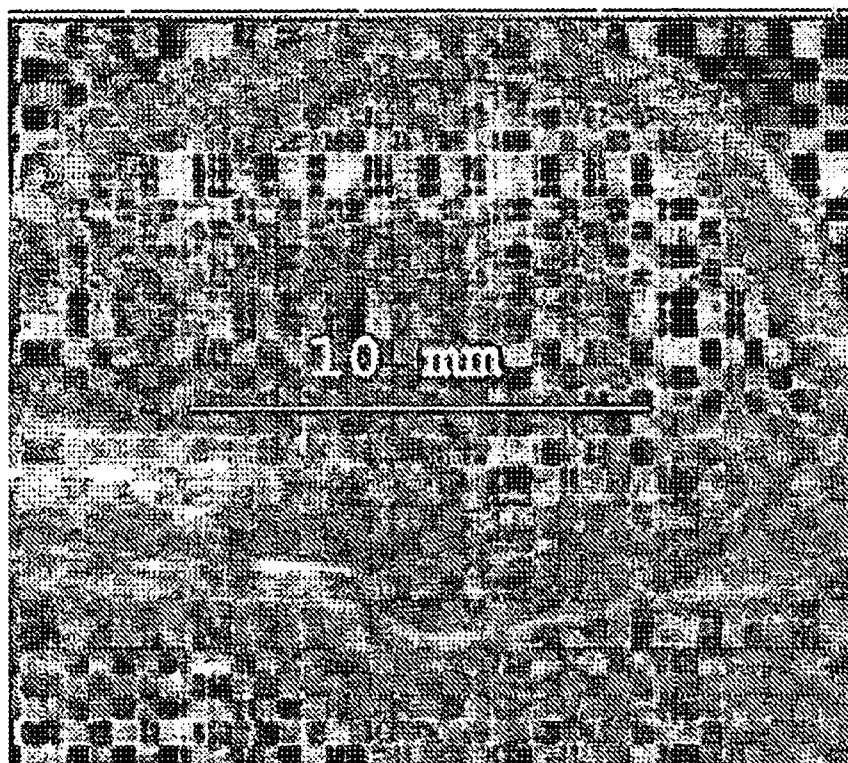


Fig. 2a

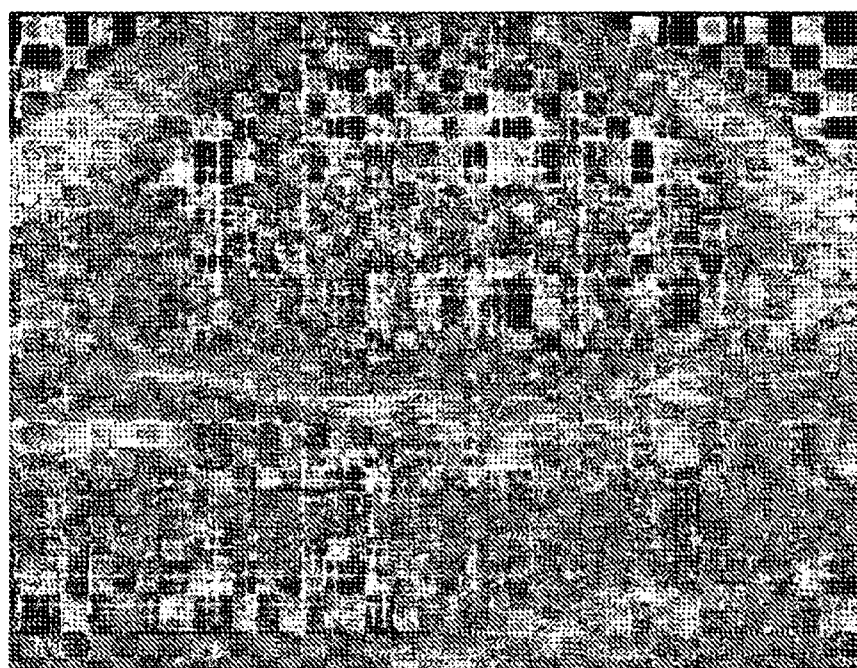


Fig. 2b

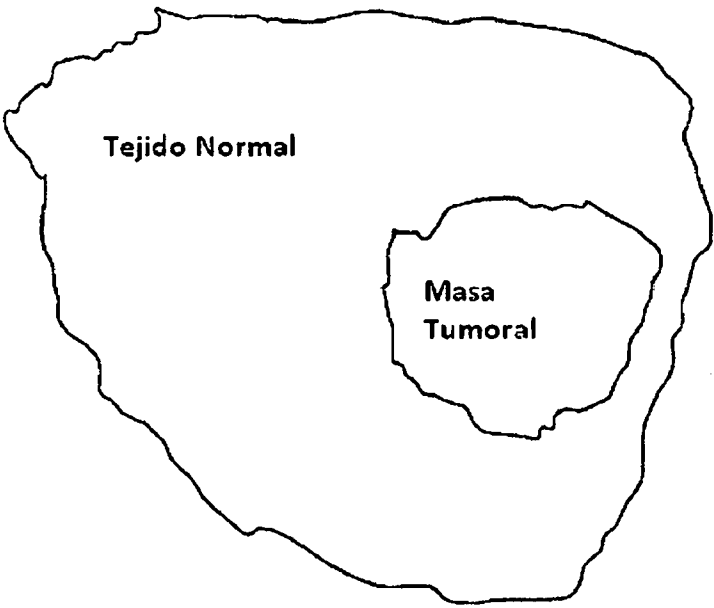


Fig. 3a

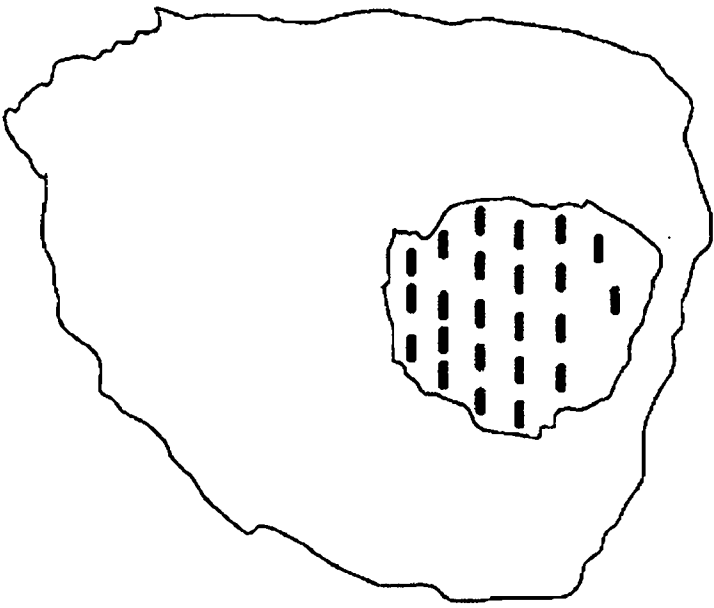


Fig. 3b

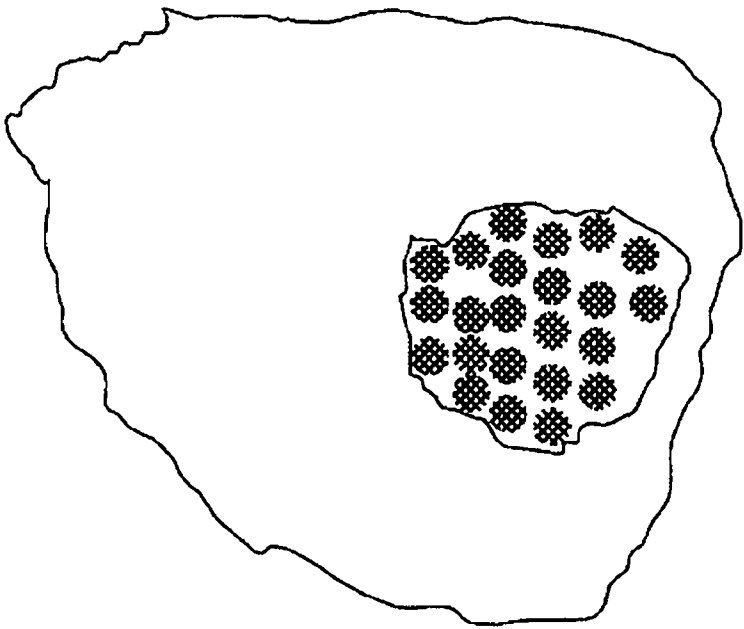


Fig. 3c

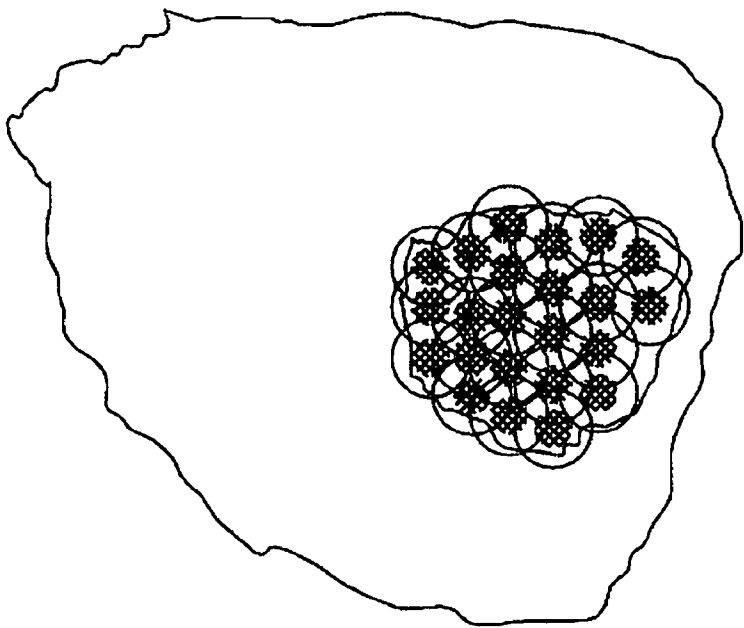
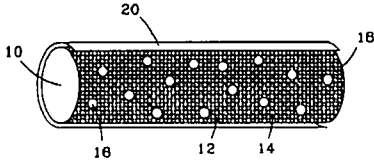


Fig. 3d

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐		
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (51) Clasificación Internacional : (71) Solicitante (s): Battelle Memorial Institute y University of Utah Research Foundation (72) Inventor (es): Ver Anexo Inventores (74) Apoderado: JESUS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ (30) Prioridad: Si (31) 12/202,954 32) 02.09.2008 (33) US 12/552,190 01.09.2009 US (85) Fecha límite inicio fase nacional: 2 de abril de 2011 (86) Datos relativos a la presentación de la PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02.09.2009 No. de solicitud: PCT/US2009/055738 (87) Publicación internacional: Fecha: 11.03.2010 No. Publicación: WO/2010/028048		 Fig. 1
