

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2000.03.31</b>	(73) Titular(es): <b>RADIOMED CORPORATION</b> <b>1 INDUSTRIAL WAY TYNGSBOROUGH, MA</b> <b>01879</b> <b>US</b>
(30) Prioridade(s): <b>1999.05.21 US 316769</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2002.03.06</b>	(72) Inventor(es): <b>PIRAN SIOSHANSI</b> <b>US</b> <b>RAYMOND J. BRICAULT</b> <b>US</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2013.11.06</b> <b>030/2014</b>	(74) Mandatário: <b>NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO</b> <b>RUA CASTILHO, N° 50 - 9° 1269-163 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **DISPOSITIVO ENROLADO DE BRAQUITERAPIA**

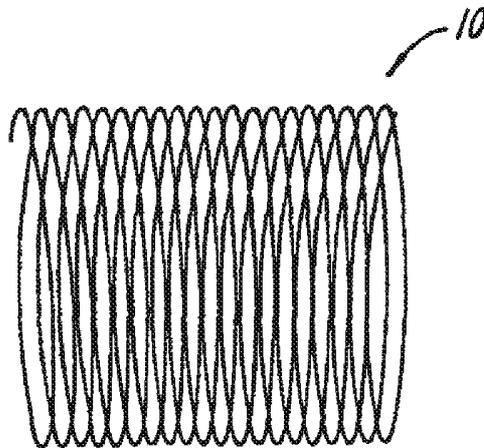
(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO É UM DISPOSITIVO DE BRAQUITERAPIA (10) NA FORMA DE UM FIO RADIOATIVO ENROLADO (10). O FIO (10) UTILIZADO PARA FORMAR A BOBINA (10) TEM TÍPICAMENTE ENTRE 10 MICRÓMETROS E 200 MICRÓMETROS DE DIÂMETRO. A BOBINA (10) FORMADA A PARTIR DO FIO (10) TEM UM DIÂMETRO EXTERNO DE CERCA DE ENTRE CERCA DE 25 MICRÓMETROS E CERCA DE 100 MICRÓMETROS. A BOBINA (10) PODE SER PRIMEIRO FORMADA A PARTIR DE UM FIO (10) E DEPOIS TORNADA RADIOATIVA. ALTERNATIVAMENTE, O FIO (10) PODE SER PRIMEIRO TORNADO RADIOATIVO (10) E DEPOIS CONFORMADO NUMA BOBINA. OS MÉTODOS DE INCORPORAÇÃO DE UM RADIOISÓTOPO NO FIO (10) OU NA BOBINA (10) INCLUEM, POR EXEMPLO, TRANSFORMAÇÃO NUCLEAR, IMPLANTAÇÃO DE IÕES, QUE NÃO AFETAM A FLEXIBILIDADE E OUTRAS PROPRIEDADES MECÂNICAS DA BOBINA (10). PELÍCULAS FINAS DE RADIOISÓTOPOS (NÃO NUMERADOS) PODEM TAMBÉM SER APLICADAS AO FIO (10).

## RESUMO

### "DISPOSITIVO ENROLADO DE BRAQUITERAPIA"

Esta invenção é um dispositivo de braquiterapia (10) na forma de um fio radioativo enrolado (10). O fio (10) utilizado para formar a bobina (10) tem tipicamente entre 10 micrómetros e 200 micrómetros de diâmetro. A bobina (10) formada a partir do fio (10) tem um diâmetro externo de cerca de entre cerca de 25 micrómetros e cerca de 100 micrómetros. A bobina (10) pode ser primeiro formada a partir de um fio (10) e depois tornada radioativa. Alternativamente, o fio (10) pode ser primeiro tornado radioativo (10) e depois conformado numa bobina. Os métodos de incorporação de um radioisótopo no fio (10) ou na bobina (10) incluem, por exemplo, transformação nuclear, implantação de iões, que não afetam a flexibilidade e outras propriedades mecânicas da bobina (10). Películas finas de radioisótopos (não numerados) podem também ser aplicadas ao fio (10).



## DESCRIÇÃO

### "DISPOSITIVO ENROLADO DE BRAQUITERAPIA"

A invenção dirige-se a dispositivos implantáveis de braquiterapia.

### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

É conhecido o tratamento de tecido proliferativo, tal como tumores, lesões e estenoses de passagens biológicas, com radiação para inibir ou prevenir a proliferação celular, através da prevenção da replicação e migração de células e através da indução de morte celular programada. O tratamento tradicional de dose elevada de radiação por feixe externo e o tratamento de radiação de curta distância de taxa de dose baixa prolongada (braquiterapia), são terapias bem estabelecidas para o tratamento de cancro, uma forma maligna de proliferação celular.

É importante na administração de radiação que esta seja devidamente orientada de modo a ser eficaz contra proliferação celular indesejável sem afetar adversamente as respostas celulares normais. A radiação aplicada externamente requer um controlo cuidadoso sobre a profundidade e amplitude de penetração da radiação, de modo a não danificar o tecido saudável ao redor da lesão a tratar. O tratamento de radiação de curta distância também requer um controlo cuidadoso sobre a penetração e direccionalidade da radiação, mas isto pode ser feito através de distâncias substancialmente menores.

A radioatividade pode ser incorporada dentro ou sobre um dispositivo implantável. Tais dispositivos implantáveis são tipicamente muito caros de fabricar. Em particular, se a radioatividade for adicionada ao dispositivo, o dispositivo só pode ser eficaz para braquiterapia durante um período de tempo relativamente curto durante o qual a radioatividade é proporcionada a um nível útil (terapêutico). Dependendo do radioisótopo utilizado, o tempo de decaimento pode ser tão curto como horas, dias ou semanas.

