



(51) МПК  
**A61N 5/10** (2006.01)  
**A61M 36/00** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2003112010/14, 01.11.2001**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**01.11.2001**

(30) Конвенционный приоритет:  
**01.11.2000 US 60/245,046**

(43) Дата публикации заявки: **10.12.2004**

(45) Опубликовано: **20.06.2006 Бюл. № 17**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 4815449 A, 28.03.1989. US 5460592 A, 24.10.1995. WO 9719706 A1, 05.06.1997. RU 2089143 C1, 10.09.1997. SU 316452 A1, 31.08.1976.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **02.06.2003**

(86) Заявка РСТ:  
**US 01/49879 (01.11.2001)**

(87) Публикация РСТ:  
**WO 02/36199 (10.05.2002)**

Адрес для переписки:  
**191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",  
 пат.пов. А.В.Поликарпову**

(72) Автор(ы):  
**РЭЙПАЧ Майкл Э. (US),  
 ХЕЛЛ Кевин М. (US),  
 ШАНКС Чарлз И. (US),  
 РИД Джей К. (US)**

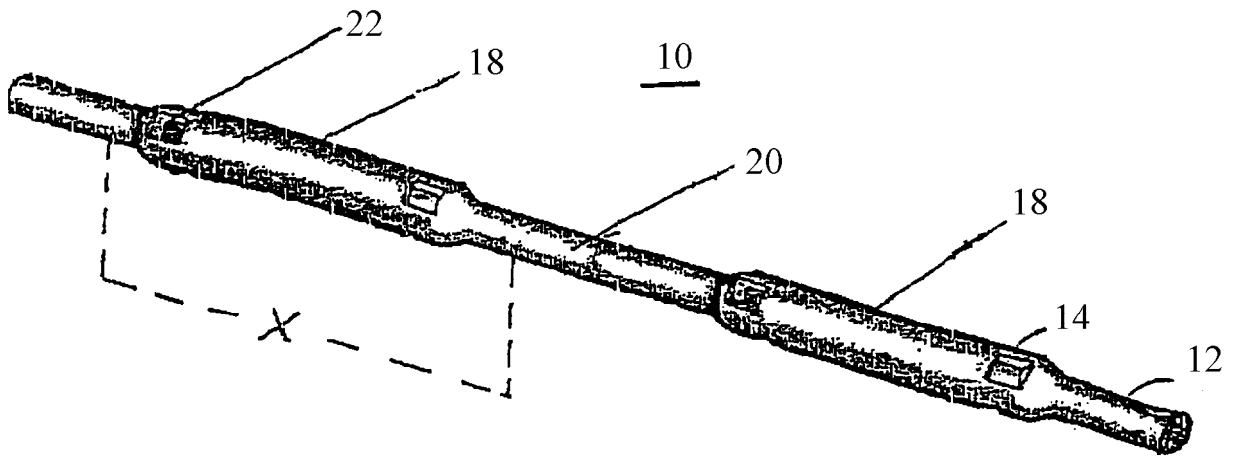
(73) Патентообладатель(и):  
**МЕДИ-ФИЗИКС, ИНК. (US)**

## (54) ЭЛЕМЕНТ С РАДИОАКТИВНЫМ ВЕЩЕСТВОМ И СПОСОБ ЕГО ПРОИЗВОДСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины. Элемент с радиоактивным веществом для использования в брахитерапии включает удлиненный биоабсорбирующий носитель с радиоактивными источниками, расположенными внутри и разделенными промежутками. Удлиненный биоабсорбирующий носитель представляет собой по существу сплошную композицию и отформован вокруг радиоактивных источников. При производстве элемента с радиоактивным веществом обеспечивают пресс-форму. Вводят множество радиоактивных зерен в

пресс-форму. Вводят жидкий материал биоабсорбирующего носителя в пресс-форму для его отвердевания. Извлекают отвердевшие продукт из пресс-формы. Для лечения состояния, обладающего реакцией на радиационную терапию, размещают элемент с радиоактивным веществом в непосредственной близости от участка, подвергаемого лечению, в теле пациента в течение времени, которое достаточно для обеспечения терапевтически эффективной дозы облучения. Изобретение позволяет создать элемент с жесткой оболочкой, стойкий при эксплуатации и легкий в использовании. 4 н. и 20 з.п. ф-лы, 5 ил.



Фиг. 1

RU 2 2 7 7 9 5 3 С 2

RU 2 2 7 7 9 5 3 С 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
**A61N 5/10** (2006.01)  
**A61M 36/00** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2003112010/14, 01.11.2001**  
 (24) Effective date for property rights: **01.11.2001**  
 (30) Priority:  
**01.11.2000 US 60/245,046**  
 (43) Application published: **10.12.2004**  
 (45) Date of publication: **20.06.2006 Bull. 17**  
 (85) Commencement of national phase: **02.06.2003**  
 (86) PCT application:  
**US 01/49879 (01.11.2001)**  
 (87) PCT publication:  
**WO 02/36199 (10.05.2002)**  
 Mail address:  
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24,**  
**"NEVINPAT", pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):  
**REhJPACH Majkl Eh. (US),**  
**KhELL Kevin M. (US),**  
**ShANKS Charlz I. (US),**  
**RID Dzhej K. (US)**  
 (73) Proprietor(s):  
**MEDI-FIZIKS, INK. (US)**

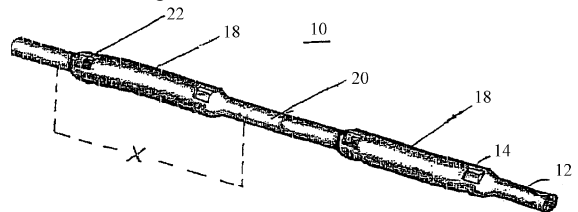
(54) **CELL CONTAINING RADIOACTIVE MATERIAL AND METHOD FOR PRODUCING THE CELL**

(57) Abstract:  
 FIELD: medical engineering.  
 SUBSTANCE: device has elongated bioabsorbing carrier containing radioactive sources inside. The sources are separated with spaces. The elongated bioabsorbing carrier is solid composition molded around radiation sources. Moulds are used when producing cells containing radioactive material. A set of radioactive grains is introduced into the mould. Liquid material is introduced into the mould for making it harden. Hardened product is removed from the mould. To treat patients for states manifested as response to radiation therapy, a cell containing radioactive material is arranged in immediate

proximity to the patient body zone under treatment for time period required for providing therapeutically effective radiation dose.

EFFECT: produced easy-to-use cell having rigid coating stable in operation.

24 cl, 5 dwg



Фиг. 1

RU 2 277 953 C2

RU 2 277 953 C2

## Область изобретения

Настоящее изобретение относится к радиотерапии. Конкретнее, изобретение относится к радиоактивным источникам для использования в брахитерапии и способам подготовки этих источников.

## 5 Предпосылки изобретения

Брахитерапия это общий термин, обозначающий медицинское лечение, которое включает размещение радиоактивного источника около пораженных тканей и может включать в себя временную или постоянную имплантацию или введение радиоактивного источника в тело пациента. Таким образом, радиоактивный источник находится вблизи участка тела, подвергаемого лечению. Достоинством последнего является то, что высокая доза радиации достигает участка лечения, а окружающие и здоровые ткани при этом получают сравнительно малые дозы радиации.

Брахитерапию предложено использовать для лечения различных состояний, включая артриты и рак, например рак груди, мозга, печени, яичников и в особенности рак простаты у мужчин (примеры приводятся в J.S. Blasko et al., The Urologicals Clinics of North America, 23, 633-650 (1996) и Ragde et al., Cancer, 80, 442-453 (1997)). Рак простаты является одной из самых распространенных форм злокачественных опухолей у мужчин в США, которая только в 1995 году явилась причиной 44000 смертей. Лечение может включать временную имплантацию радиоактивного источника на заранее рассчитанное время, после которого источник извлекается. Альтернативно, радиоактивный источник может быть имплантирован пациенту постоянно и оставаться до полного перехода в инертное состояние по истечению рассчитанного отрезка времени. Применение временной или постоянной имплантации зависит от выбранного изотопа, интенсивности и продолжительности требуемого лечения.