(54) Título: SEMILLAS PARA BRAQUITERAPIA CON MATRIZ DE RÁPIDA DISOLUCIÓN PARA UN ÓPTIMO SUMINISTRO DE RADIONUCLEIDOS A TEJIDO CANCEROSO (57) Resumen: Un método, sistema y dispositivo para tratar células tumorales que utiliza una semilla de terapia reabsorbible hecha con microesferas que contienen una fuente de radiación que emite partículas alfa ó beta y una matriz de polímero reabsorbible. Estas semillas son implantadas dentro del tumor y luego disueltas rápidamente para liberar las microesferas de la matriz de polímero. Estas microesferas son entonces distribuidas dentro de un área objetivo preseleccionada y suministran la terapia de radiación en una cantidad predeterminada y a una velocidad preseleccionada de acuerdo con las necesidades específicas de los usuarios. La configuración de las microesferas, los tipos de radiación suministrada y la localización y uso de estas microesferas suministran el tratamiento localizado deseado a las células objetivo mientras de manera preferida evitan el daño no deseado al tejido sano vecino. La presente invención suministra un método para fabricar las semillas, igual que para el uso de dichas semillas para fabricar un medicamento para el tratamiento del cáncer.		

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT
(21) No. De solicitud:	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante (s): Batelle Memorial Institute y University of Utah Research Foundation
(30) Prioridad: Si	(72) Interventor (es): Fisher, Darrell R. Bae, You Han Gao, Zhonggao
(31) No. Prioridad: 12/202,954 12/552,190	
(32) Fecha: 02.09.2008 01.09.2009	
(33) Pais: Estados Unidos	(74) Apoderado (s): Jesús M. Méndez Bermúdez
(54) Título Semillas para braquiterapia con matriz de rápida disolución para un óptimo suministro de radionucleidos a tejido canceroso	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 2 de abril de 2011	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 02.09.09 No. de solicitud PCT: PCT/US2009/055738	(87) Publicación internacional Fecha: 11.03.2010 Fecha (dd/mm/aa) No. Publicación: WO/2010/028048