O estado atual da técnica braquiterapia para o tratamento de lesões localizadas tais como tumores, por exemplo, da próstata, da mama, do cérebro, do olho, do fígado ou do baço, emprega sementes radioativas de fonte selada. O termo "fonte selada", tal como aqui utilizado, significa que os radioisótopos incorporados num dispositivo são parte integrante do dispositivo e não podem ser deslocados ou libertados do material hospedeiro do dispositivo no ambiente de utilização. Uma semente de fonte selada típica inclui uma fonte de radiação encapsulada dentro de uma cápsula impermeável, biocompatível feita, por exemplo, de titânio, que é desenhada para impedir qualquer lixiviação ou libertação do radioisótopo. As sementes têm aproximadamente o tamanho de um grão de arroz (tipicamente 0,81 mm de diâmetro por 4,5 mm de comprimento) e são implantadas individualmente num local de tratamento, dentro e/ou em torno de uma lesão, tipicamente com uma agulha de distribuição de diâmetro médio (calibre 18).

As desvantagens da utilização de tais sementes como dispositivos de braquiterapia incluem a sua natureza como fontes de radiação discretas, ou pontuais, bem como a correspondente natureza discreta das dosagens que

proporcionam. Para proporcionar uma dose eficaz de radiação sobre uma área alvo alongada ou larga, as sementes devem ser uniformemente e relativamente pouco espaçadas. A necessidade de assegurar uma colocação exata e precisa de numerosas fontes de radiação individuais prolonga indesejavelmente o procedimento cirúrgico, e, portanto, a exposição da equipa cirúrgica à radiação. Além disso, a utilização de sementes discretas requer uma matriz de rede elaborada para a sua colocação correta. Este requisito é laborioso e, portanto, caro. Além disso, a natureza discreta das sementes torna-as mais suscetíveis a migração dos seus locais pretendidos, sujeitando assim porções da lesão, do local de tratamento e de tecido saudável circundante a sobredosagem ou subdosagem, reduzindo a eficácia e a fiabilidade da terapia.

Existem outras desvantagens em terapia de sementes radioativas. Relativamente poucos radionuclídeos são adequados para utilização em sementes de fonte selada, devido à disponibilidade limitada de radioisótopos com a necessária combinação de semivida, atividade específica, profundidade e atividade de penetração, e geometria. Além disso, a implantação de sementes requer geralmente uma agulha de distribuição com um diâmetro suficientemente grande para acomodar as sementes e pode, em alguns casos, exigir um dispositivo de distribuição tubular adicional. A utilização de uma agulha de distribuição relativamente grande durante a sementeira pode causar traumatismo desnecessário ao paciente e o deslocamento da lesão durante o procedimento. Além disso, devido ao risco de migração ou desprendimento das sementes, existe o risco de que os tecidos saudáveis próximos ou remotos do local da lesão sejam expostos a radiação a partir das sementes que ficaram

desalojadas das suas localizações desejadas e possivelmente transportadas para fora do corpo na urina ou outros fluidos.

Vários radioisótopos têm sido propostos para braquiterapia. Os dispositivos de braquiterapia feitos de paládio 103 são desejáveis porque o paládio 103 tem uma semivida de cerca de 17 dias e uma energia de fótons de 20,1-23 KeV, o que o torna particularmente adequado para uso no tratamento de lesões localizadas da mama, da próstata, do fígado, do baço, do pulmão e de outros órgãos e tecidos.

Como o paládio 103 é instável e não ocorre naturalmente no meio ambiente, deve ser fabricado, em geral, quer através da ativação de neutrões de um alvo de paládio 102, ou através de ativação de prótons de um alvo de ródio. Estes processos são divulgados, por exemplo, na Patente U.S. No. 4,702,228 para Russell, Jr. *et al.* (ativação de neutrões) e Patente U.S. No. 5,405,309 para Carden, Jr. (ativação de prótons).

Dispositivos de braquiterapia empregando revestimentos de radioisótopos são também conhecidos. A Patente U.S. No. 5,342,283 para Good divulga a formação de revestimentos radioativos concêntricos e outros discretos num substrato através de vários processos de deposição, incluindo processos de deposição por metalização iônica e pulverização catódica, bem como através da exposição de um precursor do isótopo, tal como paládio 102, a fluxo de neutrões num reator nuclear.

Uma desvantagem dos dispositivos radioativos produzidos através de qualquer um dos processos acima, é que estes não

podem ser feitos de forma económica ou simples. Os processos ou são proibitivamente caros e requerem passos de separação química húmida morosos e dispendiosos para isolar o isótopo radioativo do precursor não radioativo, ou são processos de múltiplos passos relativamente complicados, os quais são difíceis de controlar e que podem produzir revestimentos que se podem deteriorar com o tempo e/ou a exposição a fluidos corporais, resultando na disseminação de materiais radioativos e outros no corpo, com consequências potencialmente prejudiciais.

Uma forma altamente versátil de um dispositivo para tratamento de radiação intersticial é um fio ou haste que pode ser inserido no tecido num local de lesão e, em seguida, dobrado ou moldado conforme necessário para envolver ou de outro modo assumir uma forma útil para administração de radiação à lesão e/ou ao tecido circundante. Maior versatilidade, flexibilidade e especificidade de tratamento podem ser proporcionadas à medida que o tamanho (diâmetro) do fio diminui; no entanto, tais fios finos são também geralmente difíceis de ver, manusear e manobrar, e isto limita a sua utilidade em muitas aplicações de tratamento.

A Patente dos Estados Unidos No. 5,498,227 para Mawad divulga um fio radioativo implantável blindado que inclui um núcleo interno radioativo e uma camada de blindagem tampão na forma de um fio metálico flexível ou uma fita enrolada em torno do núcleo. A finalidade da camada tampão é atenuar a radiação emitida a partir do núcleo interno. O fio pode ser produzido com a forma de bobina helicoidal e pode ser feito de um material com memória de forma o que permite que o dispositivo seja inserido num local de

tratamento numa configuração esticada e em seguida relaxado para a sua forma original helicoidal. O dispositivo tem aplicação particular como um *stent* de bobina helicoidal expansível para distribuir radiação terapêutica, e manter a permeabilidade de passagens biológicas obstruídas. O diâmetro do núcleo interno, bem como o do fio utilizado como camada tampão, está no intervalo de cerca de dez a cinquenta milésimos de polegada (0,010"-0,050"), ou cerca de 0,25 a 1,25 mm, e o diâmetro da bobina helicoidal formada a partir do fio está no intervalo de cerca de 1 mm a 2 cm.