Постоянные импланты для лечения простаты включают радиоизотопы со сравнительно коротким периодом полураспада и более низкими уровнями энергий по сравнению с временными источниками. Примеры постоянных имплантируемых источников включают изотопы йода-125 или палладия-103. Обычно радиоизотоп герметизируется в оболочке, такой как титановая, образующей "зерно", которое затем имплантируют. Для временных имплантов, предназначенных для лечения рака простаты, в качестве изотопа может использоваться иридий-192.

Общепринятые радиоактивные источники для использования в брахитерапии содержат так называемые зерна, которые представляют собой запечатанные контейнеры, например, из титана, содержащие радиоизотоп внутри запечатанной полости и пропускающие радиацию сквозь стенки контейнера/полости (патент US 4323055 и патент US 3351049). Такие зерна подходят для использования только с радиоизотопами, которые испускают радиацию, способную проникать сквозь стенки контейнера/полости. Таким образом, такие зерна, в основном, используются с радиоизотопами, испускающими  $\gamma$ -излучение или рентгеновское излучение малой интенсивности, но не с радиоизотопами, испускающими  $\beta$ -излучение.

Для усовершенствования дозирования при работе с подобными источниками было предложено несколько систем. В патенте US 4815449 описывается по существу негибкий линейный удлиненный элемент для введения в опухоли, выполненный из биоабсорбируемого материала, в форме иглы или остроконечного конуса, содержащий внутри множество радиоактивных зерен, которые расположены в заранее определенном порядке.

В патенте US 5460592 описывается способ и аппарат для транспортировки радиоактивного устройства. Устройство включает гибкий удлиненный плетенный или с оплеткой материал-носитель из биоабсорбируемого материала, содержащий радиоактивные зерна, расположенные с промежутками. При нагревании материал-носитель с радиоактивными зернами становится полужестким. Участок полужесткого материала-носителя с находящимися там радиоактивными зернами может быть затем помещен в обычную полую металлическую дозирующую иглу или в инструмент для

введения в полость, который используется для введения радиоактивных зерен внутрь зоны лечения или в область, прилежащую опухоли.

Коммерческий продукт I-125 RAPID Strand™ поставляется на рынок компанией Medi-Physics Inc. и содержит зерна йода-125, расположенные с равными промежутками от 0.6 до 1.2 сантиметров между центрами, внутри заплетенного полужесткого биоабсорбируемого шовного материала. Этот продукт может быть использован для лечения рака головы и шеи, включая рак полости рта, губ, языка, опухолей мозга и легких, опухоли шейки матки, вагинальные опухоли и рак простаты.

Одним из преимуществ этого типа полужесткого носителя является то, что радиоактивные зерна имплантируются или вставляются в тело пациента на известные расстояния, которые зависят от промежутков между радиоактивными зернами в материале-носителе. Далее, биоабсорбируемый материал медленно рассасывается в теле пациента, оставляя разделенные промежутками зерна на соответствующем месте. Эти известные промежутки и полужесткость носителя помогает врачу точно вычислять общую дозу радиации и дозиметрический профиль, доставляемый радиоактивными зернами, находящимися в теле пациента и точнее разместить зерна. Поскольку за один раз имплантируется несколько зерен, то сокращается необходимое для имплантации время, требуемое для размещения отдельных зерен. Уменьшается также и риск миграции зерен из имплантируемого участка (Tarpn et al., Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., vol.42(5), pages 1063-1067, 1998).

В радиоактивных источниках согласно патентам US 4815449 и US 5460592 используется как можно меньше биоабсорбируемого материала, чтобы облегчить рассасывание, но использование такого тонкого или эластичного материала имеет ряд недостатков. Например, носитель должен выдерживать процедуру его введения в ткани пациента и для обеспечения достаточной жесткости материала-носителя, удерживающего радиоактивные зерна, ему придается жесткость путем нагревания во время производственного процесса. Однако избыточный нагрев может повредить материал-носитель и строгий контроль за процессом нагревания и охлаждения материала-носителя очень важен с тем, чтобы при изменении кристаллической структуры материал-носитель становился жестче, но не горел. Даже когда достигнута максимальная жесткость материала-носителя в соответствии с патентом US 5460592, то и этой жесткости недостаточно, чтобы полностью защитить материал-носитель от застревания в дозирующей игле или инструменте при клиническом использовании. Обычно застревание носителя в игле необратимо и игла должна быть выброшена, учитывая то, что она является радиоактивной из-за присутствия радиоактивных зерен.

Любое случайное попадание в иглу крови или других биологических жидкостей тела может вызвать разбухание биоабсорбируемого материала с отделением волокон, которые также могут застрять в дозирующей игле. (Butler et al., Radiation Oncology Investigations 4:48-49, 1996). Обычно на практике медики "блокируют" иглу с тем, чтобы предотвратить попадание биологических жидкостей внутрь иглы во время инъекции. Однако, если иглы хорошо не "заблокированы", то застревание может снова произойти. И наоборот, застревание может произойти из-за использования слишком большого количества блокирующего материала или блокировка будет настолько неэластичной, что ее будет трудно убрать с кончика иглы.

Процесс производства, раскрытый в патенте US 5460592, является очень трудоемким и плохо автоматизируется. В дополнение, каждый носитель должен быть визуально обследован после придания жесткости, чтобы удостовериться, что зерна надежно зафиксированы в заплетенном биоабсорбируемом материале.

Другие элементы с радиоактивным веществом включают полую трубку из материала-носителя (например, патент US 4815449 и EP 0466681). В таких элементах с радиоактивным веществом расположение радиоактивных источников внутри материала-носителя может поддерживаться за счет контакта с материалом-носителем и/или эластичности материала-носителя или путем размещения нерадиоактивных наполнителей

или "разделителей" в участках между радиоактивными источниками. Однако производство подобных элементов с радиоактивным веществом весьма сложно и требует применения трех различных материалов (материал-носитель, радиоактивные источники и нерадиоактивные разделители), которые должны тщательно собираться в определенной последовательности.

Таким образом, существует потребность в улучшенном элементе с радиоактивным веществом, который обладает одним или более преимуществами. Этот улучшенный элемент обеспечен более жесткой оболочкой, более стойкий при эксплуатации, легок в использовании и не имеет всех тех недостатков, которые описаны в известных источниках. Предпочтительно производить подобные улучшенные элементы с радиоактивными источниками на автоматизированном производстве.

Краткое описание изобретения

Таким образом, в первом аспекте данного изобретения представлен элемент с радиоактивным веществом для использования в брахитерапии, включающий удлиненный биоабсорбируемый носитель с расположенными внутри и разделенными равными промежутками радиоактивными источниками, отличающийся тем, что данный элемент с радиоактивным веществом образован формованием.

Во втором аспекте данного изобретения представлен элемент с радиоактивным веществом для использования в брахитерапии, включающий удлиненный биоабсорбируемый носитель с расположенными внутри и разделенными равными промежутками радиоактивными источниками, отличающийся тем, что данный удлиненный биоабсорбируемый носитель выполнен по существу сплошным.

В третьем аспекте этого изобретения представлен способ для изготовления элемента с радиоактивным веществом в соответствии с первым или вторым аспектами изобретения.

Этот способ включает следующие шаги:

- a) обеспечение пресс-формы;
- b) введение множества радиоактивных источников в пресс-форму;
- c) введение жидкого биоабсорбируемого материала-носителя в пресс-форму;
- d) отвердевание жидкого биоабсорбируемого материала-носителя;
- e) извлечение отвердевшего продукта из пресс-формы.

