



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 284 481**

(51) Int. Cl.:  
**G21G 4/08** (2006.01)  
**A61N 5/10** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00906494 .0**  
(86) Fecha de presentación : **25.02.2000**  
(87) Número de publicación de la solicitud: **1155418**  
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2001**

(54) Título: **Herramientas y dispositivos médicos con una visibilidad por ultrasonidos mejorada.**

(30) Prioridad: **25.02.1999 US 121540 P**  
**23.04.1999 US 130654 P**  
**17.06.1999 GB 9914202**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2007**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2007**

(73) Titular/es: **GE Healthcare Limited**  
**Amersham Place**  
**Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB**

(72) Inventor/es: **Snow, Robert, Allen;**  
**Wolfe, Henry;**  
**Rydbeck, Anna;**  
**Gjorsvik, Tore;**  
**Coffey, Steven;**  
**Malmgren, Hakan y**  
**Axelsson, Oskar**

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Herramientas y dispositivos médicos con una visibilidad por ultrasonidos mejorada.

5 Esta invención se refiere a radioterapia. Más particularmente, se refiere a fuentes radioactivas para su uso en braquiterapia, y en particular a fuentes radioactivas con una visibilidad de obtención de imágenes por ultrasonidos mejorada.

10 La braquiterapia es un término general que cubre el tratamiento médico que supone la colocación de una fuente radioactiva cerca de un tejido enfermo y puede suponer la implantación o inserción temporal o permanente de una fuente radioactiva en el cuerpo del paciente. La fuente radioactiva está localizada por tanto en las proximidades del área del cuerpo que está siendo tratada. Esto tiene la ventaja de que se puede administrar la dosis apropiada de radiación en el lugar de tratamiento con dosificaciones de radiación relativamente bajas para el tejido sano circundante o intermedio.

15 La braquiterapia se ha propuesto para su uso en el tratamiento de una variedad de dolencias, incluyendo artritis y cáncer, por ejemplo, cáncer de mama, cerebral, hepático y de ovario y especialmente cáncer de próstata en hombres (véase por ejemplo, J. C. Blasko y col., *The Urological Clinics of North America*, 23, 633-650 (1996), y H. Ragde y col., *Cancer*, 80, 442-453 (1997)). El cáncer de próstata es la forma de malignidad más habitual en hombres en los EE.UU., con más de 44.000 muertes sólo en 1995. El tratamiento puede suponer la implantación temporal de una fuente radioactiva durante un periodo calculado, seguido de su retirada. Alternativamente, la fuente radioactiva se puede implantar permanentemente en el paciente y dejar que decaiga hasta un estado inerte durante un periodo predecible. El uso de una implantación temporal o permanente depende del isótopo seleccionado y la duración e intensidad del tratamiento necesarias.

25 Los implantes permanentes para el tratamiento de la próstata comprenden isótopos radiactivos con semividas relativamente cortas y menores energías en relación a las fuentes temporales. Los ejemplos de fuentes implantables de manera permanente incluyen como isótopo radiactivo al yodo 125 o al paladio 103. El isótopo radiactivo generalmente está encapsulado en un revestimiento de titanio para formar una fuente radioactiva sellada o "semilla" que a continuación se implanta. Los implantes temporales para el tratamiento del cáncer de próstata pueden implicar como isótopo radiactivo al iridio 192.

30 Recientemente, la braquiterapia también se ha propuesto para el tratamiento de la restenosis (para revisiones véase R. Waksman, *Vascular Radiotherapy Monitor*, 1998, 1, 10-18, y *MedPro Month*, Enero de 1998, págs. 26-32). La restenosis es un reestrechamiento de los vasos sanguíneos después de un tratamiento inicial de la enfermedad de las arterias coronarias.

35 La enfermedad de las arterias coronarias es una dolencia que resulta del estrechamiento u obstrucción de las arterias coronarias, conocida como estenosis, que puede ser debida a numerosos factores incluyendo la formación de placas ateroscleróticas dentro de las arterias. Tales obstrucciones o estrechamientos se pueden tratar mediante la retirada mecánica de la placa o mediante la inserción de endoprótesis para mantener abierta la arteria. Una de las formas de tratamiento más comunes es la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), también conocida como angioplastia con globo. En la actualidad, se realizan alrededor de medio millón de procedimientos de PTCA anualmente sólo en los EE.UU. En la PTCA, un catéter que tiene un globo inflable en su extremo distal se inserta en la arteria coronaria y se coloca en el lugar de la obstrucción o estrechamiento. A continuación el globo se infla, lo que da lugar al aplanamiento de la placa contra la pared arterial y el ensanchamiento de la pared arterial, que da como resultado una ampliación del conducto intraluminal, y por tanto un flujo sanguíneo incrementado.

40 La PTCA tiene una tasa de éxito inicial elevada, pero el 30-50% de los pacientes presentan recurrencia estenótica de la enfermedad, es decir, restenosis, en 6 meses. Un tratamiento que se ha propuesto para la restenosis es el uso de terapia de radiación intraluminal. Se han propuesto diversos isótopos incluyendo el iridio 192, estroncio 90, itrio 90, fósforo 32, renio 186 y renio 188 para su uso en el tratamiento de la restenosis.

45 Las fuentes radioactivas convencionales para su uso en braquiterapia incluyen las denominadas semillas, que son contenedores sellados, por ejemplo de titanio o acero inoxidable, que contienen un isótopo radioactivo dentro de una cámara sellada pero que permiten que la radiación salga a través de las paredes del contenedor/cámara (documentos de EE.UU. 4.323.055 y 3.351.049). Tales semillas sólo son adecuadas para su uso con isótopos radiactivos que emiten radiación que puede penetrar las paredes de la cámara/contenedor. Por tanto, tales semillas se usan generalmente con isótopos radiactivos que emiten radiación  $\gamma$  o rayos X de baja energía, en lugar de con isótopos radiactivos que emiten radiación  $\beta$ .

50 En la braquiterapia, es vital para el resultado terapéutico que el personal médico que administra el tratamiento conozca la posición relativa de la fuente radioactiva en relación con el tejido tratar, para asegurarse de que la radiación se administra al tejido correcto y que no se produce una sobre o infra dosificación localizada. Las semillas actuales por tanto normalmente incorporan un marcador para la obtención de imágenes por rayos X tal como un metal opaco a la radiación (por ejemplo, plata, oro o plomo). A continuación la localización de la semilla implantada se consigue mediante la obtención de imágenes por rayos X, que expone al paciente a una dosis de radiación adicional. Tales marcadores opacos a la radiación normalmente tienen una forma que la imagen da información sobre la orientación

así como la localización de la semilla en el cuerpo, puesto que ambas son necesarias para un cálculo preciso de la dosimetría de la radiación.

La implantación permanente de fuentes radiactivas de braquiterapia para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de próstata se puede llevar a cabo usando una técnica de laparotomía abierta con observación visual directa de las fuentes radiactivas y del tejido. No obstante, el procedimiento es relativamente invasivo y a menudo da lugar a efectos secundarios no deseables en el paciente. Se ha propuesto un procedimiento mejorado que comprende la inserción de fuentes radiactivas transperinealmente en regiones predeterminadas de la glándula prostática enferma usando una vía de plantilla externa para establecer un punto de referencia para la implantación (véase por ejemplo, Grimm, P. D., y col., *Atlas of the Urological Clinics of North America*, Vol. 2, N° 2, 113-125 (1994)). Habitualmente, estas fuentes radiactivas, por ejemplo las semillas, se insertan por medio de un dispositivo de aguja mientras se emplea un indicador profundo externo con el paciente en posición de litotomía dorsal.

Preferentemente, la inserción o implantación de una fuente radioactiva para braquiterapia se lleva a cabo usando técnicas relativamente no invasivas tales como, por ejemplo, técnicas que implican agujas o catéteres. Es posible calcular una localización para cada fuente radioactiva que dará el perfil de dosificación de la radiación deseado. Esto se puede realizar usando el conocimiento del contenido en isótopos radiactivos de cada fuente, las dimensiones de la fuente, un conocimiento preciso de las dimensiones del tejido o tejidos en relación a los cuales se debe situar la fuente, además del conocimiento de la posición de dicho tejido en relación a un punto de referencia. Las dimensiones de los tejidos y órganos dentro del cuerpo para su uso en tales cálculos de dosificación se pueden obtener antes de la colocación de la fuente radioactiva usando técnicas de obtención de imágenes diagnósticas convencionales incluyendo obtención de imágenes por rayos X, obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI) y obtención de imágenes por ultrasonidos. La obtención de imágenes por ultrasonidos tiene la ventaja de ser una técnica de obtención de imágenes en tiempo real.

No obstante, pueden surgir dificultades durante el procedimiento de colocación de la fuente radioactiva que puede afectar de manera adversa a la precisión de la colocación de la fuente si solamente se usan imágenes de pre-colocación para guiar la colocación de la fuente. Por ejemplo, el volumen del tejido puede cambiar como resultado del aumento o disminución de fluido hacia o desde el tejido. La posición del tejido puede cambiar en el cuerpo del paciente en relación a un punto de referencia interno o externo seleccionado como resultado de, por ejemplo, la manipulación durante procedimientos quirúrgicos, el movimiento del paciente o cambios en el volumen del tejido adyacente. Así, es difícil obtener una colocación precisa de fuentes para conseguir un perfil de dosificación deseado en braquiterapia usando solamente el conocimiento de la anatomía del tejido y la posición que se obtuvo antes del procedimiento de colocación. Por tanto, sería una ventaja si se pudiera proporcionar una visualización en tiempo real tanto del tejido como de la fuente radioactiva. Un procedimiento de obtención de imágenes particularmente preferido debido a su seguridad, facilidad de uso y bajo coste es la obtención de imágenes por ultrasonidos.

Durante la colocación de las fuentes radioactivas en su posición, un cirujano puede controlar la posición de los tejidos tal como la glándula prostática usando, por ejemplo, técnicas de obtención de imágenes transrectales por ultrasonidos de pulso-eco que ofrecen la ventaja de un menor riesgo y comodidad tanto para el paciente como para el cirujano. El cirujano también puede controlar la posición de la aguja relativamente larga usada en procedimientos de implantación que usan ultrasonidos. Durante el procedimiento de implantación o inserción, se puede deducir la localización de la fuente que está proximal al extremo de la aguja u otro dispositivo usado para el procedimiento. No obstante, la localización relativa de cada fuente radioactiva separada se debería evaluar después del procedimiento de implantación para determinar si está en una localización deseada o no deseada y para valorar la uniformidad de la dosis terapéutica de radiación al tejido. Las fuentes radioactivas pueden migrar dentro del tejido después de la implantación. No obstante, el tamaño relativamente pequeño de las fuentes radioactivas actuales de braquiterapia y las propiedades de reflexión especular de sus superficies las hacen muy difíciles de detectar por técnicas de obtención de imágenes por ultrasonidos, especialmente cuando están orientadas en direcciones distintas a la dirección sustancialmente ortogonal al rayo de ultrasonidos incidente.

Por tanto existe una necesidad de fuentes radioactivas para su uso en braquiterapia con una visibilidad de obtención de imágenes por ultrasonidos mejorada.

Las reflexiones de ultrasonidos pueden ser especulares (de tipo espejo) o dispersas (difusas). El tejido biológico normalmente refleja los ultrasonidos de una manera dispersa, mientras que los dispositivos metálicos tienden a ser reflectores eficaces de ultrasonidos. Las superficies suaves relativamente grandes tales como aquellas de agujas usadas en procedimientos médicos reflejan las ondas de sonido de una manera especular.

Se han hecho esfuerzos para mejorar la visibilidad por ultrasonidos de aparatos quirúrgicos relativamente grandes, tales como agujas quirúrgicas, estiletes sólidos y cánulas mediante el tratamiento adecuado de sus superficies tales como el desbastado, rayado, grabado o recubrimiento. Así, el documento de EE.UU. 4.401.124 describe un instrumento quirúrgico (un dispositivo de aguja hueco) que tiene una rejilla de difracción inscrita en la superficie para aumentar el coeficiente de reflexión de la superficie. Las ondas de sonido que golpean las estrías son difractadas o dispersadas como frentes de onda secundarios en muchas direcciones, y un porcentaje de estas ondas es detectado por el transductor de ultrasonidos. La rejilla de difracción se proporciona para su uso en el extremo de entrada de un instrumento quirúrgico para su inserción dentro del cuerpo o para su uso a lo largo de una superficie de un objeto cuya posición se debe controlar mientras se encuentra en el cuerpo.

La patente de EE.UU. 5.081.997 describe instrumentos quirúrgicos con partículas reflectoras del sonido embebidas en una porción de la superficie. Las partículas difractan el sonido incidente, y una porción es detectada por un transductor de ultrasonidos.

5 La patente de EE.UU. 5.383.466 describe un dispositivo de aguja médico que tiene posiciones recubiertas con depósitos de material polimérico que contiene una matriz de burbujas de gas que presentan una buena capacidad de reflexión de ultrasonidos y proporcionan una buena diferenciación entre el recubrimiento y los tejidos circundantes usando la obtención de imágenes por ultrasonidos.

10 La patente de EE.UU. 4.582.061 describe un dispositivo de punción que tiene una escala de desplazamiento ultrasónicamente codificada de inclusiones gaseosas acústicamente reflexivas espaciadas de manera regular a lo largo de la longitud del dispositivo.

15 La patente de EE.UU. 4.805.628 describe un dispositivo que se inserta o implanta para una residencia prolongada en el cuerpo, cuyo dispositivo se hace más visible a los ultrasonidos proporcionando un espacio en el dispositivo que tiene una pared sustancialmente impermeable a gases, ese espacio que se rellena con un gas o mezcla de gases. La invención se refiere a DIU (dispositivos intrauterinos), dispositivos prostáticos, marcapasos, y similares.

20 El documento WO 98/19713 describe líquidos y procedimientos para aplicar recubrimientos para mejorar la ecogenicidad (es decir, visibilidad por ultrasonidos) de dispositivos médicos, incluyendo agujas, catéteres, endoprótesis, desviaciones, tubos de drenaje, prótesis para el pene, esfínteres urinarios, dilatadores, introductores, dispositivos de angiografía y angioplastia, marcapasos y articulaciones artificiales.

25 La patente de EE.UU. 5.289.831 describe dispositivos médicos ecogénicos tales como catéteres y endoprótesis. En una forma de realización, el material del que están hechos los dispositivos comprende una pluralidad de partículas con forma esférica o de otra geometría en una matriz. Las partículas pueden comprender un espacio esférico hueco en su interior (columna 8, línea 6). Alternativamente se pueden usar líquidos, gases, geles, microencapsulantes, y/o coacervados suspendidos en la matriz, solos o en combinación, siempre y cuando formen un compuesto con partículas ultrasónicamente reflexivas en la matriz (columna 8, líneas 23-27).

30 El documento WO 98/18387 describe instrumentos médicos tales como agujas, una porción de cuya superficie se cubre con un material transportador que proporciona una matriz o sitios de soporte para un medio que genera burbujas para generar una pluralidad de burbujas móviles discretas en dicha región para mejorar la visibilidad por ultrasonidos del instrumento. El medio que genera burbujas comprende una sustancia reactiva. Tras la interacción con un reactivo, 35 la sustancia reacciona para producir burbujas. En un aspecto, el material que genera gas es un material efervescente tal como hidrogenocarbonato sódico y polvo cítrico que está recubierto en una resina epoxi. Tras el contacto con un líquido, se produce una cantidad de burbujas móviles. Las burbujas son capaces de migrar a través del material transportador y crecer en tamaño. El vehículo puede ser un material hidrófilo que actúa eficazmente para extraer una pequeña cantidad de fluido desde el tejido hacia el material efervescente. Alternativamente, la región de la que se debe obtener la 40 imagen puede estar inmersa en un fluido antes de la inserción en un tejido para iniciar la generación de burbujas.

No obstante, ninguno de los procedimientos de la técnica anterior anteriormente mencionados describe o sugiere procedimientos para mejorar la visibilidad por ultrasonidos de fuentes radioactivas para su uso en braquiterapia, incluyendo las fuentes radioactivas o semillas relativamente mucho más pequeñas para su uso en implantes permanentes, 45 ni la necesidad de proporcionar una visibilidad por ultrasonidos mejorada de tales fuentes.

Según un aspecto de la presente invención se proporciona una fuente radioactiva adecuada para su uso en braquiterapia, que tiene al menos parte de su superficie recubierta, por lo que se mejora la visibilidad por ultrasonidos de dicha fuente radioactiva *in vivo*, caracterizada porque el recubrimiento comprende uno o más de los siguientes:

- 50 (i) un material de matriz que contiene una pluralidad de elementos que mejoran el contraste;
- (ii) magnesio;
- 55 (iii) un líquido o polímero que altera sus propiedades de obtención de imágenes por ultrasonidos tras elevar la temperatura desde temperatura ambiente a temperatura fisiológica;
- (iv) un líquido o polímero que altera sus propiedades de obtención de imágenes por ultrasonidos como resultado de un cambio en el pH;
- 60 (v) un compuesto biocompatible esencialmente no polimérico que forma un recubrimiento discontinuo.

Según un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento de preparación de una fuente radioactiva recubierta adecuada para su uso en braquiterapia como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 65 en el que el recubrimiento comprende un compuesto biocompatible esencialmente no polimérico que forma un recubrimiento discontinuo, cuyo procedimiento comprende, la provisión de una composición en forma pulverizada que comprende un compuesto biocompatible no polimérico, y la fusión de dicho compuesto para formar un recubrimiento sobre la fuente radioactiva.

