



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2001115702/14, 05.11.1999

(24) Дата начала действия патента: 05.11.1999

(30) Приоритет: 06.11.1998 US 60/107,406
27.11.1998 GB 9826121.7

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2003

(45) Опубликовано: 10.05.2005 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 97/19724 A1, 05.06.1997. EP 0037678
A1, 14.10.1981. RU 2089143 C1, 10.09.1997.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 06.06.2001

(86) Заявка РСТ:
GB 99/03668 (05.11.1999)

(87) Публикация РСТ:
WO 00/28554 (18.05.2000)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. В.С.Ткаченко

(72) Автор(ы):

МакКИНТАЙР Грегори Линн (US),
СНОУ Роберт А. (US),
БЕЙКОН Эдвард Р. (US),
ЭРИКСЕН Мортен (NO),
ТОРНЕС Эуден (NO),
КУНИ Джералдин Фрай (US),
ГЕЙТС Вирджиния Энн (US),
КОРНАКОФФ Джоэл (US),
БЛЭК Кристофер Д. В. (US)

(73) Патентообладатель(ли):

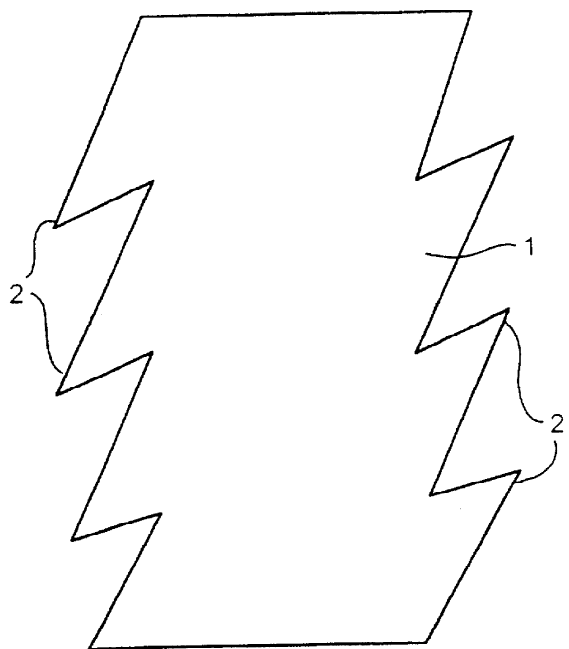
Амершем пи-эл-си (GB)

(54) РАДИОАКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В БРАХИТЕРАПИИ, СПОСОБ ЕГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ (ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ С ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ И КОМПОЗИЦИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицинской технике, а именно к лучевой терапии. Радиоактивный источник, предназначенный для использования в брахитерапии, содержащий радиоизотоп внутри герметично закрытого биосовместимого контейнера, в котором, по меньшей мере, часть поверхности контейнера выполнена шероховатой, фасонной формы или негладкой. Радиоактивный

источник изготавливают путем загрузки внутрь герметичного контейнера. Композиция содержит множество радиоактивных источников, установленных линейно на биологически разлагаемом материале. Изобретение может улучшить ультразвуковую видимость источника и/или снизить тенденцию источника мигрировать после имплантации в теле пациента. 5 н. и 16 з.п. ф-лы, 8 ил.



Фиг. 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2001115702/14, 05.11.1999**

(24) Effective date for property rights: **05.11.1999**

(30) Priority: **06.11.1998 US 60/107,406**
27.11.1998 GB 9826121.7

(43) Application published: **27.07.2003**

(45) Date of publication: **10.05.2005 Bull. 13**

(85) Commencement of national phase: **06.06.2001**

(86) PCT application:
GB 99/03668 (05.11.1999)

(87) PCT publication:
WO 00/28554 (18.05.2000)

Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. V.S.Tkachenko

(72) Inventor(s):

MakKINTAJR Gregori Linn (US),
SNOU Robert A. (US),
BEJKON Ehdvard R. (US),
EhRIKSEN Morten (NO),
TORNES Ehuden (NO),
KUNI Dzheraldin Fraj (US),
GEJTS Virdzhinija Ehnn (US),
KORNAKOFF Dzhoehl (US),
BLEhK Kristofer D. V. (US)

(73) Proprietor(s):

Amershem pi-ehl-si (GB)

(54) **RADIOACTIVE SOURCE FOR BRACHYTHERAPY, METHOD OF MAKING THE DEVICE (VERSIONS), METHOD OF TREATMENT BY USING THE DEVICE AND COMPOSITION ON ITS BASE**

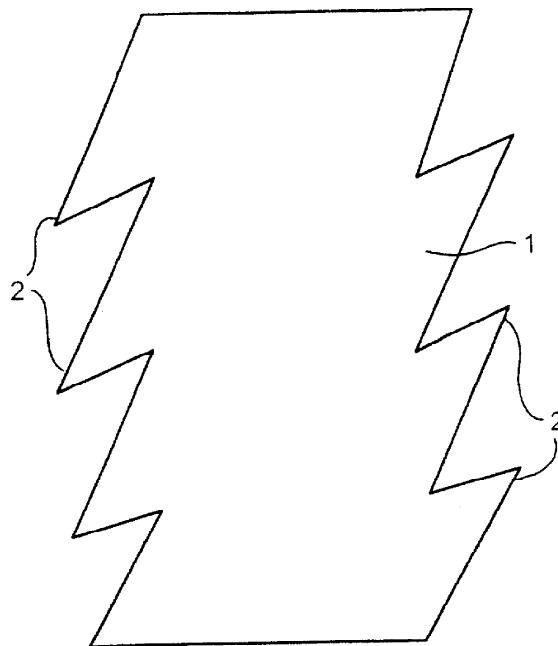
(57) Abstract:

FIELD: medical equipment; radiation therapy.

SUBSTANCE: radioactive source has radioisotope disposed inside air-tight biocompatible container. At least some part of container is made profiled and have rough, non-smooth surface. Radioactive source is made by loading it inside air-tight container. Composition has assemblage of radioactive sources mounted in line onto biologically decomposed material. Invention helps to improve ultrasonic visibility of source and/or reduce the trend of source to migrate in patient's body after implantation.

EFFECT: improved quality of treatment.

22 cl, 8 dwg



Фиг. 1

Настоящее изобретение относится к лучевой терапии. В частности, оно относится к радиоактивным источникам для использования в брахитерапии, а именно к радиоактивным источникам с улучшенной видимостью в ультразвуковом изображении.

Брахитерапия представляет собой общий термин, охватывающий медицинское лечение, которое включает размещение радиоактивного источника поблизости к больным тканям и может представлять собой временную или постоянную имплантацию или ввод радиоактивного источника в тело пациента. Радиоактивный источник, таким образом, помещается вблизи к области тела, лечение которой производится. Этот способ имеет преимущество, состоящее в том, что высокие дозы радиации могут быть переданы в место лечения с относительно низкими дозами радиации для окружающих или промежуточных здоровых тканей.

Брахитерапия предлагается для использования при лечении различных заболеваний, включая артрит и рак, например груди, мозга, печени, а также рак яичников и, особенно, рак простаты у мужчин (см., например, статью авторов Дж.К.Бласко и др., Урологическая клиника в Северной Америке 23, 633-650 (1996) и Х.Рэгдж и др., Рак, 80, 442-453 (1997) (J.C.Blasko et al., The Urological Clinics of North America, 23, 633-650 (1996), and H.Ragde et al., Cancer, 80, 442-453 (1997))). Рак простаты представляет собой наиболее часто встречающуюся форму злокачественной опухоли у мужчин в США, который только в 1995 году привел к 44000 смертельным случаям. Лечение может включать временную имплантацию радиоактивного источника в течение расчетного периода, после чего его извлекают. В качестве альтернативы, радиоактивный источник может быть постоянно имплантирован в тело пациента, где он остается до тех пор, пока не ослабнет до инертного состояния в течение заранее определенного времени. Использование временной или постоянной имплантации зависит от типа выбранного изотопа и длительности и интенсивности требуемого лечения.

Постоянные имплантаты для лечения простаты содержат радиоизотопы с относительно коротким периодом полураспада и низкой энергией по сравнению с временными источниками. В постоянных имплантатах в качестве радиоизотопов применяют, например, такие источники, как иод-125 или палладий-103. Радиоизотопы обычно помещаются в титановый корпус, выполненный в форме "зерна", который затем имплантируют. Временные имплантаты для лечения рака простаты в качестве радиоизотопа могут содержать иридий-192.

В последнее время брахитерапия также была предложена для лечения рестеноза (смотри статью автора Р.Ваксман, Монитор Сосудистой Лучевой терапии, 1998 г., 1, 10-18 и Журнал МедПро Манс, январь 1998, страницы 26-32) (R.Waksman, Vascular Radiotherapy Monitor, 1998, 1, 10-18, and MedPro Month, January 1998, pages 26-32). Рестеноз представляет собой повторное сужение кровеносных сосудов после первичного лечения заболеваний коронарной артерии.

Заболевание коронарной артерии представляет собой состояние, являющееся результатом сужения или закупорки коронарных артерий, известное как стеноз, который может вызываться различными факторами, включая формирование атеросклеротических бляшек внутри артерий. Такие закупорки или сужения могут лечиться путем механического удаления бляшки или путем ввода расширителей-стентов для удержания открытого прохода артерии. Одна из наиболее часто применяемых форм лечения представляет собой подкожную транслюминальную коронарную ангиопластику (PTCA), которая также известна как ангиопластика с применением надувного баллончика. В настоящее время только в США ежегодно выполняются более полумиллиона процедур PTCA. При проведении процедуры PTCA катетер с надувным баллончиком, установленным на его дистальном конце, вводится в коронарную артерию и помещается в месте закупорки или сужения. Баллончик затем надувают, что приводит к расплющиванию бляшки по стенке артерии и растяжению стенки артерии, что позволяет расширить просвет сосуда и, соответственно, увеличить поток крови.

Методика PTCA характеризуется высоким коэффициентом первоначального успешного

лечения, но 30-50% пациентов возвращаются в течение 6 месяцев со стенотическими рецидивами заболевания, то есть с проявлениями рестеноза. Один из предложенных методов лечения рестеноза представляет собой интралюминальную лучевую терапию. При лечении рестеноза были предложены для использования различные изотопы, включая

5 иридий-192, стронций-90, иттрий-90, фосфор-32, рений-186 и рений-188.

Обычные радиоактивные источники, предназначенные для использования в брахитерапии, включают так называемые зерна, которые представляют собой гладкие герметичные контейнеры или капсулы из биосовместимых материалов, например таких металлов, как титан или нержавеющая сталь, содержащих радиоизотоп внутри

10 герметичной камеры, которая позволяет радиации проходить через стенки контейнера/камеры (американский патент US 4323055 и US 3351049). Такие зерна пригодны для использования только с радиоизотопами, излучение которых может проникать через стенки камеры/контейнера. Поэтому такие зерна обычно используются с радиоизотопами, которые испускают лучи и рентгеновские лучи низкой энергии, и не

15 используются с радиоизотопами, испускающими β -частицы.