В еще одном варианте осуществления изобретения полимер может быть введен в пресс-форму первым и, далее, радиоактивные источники вводятся внутрь расплавленного полимера. Затем пресс-форма может быть открыта и отвердевший материал-носитель в форме жилы извлекается. В этом варианте осуществления изобретения шаги b) и c) в третьем аспекте изобретения могут быть выполнены в обратном порядке.

Соответственно приведенный способ включает следующие шаги:

- a) обеспечение пресс-формы;
- b) введение жидкого биоабсорбируемого материала-носителя в пресс-форму;
- c) введение множества радиоактивных источников в пресс-форму;
- d) отвердевание жидкого биоабсорбируемого материала-носителя;
- e) извлечение отвердевшего продукта из пресс-формы.

Далее, в данном изобретении предполагается вентилируемая пресс-форма, в которой воздух, содержащийся в полостях пресс-формы, вытесняется при введении материала-носителя.

Далее, в представленном изобретении предполагается использование вспенивающего или пенообразующего способа образования полимера, в котором пузырьки газа вводятся в полимер.

Краткое описание чертежей

На Фиг.1 показан элемент с радиоактивным веществом, представленный в данном изобретении.

На Фиг.2 показан увеличенный вид элемента с радиоактивным веществом (Фиг.2) около разреза X.

На Фиг.3 показана пресс-форма для производства элемента с радиоактивным

веществом в соответствии с представленным изобретением.

На Фиг.4 показана задняя плита пресс-формы, представленной в данном изобретении.

На Фиг.5 показана пресс-форма с тремя плитами, представленная в данном изобретении.

5 Детальное описание предпочтительных вариантов осуществления представленного изобретения.

Представленное изобретение, как показано на Фиг.1, является элементом 10 с радиоактивным веществом для использования в брахитерапии. Элемент 10 с радиоактивным веществом включает удлиненный биоабсорбируемый носитель 12 с  
10 размещенными в нем через промежутки радиоактивными источниками 14. В одном варианте осуществления представленного изобретения элемент 10 с радиоактивным веществом образуется формованием. Далее, в представленном изобретении рассматривается, что носитель 12 является, в основном, сплошным.

Как показано на Фиг.2, носитель 12 включает множество участков 18 размещения зерен  
15 и промежуточных участков 20. Носитель 12 может определять наличие одного или более отверстий 22, образованных в результате процесса формования в соответствии с представленным изобретением, в которых расположены маленькие стержни. Эти стержни находятся на любом из концов участков 18 размещения зерен, чтобы сохранять и регулировать положение радиоактивных источников 14 внутри носителя 12.

20 В одном способе представленного изобретения сконструирована вертикальная пресс-форма с двумя плитами для производства элемента 10 с радиоактивным веществом. На Фиг.3 показана пресс-форма 1 для производства элементов с радиоактивным веществом, представленных в этом изобретении. Пресс-форма 1 включает две совместно используемые плиты - первую 30 и вторую 32, и каждая из этих плит (30 и 32)  
25 определяет удлиненные полости 34 и 36 в пресс-форме для приема материала-носителя и множество радиоактивных источников 14. Плита 32 пресс-формы включает множество удерживающих зерна стержней 38, позиционирующих и удерживающих радиоактивные источники 14 в процессе формования. Удлиненные радиоактивные источники или зерна 14 укладываются в каждый участок 20 размещения зерен и удерживаются на месте стержнями  
30 38, которые расположены на конце каждого зерна. Положения стержней 38 также указываются оставшимися отверстиями 22, определенными сформованным носителем 12 на Фиг.1 и 2. Пресс-форма закрывается, и жидкий полимер нагнетается в каждый из инъекционных портов 24, определяемых на плите 32 пресс-формы из инъекционных контейнеров 26. Жидкий полимер отвердевает до открытия пресс-формы, и жила (то есть  
35 удлиненный биоабсорбируемый носитель) извлекается.

Соответственно в первом аспекте данного изобретения представлен элемент с радиоактивным веществом для использования в брахитерапии, включающий удлиненный биоабсорбируемый носитель с находящимися в нем радиоактивными источниками, разделенными промежутками, отличающийся тем, что элемент с радиоактивным  
40 веществом образован формованием.

Во втором аспекте этого изобретения представлен элемент с радиоактивным веществом для использования в брахитерапии, включающий удлиненный биоабсорбируемый носитель с находящимися в нем радиоактивными источниками, разделенными промежутками, отличающийся тем, что удлиненный биоабсорбируемый носитель является по существу  
45 сплошным.

Термин "по существу сплошной" означает, что биоабсорбируемый материал распределен, в основном, непрерывно в элементе с радиоактивным веществом. Таким образом, стенка элемента с радиоактивным веществом, участок, содержащий зерна, и промежутки между зернами представляют один непрерывно распределенный материал, то  
50 есть и трубка, и разделители, в основном, представляют одно целое с минимумом пустот и промежутков. Предпочтительно, чтобы радиоактивные источники были герметизированы биоабсорбируемым материалом-носителем. Выполнение элемента с радиоактивным веществом со сплошной структурой помогает поддерживать промежутки между

радиоактивными источниками в течение, по крайней мере, короткого периода времени после имплантации. Это помогает осуществлять правильную дозиметрию и минимизирует перемещение источника, выпадение или постимплантационную миграцию. По существу сплошной носитель будет иметь улучшенную жесткость по сравнению с полыми

5 носителями или с плетеными трубками обычных носителей.

Биоабсорбируемым материалом-носителем может быть любой нетоксичный, биологически совместимый биоабсорбируемый материал или смесь таких материалов. Как уже указано, биоабсорбируемым материалом является любой материал, существенная часть которого метаболизируется организмом пациента и, следовательно, удаляется из

10 тела. Предпочтительно, чтобы биоабсорбируемый материал сохранял целостность после имплантации на срок примерно от 1 до 14 дней. Предпочтительно, чтобы материал-носитель был бы полностью абсорбирован живыми тканями через примерно 70-120 дней.

Формование является способом, в котором по существу жидкий материал вводится внутрь пресс-формы. Когда материал отвердевает, то он принимает очертания пресс-

15 формы. В результате процесса формования материал принимает определенную форму и в сечении является сплошным, то есть материал равномерно распределен вдоль по поперечному сечению. Таким образом, для данного изобретения предпочтительными биоабсорбируемыми материалами-носителями, которые могут быть использованы в элементе с радиоактивным веществом для данного изобретения, являются материалы,

20 находящиеся, в основном, в жидкой форме, но которые могут отвердевать при охлаждении или образовывать по существу сплошной носитель. В другом случае предпочтительного осуществления изобретения биоабсорбируемый материал-носитель будет совершенно неэластичным или твердым после отвердевания.

В предпочтительном варианте осуществления как первого, так и второго аспектов носитель является совершенно твердым. Термин "совершенно твердый" означает, что материал-носитель должен обладать структурной целостностью и достаточной упругостью для предполагаемого использования. Материал-носитель должен быть, в основном, негибким или достаточно жестким для поддержания промежутков между радиоактивными источниками в течение имплантации элемента с радиоактивным веществом в тело

30 пациента. Формованный элемент с радиоактивным веществом в соответствии с представленным изобретением может быть жестче, чем элемент, выполненный из плетеного материала, такого как, например, в патенте US 5460592. Было установлено, что плетеный материал недостаточно жесток, чтобы предотвратить застревание в условиях применения этого материала врачами. Застревание может произойти, когда полый

35 материал-носитель, используемый в обычных носителях, разрушается, что может случиться, например, из-за слишком длинных осевых жил, которые не обеспечивают достаточной жесткости или из-за отсутствия достаточного количества материала. Более того, когда используются полые носители, то воздушные пузырьки, находящиеся между радиоактивными источниками, могут также приводить к разрушению носителя из-за

40 недостаточной механической прочности материала на сжатие. Сформованный материал-носитель, предложенный в настоящем изобретении, существенно улучшает качество конечного продукта в этом отношении.