Los isótopos radiactivos adecuados son conocidos en la técnica. Se puede usar cualquier isótopo radiactivo adecuado para su uso en braquiterapia en las fuentes de la invención. Los ejemplos no limitantes incluyen paladio 103, yodo 125, estroncio 89, azufre 35, iridio 192, itrio 90, renio 186, renio 188, cesio 131, oro 198, tulio 170, cromo 56, arsénico 73, fósforo 32 y sus mezclas. Los isótopos radiactivos particularmente preferidos incluyen paladio 103 y yodo 125.

5

Los vehículos adecuados pueden comprender materiales de soporte tales como plásticos, grafito, zeolitas, cerámicas, vidrios, metales, matrices poliméricas, resinas de intercambio iónico u otros, preferentemente materiales porosos. El material de soporte puede estar en forma de cuenta, hilo o barra. Tales materiales de soporte se pueden encapsular en un contenedor biocompatible hueco sellado, por ejemplo, un contenedor metálico, para proporcionar una fuente sellada o "semilla", o el material de soporte se puede recubrir con un armazón galvanizado, por ejemplo, una capa de un metal tal como plata o níquel. Alternativamente, el vehículo puede comprender un contenedor biocompatible hueco sellado que encapsula directamente el isótopo radiactivo sin necesidad de un material de soporte biocompatible. Los materiales contenedores biocompatibles adecuados incluyen metales o aleaciones metálicas tales como titanio, oro, platino y acero inoxidable; plásticos tales como poliésteres y polímeros de vinilo, y polímeros de poliuretano, polietileno y poli(acetato de vinilo); compuestos tales como compuestos de grafito, y vidrios tales como matrices que comprende óxido de silicio. El contenedor también puede estar galvanizado en el exterior con un metal biocompatible, por ejemplo, oro y platino. El titanio y el acero inoxidable son metales preferidos para tales contenedores.

10

15

Preferentemente, al menos parte de la superficie externa de la fuente se suministra con un recubrimiento. No obstante, si el vehículo comprende un contenedor hueco, parte de la superficie interna del contenedor se puede suministrar con un recubrimiento además de o en lugar de la superficie externa. Si sólo está recubierta la superficie interna del contenedor, la pared del contenedor no debería ser tan gruesa que impida que la energía ultrasónica penetre al interior del contenedor y sea reflejada de nuevo. No obstante no se prefiere el recubrimiento sobre una superficie interna.

20

El isótopo radiactivo también se puede incorporar a una matriz polimérica, o a un compuesto plástico o cerámico, y/o puede formar parte de una pared del contenedor. Por ejemplo, si se usa una aleación metálica para formar un contenedor, entonces un componente de la aleación también puede ser un isótopo radiactivo adecuado. Si un contenedor está hecho de un material compuesto, un componente del compuesto puede ser un isótopo radiactivo adecuado.

25

La fuente debe ser de un tamaño y dimensiones globales adecuadas para su uso previsto. Las semillas para su uso en el tratamiento del cáncer de próstata, por ejemplo, normalmente son de forma sustancialmente cilíndrica y de 4,5 mm de longitud aproximadamente con un diámetro de 0,8 mm aproximadamente, de manera que se pueden colocar en el sitio de tratamiento usando una aguja hipodérmica. Para su uso en el tratamiento de laestenosis, una fuente debe ser de las dimensiones adecuadas para ser insertada en el interior de una arteria coronaria, por ejemplo, con una longitud de 10 mm aproximadamente y un diámetro de 1 mm aproximadamente, preferentemente con una longitud de 5 mm aproximadamente y un diámetro de 0,8 mm aproximadamente, y lo más preferentemente con una longitud de 3 mm aproximadamente y un diámetro de 0,6 mm aproximadamente. Las fuentes para su uso en el tratamiento de laestenosis normalmente se colocan en el lugar de tratamiento usando la metodología de catéteres convencional. Las fuentes de la invención también pueden ser de forma sustancialmente esférica.

30

35

40

Las fuentes de la invención se pueden usar como implantes permanentes o para la inserción temporal en un paciente. La elección del isótopo radiactivo y el tipo de fuente, además del procedimiento de tratamiento usado, depende en parte de la dolencia que se va a tratar.

45

Opcionalmente, la superficie externa del recubrimiento puede estar desbastada, es decir, el material de recubrimiento puede no ser suave en sus características superficiales. Tal desbastamiento puede mejorar adicionalmente la visibilidad por ultrasonidos de la fuente.

50

55

El material de recubrimiento debe ser biocompatible. Opcionalmente, el material de recubrimiento también puede ser bioabsorbible. El recubrimiento debe ser suficientemente grueso de manera que se mejore la visibilidad por ultrasonidos de la fuente, pero no tan grueso que la fuente recubierta no se pueda colocar usando procedimientos y dispositivos de administración convencionales. Por ejemplo, si la fuente es una semilla radiactiva, el diámetro global de la semilla recubierta es preferentemente inferior al diámetro interno de una aguja del calibre 18 (0,838 mm o 0,0330 pulgadas). Así, por ejemplo, si una semilla radiactiva tiene un diámetro de 0,8 mm entonces el grosor máximo de cualquier recubrimiento será de 19  $\mu\text{m}$  si la semilla recubierta se debe colocar usando una aguja del calibre 18 con un diámetro nominal interno de 0,838 mm. El recubrimiento preferentemente tiene un grosor entre 1 y 100  $\mu\text{m}$  aproximadamente, más preferentemente un grosor entre 5 y 50  $\mu\text{m}$  aproximadamente.

60

El recubrimiento puede ser de un grosor uniforme o no uniforme. El recubrimiento puede cubrir toda la superficie externa de la fuente o sólo parte de la superficie. Por ejemplo, el recubrimiento puede estar presente como una banda alrededor del centro de la fuente, o puede estar localizado en los extremos de una fuente no esférica. Preferentemente, el recubrimiento está presente en una configuración en espiral sobre la superficie externa de la fuente.

65

El material de recubrimiento puede comprender un material de matriz que contiene una pluralidad de elementos que mejoran el contraste tales como burbujas o microburbujas de gas o un precursor de un gas, o partículas que reflejan los ultrasonidos, por ejemplo, partículas huecas o sólidas, uniforme o no uniformemente distribuidas en la matriz. Los elementos que mejoran el contraste deben contribuir a mejorar la visibilidad y la detectabilidad de la fuente por ultrasonidos.

## ES 2 284 481 T3

Los elementos que mejoran el contraste preferentemente tienen un tamaño de 0,1-500  $\mu\text{m}$  aproximadamente (es decir, en diámetro, longitud o anchura), más preferentemente de 1-50  $\mu\text{m}$  y lo más preferentemente de 5-10  $\mu\text{m}$  de tamaño.

5 El material de matriz puede ser un polímero. Los ejemplos de polímeros adecuados incluyen poliuretanos, polietileno, polipropileno, poli(etileno-co-acetato de vinilo) incluyendo poli(etileno-co-acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado, poli(etileno-co-alcohol vinílico), polisiliconas, polibutileno y polibutileno isomérico tal como poliisobutileno, poliisopreno, cauchos halogenados, elastómeros halogenados tales como poli(cloruro de vinilo), polímeros y copolímeros de vinilalquilenos, óxidos de etileno poliméricos, poliéteres, poliacrilatos tales como poli(hidroxietil acrilato), pinturas tales como Chemglaze A276, S13GLO, YB-71, y D-11, que son las pinturas usadas en el trasbordador espacial de los Estados Unidos, poliepóxidos tales como polímeros de glicidol, poliacrilamidas, polipéptidos, polivinilpirrolidona, gelatina y similares.

15 En los materiales de recubrimiento se pueden usar mezclas de polímeros incluyendo polímeros compatibles y polímeros de separación de fase incompatibles. Los ejemplos de polímeros adecuados que forman películas se pueden encontrar en el documento WO 98/19713.

20 Un material de recubrimiento adecuado para las fuentes radiactivas de la invención está disponible bajo el nombre comercial ECHO-COAT™ de STS Biopolymers, Inc. de Henrietta, estado de N.Y., EE.UU. Tales recubrimientos se han aplicado a otros dispositivos médicos tales como agujas para mejorar la visibilidad por ultrasonidos. (Advances in Ultrasound Imaging, PR Newswire, 24 de Feb., 1998, pp0224, NYTU089).

25 Los materiales de recubrimiento adecuados para su uso en la invención también incluyen materiales de matriz tales como un aminoácido condensado o fundido (por ejemplo, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparragina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina, alanina, hidroxiprolina, isoleucina, leucina, metionina, norleucina, omitina, fenilalanina, prolina, ácido piroglutámico, sarcosina, triptófano, valina, y sus derivados de origen natural), ácido glucurónico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido galacturónico, ácido mannurónico, glucosamina, galactosamina, y ácido neuramínico, y sus derivados de origen natural, o un azúcar condensado (por ejemplo, eritrosa, treosa, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, eritrolulosa, ribulosa, xilulosa, psicosa, fructosa, sorbosa, tagatosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, trehalosa, maltosa, celobiosa, y similares), en los que los monosacáridos condensados ejemplares pueden tener seis átomos de carbono (por ejemplo, alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, fructosa, psicosa, y tagalosa), cinco átomos de carbono (por ejemplo, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, ribulosa y xilulosa), o cuatro átomos de carbono (por ejemplo, eritrosa, treosa o eritrolulosa), o mezclas condensadas de estos materiales.

35 En el caso de un recubrimiento insoluble, la matriz y las partículas permanecerán con la fuente incluso después de la implantación o inserción de la fuente en el cuerpo del paciente. En el caso de un recubrimiento que se disuelve o es soluble, la matriz debe ser biocompatible, y las partículas deben ser biocompatibles y preferentemente eliminables, degradables o solubles.

40 Un recubrimiento polimérico puede ser susceptible de degradación o radiación cuando se recubre sobre la superficie de una fuente radiactiva. La radiación incluye radiación por rayos X, radiación de partículas  $\gamma$ , radiación de partículas  $\beta$ , radiación de partículas  $\alpha$ , radiación ultravioleta y radiación de luz visible. Los polímeros usados como recubrimientos para fuentes radiactivas se pueden hacer más resistentes a los efectos de la radiación incluyendo materiales antioxidantes, inhibidores de radicales libres o agentes de transferencia de cadena de radicales libres en el recubrimiento.

45 Los antioxidantes adecuados son conocidos en la técnica e incluyen bisulfato sódico, ácido ascórbico, ésteres del ácido ascórbico tales como palmitato y estearato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, palmitato de vitamina E así como otros ésteres de tocoferol, sulfito sódico, metabisulfito sódico, cisteína, clorhidrato de cisteína, ácido tioglicólico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, tetrametilpiperidina y compuestos que contienen bisdialquilmetilenamina similares, pirogalol, compuestos polihidroxifenólicos con grupos hidroxilo en *orto* o *para*, hidroquinonas, tetrahidroxidimetilbifenilo, ácido nordihidroguayarático, tirosina, sarcosina, quinolina, ácido nicotínico, tiourea, ácido tioacético y ésteres del ácido tioacético, retardantes de la llama, y alquilo bromados. Adicionalmente, los agentes de contraste de rayos X yodados y los materiales aromáticos yodados se pueden añadir al recubrimiento para mejorar la estabilidad del polímero a la degradación inducida por radiación.

50 También se pueden añadir plastificantes al recubrimiento para ayudar a mantener la flexibilidad tales como palmitato o acetato de vitamina E y uno o más ésteres de ftalato.

60 Las partículas que mejoran el contraste adecuadas incluyen partículas de metales (por ejemplo, titanio o aluminio), vidrio, sílice, óxido de hierro, arena, arcillas, plásticos tales como teflón, partículas de carbono tales como grafito, partículas porosas no agregadas de tamaño uniforme como se describe en los documentos de EE.UU. 5.741.522 y EE.UU. 5.776.496, microcápsulas huecas o microesferas sólidas tales como aquellas descritas en el documento de EE.UU. 5.648.095, y microesferas de un azúcar condensado, un aminoácido condensado o de PEG.

Los ejemplos de esas otras partículas se describen en los documentos de EE.UU. 5.289.831, EE.UU. 5.081.997, y EP-A 0.500.023.

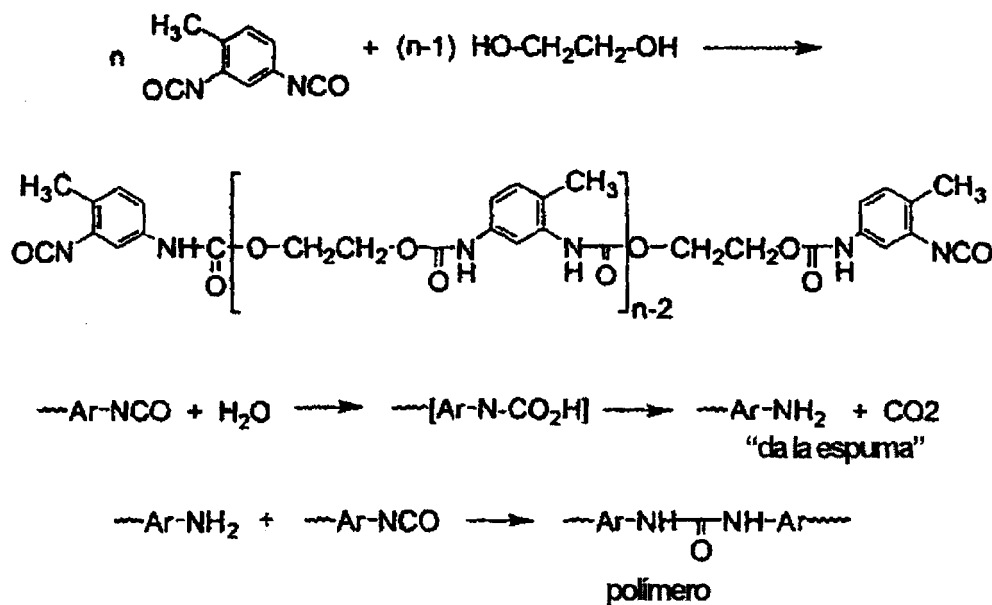
Los elementos que mejoran el contraste se pueden distribuir uniformemente a través del material de recubrimiento, o pueden estar localizados en ciertas áreas. Por ejemplo pueden estar localizados en interfaces dentro del recubrimiento o pueden estar presentes en la superficie del recubrimiento.

Los elementos que mejoran el contraste para su uso en los recubrimientos de la invención también pueden incluir burbujas o microburbujas de gases tales como aire, dióxido de carbono, fluorocarbonos, freones, nitrógeno, etc. El documento de EE.UU. 5.333.613, describe procedimientos para producir agentes de contraste por ultrasonidos en microburbujas. Las burbujas se pueden introducir en el recubrimiento por sonicación del material de recubrimiento fundido en una atmósfera de gas adecuada antes del recubrimiento de la fuente, a continuación recubriendo la fuente y enfriando para solidificar el material de recubrimiento y así congelar las burbujas de gas en el interior del recubrimiento.

Alternativamente, si el material de recubrimiento comprende una espuma, las burbujas de gas se pueden atrapar en el recubrimiento durante la formación de la espuma. Las espumas adecuadas incluyen espumas de poliuretano que se forman al contacto con el agua. Otras espumas adecuadas se pueden formar mediante la reacción de una sal efervescente tal como un carboxilato de bencenodiazonio (que puede generar nitrógeno y dióxido de carbono), o una mezcla anhidra de ácido cítrico y bicarbonato sódico (que se puede usar para producir dióxido de carbono en agua), con agua o mediante la reacción de, por ejemplo, una sal de bicarbonato con un ácido, en presencia de un elastómero que puede atrapar el gas generado. Otras espumas se pueden obtener recubriendo la fuente con una película que comprende un líquido de bajo punto de ebullición tal como bromuro de perfluorooctilo en forma de un recubrimiento en emulsión, y a continuación calentando recubrimiento para producir un gas a partir del líquido, formando así una espuma.

Una reacción típica para la generación de una espuma de poliuretano se muestra en el Esquema 1 a continuación.

Esquema 1



Para producir un recubrimiento de espuma, una fuente se puede recubrir con precursores de espumas y una espuma generada por exposición a condiciones adecuadas, por ejemplo, por exposición al agua. Los posibles precursores de espumas incluyen prepolímeros adecuados, por ejemplo, prepolímeros que comprenden grupos isocianato.

Por ejemplo, una fuente se puede recubrir con una microcapa/micropelícula de un diisocianato que está parcialmente polimerizado con un alcohol divalente tal como etilenglicol. Cuando se expone al agua, esa capa o película puede reaccionar y generar dióxido de carbono gaseoso, formando así una espuma de poliuretano alrededor del vehículo. El dióxido de carbono estará atrapado en la espuma. Tales espumas de poliuretano deben ser inertes al cuerpo y no degradarse con el tiempo.

El poliuretano polimérico se usa en otras aplicaciones médicas *in vivo* tales como endoprótesis recubiertas de poliuretano (documento WO 98/19713), que indica que el polímero debe ser biocompatible. Opcionalmente, el polímero se puede reticular, por ejemplo, o puede incluir un triisocianato o poliisocianato en la microcapa o en la micropelícula.

La exposición de la película o capa al agua se puede producir en el interior del cuerpo del paciente cuando la fuente se administra a un paciente. No obstante, preferentemente la fuente se puede cubrir con una espuma de poliuretano antes de la administración al cuerpo. Esto puede dar un mejor control de las condiciones de reacción y ayuda a asegurar que se consigue un recubrimiento suficiente y uniforme.

