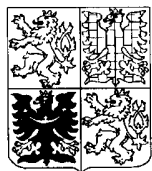


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.11.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.11.1998 27.11.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/107406 1998/9826121**
(33) Země priority: **US GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.09.2001**
(Věstník č. 9/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/GB99/03668**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/28554**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 1534

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

G 21 G 4/08

(71) Přihlašovatel:

NYCOMED AMERSHAM PLC, Amersham, GB;

(72) Původce:

Mcintire Gregory Lynn, Wayne, PA, US;
Snow Robert A., Wayne, PA, US;
Bacon Edward R., Wayne, PA, US;
Eriksen Morten, Torshov, NO;
Tornes Auden, Torshov, NO;
Cooney Geraldine Fry, Wayne, PA, US;
Gates Virginia Ann, Wayne, PA, US;
Cornacoff Joel, Wayne, PA, US;
Black Christopher D. V., Wayne, PA, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Radioaktivní zdroj pro použití při brachyterapii
a způsob jeho výroby**

(57) Anotace:

Radioaktivní zdroje pro použití v brachyterapii tvoří radioaktivní zrna, které obsahují radioizotop v uzavřeném biokompaktibilním pouzdru, kde alespoň jedna část povrchu pouzdra je zdrsňena, tvarována nebo jinak opracována, takže již není hladká. Opracování povrchu může zlepšit ultrazvukovou viditelnost zdroje a/nebo snížit tendenci zdroje k migraci po implantaci do těla pacienta. Výhodnými radioizotopy jsou palladium-103 a jód-125. Způsob výroby radioaktivního zdroje zahrnuje zdrsňení, tvarování nebo jiné opracování zevního povrchu nebo části zevního povrchu biokompaktibilního pouzdra tak, že vzniknou nepravidelnosti nebo diskontinuity rozměrů. Dále následuje vložení radioizotopu do biokompaktibilního pouzdra a uzavření pouzdra. Způsob léčby onemocnění, reagujících na radioterapii, pak zahrnuje trvalé nebo dočasné vložení tohoto radioaktivního zdroje do místa, které je u pacienta léčeno, na dobu dostatečnou pro dodání terapeuticky účinné dávky. Více radioaktivních zdrojů ve v podstatě lineárním biodegradovatelném materiálu tvoří prostředek.

Radioaktivní zdroj pro použití v brachyterapii a způsob jeho výroby

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká radioterapie. Přesněji se týká radioaktivních zdrojů pro použití v brachyterapii a zejména radioaktivních zdrojů se zlepšenou možností zobrazení ultrazvukem.

Dosavadní stav techniky

Brachyterapie je obecný termín označující léčbu, při které je radioaktivní zdroj umístěn do blízkosti postižené tkáně a zahrnuje dočasnou a trvalou implantaci nebo vložení radioaktivního zdroje do těla pacienta. Radioaktivní zdroj je takto umístěn do oblasti těla, která je léčena. To má tu výhodu, že do léčeného místa může být dodána vysoká dávka radiace s relativně nízkou dávkou v okolních nebo vmezeřených zdravých tkáních.

Brachyterapie byla navržena pro použití při léčbě různých stavů, včetně artritidy a nádorů, například nádorů prsu, mozku, jater a vaječníků, a zejména nádoru prostaty u mužů (viz například J.C. Blasko et al., The Urological Clinics of North America, 23, 633-650 (1996); a H. Radge et al., Cancer 80, 442-453 (1997)). Karcinom prostaty je nejčastější malignitou u mužů v USA, s více než 44000 úmrtími v roce 1995. Léčba může zahrnovat dočasnou implantaci radioaktivního zdroje na předem vypočtenou dobu a potom jeho odstranění. Alternativně může být radioaktivní zdroj implantován pacientovi trvale a může se nechat rozpadnout do inertního stavu během vypočitatelné doby. Výběr trvalé nebo dočasné

implantace závisí na volbě izotopu a na požadovaném trvání a intenzitě léčby.

Pro permanentní implantáty pro léčbu prostaty patří radioizotopy s relativně krátkými poločasy a nižšími energiemi ve srovnání s dočasnými zdroji. Příklady zdrojů pro permanentní implantaci jsou jod-125 a palladium-103. Radioizotop je obvykle uzavřen v titanovém pouzdru, které vytváří "zrno", které je potom implantováno. Dočasné implantáty pro léčbu karcinomu prostaty obsahují jako radioizotop iridium-192.

Nedávno byla brachyterapie navržena pro léčbu restenozy (pro přehled viz R. Waksman, Vascular Radiotherapy Monitor, 1998, 1, 10-18, a MedPro Month, Leden 1998, strany 26-32). Restenóza je opakované zúžení cév po prvotní léčbě onemocnění koronárních arterií.

Ischemická choroba srdeční je onemocnění vzniklé v důsledku zúžení nebo zablokování koronárních arterií, které je označováno jako stenóza, které může být způsobeno mnoha faktory včetně tvorby atherosklerotických plaků v arteriích. Takové blokády nebo zúžení mohou být léčeny mechanickým odstraněním plaku nebo vložením stentu pro zachování průsvitu arterie. Jednou z nejčastějších forem léčby je perkutánní transluminální koronární angioplastika (PTCA), která se též označuje jako balónková angioplastika. V současnosti se jenom v USA ročně provádí více než půl milionu PTCA. Při PTCA se katétr mající nafukovací balónek na distálním konci zavede do koronární arterie a umístí se do místa blokády nebo zúžení. Balónek se potom nafoukne, což vede k odtržení plaku od stěny arterie a napnutí stěny arterie, což má za důsledek zvětšení lumen cévy a proto vyšší průtok krve.

PTCA má vysokou počáteční úspěšnost, ale u 30-50% pacientů dojde k recidivě stenozy, t.j. restenozy, během 6 měsíců. Jedním z navržených způsobů léčby restenozy je použití intraluminální radioterapie. Pro léčbu restenozy bylo navrženo použití různých izotopů, jako je iridium-192, stroncium-90, yttrium-90, fosfor-32, rhenium-186 a rhenium-188.

Mezi běžné radioaktivní zdroje pro použití v brachyterapii patří takzvaná zrna, což jsou hladká uzavřená pouzdra nebo kapsle z biologicky kompatibilního materiálu, například z kovu jako je titan nebo nerezová ocel, obsahující radioizotop v uzavřené komůrce, která umožňuje výstup záření stěnou pouzdra/komůrky (US 4323055 a US 3351049). Taková zrna jsou vhodná pro použití pouze s těmi radioizotopy, které emitují záření, které může pronikat stěnou komůrky/pouzdra. Proto jsou taková zrna obvykle používány s radioizotopy emitujícími γ -záření nebo rentgenové záření o nízké energii, a nikoliv s radioizotopy emitujícími β -záření.

V brachyterapii je zásadní pro terapeutické výsledky to, aby aplikující lékař znal relativní pozice radioaktivních zdrojů vzhledem k léčené tkáni, aby bylo možno zajistit aplikaci dávky záření do správné tkáně a aby nedošlo k žádnému lokalizovanému poddávkování nebo předávkování. Současná zrna proto obvykle obsahují rentgen-kontrastní materiál, jako je kontrastní kov (například stříbro, zlato nebo olovo). Lokalizace implantovaných zrn se potom provede podle rentgenového snímku, při kterém je pacient vystaven další dávce záření. Takové rentgen-kontrastní markery mají obvykle takový tvar, aby bylo možno získat informace o orientaci, stejně jako o umístění zrn v těle, protože obě tyto informace jsou nutné pro přesný výpočet dávky.

Permanentní implantace brachyterapeutických radioaktivních zdrojů pro léčbu, například, karcinomu prostaty, může být provedena například při laparotomii s přímou vizualizací radioaktivních zdrojů a tkáně. Nicméně, tento postup je relativně invazivní a často má nežádoucí účinky pro pacienta. Lepším postupem je implantace radioaktivních zdrojů transperineálně do předem určených regionů prostaty postižené onemocněním za použití zevní šablony pro určení referenčního bodu pro implantaci (viz například Grimm, P.D. et al., Atlas of the Urological Clinics of North America, svazek 2, č. 2, 113-125 (1994)). Obvykle jsou tyto radioaktivní zdroje, například zrna, vloženy pomocí jehly, která se použije u pacienta v dorsální lithotomické poloze. Pro léčbu karcinomu prostaty se pacientovi zavede obvykle 50 až 120 zrn ve trojrozměrném uspořádání určeném opakovaným zavedením lineárních, oddělených zrn pomocí jehly. Výpočet dávky se provede podle tohoto komplexního 3-rozměrného uspořádání a podle dat o nádorovém objemu a objemu prostaty atd.

Výhodně je vložení nebo implantace radioaktivního zdroje pro brachyterapii provedeno za použití minimálně-invazivní techniky, jako jsou například techniky využívající jehel a/nebo katétrů. Je možné vypočítat umístění každého radioaktivního zdroje tak, aby měl požadovaný dávkový profil. Toto může být provedeno při znalosti obsahu radioizotopu v každém zdroji, rozměrů zdroje, přesné znalosti rozměrů tkání, ve kterých má být zdroj umístěn, a znalostí pozice uvedených tkání vzhledem k referenčnímu bodu. Rozměry tkání a orgánů v těle pro takové výpočty dávek mohou být získány před umístěním radioaktivního zdroje pomocí běžných zobrazovacích technik, jako je rentgenové zobrazení, zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) a zobrazení ultrazvukem. Nicméně, pokud je pro zavádění

zdrojů použito pouze zobrazení získaných před zaváděním, může během zavádění radioaktivního zdroje dojít ke komplikacím nežádoucím způsobem ovlivňujícím přesnost umístění zdrojů. například, objem tkáně se může měnit v důsledku přílivu nebo odlivu kapaliny ve tkáni. Pozice tkáně a její orientace se mohou měnit v těle pacienta vzhledem k zevnímu referenčnímu bodu, jak je tomu například při manipulaci během chirurgických výkonů, pohybech pacienta nebo při změnách objemu sousední tkáně. Proto je obtížné dosáhnout přesného umístění zdrojů pro dosažení požadovaného dávkového profilu v brachyterapii při použití pouze znalostí o anatomii a pozicích, které byly získány před zavedením zdrojů. Proto je výhodné, když může být provedeno zobrazení tkáně a radioaktivních zdrojů v reálném čase. Vzhledem k bezpečnosti, nákladům a snadnému použití je ideální metodou ultrazvukové zobrazení.