Предпочтительно, чтобы биоабсорбируемый материал после придания ему удлиненной формы легко резался, например, скальпелем или чем-то подобным. Альтернативно или

45 дополнительно материал-носитель может содержать надрезы или намеченные точки для облегчения отделения или отрезания отдельных фрагментов от элемента с радиоактивным веществом квалифицированным специалистом.

Предпочтительно, чтобы биоабсорбируемый материал-носитель имел достаточный запас по сроку годности, причем без обеспечения специальных условий хранения или

50 обращения с ним. Материал-носитель должен также стерилизоваться любыми обычными методами, такими, например, как стерилизация паром, высокой температурой, этиленоксидом (EtO газ), электронно-лучевым способом или гамма-радиацией. Способ стерилизации при помощи этиленоксида является предпочтительным.



Предпочтительно, чтобы биоабсорбируемый материал-носитель включал материалы, которые могут быть сформованы, например, поли(гликолиевая кислота) (PGA) и поли(-L-молочная кислота) (PLLA), полиэфирные амиды гликолиевой или молочной кислот, такие как полимеры и сополимеры гликоля и лактата, полидиоксанон и подобные, или комбинации вышеперечисленных элементов. Более подробно эти материалы описываются в патенте US 5460592, который приводится здесь в качестве ссылки. Эти полимеры выпускаются компанией Ethicon Inc в Нью-Джерси США, являются коммерчески доступными и включают полигликапрон 25 (MONCRYL™), полиглактин 910 (VICRYL™) и полидиоксанон (PDSII).

В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения материал-носитель включает комбинацию PLLA (поли(L-лактида)) и PGA (поли(гликолида)). Предпочтительно PLLA и PGA смешиваются в пропорции 10/90 мас./мас. (10 частей PLLA, 90 частей PGA). В другом варианте осуществления изобретения может быть использован полимер  $\epsilon$ -капролактан. Специалисты в данной области знают, что существуют и другие подходящие сочетания.

Другие подходящие биоабсорбируемые полимеры и полимерные соединения, которые могут использоваться в этом изобретении, описаны в следующих патентах, ссылки на которые приводятся: патент US 4052988, в котором описаны соединения, включающие вытянутые и ориентированные нити полимеров п-диоксанона и 1,4-диоксипан-2-один; патент US 3839297, в котором описаны соединения, включающие поли[L(-)лактид-согликолид], подходящий для использования в качестве абсорбируемых шовных нитей; патент US 2668162, в котором описаны соединения, состоящие из полимеров гликолида с лактидом, с большим молекулярным весом; патент US 2703316, в котором описаны соединения, состоящие из полимеров лактида и сополимеров лактида с гликолидом; патент US 2758987, в котором описаны соединения, состоящие из оптически активных гомополимеров L(-) лактида, то есть поли-L-лактида; патент US 3636956, в котором описаны соединения сополимеров L(-) лактида и гликолида, имеющих функции абсорбируемых шовных нитей; патент US 4141087 в котором описаны синтетические абсорбируемые кристаллические полимеры изоморфного сополиоксилата, полученные из смесей циклических и линейных диолов; патент US 4441496, в котором описаны сополимеры п-диоксанона и 2,5-морфолиндионов; патент US 4452973, в котором описаны поли(гликолиевая кислота)/поли(оксиалкилен) АВА триблок сополимеры; патент US 4510295, в котором описаны полиэфиры замененной бензойной кислоты, дегидрированных спиртов и гликоль и/или лактид; патент US 4612923, в котором описаны хирургические устройства, изготовленные из синтетического абсорбирующего полимера, содержащего абсорбирующий стеклянный наполнитель; патент US 4646741, в котором описан хирургический соединитель, включающий смесь сополимеров лактида, гликолида и поли(п-диксанона); патент US 4741337, в котором описан хирургический соединитель, выполненный из полимерных смесей и насыщенных гликолидами; патент US 4916209, в котором описаны биоабсорбируемые полукристаллические полимеры диспептида; патент US 5264540, в котором описаны биоабсорбируемые полимеры полиангидрида; патент US 4689424, в котором описаны стерилизованные радиацией абсорбирующие полимеры дегидрированного спирта.

Биоабсорбируемые полимеры и полимерные соединения особенно полезны, когда они включают биоабсорбируемые наполнители, такие как описанные в патенте US 4473670 (который приводится в качестве ссылки), в котором описывается соединение биоабсорбируемого полимера и наполнителя, включающего поли(сукцинимид); и в патенте US 5521280 (который приводится в качестве ссылки), в котором описываются биоабсорбируемые полимеры и наполнитель из тонко размельченного хлорида натрия или хлорида калия. Подобные наполнители могут повысить механическую жесткость биоабсорбируемых полимеров или полимерных соединений.

Элемент с радиоактивным веществом может иметь любую форму поперечного сечения, например круглую, круглую с одной уплощенной гранью или многоугольную, например

квадратную или треугольную.

Так как используемый в элементе с радиоактивным веществом биоабсорбируемый материал-носитель в соответствии с настоящим изобретением совершенно сплошной, то он имеет меньшую поверхностную площадь, чем у описанных выше скрученных или  
5 заплетенных материалов. Таким образом, этот материал-носитель меньше застревает и разбухает в инъекционной игле.

Предпочтительно, чтобы носитель в соответствии с представленным изобретением имел гладкую наружную поверхность, таким образом, уменьшая трение внутри  
10 инъекционной иглы, а значит и уменьшая вероятность застревания носителя внутри иглы из-за трения иглы с поверхностью носителя.

Уменьшение трения может быть также достигнуто путем выполнения плоской одной из граней сечения элемента, например в основном круглое сечение уплощается на каком-либо участке с тем, чтобы одна из граней стала плоской. Подходящие носители могут  
15 быть треугольной или многоугольной формы, например шестиугольными, восьмиугольными, двенадцатиугольными или шестнадцатиугольными и так далее.

Поверхностный контакт между носителем, имеющим сечение любой формы, и внутренней поверхностью иглы или дозирующим устройством может быть уменьшен путем придания соответствующей структурной поверхности носителю, контактирующему с  
20 дозирующим устройством. Например, если поверхность носителя изогнута, то поверхностный контакт может быть уменьшен путем выполнения на поверхности носителя выпуклостей, сфер или других выступов на той части поверхности, которая вступает в контакт с иглой или другим дозирующим устройством. Предпочтительно, чтобы эти  
поверхностные структуры включали биологически совместимый или рассасывающийся материал-носитель.

Биоабсорбируемый носитель может распределяться однородно или неоднородно по сечению вокруг радиоактивных источников. Например, там, где источники представляют собой, в основном, цилиндрические радиоактивные зерна, форма сечения внутренней  
25 поверхности носителя является предпочтительно существенно круглой. В альтернативном варианте осуществления изобретения поверхность является, в основном, квадратной.

В одном варианте осуществления изобретения носитель элемента с радиоактивным источником в соответствии с первым или вторым аспектами образует участки, содержащие радиоактивные источники, и участки, не содержащие радиоактивные источники. В  
30 предпочтительном варианте осуществления изобретения участки, не содержащие радиоактивные источники, будут отличаться от участков, содержащих радиоактивные источники, таким образом давая врачу возможность различать эти два участка носителя. Это дает возможность врачу разрезать удлиненный биоабсорбируемый носитель только  
35 между радиоактивными источниками. Предпочтительно, чтобы участки носителя, содержащие радиоактивные источники были шире участков, не содержащих радиоактивные источники.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения элемент с радиоактивным веществом в соответствии с первым или вторым аспектами изобретения образуются литьевым формованием.