Un grupo isocianato puede reaccionar con agua para formar CO<sub>2</sub> y una amina. La amina puede reaccionar con otro grupo isocianato para formar una urea. La reacción de diaminas con diisocianatos ha sido descrita por S. R. Sandler y W. Karo en *Polymer Synthesis*, Volumen I, capítulo 7, Academic Press, Nueva York, 1974, págs 189-191. Los grupos urea también pueden reaccionar con grupos isocianato para formar grupos biuret. Los materiales prepoliméricos adecuados que contienen isocianato incluyen monoisocianatos, diisocianatos, triisocianatos, poliisocianatos, diisocianatos oligoméricos, y prepolímeros, oligómeros o copolímeros que contienen grupos isocianato pendientes o terminales.

Los materiales que contienen monoisocianato pueden ser útiles en la generación de gases y pueden actuar como agentes de terminación de la cadena polimérica en la formación de poliuretanos y poliureas. Se puede formar una capa polimérica a partir de uno o más materiales prepoliméricos que contienen isocianato. Los materiales alifáticos y aromáticos que contienen monoisocianato también se pueden polimerizar, por ejemplo, con la ayuda de un catalizador aniónico para formar 1-naïlones. Tales reacciones son descritas por S. R. Sandler y W. Karo en *Polimer Synthesis*, Volumen III, capítulo 8, Academic Press, Nueva York, 1980.

Los ejemplos de materiales prepoliméricos adecuados que contienen diisocianato para la formación de polímeros tales como poliureas incluyen toluenodiisocianato (N° de registro CAS 26471-62-5); 2,4-toluenodiisocianato (N° de registro CAS 584-84-9); 2,6-toluenodiisocianato (N° de registro CAS 91-08-7); 2,5-toluenodiisocianato (N° de registro CAS 614-90-4); 3,3'-dimetoxi-bencidina-4,4'-diisocianato (N° de registro CAS 91-93-0); p,p'-difenilmetano-diisocianato (N° de registro CAS 101-68-8); 4,4'-difenilmetanodiisocianato (N° de registro CAS 26447-40-5); *trans*-1,4-ciclohexanodiisocianato (N° de registro CAS 7517-76-2); isoforonadiisocianato (N° de registro CAS 4098-71-9); 3,3',5,5'-tetraetildifenil-metano-4,4'-diisocianato (N° de registro CAS 105442-35-1); 3,3'-bitolilen-4,4'-diisocianato (N° de registro CAS 91-97-4); *m*-fenilenodiisocianato (N° de registro CAS 123-61-5); *p*-fenilenodiisocianato (N° de registro CAS 104-49-4); dicitlohexilmetano-4,4'-diisocianato (N° de registro CAS 5124-30-1); *m*-xililenodiisocianato (N° de registro CAS 3634-83-1); 3,3'-diclorodifenil-4,4'-diisocianato (N° de registro CAS 5331-87-3); 1,2,4,5-tetrametil-3,6-diisocianato (N° de registro CAS 719-61-9); 5-cloro-2,4-toluenodiisocianato (N° de registro CAS 15166-26-4); metanodiisocianato (N° de registro CAS 4747-90-4); hexametilenodiisocianato (N° de registro CAS 822-06-0); 2,4,4-trimetilhexametilenodiisocianato (N° de registro CAS 15646-96-5); trimetilhexametilenodiisocianato (N° de registro CAS 28679-16-5); octametilenodiisocianato (N° de registro CAS 10124-86-4); tetrametilenodiisocianato (N° de registro CAS 4538-37-8); 1,3-bis(1-isocianato-1-metiletil)benceno (N° de registro CAS 2778-42-9); 3,3'-dimetildifenilmetano-4,4'-diisocianato (N° de registro CAS 139-25-3); 4-bromo-6-metil-1,3-fenilenodiisocianato (N° de registro CAS 55206-98-9); y  $\alpha,\alpha$ -dimetil- $\alpha$ ,4-fenetildiisocianato.

Los materiales prepoliméricos adecuados que contienen isocianato incluyen hexametilenodiisocianato, tetrametilenodiisocianato, toluenodiisocianato e isómeros sustitutivos de toluenodiisocianato, *trans*-1,4-ciclohexanodiisocianato, 4,4'-difenilmetanodiisocianato, dicitlohexilmetano-4,4'-diisocianato, e isoforonadiisocianato.

Un material prepolimérico adecuado que contiene triisocianato es el trifenilmetano-4,4',4''-triisocianato (N° de registro CAS 2422-91-5), que a veces es conocido como Desmodur® RE.

También adecuados para la formación de polímeros son los materiales prepoliméricos que contienen isocianato tales como materiales oligoméricos y poliméricos que comprenden grupos funcionales isocianato. Éstos también incluyen oligómeros que comprenden grupos isocianato encapsulados terminales. Los ejemplos de compuestos oligoméricos y poliméricos que contienen grupos isocianato incluyen poli(tolileno-2,4-diisocianato) (N° de registro CAS 26006-20-2, a veces conocido como Desmodur® IL) que es soluble en acetato de butilo como disolvente para fines de recubrimiento; poli(propilenglicol) tolileno-2,4-diisocianato terminal (N° de registro CAS 9057-91-4); poli(etilenadipato) tolileno-2,4-diisocianato terminal (N° de registro CAS 9019-92-5); poli(1,4-butanodiol) tolileno-2,4-diisocianato terminal (N° de registro CAS 9069-50-5); poli(propilenglicol) isoforonadiisocianato terminal (N° de registro CAS 39323-37-0); poli(1,4-fenilenodiisocianato-co-poli(1,4-butanodiol) (N° de registro CAS 89339-41-3); poli(isoforonadiisocianato) (N° de registro CAS 53880-05-0, a veces conocido como Desmodur® Z4370) que es soluble en el éter metílico de acetato de propilenglicol/xileno (1:1) para fines de recubrimiento; poli(hexametilenodiisocianato) (N° de registro CAS 28182-81-2, a veces conocido como Desmodur® N-100, Desmodur® N-3200 o Desmodur® N-3300); poli(1,4-butanodiol) isoforonadiisocianato terminal (N° de registro CAS 39323-37-0); aducto de trifenilolmetano triglicidiléter con 2,6-tolilenodiisocianato (N° de registro CAS 106253-69-4); poli(toluenodiisocianato); poli(neopentilglicoladipato) isoforonadiisocianato terminal; poli(4,4'-difenilmetanodiisocianato) modificado (que a veces es conocido como Desmodur® MP-225 y también Desmodur® MP-100); el aducto de toluenodiisocianato y poliol (que a veces es conocido como Desmodur® L-75N); trimetilolpropano-co-xililenodiisocianato; trimetilolpropano-co-tolilenodiisocianato; y trimetilolpropano-co-hexahidroxililenodiisocianato.

Los materiales prepoliméricos preferidos que contienen isocianato incluyen poli(tolileno-2,4-diisocianato), poli(propilenglicol) tolileno-2,4-diisocianato terminal, poli(1,4-butanodiol) tolileno-2,4-diisocianato terminal, y prepolímeros Desmodur®.

En una forma de realización adicional de la invención, las burbujas se pueden formar en el material de recubrimiento como resultado de recubrir la fuente con una suspensión de particulados pulverizados o molidos de suspensiones congeladas o solidificadas de burbujas de gas o microburbujas de gas.



El documento de EE.UU. 5.830.435 describe un procedimiento para preparar suspensiones congeladas de microburbujas de gas inmovilizadas en un medio acuoso congelado. Las burbujas están unidas por una envuelta evanescente o un miembro tangible.

5 Por ejemplo, las suspensiones congeladas se pueden suspender en una disolución de un polímero de matriz o un prepolímero de matriz que está disuelto en un disolvente de recubrimiento. Alternativamente, los dominios se pueden situar en la matriz como resultado del recubrimiento usando particulados de una disolución congelada de un gas tal como un gas presurizado. Tales disoluciones se pueden formar disolviendo un gas en un líquido tal como un líquido acuoso para formar una disolución de un gas en un líquido, y a continuación congelando la disolución del gas en el  
10 líquido para atrapar el gas en forma de disolución del gas en un sólido. La disolución de gas en un sólido a continuación se puede moler a una temperatura por debajo del punto de congelación de la disolución del gas en un sólido para formar un particulado o un polvo de 5 a 100  $\mu\text{m}$  de diámetro aproximadamente que se puede suspender en un disolvente de recubrimiento que contiene un material de matriz.

15 Preferentemente, las disoluciones congeladas comprenden disoluciones acuosas congeladas, y las suspensiones congeladas comprenden suspensiones acuosas congeladas.

La suspensión de burbujas o microburbujas congeladas o la suspensión de una disolución congelada de un gas se pueden recubrir sobre un vehículo en una disolución de un polímero o prepolímero de matriz en un disolvente  
20 orgánico a una temperatura por debajo del punto de fusión de la suspensión o disolución congelada. Preferentemente, el disolvente para la etapa de congelación es un material halogenado tal como cloruro de metileno o cloroformo, u otro disolvente que pueda disolver y recubrir el polímero de matriz a una temperatura suficientemente baja para mantener el componente congelado en forma de sólido o evitar que el componente sólido se disuelva rápidamente.

25 Preferentemente el disolvente de recubrimiento no disuelve o funde fácilmente el componente congelado. El componente congelado tal como una suspensión acuosa o disolución acuosa congelada puede ser insoluble o inmiscible en el disolvente de recubrimiento o puede ser sustancialmente insoluble o inmiscible en el disolvente de recubrimiento. Puede ser sustancialmente soluble o miscible en el disolvente de recubrimiento cuando está presente en forma de líquido, pero debe ser sustancialmente insoluble o inmiscible en el disolvente de recubrimiento cuando está presente  
30 forma de sólido congelado. La velocidad de disolución del componente congelado debe ser lenta en relación al tiempo de recubrimiento y secado del polímero de matriz. A continuación el disolvente de recubrimiento se puede bombear a temperaturas bajas a presión reducida para dejar un recubrimiento de polímero que contiene dominios de burbujas congeladas.

35 Opcionalmente, además del recubrimiento y del secado de un polímero de matriz en presencia del componente congelado en una disolución de un disolvente de recubrimiento, se pueden usar otros procedimientos para el recubrimiento y formación de la matriz en presencia del componente congelado. Estos incluyen, por ejemplo, el recubrimiento y el secado de una disolución de un prepolímero de matriz. Un prepolímero tal como un diisocianato puede formar un poliuretano en presencia de agua. El agua puede proceder de la fusión o la fusión parcial de una suspensión acuosa  
40 congelada de burbujas o de la fusión o fusión parcial de una disolución congelada de gas.

Alternativamente, se puede formar una matriz recubriendo y secando una disolución de un prepolímero de matriz fotopolimerizable más un fotosensibilizador apropiado e irradiando el prepolímero para polimerizarlo. El prepolímero puede comprender uno o más de un monómero fotopolimerizable o un oligómero fotopolimerizable. Por ejemplo, se  
45 puede usar una combinación de uno o más alquilacrilatos y etilenglicoldiacrilato y un fotosensibilizador tal como un sensibilizador triplete de coumarina. La combinación se puede polimerizar en presencia de luz o radiación externa o radiación interna (tal como radiación procedente de una semilla radioactiva). Adicionalmente, se puede usar un prepolímero de silanol. Un silanol puede formar una matriz unida a siloxano. Un bis-silanol puede formar una matriz de polisiloxano. Los grupos clorosililo se pueden hidrolizar para formar grupos hidroxisililo (silanoles) en presencia  
50 de agua, especialmente agua tamponada con un aceptor ácido.

La disolución o suspensión congelada se puede descongelar después de que se forme la matriz para movilizar las burbujas en los dominios en la matriz. Las burbujas en las muchas regiones de la matriz recubierta pueden mejorar la ecogenicidad global de la semilla recubierta.

55 Opcionalmente, las fuentes recubiertas se pueden congelar y secar para retirar el agua. Después del almacenamiento, el contenido en agua se puede restituir por hidratación, por ejemplo sumergiendo la fuente en agua antes de su uso, o por lavado antes, durante o inmediatamente después de la implantación, o por rehidratación a partir del fluido en el tejido después de la implantación. La rehidratación se puede realizar más fácilmente si se usa una matriz permeable al agua o al vapor de agua tal como poli(etileno-co-acetato de vinilo-co-vinilo)alcohol.

Opcionalmente, los recubrimientos de la invención se pueden suministrar con una cubierta superior para proporcionar propiedades deseadas adicionales tales como suavidad, bajo coeficiente de fricción para la inserción de la fuente recubierta a través de la aguja de una jeringuilla, capacidad hidrófila (por ejemplo, para actuar como mecha o agente  
65 humectante durante la rehidratación de los dominios secos congelados), o una capa superficial externa endurecida.

La adhesión de un recubrimiento a la superficie de una fuente, por ejemplo una semilla, se puede mejorar limpiando la superficie antes de la etapa de recubrimiento para retirar la grasa y otros materiales no adherentes. La adhesión

también se puede mejorar mediante la aplicación de una capa de imprimación sobre la superficie de la fuente antes de la aplicación del material de recubrimiento. Una capa de imprimación se debe adherir a la fuente, tal como a una superficie de una semilla, y también a una capa de recubrimiento recubierta sobre la capa de imprimación. Se prefiere el uso de un recubrimiento de imprimación cuando la capa de recubrimiento no se adhiere a la superficie de la fuente hasta un grado útil.

La superficie de la fuente se puede activar para la unión a una capa de imprimación o para la unión directamente a un recubrimiento polimérico, por ejemplo, un recubrimiento polimérico procedente de un prepolímero que contiene isocianato. Por ejemplo, si la fuente está hecha de titanio, el titanio se puede activar mediante rutilización de su superficie para formar una capa coherente de óxido de titanio sobre él.

Un procedimiento adecuado para la rutilización de la superficie de una fuente de titanio, por ejemplo una semilla, comprende la inmersión de la fuente en una disolución alcalina, por ejemplo, una disolución de hidróxido sódico, que también comprende un peróxido tal como peróxido de hidrógeno durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo, hasta 20 minutos aproximadamente. La temperatura de la disolución alcalina puede estar entre temperatura ambiente y 70°C aproximadamente. Un disolvente adecuado es el agua. La concentración de la disolución alcalina puede ser de hasta 0,5 N aproximadamente. La concentración del peróxido puede ser de hasta el 10% en volumen aproximadamente. Después de ese tratamiento, que puede dejar la superficie oscurecida debido a la presencia de una capa de óxido de titanio, la fuente se puede lavar con agua caliente durante 10 minutos aproximadamente, se puede secar con aire caliente seco, y a continuación se puede aplicar un recubrimiento adecuado.

Opcionalmente, se puede anodizar una fuente para imprimir la superficie, por ejemplo, mediante la aplicación de un voltaje creciente de hasta 20 V aproximadamente a una semilla de titanio durante hasta 20 minutos aproximadamente mientras que la semilla se sumerge en un baño alcalino que opcionalmente contiene peróxido de hidrógeno.

Otros procedimientos adecuados que se pueden usar para la activación de una superficie de una semilla metálica antes del recubrimiento con una capa que mejora la visibilidad por ultrasonidos incluyen el tratamiento superficial descrito en la patente de EE.UU. 5.869.140, que emplea una sal organometálica de alcóxido de circonio estabilizada tal como tetrapropoxycirconio y un agente acoplante tal como 3-glicidoxipropiltrimetoxisilano en presencia de ácido acético y agua para formar una película de sol-gel covalentemente unida sobre una superficie metálica.

Una capa de imprimación se debe adherir a la superficie de la semilla o a una superficie activada de una semilla. Una capa de imprimación puede comprender una composición de uno o más compuestos. Los ejemplos de composiciones de imprimación útiles incluyen copolímeros de etileno y ácido acrílico, por ejemplo poli(etileno-co-ácido acrílico) (Nº de registro CAS 9010-77-9), poli(etileno-co-propileno-co-ácido acrílico) (Nº de registro CAS 26125-51-9), y poli(etileno-co-metil acrilato-co-ácido acrílico) (Nº de registro CAS 41525-41-1). El poli(etileno-co-ácido acrílico) se pueden recubrir en forma de disolución caliente en tolueno y ciclohexanona.

Opcionalmente, una capa de imprimación puede comprender uno o más materiales prepoliméricos que contienen isocianato. Preferentemente tales materiales son compatibles con los materiales de imprimación y no experimentan una rápida separación de fases de los dominios del polímero de imprimación en ausencia de disolvente.

Se puede aplicar una capa de imprimación a la superficie de una fuente mediante técnicas de recubrimiento convencionales que incluyen inmersión-recubrimiento, recubrimiento por cepillado, recubrimiento por cortina, recubrimiento por rodillos, y recubrimiento por pulverización de una disolución de una o más composiciones de imprimación. También se puede aplicar un recubrimiento de imprimación en forma de recubrimiento fundido de una composición polimérica sin disolvente.

También se puede formar un recubrimiento de imprimación recubriendo primero una superficie de una fuente con una composición prepolimérica que comprende uno o más compuestos polimerizables y a continuación polimerizando la composición para formar un recubrimiento. Los compuestos polimerizables adecuados incluyen monómeros de vinilo, materiales olefínicos, oligómeros que contienen grupos polimerizables y materiales que contienen isocianatos reactivos. Opcionalmente, una composición polimérica también puede comprender uno o más componentes adicionales tales como una composición de imprimación polimerizada; un aglutinante tal como polivinilpirrolidona; una sal soluble en agua tal como cloruro sódico o bicarbonato sódico; un precursor de radicales libres tal como un peróxido térmicamente lábil, por ejemplo, peróxido de benzoilo; un azobis compuesto térmicamente lábil tal como 4,4-azobis(ácido 4-cianoalélico) o 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo); un fotosensibilizador tal como una coumarina útil en polimerizaciones fotosensibilizadas; un colorante tal como un colorante fluorescente; o un sensibilizador de oxígeno singlete tal como azul de metileno que es útil para la conversión iniciada por luz de oxígeno triplete en oxígeno singlete.

