



قوه قضائیه

سازمان ثبت اسناد و املاک کشور

گواهی نامه ثبت اختراع



۰۲۵۹۴۷ الف/۸۹

مشخصات مالک
 فرهید فرهمند قوی (۸۵٪) به شماره ملی ۰۰۴۵۸۳۰۸۱۹ به نشانی کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران
 پروین شکرالهی (۲۰٪) به شماره ملی ۰۰۵۱۵۷۴۱۴۴ به نشانی کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران
 پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران (۲۰٪) به نشانی کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران
 مزگان زندی (۱۵٪) به شماره ملی ۲۹۹۱۴۳۴۸۸۰ به نشانی کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران

مشخصات مخترع قوی
 فرهید فرهمند قوی به شماره ملی ۰۰۴۵۸۳۰۸۱۹ به نشانی کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران
 پروین شکرالهی به شماره ملی ۰۰۵۱۵۷۴۱۴۴ به نشانی کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران
 مزگان زندی به شماره ملی ۲۹۹۱۴۳۴۸۸۰ به نشانی کیلومتر ۱۵ اتوبان تهران-کرج، شهرک پژوهش و فناوری، بلوار پژوهش، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران کد پستی ۱۴۹۷۷۱۳۱۱۵ تابعیت جمهوری اسلامی ایران

عنوان اختراع: تهیه نانوساختارهای حاوی هولمیوم برای درمان سرطان بروش برکی تراپی

طبقه بندی بین المللی:

حقی تقدم:

محل ثبت:

شماره و تاریخ اظهارنامه اصلی:

شماره و تاریخ ثبت اختراع: ۸۱۱۱۳ - ۱۳۹۲/۰۸/۲۰	شماره ثبت اختراع: ۱۳۹۱/۱۲/۲۶ - ۱۳۹۱/۱۲/۲۶	شماره ثبت اختراع: ۱۳۹۱/۱۲/۲۶ - ۱۳۹۱/۱۲/۲۶	۲۰ سال از تاریخ توسعه یافته تا ۱۳۹۳/۰۸/۲۶ تا ۱۴۱۱/۱۲/۲۶
--	---	---	--

تاریخ: ۱۳۹۳/۰۸/۲۷
 امضاء:

مهرداد الیاسی

اداره کل مالکیت منقذی
رئیس اداره ثبت اختراعات

* تمام گواهی نامه: توصیف ادما، خلاصه توصیف و نقشه

* در صورت تعدد مخترمین، مالکین و یا تغییرات مراتب، شرح مندرج در نمبر گواهی نامه می باشد.

۱۳۰ (۳-۹-۸۹) ر

۵۵۰۰
بال

عنوان اختراع:

تهیه نانو ساختارهای حاوی هولمیوم برای درمان سرطان بروش برکی تراپی^۱

زمینه فنی اختراع:

سرطان بیماری است که گروه بزرگی از مردم جهان را بطور عام و بدون تبعیض تحت تاثیر قرار می دهد. در تلاش برای افزایش کیفیت زندگی، می بایست بدنبال یافتن روش های پیشرفته تر برای درمان این بیماری بود. یکی از راه های مختلف کنترل رشد تومور، روش درمانی برکی تراپی است که نقش مهمی در درمان سرطان اعضای مختلف بدن از جمله مغز، سر، گردن، پروستات و رحم دارد.

برکی تراپی، شامل بکارگیری کاشتنی های حامل یک عنصر رادیواکتیو (با قابلیت تولید دز بالای تابش و در نتیجه توانایی نابودی سلول های سرطانی باقیمانده در بافت سالم محیط اطراف تومور)، در موضع تومور می باشد. در این روش، موضع (تومور) به دو صورت در معرض تابش قرار می گیرد. در روش اول، محلول حاوی رادیو دارو به محل تحت درمان تزریق می شود. در روش دوم، رادیو دارو در یک پوشش نگهدارنده به شکل ابزار کاشتنی قرار گرفته و در مجاورت تومور کاشته می شود. با توجه به نقش تعیین کننده منبع تابش در برکی تراپی، انتخاب روشی دقیق برای دستیابی به توزیع یکنواخت دز تابش و نیز کنترل شدت آن از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

مشکل فنی و بیان اهداف:

در کارهایی که قبلا انجام شده است، عدم زیست سازگاری سامانه حامل رادیودارو، حضور سامانه در بدن را به عاملی نگران کننده مبدل می سازد؛ زیرا اقدام بدن در جهت مقابله با کاشتنی، خود عملکرد و بهره وری سامانه را تحت تاثیر قرار می دهد. از سوی دیگر، نیمه عمر طولانی عناصر رادیواکتیوی که تا بحال برای برکی تراپی مورد استفاده قرار گرفته اند، کنترل دز تابش در موضع تحت درمان را سخت تر می کند. به علاوه،

^۱ [Brachy therapy](#)

استفاده از رادیوایزوتوپ‌های با نیمه‌عمر طولانی، با مدت ماندگاری نامحدود و غیرقابل اندازه‌گیری، و همچنین بزرگی نسبی اندازه ذرات حاوی عناصر رادیواکتیو مورد استفاده، ممکن است موقعیت پزشکی نامطلوبی در عضو ایجاد کند.

در اختراع حاضر، روشی سریع، و تکرارپذیر برای تولید نانوساختار حاوی رادیوایزوتوپ هولمیوم معرفی می‌شود. این رادیوایزوتوپ با نیمه عمر نسبتاً کوتاه (۲۶ ساعت) برای کاربرد برکی‌تراپی مناسب است. بر اساس روش تولید نانوساختار مورد نظر، اندازه ذرات در محدوده ۵۰-۱۰۰ نانومتر قابل کنترل است. دز تابش از طریق ۱- کنترل مقدار رادیوایزوتوپ هولمیوم در نانوساختار و ۲- کنترل مقدار نانوساختار در بستر پلیمر به دقت قابل کنترل است. علاوه بر این، سادگی و ارزان بودن روش سنتز ارائه شده در این اختراع، که از معیارهای مهم صنعتی کردن فرایندهای تولید به حساب می‌آید، از دیگر دستاوردهای مهم اختراع حاضر می‌باشد.

شرح وضعیت پیشین:

اخیراً عناصر رادیواکتیو ید ۱۲۵، سزیم ۱۳۷، پالادیوم ۱۰۳ و ایریدیوم ۱۹۲ برای برکی‌تراپی مورد استفاده قرار گرفته‌اند.^{۳۴۱}

استفاده از برکی‌تراپی در درمان سرطان گردن، پروستات، سینه و پوست متداول بوده و در همان حال در درمان برخی مواضع درگیر در بدن نیز مورد توجه قرار گرفته‌است. قابل توجه آنکه این شیوه درمان را می‌توان به تنهایی و یا بعنوان روش تکمیلی روش‌های رادیوتراپی و شیمی‌درمانی اعمال نمود. باید بین این شیوه و روش‌های رادیوتراپی منبع باز که در آن رادیوایزوتوپ درمانی در بدن تزریق می‌شود تا به محل مورد نظر رسیده و فعالیت درمانی را به انجام برساند، تفاوت قایل شد.

در واقع، برکی‌تراپی شامل اسکان^۱ دقیق یک منبع تابش با برد کوتاه^۱، مستقیماً در محل تومور است. منبع، در یک کپسول محافظ قرار می‌گیرد تا تابش موضعی منبع به بافت هدف را میسر کند. اما در همان حال، از

^۱ Placement

حرکت آزادانه منبع یون ساز تابش و یا انحلال آن در سیالات بدن ممانعت نماید. به این ترتیب، یک ویژگی اساسی برکی تراپی آن است که منطقه کاملاً معینی را تحت تاثیر قرار می دهد. در پایان دوره درمان، کپسول را می توان در بدن باقی گذاشت یا خارج ساخت.^{۴، ۵}

دوره برکی تراپی معمولاً کوتاه تر از سایر روش های رادیوتراپی بوده و امکان زنده ماندن، رشد و تکثیر سلول های سرطانی در فواصل زمانی بین تناوب های رادیوتراپی را کاهش می دهد. به این ترتیب، دفعات ویزیت بیمار برای دریافت درمان کاهش یافته و در نتیجه، روش درمان برای بیمار مطلوب تر از رادیوتراپی محسوب می شود.