Предпочтительно, чтобы материал-носитель был бы виден при ультразвуковом сканировании, то есть был экзогенным. Например, материал-носитель может включать  
45 частицы, отражающие звук, или пузырьки газа, улучшающие ультразвуковое изображение. Подходящие для этой цели газы включают воздух, азот и углекислый газ. Предпочтительно, чтобы пузырьки располагались вблизи или на поверхности носителя.

Материал-носитель может быть видим для ультразвука равномерно или неравномерно. Например, некоторые участки носителя могут быть видны при ультразвуковом сканировании  
50 лучше чем другие участки. Это обусловлено тем, что некоторые участки носителя содержат кластеры отражающих звук газовых пузырьков или частиц.

Носитель может дополнительно или альтернативно включать частицы, которые служат для улучшения ультразвукового изображения. Частицы, подходящие для этой цели,

включают: частицы металла (например, титана или алюминия), стекла, кварца, песка, глины, пластика, такого как TEFLON™, неагрегированные пористые частицы, имеющие одинаковый размер, как описано в патентах US 5741522 и US 5776496, которые приводятся в качестве ссылки, полые микрокапсулы или твердые микросферы, подобные тем, что описаны в патенте US 5648095, который приводится здесь в качестве ссылки и микросферы расплавленного сахара, расплавленная аминокислота или PEG (полиэтилен гликоль).

В альтернативном варианте осуществления изобретения радиоактивные источники могут быть выполнены видимыми для ультразвука сами по себе (то есть экзогенными), путем соответствующей обработки и выполнения на внешней поверхности запечатанного радиоактивного источника, такого как зерно, выпуклостей и других выступов, как, например, в международных заявках WO 00/28554 и WO 00/51136.

Одним из преимуществ использования видимых, например видимых ультразвуком, элементов с радиоактивным веществом, представленных в настоящем изобретении для брахитерапии, является то, что и образ, и сигнал могут быть считаны, измерены и проанализированы очень быстро при помощи соответствующего программного обеспечения, тем самым позволяя врачу выполнять планирование дозиметрии в реальном масштабе времени. Это является преимуществом в клинических условиях и с точки зрения пациента, и с точки зрения врача. Однако элементы, представленные в настоящем изобретении, могут использоваться в процессах, включающих любой тип дозиметрического картографирования, использующего информацию, получаемую от источников, и используя их свойства быть видимыми.

Дополнительно врач может использовать ту же технологию работы с изображениями, например ультразвуковыми, в операционной по ходу операции для уточнения положения и размеров органа (например, простаты) и расположения элемента. Это могло бы помочь врачу в том случае, если понадобится рассчитать вводить или нет дополнительный источник, например в тех случаях, когда паттерн дозы нужно пересчитывать, исходя из действительного расположения источников.

В целом, носитель должен иметь такие размеры, чтобы поместиться в инъекционной игле или в устройстве для внутрисполостного введения. Например, если внутренний диаметр тонкостенной стандартной иглы 18 равен 0.102 см (0.040 дюйма), то максимальный эффективный диаметр носителя будет предпочтительно меньше чем 0.102 см (0.040 дюйма) с тем, чтобы его можно было вводить при помощи этих игл.

Обычно любое радиоактивное зерно может быть использовано как радиоактивный источник, например описанные радиоактивные зерна в патентах US 5404309, US 4784116, US 4702228, US 4323055 и US 3351049, которые приводятся здесь в качестве ссылки. Под зерном понимается любой запечатанный контейнер, например металлический контейнер, содержащий радиоизотоп или герметизирующий этот радиоизотоп. Подходящий биологически совместимый контейнер выполняется из материалов, включая металлы или металлические сплавы, такие как титан, золото, платина и нержавеющая сталь; пластики, такие как полиэфиры и полимеры винила, полимеры полиуретана, полиэтилен, поли(ацетат винила); композиты, такие как композиты графита; стекло, такое как матричный композит диоксида кремния и любой другой биологически совместимый материал. Нержавеющая сталь и титан являются предпочтительными материалами, из которых изготавливаются контейнеры.

Радиоактивный источник может также включать подходящий радиоизотоп, герметизированный в полимере или керамической матрице. Типичные источники, в основном, имеют цилиндрическую форму и имеют длину приблизительно 4.5 мм с диаметром приблизительно 0.8 мм.

Соответственно в предпочтительном варианте осуществления первого или второго аспекта изобретения радиоактивные источники, находящиеся в элементах с радиоактивным веществом, являются источниками, предназначенными для брахитерапии. Обычно радиоактивными источниками являются радиоактивные зерна, например, такие как

зерна 6711, производимые в компании Medi-Physics Inc. в Арлингтон Хейтс, шт.Иллинойс, США.

5 В качестве источника для брахитерапии может использоваться любой подходящий радиоизотоп. Примеры, не являющиеся ограничивающими, включают элементы: палладий-103, йод-125, стронций-89, сера-35, цезий-131, золото-198, тулий-170, хром-56, мышьяк-73, иттрий-90, фосфор-32 и их смеси. Особенно предпочтительно использование палладия-103 и йода-125. Согласно изобретению в источниках может присутствовать более одного типа радиоизотопов.

10 Предпочтительно, чтобы источники располагались вдоль самой длинной оси удлинённого материала-носителя. Ориентация источников относительно носителя, в целом, будет зависеть от размеров и формы носителя и источников. Если источники, в основном, цилиндрической формы, например, это обычные радиоактивные зерна, то они будут предпочтительно ориентированы так, что их продольные оси будут параллельны продольным осям удлинённого носителя. Предпочтительно, чтобы источники были  
15 разделены равными промежутками, например, от 0.6 см до 1.2 см, предпочтительно через интервалы в 1 см. Общеизвестный промежуток в 1 см является предпочтительным, если источники имплантируются для лечения рака простаты. Количество использованных источников для любой конкретной ситуации будет зависеть от длины используемого материала-носителя. Предпочтительно, чтобы элемент с радиоактивным веществом был  
20 выполнен в форме длинной полосы, которую медицинский персонал может резать или отламывать на фрагменты нужной длины для конкретного применения.

Предпочтительно, чтобы все источники в одном носителе содержали один и тот же радиоизотоп и/или имели одинаковую интенсивность излучения, если источники, имеющие различную интенсивность излучения, содержатся в одном контейнере, то эти источники  
25 должны быть размещены в определенной последовательности, чтобы можно было осуществлять расчет требуемой дозы.

В третьем аспекте этого изобретения представлен способ изготовления элемента с радиоактивным веществом в соответствии с первым или вторым аспектами изобретения. Этот способ включает следующие шаги:

- 30 а) обеспечение пресс-формы;  
б) введение множества радиоактивных источников в пресс-форму;  
в) введение жидкого биоабсорбируемого материала-носителя в пресс-форму;  
г) отвердевание жидкого биоабсорбируемого материала-носителя;  
35 е) извлечение отвердевшего продукта из пресс-формы.

Желательно, чтобы пресс-форма имела удлинённую форму, то есть ее длина была бы существенно больше ширины.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения способ по третьему аспекту включает литьевое формование. Литьевое формование является общеизвестной технологией, используемой для производства всевозможных типов деталей из пластика.  
40 Эта технология состоит из изготовления металлической пресс-формы, в которой все размеры и формы конечного продукта вырезаны внутри пресс-формы.

Для одного способа производства элемента согласно представленному изобретению пресс-форма состоит из двух половинок, причем нижняя часть пресс-формы имеет очертания нижней части конечного сформованного продукта, а верхняя часть пресс-формы  
45 имеет характеристики верхней части. Пресс-форма также имеет отверстия, чтобы жидкий пластик мог попадать внутрь пресс-формы. Части пресс-формы складываются вместе таким образом, чтобы правильно совместились верхняя и нижняя половинки пресс-формы и затем жидкий пластик вводится внутрь. Далее, пластик застывает (например, при охлаждении), и после этого части пресс-формы разъединяются, а отвердевшая  
50 пластиковая деталь извлекается из пресс-формы.