Během vkládání radioaktivních zdrojů do jejich pozice může chirurg sledovat polohu tkání, jako je prostata, například transrektální ultrazvukovou pulsní technikou, která má výhody nízké rizikovosti a přijatelnosti pro pacienta i pro chirurga. Chirurg může také sledovat polohu relativně velké jehly použité při implantaci pomocí ultrazvuku. Během implantace nebo inserce může být zdroj posun do proximální části jehly nebo jiné použitého prostředku. Nicméně, relativní umístění každého samostatného radioaktivního zdroje by mělo být hodnoceno po implantaci pro stanovení toho, zda je či není v požadované poloze a pro určení homogenity terapeutické dávky radiace ve tkáni. Radioaktivní zdroje se mohou posouvat ve tkáni po implantaci. Nicméně, relativně malá velikost současných radioaktivních zdrojů pro brachyterapii a speciální reflexní vlastnosti jejich povrchů značně znesnadňují jejich ultrazvukovou detekci, zejména pokud jsou orientovány ve směru, který je v podstatě ortogonální k ultrazvukovému poli.

I velmi malé odchylky od 90^0 vzhledem k ultrazvukovému poli způsobují významnou redukci intenzity echo-signálu.

Ultrazvuková detekovatelnost běžných radioaktivních zrn je značně závislá na úhlu, který svírá osa zrn a osa ultrazvukového pole použitého pro zobrazení. Hladký plochý povrch obvykle působí jako zrcadlo odrážející ultrazvukové vlny v chybném směru, pokud není úhel mezi zvukem a povrchem 90^0 . Hladký válcový povrch, jako je povrch běžného radioaktivního zrna, odráží vlny do vějíře se značným rozpětím, ale silné ultrazvukové zobrazení je pouze tehdy, je-li úhel velmi blízký 90^0 . Jedním způsobem pro zlepšení ultrazvukové viditelnosti radioaktivních zrn je proto snížení závislosti odraženého ultrazvuku na úhlu.

Proto existuje potřeba radioaktivních zdrojů pro použití v brachyterapii se zlepšenou detekovatelností ultrazvukem, a zejména zdrojů, u kterých je snížena závislost detekovatelnosti na úhlové orientaci osy zdroje vzhledem k snímači ultrazvuku.

Ultrazvukové odrazy mohou být buď spekulární (zrcadlové) nebo rozptýlené (difusní). Biologické tkáně obvykle odrážejí ultrazvuk difusně, zatímco kovové přípravky odrážejí ultrazvuk účinněji. Relativně velké hladké povrchy, jako jsou povrchy jehel, odrážejí zvukové vlny zrcadlově.

Byly prováděny snahy o zlepšení ultrazvukové viditelnosti relativně velkých chirurgických přístrojů, jako jsou chirurgické jehly, pevné sondy a kanyly, pomocí vhodného opracování jejich povrchů, jako je zdrsňení, drážkování nebo leptání. US 4401124 popisuje chirurgický nástroj (dutou jehlu), který má na povrchu difrakční mřížku pro zesílení

odrazového koeficientu povrchu. Ultrazvukové vlny dopadající do drážek se odrážejí nebo rozptylují v mnoha směrech a procento těchto vln se detekuje snímačem ultrazvuku. Difrakční mřížka se vyrábí na přední části chirurgického nástroje určeného pro vložení do těla nebo je vyrobena na povrchu objektu, jehož pozice má být v těle sledována.

US patent 4869259 popisuje lékařskou jehlu, která má část svého povrchu ostřelovanou částicemi za vzniku uniformně zdrsňeného povrchu, který rozptyluje přicházející ultrazvukové vlny tak, že část rozptýlených vln může být detekována snímačem ultrazvuku.

US patent 5081997 popisuje chirurgické nástroje, které obsahují v části svého povrchu částice odrážející ultrazvuk. Částice odrážejí příchozí ultrazvukové vlny a jejich část může být detekována snímačem ultrazvuku.

US patent 4977897 popisuje trubicovitou kanylu obsahující jehlu a vnitřní sondu, ve které jsou vyvrtány otvory ve směru kolmém na osu jehly, které zlepšují detekovatelnost ultrazvukem. Pevná vnitřní sonda může být zdrsňená nebo drážkovaná pro zlepšení detekovatelnosti kombinace jehla/sonda ultrazvukem.

WO 98/27888 popisuje lékařský prostředek se zlepšenou echogenitou, ve kterém je na povrch prostředku nanесena nevodivá epoxidová pryskyřice obsahující inkoust, která je rychle usušena a potom termálně zesítněna. Části jehly, které nejsou chráněny potahem, jsou naleptány v elektrolytické leptací lázni za vzniku čtvercových prohlubní v nechráněném kovu, a potah se potom odstraní pomocí rozpouštědla a mechanickým seškrabáním. Prohlubně zvyšují ultrazvukovou

echogenitu prostředku.

US patent 4805628 popisuje prostředek určený pro dlouhodobou inserci nebo implantaci do těla, který má zlepšenou echogenitu tím způsobem, že v prostředku je obsažen prostor, který má stěnu neprostupnou pro plyn, jako je například prostor naplněný plynem nebo směsí plynů. Vynález je zaměřen na IUD (intrauterinní prostředky), protézy, pacemakery a podobně.

McGahan, J.P., v "Laboratory assessment of ultrasonic needle and catheter visualization" Journal of Ultrasound in Medicine (5(7), 373-7, (červenec 1986) hodnotí sedm různých materiálů pro katétrů z hlediska jejich sonografické vizualizace in vitro. Ačkoliv pět ze sedmi materiálů pro katétrů mělo dobrou až výbornou sonografickou detekci, byly nylonové a polyethylenové katétrů špatně detekovatelné. Dále byly testovány různé způsoby pro zlepšení vizualizace jehel. Sonografická vizualizace jehel byla zlepšována různými způsoby, včetně zdrsňení a rýhování povrchu jehly nebo vnitřní sondy a vložení drátěného do jedly.

Nicméně, žádný z výše uvedených způsobů nepopisuje ani nenaznačuje způsoby pro zlepšení ultrazvukové detekovatelnosti radioaktivních zdrojů pro použití v brachyterapii, včetně relativně mnohem menších radioaktivních zdrojů nebo zrn pro permanentní implantace, ani neposkytují zlepšení ultrazvukové detekovatelnosti takových zdrojů. Kromě toho, v brachyterapii je odpor vůči změně tvaru zrn, protože tato zrna jsou v podstatě beze změny a jsou komerčně úspěšná po dobu více než 20 let, a také by jakákoliv změna měla důsledky z hlediska bezpečnosti ionizujícího záření a proto by neměla být provedena. Dále, jakákoliv změna by mohla vést ke zhoršení

"klouzání" zrn jehlou atd., a proto je žádoucí, aby zrna hladce procházela jehlami, kanylami atd. "Zadrhávání" zrn v zaváděcích prostředcích je pro kliniku známým problémem a představuje významné bezpečnostní riziko. Pokud se aplikuje tlak pro vytlačení zrn, může dojít k prasknutí obalu kapsle s následným uvolnění radioaktivity, kontaminací atd. Proto je v oboru tendence k výrobě hladších zrn (nebo alespoň zrn s nižším třením) než naopak.

Po implantaci jsou zrna určena k permanentnímu ponechání v místě implantace. Nicméně, jednotlivá zrna mohou příležitostně migrovat v těle pacienta z původního místa implantace nebo inserce. Toto je žádoucí z hlediska kliniky, protože to může vést k poddávkování nádoru nebo jinak postižené tkáně a/nebo k předávkování v oblasti zdravé tkáně. Proto existuje potřeba radioaktivních zdrojů pro použití v brachyterapii, které mají sníženou tendenci k migraci v těle pacienta ve srovnání s běžnými brachyterapeutickými zrny.

Podstata vynálezu

V jednom aspektu předkládaný vynález poskytuje radioaktivní zdroj pro použití v brachyterapii obsahující radioizotop v uzavřeném biologicky kompatibilním pouzdru, kde alespoň jedna část povrchu pouzdra je zdrsněná, tvarovaná nebo jinak zpracovaná, takže již není hladká. Opracování povrchu může zlepšit ultrazvukovou detekovatelnost zdroje a/nebo může snížit tendenci zdroje k migraci v těle pacienta po implantaci.

Vhodné radioizotopy pro použití v radioaktivních zdrojích pro brachyterapii jsou známy v oboru. Mezi zejména výhodné radioizotopy patří palladium-103 a jód-125.

Biokompatibilní nosič obsahující radioizotop je tvořen materiály jako jsou plasty, grafit, zeolity, keramické materiály, skla, kovy, polymerové matrice, iontoměničové pryskyřice a další a výhodně se jedná o porosní materiály. Alternativně může být nosič vyroben z kovu, například stříbra, nebo může obsahovat vrstvu kovu umístěnou na vhodný substrát. Vhodnými materiály pro takový substrát jsou další kovy, jako je zlato, měď nebo železo, nebo pevné plasty, jako je polypropylen, polystyren, polyurethan, polyvinylalkohol, polykarbonát, TeflonTM, nylon, delrin a KevlarTM. Vhodnými způsoby nanášení vrstvy je chemické nanášení, pokovování rozprašováním, galvanické pokovování, pokovování bez použití elektrod a elektrolytické pokovování.

Materiál nosiče může být ve formě korálku, drátu, vlákna nebo tyčinky. Takové nosičové materiály mohou být uzavřeny v dutině uzavřeného pouzdra, například kovového pouzdra, čímž vzniká uzavřený zdroj nebo "zrno", nebo může být nosič elektrolyticky potažen obalem, například vrstvou kovu jako je stříbro nebo nikl. Radioizotop může být fyzikálně vázán v nebo na nosiči, například pomocí adsorpce, nebo může být na nosič nějak navázán chemicky. Alternativně může zdroj tvořit duté uzavřené pouzdro přímo obalující radioizotop bez potřeby nosiče.

Mezi vhodné materiály pro pouzdra patří kovy nebo slitiny kovů, jako je titan, zlato, platina a nerezová ocel; plasty jako jsou polyestery a vinylpolymery a polymery polyurethanu, polyethylenu a polyvinylacetatu, kde tyto plasty jsou potaženy vrstvou biologicky kompatibilního kovu; a skla, jako je matrice obsahující oxid křemičitý. Pouzdro může být také potaženo na povrchu biologicky kompatibilním kovem, například

zlatem nebo platinou. Výhodnými materiály pro taková pouzdra jsou titan a nerezová ocel, zejména titan.

Radioizotop může být také obsažen v polymerové matrici nebo v plastovém nebo keramickém materiálu a/nebo může tvořit součást stěny pouzdra. Například, pokud je pro výrobu pouzdra použita slitina kovů, tak může vhodný radioizotop tvořit složku slitiny. Pokud je pouzdro vyrobeno ze složeného materiálu, tak může být složkou tohoto materiálu vhodný radioizotop.