Otras composiciones de imprimación adecuadas incluyen composiciones que comprenden goma laca que se pueden aplicar en un disolvente tal como etanol o etanol desnaturalizado y composiciones que comprenden ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa y acetato butirato de celulosa que son solubles en ciclohexanona y acetato de etilo. Otra composición de imprimación adecuada comprende organosilanos que contienen epóxidos tales como  $\gamma$ -glicidoxipropiltrimetoxisilano que se pueden aplicar, por ejemplo, a una superficie de titanio que se haya tratado con una disolución acuosa de silicato como se describe la patente de EE.UU. 5.660.884. Otras composiciones de imprimación adecuadas comprenden una resina curable con peróxidos basada en polietileno o un copolímero de etileno- $\alpha$ -olefina

o un terpolímero de etileno- $\alpha$ -olefina-butadieno. Tales composiciones también pueden comprender un peróxido tal como peróxido de benzoilo.

Los componentes reactivos de una composición prepolimérica se pueden polimerizar y curar, por ejemplo, mediante polimerización iniciada por radiación, mediante polimerización iniciada térmicamente, mediante polimerización iniciada por luz, mediante polimerización de isocianato inducida por agua, mediante reacciones de reticulación y reacciones de transferencia de cadena.

Una capa de imprimación también se puede curar como resultado del tratamiento térmico de una capa recubierta. Esto puede iniciar una reacción de reticulación en el recubrimiento. Opcionalmente, se pueden usar otros procedimientos de curación o reticulación de una capa de imprimación muy conocidos. Éstos incluyen fotoreticulación, formación de radicales inducida por radiación y la posterior reticulación, aplicación de especies reactivas bifuncionales o polifuncionales tales como diglicidiléter, por ejemplo, butanodioldiglicidiléter, y la aplicación de azufre en el momento del recubrimiento seguido de vulcanización.

Una capa de imprimación puede comprender una o más composiciones de imprimación que se pueden curar por separado o simultáneamente.

Los procedimientos de recubrimiento o aplicación adecuados para la formación de una capa de imprimación y/o una capa de recubrimiento son conocidos en la materia. Éstos incluyen la inmersión o el enrollamiento de la fuente en una disolución, mezcla o fundido del material de recubrimiento, el recubrimiento por pulverización, recubrimiento por cepillado o el pintado. Una fuente también se puede recubrir con un prepolímero adecuado que a continuación se polimeriza *in situ*, por ejemplo, por exposición a agua o luz. El documento WO 98/19713 describe procedimientos de recubrimiento adecuados.

Si se usa el recubrimiento por pulverización, un procedimiento preferido comprende la rotación de una fuente en la trayectoria de una composición de recubrimiento pulverizada. Esto se puede conseguir mediante la rotación de la fuente, preferentemente de manera sustancial a lo largo del eje longitudinal de la fuente, en la trayectoria del pulverizador. La rotación debe ser suficientemente rápida para proporcionar un recubrimiento sustancialmente uniforme sobre la fuente pero suficientemente lenta para prevenir la eliminación sustancial del recubrimiento de la fuente, por ejemplo, por las salpicaduras provocadas por fuerzas rotacionales elevadas. Esto también se puede conseguir mediante la rotación de la fuente del pulverizador alrededor de la fuente, preferentemente sustancialmente perpendicular a un eje de la fuente, y preferentemente en un plano horizontal.

La concentración de los materiales de recubrimiento en un recubrimiento por pulverización puede abarcar entre el 1% aproximadamente y el 50% aproximadamente de la disolución a pulverizar. La concentración de materiales en un recubrimiento por inmersión puede abarcar entre el 1% aproximadamente y el 90% aproximadamente. Un intervalo de concentraciones preferido para los materiales de recubrimiento que contienen isocianato está entre el 1% y el 25% aproximadamente de la disolución. Para las disoluciones de los materiales de recubrimiento, las concentraciones de recubrimiento óptimas se pueden encontrar empíricamente y dependerán del procedimiento de recubrimiento usado, la volatilidad del sistema disolvente usado, la temperatura de aplicación, y la viscosidad de la disolución a recubrir.

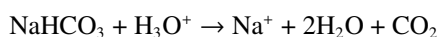
Alternativamente, si el vehículo comprende un contenedor hueco sellado que encapsula un isótopo radiactivo, con o sin material de soporte, la visibilidad por ultrasonidos de la fuente se puede mejorar mediante la inclusión de una "marca" ecogénica adecuada dentro del contenedor sellado. Las marcas adecuadas incluyen microbalones de gas en forma de una matriz elastomérica que contiene los microbalones, y que opcionalmente también contiene el radionúclido.

Tales marcas se pueden usar además de o en lugar de un recubrimiento superficial de la fuente para mejorar la visibilidad por ultrasonidos.

Si el material de recubrimiento es poroso, soluble o hinchable en agua, puede comprender partículas de un precursor de gases que liberará un gas al contacto con una sustancia que genere gases tal como ácido en agua. Un precursor de gases adecuado comprende hidrogenocarbonato sódico ( $\text{NaHCO}_3$ ). Los polímeros hinchables adecuados incluyen EVA, es decir, poli(etileno-co-acetato de vinilo), y EVA parcialmente hidrolizado.

Alternativamente, incluso si el material de recubrimiento es no poroso, soluble o hinchable, su superficie externa aún puede comprender partículas de un precursor de gases tal como  $\text{NaHCO}_3$  que liberará un gas al contacto con el agua. Cuanto más ácida sea el agua, más rápida será la liberación del gas.

Cuando el  $\text{NaHCO}_3$  se pone en contacto con el agua, por ejemplo, durante la inserción de una fuente en el cuerpo de un paciente o mediante la adición de agua a pH ácido en el momento de la inserción o poco tiempo después, se producirá la siguiente reacción:



Esto creará pequeñas burbujas de dióxido de carbono sobre la superficie de la fuente. Estas burbujas pueden mejorar la visibilidad de la fuente a los ultrasonidos.

El CO<sub>2</sub> eventualmente será absorbido por los fluidos corporales circundantes. Se producirá un ligero incremento del pH en los alrededores inmediatos, pero las cantidades de NaHCO<sub>3</sub> necesarias son tan pequeñas que el efecto del pH se puede despreciar.

Alternativamente, una sustancia que genera gases tal como un ácido sólido, por ejemplo, un ácido orgánico tal como ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico o ácido aspártico, se puede mezclar o combinar con, adsorber sobre o aplicarse a la superficie que un material de recubrimiento. Si una disolución de una sal de bicarbonato o carbonato en, por ejemplo, agua para inyección, se administra en o adyacente a una semilla recubierta, entonces se pueden formar burbujas de gas de la reacción del bicarbonato o carbonato y el ácido. Las burbujas pueden hacer la semilla más visible a los ultrasonidos.

Otras sustancias que generan gases adecuadas incluyen otras sales de carbonato o bicarbonato, mezclas secas que comprenden sales de carbonato o bicarbonato pulverizadas, por ejemplo, NaHCO<sub>3</sub>, y un ácido orgánico tal como ácido oxálico, cítrico, tartárico o aspártico, o gotas de bromuro de perfluorooctilo opcionalmente en un liposoma o una burbuja tensioactiva (por ejemplo, F108, F68 o albúmina). Cuando se expone a condiciones adecuadas, por ejemplo, a fluidos que contienen agua tales como la sangre o el plasma, o mediante la administración o lavado de la fuente con un fluido que contiene agua tal como agua para inyección o solución salina, las burbujas de gas se pueden generar próximas a la fuente. La visibilidad por ultrasonidos se puede mejorar mediante la presencia de burbujas de gas en, sobre o cerca de la superficie de la fuente.

Como característica adicional de la invención se proporciona un dispositivo de administración adecuado para la administración de una fuente radiactiva para su uso en braquiterapia y un agente que mejora el contraste por ultrasonidos en el sitio a tratar dentro de un paciente, dicho sitio de administración que comprende una aguja para la administración de la fuente radiactiva y un tubo asociado a ella para la administración del agente que mejora el contraste.

En una forma de realización preferida el tubo estará formado integralmente con el dispositivo de administración o forma parte de su mecanismo de operación. De manera deseable estará sustancialmente paralelo a la aguja. Como se usa en el presente documento, sustancialmente paralelo se debe tomar que incluye situaciones en las que la aguja y el tubo son sustancialmente co-axiales.

Preferentemente, el tubo está conectado a un depósito, por ejemplo, una jeringa u otro contenedor, adecuado para albergar un agente de ultrasonidos u otro agente que mejora el contraste.

En una forma de realización del dispositivo, el tubo para la administración del agente que mejora el contraste está unido al exterior de la aguja. Alternativamente, se puede proporcionar un tubo en el interior de la aguja, mientras no impida el paso de una fuente radioactiva a través de la aguja. En una forma de realización adicional, el émbolo usado para empujar una fuente radioactiva a través de la aguja se puede proporcionar con un tubo a través del cual puede pasar el agente que mejora el contraste hasta el sitio de inserción de la fuente. En tal dispositivo, el émbolo desempeñará el doble papel de empujar la fuente a través de la aguja y la administración del agente que mejora el contraste hacia el sitio de la fuente dentro del cuerpo del paciente.

Un agente que mejora el contraste por ultrasonidos es cualquier agente que cuando se administra en el sitio de tratamiento sirve para mejorar la visibilidad de la fuente radioactiva a los ultrasonidos sola o al reaccionar con un componente del recubrimiento de la fuente. Por ejemplo, si la fuente radioactiva está recubierta con un recubrimiento que comprende un precursor de gases tal como NaHCO<sub>3</sub>, el agente que mejora el contraste puede comprender una disolución acuosa de un ácido. Alternativamente, si el recubrimiento de la fuente radiactiva comprende un ácido, el agente que mejora el contraste puede comprender una disolución acuosa de una sal de bicarbonato o carbonato. Alternativamente, el agente que mejora el contraste puede ser agua para inyección o solución salina que puede reaccionar con mezclas secas de sales de bicarbonato o carbonato y un ácido comprendido en el recubrimiento de una fuente.

Alternativamente, el agente que mejora el contraste puede comprender un gas (por ejemplo, perfluorobutano, N<sub>2</sub> o CO<sub>2</sub>) o un líquido precursor de un gas tal como bromuro de perfluorooctilo que puede formar un gas cuando se calienta en el cuerpo. Las burbujas de gas así se pueden producir próximas a una fuente, mejorando así la visibilidad de la fuente a las técnicas de obtención de imágenes por ultrasonidos.

El recubrimiento de la invención también puede adoptar la forma de una cápsula o contenedor que encierra completamente el vehículo y que contiene aire u otro gas en el espacio entre el vehículo y el recubrimiento.

La cápsula puede comprender un polímero tal como aquellos descritos anteriormente como polímeros de matriz adecuados y el gas puede ser aire, fluorocarbono o un gas como se describe en el documento WO 98/19713. Opcionalmente, la cápsula se puede disolver después de un tiempo útil en el cuerpo.

La cápsula se puede formar encajando juntas dos porciones complementarias de una cápsula alrededor del vehículo, por ejemplo, una semilla, como en una cápsula de gelatina, una cápsula polimérica o una cápsula de azúcar.

Alternativamente, la cápsula se puede formar encajando el vehículo en una bolsa o saco y cerrando el extremo abierto, por ejemplo, por sellado térmico, fusión, engastado, atado, anudado, trenzado, uso de adhesivo, etc.

El armazón polimérico se puede volver flexible o elástico tras el tratamiento con agua antes o después de la inserción en el cuerpo. Opcionalmente se puede incorporar el uso de plastificantes de bajo punto de fusión tales como ácido palmítico o reforzantes solubles en agua tales como azúcares en el polímero para conseguir esto.

El material de recubrimiento para las fuentes radiactivas de la invención también se puede enrollar sobre parte de la superficie del vehículo. Por ejemplo, se puede enrollar una tira estrecha hecha de Teflon™ o algún otro material biocompatible adecuado con propiedades acústicas adecuadas (es decir, materiales en los que la velocidad del sonido es diferente a la velocidad en agua, o con una impedancia acústica diferente de la del agua) alrededor del exterior de un vehículo en una forma de tipo helicoidal para introducir irregularidades superficiales transversales. Tales irregularidades sirven para mejorar la visibilidad por ultrasonidos de la fuente.

Los polímeros biocompatibles adecuados incluyen polímeros elastoméricos que se puede enrollar alrededor de una fuente a una temperatura por encima de 37°C y se dejan enfriar para formar una superficie enrollada encogida, y que se puede fijar a la fuente con adhesivo tal como cianoacrilato o adhesivo de polivinilalcohol o un adhesivo epóxico o un adhesivo fundido en caliente. Óptimamente, el elastómero se puede formar como un lazo continuo y se puede extender para ajustarse alrededor de una fuente una o más veces. Opcionalmente, se puede aplicar el recubrimiento helicoidal de un polímero por polimerización directa del polímero o por reticulación regional del polímero en una forma helicoidal. Se puede fijar en su lugar un recubrimiento plástico irregular mediante pegamento, por fusión o moldeado, o diseñando el recubrimiento como un tubo ajustado herméticamente con un patrón adecuado de irregularidades en el grosor de la pared tales como una serie de estrías helicoidales.

Los ejemplos de materiales adecuados incluyen polímeros tales como poliuretanos, polietileno, polipropileno, poli(etileno-co-acetato de vinilo) incluyendo poli(etileno-co-acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado, poli(etileno-co-alcohol vínlico), polisiliconas, polibutileno y polibutileno isomérico tal como poliisobutileno, poliisopreno, cauchos halogenados, elastómeros halogenados tales como poli(cloruro de vinilo), polímeros y copolímeros de vinilalquilenos, óxidos de etileno poliméricos, poliéteres, poliacrilatos tales como poli(hidroxietil acrilato), pinturas tales como Chemglaze A276, S13GLO, YB-71, y D-11, que son las pinturas usadas en el trasbordador espacial de los Estados Unidos, poliepóxidos tales como polímeros de glicidol, poliacrilamidas, polipéptidos, polivinilpirrolidona, y gelatina.

Opcionalmente, puede estar contenida más de una fuente separada dentro de la misma matriz, capa, cápsula o contenedor de recubrimiento. Opcionalmente, las fuentes se pueden separar mediante un espaciador, preferentemente un espaciador opaco a la radiación tal como plata u otro espaciador metálico, o un espaciador visible por ultrasonidos tal como una burbuja de gas o una sustancia que genera gas, tal como una sal de diazonio, por ejemplo, carboxilato de bencenodiazonio.

Preferentemente, el vehículo comprenderá adicionalmente una sustancia opaca a la radiación, por ejemplo plata u otro metal, tal que las fuentes se pueden visualizar usando técnicas de obtención de imágenes por rayos X además de obtención de imágenes por ultrasonidos.

Las fuentes preferidas de la invención son fuentes radiactivas selladas. Las fuentes particularmente preferidas son fuentes selladas que comprenden un contenedor o una cápsula metálica que encapsula un isótopo radiactivo, con o sin soporte, que se puede visualizar mediante técnicas de obtención de imágenes por ultrasonidos y rayos X.

Una ventaja opcional del uso de las fuentes de la invención en braquiterapia es que la señal e imagen por ultrasonidos se puede leer, medir y analizar mediante un software de ordenador adecuado suficientemente rápido para permitir a un médico planificar la dosimetría en tiempo real. Esto es ventajoso desde un punto de vista clínico tanto para el paciente como para el personal médico. No obstante, las fuentes de la invención se pueden usar en procesos que implican cualquier tipo de mapeo dosimétrico que usa la información obtenida debido a la visibilidad por ultrasonidos de las fuentes.

Además, un médico puede usar la misma técnica de obtención de imágenes, es decir, ultrasonidos, ya en su lugar durante la cirugía para confirmar la posición y el tamaño del órgano (por ejemplo, próstata), y la colocación de la fuente. Esto podría permitir a un médico calcular si se necesita insertar fuentes adicionales, por ejemplo, en situaciones en las que se necesita recalcularse el patrón de dosificación en relación a la posición "real" de las semillas ya implantadas. La obtención de imágenes por ultrasonidos proporciona imágenes en tiempo real y es relativamente segura para el paciente, el cirujano y los asistentes de cirugía.

Cualquier fuente de braquiterapia convencional se puede recubrir usando los procedimientos de la invención para mejorar su visibilidad de obtención de imágenes por ultrasonidos. Por ejemplo, la visibilidad por ultrasonidos de las semillas radiactivas descritas en la patente de EE.UU. N° 5.404.309, patente de EE.UU. N° 4.784.116, patente de EE.UU. N° 4.702.228, patente de EE.UU. N° 3.351.049 y la patente de EE.UU. N° 4.323.055 se puede mejorar suministrando un recubrimiento adecuado.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición de recubrimiento adaptada para proporcionar una visibilidad por ultrasonidos mejorada *in vivo* para dispositivos y herramientas médicas o quirúrgicas que están

diseñadas para ser implantadas o insertadas en el interior del cuerpo de un paciente, incluyendo fuentes radioactivas para su uso en braquiterapia. La composición de recubrimiento recubre el dispositivo durante al menos una parte del tiempo mientras está en uso y proporciona una detectabilidad por pulso-eco de ultrasonidos durante al menos una parte del tiempo mientras el dispositivo está en el interior del cuerpo de un paciente. Tal visibilidad por ultrasonidos mejorada es útil para ayudar a un médico en la colocación del dispositivo o herramienta en la posición necesaria en el interior del cuerpo de un paciente y controlar el progreso del procedimiento médico. Tales dispositivos recubiertos forman en sí mismos un aspecto adicional de la invención.