Желательно, чтобы конструкция пресс-формы для производства элемента с радиоактивным веществом в соответствии с третьим аспектом изобретения представляла бы собой вертикальную пресс-форму с тремя плитами, где жидкий материал-носитель

вводится внутрь пресс-формы через многочисленные инжекционные каналы.

Предпочтительно пресс-форма с тремя плитами включает вертикальный пресс. Возможна альтернативная конструкция пресс-формы для достижения желаемого результата, что является очевидным для специалистов в этой области.

5 Желательно, чтобы материал-носитель вводился в расплавленном состоянии. Обычно материал-носитель нагревается до точки плавления, перед тем как ввести его в пресс-форму. Например, у поли(гликолевой кислоты) точка плавления соответствует 223°C или 233°C (Polymer Handbook, J. Brandrup and E.H. Immergut, 3<sup>rd</sup> Edition, page VI-61).

10 Для того, чтобы произвести элемент с радиоактивным веществом в соответствии с изобретением, пресс-форма должна предпочтительно позволять устанавливать и контролировать положение радиоактивных источников в конечном продукте. Соответственно в одном варианте осуществления третьего аспекта пресс-форма может иметь несколько маленьких стержней, выдающихся изнутри по направлению к центру, для удержания радиоактивных источников в predetermined положении в пресс-форме до введения материала-носителя. Предпочтительно, чтобы маленькие стержни устанавливались на расстояниях, соответствующих концам каждого из радиоактивных источников. Пресс-форма закрывается с находящимися на своих местах радиоактивными источниками, и материал-носитель накачивается или вводится в каждый из инжекционных каналов. Предпочтительно, чтобы инжекционные каналы были бы установлены между 15 всеми радиоактивными источниками или через один для того, чтобы гарантировать покрытие полимером каждого из зерен.

В другом варианте осуществления третьего аспекта используется пресс-форма без стержней. Радиоактивные источники могут быть размещены в пресс-форме через 25 определенные промежутки до введения жидкого материала-носителя, а жидкий материал-носитель вводится в пресс-форму таким образом, что радиоактивные источники (например, зерна) вращаются под его воздействием и полностью погружаются в материал-носитель.

В еще одном варианте осуществления изобретения полимер может быть введен в пресс-форму первым, а затем радиоактивные источники вводятся в расплавленный полимер. Затем пресс-форма может быть открыта и отвердевший материал, 30 сформировавший жилу, извлекается. В этом варианте осуществления третьего аспекта изобретения шаги b) и c) могут быть выполнены в обратной последовательности.

Соответственно данный способ включает следующие шаги:

- a) обеспечение пресс-формы;
- b) введение жидкого биоабсорбируемого материала-носителя в пресс-форму;
- 35 c) введение множества радиоактивных источников в пресс-форму;
- d) отвердевание жидкого биоабсорбируемого материала-носителя;
- e) извлечение отвердевшего продукта из пресс-формы.

40 Тестирующее устройство для 1<sup>1/2</sup> зерна было изготовлено для подтверждения теоретической последовательности заполнения и формования, имея полую область для размещения зерен с последующим формованием до полной герметизации зерен в жиле. Несущим материалом был выбран лактид/гликолид сополимер (полилактин 910).

45 Была подготовлена и загружена вручную вторая пресс-форма 40 большего размера, вмещающая 10 зерен и снабженная инжекционными каналами для введения полимера, расположенными перед каждым из зерен. Со ссылкой на Фиг.4 и Фиг.5 пресс-форма 40 выполнена с тремя плитами и имеет: удлиненное основание или заднюю пресс-форму 42, пресс-форму 44 с выемкой для зерен и герметизирующую пресс-форму 46. Задняя пресс-форма 42 определяет форму удлиненной выемки 48 для получения материала-носителя и формирования нижней половины удлиненной жилы элемента с радиоактивным веществом. Выемка 48 выполнена таким образом, чтобы формировать промежуточные участки 18 и 50 участки 20, предназначенные для радиоактивных зерен в элементе 10. Пресс-форма 44 с выемками для зерен и герметизирующая пресс-форма 46 попеременно используются для полной формовки элемента с радиоактивным веществом в соответствии с представленным изобретением.

Пресс-форма 44 с выемкой для зерен помещается поверх на заднюю пресс-форму 42 для полного закрытия выемки 48 и формовки половины нижней части жилы. Пресс-форма 44 с выемкой для зерен включает множество рельефных выступов 50, один на каждое зерно 14 для их герметизации, эти выступы входят внутрь выемки 48 для формирования множества выемок 52 для зерен, не показано, в половине нижней части удлиненной жилы элемента с радиоактивным веществом. Как только образована половина нижней части материала-носителя, пресс-форма 44 с выемкой для зерен извлекается и радиоактивные источники 14 помещаются в выемки 52 для зерен в половине нижней части. Затем герметизирующая пресс-форма 46 помещается поверх половины нижней части материала-носителя в основную пресс-форму 42. Герметизирующая пресс-форма определяет выемку 54, зеркально отображая выемку 48 для размещения материала-носителя и, таким образом, полностью герметизируя радиоактивные источники.

Желательно, чтобы плиты пресс-формы определяли число инъекционных каналов 58, показанных невидимыми линиями на Фиг.5 для зерен около промежуточных участков 20 сформированного элемента 10 с радиоактивным веществом. Желательно также, чтобы плиты пресс-формы обеспечивали вентиляционные отверстия 60 около участков 18 размещения зерен и промежуточных участков 20 сформированного элемента 10 с радиоактивным веществом. Вентиляция пресс-формы является общеизвестной технологией в литье, позволяющей удалять воздух, остающийся в выемках пресс-формы, обеспечивая тем самым лучшее распределение материала-носителя по всем выемкам пресс-формы.

Далее, в представленном изобретении рассматривается использование вспенивающего или пенообразующего способа при формовании полимера. Вспенивание сопровождается внедрением в полимер пузырьков газа. На практике для этого применяются три способа, где в первом способе горячий полимер взбивается механически, второй способ включает внедрение пузырьков в полимер струей сжатого газа и при третьем способе используется вспенивающая добавка. Вспенивающая добавка это химическая добавка, внесенная в полимер, для образования газовых пузырьков, пока носитель нагрет, с тем, чтобы при остывании эти пузырьки образовали необходимую пористую структуру в материале-носителе. Например, бикарбонат натрия выделяет пузырьки газа  $\text{CO}_2$  при нагревании в пресс-форме. Ячеистая структура материала-носителя может контролироваться количеством добавляемого бикарбоната натрия или размером и структурой кристаллов бикарбоната.

Вспенивающая добавка будет образовывать пористую структуру, очень похожую на пенопласт и, таким образом, гарантировать лучшее заполнение пресс-формы, так как вязкость при этом уменьшается. Бикарбонат натрия был использован в качестве вспенивающей добавки для полимера полилактин 910 для производства формованного элемента 10 с радиоактивным веществом в соответствии с представленным изобретением. Было установлено, что бикарбонат натрия или так называемая пищевая сода не оставляет, за исключением  $\text{CO}_2$ , никаких вредных осадков органического характера в полимере.