В брахитерапии жизненно важным для достижения терапевтического результата является знание медицинским персоналом, работающим с данным лечущим средством, относительного положения радиоактивного источника по отношению к ткани, которую необходимо лечить, для гарантирования того, что радиация передается на требуемую

20 ткань и что не происходит местной передозировки или недодозировки. Применяемые в настоящее время зерна поэтому обычно содержат маркер для отображения их на рентгеновском изображении, такой как радионепрозрачный металл (например, серебро, золото или свинец). Местоположение имплантируемого зерна затем определяется с помощью рентгеновского изображения, применение которого подвергает пациента

25 дополнительной дозе облучения. Такие радионепрозрачные маркеры обычно имеют определенную форму, благодаря которой на изображении, кроме информации о местоположении, можно также получить информацию об ориентации зерна в теле, поскольку оба эти вида информации являются необходимыми для точных вычислений при расчете дозировки радиации.

30 Постоянная имплантация радиоактивных источников в брахитерапии для лечения, например, рака простаты может быть выполнена с использованием техники открытой лапаротомии с прямым визуальным наблюдением радиоактивных источников и ткани. Однако эта процедура является относительно инвазивной и часто приводит к нежелательным побочным эффектам для пациента. В связи с этим была предложена

35 улучшенная процедура, содержащая ввод радиоактивных источников трансперинеально в заранее определенные области больной предстательной железы с использованием внешнего шаблона-направляющей для установки точки отсчета при имплантации (см., например, статью авторов Гримм П.Д. и др.. Атлас урологической клиники в Северной Америке. Том 2, №2, 113-125 (1994) (Grimm, P.D., et al., Atlas of the Urological Clinics of

40 North America, Vol.2, No.2, 113-125 (1994))). Обычно такие радиоактивные источники, например зерна, вводятся с помощью устройства типа иглы с применением внешнего прибора, измеряющего глубину погружения, причем пациент находится в положении дорсальной литотомии. Для лечения рака простаты в тело пациента обычно вводится от 50 до 120 зерен, которые располагаются в виде 3-мерного массива, который формируется

45 путем множества проколов иглой, с помощью которой вводятся зерна, расположенные в линию. Расчет дозы основывается на этом сложном 3-мерном массиве, кроме того, используются данные об объеме опухоли, объеме простаты и т.д.

Предпочтительно ввод или имплантация радиоактивного источника в брахитерапии выполняется с использованием минимально инвазивных методик, таких, как, например,

50 методика, включающая использование игл и/или катетеров. При этом возможно вычислять местоположение для каждого радиоактивного источника, что задает требуемый профиль доз радиации. Это может быть выполнено с использованием сведений о содержании радиоизотопов в каждом источнике, размерах источника, точных сведений о размерах

ткани или тканей, по отношению к которым следует устанавливать источник, кроме того, сведений о положении указанной ткани по отношению к точке отсчета. Размеры тканей и органов внутри тела для использования в таких вычислениях дозы могут быть получены перед помещением радиоактивного источника с использованием обычных диагностических методик воспроизведения изображений, включая рентгеновское изображение, изображение магнитного резонанса (ИМР) и ультразвуковое изображение. Однако при процедуре установки радиоактивного источника могут возникнуть трудности, которые могут оказать неблагоприятное влияние на точность размещения источника, если для управления размещением источника будут использоваться только изображения, полученные перед процедурой размещения источника. Например, объем ткани может изменяться в результате опухания или стекания жидкости в ткань или из нее. Положение ткани и ее ориентация могут изменяться в теле пациента по отношению к выбранной внутренней или внешней точке отсчета в результате, например, манипуляций во время хирургических процедур, движений пациента или изменений объема расположенных поблизости тканей. При этом трудно обеспечить точное размещение источников для получения требуемого профиля дозы в брахитерапии, используя только сведения об анатомии ткани и положении, которые были получены перед процедурой размещения. Поэтому предпочтительно обеспечить визуализацию в режиме реального времени как ткани, так и радиоактивного источника. Особенно предпочтительно в качестве способа получения изображения использовать ультразвуковое изображение из-за его безопасности и простоты использования и низкой стоимости.

Во время размещения радиоактивных источников в требуемое местоположение хирург может отслеживать положение тканей, таких как предстательная железа, используя, например, трансректальную ультразвуковую технику получения изображений по эхо-импульсу, которая имеет преимущество, состоящее в низком уровне риска, и удобна как для пациента, так и для хирурга. С помощью ультразвука хирург может также контролировать положение относительно большой иглы, используемой в процедурах имплантации. Во время процедуры имплантации или ввода можно делать вывод о местоположении источника по кончику иглы или другого устройства, используемого для процедуры. Однако относительное местоположение каждого отдельного радиоактивного источника должно быть оценено после процедуры имплантации для определения того, находится ли он в требуемом или нежелательном месте положения для оценки равномерности терапевтической дозы облучения ткани. Радиоактивные источники могут мигрировать внутри ткани после имплантации. Однако относительно малый размер применяемых в настоящее время в брахитерапии радиоактивных источников и малая отражающая способность их поверхности очень затрудняют их обнаружение с помощью технологии ультразвукового изображения, особенно, когда они ориентированы, по существу, не в перпендикулярном к падающему ультразвуковому лучу направлении. Даже очень небольшие отклонения от 90° по отношению к падающему ультразвуковому лучу вызывают существенное снижение интенсивности эхосигнала.

Ультразвуковая видимость обычных радиоактивных зерен существенно зависит от угловой ориентации оси зерна по отношению к ультразвуковому источнику, используемому для получения изображения. Гладкая плоская поверхность обычно действует как зеркало, отражающее ультразвуковые волны в нежелательном направлении до тех пор, пока угол между источником и поверхностью не будет равен 90° . Гладкая цилиндрическая структура такая, как обычные радиоактивные зерна, имеет диаграмму направленности отражаемых волн в виде конической веерной формы со значительным пространственным углом, но создает интенсивные ультразвуковые отражения только тогда, когда угол падения будет очень близким к углу 90° . Одним из способов улучшения ультразвуковой видимости обычных радиоактивных зерен является поэтому способ снижения угловой зависимости отражения ультразвуковых волн.

В связи с этим существует потребность в радиоактивных источниках для использования в брахитерапии с улучшенной видимостью при ультразвуковом построении изображения и, в

частности, для источников, в которых зависимость видимости от угловой ориентации оси источника по отношению к ультразвуковому передатчику будет понижена.

Ультразвуковые отражения могут быть либо зеркальными, либо рассеивающими (диффузными). Биологическая ткань обычно отражает ультразвук рассеянным способом, в то время как металлические устройства обычно представляют собой эффективные зеркальные отражатели ультразвука. Относительно большие гладкие поверхности, такие как иглы, используемые в медицинских процедурах, отражают звуковые волны зеркальным способом.

До настоящего времени был сделан ряд попыток повышения ультразвуковой видимости относительно больших хирургических устройств, таких как хирургические иглы, твердые зонды и канюли, с помощью соответствующей обработки их поверхностей, такой как придание ей шероховатости, рифление или травление. Так, в патенте US 4401124 описан хирургический инструмент (устройство в виде полый иглы), на поверхности которого нанесена дифракционная решетка, для увеличения коэффициента отражения поверхности.

Звуковые волны, которые попадают в канавки, диффрагируют или рассеиваются как вторичные фронты волн во многих направлениях, и некоторый процент этих волн определяется ультразвуковым приемником. Дифракционная решетка предусмотрена для использования на передней кромке хирургического инструмента, предназначенного для ввода в тело или для использования на поверхности объекта, положение которого необходимо отслеживать, внутри тела.

В патенте US 4869259 описано устройство типа медицинской иглы, часть поверхности которого обрабатывается частицами для получения равномерно шероховатой поверхности, которая рассеивает падающий ультразвук так, что часть рассеянных волн обнаруживается ультразвуковым приемником.

В патенте US 5081997 описаны хирургические инструменты, в поверхности которых внедрены частицы, отражающие звук. Эти частицы рассеивают падающий звук, и часть его обнаруживается ультразвуковым приемником.

В патенте US 4977897 описано устройство типа трубчатой канюли, которое содержит иглу и внутренний зонд, в которой выполнены одно или несколько отверстий в поперечном направлении, перпендикулярном к оси иглы, для улучшения ультразвуковой видимости. Твердый внутренний зонд может быть выполнен шероховатым или рифленным для увеличения сонографической видимости комбинации игла/зонд.

В патенте WO 98/27888 описано эхогенически улучшенное медицинское устройство, в котором наносимая печатным способом маска в виде узора из непроводящих, содержащих эпоксидную смолу чернил наносится на поверхность устройства, подвергается термической сушке с последующим образованием в ней поперечных связей. Части иглы, не защищенные маской, удаляются путем травления на этапе электролитической полировки так, что остается узор, по существу, из квадратных углублений на чистой поверхности металла, и затем чернильная маска удаляется с помощью растворителя и механической очистки. Эти углубления позволяют получить устройство с улучшенной эхогеничностью для ультразвука.

В патенте US 4805628 описано устройство, которое вводится или имплантируется на длительный период в тело, причем это устройство выполнено в большей степени видимым в ультразвуке благодаря формированию в этом устройстве пространства, ограниченного, по существу, не проницаемой для газа стенкой, причем это пространство заполняется газом или смесью газов. Это изобретение направлено на внутриматочные устройства, протезные устройства, кардиостимуляторы и т.п.

В статье автора МакГахан Дж.П. "Лабораторная оценка ультразвуковой визуализации иглы и катетера", ЖУРНАЛ УЛЬТРАЗВУК В МЕДИЦИНЕ, 5 (7), 373-7 (июль 1986 г.) ((McGahan, J.P., "Laboratory assessment of ultrasonic needle and catheter visualization" JOURNAL OF ULTRASOUND IN MEDICINE, 5 (7), 373-7, (July 1986)) производится оценка семи различных материалов катетеров в отношении их сонографической визуализации в искусственных условиях. При этом, хотя пять из семи материалов, применяемых для

изготовления катетеров, позволили получить от хорошего до превосходного сонографического детектирования, катетеры из нейлона и полиэтилена обладают плохой визуализацией. Кроме того, были испытаны различные способы улучшения визуализации иглы. Сонографическая визуализация иглы улучшалась с помощью различных способов, включая либо повышение шероховатости, либо рифление внешней поверхности иглы или внутреннего зонда и размещения внутри иглы направляющего провода.

В публикации WO 97/19724 A1 описан радиоактивный источник для использования в брахитерапии, содержащий радиоизотоп, размещенный внутри контейнера из биосовместимого материала. В этой же публикации раскрыт способ изготовления такого источника путем загрузки радиоактивного вещества внутрь герметичного контейнера, а также композиция, содержащая множество радиоактивных источников, установленных линейно на биологически разлагаемом материале.

Известен также способ лечения заболевания, чувствительного к воздействию лучевой терапии, описанный в RU 2089143 C1, включающий облучение временно или постоянно размещенным в теле пациента в месте, подлежащем облучению, радиоактивным источником, содержащим радиоизотоп, размещенный внутри герметичного контейнера из биосовместимого материала.

Однако ни в одном из вышеуказанных документов известного уровня техники не описываются или не предполагаются способы улучшения ультразвуковой видимости радиоактивных источников, предназначенных для использования в брахитерапии, включая радиоактивные источники или зерна относительно намного меньших размеров, предназначенные для использования в качестве постоянных имплантантов, а также нет упоминания в потребности улучшения ультразвуковой видимости таких источников. Несомненно, в области брахитерапии существует потребность в изменении конструкции капсулы зерна, так как коммерчески доступные в течение более 20 лет зерна оставались, по существу, неизменными, с учетом того, что любые такие изменения могут иметь законодательные последствия или последствия в области радиационной безопасности и, следовательно, обычно их стараются избегать. Кроме того, любые такие изменения могут рассматриваться как повышающие вероятность возникновения проблем с "прилипанием" зерен внутри игл и т.д., то есть, считается чрезвычайно желательным, чтобы зерна гладко проходили внутри игл, канюль и т.д. "Прилипание" зерен внутри устройств установки представляет известную проблему для клинических врачей и может создавать определенный риск в отношении безопасного применения устройства. При этом, как известно, если для передвижения прилипших зерен прикладывается чрезмерное давление, капсула зерна может разорваться с последующим освобождением радиоактивных веществ, загрязнений и т.д. В связи с этим, в данной области техники существует тенденция изготовления зерен с гладкой поверхностью (или, по меньшей мере, чтобы они имели как можно меньшее сопротивление), предпочтительно закругленной формы.