La composición de recubrimiento comprende compuestos biocompatibles esencialmente no poliméricos que en uso forman un recubrimiento discontinuo que comprende burbujas atrapadas, regiones con fases separadas, microdominios atrapados, o regiones de una sustancia gaseosa biocompatible o precursores de una sustancia gaseosa biocompatible, opcionalmente en presencia de un material biocompatible que forma membranas como se describe en el documento de EE.UU. 5.088.499 (columna 9), documento de EE.UU. 5.228.446 (columnas 5 y 6), documento de EE.UU. 5.123.414 y documento WO 93/17718. Otras discontinuidades pueden comprender partículas de óxidos metálicos biocompatibles (por ejemplo,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) o partículas útiles como agentes de contraste en la obtención de imágenes por rayos X y MRI, preferentemente en forma de partículas no esféricas. La presencia de las discontinuidades en el recubrimiento mejora la visibilidad por ultrasonidos de dispositivos recubiertos cuando se encuentran *in vivo*.

Una ventaja de la composición de recubrimiento de la invención es que si el recubrimiento se absorbe a través del cuerpo mediante disolución o el metabolismo, no habrá efectos secundarios perjudiciales para el paciente debido a la biocompatibilidad de la composición de recubrimiento.

La composición de recubrimiento de la invención preferentemente comprende un material biocompatible que es en gran parte un no polímero. El término "polímero" como se usa en el presente documento es un compuesto que comprende una serie de unidades monoméricas recurrentes. Las unidades monoméricas son compuestos de pesos moleculares inferiores a 2000 aproximadamente. Los materiales con menos de 10 unidades monoméricas recurrentes y preferentemente menos de 4 unidades monoméricas recurrentes aproximadamente se definen en el presente documento como materiales no poliméricos. Se prefiere el uso de materiales monoméricos o diméricos. Estos materiales se pueden usar solos o mezclados con otros materiales monoméricos o diméricos, determinándose fácilmente las relaciones óptimas por simple experimentación de ensayo y error de la mezcla y el recubrimiento. Los ejemplos de materiales diméricos adecuados incluyen disacáridos.

Los compuestos biocompatibles no poliméricos adecuados para su uso en las composiciones de recubrimiento de la invención incluyen sólidos tales como azúcares, por ejemplo, sacarosa, lactosa, fructosa, maltosa, y xilosa como se ha descrito anteriormente, así como dímeros, trímeros, tetrámeros, y hasta decámeros aproximadamente de moléculas de azúcar. Otras sustancias adecuadas incluyen materiales monoméricos que son sólidos por debajo de  $37^\circ\text{C}$  aproximadamente tales como aminoácidos, por ejemplo, aminoácidos de origen natural tales como el ácido aspártico y otros como se ha descrito anteriormente; agentes de contraste yodados sólidos (preferentemente de bajo punto de fusión) tales como compuestos triyodoaromáticos sólidos, por ejemplo, yohexol; materiales lipídicos sólidos, por ejemplo ácido esteárico, ácido palmítico y similares, así como sales, ésteres y amidas de estos materiales, y dextrinas.

Preferentemente las composiciones de recubrimiento de la invención están en forma pulverizada. Ese polvo, por ejemplo, será de manera deseable de la consistencia del azúcar en polvo para confitería aproximadamente. Preferentemente los polvos son capaces de formar una pasta o glaseado (es decir, tienen unas buenas fuerzas intramoleculares cohesivas) si se someten a condiciones adecuadas. Las condiciones adecuadas incluyen efectos temporales de modificación de fase tales como la aplicación de calor y/o presión mecánica para provocar la fusión local; la aplicación de un disolvente tal como agua o vapor de agua o la exposición a una humedad elevada más calor y/o presión mecánica para provocar la fusión de parte o todo el polvo para formar un recubrimiento alrededor del dispositivo a recubrir. A medida que se forma el recubrimiento, debe ser capaz de atrapar el gas o gases biocompatibles en regiones discretas para proporcionar un recubrimiento discontinuo.

El recubrimiento puede comprender más de una capa de sustancia condensada, por ejemplo, dos o más capas de la misma composición recubiertas secuencialmente, o dos o más capas de composiciones diferentes recubiertas secuencialmente. En un recubrimiento multicapa, el segundo o último recubrimiento puede comprender en parte, por ejemplo, en forma de regiones aisladas o de fases separadas dentro del recubrimiento, un material polimérico biocompatible, por ejemplo, un óxido de polietileno junto con uno o más materiales monoméricos. Tales materiales poliméricos también pueden comprender fases que contienen burbujas de gas. Los recubrimientos también pueden comprender sílice o polivinilpirrolidona u otros agentes aglutinantes.

Las composiciones de recubrimiento también pueden comprender una sustancia que genera gases tal como una sal de carbonato o bicarbonato, por ejemplo, una mezcla seca de  $\text{NaHCO}_3$  pulverizado y un ácido tal como ácido oxálico, cítrico, tartárico o aspártico. Cuando se expone a condiciones adecuadas, por ejemplo, a fluidos que contienen agua tales como la sangre o el plasma, o mediante la administración o el lavado de la fuente con un fluido que contiene agua, se pueden generar burbujas de gas próximas a la fuente. La visibilidad por ultrasonidos se puede mejorar mediante la presencia de burbujas de gas en, sobre o alrededor de la superficie de la fuente. También se pueden añadir a las composiciones de recubrimiento gotas de bromuro de perfluorooctilo opcionalmente en un liposoma o una burbuja tensioactiva (por ejemplo, F108, F68 o albúmina).

En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para mejorar la visibilidad por ultrasonidos *in vivo* de dispositivos médicos o quirúrgicos que están diseñados para ser implantados o insertados en el interior del cuerpo de un paciente, incluyendo fuentes radioactivas para su uso en braquiterapia, el procedimiento que comprende la proporción de una composición en forma pulverizada que comprende un compuesto biocompatible no polimérico, y la fusión de dicha composición para formar un recubrimiento sobre el dispositivo. Preferentemente, la etapa de fusión se lleva a cabo en presencia de un gas biocompatible, por ejemplo, aire o un fluorocarbono, o un líquido que se puede convertir en un gas tras el calentamiento, de manera que las burbujas del gas quedan atrapadas en el recubrimiento a medida que se forma. Las burbujas se pueden formar a partir de un gas; a partir de un gas que se somete a presión reducida para provocar su expansión; a partir de un líquido que se calienta para incrementar su presión de vapor y provocar su expansión; y a partir de un líquido que se somete a presión reducida para provocar un cambio de fase, al menos en parte, hasta un gas.

La etapa de fusión se puede llevar a cabo en una variedad de formas diferentes dependiendo de la naturaleza de la composición de recubrimiento y el dispositivo a recubrir. Los posibles procedimientos de recubrimiento incluyen técnicas de recubrimiento convencionales, recubrimiento por soplado, recubrimiento por fusión, recubrimiento en fundido caliente, inmersión del dispositivo en un material de recubrimiento calentado (fundido), enrollamiento de un dispositivo calentado en un polvo, recubrimiento por pulverización de iones, recubrimiento por pulverización, y aplicación de presión mecánica (y opcionalmente calor) para compactar el polvo. La compactación mecánica es un procedimiento preferido. Un gas puede estar presente a presión elevada o temperatura reducida antes de aplicar la presión mecánica o el calor al recubrimiento pulverizado, de manera que las burbujas del gas quedan atrapadas en el recubrimiento a medida que se forma.

Por ejemplo, el dispositivo a recubrir se puede calentar y a continuación se puede introducir en un exceso de la composición de recubrimiento pulverizada de manera que la composición se funde y forma un recubrimiento alrededor del dispositivo a medida que se enfría. El grosor del recubrimiento dependerá en parte del punto de fusión de la composición de recubrimiento, y de la temperatura y la capacidad calorífica del dispositivo a recubrir. Preferentemente, este procedimiento se lleva a cabo en presencia de un gas, por ejemplo, un fluorocarbono, en particular un fluorocarbono a una presión superior a una atmósfera, por ejemplo, a una presión de 1,1 aproximadamente a 10 atmósferas aproximadamente o superior.

Alternativamente, el dispositivo a recubrir se puede cubrir con la composición pulverizada y a continuación la composición se puede calentar para provocar la fusión y formar un recubrimiento. El calentamiento para fundir el recubrimiento en polvo puede ser por medios tales como aire calentado, calentamiento por convección, calentamiento por microondas, calentamiento por infrarrojos, calentamiento por resistencia, y calentamiento por conductancia. Durante el enfriamiento, el recubrimiento se endurecerá sustancialmente alrededor del dispositivo.

Opcionalmente, antes del recubrimiento, el dispositivo se puede humedecer primero con un disolvente adecuado dependiendo de la naturaleza de la composición de recubrimiento, por ejemplo, con agua, con etanol y agua o con una o más de otras combinaciones de disolventes adecuadas. La humectación puede crear una capa transitoria de composición en polvo solubilizada que puede servir como capa adhesiva, cohesiva o pegamento para promover la adhesión de composición de recubrimiento adicional.

Las etapas de recubrimiento y fusión se pueden repetir según sea necesario para producir un recubrimiento que comprende dos o más capas. Durante las etapas de recubrimiento repetidas, la capa de recubrimiento más externa opcionalmente se puede tratar una o más veces en una o más localizaciones con una etapa de grabado para crear huecos, burbujas o poros que pueden contener gas o un precursor de gases y que a continuación se pueden recubrir con capa(s) adicionales de recubrimiento en polvo condensado. Los procedimientos de grabado adecuados incluyen la abrasión, el grabado con disolvente, y la disolución selectiva de parte del recubrimiento, por ejemplo, la disolución de una sal a partir de un recubrimiento hidrófobo o un recubrimiento de azúcar de energía más elevada en agua. Preferentemente, el grabado de la capa de recubrimiento más externa se puede realizar después de que se aplique cada capa, hasta e incluso incluyendo la capa final.

Opcionalmente, se puede añadir una sustancia que genera gases al polvo durante una o más de las etapas de recubrimiento.

Opcionalmente, la superficie del dispositivo a cubrir se convierte en rugosa antes de la etapa de recubrimiento. Esta rugosidad de la superficie también puede servir para mejorar la visibilidad por ultrasonidos de los dispositivos recubiertos. Además, una superficie exterior rugosa puede servir para atrapar cantidades adicionales de gas durante la etapa de enfriamiento.

En todos los procedimientos de la invención, el recubrimiento debe ser suficientemente grueso de manera que se mejore la visibilidad por ultrasonidos del dispositivo o herramienta, pero no tan grueso que el recubrimiento interfiera con el uso normal del dispositivo o herramienta.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento adicional para mejorar la visibilidad por ultrasonidos *in vivo* de dispositivos o herramientas médicas o quirúrgicas que están diseñados para ser implantadas o insertadas en el interior del cuerpo de un paciente, incluyendo fuentes radioactivas para su uso en braquiterapia, el procedimiento que comprende la administración de un agente de contraste en el sitio de implantación o inserción.

## ES 2 284 481 T3

Los agentes de contraste preferidos comprenden un gas. El agente de contraste se puede administrar directamente en el sitio de implantación o inserción o se puede administrar un precursor en el sitio y generarse *in situ* el agente de contraste.

Los medios adecuados incluyen la proporción de sales y/o disoluciones que son capaces de generar gases en el lugar del dispositivo implantado o insertado. Los precursores adecuados que producen gases incluyen sales que pueden generar *in situ* dióxido de carbono u otro gas biocompatible, por ejemplo, cuando se exponen a condiciones ácidas o acuosas. Tales sales incluyen sales de carbonato o bicarbonato (por ejemplo, sales de sodio, potasio, hierro, calcio, meglumina o sales de amonio unidas a polímeros), opcionalmente junto con una fuente ácida naciente. También pueden ser útiles otras combinaciones que generan gases. Estas incluyen peróxidos y metales iónicos. Los peróxidos útiles incluyen peróxido de hidrógeno, peróxidos de ácido carboxílico tales como perácidos de alquilo, perácidos de azufre (persulfatos), de boro (perboratos), o de fósforo (perfosfato), así como perácidos unidos a polímeros. Los iones metálicos útiles incluyen iones ferrosos y férricos. Opcionalmente, se pueden usar metales tales como platino y paladio que pueden convertir catalíticamente los peróxidos en oxígeno gaseoso.

Se puede proporcionar un componente o ambos componentes de un sistema que genera gases como un sólido en forma de gránulos o como un recubrimiento para un dispositivo. Alternativamente, se puede incluir un componente (por ejemplo,  $\text{NaHCO}_3$ ) de un sistema que genera gases en un gránulo o en un recubrimiento y el otro componente (por ejemplo, ácido cítrico o ácido acético) se puede añadir como una disolución de irrigación (por ejemplo, en agua), por ejemplo, a través de una aguja, una vez que el gránulo o el dispositivo esté en su lugar, para generar burbujas de gas.

Los gránulos o el recubrimiento opcionalmente pueden comprender un aglutinante. Un aglutinante es un material que añade fuerza cohesiva al sedimento o recubrimiento. Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), sílice, alcohol polivinílico, dextrina, ciclodextrina, goma, fécula, albúmina, y poli(etileno-co-acetato de vinilo). Los gránulos se pueden insertar o implantar proximales al dispositivo, preferentemente en el momento de la implantación o inserción del dispositivo, pero opcionalmente antes o después, o se pueden unir a él, por ejemplo, usando un pegamento biocompatible tal como un adhesivo de silicona, un adhesivo de cianoacrilato o epoxi, o un adhesivo de uretano. Preferentemente, el gránulo tiene unas dimensiones transversales similares al dispositivo. Si el dispositivo es una fuente radioactiva para su uso en braquiterapia, el gránulo puede ser de un tamaño y forma globales similares a la propia fuente. A continuación la fuente se puede implantar o insertar fácilmente usando la misma metodología que para la implantación o inserción de la propia fuente de braquiterapia. Por ejemplo, el sedimento se puede colocar en una aguja de jeringuilla enfrente de y/o detrás de una fuente de braquiterapia tal como una semilla y se puede implantar próximo a la fuente.

Opcionalmente, un gránulo y una fuente de braquiterapia se pueden retener en una matriz polimérica tal como una matriz de uretano, de poli(etileno-co-acetato de vinilo) o de silicona. Preferentemente, un componente de la matriz es permeable al agua o se disolverá en agua. Opcionalmente, se puede insertar una semilla en un volumen de gránulos después de que el gránulo se haya hidratado.

Las fuentes ácidas adecuadas para su uso en el procedimiento de la invención incluyen ácidos carboxílicos, ácidos de fósforo tales como ácidos fosfóricos, ácidos sulfónicos, y similares. Los ejemplos de ácidos carboxílicos incluyen ácidos carboxílicos hidroxilo sustituidos, ácido cítrico, ácido ascórbico, aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido succínico, ácidos de alquilo tales como ácido esteárico, ácidos poliméricos tales como ácido acrílico y poli(ácido aspártico).

El ácido puede ser un sólido y se puede formular en seco con una sal precursora de gases, opcionalmente con un aglutinante tal como PEG o PVP, y opcionalmente con un agente de superficie activa tal como un tensioactivo (por ejemplo, estearato de PEG, tensioactivo Pluronic, F68, F-108, palmitato de ascorbilo), una proteína (por ejemplo, albúmina), un azúcar (por ejemplo, lactosa, sacarosa) o un agente de liberación (por ejemplo, estearato sódico). El agente de liberación o tensioactivo opcionalmente puede estar presente en el exterior del gránulo. También se pueden usar en los gránulos yohexol o un tensioactivo que comprende yohexol (tal como un éster de metoxi PEG adipato de yohexol).

Opcionalmente, el gránulo puede contener materiales hidratables tales como azúcares, aminoácidos o ácido cítrico. La hidratación del gránulo se puede conseguir permitiendo o facilitando el contacto con fluidos que contienen agua tales como la sangre o mediante la administración o lavado del gránulo con un fluido que contiene agua (por ejemplo, agua para inyección, tampón fosfato salino) por ejemplo, mediante una jeringa en el momento de la implantación o después. La hidratación del gránulo puede generar  $\text{H}^+$  ionizados (o  $\text{H}_3\text{O}^+$ ) que en presencia de, por ejemplo,  $\text{HCO}_3^-$  hidratado, generará  $\text{CO}_2$  gaseoso.

El gas formará una o más burbujas y se encontrará proximal al dispositivo. El gas, y por tanto el dispositivo, será más visible cuando se observe usando dispositivos de obtención de imágenes por ultrasonidos usados habitualmente para la obtención de imágenes diagnósticas *in vivo*.

Alternativamente, se puede añadir una disolución de un componente (por ejemplo de bicarbonato sódico) a través de una aguja en los alrededores de un dispositivo implantado o insertado, seguido de la administración de una disolución de otro componente (por ejemplo de un ácido) a través de la misma aguja o una aguja diferente. A continuación



los dos componentes pueden reaccionar juntos para generar un gas *in situ*. Opcionalmente, una o ambas disoluciones pueden comprender un tensioactivo, o se puede añadir un tensioactivo en forma de disolución aparte, opcionalmente antes de la adición de los componentes.