По ряду причин желательно добавить вспенивающую добавку в полимер в соответствии с представленным изобретением. Вспенивающая добавка понижает и температуру плавления, и вязкость полимера. Вспенивающая добавка придает полимеру жесткость и уменьшает площадь контакта полимера с пресс-формой, таким образом облегчая извлечение продукта из пресс-формы. Полученная структура является более пористой, и полимер лучше растягивается, что дает в результате меньший расход полимера на герметизацию радиоактивных источников. Также пористая структура материала-носителя быстрее остывает после заполнения, что снижает время производственного цикла и позволяет производить больше продукта в единицу времени. Далее, использование меньшего количества полимера в материале-носителе обеспечивает более высокую скорость рассасывания материала-носителя в теле.

Дальнейшие конструктивные возможности пресс-формы и процесса формования легко поймут специалисты в этой области. Например, скорость вводимого потока управляется

таким образом, чтобы получить сбалансированный поток, который бы заполнил все выемки приблизительно в одно и тоже время. Расположение инъекционных каналов и скорость заполнения может быть отрегулирована таким образом, чтобы достичь однородного сбалансированного потока и при этом "линии сплавления" (т.е. участки, где соседние потоки расплавленного материала, растекающиеся в противоположных направлениях, соединяются) и "линии плавления" (где два потока расплавленного материала текут параллельно относительно друг друга и создают связь между собой) были бы минимизированы с тем, чтобы избежать появления слабых участков.

Давление при введении управляется для того, чтобы достичь заполнения при существенно равномерном градиенте давления. Большинство процессов формования происходит при давлении в 100-150 МПа или меньшем.

Другие возможности, имеющие отношение к формовочному процессу, включают температурное распределение, напряжение при сдвиге на стенках, скорость сдвига, процентную долю, приходящуюся на охлажденный слой, диаграмму скоростей поршня и так далее. Минимизация количества воздуха в полостях, уменьшение вариаций объемного сжатия и уменьшение коэффициента утечки являются также желательными.

В случае, когда используется разогретый жидкий биоабсорбируемый материал-носитель, то он отвердевает, когда материалу позволяют просто остыть. Альтернативно отверждение может быть ускорено путем применения охладителя, обтекающего пресс-форму снаружи или проходящего сквозь пресс-формы по маленьким трубкам. Сбалансированное охлаждение предпочтительно для минимизации усадки и деформации.

Радиоактивные источники могут быть расположены в пресс-форме вручную или при помощи автоматизированного процесса.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения удлиненный биоабсорбируемый носитель (или жила) после формирования может быть пропущен через разогретое обрабатывающее приспособление для того, чтобы удалить швы от пресс-формы и установить окончательный диаметр изделия. Швы от пресс-формы или капельки материала это маленькие кусочки пластикового материала-носителя, которые образуются между двумя металлическими плитами пресс-формы и выходят за ее границы. Иногда швы от пресс-формы остаются от канала, в который вводится пластик.

В другом варианте осуществления изобретения выполняется второй технологический процесс нагревания материала-носителя до температуры стеклования для увеличения жесткости жилы. Обычно температура стеклования намного ниже температуры плавления материала-носителя.

На поверхности элемента с радиоактивным веществом могут быть образованы соответствующие структуры в соответствии со способом по третьему аспекту представленного изобретения. Нагретая пресс-форма или пресс-плита с поверхностью, изготовленной в виде "негатива" данной структуры, может быть использована для изготовления носителя. Таким образом, поверхность носителя примет позитивное изображение, являющееся обратным, по отношению к "негативному" изображению на пресс-форме. Кромки или выпуклости, возникшие на поверхности носителя, могут уменьшать площадь поверхностного контакта и трение между носителем и иглой, используемой в качестве устройства для введения.

Предпочтительно способ включает нанесение материала-носителя, видимого для ультразвуковых технологий. Если материал-носитель является полимером, то пузырьки газа могут вводиться в полимер, например, при помощи вдувания пузырьков в полимер до его введения. Альтернативно полимер может быть перемешан (например, при помощи ультразвука) до его введения в подходящем по составу газе таким образом, чтобы в полимер проникли пузырьки газа. Подходящие газы включают воздух, азот и углекислый газ.

Альтернативно, материал-носитель может быть подвергнут обработке газом под давлением, например, превышающим атмосферное давление, непосредственно перед введением с тем, чтобы газ растворился в материале. При введении, сопровождающемся

понижением давления газа из-за разогрева (такого, как введение при давлении и температуре окружающей среды), газ будет расширяться, образуя пузырьки в материале-носителе.

По окончанию процесса производства элемент с радиоактивным веществом может быть нарезан на сегменты соответствующей длины и, далее, каждый сегмент отдельно подается в обрабатывающее приспособление, описанное в патенте US 5460592. Альтернативно элемент может быть накручен на подходящую катушку. Затем обрабатывающее приспособление или катушка могут быть экранированы и упакованы, т.е. готовы к транспортировке.

Дополнительно элемент с радиоактивным веществом может быть экранирован для его транспортировки к месту использования. Предпочтительно, чтобы после упаковки продукт был простерилизован, например, с применением обычных стерилизующих процедур, таких как стерилизация гамма-излучением или этиленоксидом. Затем продукт может быть доставлен от производителя к месту использования, как стерильный комплект, готовый к применению после удаления экрана и упаковки.

Элемент с радиоактивным веществом может быть упакован в любой материал, подходящий для транспортировки. Предпочтительным материалом для упаковки является газопроницаемая пластиковая пленка, такая как пластиковый пакет, состоящий из двух частей - герметичной и газопроницаемой, который разрывается пополам. Подходящая упаковка включает упаковку марки Tyvek™ (DuPont). Такая газопроницаемая упаковка позволяет стерилизовать элемент с радиоактивным веществом внутри упаковки при помощи газа этиленоксид (EtO) или автоклавированием. В предпочтительном варианте осуществления представленного изобретения элемент с радиоактивным веществом поставляется стерильным в целой стерильной упаковке.

Элементы с радиоактивным веществом в соответствии с данным изобретением могут быть использованы для лечения различных заболеваний, включая рак головы и шеи (включая рак полости рта, губ и языка), опухоли мозга, опухоли легких, опухоли шейки матки, вагинальные опухоли и рак простаты. Они могут использоваться как первичное лечение (например, при лечении рака простаты или неоперабельных опухолей) или для лечения остаточных явлений после удаления первичной опухоли. Они могут быть использованы совместно с другими методами лечения или при завершении других курсов лечения, например лучевой терапии, химиотерапии или гормонотерапии.

Элементы с радиоактивным веществом в соответствии с данным изобретением могут быть использованы самостоятельно или в комбинации с радиоактивными источниками, например зернами.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта изобретения представлен способ лечения заболевания, реагирующего на радиационную терапию, например рак или артрит, в особенности рак простаты, и в этом случае метод включает размещение элемента с радиоактивным веществом в соответствии с первым или вторым аспектом изобретения непосредственно в области, подвергаемой воздействию, или вблизи от этой области в теле пациента на время, достаточное для получения пациентом эффективной терапевтической дозы.

Изотоп иттрия-90 может быть использован при обезболивающей терапии так, как действие этого изотопа разрушает нервные окончания. Соответственно, если радиоактивные источники содержат иттрий-90, то обеспечивается способ обезболивающей терапии.

В другом варианте осуществления представленного изобретения рассматривается элемент с радиоактивным веществом в соответствии с первым или вторым аспектами изобретения для использования при лечении рака или артрита.

В предпочтительном варианте осуществления представленного изобретения элемент с радиоактивным веществом может быть выполнен видимым при помощи подходящей технологии работы с изображениями, предпочтительно ультразвуковой и дозиметрического облучения реального масштаба времени.



Элементы с радиоактивным веществом, представленные в данном изобретении, могут быть использованы для лечения пациента путем размещения носителя соответствующей длины внутри конца полой иглы, и далее, присоединением зонда к игле. Далее, игла может быть введена в тело пациента и затем извлечена обратно при помощи зонда, оставляя носитель на месте. Различные способы применения описаны, например, в источнике A.van't Riet et al., Int. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol.24, pages 555-558, 1992, который приводится здесь в качестве ссылки.