Zdroje by měly mít celkovou velikost a rozměry vhodné pro zamýšlené použití. Například, celkové rozměry jsou výhodně takové, aby mohl být zdroj dopraven do místa účinku za použití běžných technik, například pomocí duté jehly nebo katétru. Zrna pro použití při léčbě karcinomu prostaty mají obvykle v podstatě válcový tvar a jsou přibližně 4,5 mm dlouhá a mají průměr přibližně 0,8 mm, takže mohou být dopraveny do místa působení pomocí hypodermické jehly. Pro použití při léčbě restenozy by měly mít zdroje velikost vhodnou pro vložení do koronární arterie, například by měly mít délku přibližně 10 mm a průměr přibližně 1 mm, lépe délku přibližně 5 mm a průměr přibližně 0,8 mm, a nejlépe délku přibližně 3 mm a průměr přibližně 0,6 mm. Zdroje pro použití při léčbě restenozy jsou obvykle dopraveny do místa léčby pomocí běžného katétru. Zdroje podle předkládaného vynálezu mohou mít sférický tvar.

Zdroje podle předkládaného vynálezu mohou být použity jako permanentní implantáty nebo pro dočasné zavedení do těla pacienta. Volba radioizotopu a typu zdroje a způsobu léčby závisí částečně na léčeném onemocnění.

Termín "zdrsněný, tvarovaný nebo jinak opracovaný", jak je

zde použit, označuje povrch nebo část povrchu, který není hladký a lesklý jako u běžného zdroje pro brachyterapii, ale který obsahuje nějaké nepravidelnosti nebo diskontinuity. Nepravidelnosti nebo diskontinuity mohou být pravidelné nebo náhodné, nebo mohou být přítomny pravidelné oblasti a nepravidelné oblasti. Nepravidelnosti a diskontinuity mohou mít formu žlábků, rýh, abrazí, prohlubní a podobně, které jsou vyřezány, vytlačeny, vyraženy, vyleptány nebo jinak vyrobeny na povrchu. Nepravidelnosti a diskontinuity mohou mít formu výčnělků, hrbolů, vln a podobně, které vyčnívají z povrchu.

Pokud je žádoucí zdroj se zlepšenou ultrazvukovou detekovatelností, tak by mělo být zdrsňení, změna tvaru nebo jiné opracování povrchu vyrobeno na dostatečně velké části povrchu pouzdra tak, aby byl rozptyl ultrazvuku na zdroji v podstatě ve všech směrech. Zdrsňení, změna tvaru nebo jiné opracování může být provedeno na celém povrchu pouzdra, na jednom nebo na obou koncích, v centru nebo na jakékoliv části povrchu. Výhodně je zdrsňení, změna tvaru nebo jiné opracování povrchu takové, aby byl zdroj detekovatelný ultrazvukem při v podstatě všech orientacích vzhledem k přicházejícímu poli.

Pro zlepšenou ultrazvukovou detekovatelnost by měla být velikost nepravidelností nebo diskontinuit na povrchu pouzder (jako jsou tyčinky, sféroidy, nádržky, zrna a podobně) taková, aby byla ultrazvuková detekovatelnost zdrojů zlepšena ve srovnání s podobnými zdroji s hladkým povrchem. Výhodně odráží a/nebo rozptyluje každá jednotlivá nepravidelnost ultrazvuk ve všech směrech. Obvykle mají nepravidelnosti velikost přibližně amplitudy až jedné čtvrtiny vlnové délky ultrazvuku ve vodě. Při frekvenci ultrazvuku 7,5 Mhz je tato velikost přibližně 50 μm , například 40-60 μm . V závislosti na frekvenci ultrazvuku mohou být vhodné amplitudy velikosti přibližně 30 až přibližně

90 μm . V tomto rozmezí velikostí jsou výhodnější větší nepravidelnosti z důvodu vyšší odražené energie. Nižší amplitudy, například amplitudy nižší než 20 μm , nemusí vést k dostatečnému zesílení ultrazvukové viditelnosti.

Zdrsnění, změna tvaru nebo jiné opracování povrchu může mít formu výroby rýh, prohlubní, vrypů a podobně na povrchu pouzdra. Rýhy mohou být uspořádány náhodně nebo pravidelně, například v geometrických tvarech jako jsou čtverce nebo kola, nebo jako čáry v podstatě rovnoběžné nebo kolmé k ose zdroje, nebo mohou mít formu závitu. Výhodně nejsou rýhy a podobně uspořádány v příliš často se opakujícím vzoru s více než jedním opakováním na čtvrtinu vlnové délky, protože takový vzor může působit jako optická mřížka a může způsobit ztrátu odrazu echa ve všech směrech. Volba zdrsnění, změny tvaru nebo jiného opracování povrchu bude záviset částečně na přesné velikosti a tvaru radioaktivního zdroje a může být snadno provedena metodou pokus-omyl.

Výhodně jsou nepravidelnosti nebo diskontinuity ve formě rýhy ve tvaru závitu (například se sinusoidálním profilem) na povrchu pouzdra. Stoupání závitu může být takové, aby způsobovalo maximum prvního řádu intensity odraženého ultrazvuku v některých specifických úhlech vzhledem k ortogonální orientaci. Například, pro běžné radioaktivní zrno délky 4,5 mm a průměru 0,8 mm bude stoupání závitu 0,6 mm způsobovat maximum při 10° od kolmice pro 7,5 MHz ultrazvuk, zatímco stoupání závitu přibližně 0,3 mm bude mít maximum při 20° od kolmice. Pro taková zrna bude hloubka rýhy od vrcholu do dna přibližně 40 až 60 μm . Rýhy by neměly být v ose zdroje příliš těsně, protože jinak by při úhlech blízkých 90° (t.j. v kolmé rovině) docházelo k minimálnímu rozptylu ultrazvuku.

Výhodně bude obsahovat zdroj rentgen-kontrastní substanci, jako je například stříbro nebo jiný kov, aby mohl být vizualizován, kromě ultrazvuku, také rentgenem.

Výhodné zdroje podle předkládaného vynálezu jsou zdroje tvořené kovovým pouzdrem nebo kapslí obsahujícím radioizotop, s nebo bez nosiče, které mohou být vizualizovány ultrazvukem i rentgenem.

Jednou výhodou použití zdrojů podle předkládaného vynálezu v brachyterapii je to, že ultrazvukové signály a zobrazení mohou být odečítána, měřena a analyzována za použití vhodného počítačového softwaru dostatečně rychle, aby mohl fyzik plánovat rozložení dávky v reálném čase. Toto je z klinického hlediska výhodné jak pro pacienty, tak pro personál. Nicméně, zdroje podle předkládaného vynálezu mohou být použity procesech zhrnujících jakýkoliv typ dosimetrie, která získává informace díky ultrazvukové detekovatelnosti zdrojů.

Kromě toho, lékař může použít stejnou zobrazovací techniku, t.j. ultrazvuk, již během chirurgického výkonu pro potvrzení pozice a velikosti orgánu (například prostaty) a umístění zdrojů. Toto umožňuje určení toho, zda musí být vloženy další zdroje, což je vhodné například tehdy, když musí být distribuce dávky přepočítána podle skutečné polohy zrn.

Radioaktivní zdroje podle předkládaného vynálezu mohou být uvnitř v podstatě lineárně biodegradovatelného materiálu, jako je například RAPIDStrandTM dostupný od Medi-Physics, Inc., Illinois, USA. Výhodně jsou zdroje rovnoměrně distribuovány (například ve vzdálenosti 10 mm v RAPIDStrandTM) pro umožnění ještě uniformnější dosimetrie a rozměry sestavy jsou takové, aby mohla být celá vložena do jehly pro zavedení do pacienta.

Biodegradovatelným materiálem může být steh nebo vhodný biokompatibilní polymer.

Zdrsnění, změna tvaru nebo jiné opracování povrchu zdroje podle předkládaného vynálezu může být vyrobeno různými způsoby. V dalším aspektu proto předkládaný vynález poskytuje způsob pro zlepšení ultrazvukové detekovatelnosti radioaktivního zdroje pro použití v brachyterapii obsahujícího radioizotop a uzavřené biokompatibilní pouzdro, kde tento způsob zahrnuje zdrsnění, změnu tvaru nebo jiné opracování části povrchu pouzdra, čím vzniknou nepravidelnosti nebo diskontinuity takových rozměrů a uspořádání, že účinně odráží ultrazvuk a usnadňují jeho detekci.

Například, pokud je zdroj tvořen radioizotopem obsaženým ve válcovitém pouzdru nebo obalu, tak může být zevní povrch pouzdra nebo obalu zdrsněn nebo tvarován protlačením zdroje hřebenovým nebo rýhovaným zařízením pro řezání závitů, které vytvoří rýhy na povrchu. Podobný efekt může být produkován mletím. Povrch může být také zdrsněn mechanickým třením, například drátěným kartáčkem nebo pilníkem, nebo brusným papírem s vhodnou hrubostí, například hrubým brusným papírem. Zevní povrch může být také naleptán, například pomocí laseru nebo vodního tryskového řezacího nástroje nebo elektrolyticky. Může být také použito čištění ošleháváním, například pískem. Čištění ošleháváním může být provedeno za sucha nebo za vlhka, jak je tomu při použití vodní trysky.

Pokud zdroj obsahuje elektrogalvanicky nanesený nosič, tak může samotný proces elektrogalvanizace způsobovat dostatečné zdrsnění povrchu pro účely předkládaného vynálezu.

Výroba radioaktivních zrn obsahujících radioizotop uvnitř

uzavřeného pouzdra z kovu nebo kovové slitiny obvykle zahrnuje přípravu vhodné kovové trubičky, která se na jednom konci uzavře například svářem, za vzniku nádržky. Potom se do nádržky vloží radioizotop a druhý konec nádržky se také uzavře, například svářem, za vzniku uzavřeného zdroje nebo zrna. Alternativně může být pouzdro nebo nádržka vyrobeno vyražením na lisu z kovu nebo odlíváním, lisováním nebo formováním roztaveného kovu, nebo opracováním nebo vrtáním kovového bločku, nebo tavením a tvarováním a tuhnutím kovového bločku nebo upevněním zátky na konec trubičky pomocí sváření nebo zašroubováním, nebo pomocí zahřátí pro roztažení zátky a potom ochlazení pro stažení zátky. Zevní povrch pouzdra může být zdrsňen, tvarován nebo jinak opracován během jakéhokoliv stadia výroby. Pro usnadnění výroby je výhodně zdrsňení, tvarování nebo jiné opracování povrchu pouzdra provedeno před naplněním pouzdra radioizotopem, lépe se provede před uzavřením jednoho z konců neradioaktivní kovové trubičky a nejlépe se provede na dlouhé kovové trubičce před jejím nařezáním na kratší segmenty vhodné pro výrobu nádržek. Zdrsňení, tvarování nebo jiné opracování povrchu by nemělo být takové, aby byla narušena integrita pouzdra. Výhodně je zachována tloušťka stěny pouzdra, zatímco celkový tvar po opracování je takový, že povrch již není hladký.