As Patentes dos Estados Unidos Nos. 5,176,617 e 5,722,984 para Fischell *et al.* divulgam também *stents* de bobinas helicoidais radioativas para utilização na manutenção da permeabilidade de passagens biológicas. Tais *stents* têm, geralmente, um diâmetro não colocado no intervalo de cerca de 1,5 a 2 mm, e um diâmetro colocado no intervalo de cerca de 2 a 4 mm.

Um problema com os dispositivos de Mawad e Fischell *et al.* é que são geralmente caracterizados por uma dureza e rigidez que, embora benéficas na manutenção da permeabilidade de um lúmen ou passagem, não são ideais para utilização em muitas aplicações nas quais é necessária braquiterapia extra-luminal, tal como, por exemplo, braquiterapia intersticial.

A publicação internacional W099/22812 divulga uma fonte de radiação baseada em tungsténio-<sup>188</sup>/Rénio-<sup>188</sup> em que, num exemplo, uma bobina de tungsténio é enrolada sobre a extremidade distal de um cateter e pode ser formada de um fio de 0,13-0,2 mm. De acordo com este exemplo, a bobina

tinha um comprimento de 30 mm e um diâmetro externo de cerca de 1 mm. Tendo em vista o facto de esta bobina ser enrolada sobre a extremidade distal de um cateter e ainda ser proporcionada com um invólucro externo, os mesmos problemas no que respeita à dureza e rigidez estão presentes.

A Patente dos Estados Unidos 5,498,227 divulga um fio radioativo que compreende um núcleo interno sobre o qual é disposta uma camada externa tampão de platina ou outro metal adequado de elevado número atómico. Mesmo que o fio radioativo tenha uma certa flexibilidade, esta é reduzida pela camada tampão enrolada em torno deste fio radioativo.

O objeto da presente invenção consiste, portanto, em proporcionar um dispositivo de braquiterapia para vários fins altamente versátil, altamente flexível para uso principalmente em aplicações intersticiais, que pode também ser fabricado de forma relativamente fácil e económica.

Um dispositivo de braquiterapia acordo com a invenção e um método de fabrico de um dispositivo de braquiterapia implantável são definidos nas reivindicações 1 e 13, respetivamente.

De acordo com a invenção, proporciona-se um dispositivo de braquiterapia implantável, compreendendo um fio enrolado radioativo. O diâmetro do fio é de cerca de 50  $\mu\text{m}$ , e o diâmetro externo da bobina é de cerca de 350  $\mu\text{m}$ . Nestas dimensões, o fio é muito fino e pode ser difícil de manusear e ver a olho nu e, quando no corpo, difícil de detetar usando técnicas de imagiologia de raios X e de ultrassons. Ao enrolar o fio o dispositivo é mais fácil de

manusear e ver, tanto a olho nu como quando no corpo sob raios X ou ultrassons. Além disso, numa aplicação, o dispositivo de braquiterapia é suficientemente flexível de modo a que quando é posicionado na proximidade de uma lesão, o dispositivo pode encolher e/ou alterar a sua forma à medida que a lesão encolhe e/ou muda de forma. O dispositivo é, portanto, muito útil em aplicações de braquiterapia intersticiais.

O fio enrolado radioativo inclui um ou mais radioisótopos que foram incorporados no fio de modo a que o fio compreenda um material substancialmente unitário. O termo "material substancialmente unitário", tal como aqui utilizado, refere-se a um material contendo radioisótopos que retém praticamente todas as propriedades (mecânicas, químicas, elétricas, óticas, etc.) do material hospedeiro antes da incorporação do radioisótopo. Mais especificamente, quando um material substancialmente unitário inclui um radioisótopo, não existe nenhuma interface distinguível entre o material hospedeiro e o radioisótopo. O fio é feito de um material substancialmente transmutável que pode ser convertido num material radioativo por exposição do fio a um feixe acelerado de partículas com carga possuindo uma energia predeterminada. As partículas com carga podem ser prótons, deutérios ou partículas alfa.

O material transmutável compreende ródio e o material radioativo compreende paládio 103.

De acordo com uma outra forma de realização, técnicas de implantação de iões podem ser utilizadas para incorporar o

radioisótopo no fio, de modo a que o fio compreenda um material substancialmente unitário.

De acordo com ainda uma outra forma de realização, o fio inclui um ou mais radioisótopos que tenham sido aplicados sobre o fio como uma película fina de modo a que o fio seja composto por um material substancialmente "quase unitário". Um material "quase unitário", tal como o termo é aqui utilizado, é definido como um material que retém substancialmente todas as propriedades mecânicas do fio, ou material hospedeiro, antes da aplicação do radioisótopo. O radioisótopo é aplicado como uma película fina sobre o fio e não é integrado no material do fio.

O dispositivo da invenção é de preferência adaptado para implantação substancialmente permanente ou temporária num paciente e pode incluir estruturas de ancoragem em pontos ao longo do seu comprimento ou nas suas extremidades para fixar o dispositivo no tecido.

A intensidade da radioatividade do fio, antes da sua formação numa bobina, é uma função da localização e do tipo do ou dos radioisótopos nele ou sobre ele. A intensidade da radioatividade da bobina é uma função de não apenas estes parâmetros, mas também do tamanho, da forma, da densidade de voltas e do ângulo de inclinação da bobina. O fio enrolado tem de preferência uma razão de aspeto (razão do comprimento da bobina para o diâmetro da bobina) de pelo menos 3 para 1. O ângulo de inclinação pode variar de essencialmente zero graus, de modo que o fio seja essencialmente linear, a noventa graus, de modo que a bobina seja tão enrolada que defina essencialmente uma estrutura tubular.