Resumen

Un método, sistema y dispositivo para tratar células tumorales que utiliza una semilla de terapia reabsorbible hecha con microesferas que contienen una fuente de radiación que emite partículas alfa ó beta y una matriz de polímero reabsorbible. Estas semillas son implantadas dentro del tumor y luego disueltas rápidamente para liberar las microesferas de la matriz de polímero. Estas microesferas son entonces distribuidas dentro de un área objetivo preseleccionada y suministran la terapia de radiación en una cantidad predeterminada y a una velocidad preseleccionada de acuerdo con las necesidades específicas de los usuarios. La configuración de las microesferas, los tipos de radiación suministrada y la localización y uso de estas microesferas suministran el tratamiento localizado deseado a las células objetivo mientras de manera preferida evitan el daño no deseado al tejido sano vecino. La presente invención suministra un método para fabricar las semillas, igual que para el uso de dichas semillas para fabricar un medicamento para el tratamiento del cáncer.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
PATENTE PCT	☒	MODELO DE UTILIDAD ☐	DISEÑO INDUSTRIAL ☐
SOLICITANTE/S, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES			Battelle Memorial Institute y University of Utah Research Foundation
DOMICILIO	Washington - Estados Unidos		
	Utha - Estados Unidos		
APODERADO	Jesús M. Méndez Bermúdez		
TITULO	Semillas para braquiterapia con matriz de rápida disolución para un óptimo suministro de radionucleidos a tejido canceroso		
	CLASIFICACION		
EXPEDIENTE No.	FECHA DE SOLICITUD	ROLLO MICROFILM	
CERTIFICADO No.	FECHA DE CONCESION	VIGENCIA DESDE	HASTA
PRORROGA			
TRASPASO A			
INVENTOR (ES)	Ver Anexo Inventores		
OTROS			

ANEXO - SOLICITANTES		000043
2 SOLICITANTES (71)	Nombres: Battelle Memorial Institute y University of Utah Research Foundation Direcciones: P.O. Box 999 Richland, Washington. 615 Arapeen Drive, Ste. 310 Salt Lake City, Utah. Domicilios: Washington / Utah - Estados Unidos Lugar de Constitución: Teléfono: 6235828 Fax:6170614 Teléfono:	IDENTIFICACIÓN C.C. NIT C.E. OTRO Número
ANEXO - INVENTORES		
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Fisher, Darrell R. Dirección: Nacionalidad o Domicilio US Nombre: Bae, You, Han Dirección: Nacionalidad o Domicilio US Nombre: Gao, Zhonggao Dirección: Nacionalidad o Domicilio US Nombre: Dirección: Nacionalidad o Domicilio Nombre: Dirección: Nacionalidad o Domicilio	

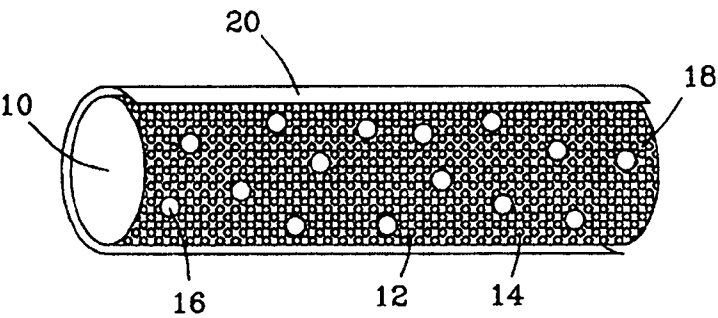


Fig. 1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0029451

Bogotá D.C., Marzo 31 de 2011 - 14:58:02

RECIBIDO DE : WOLF MENDEZ ABOGADOS ASOCIADOS LTDA

NI 830.029.907

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999045	31/03/2011	1.744.000.00

*** Conceptos Pagados ***

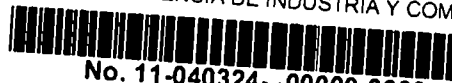
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040324- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 13:15:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 31 de 2011 - 14:58:02

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0029452

Bogotá D.C., Marzo 31 de 2011 - 14:58:02

RECIBIDO DE : WOLF MENDEZ ABOGADOS ASOCIADOS LTDA

NI 830.029.907

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999045	31/03/2011	1.744.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
18 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	486.000.00
				\$486.000.00

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040324- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 13:15:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 31 de 2011 - 14:58:02



No. 11-040324- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 13:15:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 46

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☐
☒

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