V jiném aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy radioaktivního zdroje pro použití v brachyterapii obsahujícího radioizotop v uzavřeném biologicky kompatibilním pouzdru, kde alespoň jedna část povrchu pouzdra je zdrsňená, tvarovaná nebo jinak zpracovaná, takže již není hladká, kde uvedený způsob zahrnuje zdrsňení, tvarování nebo jiné opracování zevního povrchu nebo části zevního povrchu biokompatibilního pouzdra zdroje tak, že vzniknou nepravidelnosti nebo diskontinuity na zevním povrchu.

V ještě jiném aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy radioaktivního zdroje obsahujícího radioizotop v uzavřeném biologicky kompatibilním pouzdru, kde alespoň jedna část povrchu pouzdra je zdrsňená, tvarovaná nebo jinak zpracovaná, takže již není hladká, kde uvedený způsob zahrnuje

(i) zdrsňení, tvarování nebo jiné opracování zevního povrchu nebo části zevního povrchu biokompatibilního pouzdra zdroje tak, že vzniknou nepravidelnosti nebo diskontinuity rozměrů;

(ii) vložení radioizotopu do biokompatibilního pouzdra z kroku (i);

(iii) uzavření biokompatibilního pouzdra.

Například, vhodná tenkostěnná kovová trubička, jako je titanová trubička, může být mechanicky deformována před vložením radioaktivního materiálu a svařením konců, které vede ke vzniku uzavřeného zdroje. Rýha ve tvaru závitu může být vyrobena jak na vnějším, tak na vnitřním povrchu trubičky bez narušení tloušťky stěny pomocí vhodného vroubkovacího procesu. Pomocný prostředek válcového tvaru se zevním vzorem vhodné hloubky a velikosti závitu může být nejprve vložen do kovové trubičky. Pomocný prostředek by měl těsně zapadat do trubičky. Potom se silou vroubkovací nástroj na vnější povrch trubičky. Tvar vroubkovacího nástroje by měl odpovídat tvaru pomocného prostředku. Vroubkovací nástroj se může skládat ze dvou nebo více částí, které pokrývají různé části povrchu trubičky. Po vroubkování se pomocný prostředek snadno vyšroubuje.

Jeden nebo více závitů může být také připraven jemným vtlačením ostré kovové hrany do povrchu pouzdra, když je pouzdro otáčeno s jemným posunem, buď před tím, nebo potom, co

je pouzdro uzavřeno za vzniku radioaktivního zdroje.

Pokud je žádoucí zlepšená ultrazvuková detekovatelnost, může být - před vložením radioizotopu - kromě nebo společně s zdrsňením, tvarováním nebo jiným opracováním zevního povrchu provedeno zdrsňení, tvarování nebo jiné opracování vnitřního povrchu. Například, neuniformní nebo zdrsňený povrch uvnitř pouzdra může být vyroben pomocí závitníku vytvářejícího šroubovitě závity uvnitř pouzdra. Závitník může vyřezávat drážky, žlábký nebo vývrty při otáčení v pouzdru. Rozložení závitů uvnitř pouzdra může být jakékoliv rozložení, které může být provedeno závitníkem uvnitř pouzdra. Závity mohou být vyrobeny před uzavřením jednoho konce (t.j. na trubicovém polotovaru pouzdra) nebo po uzavření jednoho konce (t.j. na nádržce). Výhodně závit vyroben před uzavřením jednoho konce.

Když je vnitřní povrch pouzdra zdrsňený, tvarovaný nebo jinak opracovaný, neměla by být celková stěna pouzdra příliš silná, aby nebránila průniku ultrazvuku do nitra pouzdra a jeho odrazu od nitra pouzdra. Vhodná síla stěny může být snadno určena pokusem. Vhodná je síla stěny pouzdra do přibližně 0,1 mm.

Síla stěny pouzdra obalujícího radioizotop je závislá na energii radioizotopu a na vlastnostech nosiče. Například, běžné ^{125}I zdroje jsou obsaženy v titanových válečcích o síle stěny 50 μm , což je dostatečné pro blokování β -částic emitovaných ^{125}I , zatímco tato síla umožňuje průnik gamma paprsků a nízkoenergetických paprsků X odpovědných za terapeutické účinky. Nicméně, pokud se použije hliníkové pouzdro, musí být tloušťka stěny změněna pro odpovídající zachycení jakýchkoliv emitovaných částic β . Obdobně, pokud se použije polymerové pouzdro, musí být potaženo například oxidem

titaničitým nebo kovem za účelem modifikace nebo zachytu β -částic, pokud je nezachytí plast sám o sobě. Zdroje o vyšší energii se použijí s nosičem s větší hustotou než zdroje o nižší energii.

Počet závitů nebo spirálních rýh, drážek, žlábků a podobně na vnitřním nebo zevním povrchu pouzdra může být, například, v rozmezí od přibližně 1 do přibližně 100 na mm délky pouzdra.

Trubička nebo pouzdro může obsahovat alespoň jednu rýhu, žlábek nebo závit a volitelně může obsahovat více než jeden typ různých spirálních nebo helikálních závitů, které mohou mít stejný nebo opačný směr otoček. Šířka nebo hloubka každé takové rýhy, závitu nebo žlábků může být od přibližně 1 μm do přibližně poloviny tloušťky stěny pouzdra, podle potřeby. Pouzdro může být opatřeno dvěma nebo více rýhami, závity nebo žlábků různé rozteče, směru otoček a/nebo různé šířky nebo hloubky, za vzniku různého charakteru rýhování na vnitřním nebo vnějším povrchu pouzdra.

Tloušťka stěny může být výhodně v mezích daných pro běžné radioaktivní brachyterapeutické zdroje a zrna, nebo může být vybrána jako tloušťka optimální pro brachyterapii, jak je stanoveno v klinických pokusech. Volitelně může být před zdrsněním, tvarováním nebo jiným opracováním stěna pouzdra silnější než je požadovaná konečná tloušťka, a nadbytečná tloušťka může být odstraněna během opracování, například během výroby závitu uvnitř pouzdra.

Zdrsnění nebo tvarování zevního povrchu pouzdra podle předkládaného vynálezu může mít formu vrubů na povrchu. Vruby mohou být ve formě zubů, stupňů, zářezů nebo výčnělků na povrchu pouzdra. Takové vruby mohou být uspořádány na části

povrchu do seskupení a/nebo mohou být na části povrchu v řadách. Zub má jednu hranu skloněnou k povrchu, která je delší než druhá hrana, která je také skloněná k povrchu, kde tyto dvě hrany se setkávají ve společném místě nebo vrcholu. Směr zubu je určen jako směr v rovině kratší hrany. V jiném aspektu mohou mít hrany zubu podobnou délku a zub může být ve dvou rozměrech symetrický. V jiném aspektu může být zub kónický, pyramidový nebo trojúhelníkový nebo může mít jiný geometrický tvar, který má vrchol. Zuby mohou mít jednotnou nebo různou velikost a zub může obsahovat více než jeden vrub. Pokud je přítomna více než jedna sada zubů, tak by měly být rozloženy po povrchu zdroje a neměly by být všechny v jednom směru. Výhodně jsou vyrobeny dvě sady vrubů na opačných stranách zdroje, které jsou nejlépe v opačném směru.

Zdrsnění, tvarování nebo jiné opracování zevního povrchu zdroje podle předkládaného vynálezu může snižovat tendenci zdroje k migraci nebo pohybu po implantaci do těla pacienta ve srovnání s běžnými hladkými zrny. Vruby na dvou nebo více částech povrchu zdroje jsou z tohoto hlediska zejména výhodné. Takové vruby mohou také způsobit potrhání tkáně během implantace, což vede ke tvorbě jizevnaté tkáně, která také napomáhá udržení pozice implantované zdroje. Výhodně je zdrsnění, tvarování nebo jiné opracování zevního povrchu zdroje dostatečné pro snížení tendence zdroje migrovat, ale není takové, aby znemožňovalo aplikaci zdroje doléčeného místa pomocí běžných technik. Vhodný stupeň zdrsnění může být určen metodou pokus-omyl.

Pokud obsahuje zdroj pouzdro složené z kompozitního materiálu, tak může být zevní povrch pouzdra zdrsněn využitím rozdílných fyzikálních vlastností materiálů tvořících kompozit. Například, pokud je kompozit složen ze směsi

polymerů, které jsou ve směsi fázově separovány a které mají různou rozpustnost v určitém rozpouštědle, tak může být povrch zdrsňen pomocí rozpouštědla, které rozpustí část směsi. Alternativně, pokud obsahuje kompozit polymer a sůl, tak může určité rozpouštědlo rozpustit sůl, ale ne polymer, což způsobí zdrsňení povrchu.

Pouzdro obsahující polymer nebo keramický materiál může být zdrsňeno použitím částic materiálů rozpustných ve vodě v materiálu pouzdra. například, částice chloridu sodného, které jsou v podstatě nerozpustné ve většině polymerových směsí, mohou být obsaženy v polymerovém pouzdru. Působením vody nebo po vložení do dané tkáně se částice chloridu sodného rozpustí, což způsobí zdrsňení povrchu pouzdra. Vzniklý hyperosmotický efekt okolo zdroje může také vyvolat fyziologickou reakci, která může napomoci lepšímu zakotvení zdroje a tak zabránit pohybům zdroje.

Pouzdro z keramického kompozitu může být připraveno ze dvou nebo více odlišných, ale kompatibilních keramických materiálů tak, že kyselina nebo zásada může selektivně rozpustit jednu nebo více složek nosiče, což vede ke zdrsňení povrchu. Například, kombinace oxidu hlinitého a oxidu titaničitého se může selektivně rozpouštět v silně alkalickém roztoku, protože hliník je rozpustný při velmi vysokém pH, zatímco titan je odolný a nerozpouští se v takovém mediu.

Alternativně může být pouzdro vystaveno působení korosivního roztoku tak, povrch koroduje pravidelným způsobem a vzniká tak zdrsňený povrch. Například nerezová ocel je citlivá na korozi způsobenou chloridovými ionty v oxidačním prostředí při nízkých hodnotách pH.