De acordo com a invenção, o diâmetro do fio é de cerca de 50 micrómetros e o diâmetro externo da bobina formada a partir do fio é de cerca de 350 micrómetros.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é proporcionado um método de fabrico de um dispositivo de braquiterapia enrolado implantável. O método compreende os passos de proporcionar um fio flexível de um material não radioativo, incorporando um ou mais isótopos radioativos em pelo menos uma porção do fio de modo a que o fio compreenda um material substancialmente unitário, e dando a forma ao fio de uma bobina possuindo uma forma, um tamanho, uma densidade de voltas , um ângulo de inclinação pré-selecionados e uma flexibilidade suficiente para que a bobina possa mudar de forma em resposta a alterações no tecido circundante. Tais alterações poderiam incluir, por exemplo, alterações na forma, no tamanho, na localização e/ou no contorno da lesão e/ou do tecido circundante.

O método compreende os passos de proporcionar um fio flexível de um material não radioativo, dando a forma ao fio de uma bobina possuindo uma forma, um tamanho, uma densidade de voltas , um ângulo de inclinação pré-selecionados e uma flexibilidade suficiente para que a bobina possa mudar de forma em resposta a alterações no tecido circundante, e incorporação de um ou mais radioisótopos em pelo menos uma porção do fio de modo a que o fio compreenda um material substancialmente unitário.

O fio ou a bobina é tornado radioativo através de técnicas de transformação nuclear ou implantação de iões, de modo a criar um material substancialmente unitário.

De acordo com um outro aspeto da invenção, é proporcionado um método de produção de um dispositivo de braquiterapia enrolado implantável. O método compreende os passos de proporcionar um fio flexível de um material não radioativo, aplicar uma película fina contendo um ou mais radioisótopos em pelo menos uma porção do fio de modo a que o fio compreenda um material substancialmente quase unitário, e conformando o fio numa bobina possuindo uma forma, um tamanho, uma densidade de voltas e um ângulo de inclinação pré-selecionados.

Numa forma de realização alternativa, o método compreende os passos de proporcionar um fio flexível de um material não radioativo, conformar o fio numa bobina possuindo uma forma, um tamanho, uma densidade de voltas e um ângulo de inclinação pré-selecionados, e aplicando uma película fina contendo um ou mais radioisótopos sobre pelo menos uma porção do fio de modo a que o fio compreenda um material substancialmente quase unitário. Numa forma de realização preferida, a espessura total da película não é superior a cerca de 1 por cento do diâmetro externo da bobina.

De acordo com ainda outro aspeto da invenção, é proporcionado um método de produção de um dispositivo de braquiterapia enrolado implantável. O método compreende os passos de proporcionar um fio flexível de um material não radioativo possuindo um diâmetro de cerca de 50 micrómetros, incorporando um ou mais radioisótopos em pelo menos uma porção do fio de modo a que o fio compreenda um material substancialmente unitário, e conformando o fio numa bobina possuindo um diâmetro externo de cerca de 350 micrómetros e possuindo uma forma, uma densidade de voltas e um ângulo de inclinação pré-selecionados.

O método compreende os passos de proporcionar um fio flexível de um material não radioativo possuindo um diâmetro de cerca de 50 micrómetros, conformando o fio numa bobina possuindo um diâmetro externo de cerca de 350 micrómetros e possuindo uma forma, uma densidade de voltas e um ângulo de inclinação pré-selecionados, e incorporando um ou mais radioisótopos em pelo menos uma porção do fio de modo a que o fio compreenda um material substancialmente unitário.

De acordo com a invenção, um método de produção de um dispositivo de braquiterapia enrolado implantável compreende os passos de proporcionar um fio flexível de um material não radioativo possuindo um diâmetro de cerca de 50 micrómetros, aplicação de uma película fina contendo um ou mais radioisótopos sobre pelo menos uma porção do fio de modo a que o fio compreenda um material substancialmente quase unitário, e conformação do fio numa bobina possuindo um diâmetro externo de cerca de 350 micrómetros e possuindo uma forma, uma densidade de voltas e um ângulo de inclinação pré-selecionados.

Numa forma de realização alternativa, o método compreende os passos de proporcionar um fio flexível de um material não radioativo possuindo um diâmetro de cerca de 50 micrómetros, conformação do fio numa bobina possuindo um diâmetro externo de cerca de 350 micrómetros e possuindo uma forma, uma densidade de voltas e um ângulo de inclinação pré-selecionados, e aplicação de uma película fina contendo um ou mais radioisótopos sobre pelo menos uma porção do fio de modo a que o fio compreenda um material substancialmente quase unitário.

Estes e outros objetos e vantagens da invenção serão em parte óbvios e surgirão em parte daqui em diante. A invenção compreende conseqüentemente o aparelho possuindo a construção, combinação de elementos e disposição de partes que são exemplificados na seguinte descrição detalhada, o âmbito da qual será indicado nas reivindicações.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

O exposto acima e outras características e vantagens da presente invenção serão melhor compreendidos a partir da seguinte descrição detalhada em conjunto com os desenhos anexos, em que:

FIGS. 1A-1C são vistas em perspectiva de um dispositivo de braquiterapia enrolado de acordo com a invenção;

FIG. 2A é um diagrama simplificado de um dispositivo de braquiterapia enrolado possuindo um ângulo de inclinação que se aproxima de zero;

FIG. 2B é uma vista da extremidade do dispositivo da FIG. 2A; e

FIG. 3 é um diagrama simplificado de um dispositivo de braquiterapia enrolado possuindo um ângulo de inclinação de cerca de 90°.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DOS DESENHOS