تاریخچه استفاده از این روش درمان، که توسط پیر کوری به یک پزشک توصیه شد، به ۱۹۰۱ باز می گردد (اندکی پس از معرفی رادیواکتیویته توسط هنری بکرل).^۶ در آن زمان محققین، از جمله الکساندر گراهام بل، دریافتند که تابش باعث انقباض تومور می شود.^۷ در اوایل قرن بیستم، در موسسه کوری در پاریس، دانلوس^۲ و در بیمارستان مموریال نیویورک رابرت ابه^۳ در بهره برداری از روش برکی تراپی پیشگام بودند. در دهه ۱۹۳۰، استفاده از رادیوم در برکی تراپی کاملاً متداول شد.^۴

در بازه زمانی ۱۹۴۲ تا ۱۹۵۸ از رادون حبس شده در دانه های طلا^۴ برای این هدف استفاده شد.^{۸، ۹} بعدها فایلا^۵، از پوشش طلا برای ممانعت از نشر تابش بتا و عبور انتخابی تابش گاما سود برد.^{۱۰} اندکی پس از جنگ جهانی دوم، استفاده از کبالت سوزنی نیز متداول شد. در مسیر تکاملی برکی تراپی، رادون و کبالت ابتدا با تانتالم و طلای رادیواکتیو و سپس با ایریدیوم جایگزین شدند.^۴

^۱ [Short range radiation source](#)

^۲ Danlos

^۳ Robert Abbe

^۴ Gold filled with radon

^۵ Failla

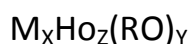
ایریدیوم که اولین بار در ۱۹۵۸ بکار رفت، هنوز هم بیشترین کاربرد را در برکی‌تراپی دارد. با این حال بدلیل خطر ناشی از قرار گرفتن پرسنل درمانی در معرض تابش رادیواکتیو، رشد این روش در میانه قرن بیستم محدود شد.^{۱۱}

در فاصله سال‌های ۱۹۵۰ تا ۱۹۶۰ و با معرفی سیستم‌های کنترل از راه دور^۱ و یافتن منابع جدید رادیواکتیو، بکارگیری این روش دوباره با اقبال روبرو شد.^۴ همزمان، دستاوردهای اخیر در بهبود سیستم‌های کامپیوتری برنامه‌ریزی درمان و تجهیزات رهاسازی، برکی‌تراپی را به یک روش ایمن و موثر برای درمان سرطان به روش برکی‌تراپی تبدیل نمود.^۴

عنصر هولمیوم ۱۶۶، یک کاندیدای مناسب برای تولید سامانه‌های کاشتنی به حساب می‌آید. این رادیوایزوتوپ با قابلیت گسیل ذرات پرنرژی β ، تابش γ (۸ کیلو الکترون ولت) و نیمه عمر کوتاه معادل ۲۶/۸ ساعت، انتخابی مناسب برای برکی‌تراپی به نظر می‌رسد. بعلاوه، نیمه‌عمر کوتاه این رادیوایزوتوپ، تنظیم و کنترل دز تابش مورد نیاز را میسر می‌نماید.

ارائه راه حل

نانوساختار حاوی عنصر هولمیوم بر اساس دستورالعمل زیر تهیه می‌شود. در واقع طی فرایند تولید نانوساختار، فلز هولمیوم وارد فرمول عمومی زیر می‌شود:



در این فرمول عمومی، M یک فلز (مانند سدیم، پتاسیم، منیزیم، کلسیم، آلومینیوم، مس...)، R یک غیر فلز (مانند گوگرد، بور، نیتروژن، فسفر، کلر، ید...) و X, Z, Y مقادیر متناظر هر یک از اجزای یادشده در نانوساختار مورد نظر است.

تولید نانوساختار فوق طی مراحل زیر صورت می‌گیرد:

^۱ Remote afterloading systems

۱- تهیه محلول A: ابتدا نمک (۱۰ تا ۵۰ درصد وزنی) محلول در آب فلز M (کلرید یا نیترات سدیم، پتاسیم، منیزیم، کلسیم، آلومینیوم و یا مس) تهیه شده، سپس مقدار محاسبه شده از نمک هولمیوم (مثلا ۱-۱۰ گرم) به محلول اضافه و مخلوط برای مدت ۱-۳ ساعت در حمام روغن با دمای مناسب (محدوده دمای محیط تا ۱۰۰ درجه سانتی گراد) همزده می شود.

۲- تهیه محلول B: محلول ترکیب حاوی غیر فلز R (گوگرد، بور، نیتروژن، فسفر، کلر، ید، ۴-۱۰ درصد وزنی) در آب تهیه و مخلوط برای مدت ۱-۳ ساعت همزده می شود.