Jakýkoliv běžný brachyterapeutický zdroj může být zdrsňen, tvarován nebo jinak opracován pro zlepšení jeho detekovatelnosti ultrazvukem. například může být zlepšena ultrazvuková detekovatelnost radioaktivních zrn popsaných v US 5404309, US 4784116 a US 4702228. Tato zrna jsou tvořena kapslí a dvěma radioaktivními peletami separovanými v kapsli rentgen-kontrastním materiálem. Kontrastní marker umožňuje detekci zrn rentgenem. Zdrsňení povrchu takových kapslí může být provedeno například abrazivním pilováním nebo škrábáním povrchu. Dále, zdrsňení povrchu může být provedeno pouze v oblasti kapsle blízko rentgen-kontrastního markeru, což umožní detekci kapslí ultrazvukem i rentgenem. Region kapsle poblíž radioaktivních pelet nemusí být zdrsňen, takže tloušťka stěny kapsle zůstává okolo radioaktivních pelet v podstatě jednotná. Dávka záření dodaná takovou částečně zdrsňenou kapslí po implantaci pacientovi může proto být v podstatě nezměněna ve srovnání s dávkou záření z běžné kapsle bez zdrsňení povrchu. Výpočet a aplikace dávky záření jsou proto nezávislé na hloubce nebo rozsahu zdrsňení povrchu v regionu rentgen-kontrastního markeru. Obdobně, zdrsňení v oblasti markeru může být provedeno v takovém rozsahu a hloubce, že může být změněna tloušťka stěny kapsle bez významné změny profilu dávky záření dodané pacientovi.

V dalším aspektu vynález také poskytuje způsob léčby stavů léčitelných radioterapií, jako jsou například nádory, artritidy nebo restenozy, který zahrnuje dočasné nebo trvalé umístění radioaktivního zdroje tvořeného radioizotopem v uzavřeném biologicky kompatibilním pouzdru, kde alespoň jedna část povrchu pouzdra je zdrsňená, tvarovaná nebo jinak opracovaná za vzniku nepravidelností nebo diskontinuit, do místa, které má být u pacienta léčeno, na dobu dostatečnou pro dodání terapeuticky účinné dávky.

Přehled [redacted] obrázků na [redacted] výkresech

Vynález je dále popsán s odkazy na následující obrázky, kde

Obr. 1 ukazuje jedno provedení radioaktivního zdroje podle předkládaného vynálezu.

Obr. 2 ukazuje jiné provedení radioaktivního zdroje podle předkládaného vynálezu.

Obr. 3 ukazuje kovovou trubičku vhodnou pro výrobu jednoho provedení radioaktivního zdroje podle předkládaného vynálezu.

Obr. 4 je průřez kovovou trubičkou z obr. 3 během vroubkování.

Obr. 5 a 6A až D jsou ultrazvuková zobrazení kovového drátu a kovových trubiček zdrsňených způsobem podle předkládaného vynálezu.

Obr. 7A ukazuje běžné titanové zrno a obr. 7B a 7C ukazují podobná zrna zdrsňená způsobem podle předkládaného vynálezu. Obr. 7D je graf ukazující odraženou intenzitu v závislosti na úhlu osy zrna vzhledem k ultrazvukovému poli pro zrna z obr. 7A až 7C.

Obr. 8 je graf ukazující odraženou intenzitu v závislosti na úhlu osy zrna vzhledem k ultrazvukovému poli pro běžná zrna a dvě zrna modifikovaná způsobem podle předkládaného vynálezu.

Obr. 1 je schématické znázornění části zdroje 1 s pilovitými hranami 2, kde zuby pilovitých hran mají na obou hranách

opačný směr.

Obr. 2 je schematické znázornění uzavřeného zdroje 3 podle jednoho provedení předkládaného vynálezu. Zdroj je tvořen kovovým, například titanovým, pouzdrem 4 uzavřeným na obou koncích 5. Uvnitř a/nebo zvenku pouzdra je vyleptaný šroubovitý závit 6. Pouzdro obsahuje stříbrnou tyčku 7 potaženou vrstvou jodidu stříbrného obsahující ^{125}I . Stříbrná tyčka 7 je detekovatelná rentgenovými technikami.

Obr. 3 ilustruje kovovou (například titanovou) trubičku 8, na které byly vytvořeny šroubovitě žlábků 9 na vnitřní a zevní straně. Taková trubička je vhodná pro výrobu uzavřených radioaktivních zdrojů podle předkládaného vynálezu.

Obr. 4 ilustruje schématicky průřez kovovou trubičkou 8 z obr. 3 během tvorby žlábků. Žlábků jsou vyrobeny pomocí vnitřního pomocného nástroje 10 a zevního vroubkovacího nástroje 11, který je vyroben ze čtyř různých segmentů.

Obr. 5 a 6A až D jsou ultrazvuková zobrazení, která jsou podrobněji popsána v příkladech provedení vynálezu.

Obr. 7A až 7D a 8 jsou také podrobněji popsány v příkladech provedení vynálezu.

Vynález bude dále ilustrován v následujících příkladech, které nijak neomezuji rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

12 mm dlouhý měděný drát o průměru 0,8 mm se mechanicky zdrsňuje pomocí kleští se zubatými čelistmi, ale žádný materiál se neodstraní z drátu. Ultrazvuková detekovatelnost zdrsněné části se srovnává s detekovatelností hladké, nezdrsněné části stejného drátu. Výsledky jsou uvedeny na obr. 5, který ukazuje ultrazvukové zobrazení drátu v modu B ve vodní nádrži, které bylo provedeno za použití Vingmed CFM-750 skeneru při 5 MHz.

Na obr. 5 je 12 zdrsněná část drátu délky 12 mm; 13 je dolní okraj vodní nádržky použité v pokusu; 14 je hladká část drátu a 15 je zrcadlový odraz od hladké části drátu při 90° úhlu ultrazvukového pole. Nejjasnější region drátu při ultrazvukovém zobrazení je zdrsněná část, což dokazuje, že zdrsnění podle předkládaného vynálezu významně zvyšuje ultrazvukovou detekovatelnost.

Podobné výsledky byly získány při stejném zdrsnění povrchu běžného titanového pouzdra.

Příklad 2

Rovný jednovláknový nylonový drát o průměru 0,1 mm se vložil do vodní lázně a zobrazil se Vingmes CFM-750 ultrazvukovým přístrojem při 7,5 MHz. Drát se umístil tak, aby probíhal diagonálně se zobrazením, v úhlu 45° vzhledem k směru

ultrazvukového pole v centrální oblasti obrazu. Tento drát sloužil jako nosič pro části titanových trubiček, které byly posouvány do a z centra obrazového pole. Titanové trubičky byly vybrány z trubiček používaných pro výrobu běžných pouzder pro výrobu brachyterapeutických zrn (délka 5 mm, průměr 0,8 mm, síla stěny 0,05 mm), ale neměly svařené konce a neobsahovaly radioaktivní materiál. Byly provedeny zobrazení částí trubiček s různými modifikacemi povrchu v přesně stejné pozici a bez změny geometrie nebo nastavení ultrazvukového přístroje. Společným rysem všech zobrazovaných segmentů jsou difrakční artefakty na otevřených koncích. Validní srovnání zobrazení může být proto provedeno pouze v centrálních regionech trubiček. Také byl pozorován jasný "halo" fenomén za trubičkami, který je s největší pravděpodobností způsoben akustickými odrazy uvnitř trubičky.

Byly připraveny následující modifikace povrchu: (a) jemné abrazivní broušení; (b) hrubé abrazivní broušení; (c) hrubá deformace bez odstranění materiálu; a (d) žádná modifikace.

Obr. 6A až 6D ukazují výsledná ultrazvuková zobrazení. Všechny modifikace vedly ke zlepšení viditelnosti centrální části zrn ve srovnání s nemodifikovaným případem (d). Nejlepší zobrazení bylo pozorováno pro jemné zbroušení (a).

Příklad 3

Měření nastavení

Širokopásmový 7,5 MHz snímač (Panametrics V320) se umístil do stěny komory. Při průměru snímače 13 mm a ohniskové vzdálenosti 50 mm má tento snímač akustické pole podobné typickému fázovému snímači používanému v klinice při TRUS.

Brachyterapeutické zrno bylo umístěno na rameno, které mohlo rotovat v definovaných úhlech vzhledem ke směru ultrazvukového pole. Zrno se přilepilo na konec jehly vyčnívající z držáku vzorku pomocí kyanakrylatového lepidla tak, že těžiště zrna odpovídalo ose rotace ramena. Úhlová rotace mohla být prováděna s přesností půl stupně, což je důležité z důvodu značné úhlové závislosti odrazu ultrazvuku. Rameno mohlo být také upraveno posunuto tak, aby bylo zrno lokalizováno v ohnisku snímače a fixováno v tomto bodě během pokusu.

Snímač byl excitován širokopásmovým pulsem z Panametrics 5800 generátoru impulsů-snímače. Získaný signál byl získán LeCroy 9310 osciloskopem a byl digitalizován. Získaný radiofrekvenční signál (RF) ($f = 50 \text{ Mhz}$) byl odeslán do počítače pro další zpracování.

byla testována tři různá zrna: nemodifikované zrno a dvě různě modifikovaná zrna. Nemodifikované zrno (A) bylo identické jako standardní zrno s tou výjimkou, že nebylo naplněno radioaktivním jódem. Rozměry zrna byly $0,8 \times 4,2 \text{ mm}$ a tloušťka stěny titanové trubičky byla 50 mikronů. Dvě podobná zrna byla modifikována jemným tlakem ostré kovové hrany na povrch zrna za otáčení zrna s mírným posunem. Vzniklou deformací byla jedna nebo více šroubovitých drážek po celém obvodu zrna. Jedno modifikované zrno (B) bylo během deformace vloženo do velmi jemného brusného papíru pro zbroušení a drážky měly hloubku $0,058 \text{ mm}$, šířku $0,1 \text{ mm}$ a rozteč závitů $0,54 \text{ mm}$. Druhé modifikované zrno (C) bylo během deformace vloženo do tenké gumy a jemnější drážky měly hloubku $0,03 \text{ mm}$ a rozteč závitů $0,2 \text{ mm}$. Obr. 7A, 7B a 7C ukazují zvětšené obrazy zrn A, B a C, v příslušném pořadí. Zobrazení byla přenesena do

programu pro analýzu zobrazení (Optimas) pro měření deformací. Zobrazovací program byl kalibrován za použití nedeformovaného zrna a několik měření hloubky, šířky a vzdálenosti žlábků se zprůměrovalo pro reprezentativní charakterizaci deformace povrchu zrn.