После имплантации предполагается, что зерна предназначены для постоянной установки на месте имплантации. Однако отдельные зерна в редких случаях могут мигрировать в теле пациента от исходного места имплантации или ввода. Это является чрезвычайно нежелательным с точки зрения клинической перспективы, поскольку это, например, может привести к передозировке опухоли или других больных тканей и/или оказать воздействие радиации на здоровую ткань. Поэтому существует также потребность в радиоактивных источниках, предназначенных для использования в брахитерапии, которые представляют пониженную тенденцию к миграции в теле пациента по сравнению с обычными зёрнами, используемыми для брахитерапии.

В основу изобретения поставлена задача создать радиоактивный источник, пригодный для использования в брахитерапии, обладающий улучшенной ультразвуковой видимостью, а также создать способ изготовления такого источника, способ лечения, чувствительных к воздействию лучевой терапии заболеваний с помощью такого источника, а также композицию на основе таких радиоактивных источников.

В соответствии с этим, в одном из аспектов настоящее изобретение направлено на

радиоактивный источник, предназначенный для использования в брахитерапии, содержащий радиоизотопы в герметичном биосовместимом контейнере, в котором, по меньшей мере, одна часть поверхности контейнера выполнена шероховатой, фасонной формы или негладкой. Обработка поверхности может улучшить ультразвуковую видимость источника и/или снизить тенденцию источника мигрировать после установки в теле пациента.

Целесообразно, если, по меньшей мере, одна часть поверхности контейнера, выполненная шероховатой, фасонной формы или негладкой, является его внешней поверхностью.

В предпочтительном варианте шероховатость, фасонная форма или негладкость поверхности выполнены с учетом обеспечения эффективной ультразвуковой видимости.

Желательно, чтобы материал контейнера включал золото, титан, платину или нержавеющую сталь.

Возможно, чтобы, по меньшей мере, одна часть поверхности контейнера, выполненная шероховатой, фасонной формы или негладкой, включала канавки, насечки, следы абразивной обработки или углубления.

Предпочтительно, чтобы канавки, насечки, следы абразивной обработки или углубления были расположены на поверхности контейнера в случайном порядке.

Возможно также, чтобы канавки, насечки, следы абразивной обработки или углубления были расположены на поверхности контейнера в виде правильного узора.

В другом предпочтительном варианте шероховатая, фасонной формы или негладкая поверхность контейнера содержит ребра, выпуклости, волнистые неровности или зубцы, выступающие над поверхностью.

Подходящими радиоизотопами для использования в качестве радиоактивных источников для брахитерапии в соответствии с настоящим изобретением являются известные в данной области техники радиоизотопы. Особенно предпочтительные радиоизотопы включают палладий-103 и йод-125.

Подходящие носители для радиоизотопов, устанавливаемых внутри биосовместимого контейнера, могут представлять собой такие материалы, как пластмасса, графит, цеолиты, различные виды керамики, различные виды стекла, металлы, полимерные матрицы, ионообменные смолы или другие предпочтительно пористые материалы. В качестве альтернативы носитель может быть изготовлен из металла, например из серебра, или может иметь слой металла, нанесенный в виде покрытия на подходящую подложку. Подходящие материалы подложки включают другой металл, такой как золото, медь или железо или твердые пластмассы, такие как полипропилен, полистирол, полиуретан, поливиниловый спирт, поликарбонат, Тефлон™, нейлон, делрин и Кевлар™. Подходящие способы нанесения покрытия известны в данной области и включают химическое осаждение, напыление покрытия, технологии ионного нанесения покрытия, нанесение покрытия без использования электродов и гальванотехники.

Материал носителя может быть выполнен в форме шариков, проводов, волокон или стержней. Такие материалы носителя могут быть заключены в полый герметичный контейнер, например металлический контейнер, для формирования герметичного источника или "зерна", либо носитель может быть покрыт гальваническим способом оболочкой, например, в виде слоя металла, такого как серебро или никель. Радиоизотоп может быть физически заключен внутри или на поверхности носителя, например, с помощью адсорбции, или может быть химически присоединен к нему определенным способом. В качестве альтернативы, источник может содержать полый герметичный контейнер, непосредственно в который помещается радиоизотоп, без использования носителя.

Подходящие биосовместимые материалы для контейнера включают металлы или сплавы металлов, такие как титан, золото, платина и нержавеющая сталь; пластмассы такие как полиэфиры и полимеры винила, и полимеры полиуретана, полиэтилена и поли(винилацетата), пластмассы, покрытые слоем биосовместимого металла; слоистые

материалы, такие как слоистые структуры из графита, и стекло, такое как матрицы, содержащие оксид кремния. Контейнер также может быть с внешней стороны покрыт биосовместимым металлом, например золотом или платиной. Титан и нержавеющая сталь представляют собой предпочтительные металлы для таких контейнеров, особенно титан.

5 Радионуклид также может быть внедрен в полимерную основу или пластмассовый или керамический композиционный материал, и/или может формировать часть стенки контейнера. Например, если сплав металла используется для формирования контейнера, то компонент сплава может представлять собой подходящий радионуклид. Если контейнер изготовлен из композиционного материала, компонент этого композиционного материала

10 может представлять собой подходящий радионуклид.
Источник должен иметь габаритные размеры, подходящие для предполагаемого использования. Например, габаритные размеры предпочтительно выбираются такими, чтобы источник мог быть доставлен к месту лечения с использованием обычных технологий, например с использованием полой иглы или катетера. Зерна,

15 предназначенные для использования при лечении рака простаты, обычно имеют, например, по существу, цилиндрическую форму и длину приблизительно 4,5 мм и диаметр приблизительно 0,8 мм, так что они могут подаваться на место лечения с использованием подкожной иглы. Для использования при лечении рестеноза источник должен иметь подходящие размеры для того, чтобы его можно было вводить внутрь коронарной артерии,

20 например в длину приблизительно 10 мм и диаметр приблизительно 1 мм, предпочтительно в длину приблизительно 5 мм и диаметр приблизительно 0,8 мм и наиболее предпочтительно в длину приблизительно 3 мм и диаметр приблизительно 0,6 мм. Источники, предназначенные для использования при лечении рестеноза, обычно вводят в место лечения с использованием обычной технологии с применением катетера.

25 Источники в соответствии с настоящим изобретением могут также иметь, по существу, сферическую форму.

Источники в соответствии с настоящим изобретением могут использоваться в качестве постоянных имплантатов или для временного ввода в тело пациента. Выбор радионуклида и типа источника, а также используемый способ лечения зависят частично от

30 состояния, которое следует лечить.

Используемый здесь термин "шероховатая, фасонной формы или негладкая" означает поверхность или часть поверхности, которая не является гладкой и полированной, как у обычных или нормально применяемых в брахитерапии источников, но которые содержат неровности или определенные неоднородности. Неровности или неоднородности могут

35 быть выполнены в виде правильного узора или могут быть случайными, или могут представлять собой смесь случайных и правильных областей. Неровности или неоднородности могут иметь форму канавок, насечек, шероховатостей или аналогичных надрезанных, вдавленных, отечканенных, вытравленных или другим способом нанесенных на поверхность образований. Неровности или неоднородности могут также иметь форму

40 ребер, выпуклостей, волнистых неровностей и подобных образований, выступающих над поверхностью.

Если требуется источник с улучшенной ультразвуковой видимостью, придание шероховатости, фасонной формы или негладкости могут быть выполнены в отношении существенной части поверхности контейнера так, чтобы рассеяние ультразвука источником

45 происходило, по существу, во всех направлениях. Придание шероховатости, фасонной формы или негладкости могут производиться, по существу, по всей поверхности контейнера, с обоих его концов, в центре или в любых других частях поверхности. Предпочтительно придание шероховатости, фасонной формы выполняются таким образом, что источник будет видимым для ультразвука, по существу, в любой ориентации по

50 отношению к падающему лучу.

Для улучшенной ультразвуковой видимости размер неровностей или неоднородности поверхности контейнеров (таких как стержни, сфероиды, капсулы, зерна и т.п.) должны выбираться так, чтобы видимость источников при ультразвуковом построении изображения

была улучшена по сравнению с аналогичными источниками с гладкой поверхностью. Предпочтительно каждая отдельная неровность отражает и/или рассеивает ультразвук во всех направлениях.

Обычно неровности должны иметь амплитуду приблизительно до одной четверти длины волны ультразвука при распространении его в воде. При частоте ультразвука 7,5 МГц, этот размер составляет приблизительно 50 мкм, например 40-60 мкм. В зависимости от частоты ультразвука может применяться амплитуда неровностей приблизительно от 30 до приблизительно 90 мкм. В этом диапазоне размеров более крупные неровности являются предпочтительными из-за того, что они увеличивают энергию отражения. Малые амплитуды, например меньше приблизительно 20 мкм, могут не обеспечить достаточного улучшения ультразвуковой видимости.

Придание шероховатости, фасонной формы или негладкости могут заключаться в выполнении канавок, углублений, насечек и т.п. на поверхности контейнера. Канавки и т.п. могут быть расположены случайно на поверхности или могут быть расположены с определенным узором, например в виде геометрических форм и узоров, таких как квадраты и круги или линии, проходящие, по существу, параллельно или перпендикулярно к оси источника, или иметь спиральное расположение. Предпочтительно канавки и т.п. располагаются так, что их узор не должен часто повторяться, так чтобы не было больше 1 повторения на четверть длины волны, поскольку такие узоры могут действовать как оптические решетки и могут привести к потере равномерной направленности возвратного эхосигнала. Подходящая шероховатость, фасонная форма частично будут зависеть от точного размера и формы соответствующего радиоактивного источника и могут быть просто определены с использованием метода проб и ошибок.

Предпочтительно неровности или неоднородности имеют форму спиральной канавки (например, с синусоидальным профилем) на поверхности контейнера. Шаг спирали может выбираться так, чтобы образовывался максимум первого порядка интенсивности отраженного ультразвука под некоторыми конкретными углами по отношению к ортогональной ориентации. Например, для обычного радиоактивного зерна длиной 4,5 мм и диаметром 0,8 мм шаг приблизительно 0,6 мм даст максимум при 10° отклонения от ортогонального направления для ультразвука с частотой 7,5 МГц, в то время как шаг приблизительно 0,3 мм даст максимум при 20° отклонения от ортогонального направления. Для такого зерна глубина канавки от пика до нижней части должна составлять приблизительно от 40 до 60 мкм. Интервал между повторяющимися канавками вдоль оси источника не должен быть слишком малым, так как в противном случае может возникнуть минимум ультразвукового рассеяния под углами, близкими к 90° (то есть ортогональными углами).

Предпочтительно источник содержит радионепрозрачное вещество, например серебро или другой металл, чтобы этот источник мог быть визуализирован при использовании техники получения рентгеновского изображения в дополнение к ультразвуковому изображению.