En otro aspecto de la invención, se puede añadir un gas (por ejemplo, perfluorobutano, NO<sub>2</sub> o CO<sub>2</sub>) o un líquido precursor de gases tal como bromuro de perfluorooctilo que puede formar un gas cuando se calienta en el cuerpo, por ejemplo, mediante una jeringa, en las proximidades de un dispositivo implantado o insertado. Las burbujas de gas así se pueden producir proximales al dispositivo y el dispositivo será más visible mediante técnicas de obtención de imágenes por ultrasonidos.

Opcionalmente también se puede introducir un tensioactivo o excipiente proximal para ayudar a la formación de burbujas de gas. Los excipientes útiles incluyen PEG y ésteres de PEG de ácidos carboxílicos, agentes de superficie activa, albúmina,  $\alpha$ -tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, estearato de calcio, alcohol cetílico, ésteres de alcohol cetílico, colesterol, ácido cítrico, verde de indocianina, polivinilpirrolidona, dextrina, ciclodextrina, dextrosa, oleato de etilo, fructosa, gelatina, glicerina y ésteres de glicerina, ácido láctico, lactosa, manitol, meglumina, aceite mineral, aceite de maíz, poloxámeros, ésteres de sorbitán, ascorbato sódico, alcohol estearílico, sacarosa, ácido tartárico, yohexol, agentes de contraste yodados, agentes de contraste para MRI, agentes de contraste para ultrasonidos tales como Albunex, Levovist, Acuson, NC100100 (véase el documento WO 97/29783), agentes para ultrasonidos basados en lípidos, especialmente agentes para ultrasonidos que contienen fluorocarbonos, y agentes emulsionantes tales como fosfatidilserina.

Opcionalmente, el procedimiento se puede usar en combinación con un dispositivo que comprende una superficie rugosa o incluye un segmento de superficie rugosa. El gas producido proximal a la superficie del dispositivo puede residir durante un periodo más prolongado en o cerca de la superficie rugosa. Esto puede dar como resultado una visibilidad mejorada de tal dispositivo debido tanto a las propiedades reflectoras de ultrasonidos de la superficie rugosa como a la presencia de burbujas de gas que se encuentran adyacentes a o sobre la superficie del dispositivo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento adicional para mejorar la visibilidad por ultrasonidos *in vivo* de dispositivos o herramientas médicas o quirúrgicas que están diseñadas para ser implantadas o insertadas en el interior del cuerpo de un paciente, incluyendo fuentes radioactivas para su uso en braquiterapia, el procedimiento que comprende la proporción de un recubrimiento que comprende un líquido o un polímero que altera sus propiedades de obtención de imágenes por ultrasonidos tras elevar la temperatura desde temperatura ambiente (25°C aproximadamente) a temperatura fisiológica (37°C aproximadamente) o tras un cambio de pH. Tales polímeros incluyen polímeros que emiten químicamente un gas de su estructura covalente tras la elevación de la temperatura o el cambio del pH. Los ejemplos de tales polímeros incluyen aquellos que contienen grupos  $\alpha$ -carboxiglicina que se descarboxilan a pH neutro para generar CO<sub>2</sub> gaseoso. Los polímeros y recubrimientos alternativos que se descomponen *in vivo* de manera similar para emitir un gas, incluyen por ejemplo, polímeros que contienen  $\beta$ -cetoácidos o ácidos malónicos que se pueden descarboxilar durante la acidificación y/o calentamiento, o polímeros que contienen sales de cobre de un ácido dicarboxílico vecinales que se pueden descarboxilar durante el calentamiento.

Los ejemplos adicionales de tales recubrimientos incluyen recubrimientos que comprenden un fluido que se evapora entre temperatura ambiente (25°C aproximadamente) y temperatura fisiológica (37°C aproximadamente). Tales líquidos (por ejemplo, perfluoroalcanos y cicloperfluoroalcanos) se describen en los documentos WO 92/17212, WO 92/17213, WO 93/00930, WO 94/21301 y WO 94/06477. Estos líquidos, por ejemplo, pueden estar encapsulados dentro de polímeros para sellarlos o se pueden aplicar sobre la superficie de un dispositivo, por ejemplo, en forma de geles, cremas o soles que a continuación opcionalmente se podrían desprender durante la entrada en el cuerpo de un paciente. Si el dispositivo es una fuente de radioterapia para su uso en braquiterapia, entonces la fuente y opcionalmente la aguja aplicadora se podrían hacer ambas más visibles a los ultrasonidos.

Los procedimientos de recubrimiento o aplicación adecuados son conocidos en la materia. Éstos incluyen la inmersión o el enrollamiento del dispositivo en una disolución, mezcla o fundido del material de recubrimiento, el recubrimiento por pulverización, el recubrimiento por cepillado o el pintado. Un dispositivo también se puede recubrir con un prepolímero adecuado que a continuación se polimeriza *in situ*, por ejemplo, por exposición al agua o a la luz. El documento WO 98/19713 describe procedimientos de recubrimiento adecuados. En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para mejorar la visibilidad por ultrasonidos *in vivo* de dispositivos o herramientas médicas o quirúrgicas que están diseñadas para ser implantadas o insertadas en el interior del cuerpo de un paciente, incluyendo fuentes radioactivas para su uso en braquiterapia, el procedimiento que comprende el recubrimiento de parte de una superficie del dispositivo con una capa fina de magnesio.

Los dispositivos recubiertos con magnesio forman en sí mismos un aspecto adicional de la invención.

Cuando ese dispositivo recubierto se pone en contacto con el agua, el magnesio comienza a reaccionar y produce pequeñas burbujas de hidrógeno gaseoso. Las burbujas de gas son muy compresibles y por tanto muy visibles en una imagen por ultrasonidos. Los iones de magnesio no se conoce que sean tóxicos.

El procedimiento usado para recubrir los dispositivos de la invención dependerá en parte de la naturaleza del dispositivo a recubrir. Por ejemplo, los dispositivos plásticos se pueden recubrir por pulverización iónica y por deposición

en fase de vapor, mientras que los dispositivos metálicos se pueden recubrir por deposición en fase de vapor, por inmersión en magnesio fundido, por pulverización iónica o por galvanización en un disolvente no acuoso tal como acetonitrilo con una disolución de, por ejemplo,  $Mg^{2+}$ . Es necesario usar condiciones exentas de agua puesto que el magnesio reacciona con el agua, aunque la reacción puede ser bastante lenta.

El producto formado a partir de la reacción de, por ejemplo, 24  $\mu g$  de magnesio metálico *in vivo* será una cantidad muy pequeña de hidrógeno, 25  $\mu l$  ( $\sim 1 \mu mol$ ), e hidróxido de magnesio (58  $\mu g$ , 1  $\mu mol$ ). Estas cantidades se estima que son tan pequeñas que tendrán poco o ningún efecto sobre el organismo.

La deposición en fase de vapor se puede realizar según el siguiente procedimiento: el dispositivo (metálico o plástico) se limpia de sustancias no adherentes incluyendo grasa, aceite y tensioactivos, con un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno para los metales y heptano o éter u otro disolvente, que no se disolverá o alterará la forma del material plástico para los plásticos, se seca y se coloca en un recipiente junto con una pequeña cantidad de magnesio metálico. También se puede usar una mezcla de jabón o detergente en agua o agua y alcohol seguido por un enjuagado con agua o agua y alcohol. El recipiente se evacua y se rellena con argón o nitrógeno al menos tres veces. El recipiente se evacua hasta  $<1$  mbar (100 Pa) y la parte del recipiente proximal al magnesio se calienta justo por encima del punto de fusión del magnesio (651°C) durante unos pocos segundos. Se deposita una película delgada de magnesio sobre el dispositivo localizado en el espacio por encima del metal. Se introduce argón al sistema y después de enfriar el dispositivo se saca y se puede manejar en condiciones de interior normales. Cuando una fuente radioactiva tal como una semilla se recubre mediante este procedimiento, toda la superficie puede estar recubierta o sólo una parte de la superficie puede estar recubierta con magnesio. Opcionalmente, el grosor del recubrimiento puede ser uniforme o puede ser no uniforme sobre la superficie recubierta.

La galvanización de dispositivos metálicos se puede realizar según el siguiente procedimiento: el dispositivo a cubrir se limpia y se seca y se conecta al polo negativo, y se conecta un electrodo de magnesio al polo positivo, de una alimentación de corriente continua. Se añade un disolvente inerte tal como acetonitrilo y un electrolito de soporte. Se aplica un voltaje adecuado y el electrolito se agita hasta que se ha depositado un grosor deseado de magnesio sobre el dispositivo a recubrir.

El grosor de la capa metálica de magnesio determinará cuánto dura el efecto de generación de gas, pero normalmente éste será de unas pocas horas. El grosor de la capa de recubrimiento debe ser tal que se mejore la visibilidad por ultrasonidos del dispositivo pero no tan grueso que el dispositivo no se pueda usar de forma normal.

Los dispositivos adecuados para el recubrimiento incluyen fuentes de braquiterapia, incluyendo semillas, agujas para biopsia y para punciones, catéteres, agujas para jeringas, tubos, pinzas, drenajes, o instrumentos e implantes quirúrgicos.

La invención se ilustrará adicionalmente, a modo de ejemplo, con referencia a los siguientes Dibujos:

la Fig. 1 ilustra una forma de realización de una fuente radioactiva según la invención;

la Fig. 2 ilustra otra forma de realización de una fuente radioactiva según la invención;

las Fig. 3A-D son imágenes por ultrasonidos que se describen con más detalle en los siguientes Ejemplos;

las Fig. 4A y 4B ilustran dispositivos de administración adecuados para la administración de una fuente radioactiva y un agente que mejora el contraste por ultrasonidos en un sitio que se va a tratar dentro de un paciente.

La Figura 1 ilustra de forma esquemática una fuente radioactiva 1 según la invención que comprende un vehículo y un isótopo radiactivo encapsulado en un contenedor metálico 2, por ejemplo, una semilla de titanio o acero inoxidable. El exterior del contenedor 2 está recubierto con un material de matriz 3 que contiene dominios de burbujas o partículas encapsuladas 4.

La Figura 2 ilustra de forma esquemática otra forma de realización de una fuente radioactiva según la invención. La fuente 1 está contenida en el interior de una cápsula 5 y una capa de gas 6, por ejemplo aire, está atrapada entre la cápsula 5 y la fuente 1.

Las Figuras 4A y 4B ilustran de forma esquemática dos dispositivos de administración adecuados para la administración de un agente que mejora el contraste en el sitio de inserción o implantación de una fuente radioactiva. La aguja 11 y el émbolo 12 pueden estar formados de un material biocompatible inerte tal como acero inoxidable, cerámica, vidrio o plástico, y debe ser esterilizable. El calibre de la aguja para la administración de la fuente 11 debe ser suficientemente grande para que pase una fuente radioactiva 13. El extremo en punta de la aguja puede ser afilado o despuntado.

Los dispositivos también comprenden un tubo 14 para la administración de un agente que mejora el contraste para ultrasonidos. El calibre del tubo 14 debe ser suficientemente grande para permitir la administración de una cantidad diagnósticamente útil de agente de contraste o un líquido en los alrededores de la fuente. Los volúmenes se pueden hallar empíricamente pero se estima que están dentro del intervalo de 1/100 de un microlitro a 10 ml aproximadamente.

## ES 2 284 481 T3

En la Figura 4A, el tubo de administración 14 está sobre el exterior de la aguja 11 y está sustancialmente paralelo a ella. En la Figura 4B, el tubo 14 es parte del émbolo 12.

El tubo de administración del agente que mejora el contraste 14 puede estar conectado a un depósito 15 del agente, tal como una jeringa o bombona, y opcionalmente comprende una válvula de encendido y apagado (no mostrada). Un conector adecuado comprende un accesorio Swagelok sobre el tubo de administración. Opcionalmente, el exterior de la aguja puede estar calibrado en dimensiones lineales (regladas) tales como centímetros, milímetros, pulgadas, porciones de pulgadas, etc. para ayudar al cirujano durante los procedimientos de implantación.

La invención se ilustrará adicionalmente con referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes:

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

##### *Hilo de titanio recubierto de magnesio*

Un trozo de hilo de titanio (30 mm) se cortó en dos piezas aproximadamente iguales. Ambas piezas se limpiaron con acetona y se secaron. Una pieza se mantuvo como control y la otra se recubrió con una capa fina de magnesio por deposición en fase de vapor. El hilo a recubrir se puso en un recipiente presurizado con una pequeña cantidad de magnesio metálico. El recipiente se evacuó hasta <1 mbar (100 Pa) y se calentó justo por encima de 651°C durante unos pocos segundos. A continuación se introdujo argón en el sistema y el hilo recubierto se dejó enfriar a temperatura ambiente. Ambos hilos se almacenaron en argón.

##### *Obtención de imágenes por ultrasonidos*

El hilo control se insertó en un trozo de carne de 1 kg y se registraron dos imágenes por ultrasonidos, una sección a través del eje longitudinal del hilo y una sección transversal. A continuación el hilo control se extrajo y el hilo recubierto de magnesio se insertó en el trozo de carne en la misma posición. Se tomaron dos imágenes por ultrasonidos, correspondientes a aquellas tomadas del hilo control. Las Figuras 3A a D muestran las imágenes por ultrasonidos resultantes. La máquina de ultrasonidos usada era una ACUSON XP10 XP10 (Acuson, Mountainview, Calif., EE.UU.). Transductor: Disposición lineal a 5 MHz.

La Figura 3A es la vista longitudinal del hilo control.

La Figura 3B es la vista transversal del hilo control.

La Figura 3C es la vista longitudinal del hilo recubierto de magnesio; y

La Figura 3D es una vista transversal del hilo recubierto de magnesio.

En las Figuras 3A a D, el 7 indica la superficie de la carne y el 8 indica una estructura en el interior de la carne. En las Figuras 3A y 3B, el 9 indica el hilo control, mientras que en las Figuras 3C y 3D, el 10 indica el hilo recubierto.

Una comparación de las Figuras 3A y 3B con 3C y 3D muestra claramente la visibilidad por ultrasonidos mejorada del hilo recubierto de magnesio comparado con el hilo control.

#### Ejemplo 2

##### *Semilla de titanio recubierta de magnesio que contiene un isótopo radiactivo*

Se limpió la superficie de una semilla del N° 6711 I-125 (disponible en Nycomed Amersham) con agua destilada, a continuación se lavó con acetona y se secó. La semilla se puso en una cavidad de 0,9 mm de ancho y 2,25 mm de profundidad que estaba perforada radialmente en el medio de un diámetro de 6,3 mm por una barra de grafito de ~30 cm de longitud (Johnson Matthey Co., Inc.). La barra estaba suspendida horizontalmente por cada extremo entre dos tapones de lana de vidrio en el interior de un tubo de cuarzo con un diámetro interno de ~2 cm. El tubo también contiene una capa localizada que comprende aproximadamente 10 mg de gránulos de magnesio de red 50 (calidad de deposición al vacío, Aldrich) extendida en el punto medio del tubo de manera que la semilla está localizada y mantenida horizontalmente sobre el magnesio con la semilla colocada cerca del centro del diámetro del tubo. El tubo también está configurado con juntas de vidrio esmerilado en cada extremo a los cuales están unidos un adaptador de reducción al vacío y un adaptador para una entrada de argón configurado con una llave de paso de vacío. El tubo está colocado en un horno tubular (VWR Scientific), y el volumen del tubo se purgó durante varios minutos con argón. A continuación el tubo se evacuó hasta <1 mbar (100 Pa), y la región del tubo proximal al magnesio se calentó justo por encima del punto de fusión del magnesio (700°C aproximadamente) durante unos pocos segundos. Se depositó una película fina de magnesio sobre la porción expuesta de la semilla. El tubo se enfrió, se reintrodujo argón, y se extrajo la barra de grafito con la semilla. A continuación la semilla se invirtió en el grafito de manera que el extremo recubierto de magnesio de la semilla se puso en la cavidad. A continuación se repitió el proceso de deposición en fase de vapor en una segunda etapa de recubrimiento para proporcionar una semilla que tiene un recubrimiento continuo

de magnesio metálico. Si se desea, se puede obtener un recubrimiento parcial de magnesio eliminando la segunda etapa de recubrimiento anterior. Se puede obtener un recubrimiento sobre más o menos la mitad de la semilla usando una cavidad de la profundidad apropiada: la porción de la semilla por encima de la cavidad se recubrirá. La semilla recubierta se almacenó en argón hasta su uso.

5

#### *Obtención de imágenes por ultrasonidos*

Una semilla control del N° 6711 I-125 se insertó en un trozo de carne de un kilogramo y se registraron dos imágenes por ultrasonidos usando una máquina Acuson XP10 equipada con un transductor de 5 MHz que está acústicamente acoplado a la superficie del trozo de carne. La orientación del transductor para una imagen es paralela al eje longitudinal de la semilla; la orientación del transductor para la otra imagen es perpendicular al eje longitudinal de la semilla. A continuación se extrajo la semilla control y se insertó en el trozo de carne en la misma posición una semilla del N° 6711 I-125 recubierta de magnesio preparada según el procedimiento anterior. Se tomaron dos imágenes por ultrasonidos con las orientaciones de las imágenes correspondientes a aquellas de la semilla control. La semilla recubierta con magnesio es más visible que la semilla control en las orientaciones respectivas.