A invenção é dirigida a um fio de braquiterapia enrolado que tem um tamanho que é particularmente útil em aplicações de braquiterapia intersticiais. O fio é muito fino e pode ser difícil de manusear e de ver a olho nu. Quando posicionado no corpo, o fio pode ser difícil de ver numa imagem de raios X ou de ultrassons. Uma vantagem significativa proporcionada pela forma enrolada do

dispositivo é uma muito melhor visibilidade e facilidade de manobra do dispositivo. Um fio muito fino que é enrolado é muito mais fácil de ver e manusear do que um fio muito fino que não esteja enrolado. Ao enrolar o fio obtém-se uma superior flexibilidade, capacidade de ser empurrado e resistência à torção, e a bobina pode ser moldada para se adequar a qualquer aplicação de tratamento. Em particular, um fio enrolado flexível na proximidade de uma lesão tem a capacidade de encolher e/ou mudar a forma à medida que a lesão encolhe e/ou muda de forma. Esta característica permite que o dispositivo de braquiterapia enrolado da invenção seja utilizado em numerosas aplicações de tratamento e, potencialmente, terapias de longo prazo. Além disso, à medida que o diâmetro do fio diminui, as vantagens do enrolamento são ainda mais evidentes. Outras vantagens serão evidentes daqui em diante.

Uma bobina de fio flexível 10 de acordo com a invenção tem geralmente tendência para voltar à sua forma e ao seu tamanho originais, se esticada ou dobrada, tal como mostrado nas FIGS. 1A-1C. O fio de braquiterapia enrolado da invenção é significativamente menor em diâmetro e significativamente mais flexível do que um *stent* enrolado helicoidal. Um *stent* helicoidal é concebido para manter a desobstrução de um vaso, ducto ou outra passagem biológica, que tem tipicamente pelo menos 2 mm de diâmetro, ao expandir-se contra as paredes da passagem uma vez instalado. Em contraste, o dispositivo de braquiterapia enrolado da invenção é concebido para penetrar e rodear lesões que estejam impregnadas no tecido, sem necessariamente oferecer suporte estrutural ou rigidez significativos ao tecido circundante. O dispositivo de braquiterapia enrolado da invenção é principalmente para

utilização em aplicações de braquiterapia intersticial. É muito menor em diâmetro do que a maioria das vias biológicas em que um *stent* é usado, e é altamente flexível, em contraste com um *stent*, que é relativamente rígido.

O fio enrolado pode ser fabricado a partir de um material substancialmente não radioativo e depois convertido num material radioativo, tal como através de transmutação nuclear a partir da exposição a um feixe de alta energia de partículas com carga, implantação de iões de um radioisótopo, ou através de qualquer outro método de incorporação de uma fonte de radiação no material do dispositivo. A bobina pode ser formada e em seguida tornada radioativa, e, portanto, pode ser facilmente e economicamente trabalhada, manuseada, transportada e armazenada num estado não radioativo. Alternativamente, um fio pode ser tornado radioativo e depois formado numa bobina imediatamente antes da sua utilização numa determinada aplicação.

Os fios e as bobinas uniformemente radioativos emitem radiação segundo um padrão geralmente cilíndrico que se estende sobre os seus eixos centrais; no entanto, um fio enrolado define um volume interior e, portanto, pode também emitir radiação para um eixo central dentro do volume interior. A estrutura tubular definida por um fio enrolado tem vantagens particulares em aplicações de braquiterapia. Por exemplo, um tubo ou uma bobina radioativa exhibe mínima auto-atenuação da radioatividade, uma vez que não existe qualquer núcleo de material através do qual a radioatividade tem de passar e dissipar-se. À medida que o diâmetro do fio diminui, a espessura efetiva da parede de um tubo definido pelo fio enrolado aproxima-se de zero, e a

libertação de uma unidade de radiação por unidade de volume sólido torna-se mais eficiente.

Numa forma de realização preferida, uma dose relativamente baixa de um radioisótopo pode ser incorporada num fio utilizando tecnologia de transmutação nuclear e, em seguida, enrolado para produzir um dispositivo de braquiterapia possuindo um nível relativamente elevado de intensidade radioativa. Em particular, um feixe acelerado de partículas com carga possuindo uma densidade de energia localizada relativamente baixa pode ser utilizado para converter um fio feito a partir de um material transmutável num material radioativo, e o fio pode então ser enrolado para formar um dispositivo de braquiterapia de alta intensidade. Um feixe de ativação de muito alta energia (na ordem de, por exemplo, 12 MeV a 2 mA) pode ser espalhado sobre uma área relativamente grande ou ao longo de um grande número de fios, reduzindo assim a densidade de energia localizada em qualquer fio individual. Muitos dispositivos individuais pequenos de braquiterapia de alta intensidade podem ser formados por enrolamento dos fios radioativos.

A intensidade da radioatividade do dispositivo de braquiterapia enrolado da presente invenção é uma função da espécie e da localização do ou dos radioisótopos no dispositivo, bem como da forma, do tamanho, da densidade de voltas e do ângulo de inclinação do fio enrolado.

A secção transversal do fio, bem como da bobina, pode ter qualquer forma que seja conveniente para o fabrico consistente com a aplicação particular. As formas de secção transversal mais comuns para o fio e para a bobina são

circulares e oblongas. Formas transversais multifacetadas ou com vários lados regulares e irregulares podem também ser viáveis em certas aplicações.

O tamanho da bobina refere-se à sua dimensão ou diâmetro externo máximo. A flexibilidade da bobina é determinada pela dimensão externa da bobina e por outros fatores, incluindo as propriedades do material selecionado para a bobina. Em geral, a razão de diâmetro ou dimensão externa da bobina para diâmetro ou dimensão externa do fio varia entre cerca de 2,5:1 a cerca de 40:1. Uma razão preferida de diâmetro da bobina para diâmetro do fio é de cerca de 7:1. Um fio possuindo um diâmetro de cerca de 50 micrómetros pode ser formado vantajosamente numa bobina possuindo um diâmetro externo de cerca de 350 micrómetros. Independentemente do seu diâmetro, no entanto, o dispositivo enrolado da presente invenção proporciona superior flexibilidade, capacidade de ser empurrado, resistência à torção, visibilidade e facilidade de manuseamento.