Предпочтительные источники в соответствии с настоящим изобретением представляют собой источники, содержащие металлический контейнер или капсулу, в которой помещен радиоизотоп, на носителе или без него, который может быть визуализован как с помощью ультразвуковой, так и с помощью рентгеновской техники формирования изображения.

Одним из преимуществ использования источников в соответствии с настоящим изобретением в брахитерапии является то, что ультразвуковой сигнал и изображение могут быть считаны, измерены и проанализированы с помощью соответствующего компьютерного программного обеспечения достаточно быстро, чтобы позволить врачу планировать дозиметрию в режиме реального времени. Это является преимуществом с клинической точки зрения как для пациента, так и для медицинского персонала. Однако источники в соответствии с настоящим изобретением могут использоваться в процессах, включающих любой тип формирования дозиметрического отображения, который использует информацию, получаемую благодаря ультразвуковой видимости источников.

Кроме того, врач может использовать одно и то же средство воспроизведения изображений, то есть ультразвуковое, непосредственно на месте во время выполнения хирургической операции для отслеживания как положения, так и размера органа (например, простаты), так и положения и размера источника. Это позволяет врачу вычислять, следует ли вводить дополнительные источники, например, в ситуациях, когда требуется провести повторные вычисления структуры облучения на основании "действительного" местоположения зерен.

Радиоактивные источники в соответствии с настоящим изобретением могут подаваться установленными внутри, по существу, линейного материала, способного к биологическому разложению, например, такого как продукт RAPIDSTRAND™, который поставляется торговой компанией Меди-Физикс Инк., штат Иллинойс, США (Medi-Physics, Inc. of Illinois, U.S.A), предпочтительно источники располагаются на равных промежутках друг от друга (например, на расстоянии 10 мм внутри материала RAPIDSTRAND™) с тем, чтобы позволить производить более равномерную/однородную дозиметрию радиации, и размеры этого линейного массива выбираются такими, чтобы он полностью мог быть заряжен в иглу для введения ее в тело пациента. Материал, способный к биологическому разложению, может представлять собой шовный или подходящий биосовместимый полимер.

Еще один аспект настоящего изобретения направлен на способ, предназначенный для повышения ультразвуковой видимости радиоактивного источника, предназначенного для использования в брахитерапии, который содержит радиоизотоп и герметичный биосовместимый контейнер.

Способ изготовления радиоактивного источника осуществляют путем загрузки внутрь герметичного контейнера из биосовместимого материала радиоизотопа, при этом на внешней поверхности или части внешней поверхности контейнера выполняют шероховатость, фасонную поверхность или негладкую поверхность для формирования неровностей или неоднородностей.

Например, если источник содержит радиоизотоп, помещенный, по существу, в цилиндрический контейнер или герметизирующий материал, то внешняя поверхность контейнера или герметизирующего материала может быть сформирована шероховатой или ей может быть придана фасонная форма путем продавливания источника через гребенчатую или зубчатую матрицу или резьбонарезное устройство, которое формирует канавки на поверхности. Аналогичный результат может быть получен путем фрезерования. Поверхность может также быть выполнена с шероховатостью, полученной в результате механического трения, например, с использованием проволочной щетки, или напильника, или наждачной бумаги соответствующего сорта, например крупнозернистого сорта. Внешняя поверхность может также быть подвергнута травлению, например, с использованием лазерного или водоструйного резака или с помощью электролитического травления. Также может использоваться гофрирование, а также струйная обработка, например пескоструйная обработка. Струйная обработка может быть выполнена в сухом состоянии или во влажном состоянии, как, например, обработка водяной струей.

Если источник содержит держатель, нанесенный электролитическим способом, сам процесс электролитического осаждения может привести к получению достаточной степени шероховатой поверхности для целей настоящего изобретения.

Изготовление радиоактивных зерен, содержащих радиоизотоп внутри герметичного металлического контейнера или контейнера из сплава металла, производится с использованием подходящей металлической трубки, один конец которой герметично закрыт, например, с помощью сварки так, что формируется контейнер. Затем в этот контейнер помещают радиоизотоп и другой конец его также герметично закрывают, например, с помощью сварки для формирования герметично закрытого источника или зерна. В качестве альтернативы контейнер или корпус могут формироваться путем штамповки в пресс-форме металлического сердечника или с помощью литья или формования сердечника из расплавленного металла, или с помощью машинной обработки или сверления твердого сердечника исходной металлической заготовки, или путем

расплава и повторного формования и отверждения металлической заготовки, или с помощью прикрепления крышки к концу трубки с помощью сварки или с помощью резьбы, или с использованием нагрева для расширения и затем сжатия крышки при охлаждении внешней поверхности контейнера может быть придана шероховатость, фасонная форма или она может быть выполнена негладкой на любом этапе процесса производства. Для упрощения производства придание шероховатости, фасонной формы или негладкости предпочтительно производится перед загрузкой контейнера радиоизотопом, более предпочтительно на трубке из нерадиоактивного металла перед герметической закупоркой одного из концов и наиболее предпочтительно на длинной секции металлической трубки перед тем, как она будет разрезана на короткие сегменты, пригодные для формирования капсул. Процесс придания шероховатости, фасонной формы или негладкости не должен нарушать целостность контейнера. Предпочтительно толщина стенки контейнера сохраняется, в то время как после процесса обработки его поверхность больше не будет гладкой.

Еще один аспект настоящего изобретения направлен на другой способ изготовления радиоактивного источника путем выполнения на поверхности или части поверхности контейнера шероховатости, фасонной поверхности или негладкой поверхности для формирования неровностей или неоднородностей, загрузки внутрь герметичного контейнера из биосовместимого материала радиоизотопа и герметичной закупорки контейнера из биосовместимого материала.

В предпочтительном варианте придание шероховатости или фасонной формы поверхности применяется к внешней поверхности биосовместимого материала контейнера.

Например, подходящая тонкостенная металлическая трубка, такая как металлическая трубка из титана, может быть механически деформирована перед вводом радиоактивного материала и заваркой концов для формирования герметически закрытого источника.

Гладкая спиральная канавка может быть получена как на внутренней, так и на внешней поверхностях трубки без изменения толщины стенки с использованием подходящего процесса гофрирования. Опорный инструмент цилиндрической формы, на котором нанесена внешняя резьба с соответствующим шагом и глубиной, может быть вначале введен в металлическую трубку. Опорный инструмент должен плотно входить внутрь трубки. Гофрировальный инструмент может затем с усилием воздействовать на внешнюю поверхность трубки. Форма гофрировального инструмента должна соответствовать форме опорного инструмента. Гофрировальный инструмент может состоять из двух или большего количества частей, причем каждая часть покрывает различный сектор поверхности трубки.

После операции гофрирования опорный инструмент может быть удален с помощью простого кручения благодаря его спиральной резьбовой форме.

Одно или большее количество спиральных канавок также могут быть получены с помощью осторожного прижимания острой металлической кромки к поверхности контейнера при прокатывании контейнера по твердой поверхности под некоторым углом до или после того, как контейнер будет герметично закрыт для формирования радиоактивного источника.

Если требуется улучшенная ультразвуковая видимость источника в качестве альтернативы или в дополнение к приданию шероховатости поверхности, приданию фасонной формы или в дополнение к обработке внешней поверхности, внутренняя поверхность контейнера может также быть выполнена шероховатой, фасонной формы или обработана другим способом перед вводом в нее радиоизотопа. Например, неравномерная или шероховатая поверхность внутри контейнера может быть получена с помощью метчика, который формирует спиральную или винтовую нарезку на внутренней поверхности контейнера. Этот метчик может прорезать или высверливать узор в виде резьбы по мере его вращения внутри контейнера. Между витками резьбы внутри контейнера может быть установлено требуемое расстояние, которое получают с помощью нарезания резьбы внутри контейнера. Нарезание резьбы может быть выполнено до того, как один из концов будет закрыт (то есть на трубчатой заготовке контейнера), или после

того, как один из концов будет герметично закрыт (то есть в закрытом с одной стороны корпусе). Предпочтительно резьба выполняется в трубке до того, как она будет закрыта с одного конца.

Если внутренняя поверхность контейнера будет выполнена шероховатой, фасонной формы или обработана другим способом, общая толщина стенки контейнера не должна быть настолько большой, чтобы ультразвук не мог проникнуть внутрь контейнера и отразиться от внутренних стенок. Подходящая толщина может быть просто определена с помощью экспериментов. Подходящая толщина стенки контейнера составляет приблизительно 0,1 мм.

Толщина стенки контейнера, в которую помещен радиоизотоп, зависит, по меньшей мере, от энергии радиоизотопа и природы носителя. Например, в обычных ^{125}I источниках используются титановые цилиндры толщиной 50 мкм, которые являются достаточными для блокирования бета-частиц, испускаемых ^{125}I , позволяя одновременно проходить гамма-лучам и рентгеновским лучам низкой энергии для создания терапевтического воздействия. Однако если используется алюминиевые контейнеры, толщину стенки нет необходимости изменять для адекватной задержки каких-либо испускаемых бета-частиц. Соответственно, если используется полимерный контейнер, может оказаться необходимым наносить специальное покрытие, например, в виде "краски" из окиси титана или металлическое покрытие для модифицирования или блокирования испускаемых бета-частиц, если сама пластмасса не будет их задерживать. Источники более высокой энергии могут использоваться с более толстыми носителями, чем источники низкой энергии.

Количество винтовых или спиральных ребер, витков, канавок или тому подобное на внутренней или внешней поверхности контейнера может составлять, например, в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 на мм длины корпуса контейнера.

На трубке или контейнере может нарезаться, по меньшей мере, один узор в виде ребра, витка резьбы или канавки и, в случае необходимости, с применением более одного такого узора в виде резьбы из различных спиралей или винтовых витков, которые могут иметь одинаковую или противоположную направленность. Толщина или глубина каждого такого ребра, витка резьбы или канавки могут изменяться от 1 мкм до половины толщины стенки контейнера, если это требуется. Два или большее количество ребер, витков резьбы или канавок с различным шагом, различной направленностью и/или различной толщиной или глубиной могут быть нарезаны в контейнере для создания широкого разнообразия узоров на внутренней его поверхности или нарезаны на внешней поверхности контейнера для создания широкого разнообразия узора резьбы на внешней его поверхности.

Толщина стенки контейнера может предпочтительно выбираться такой, которая задается в соответствии с техническими условиями, установленными для обычных радиоактивных источников и зерен, применяемых в брахитерапии, или она может выбираться как оптимальная для использования в брахитерапии на основании клинических экспериментов. В случае необходимости стенка контейнера может быть толще, чем необходимо для окончательного продукта перед созданием шероховатой поверхности, фасонной формы или другой процедуры обработки, и излишняя толщина может быть удалена во время процедуры, например во время нарезания резьбы на внутренней стороне контейнера.