سپس محلول B به تدریج به فلاسک حاوی محلول A اضافه می شود. برای اطمینان از تهیه محلول های همگن، همزدن محلول به مدت حداقل ۲ ساعت ادامه می یابد. در پایان واکنش، ذرات حاصل با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ با دور rpm ۵۰۰۰ برای مدت ۲-۲۰ دقیقه، از محلول جدا می شود. برای خالص سازی محصول، ۳ بار عمل شستشو با آب دو بار تقطیر و سانتریفیوژ تکرار شد. نانوذرات حاصل در گرمخانه خشک شد. سرانجام این نانوذرات (در غلظت مورد نظر) با یک پلیمر زیست تخریب پذیر (پلی یورتان گرمانرم قابل انبساط) مخلوط و نانوکامپوزیت حاصل به شکل پوشش شکل دهی می شود. با توجه به آنکه پوشش پلیمری بر روی ابزار قابل کاشت در بدن پوشش داده می شود، نانوکامپوزیت تهیه شده به شکل یک لایه نازک فیلم پلیمری بر روی ابزار قابل کاشت، پوشش داده می شود. روش مورد استفاده می تواند یکی از روش های متداول نشاندن فیلم پلیمری مانند پوشش دهی به روش غوطه وری باشد. اندازه نانوذرات حاصل با عواملی مانند دمای واکنش، غلظت محلول ها و سرعت همزدن محلول واکنش قابل تنظیم است. به همین دلیل اثر پارامترهای مختلف از جمله دمای واکنش و سرعت افزایش اجزای سازنده نانو ساختار به یکدیگر، جهت بهینه شدن واکنش بررسی شد. نانو ذرات بدست آمده تحت آزمون آزمون های مختلف از جمله آنالیز پرتو ایکس و میکروسکوپی الکترونی قرار گرفت.

جدول ۱. اثر دما و سرعت اختلاط بر اندازه و شکل نانوذرات

اندازه/شکل ذرات	محدوده تغییرات	عامل مورد بررسی
۷۰۰ نانومتر تا چند میکرون (ذره‌ای)	۱-۳۰ دقیقه	سرعت افزایش محلول A به محلول B
چند نانومتر تا چند صد نانومتر (ذره‌ای)	۳۰ دقیقه تا چند ساعت	سرعت افزایش محلول A به محلول B
بسته به شرایط واکنش از چند نانومتر تا چند صد نانومتر (میله)	دمای محیط تا ۵۰ درجه سانتی‌گراد	دمای واکنش
بسته به شرایط واکنش از چند نانومتر تا چند صد نانومتر (لیف)	۵۰ تا ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد	دمای واکنش

خلاصه نتایج:

- ۱) در این اختراع نانوساختارهای دارای فلز هولمیوم در یک مرحله و در محیط آبی سنتز شد.
- ۲) با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) اندازه و توزیع اندازه نانوساختارهای تهیه شده مطالعه شد: ابعاد نانومتری برای ذرات تعیین شد.
- ۳) با استفاده از تکنیک آنالیز پرتو ایکس-پراکندگی انرژی، توزیع و پراکندگی فلز هولمیوم در زمینه نانوکامپوزیت حاوی نانوساختار حامل هولمیوم بررسی و حضور و یکنواختی توزیع رادیوایزوتوپ تایید شد.
- ۴) برای شناسایی عنصری و تعیین کمی عنصر هولمیوم در نمونه‌ها از روش فلورسان پرتو ایکس - پراکندگی انرژی استفاده شد: حدود ۲ تا ۱۸٪ از وزن نانوساختارهای تهیه شده را هولمیوم تشکیل می‌دهد.
- ۵) احتمال رهایش فلز هولمیوم در محیط با آزمون برون‌تنی در محیط PBS بررسی شد. تفاوت غلظت هولمیوم در نانو نانوساختارهای تهیه شده قبل و بعد از غوطه‌وری در PBS در حد دقت این آنالیز پرتو ایکس - پراکنش انرژی ناچیز و قابل صرف‌نظر می‌باشد.
- ۶) همچنین، با توجه به نتایج آزمون آنالیز پرتو ایکس - پراکنش انرژی، غلظت هولمیوم در باقیمانده جامد در محلول PBS، صفر بود. این نتیجه نشان می‌دهد که رهایش هولمیوم در- بافت اطراف تومور، عامل نگران-کننده‌ای در استراتژی استفاده از- نانو ساختارهای تهیه شده حاوی هولمیوم به حساب نمی‌آید.

بیان یک روش اجرایی

یک نمونه از نانوکامپوزیت حاوی نانوساختار دارای هولمیوم به شکل زیر تهیه شد:

۱- تهیه محلول A: ابتدا محلول (۴۵ درصد وزنی) یک نمک محلول در آب فلز M (کلرید یا نیترات

کلسیم) تهیه شده، سپس مقدار محاسبه شده (۱۱ گرم) از نمک هولمیوم به محلول اضافه و مخلوط

برای مدت ۱-۳ ساعت در حمام روغن با دمای مناسب (۵۰ درجه سانتی گراد) همزده می شود.