Provedla se série měření mapujících rozptyl ultrazvuku na každém zrně v plném rozsahu úhlů ultrazvukového pole (-65 až 65 stupňů). Po přesného umístění do požadovaného úhlu provedlo 10 ultrazvukových pulsů při PRF 10 Hz a získaná echa se digitalizovala a uložila. 10 pulsů se koherentně zprůměrovalo před dalším zpracováním. Pro hodnocení intenzit odraženého ultrazvuku se testovaly tři různé metody: (a) čtverec vrcholové amplitudy; (b) integrál signálu v 0,5 mikrosekundovém rozmezí okolo vrcholové amplitudy; a (c) integrál pásmově přefiltrované (5-9 MHz) verze signálu v 1 mikrosekundovém rozmezí okolo vrcholové amplitudy. Způsob (a) nejlépe popisuje "jasnost" ultrazvukového obrazu zrn, zatímco způsoby (b) a (c) nejlépe reprezentují celkovou odraženou energii. Tyto tři metody dávaly velmi podobné výsledky pro všechna zrna a úhly a dále se použily výsledky způsobu (a). Dále byla provedena zobrazení obalu detekovaného jednotlivými snímanými čarami při různých úhlech. Tato zobrazení přímo reprezentují to, jak může malý výřez obrazu se zrnem vypadat při normálním zobrazení v B-modu.

Numerické výsledky odražené intenzity jsou uvedeny v grafu na obr. 7D. Intenzita při normálním úhlu pole (t.j. při ose zrna kolmo k ose ultrazvukového pole) byla velmi podobná pro různé vzorky. Pro nemodifikované zrno A klesala intenzita velmi rychle při stoupajícím úhlu od normální hodnoty. Při úhlu 10 stupňů v každém směru dosáhla intenzita minima přibližně o 23 dB nižšího než byla intenzita při normálním

úhlu (0 stupňů). Podle těchto měření bude zrno výrazně hůře viditelné, pokud vůbec, při úhlech lišících se o $\pm 2,5$ stupně od normálního úhlu. Intenzita odraženého zvuku opět stoupá při úhlu blížícím se 60 stupňům, protože se konec zrna dostává do ultrazvukového pole a ultrazvuk se odráží od konce zrna.

Modifikovaná zrna B a C měla mnohem méně vyznačené snížení odražené intenzity se stoupajícím úhlem. Intenzita neklesla o více než 10 dB pro obě modifikovaná zrna v úhlu ± 60 stupňů a proto se předpokládá, že zrna budou mnohem lépe viditelná při větším rozpětí úhlů než nemodifikovaná zrna. Pro menší úhly mohou být pozorovány variace intenzity způsobené konstruktivní a destruktivní interferencí zvuku odraženého na žlábkách. Toto je výraznější pro zrno B, protože žlábký jsou hlubší a výraznější než u zrna C. Rozptyl odražené energie při větších úhlech pro modifikovaná zrna ve srovnání s nemodifikovanými zrny neovlivňuje významným způsobem odraženou intenzitu při normálním úhlu.

Příklad 4

Byla zkoumána ultrazvuková viditelnost třech typů zrn ve fantómu prostaty. Prostatický fantóm byl komerčně dostupný fantóm a zrna byla vložena do fantómu za použití klinických přístrojů pro implantaci zrn: t.j. B and K Panther ultrazvukového přístroje využívajícího 7,5 MHz transrektální ultrazvukový snímač; MMS plánovacího softwaru; BandK hardwaru pro implantaci zrn; a standardních 18 gauge jehel pro implantaci zrn.

Zkoumaly se tři různé typy zrn. Referenční zrna (ref) byla prázdná (t.j. neradioaktivní) zrna odpovídající zrnům komerčně dostupným od Medi-Physics, Inc., pod číslem 6711. Zrna A

odpovídala referenčním zrnům, ale byla modifikována přidáním pěti longitudinálních žlábků okolo centrální části každého zrna a zrna AC byla připravena způsobem analogickým s přípravou zrn B v příkladu 3.

Zrna byla implantována při různých úhlech vzhledem k ultrazvukovému poli (kde úhel 0^0 odpovídal stavu, kdy je dlouhá osa zrna kolmá na ultrazvukové pole) a měřila se ultrazvuková detekovatelnost implantovaných zrn.

Obr. 8 ukazuje výsledky pro tři různé typy zrn. Když přichází ultrazvukové pole k zrnům ve fantómu pod úhlem $0^0 \pm 2^0$ (t.j. při úhlu přibližně 90^0 vzhledem k podélné ose zrna), tak je pouze malý rozdíl mezi referenčními zrny a modifikovanými zrny podle předkládaného vynálezu. Nicméně, pokud jsou zrna implantována v určitém úhlu vzhledem k ultrazvukovému poli, tak si modifikovaná zrna zachovávají mnohem vyšší echogenitu než modifikovaná zrna.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Radioaktivní zdroj pro použití v brachyterapii, obsahující radioizotop v uzavřeném biokompatibilním pouzdru
v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jedna část povrchu pouzdra je zdrsňena, tvarována nebo jinak opracována, takže již není hladká.
2. Radioaktivní zdroj podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že zdrsnění, tvarování nebo jiné opracování povrchu je provedeno na zevním povrchu pouzdra.
3. Radioaktivní zdroj podle nároku 1 nebo 2
v y z n a č u j í c í s e t í m, že zdrsnění, tvarování nebo jiné opracování povrchu je účinné pro zvýšení ultrazvukové viditelnosti.
4. Radioaktivní zdroj podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3
v y z n a č u j í c í s e t í m, že pouzdro je tvořeno zlatem, titanem, platinou nebo nerezovou ocelí.
5. Radioaktivní zdroj podle jakéhokoliv z nároků 1 až 4
v y z n a č u j í c í s e t í m, že zdrsnění, tvarování nebo jiné opracování povrchu zahrnuje žlábký, rýhý, abraze nebo prohlubně.
6. Radioaktivní zdroj podle nároku 5 v y z n a č u j í c í s e t í m, že žlábký, rýhý, abraze nebo prohlubně jsou na povrchu náhodně uspořádány.
7. Radioaktivní zdroj podle nároku 5 v y z n a č u j í c í s e t í m, že žlábký, rýhý, abraze nebo prohlubně jsou na povrchu uspořádány pravidelně.

8. Radioaktivní zdroj podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7
v y z n a č u j í c í s e t í m, že zdrsňení, tvarování nebo
jiné opracování povrchu zahrnuje hřebeny, hrboly, vlny nebo
zuby vyčnívající z povrchu.

9. Radioaktivní zdroj podle jakéhokoliv z nároků 1 až 8
v y z n a č u j í c í s e t í m, že radioizotopem je
palladium-103 nebo jód-125.

10. Způsob přípravy radioaktivního zdroje podle jakéhokoliv z
nároků 1 až 9 v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje
zdrsňení, tvarování nebo jiné opracování zevního povrchu nebo
části zevního povrchu biokompatibilního pouzdra tak, že
vznikají nepravidelnosti nebo diskontinuity rozměrů zevního
povrchu.

11. Způsob přípravy radioaktivního zdroje podle jakéhokoliv z
nároků 1 až 9 v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje

(i) zdrsňení, tvarování nebo jiné opracování zevního
povrchu nebo části zevního povrchu biokompatibilního pouzdra
tak, že vzniknou nepravidelnosti nebo diskontinuity rozměrů;

(ii) vložení radioizotopu do biokompatibilního pouzdra z
kroku (i);

(iii) uzavření biokompatibilního pouzdra.

12. Způsob podle nároku 10 nebo 11 v y z n a č u j í c í s e
t í m, že zdrsňení nebo tvarování povrchu je provedeno pomocí
rýhované nebo ozubené čelisti, závitníkem, broušením,
zdrsňením mechanickým třením, leptáním, vroubkováním nebo
ošleháváním za sucha nebo za vlhka.

13. Způsob podle nároku 10 nebo 11 v y z n a č u j í c í s e

t í m, že zdrsňení nebo tvarování povrchu je provedeno pomocí selektivního rozpuštění jedné složky kompozitního biokompatibilního materiálu.

14. Způsob podle nároku 13 v y z n a č u j í c í s e t í m, že kompozitním materiálem je keramický kompozit, směs polymerů nebo polymerový nebo keramický materiál obsahující rozpustné materiály.

15. Způsob podle nároku 10 nebo 11 v y z n a č u j í c í s e t í m, že zdrsňení nebo tvarování povrchu je provedeno na zevním povrchu biokompatibilního pouzdra.

16. Způsob léčby onemocnění reagujících na radioterapii v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje trvalé nebo dočasné vložení radioaktivního zdroje obsahujícího radioizotop v uzavřeném biokompatibilním pouzdru, kde alespoň jedna část povrchu pouzdra je zdrsňena, tvarována nebo jinak opracována, což způsobuje nepravidelnosti nebo diskontinuity rozměrů, do místa, které má být u pacienta léčeno, na dobu dostatečnou pro dodání terapeuticky účinné dávky.

17. Způsob léčby podle nároku 16 v y z n a č u j í c í s e t í m, že léčeným onemocněním je nádor, artritida nebo restenosa.

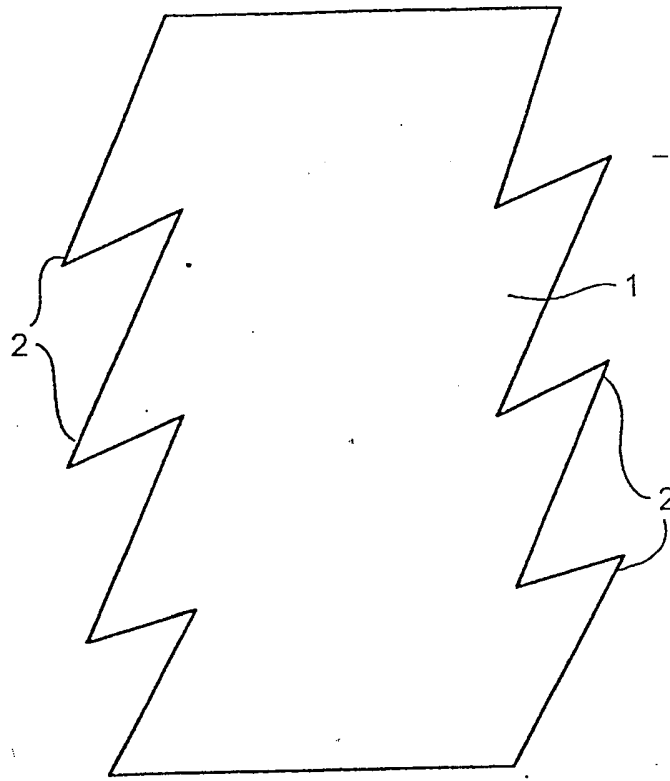
18. Způsob léčby podle nároku 16 nebo nároku 19 v y z n a č u j í c í s e t í m, že onemocněním je karcinom prostaty.