Создание шероховатой поверхности или придание фасонной формы внешней поверхности контейнера в соответствии с настоящим изобретением может быть выполнено в форме зазубрин, сформированных на поверхности. Эти зазубрины могут быть выполнены в виде зубцов, уступов, выемок или выступов на поверхности контейнера. Такие зазубрины могут быть сгруппированы на части поверхности так, что формируется их скопление, и/или могут быть установлены рядами на части поверхности. Один из краев зубца, который опирается на поверхность, выполнен более длинным, чем второй край, который также опирается на поверхность, причем эти два края встречаются в общей точке пика. Направление зубцов определяется как направление в плоскости более короткого края. В

другом аспекте края зубца могут иметь одинаковую длину, и зубец может быть, по существу, симметричным в двух измерениях. В еще одном аспекте настоящего изобретения зубец может быть коническим, пирамидальным или треугольным в сечении или может иметь другую геометрическую форму, которая сходится в одной точке. Зубцы могут иметь одинаковый размер или разные размеры, и зубцы могут содержать более одной зазубрины. Когда на поверхности имеется более одного набора зубцов, они должны быть разделены по поверхности источника и не должны все вместе проходить в одном направлении. Предпочтительно формируются два набора зубцов на противоположных сторонах источника и наиболее предпочтительно они направлены в противоположных направлениях.

Создание шероховатой поверхности, фасонной формы или другая обработка внешней поверхности источника в соответствии с настоящим изобретением может уменьшить тенденцию источников мигрировать или передвигаться после имплантации их внутри тела пациента по сравнению с обычными гладкими зернами. Формирование зубцов на двух или большем количестве частей поверхности источника является особенно предпочтительным в этом отношении. Такие зубцы могут также разрывать ткани во время имплантации, что приводит к формированию рубцовой ткани, которая также может помогать удерживать имплантированный источник на месте. Предпочтительно создание шероховатой поверхности, придания фасонной формы или создание негладкой поверхности является достаточным для снижения тенденции источников мигрировать, но не препятствует помещению источника в место лечения при использовании обычной методологии и техники работы с ними. Подходящая степень шероховатости и т.д. может быть определено с помощью экспериментов с использованием метода проб и ошибок.

Если источник содержит контейнер, состоящий из композиционного материала, то внешняя поверхность контейнера может быть выполнена шероховатой с использованием различия в физических свойствах материалов, составляющих композит. Например, если композит содержит смесь полимеров, которые разделены по фазе в этой смеси и имеют различные свойства растворимости в определенном растворителе, то поверхность может быть выполнена шероховатой путем воздействия на нее этим растворителем, что приводит к частичному растворению смеси. В качестве альтернативы, если композиционный материал содержит полимер и соль, то при внешнем воздействии подходящим растворителем соль может растворяться, а полимер остается, что создает шероховатости на поверхности.

Контейнер, содержащий полимер или керамику, должен обрабатываться с образованием шероховатой поверхности за счет сведения в материал контейнера частиц водорастворимого материала. Например, в полимерный контейнер могут быть введены частицы хлористого натрия, которые являются, по существу, не растворимыми в большинстве полимерных расплавов. Под воздействием воды или просто при помещении в ткань, представляющую интерес, частицы хлористого натрия могут растворяться, оставляя после себя "шероховатую" поверхность контейнера. Создаваемый в результате гиперосмотический эффект вокруг источника может также вызвать физиологическую реакцию, которая может помочь закрепить источник в большей степени, чем обычно, что, таким образом, предотвращает последующее передвижение источника.

Керамический композиционный контейнер может быть изготовлен из двух или большего количества различных, но совместимых керамических материалов таких, что внешнее воздействие на контейнер кислоты или щелочи может избирательно растворять один или большее количество компонентов носителя, что приводит к формированию, по существу, шероховатой поверхности. Например, комбинация оксида алюминия и оксида титана может создать избирательную растворимость в сильно щелочных растворах, поскольку алюминий растворяется при очень высоких уровнях pH, в то время как титан пассивируется и не растворяется в таких средах.

В качестве альтернативы контейнер может подвергаться воздействию коррозионно-активных растворов таких, что под их воздействием поверхность корродирует

в неравномерной степени, что приводит к образованию существенно шероховатой поверхности. Например, нержавеющая сталь восприимчива к щелевой коррозии под воздействием иона хлорида в окислительной среде при низких значениях pH.

Любым обычным источникам, применяемым в брахитерапии, может быть придана шероховатая поверхность, им может быть придана фасонная форма или они могут иметь негладкую поверхность с использованием способа в соответствии с настоящим изобретением, который предназначен для улучшения их видимости на ультразвуковом изображении. Например, ультразвуковая видимость радиоактивных зерен, описанных в патенте US 5404309, в патенте US 4784116 и в патенте US 4702228 может быть улучшена.

Эти зерна содержат капсулу и два радиоактивных шарика, разделенных радионепрозрачным маркером внутри капсулы. Радионепрозрачный маркер дает возможность обнаружения зерен на изображении, создаваемом рентгеновскими лучами. Придание шероховатости поверхности таких капсул может быть выполнено, например, с помощью абразивной опилки или нанесения насечек на поверхность. Кроме того, абразивное придание шероховатости может быть выполнено исключительно в области капсулы, расположенной вблизи к радионепрозрачному маркеру в каждой конструкции, чтобы, таким образом, создать улучшенную определяемость ультразвуком капсулы в дополнение к определяемости на изображении, формируемом рентгеновскими лучами. Область капсулы, которая расположена вблизи к радиоактивным шарикам, может не быть сформирована шероховатой так, что толщина стенки капсулы будет оставаться, по существу, равномерной вокруг радиоактивных шариков. Доза радиации, получаемая из такой частично шероховатой капсулы при имплантации в тело пациента, может быть поэтому, по существу, неизменной по сравнению с дозой радиации обычной капсулы, выполненной полностью без шероховатой поверхности. Вычисления применяемой дозы радиации могут быть, таким образом, независимы от глубины или протяженности шероховатой поверхности в области радионепрозрачного маркера. Аналогично создание шероховатой поверхности в области маркера может быть выполнено на такие глубины и до такой степени, которые могут изменить толщину стенки капсулы без существенного изменения профиля дозы радиации, получаемой пациентом.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение также направлено на способ лечения заболевания, которое является чувствительным к лучевой терапии, например рака, артрита или рестеноза, который содержит временное или постоянное размещение радиоактивного источника, содержащего радиоизотоп в герметично закрытом биологически совместимом контейнере, в котором, по меньшей мере, одна часть поверхности контейнера выполнена шероховатой, ей придана фасонная форма или является негладкой для создания неровностей или неоднородностей в месте, которое должно подвергаться лечению внутри тела пациента в течение достаточного периода времени для передачи терапевтически эффективной дозы.

Еще один аспект изобретения касается композиции, содержащей множество радиоактивных источников, установленных линейно на биологически разлагаемом материале, каждый радиоактивный источник для использования в брахитерапии содержит радиоизотоп, размещенный внутри герметичного контейнера из биосовместимого материала, при этом, по меньшей мере, часть поверхности контейнера выполнена шероховатой, фасонной формы или негладкой.

Предпочтительно биологически разлагаемый материал является шовным материалом или подходящим биосовместимым полимером.

Настоящее изобретение будет далее изображено на примере со ссылкой на следующие чертежи:

фигура 1 изображает один из вариантов воплощения радиоактивного источника в соответствии с настоящим изобретением;

фигура 2 изображает другой вариант воплощения радиоактивного источника в соответствии с настоящим изобретением;

фигура 4 изображает вид в разрезе металлической трубки по фигуре 3 во время

операции гофрирования;

фигуры 5 и 6А-6D представляют ультразвуковые изображения металлического провода и металлических трубок, поверхности которых была придана шероховатость с использованием вариантов воплощения способов настоящего изобретения;

5 на фигуре 7А изображен корпус обычного титанового зерна;

и на фигурах 7В и 7С представлено изображение аналогичных корпусов зерна, поверхности которых была придана шероховатость с использованием вариантов воплощения способа в соответствии с настоящим изобретением;

10 на фигуре 7D изображен график интенсивности обратного рассеяния в функции от угла оси зерна по отношению к ультразвуковому лучу для корпусов зерен, изображенных на фигурах 7А-7С;

на фигуре 8 в графической форме изображена интенсивность обратного рассеяния как функция угла оси зерна по отношению к ультразвуковому лучу для обычного корпуса зерна и двух корпусов зерна, модифицированных в соответствии с настоящим изобретением.

15 На фигуре 1 представлена схематическая иллюстрация части источника 1 с зубчатыми кромками 2, причем эти зубцы направлены в противоположных направлениях на различных сторонах.

На фигуре 2 представлена схематическая иллюстрация герметичного источника 3 в соответствии с одним из вариантов воплощения настоящего изобретения. Источник 20 содержит металлический, например титановый, контейнер 4, герметически закрытый с обоих концов 5. Внутренняя и/или внешняя поверхность контейнера имеет винтовую резьбу 6, выполненную на ней с помощью травления. Контейнер содержит серебряный стержень 7, покрытый слоем иодида серебра, содержащего ¹²⁵I. Серебряный стержень 7 обнаруживается с помощью технологии создания изображения в рентгеновских лучах.

25 На фигуре 3 изображена металлическая (например, титановая) трубка 8, которая подвергалась операции гофрирования для формирования спиральных канавок 9 на внешней и внутренней ее сторонах. Такая трубка пригодна для использования в производстве герметически закрытого радиоактивного источника в соответствии с настоящим изобретением.

30 На фигуре 4 в схематичной форме представлен вид в разрезе металлической трубки 8 по фигуре 3 во время операции гофрирования. Трубка гофрируется между опорным инструментом 10 и обжимным инструментом 11, который выполнен в виде четырех различных сегментов.

На фигурах 5 и 6А-6D представлены ультразвуковые изображения, которые подробно 35 описаны в нижеследующих Примерах.

Фигуры 7А-7D и 8 также будут описаны более подробно в Примерах.

Настоящее изобретение будет далее описано со ссылкой на следующие не ограничивающие Примеры.

Примеры

40 Пример 1

Секции медного провода длиной 12 мм и диаметром 0,8 мм была механическим способом придана шероховатость с использованием плоскогубцев с зубчатыми губками так, что материал не удалялся с провода. Ультразвуковая видимость сравнивалась с 45 ультразвуковой видимостью гладкой части одного и того же провода, которой не была придана шероховатость. Результаты представлены на фигуре 5, на которой показано ультразвуковое изображение провода в водном резервуаре в В-режиме, которое было получено с использованием сканера Vingmed CFM-750 на частоте 5 МГц.

На фигурах 5 позицией 12 обозначена шероховатая часть провода длиной 12 мм; позицией 13 обозначена поверхность дна водного резервуара, используемого в 50 эксперименте; позицией 14 обозначена гладкая часть провода и позицией 15 обозначено зеркальное отражение от секции гладкого провода под углом 90° к падающему ультразвуку. Самая яркая область провода в ультразвуковом изображении представляет собой часть, которой была придана шероховатость, что иллюстрирует то, что придание шероховатости в

соответствии с настоящим изобретением значительно увеличивает видимость в ультразвуке.

Аналогичные результаты были получены, когда поверхность обычного титанового корпуса зерна была выполнена шероховатой аналогичным способом.

5 Пример 2

Прямая тонкая (диаметром 0,1 мм) моноволоконная нейлоновая нить была установлена в водяной бане, и было создано изображение с использованием ультразвукового сканера Vingmed CFM-750 с частотой 7,5 МГц. Нить была установлена так, что она проходила по диагонали через изображение, под углом 45° по отношению к направлению
10 ультразвукового луча в центре сектора изображения. Эта нить служила в качестве опоры для кусочков титановых трубок, которые могли передвигаться в центральную область изображения и из нее.