A densidade de voltas e o ângulo de inclinação da bobina também afetam a sua intensidade de radiação. Uma estrutura enrolada menos densa com um ângulo de inclinação que se aproxime de zero terá as propriedades de um fio longo, suavemente em espiral, tal como ilustrado na FIG. 2A. Uma estrutura mais densamente enrolada com um ângulo de inclinação de essencialmente noventa graus terá as propriedades de uma bobina enrolada de forma apertada e simulará uma estrutura tubular, tal como ilustrado na FIG. 3.

O fio de fio de braquiterapia enrolado é feito pelo menos parcialmente de um material transmutável que pode ser transmutado num material contendo radioisótopos sujeitando o fio a um feixe acelerado de partículas com carga de energia predeterminada. O processo de transmutação é realizado num acelerador nuclear ou ciclotrão e é altamente eficiente se for utilizado um feixe de partículas de energia suficientemente alta.

O material transmutável contém ródio, o qual é transmutável em paládio-103 radioativo após exposição a um feixe acelerado contendo prótons, deutérios ou partículas alfa. Outro material é o tântalo, o qual é transmutável em tungstênio-181 radioativo após exposição a um feixe acelerado de prótons.

Outros materiais transmutáveis além do ródio podem ser usados. Em particular, podem ser empregues ligas contendo mais de um elemento transmutável, e os elementos transmutáveis podem ser convertidos em vários radioisótopos. Tais ligas, quando sujeitas a feixes de ativação de partículas aceleradas, não se transmutam normalmente numa única espécie radioativa. Por exemplo, aço inoxidável, contendo, por exemplo, ferro, carbono, e vários elementos de liga, tais como crómio, cobalto, vanádio, titânio, manganês, e/ou níquel, bem como outras impurezas tais como arsénico, fósforo e manganês, pode ser transmutado num material que inclui radioisótopos de ferro, cobalto, vanádio, titânio, crómio e manganês.

Em particular, o ferro-56 pode ser transmutado em cobalto-56 numa reação de ativação de prótons, neutrões (p, n). A semivida do cobalto-56, um emissor beta e gama, é de

aproximadamente 77,3 dias. Alternativamente, o ferro-56 pode ser transmutado em cobalto-57 numa reação de ativação de deuterões, neutrões (d, n). A semivida do cobalto-57, um emissor gama, é de aproximadamente 270 dias. Ainda uma outra reação envolve a transmutação do ferro-56, em cobalto-58 numa reação de alfa, protões, neutrões (a, p, n). A semivida do cobalto-58, também um emissor beta e gama, é de aproximadamente 71,3 dias.

O crómio-53 e o crómio-54 podem ser transmutados em manganês-54 em reações de deuterões, neutrões (d, n) e protões, neutrões (p, n), respetivamente. O manganês-54 é um emissor gama e tem uma semivida de cerca de 303 dias. O titânio-48 pode ser transmutado em vanádio-48 numa reação de protões, neutrões (p, n). O vanádio-48 é um emissor beta e gama e tem uma semivida de aproximadamente 16 dias.

O tântalo-181 pode ser transmutado em tungstênio-181 numa reação de protões, neutrões (p, n). O tungstênio-181 é um emissor gama e tem uma semivida de cerca de 140 dias.

Além disso, ligas de níquel-titânio, tais como as utilizadas em fios guia, podem também ser submetidas a transmutação nuclear para proporcionar uma espécie radioativa, que pode ser adequada para aplicações de braquiterapia.

Alternativamente, um material substancialmente unitário pode ser criado através da incorporação do radioisótopo no material do fio ou da bobina através de implantação de iões. No processo de implantação de iões, um filamento em emissão termiônica (com confinamento associado) é utilizado numa fonte de iões para criar um plasma. Os iões positivos

produzidos no plasma são extraídos e acelerados na presença de um campo elétrico. Um separador de massa magnético é utilizado para selecionar um isótopo particular de uma espécie elementar e distribuí-lo à estação de trabalho, na qual estão montados os vários dispositivos a tratar. Finalmente, através da utilização de uma lente de focagem eletromagnética e placas de varrimento de quadrícula, o feixe de iões é focado e varrido sobre o material a tornar radioativo. Os iões energéticos colidem com a superfície do material hospedeiro e penetram-no fisicamente. A velocidade da espécie implantada é retardada através de colisão eletrônica e nuclear com os átomos da superfície do hospedeiro, e os iões implantados chegam eventualmente a parar uma vez que ficam incorporados no material hospedeiro. Na posição final de repouso, as espécies implantadas formam ligações químicas ou físicas com os átomos do hospedeiro. Exemplos de ligações químicas incluem a formação de nitretos e carbonetos, enquanto exemplos de ligações físicas incluem a formação de ligas, que podem ser ordenadas ou amorfas. Em qualquer caso, o ião de entrada torna-se parte integrante do material hospedeiro, criando um material fonte selado substancialmente unitário. A pesquisa extensiva confirmou a estabilidade mecânica e química das espécies iônicas implantadas em ambientes tribológicos e corrosivos bastante exigentes.

A tecnologia de implantação de iões utilizada na presente invenção proporciona a incorporação de uma quantidade conhecida de um radioisótopo no fio ou na bobina, a uma densidade predeterminada, de modo a proporcionar uma dose predeterminada de radiação segundo um padrão de distribuição predeterminado.

No dispositivo de braquiterapia enrolado da presente invenção, é importante que a flexibilidade da bobina seja mantida e conservada, independentemente do método em que a bobina é formada ou do método pelo qual o radioisótopo é incorporado no interior ou sobre o material da bobina. De preferência, o fio enrolado radioativo compreende também uma fonte substancialmente selada, de modo a que não possam ser separados ou lixiviados radioisótopos a partir do fio ou da bobina em uso.