19. Způsob léčby podle jakéhokoliv z nároků 16 až 18 v y z n a č u j í c í s e t í m, že nepravidelnosti nebo diskontinuity zesilují ultrazvukovou viditelnost zdroje.

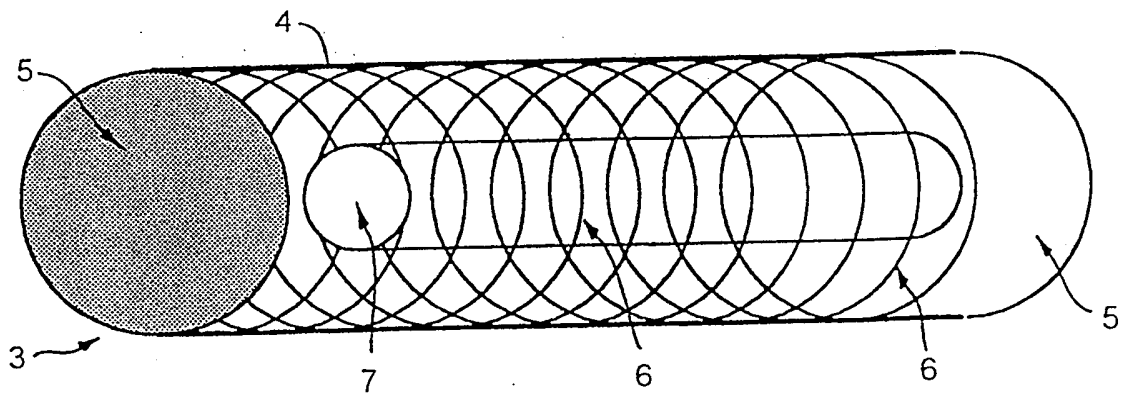
20. Prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje více radioaktivních zdrojů podle jakéhokoliv z nároků 1 až 9 ve v podstatě lineárním, biodegradovatelném materiálu.

21. Prostředek podle nároku 20 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biodegradovatelný materiál je semi-rigidní.