Применялись титановые трубки, которые используются для формирования обычных корпусов, предназначенных для производства зерен для брахитерапии (длина 5 мм,
15 диаметр 0,8 мм, толщина стенок 0,05 мм), но с незаваренными концами и без радиоактивной вставки. Изображения частей трубок с различными поверхностными модификациями были выполнены в одном и том же местоположении и без изменения геометрии или параметров настройки сканера. Общим свойством всех изображений сегментов трубок было создание ложных дифракционных изображений на открытых концах
20 сегментов трубок. Поэтому достоверное сравнение функциональных свойств можно было сделать только по изучению центральных областей трубок. Кроме того, на изображениях позади трубок можно было наблюдать яркий ореол, который, по всей вероятности, был вызван акустическими реверберациями внутри структуры трубки.

Были сделаны следующие модификации поверхности:

25 а) тонкая абразивная шлифовка, б) грубая абразивная шлифовка, с) грубая деформация без потери материала и d) никаких модификаций на первоначальной поверхности.

На фигурах 6A-6D изображены полученные в результате ультразвуковые изображения. Все модификации позволяли получить улучшенную видимость центральной части зерен по сравнению с немодифицированным корпусом d). Лучшие функциональные свойства
30 наблюдались при тонкой шлифовке, а).

Пример 3

Установки измерений

Широкодиапазонный преобразователь (Panametrics V3201), работающий в диапазоне 7,5 МГц, был установлен на стенке измерительной камеры. При диаметре 13 мм и фокусном
35 расстоянии 50 мм такой преобразователь создает акустическое поле, аналогичное типичному преобразователю с фазированной антенной решеткой, который используется в клинических применениях TRUS.

Зерна для брахитерапии были установлены на держателе, который мог поворачиваться на определенные углы по отношению к направлению ультразвукового луча. Зерна были
40 приклеены к кончику иглы, которая выступала из держателя образца с помощью цианакрилатного клея так, что центр тяжести зерна совпадал с осью вращения держателя. Угол поворота мог быть установлен с точностью до половины градуса, что является очень важным при учете высокой угловой зависимости обратного рассеяния ультразвука.

Держатель также можно было регулировать с помощью смещения зерна так, что оно
45 занимало положение в точке фокуса преобразователя, в котором оно фиксировалось в течение экспериментов.

Возбуждение преобразователя выполнялось широкополосным импульсом, формируемым импульсным генератором-приемником Panametrics 5800. Принятый сигнал исследовался с помощью осциллографа LeCroy 9310 и переводился в цифровую форму.
50 Дискретный сигнал радиочастоты (РЧ) ($f_d=50$ МГц) затем передавался в компьютер для дальнейшей обработки.

Испытаниям подвергались три различных зерна; немодифицированное зерно и зерна с двумя различными модификациями. Немодифицированное зерно (А) было идентично

стандартному зерну за исключением того, что оно не было заряжено радиоактивным иодом. Размеры зерна составляли $0,8 \times 4,2$ мм, и толщина стенки титановой трубки была 50 микрометров. Два аналогичных зерна были модифицированы путем осторожного нажима острой металлической кромкой на поверхность зерна при прокатке этого зерна по твердой поверхности под небольшим углом. Полученная в результате деформация представляла собой одну или несколько спиральных канавок, проходящих на протяжении всей длины зерна. Одно из модифицированных зерен (В) помещалось на очень мелкую наждачную бумагу для создания трения во время деформации, и при этом получалась спиральная канавка глубиной 0,058 мм, шириной 0,1 мм и с шагом приблизительно 0,54 мм. Другое модифицированное зерно (С) помещалось на тонкий резиновый лист во время деформации, и в результате получалось несколько более тонких спиральных канавок с глубиной приблизительно 0,03 мм и с шагом канавок 0,2 мм. На фигурах 7А, 7В и 7С изображен вид с увеличением зерен А, В и С соответственно. Эти изображения были переданы в программу анализа изображения (Optimas) для измерения деформаций. Программа обработки изображения была калибрована с использованием неискаженной длины зерна в качестве контрольной величины, и несколько измерений глубины канавки, ширины и шага усреднялись для представительной характеристики искажений поверхности зерна.

Был выполнен ряд измерений отображения обратного рассеяния ультразвука каждого из зерен во всем диапазоне углов падения (от -65 до $+65$ градусов). После точной установки под требуемым углом передавались 10 ультразвуковых импульсов с частотой повторения импульсов 10 Гц, и принятые эхосигналы переводились в цифровую форму и сохранялись. Эти 10 импульсов когерентно усреднялись перед дальнейшей обработкой. Испытывались три различных способа оценки интенсивностей эхосигнала обратного рассеяния: а) квадрат пиковой амплитуды, б) интеграл сигнала в полосе 0,5 микросекунды вокруг пиковой амплитуды и с) интеграл полосы пропускания отфильтрованного (5-9 МГц) сигнала во временной полосе длительностью 1 микросекунда с тем же центром, что и в способе б). Способ а) лучше всего представляет "яркость" зерна на ультразвуковом изображении, в то время как способы б) и с) более точно представляют общую энергию обратного рассеяния. Эти три способа позволили получить очень близкие результаты для всех зерен и углов, и в настоящем описании используются результаты по способу а). Далее, изображения огибающей, которая позволяла обнаружить отдельные линии сканирования под различными углами, были представлены визуально. Эти изображения непосредственно представляют то, как бы выглядел небольшой участок изображения, содержащий зерно в нормальном изображении в В-режиме.

Ряд результатов по интенсивности обратного рассеяния представлены в графической форме на фигуре 7D. Интенсивность при нормальном угле падения (т.е., когда ось зерна ортогональна ультразвуковому лучу) почти одинакова для различных образцов. Для немодифицированного зерна А интенсивность обратного рассеяния падает очень быстро при увеличении угла отклонения от нормального направления. Под углом 10 градусов в любом направлении интенсивность достигает минимума приблизительно на 23 дБ ниже уровня нормального угла падения (0 градусов). Исходя из этих измерений, зерно будет в значительной степени менее видимым, если видимо вообще, при углах падения, превышающих $\pm 2,5$ градуса от нормального угла падения. Интенсивность обратного рассеяния снова повышается при приближении угла падения к 60 градусам, так как кончик зерна входит при этом в ультразвуковой луч, и звук отражается от закругленного кончика зерна.

Модифицированные зерна В и С имеют в значительно меньшей степени выраженное снижение интенсивности обратного рассеяния при увеличении угла падения. Интенсивность не падает больше, чем приблизительно на 10 дБ для обоих модифицированных зерен в диапазоне ± 60 градусов угла падения, и поэтому предполагается, что эти зерна будут видимыми в значительно большем диапазоне углов, чем немодифицированные зерна. Для меньших углов можно наблюдать изменения

интенсивности, вызываемые конструктивной и деструктивной интерференцией звуковых волн, отраженных от канавок. Они в большей степени выражены для зерна В, поскольку спиральный узор на нем был выполнен более глубоким и в большей степени определенным, чем для зерна С. Распределение энергии рассеяния на больших углах для модифицированных зерен по сравнению с немодифицированным зерном незначительно влияет на интенсивность обратного рассеяния при нормальном угле падения.

Пример 4

Ультразвуковая видимость зерен трех типов исследовалась в искусственной простате. Искусственная простата представляет собой поставляемую коммерчески искусственную простату, и зерна вводились в эту искусственную простату с использованием клинического набора для имплантации зерен: то есть ультразвукового устройства B&K Panther, в котором используется трансректальный ультразвуковой преобразователь, работающий на частоте 7,5 МГц; программное обеспечение MMS, предназначенное для планирования лечения; оборудование производства B&K для имплантации зерен; стандартные иглы для имплантации зерен номер 18.

Исследовались три различных типа зерен. Контрольные зерна были пустыми (т.е. нерадиоактивными) зернами, соответствующими зернам, поставляемым компанией Меди-Физикс Инк. (Medi-Physics, Inc.) модель номер 6711. Зерна А соответствовали контрольным зернам, модифицированным с помощью добавления пяти канавок с продольным шагом, сформированным вокруг центральной части каждого из зерен, и зерна АС были приготовлены аналогично зернам В по Примеру 3.

Зерна имплантировались в некотором диапазоне углов по отношению к ультразвуковому лучу (причем 0° соответствует продольной оси зерна, расположенной перпендикулярно к ультразвуковому лучу) и измерялась ультразвуковая видимость имплантированных зерен.

На фигуре 8 представлены результаты для трех различных типов зерен. Когда ультразвуковой луч попадал на зерно, помещенное в искусственную простату с отклонением $0^\circ \pm 2^\circ$ (то есть точно под углом 90° к продольной оси зерна), отличие между контрольными зернами и зернами, модифицированными в соответствии с настоящим изобретением, было незначительным. Однако, когда зерна были имплантированы под определенным углом к ультразвуковому лучу, модифицированные зерна сохранили свою эхогеничность в значительно большей степени, чем контрольные зерна.

Формула изобретения

1. Радиоактивный источник для использования в брахитерапии, содержащий радиоизотоп, размещенный внутри герметичного контейнера из биосовместимого материала, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна часть поверхности контейнера выполнена шероховатой, фасонной формы или негладкой.

2. Радиоактивный источник по п.1, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна часть поверхности контейнера, выполненная шероховатой, фасонной формы или негладкой, является его внешней поверхностью.

3. Радиоактивный источник по п.1 или 2, отличающийся тем, что шероховатость, фасонная форма или негладкость поверхности выполнены с учетом обеспечения эффективной ультразвуковой видимости.

4. Радиоактивный источник по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что материал контейнера включает золото, титан, платину или нержавеющую сталь.

5. Радиоактивный источник по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна часть поверхности контейнера, выполненная шероховатой, фасонной формы или негладкой, включает канавки, насечки, следы абразивной обработки или углубления.

6. Радиоактивный источник по п.5, отличающийся тем, что канавки, насечки, следы абразивной обработки или углубления расположены на поверхности контейнера в случайном порядке.

7. Радиоактивный источник по п.5, отличающийся тем, что канавки, насечки, следы абразивной обработки или углубления расположены на поверхности контейнера в виде

правильного узора.

8. Радиоактивный источник по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что шероховатая, фасонной формы или негладкая поверхность контейнера содержит ребра, выпуклости, волнистые неровности или зубцы, выступающие над поверхностью.

5 9. Радиоактивный источник по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что радиоизотопом является палладий-103 или иод-125.

10. Способ изготовления радиоактивного источника путем загрузки внутрь герметичного контейнера из биосовместимого материала радиоизотопа, при этом на внешней поверхности или части внешней поверхности контейнера выполняют шероховатость, 10 фасонную поверхность или негладкую поверхность для формирования неровностей или неоднородностей.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что шероховатость или фасонную форму на поверхности контейнера выполняют путем пропускания через гребенчатую или зубчатую матрицу или через резьбонарезное устройство, путем фрезерования, создания 15 шероховатости с помощью механического трения, травления, гофрирования или сухой или влажной струйной обработки.

12. Способ по п.10, отличающийся тем, что шероховатость или фасонную форму на поверхности контейнера выполняют путем избирательного растворения одного компонента композиционного биосовместимого материала контейнера.

20 13. Способ по п.12, отличающийся тем, что композиционный материал выбирают из керамического композиционного материала, полимерной смеси или полимерного или керамического материала с включенными в него частицами растворимого материала.

14. Способ изготовления радиоактивного источника путем выполнения на поверхности или части поверхности контейнера шероховатости, фасонной поверхности или негладкой 25 поверхности для формирования неровностей или неоднородностей, загрузки внутрь герметичного контейнера из биосовместимого материала радиоизотопа и герметичной закупорки контейнера из биосовместимого материала.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что придание шероховатости или фасонной формы поверхности применяется к внешней поверхности биосовместимого материала 30 контейнера.