Métodos alternativos de tornar o fio ou a bobina radioativa envolve a incorporação de um radioisótopo no fio ou na bobina como uma película fina, de modo a criar um material "quase unitário", que é aqui definido como material hospedeiro possuindo um revestimento de película fina contendo radioisótopos que possui uma espessura de película agregada de menos de cerca de 1 por cento da dimensão máxima externa da bobina. A película ou películas finas de radioisótopos que satisfazem este critério não têm qualquer efeito substancial na flexibilidade ou noutras propriedades mecânicas da bobina.

Outros processos para a incorporação de radioisótopos no dispositivo da invenção incluem, por exemplo, deposição assistida por feixe de iões, revestimento por pulverização catódica, metalização iónica, evaporação, deposição catódica de arco e outros métodos de deposição de vapor físicos derivados, ablação laser e metalização.

O dispositivo de braquiterapia da invenção pode ainda ser tratado com um encapsulante biocompatível substancialmente transparente à radiação sobre pelo menos uma porção da sua superfície. A finalidade do encapsulante é proporcionar um

revestimento de barreira adicional ou selante para evitar a lixiviação de qualquer radioatividade residual a partir do dispositivo após a transmutação. O revestimento encapsulante pode ser aplicado a todo ou a uma porção do dispositivo, antes ou depois de este ser tornado radioativo, e antes ou após o fio ser conformado numa bobina, e pode compreender, por exemplo, um polímero, de metal, sem ser de metal ou cerâmico. Técnicas típicas para aplicação do encapsulante incluem, por exemplo, metalização, pulverização catódica, deposição por evaporação, metalização iônica, deposição por pulverização de plasma, deposição por pulverização de chama, e deposição por vapor químico. As espessuras de revestimento típicas podem variar de cerca de 50 Angströms a cerca de 250 micrómetros.

Um estojo de braquiterapia para distribuir uma dose predeterminada de radiação a um local de doença ou lesão num paciente pode ser, por exemplo, um dispositivo de braquiterapia, na forma de um fio enrolado tal como aqui descrito, e um veículo de distribuição, tal como uma seringa, um cateter ou semelhante, para inserção do elemento alongado no paciente, no local de tratamento ou próximo deste. O dispositivo de braquiterapia é proporcionado numa forma que é adequada para a aplicação particular, tal como tratamento de tumores da próstata.

Ao contrário das sementes radioativas da técnica anterior, que são um composto de grânulos de material radioativo envoltos por uma cápsula de titânio não radioativa, os dispositivos de braquiterapia da presente invenção podem ser produzidos em estruturas semelhantes a sementes radioativas produzidas diretamente a partir de, por

exemplo, fios de ródio que tenham sido tornados radioativos e depois cortados com as dimensões de semente desejadas, imediatamente antes da implantação. Alternativamente, os fios de ródio podem ser cortados nos comprimentos desejados e as estruturas semelhantes a sementes de ródio assim formadas armazenadas num estado não radioativo para posterior conversão num material radioativo. Em ainda outra forma de realização, as bobinas radioativas podem ser cortadas nos comprimentos desejados para formar estruturas de braquiterapia semelhantes a sementes. Em ainda outra forma de realização, um radioisótopo pode ser incorporado em fios, que são então cortados no comprimento desejado. Com qualquer um destes métodos, muitos passos de fabrico dispendiosos são evitados no fabrico de sementes radioativas utilizando as técnicas de incorporação de radioisótopos aqui divulgadas.

A utilização de fios radioativos e, agora, bobinas para o tratamento de tecido proliferativo é um avanço em relação às técnicas atuais de sementeira. A dose de radiação obténível utilizando fios e bobinas radioativos pode ser substancialmente uniforme ou variável ao longo de todo o comprimento do fio. Em qualquer caso, a dosagem pode ser discriminadamente aplicada com base nos requisitos de terapia específicos adaptando a forma do dispositivo e o padrão de radiação emitida a partir dele. Além disso, os fios ou as bobinas podem ser posicionados de forma precisa e fiável, sem o risco da fonte de radiação migrar e se tornar deslocada da sua posição pretendida.

O dispositivo da invenção pode ser permanentemente ou temporariamente implantado no paciente. Pode também ser removido do paciente após o tratamento de braquiterapia ter

sido concluído, restaurado para um estado radioativo, e reimplantado para distribuir radiação noutra aplicação.

O dispositivo pode incluir uma ou mais estruturas de ancoragem de várias formas conhecidas na técnica para fixação do dispositivo no tecido do hospedeiro, de modo a que permaneça no local após a implantação durante a duração do tratamento de radiação, e, possivelmente por tempo indeterminado.

A forma enrolada do dispositivo destina-se principalmente a melhorar a flexibilidade e a capacidade de manobra de um fio fino radioativo de modo a que a sua utilização em aplicações de braquiterapia intersticiais e outras seja prática e viável. Ao contrário de um *stent* enrolado helicoidal, o fio enrolado da invenção não se destina a proporcionar um suporte estrutural significativo para estruturas mecânicas ou biológicas e é significativamente menor em diâmetro do que os *stents* típicos. Para ser adequado para qualquer aplicação de braquiterapia intersticial, o dispositivo de braquiterapia enrolado da invenção deve de preferência ser tão compatível com o tecido do hospedeiro quanto possível. À medida que a resistência ou rigidez da bobina da invenção aumenta, a probabilidade de potenciais complicações resultantes da utilização do dispositivo também aumenta.

Uma aplicação em que o dispositivo de braquiterapia da presente invenção é de particular interesse é o tratamento de tumores da próstata, tanto benignos como malignos. Outras aplicações que também podem ser adequadas para tratamento com o dispositivo da presente invenção incluem o

tratamento de tumores da mama, do baço, do fígado, do pulmão e do cérebro, bem como outros tumores localizados.

Para o tratamento de, por exemplo, tumores da próstata, é preferível empregar um fio de ródio enrolado que é transmutável para paládio-103 com irradiação com prótons, deutérios ou partículas alfa a um nível de energia de pelo menos 4 MeV. O paládio-103 já é utilizado em sementes radioativas usadas para tratar tumores da próstata e assim o seu comportamento e a sua adequação nesta aplicação estão bem documentados.