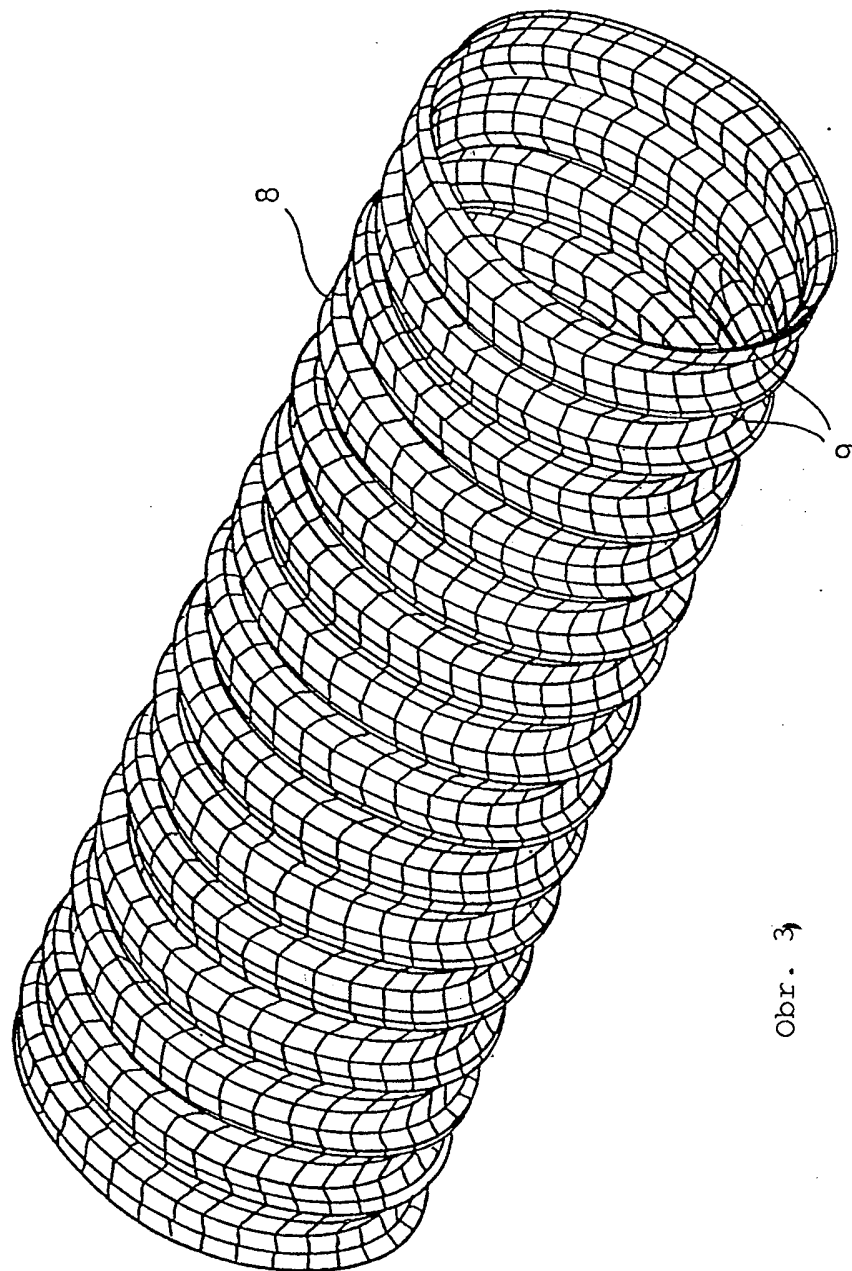
1 / 11



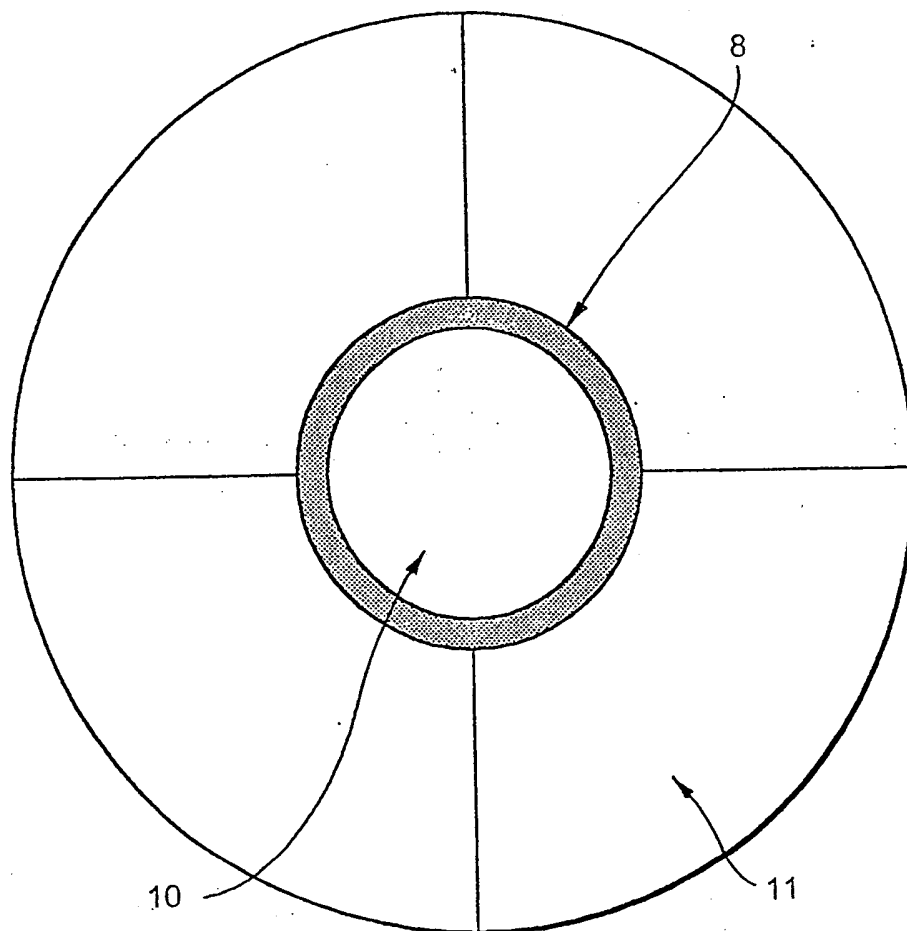
Obr. 1



Obr. 2,

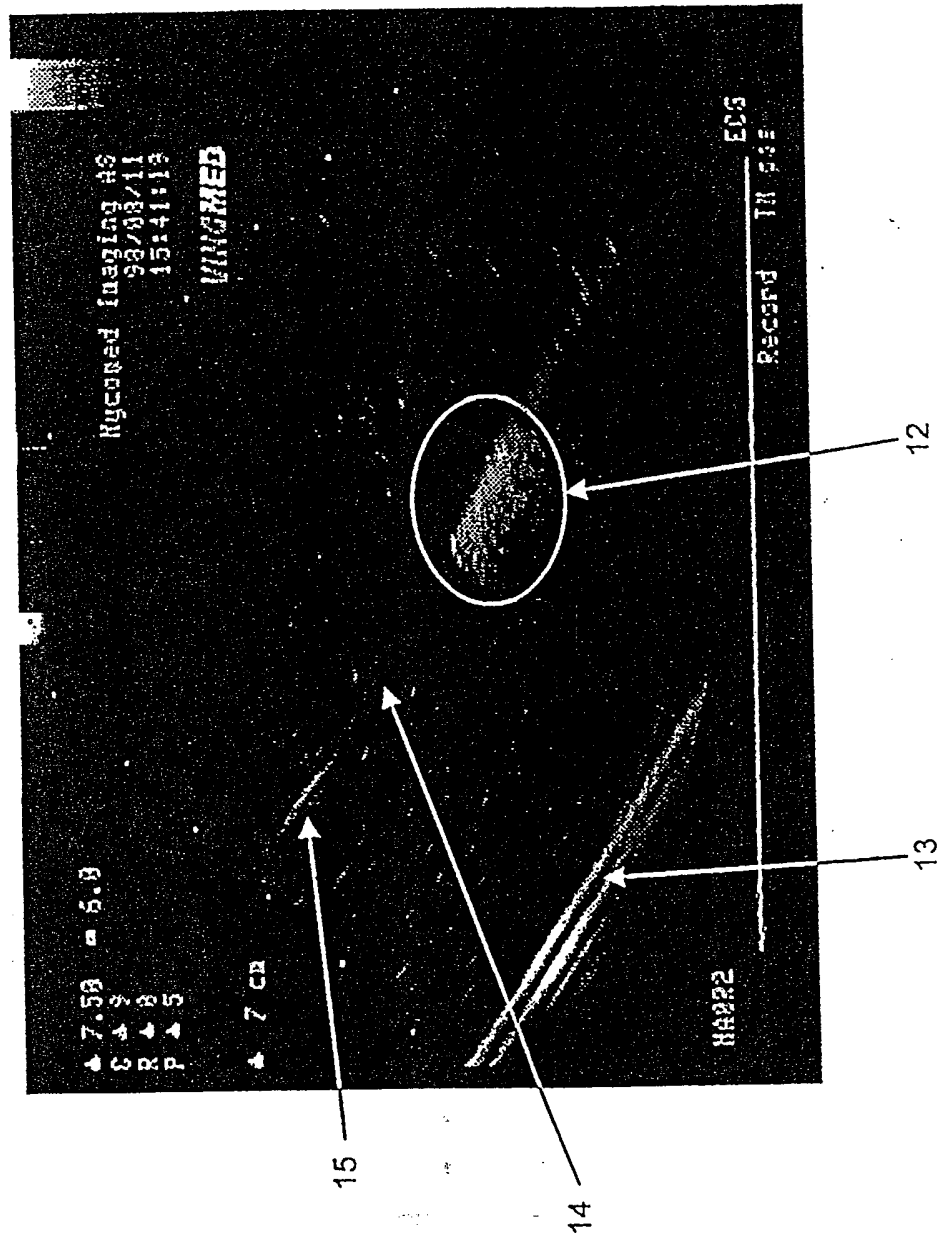


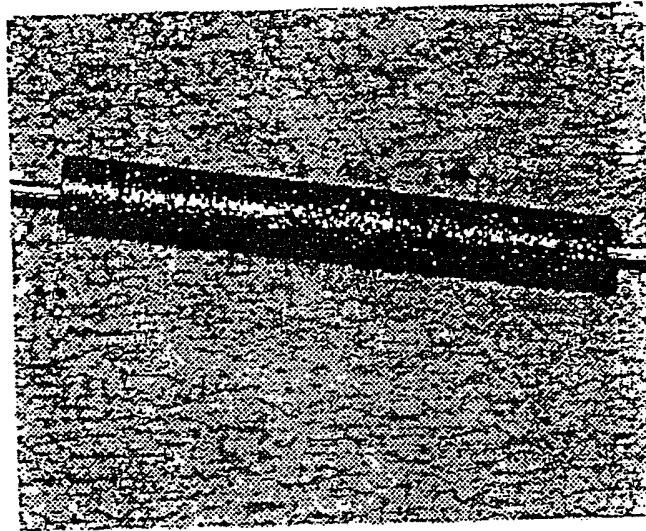
Obr. 3



Obr. 4

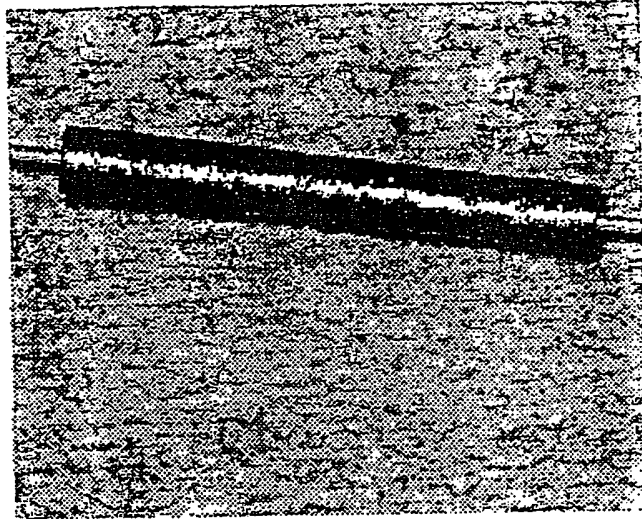
Obr. 5





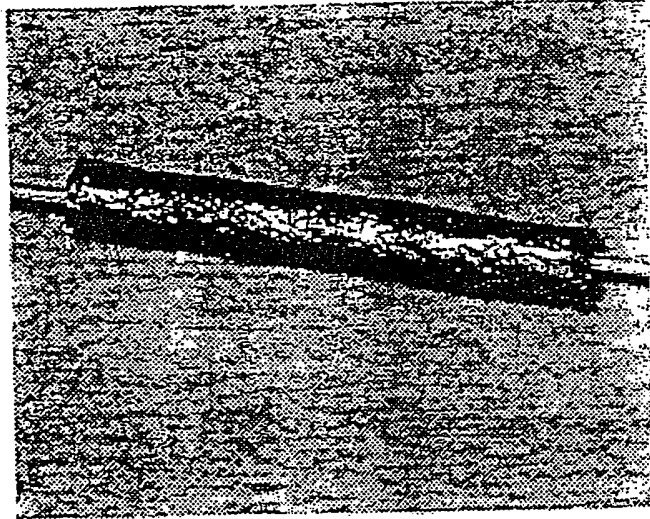
Obr. 6A

6/11

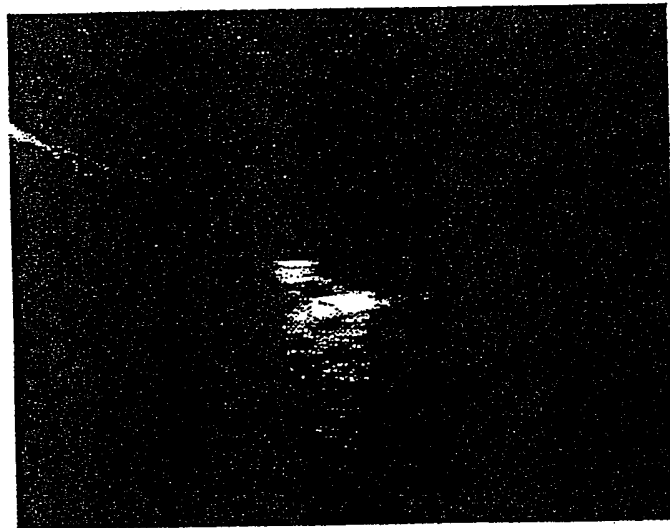
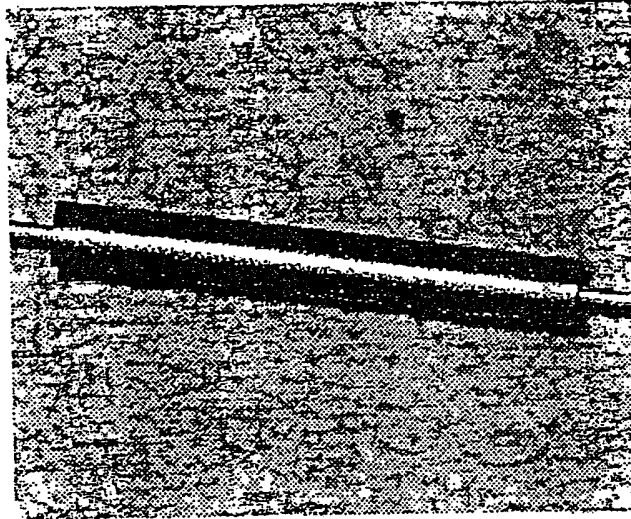


Obr. 6B

7/11

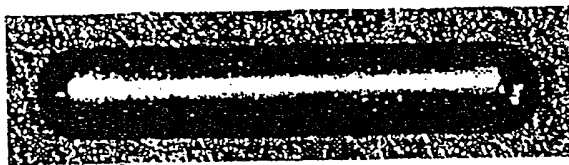


Obr. 6C

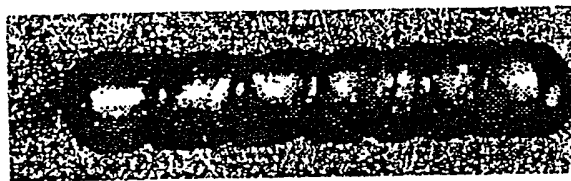


Obr. 6D)

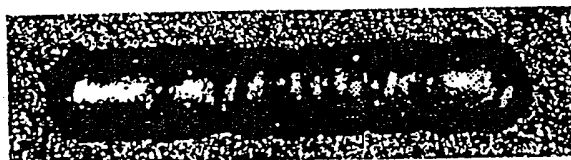
9/11



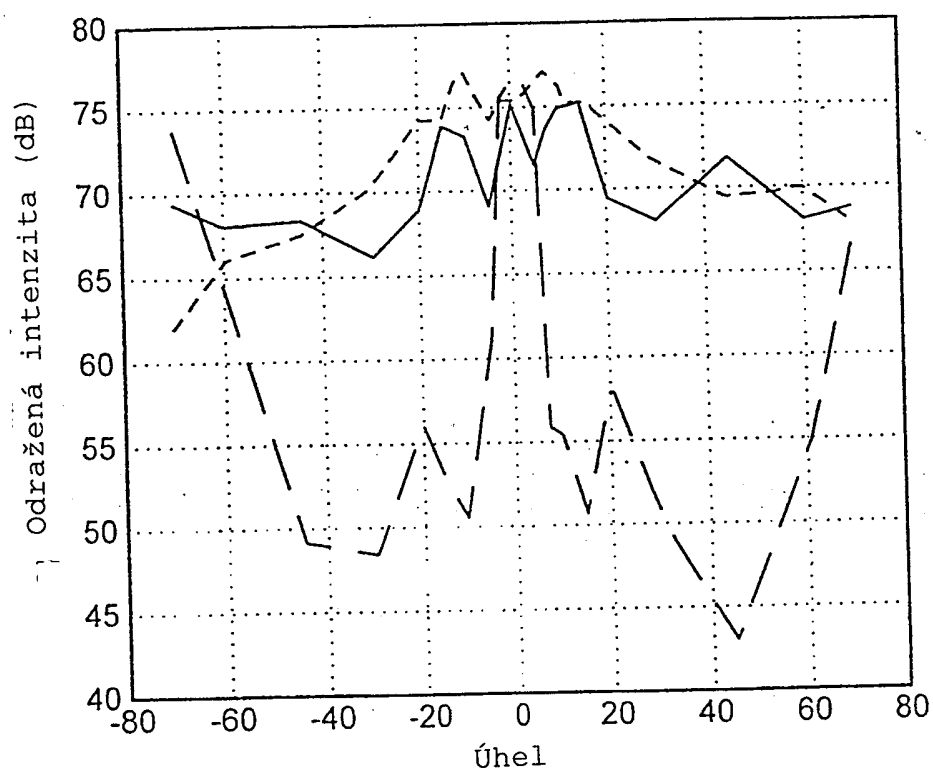
Obr. 7A



Obr. 7B



Obr. 7C



Zrno A: čárkovaná čára

Zrno B: plná čára

Zrno C: tečkovaná čára

Obr. 7D