15

#### *Ejemplo 3*

##### *Imprimación de la superficie de una semilla de titanio con un ácido acrílico*

20

Se limpió la superficie de una semilla del N° 6711 I-125 (disponible en Nycomed Amersham) con acetona y se secó. A continuación la semilla se sumergió en una disolución acuosa de hidróxido sódico 0,5 N que contiene el 10% en volumen de peróxido de hidrógeno del 30% durante 10 minutos aproximadamente. A continuación la semilla se lavó con agua caliente durante 10 minutos aproximadamente, se secó con aire seco caliente. Un extremo de la semilla está sujeto en un mandril de compresión montado horizontalmente sobre el extremo de un eje de transmisión de un motor de velocidad variable. La semilla se somete a rotación a lo largo de su eje a 100 rpm aproximadamente mientras se aplica en forma de pulverizador una disolución al 1% de una mezcla de poli(etileno-co-ácido acrílico) y poli(tolileno-2,4-diisocianato) disuelta en acetato de butilo, ciclohexanona y tetrahidrofurano a la porción expuesta de la semilla. El disolvente se deja evaporar en una corriente de aire caliente y el recubrimiento se cura al aire. A continuación la semilla se invierte en el mandril, se repite el recubrimiento por pulverización sobre la superficie expuesta no recubierta, y el recubrimiento se seca.

25

30

#### *Ejemplo 4*

##### *Imprimación de la superficie de una semilla de titanio con un agente de imprimación de poliuretano*

35

Se repitió el procedimiento del ejemplo 3 seguido de la aplicación de un pulverizador de un agente de imprimación de poliuretano disuelto en alcoholes minerales. El disolvente se evaporó al aire.

#### *Ejemplo 5*

##### *Imprimación de la superficie de una semilla de titanio con un sol gel*

Se sumergió una semilla del N° 6711 I-125 limpia en una disolución acuosa de hidróxido sódico que contiene peróxido de hidrógeno, se enjuagó con agua caliente, se sumergió en ácido nítrico, y a continuación se enjuagó con agua. A continuación la semilla se sumergió durante un cuarto de hora aproximadamente en una mezcla de reacción activa de sol gel al 4%. El sol gel se prepara añadiendo 3 partes de ácido acético glacial, 1 parte de circonato de tetrapropilo (70% en 1-propanol) y 30 partes de agua a 4 partes de 3-glicidoxipropiltrimetoxisilano y 50 partes de agua media hora después de la mezcla del último, diluyendo hasta el 4% con agua, y dejándolo en reposo durante varias horas. La semilla se extrajo de la mezcla de reacción, se drenó y se secó a temperatura ambiente durante una hora aproximadamente, y a continuación se deshidrató a 110°C durante 30 minutos aproximadamente.

50

#### *Ejemplo 6*

##### *Sobre-recubrimiento de la superficie de una semilla de titanio con un sol gel y un agente de imprimación de poliuretano*

55

La semilla recubierta de sol gel del ejemplo 5 se trató con una aplicación de pulverización de un agente de imprimación de poliuretano disuelto en alcoholes minerales. El disolvente se evaporó al aire.

#### *Ejemplo 7*

Una semilla preparada mediante el procedimiento del ejemplo 3 se recubrió por inmersión con una mezcla de 20 partes de toluenodiisocianato y Desmodur IL, 40 partes de tetrahidrofurano y 40 partes de dimetilsulfóxido a temperatura ambiente. La relación de toluenodiisocianato al Desmodur puede abarcar entre 19:1 y 1:19 aproximadamente. La disolución de recubrimiento en exceso se puede extraer de la semilla usando una punta de mecha de tensión superficial. El disolvente se evaporó parcialmente y la semilla se sumergió en agua durante dos minutos aproximadamente para iniciar la hidrólisis de parte de los grupos funcionales isocianato. Se formaron burbujas de dióxido de carbono y se atraparon en el recubrimiento polimérico. La semilla se extrajo del agua, se calentó y se secó en aire caliente antes del

65

## ES 2 284 481 T3

examen mediante técnicas de obtención de imágenes médicas por ultrasonidos. La semilla recubierta es más visible a la detención mediante obtención de imágenes por ultrasonidos que una semilla del N° 6711 I-125 no recubierta.

### Ejemplo 8

Una semilla preparada mediante el procedimiento del ejemplo 4 se recubrió por inmersión con una mezcla de 20 partes de toluenodiisocianato y Desmodur IL, 40 partes de tetrahidrofurano y 40 partes de dimetilsulfóxido a temperatura ambiente. La relación de toluenodiisocianato al Desmodur puede abarcar entre 19:1 y 1:19 aproximadamente. El disolvente se evaporó parcialmente y la semilla se sumergió en agua durante dos minutos aproximadamente para iniciar la hidrólisis de parte de los grupos funcionales isocianato. Se formaron burbujas de dióxido de carbono y se atraparon en el recubrimiento polimérico. La semilla se extrajo del agua, se calentó y se secó en aire caliente antes del examen mediante técnicas de obtención de imágenes médicas por ultrasonidos. La semilla recubierta es más visible a la detención mediante obtención de imágenes por ultrasonidos que una semilla del N° 6711 I-125 no recubierta.

### Ejemplo 9

Una semilla preparada mediante el procedimiento del ejemplo 5 se recubrió por inmersión con una mezcla de 20 partes de toluenodiisocianato y Desmodur IL, 40 partes de tetrahidrofurano y 40 partes de dimetilsulfóxido a temperatura ambiente. La relación de toluenodiisocianato al Desmodur puede abarcar entre 19:1 y 1:19 aproximadamente. El disolvente se evaporó parcialmente y la semilla se sumergió en agua durante dos minutos aproximadamente para iniciar la hidrólisis de parte de los grupos funcionales isocianato. Se formaron burbujas de dióxido de carbono y se atraparon en el recubrimiento polimérico. La semilla se extrajo del agua, se calentó y se secó en aire caliente antes del examen mediante técnicas de obtención de imágenes médicas por ultrasonidos. La semilla recubierta es más visible a la detención mediante obtención de imágenes por ultrasonidos que una semilla del N° 6711 I-125 no recubierta.

### Ejemplo 10

Una semilla preparada mediante el procedimiento del ejemplo 6 se recubrió por inmersión con una mezcla de 20 partes de toluenodiisocianato y Desmodur IL, 40 partes de tetrahidrofurano y 40 partes de dimetilsulfóxido a temperatura ambiente. La relación de toluenodiisocianato al Desmodur puede abarcar entre 19:1 y 1:19 aproximadamente. El disolvente se evaporó parcialmente y la semilla se sumergió en agua durante dos minutos aproximadamente para iniciar la hidrólisis de parte de los grupos funcionales isocianato. Se formaron burbujas de dióxido de carbono y se atraparon en el recubrimiento polimérico. La semilla se extrajo del agua, se calentó y se secó en aire caliente antes del examen mediante técnicas de obtención de imágenes médicas por ultrasonidos. La semilla recubierta es más visible a la detención mediante obtención de imágenes por ultrasonidos que una semilla del N° 6711 I-125 no recubierta.

### Ejemplo 11

El procedimiento del ejemplo 7 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur N-100.

### Ejemplo 12

El procedimiento del ejemplo 8 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur N-100.

### Ejemplo 13

El procedimiento del ejemplo 9 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur N-100.

### Ejemplo 14

El procedimiento del ejemplo 10 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur N-100.

### Ejemplo 15

El procedimiento del ejemplo 7 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur N-3200.

### Ejemplo 16

El procedimiento del ejemplo 8 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur N-3200.

### Ejemplo 17

El procedimiento del ejemplo 9 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur N-3200.

### Ejemplo 18

El procedimiento del ejemplo 10 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur N-3200.

## ES 2 284 481 T3

### Ejemplo 19

El procedimiento del ejemplo 7 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur Z4370.

### 5 Ejemplo 20

El procedimiento del ejemplo 8 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur Z4370.

### Ejemplo 21

10 El procedimiento del ejemplo 9 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur Z4370.

### Ejemplo 22

15 El procedimiento del ejemplo 10 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur Z4370.

### Ejemplo 23

20 El procedimiento del ejemplo 7 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur MP-100.

### Ejemplo 24

El procedimiento del ejemplo 8 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur MP-100.

### 25 Ejemplo 25

El procedimiento del ejemplo 9 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur MP-100.

### Ejemplo 26

30 El procedimiento del ejemplo 10 se repitió usando una mezcla de toluenodiisocianato y Desmodur MP-100.

### Ejemplo 27

35 Los procedimientos de los ejemplos 7 a 26 se repitieron usando una técnica de recubrimiento en gota en la que una gota de material de recubrimiento que contiene isocianato se aplica al extremo superior de una semilla mantenida verticalmente hacia arriba en un mandril de sujeción rotatorio. El material de recubrimiento se extendió hacia abajo mediante la fuerza de la gravedad y uniformemente mediante el movimiento rotatorio de la semilla dando vueltas en el mandril para cubrir la porción de la semilla expuesta en el mandril.

### 40 Ejemplo 28

*Recubrimiento de la superficie de una semilla de titanio con partículas metálicas en una matriz*

45 Se limpió la superficie de una semilla de titanio del N° 6711 con acetona y se secó. A continuación la semilla se sumergió durante un minuto en una disolución, calentada a 55°C, que comprende 5 partes de poli(etileno-co-ácido acrílico) [que contiene ácido acrílico al 15%, Aldrich], 50 partes de tolueno, y 45 partes de ciclohexanona. La semilla se extrajo de la disolución polimérica, se puso en un mandril de compresión horizontal montado sobre el extremo del eje de transmisión de un motor de velocidad variable, se hizo rotar a 100 rpm, y se calentó con aire caliente durante 30 segundos aproximadamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, el extremo accesible de la semilla en rotación se recubrió por cepillado usando un aplicador de mecha de algodón estrecho con una suspensión que comprende el 21% de partículas metálicas de bronce en un vehículo de resina de estireno disuelta en xilol. El disolvente se dejó evaporar en una corriente de aire caliente. Los recubrimientos de otras partículas se pueden formar de una manera similar.

### 55 Ejemplo 29

Una semilla de titanio del N° 6711 se recubrió con poli(etileno-co-ácido acrílico) y se puso en un mandril de compresión horizontal rotatorio según el procedimiento del Ejemplo 28. El extremo accesible de la semilla en rotación se recubrió por cepillado con un patrón que comprende dos rayas paralelas espaciadas 1 mm aproximadamente. El patrón se aplicó usando un aplicador de mecha lineal de 0,18 mm de ancho y una suspensión que comprende el 21% de partículas metálicas de bronce en un vehículo de resina de estireno disuelta en xilol. A continuación la semilla se sobre-recubrió con un segundo patrón a rayas en forma de espiral descendente a lo largo de la longitud de la semilla. El patrón a rayas se formó moviendo lentamente el aplicador a lo largo de la longitud de la semilla en rotación. El disolvente se dejó evaporar en una corriente de aire caliente. Los recubrimientos de otros patrones o de otras partículas se pueden formar de una manera similar.

## Ejemplo 30

Una semilla de titanio del N° 6711 se recubrió con poli(etileno-co-ácido acrílico) y se puso en un mandril de compresión horizontal rotatorio según el procedimiento del Ejemplo 28. El extremo accesible de la semilla en rotación se recubrió por cepillado con un patrón a rayas enrollado en forma de espiral a lo largo de la semilla con las rayas espaciadas 0,5 mm aproximadamente. El patrón se formó usando un aplicador de mecha del hilo de algodón lineal y una suspensión que comprende el 21% de partículas metálicas de bronce en un vehículo de resina de estireno disuelta en xilol. El disolvente se dejó evaporar en una corriente de aire caliente. Los recubrimientos de otros patrones o de otras partículas se pueden formar de una manera similar.

## Ejemplo 31

*Tubos de titanio recubiertos de microburbujas*

Se usaron tubos de titanio identificados como “antes de pulir” como sustratos modelo para el recubrimiento. Estos tubos eran dimensionalmente iguales (diámetro y longitud aproximada) al producto de semilla final pero no se habían pulido en una operación de pulido posterior. Por tanto, la superficie de estos tubos era más rugosa que el contenedor de la semilla normal. Estos tubos se unieron en el centro al extremo de una cabeza perforadora de diámetro pequeño (<0,8 mm) con una gota de adhesivo cianoacrilato (es decir, Superglue). A continuación los tubos unidos se sumergieron en una disolución de microburbujas (como se describe en el documento WO 97/29783) que contiene aproximadamente el 0,2% de hidroximetilpropilcelulosa y el 3% de tensioactivo Pluronic F-108. La disolución se dejó secar sobre el tubo a temperatura ambiente.

A continuación estos tubos se compararon con tubos pulidos convencionales para la ecogenicidad en un dispositivo modelo *in vitro*. Los tubos pulidos era más ecogénicos que los tubos no pulidos no recubiertos. Este “modelo” se preparó a partir de un modelo de próstata convencional usado para el entrenamiento de la inserción de las semillas (obtenible en Computerised Imaging Reference Systems, Inc, de Norfolk, Virginia, EE.UU.) y tenía un compartimento que acepta la sonda de ultrasonidos transrectal usada como guía durante el procedimiento. La caja se sometió a rotación sobre su lado de manera que la sonda transrectal ahora se encontraba al lado del compartimento de prueba en lugar de debajo. El nuevo extremo superior de la caja se extrajo por accesibilidad y el modelo anatómico se retiró. A continuación se usó un compartimento cubierto de gel en baño de agua para la comparación de la ecogenicidad de diferentes semillas y tubos.

Las pruebas cualitativas demostraron que los tubos recubiertos eran al menos tan ecogénicos como los tubos tradicionales y retuvieron esa actividad sobre un intervalo de ángulos más amplio en relación a la sonda de lo que le hicieron los tubos pulidos. Además, usando el modo color-Doppler por ultrasonidos, se determinó la presencia de microburbujas activas sobre el tubo mediante el destello de colores de las burbujas que se rompen bajo la influencia de la energía de ultrasonidos. Esta energía se podría reducir de manera que las burbujas no se rompieran mientras se proporciona una muy buena imagen de los propios tubos.

## Ejemplo 32

*Semillas recubiertas de microburbujas*

Las semillas de titanio para su uso en este Ejemplo son semillas vacías que no contienen ningún isótopo radiactivo y así no son radioactivas.

Las semillas de titanio identificadas como “antes de pulir” se usan como sustratos para el recubrimiento. Estas semillas eran dimensionalmente iguales al producto final pero no se habían pulido en una operación de pulido posterior. Por tanto, la superficie de estas semillas era más rugosa que el contenedor de la semilla normal. Estas semillas se unieron en el centro al extremo de una cabeza perforadora de diámetro pequeño (<0,8 mm) con una gota de adhesivo cianoacrilato (es decir, Superglue). A continuación las semillas unidas se sumergieron en una disolución de microburbujas (como se describe en el documento WO 97/29783) que contiene aproximadamente el 0,2% de hidroximetilpropilcelulosa y el 3% de tensioactivo Pluronic F-108. La disolución se dejó secar sobre la semilla a temperatura ambiente.

A continuación estas semillas se compararon con semillas convencionales para la ecogenicidad en un dispositivo *in vitro*. Este “modelo” se preparó a partir de un modelo de próstata convencional usada para el entrenamiento de la inserción de las semillas (obtenible en Computerised Imaging Reference Systems, Inc, de Norfolk, Virginia, EE.UU.) y que tiene un compartimento que acepta la sonda de ultrasonidos transrectal. Ésta se usa como guía durante el procedimiento. Para ser un modelo aceptable *in vitro*, la caja se somete a rotación sobre uno de sus lados de manera que la sonda transrectal ahora se encuentra al lado del compartimento de prueba en lugar de debajo. El nuevo extremo superior de la caja se extrajo por accesibilidad y el modelo anatómico se retiró. A continuación se usó un compartimento cubierto de gel en baño de agua para la comparación de la ecogenicidad de diferentes semillas.

Las semillas recubiertas son tan ecogénicas como las semillas tradicionales y pueden retener esa actividad sobre un intervalo de ángulos más amplio en relación a la sonda que las semillas tradicionales. Además, usando el modo color-Doppler por ultrasonidos, se demostró la presencia de microburbujas activas sobre la semilla mediante el destello de

## ES 2 284 481 T3

colores de las burbujas que se rompen bajo la influencia de la energía de ultrasonidos. Esta energía se podría reducir de manera que las burbujas no se rompieran mientras se proporciona una muy buena imagen de los propios tubos.

### Ejemplo 33

5        Se recubrió una semilla de titanio convencional con ECHO-COAT™ usando el procedimiento descrito en el documento WO 98/19713.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



# REIVINDICACIONES

1. Una fuente radioactiva adecuada para su uso en braquiterapia, que tiene al menos parte de su superficie recubierta, por lo que se mejora la visibilidad por ultrasonidos de dicha fuente radioactiva *in vivo*, **caracterizada** porque el recubrimiento comprende uno o más de los siguientes:

(i) un material de matriz que contiene una pluralidad de elementos que mejoran el contraste;

(ii) magnesio;

(iii) un líquido o polímero que altera sus propiedades de obtención de imágenes por ultrasonidos tras elevar la temperatura desde temperatura ambiente a temperatura fisiológica;

(iv) un líquido o polímero que altera sus propiedades de obtención de imágenes por ultrasonidos como resultado de un cambio en el pH;

(v) un compuesto biocompatible esencialmente no polimérico que forma un recubrimiento discontinuo.

2. Una fuente radioactiva recubierta adecuada para su uso en braquiterapia según la reivindicación 1, en la que la superficie es una superficie externa de la fuente radioactiva.

3. Una fuente radioactiva adecuada para su uso en braquiterapia según la reivindicación 1, en la que la fuente radioactiva es una semilla.