16. Способ по пп.14 и 15, отличающийся тем, что шероховатость или фасонную форму на поверхности контейнера выполняют путем пропускания через гребенчатую или зубчатую матрицу или через резьбонарезное устройство, путем фрезерования, создания 35 шероховатости с помощью механического трения, травления, гофрирования или сухой или влажной струйной обработки.

17. Способ по пп.14 и 15, отличающийся тем, что шероховатость или фасонную форму на поверхности контейнера выполняют путем избирательного растворения одного компонента композиционного биосовместимого материала контейнера.

40 18. Способ по п.17, отличающийся тем, что композиционный материал выбирают из керамического композиционного материала, полимерной смеси или полимерного или керамического материала с включенными в него частицами растворимого материала.

19. Способ лечения заболевания, чувствительного к воздействию лучевой терапии, включающий облучение временно или постоянно размещенным в теле пациента в месте, подлежащем облучению, радиоактивным источником, содержащим радиоизотоп, 45 размещенный внутри герметичного контейнера из биосовместимого материала, по меньшей мере, одна часть поверхности которого выполнена шероховатой, фасонной формы или негладкой, в течение времени, достаточного для передачи терапевтически эффективной дозы.

20. Композиция, содержащая множество радиоактивных источников, установленных 50 линейно на биологически разлагаемом материале, отличающаяся тем, что радиоактивный источник для использования в брахитерапии содержит радиоизотоп, размещенный внутри герметичного контейнера из биосовместимого материала, при этом, по меньшей мере, часть поверхности контейнера выполнена шероховатой, фасонной формы или негладкой.

21. Композиция по п.20, отличающаяся тем, что биологически разлагаемый материал является шовным материалом или подходящим биосовместимым полимером.

По пп.1-19 приоритет установлен от 06.11.1998.

По пп.20 и 21 приоритет установлен от 05.11.1999.

5

10

15

20

25

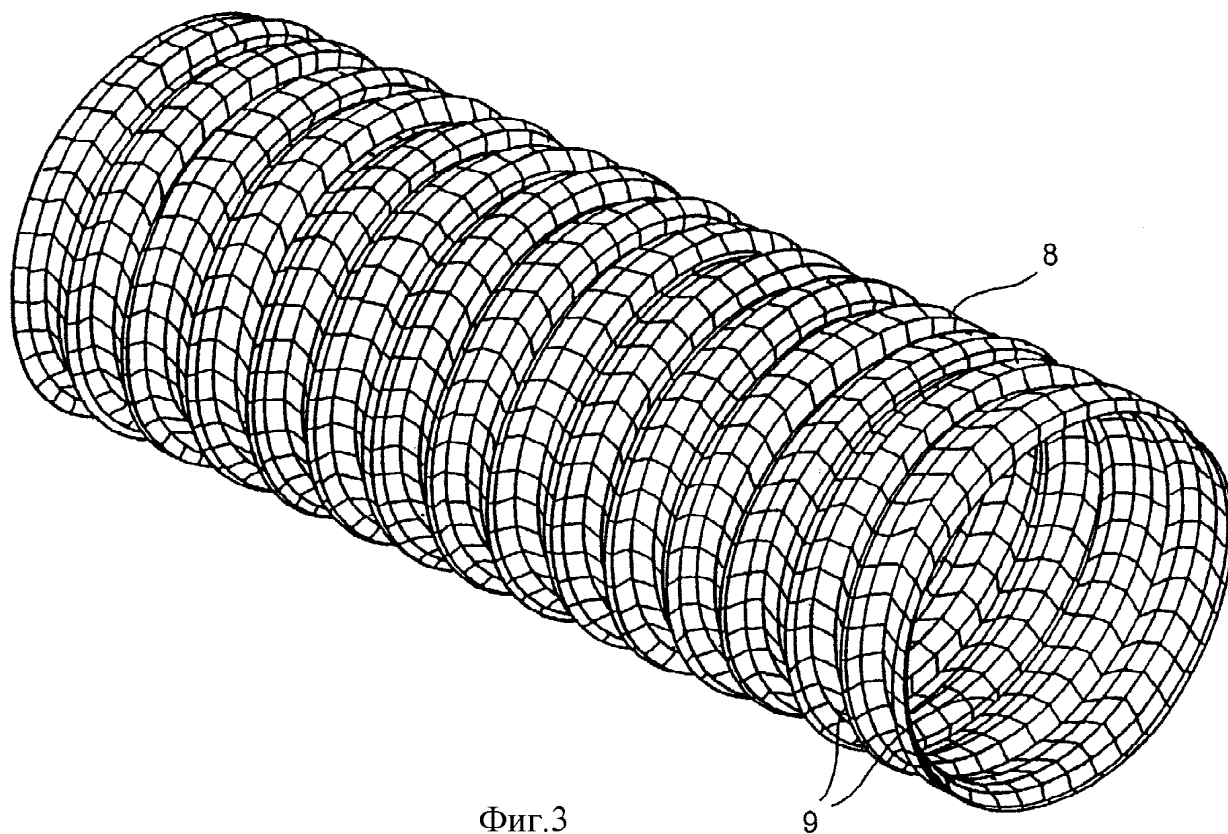
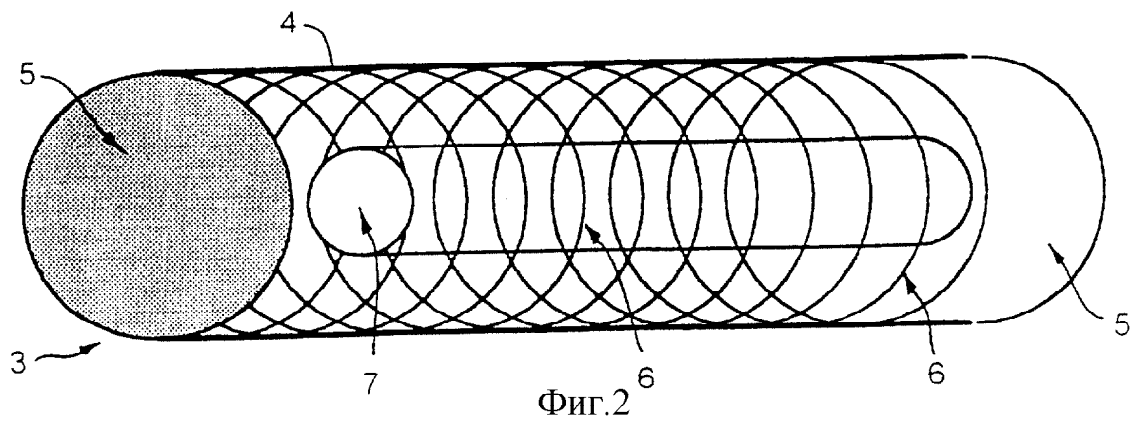
30