۲- تهیه محلول B: محلول ترکیب حاوی غیر فلز R (کلر، ۱۰ درصد وزنی) در آب تهیه و مخلوط برای

مدت ۱-۳ ساعت همزده می شود.

سپس محلول B به فلاسک حاوی محلول A اضافه می شود. برای اطمینان از تهیه محلول های همگن، همزدن

مخلوط به مدت حداقل ۲ ساعت ادامه می یابد. در پایان واکنش، ذرات حاصل با استفاده از دستگاه

سانتریفیوژ با دور ۵۰۰۰ rpm برای مدت ۲۰ دقیقه، از محلول جدا می شود. سرانجام این نانوذرات (در

غلظت ۵/۰٪) با پلی یورتان مخلوط و نانوکامپوزیت حاصل به شکل فیلم روی ابزار قابل کشت در بدن

پوشش داده می شود.

مزایای اختراع:

۱. تهیه یک نانوساختار که می تواند فلز هولمیوم را در خود جای دهد.

۲. طراحی ساختار نانوذرات مورد ۱، به نحوی که مقدار مورد نیاز از فلز هولمیوم را شامل شود.

۳. کنترل اندازه ساختار حاوی رادیودارو در مقیاس نانومتری

۴. وارد ساختن این نانوساختار در یک بستر پلیمری زیست سازگار

۵. کنترل ابعاد نانوساختار به نحوی که توزیع یکنواخت آن در بستر پلیمر زیست سازگار ممکن باشد.

۶. کنترل ابعاد نانوساختار به نحوی که بقدر کافی بزرگ باشد تا در بین زنجیره‌های پلیمر بستر درگیر شده و مانع از مهاجرت آن از بستر پلیمری به سطح و در نتیجه فرار به بافت‌های مجاور عضو تحت درمان شود.

بیان صریح کاربرد:

روشی سریع، آسان و قابل کنترل برای تولید نانوساختار حاوی فلز هولمیوم ارائه شده. روش با فراهم ساختن امکان تنظیم دقیق مقدار هولمیوم در نانوساختار، کنترل‌پذیری دز تابش و در نتیجه اثربخشی درمان در شیوه درمانی برکی‌تراپی را افزایش می‌دهد. خطر حرکت آزاد نانو ذرات رادیویزوتوپ در بافت‌های مجاور موضع تحت درمان و یا سایر اعضای بدن در این روش به حداقل می‌رسد.

-
- ١ Brachytherapy treatment planning method and apparatus, US Patent ٦٥٣٠٨٧٣, ٢٠٠٣.
- ٢ Carrier-free ^{103}Pd brachytherapy seeds, US patent ٧٩٨٨٦١٢, ٢٠٠١.
- ٣ Radioisotope dispersed in a matrix for brachytherapy, US Patent ٦٥٨٩٥٠٢, ٢٠٠٣.
- ٤ Gerbaulet, Alain; Pötter, Richard; Mazon, Jean-Jacques et al., eds, The GEC ESTRO handbook of brachytherapy, Leuven, Belgium: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. ISBN ٩٠-٨٠-٤٥٣٢-٦, ٢٠٠٢.
- ٥ Stewart AJ et al., Radiobiological concepts for brachytherapy, Brachytherapy, Applications and Techniques. Philadelphia, ٢٠٠٧.
- ٦ Gupta VK, Brachytherapy – past, present and future, Journal of Medical Physics, ١٩٩٥: ٢٠: ٣١-٣٨.
- ٧ Gasta Forssell. La lutte social contre le cancer, Journal de Radiologie, ١٩٣١;١٥:٦٢١-٦٣٤
- ٨ Goldstein, N. (١٩٧٥). "Radon seed implants. Residual radioactivity after ٣٣ years, Archives of dermatology, ١٩٧٥:١١١ (٦): ٧٥٧-٧٥٩.
- ٩ Winston, P., Carcinoma of the Trachea Treated by Radon Seed Implantation, The Journal of Laryngology & Otology, ١٩٥٨:٧٢(٠٦): ٤٩٦-٤٩٩.
- ١٠ <http://www.orau.org/ptp/collection/brachytherapy/seeds.htm>.
- ١١ Aronowitz, J., The Golden Age of prostate brachytherapy: A cautionary tale". Brachytherapy, ٢٠٠٨:٧ (١): ٥٥-٥٩.