4. Una fuente radioactiva según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que los elementos que mejoran el contraste comprenden uno o más de burbujas o microburbujas de gas o un precursor de un gas, o partículas que reflejan los ultrasonidos.

5. Una fuente radioactiva según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que el material de matriz comprende un polímero.

6. Una fuente radioactiva según la reivindicación 5 en la que el polímero es un poliuretano, polietileno, polipropileno, poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(etileno-co-acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado, poli(etileno-co-alcohol vinílico), una polisilicona, un polibutileno, poliisopreno, un caucho halogenado, un elastómero halogenado, un polímero o copolímero de un vinilalquileño, un óxido de etileno polimérico, un poliéter, un poliacrilato, un poliepóxido, una poliacrilamida, un polipéptido, polivinilpirrolidona, gelatina, Chemglaze A276, S13GLO, YB-71 o D-11.

7. Una fuente radioactiva según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que el material de matriz comprende un aminoácido condensado o fundido o un azúcar condensado.

8. Una fuente radioactiva según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que las partículas que reflejan los ultrasonidos son partículas de metal, vidrio, sílice, óxido de hierro, arena, arcilla, plástico, o son microcápsulas huecas o microesferas sólidas.

9. Una fuente radioactiva recubierta adecuada para su uso en braquiterapia según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el recubrimiento discontinuo comprende partículas de un óxido metálico biocompatibles, partículas de un agente de contraste para rayos X, burbujas atrapadas, regiones de fases separadas, microdominios atrapados, o regiones de una sustancia gaseosa biocompatible o precursores de una sustancia gaseosa biocompatible, opcionalmente en presencia de un material que forma una membrana biocompatible.

10. Una fuente radioactiva recubierta adecuada para su uso en braquiterapia según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el compuesto biocompatible esencialmente no polimérico comprende un azúcar, un aminoácido, un agente de contraste yodado sólido, una dextrina o un material lipídico sólido.

11. Una fuente radioactiva recubierta adecuada para su uso en braquiterapia según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polímero que altera sus propiedades de obtención de imágenes por ultrasonidos tras la elevación de la temperatura o un cambio del pH emite un gas a partir de su estructura covalente.

12. Una fuente radioactiva recubierta adecuada para su uso en braquiterapia según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el líquido que altera sus propiedades de obtención de imágenes por ultrasonidos tras la elevación de la temperatura comprende un líquido que se evapora a una temperatura entre temperatura ambiente y temperatura fisiológica.

13. Un procedimiento de preparación de una fuente radioactiva recubierta adecuada para su uso en braquiterapia según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el recubrimiento comprende un compuesto biocompatible esencialmente no polimérico que forma un recubrimiento discontinuo, comprendiendo el procedimiento la provisión

## ES 2 284 481 T3

de una composición en forma pulverizada que comprende un compuesto biocompatible no polimérico, y la fusión de dicho compuesto para formar un recubrimiento sobre la fuente radiactiva.

5 14. El procedimiento de la reivindicación 13 en el que la etapa de fusión se lleva a cabo en presencia de un gas o un líquido biocompatible que se puede convertir en gas tras su calentamiento.

10 15. Un procedimiento de preparación de una fuente radiactiva recubierta adecuada para su uso en braquiterapia según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el recubrimiento comprende magnesio, que comprende la deposición en fase de vapor o el galvanizado de magnesio, o la inmersión de la fuente radiactiva en magnesio fundido.

16. Un procedimiento para mejorar la visibilidad por ultrasonidos *in vitro* de una fuente radioactiva adecuada para su uso en braquiterapia, que comprende la provisión de al menos parte de la superficie de dicha fuente con al menos uno de los recubrimientos de la reivindicación 1.

15 17. El procedimiento de la reivindicación 16 en el que la superficie es una superficie externa.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

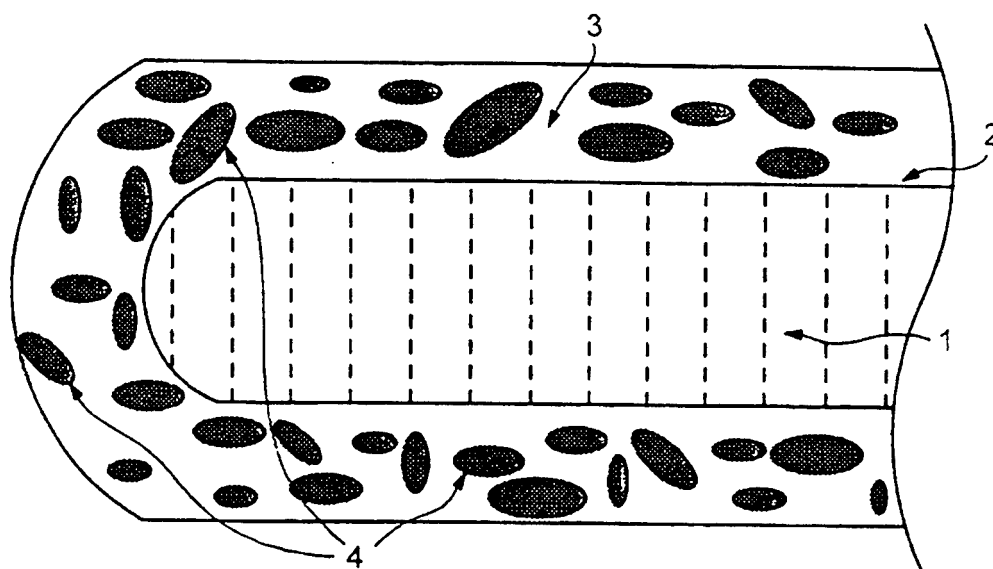


FIG. 1

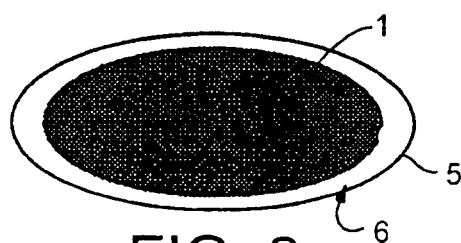


FIG. 2

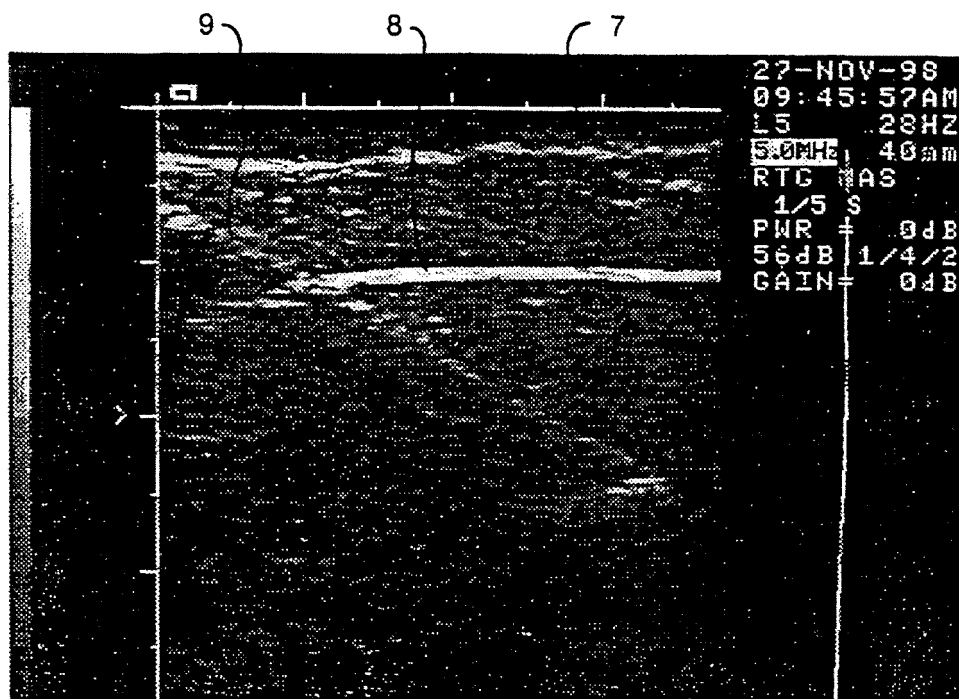


FIG. 3A

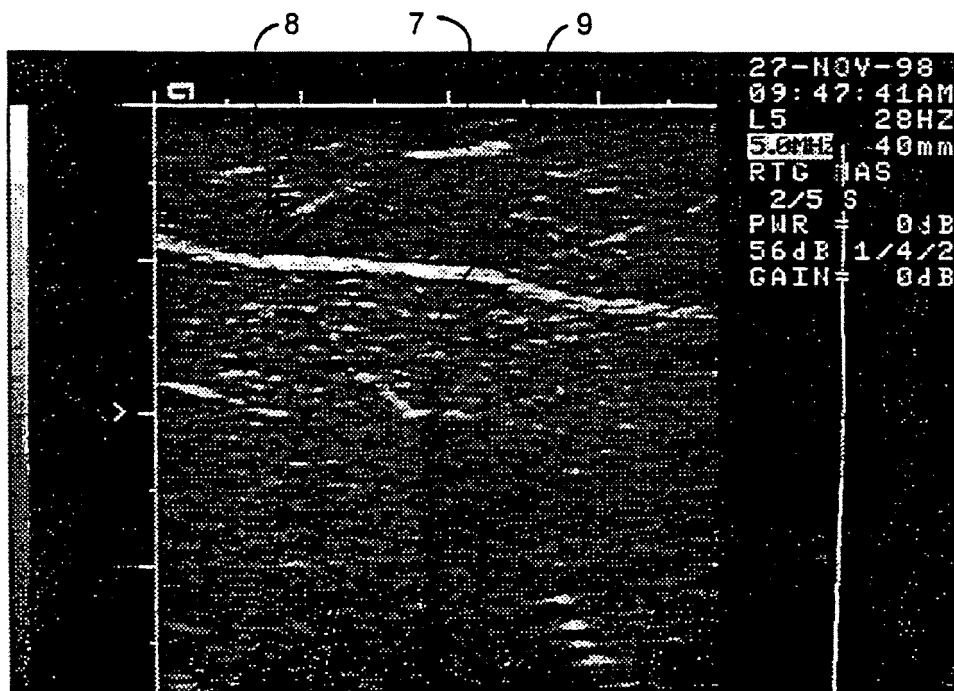


FIG. 3B

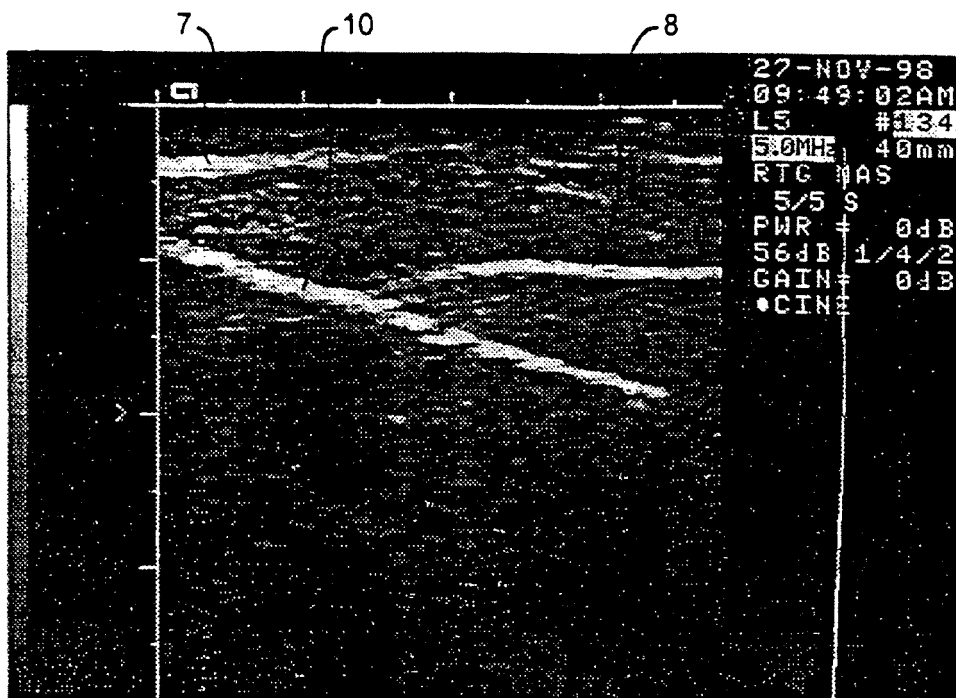


FIG. 3C

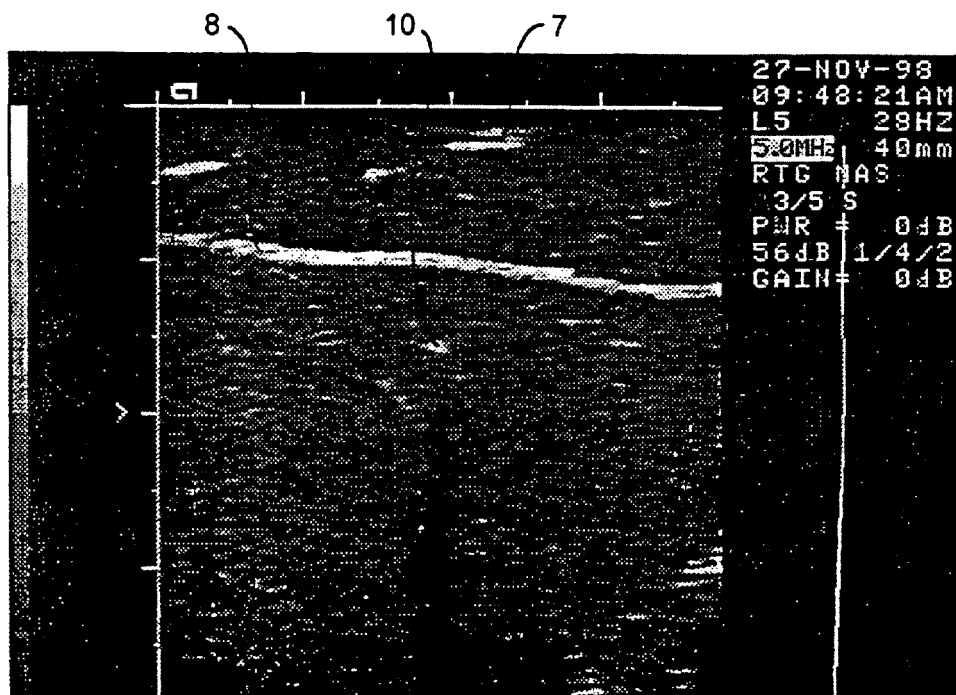


FIG. 3D

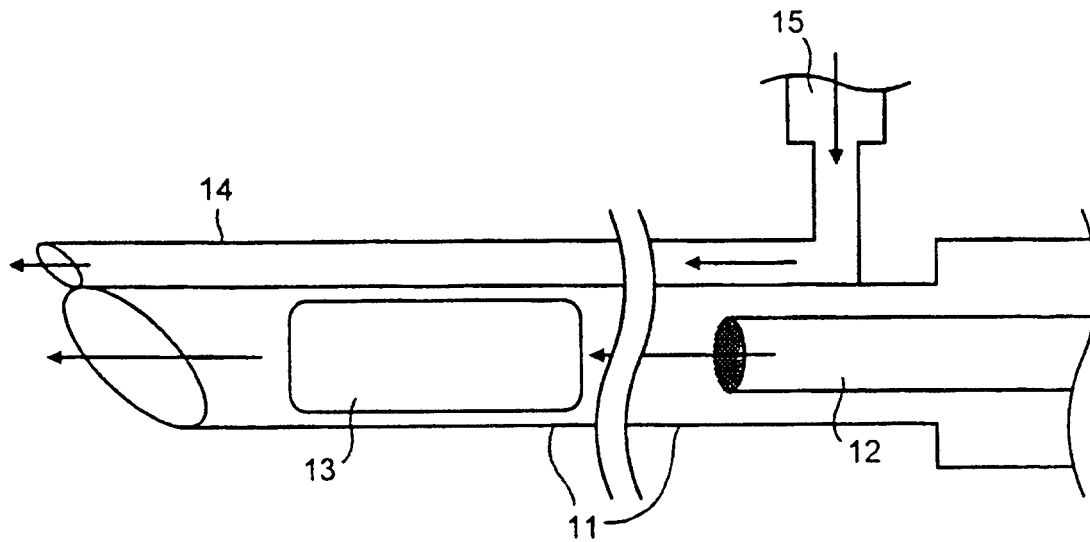


FIG. 4A

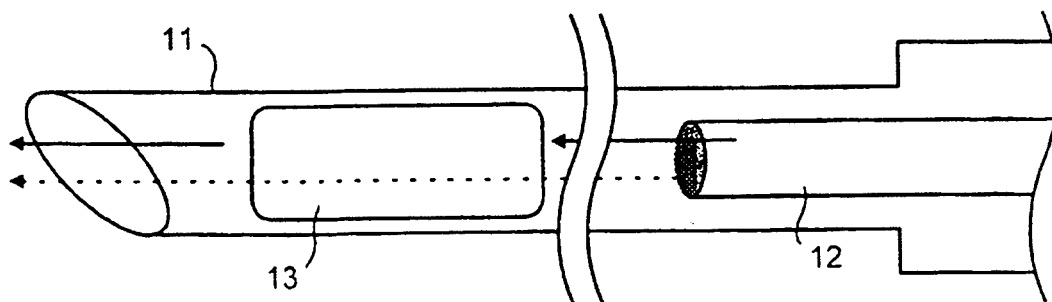


FIG. 4B