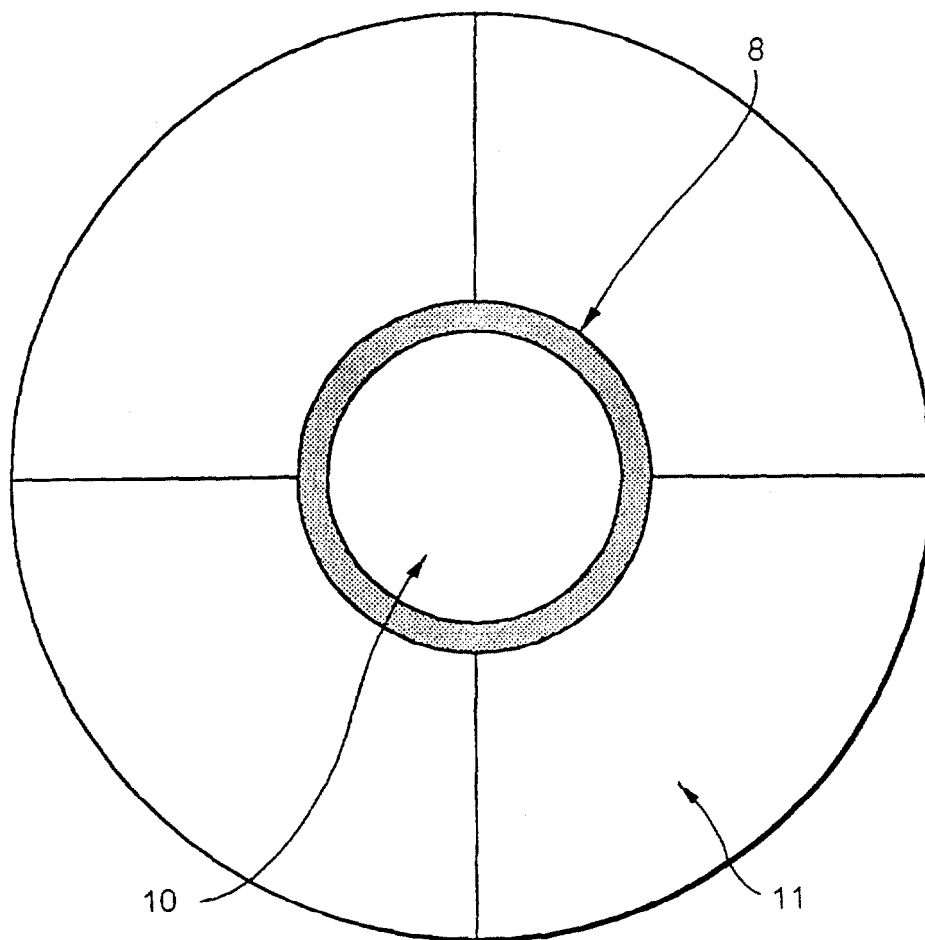
35

40

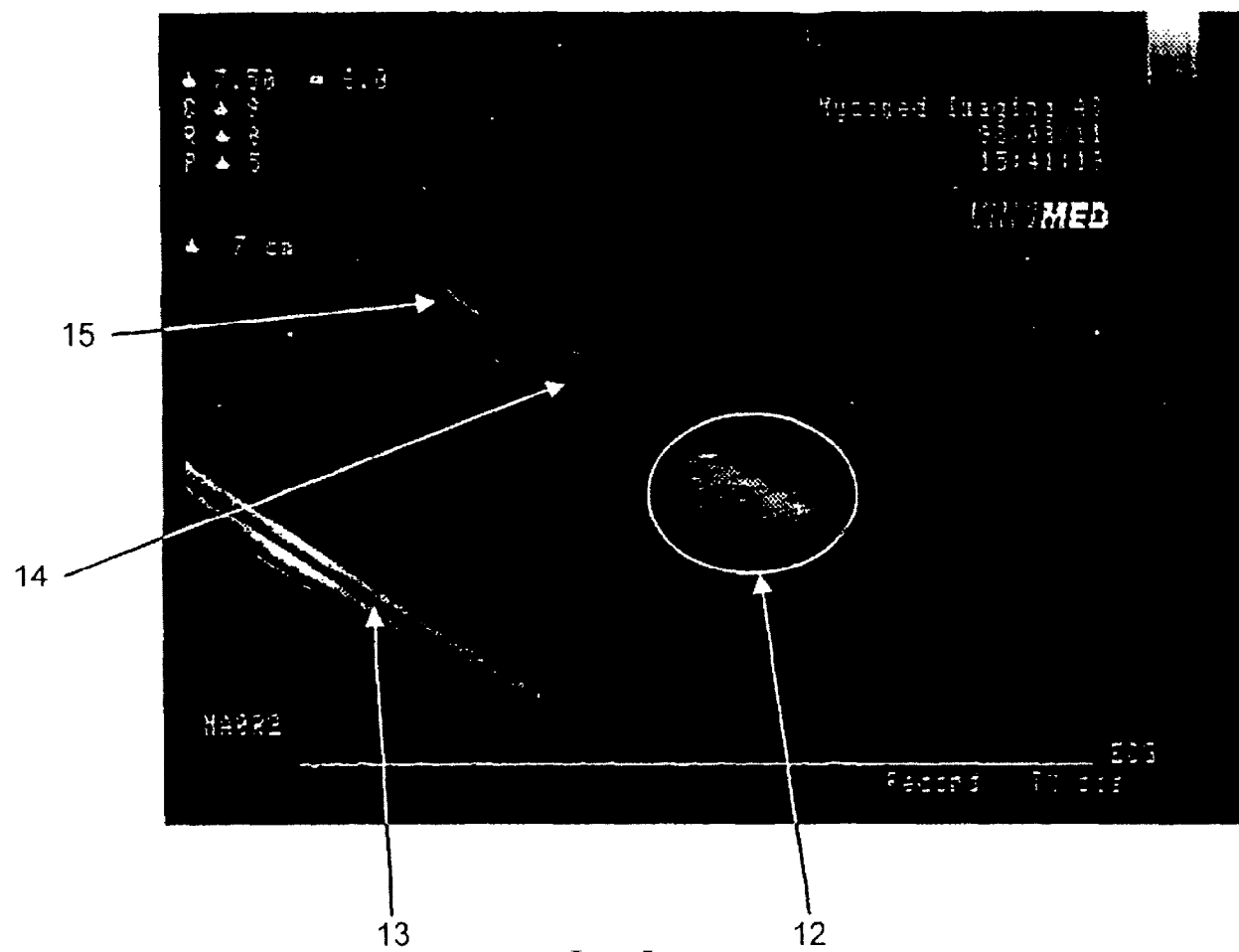
45

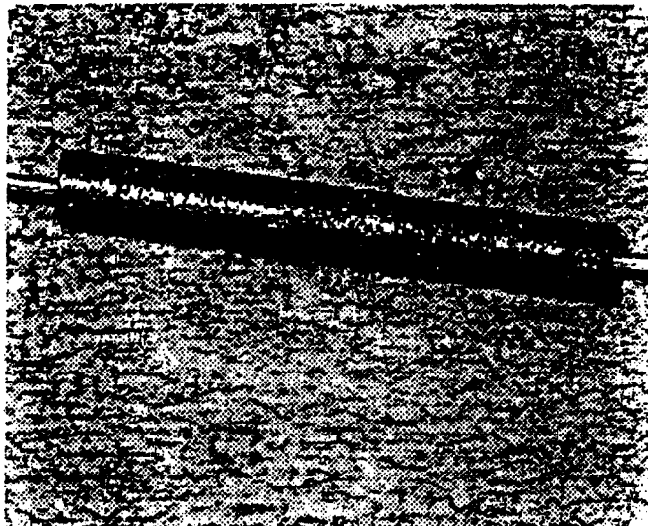
50



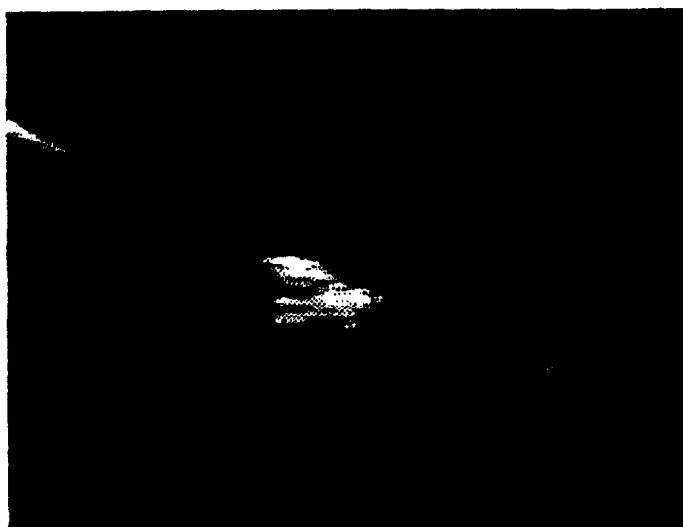
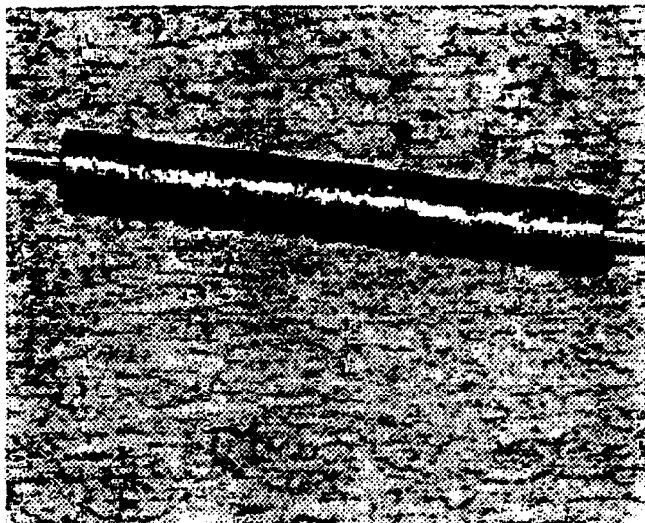


Фиг.4

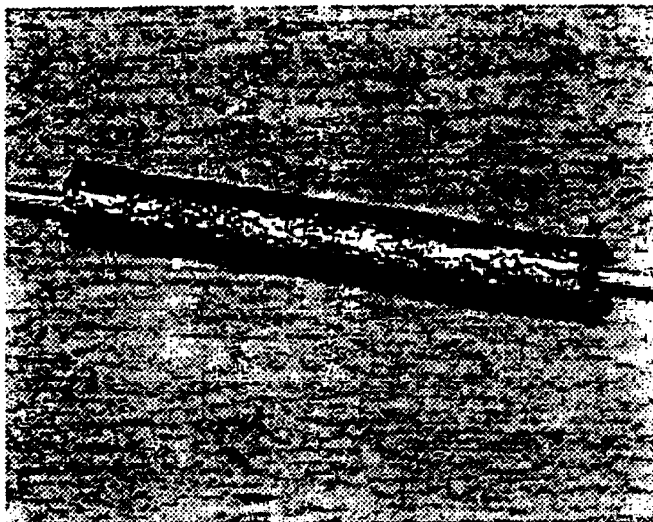




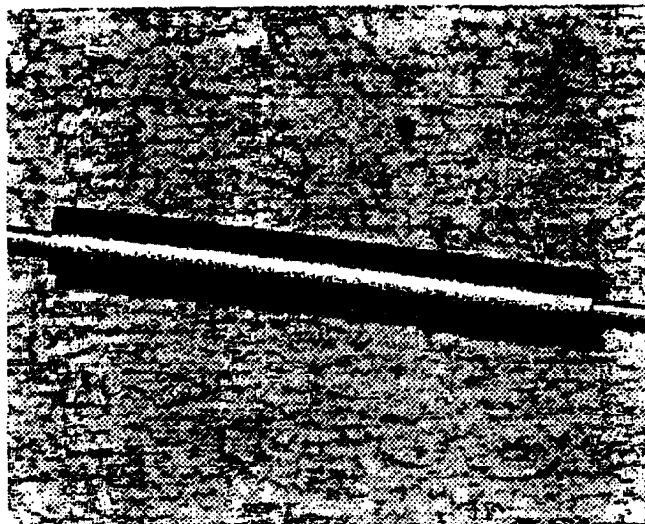
Фиг.6А



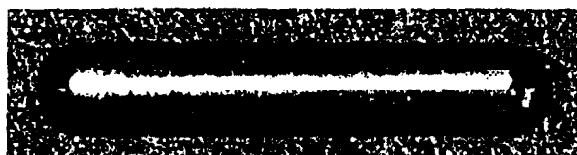
Фиг.6В



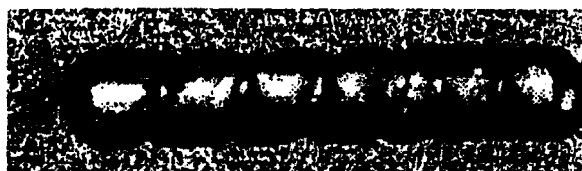
Фиг.6С



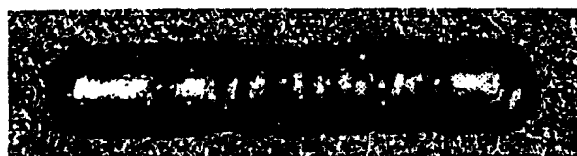
Фиг.6D



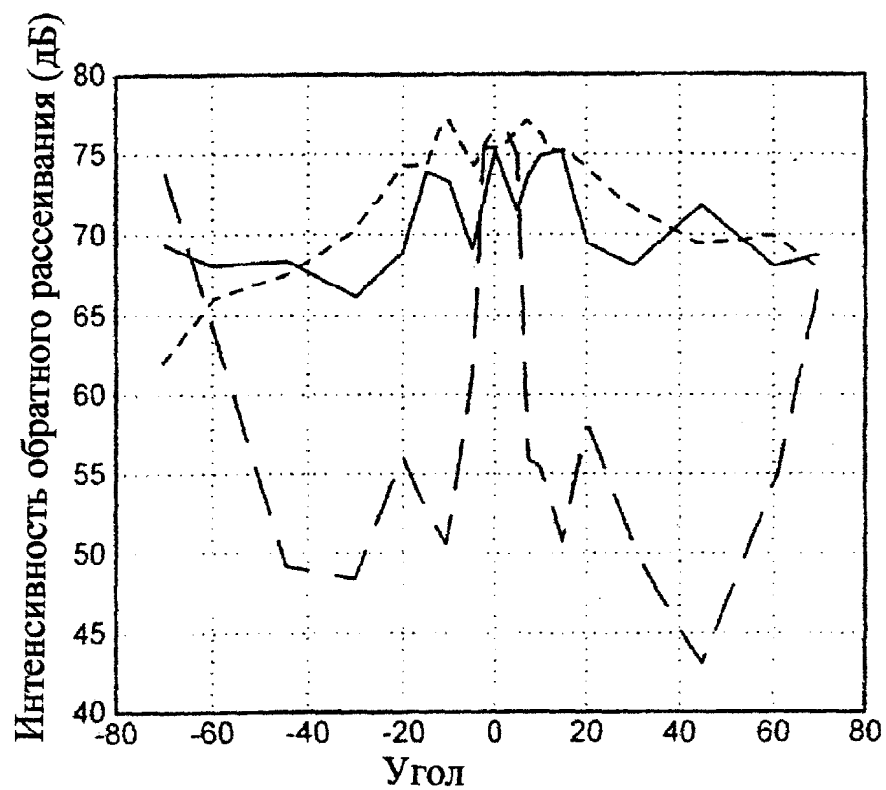
Фиг.7A



Фиг.7B



Фиг.7C



Зерно А: длинные пунктирные линии

Зерно В: непрерывная линия

Зерно С: пунктирная линия

Фиг. 7D



Фиг. 8

Контрольное зерно