O mascaramento e/ou a ativação seletiva de porções de um dispositivo, bem como diferentes técnicas de enrolamento, podem produzir dispositivos que emitem radiação num padrão característico, que não é exclusivamente determinado pela forma do dispositivo. Por exemplo, um fio de ródio seletivamente ativado pode produzir um padrão de radiação de raio constante ou um padrão de radiação de raio variável ao longo do seu comprimento. Semelhantemente, um fio enrolado uniformemente produzirá um padrão de radiação substancialmente uniforme, enquanto que um fio enrolado de maneira não uniforme produzirá um padrão de radiação não uniforme.

Embora algumas formas de realização exemplares da presente invenção tenham sido descritas em pormenor acima, os peritos na técnica facilmente apreciarão que são possíveis muitas modificações nas formas de realização exemplares sem sair materialmente dos novos ensinamentos e das vantagens desta invenção. Por conseguinte, pretende-se que todas essas modificações sejam incluídas dentro do âmbito da

presente invenção tal como definido nas seguintes reivindicações.

Lisboa, 31 de Janeiro de 2014

## REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de braquiterapia intersticial implantável, consistindo num fio enrolado radioativo, em que o diâmetro do fio é menor do que cerca de 200 micrómetros, e em que o diâmetro externo da bobina (10) é inferior a cerca de 1000 micrómetros, **caracterizado por:**

o diâmetro do fio ser de cerca de 50 micrómetros e o diâmetro externo da bobina ser de cerca de 350 micrómetros, e em que a bobina tem uma forma, uma densidade de voltas, um ângulo de inclinação pré-selecionados e flexibilidade suficiente de modo que a bobina possa mudar de forma em resposta a alterações no tecido circundante, sem oferecer apoio estrutural significativo ou rigidez ao tecido circundante,

o fio enrolado radioativo incluir um ou mais radioisótopos que foram incorporados no fio de modo que o fio compreende um material substancialmente unitário,

o fio ser feito substancialmente de um material transmutável que é convertível num material radioativo após exposição do fio a um feixe acelerado de partículas com carga possuindo uma energia predeterminada,

em que as partículas com carga são selecionadas a partir do grupo que consiste em prótons, deutérios e partículas alfa; e

em que o material transmutável compreende ródio e o material radioativo compreende paládio-103.

2. Dispositivo de braquiterapia implantável de acordo com a reivindicação 1, em que um ou mais radioisótopos foram incorporados no fio através de implantação de iões.
3. Dispositivo de braquiterapia implantável de acordo com reivindicação 1, em que o fio enrolado radioativo inclui um ou mais radioisótopos que foram aplicados sobre o fio como uma película fina de modo a que o fio compreenda um material substancialmente quase unitário, em que a espessura total da película sobre o fio não é mais do que cerca de 1 por cento do diâmetro externo da bobina (10).
4. Dispositivo de braquiterapia implantável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o fio enrolado tem uma razão de aspeto de pelo menos 3 para 1.
5. Dispositivo de braquiterapia implantável de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, em que o fio enrolado é **caracterizado por** um ângulo de inclinação que varia de cerca de 0° a aproximadamente 90°.
6. Dispositivo de braquiterapia implantável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que o fio enrolado é adaptado para implantação substancialmente permanente num paciente.
7. Dispositivo de braquiterapia implantável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que o fio enrolado é adaptado para implantação temporária num paciente.

8. Dispositivo de braquiterapia implantável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que a intensidade da radiação do fio enrolado é uma função da forma, do tamanho, da densidade de voltas e do ângulo de inclinação do fio enrolado.
9. Método de produção de um dispositivo de braquiterapia intersticial implantável, compreendendo os passos de:
- a) proporcionar um fio flexível de um material não radioativo possuindo um diâmetro de cerca de 50 micrómetros;
  - b) incorporação de um ou mais radioisótopos em pelo menos uma porção do fio de modo a que o fio compreenda um material substancialmente unitário; e
  - c) conformação do fio numa bobina (10) possuindo um diâmetro externo de cerca de 350 micrómetros e uma forma, uma densidade de voltas, um ângulo de inclinação pré-selecionados e flexibilidade suficiente de modo a que a bobina possa mudar de forma em resposta a alterações no tecido circundante, sem oferecer apoio estrutural significativo ou rigidez ao tecido circundante;
- em que o fio é feito substancialmente de um material transmutável que é convertível num material radioativo após exposição do fio a um feixe acelerado de partículas com carga possuindo uma energia predeterminada,
- em que as partículas com carga são selecionadas a partir do grupo que consiste em prótons, deutérios e partículas alfa; e
- em que o material transmutável compreende ródio e o material radioativo compreende paládio-103.

10. Método de acordo com a reivindicação 9, em que o passo b) de incorporação de um ou mais radioisótopos em pelo menos uma porção do fio é realizado antes da formação do fio numa bobina (10).
11. Método de acordo com reivindicação 9, em que o passo b) de incorporação de um ou mais radioisótopos em pelo menos uma porção do fio é realizado antes da conformação do fio numa bobina (10).
12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 e 10, em que o passo de incorporação de um ou mais radioisótopos no fio é realizado através de implantação de um ou mais radioisótopos no fio.
13. Método de acordo com a reivindicação 9 ou 10, compreendendo o passo de aplicação de uma película fina contendo um ou mais radioisótopos sobre pelo menos uma porção do fio de modo a que o fio compreenda um material substancialmente quase unitário.
14. Método de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado por** aplicação de uma película fina contendo um ou mais radioisótopos em pelo menos uma porção do fio da bobina (10) de modo a que o fio compreenda um material substancialmente quase unitário.
15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que a espessura total da película sobre o fio não é mais do que cerca de 1 por cento do diâmetro externo da bobina (10).

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 15, em que o fio enrolado se enrola com um ângulo de inclinação que varia de aproximadamente  $0^\circ$  a aproximadamente  $90^\circ$ .

Lisboa, 31 de Janeiro de 2014