На основании представленного предпочтительного варианта осуществления данного изобретения специалистам в данной области очевидно, что изменения и модификации могут вноситься без отклонений от смысла данного изобретения. Существо изобретения раскрывается в соответствующем описании и сопровождается фигурами, иллюстрирующими, но не накладывающими ограничений. Действительный объем изобретения определяется в пунктах формулы изобретения, которые должны рассматриваться с точки зрения предшествующих достижений в данной области.

#### Формула изобретения

1. Элемент с радиоактивным веществом для использования в брахитерапии, включающий удлинённый биоабсорбируемый носитель, отформованный вокруг радиоактивных источников, расположенных внутри него и разделённых промежутками.

2. Элемент с радиоактивным веществом по п.1, где вышеуказанный удлинённый биоабсорбируемый носитель является, по существу, жестким.

3. Элемент с радиоактивным веществом по п.2, где вышеуказанный удлинённый биоабсорбируемый носитель сформирован из материала, выбранного из группы, состоящей из поли(-L-молочной кислоты), поли(гликолевой кислоты), полиэфирамидов гликолевых кислот, полиэфирамидов молочных кислот и их комбинаций.

4. Элемент с радиоактивным веществом по п.3, где вышеуказанный удлинённый биоабсорбируемый носитель включает комбинацию поли(L-лактида) и полигликолида в пропорции 10 мас.ч. поли(L-лактида)/90 мас.ч. полигликолида.

5. Элемент с радиоактивным веществом по п.4, где вышеуказанный удлинённый биоабсорбируемый носитель образует участки, содержащие радиоактивные источники, и участки, не содержащие радиоактивных источников.

6. Элемент с радиоактивным веществом по п.5, где вышеуказанные участки удлинённого биоабсорбируемого носителя, содержащего радиоактивные источники, шире тех участков, которые не содержат радиоактивных источников.

7. Элемент с радиоактивным веществом по п.1, где вышеуказанный удлинённый биоабсорбируемый носитель является экзогенным.

8. Элемент с радиоактивным веществом по п.1, где вышеуказанные радиоактивные источники являются радиоактивными зёрнами.

9. Элемент с радиоактивным веществом по п.1, где вышеуказанный удлинённый биоабсорбируемый носитель включает пористую структуру.

10. Элемент с радиоактивным веществом для использования в брахитерапии, включающий удлинённый биоабсорбируемый носитель с радиоактивными источниками, расположенными внутри и разделёнными промежутками, где вышеуказанный удлинённый биоабсорбируемый носитель выполнен, по существу, сплошным.

11. Элемент с радиоактивным веществом по п.10, где вышеуказанный удлинённый биоабсорбируемый носитель является, по существу, жестким.

12. Элемент с радиоактивным веществом по п.11, где вышеуказанный удлинённый биоабсорбируемый носитель сформирован из материала, выбранного из группы, состоящей из поли(-L-молочной кислоты), поли(гликолевой кислоты), полиэфирамидов гликолевых кислот, полиэфирамидов молочных кислот и их комбинаций.

13. Элемент с радиоактивным веществом по п.12, где вышеуказанный удлинённый биоабсорбируемый носитель включает комбинацию поли(L-лактида) и полигликолида в пропорции 10 мас.ч. поли(L-лактида)/90 мас.ч. полигликолида.

14. Элемент с радиоактивным веществом по п.13, где вышеуказанный удлиненный биоабсорбируемый носитель образует участки, содержащие радиоактивные источники, и участки, не содержащие радиоактивных источников.

5 15. Элемент с радиоактивным веществом по п.14, где вышеуказанные участки удлиненного биоабсорбируемого носителя, содержащего радиоактивные источники, шире тех участков, которые не содержат радиоактивных источников.

16. Элемент с радиоактивным веществом по п.10, где вышеуказанный удлиненный биоабсорбируемый носитель является экзогенным.

10 17. Способ производства элемента с радиоактивным веществом, включающий следующие операции:

- а) обеспечение пресс-формы;
- б) введение множества радиоактивных источников в пресс-форму;
- с) введение жидкого материала биоабсорбируемого носителя в пресс-форму;
- д) отвердевание жидкого материала биоабсорбируемого носителя и
- 15 е) извлечение отвердевшего продукта из пресс-формы.

18. Способ по п.17, где вышеуказанная операция введения дополнительно включает инжектирование вышеуказанного материала в указанную пресс-форму.

19. Способ по п.18, где пресс-форма имеет несколько маленьких стержней, выдающихся вперед по направлению к ее центру для того, чтобы зафиксировать радиоактивные  
20 источники в заданных положениях в пресс-форме до введения жидкого материала биоабсорбируемого носителя.

20. Способ по п.17, дополнительно включающий операцию введения вспенивающей добавки в вышеуказанный материал носителя.

21. Способ по п.17, дополнительно включающий операцию удаления воздуха,  
25 содержащегося в пресс-форме, при выполнении операции введения жидкого материала биоабсорбируемого носителя в пресс-форму.

22. Способ по п.17, где вышеуказанная операция отвердевания дополнительно включает создание газовых пузырьков в вышеуказанном материале носителя для того, чтобы сформировать пористую структуру в отвердевшем материале носителя.

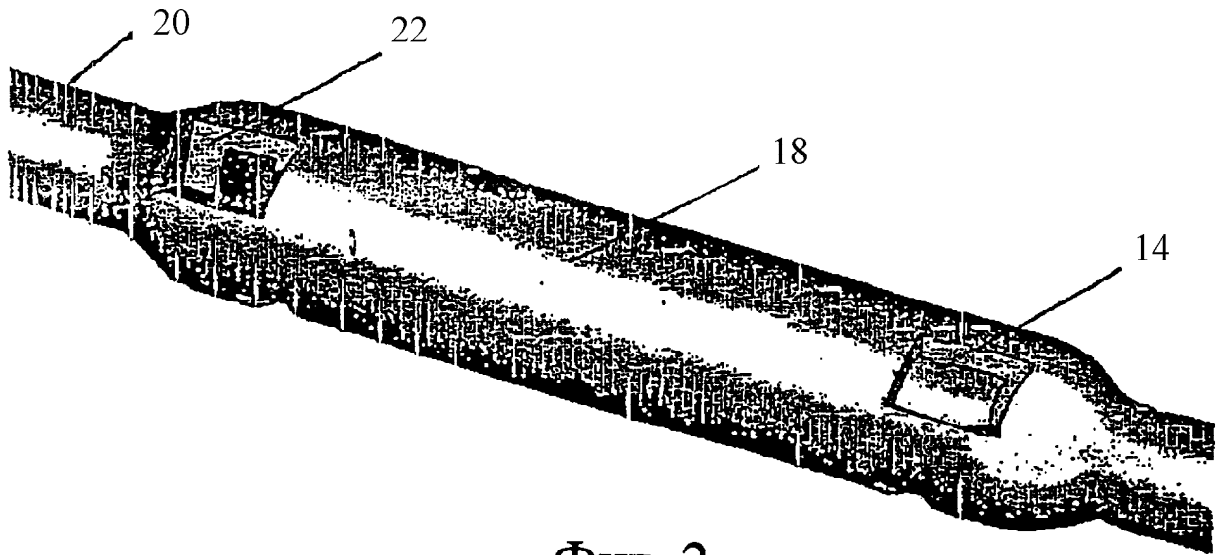
30 23. Способ лечения состояния, обладающего реакцией на радиационную терапию, включающий операцию размещения элемента с радиоактивным веществом по п.1 в непосредственной близости от участка, подвергаемого лечению, в теле пациента в течение времени, которое достаточно для обеспечения терапевтически эффективной дозы облучения.

35 24. Способ по п.23, где состояние является раком.

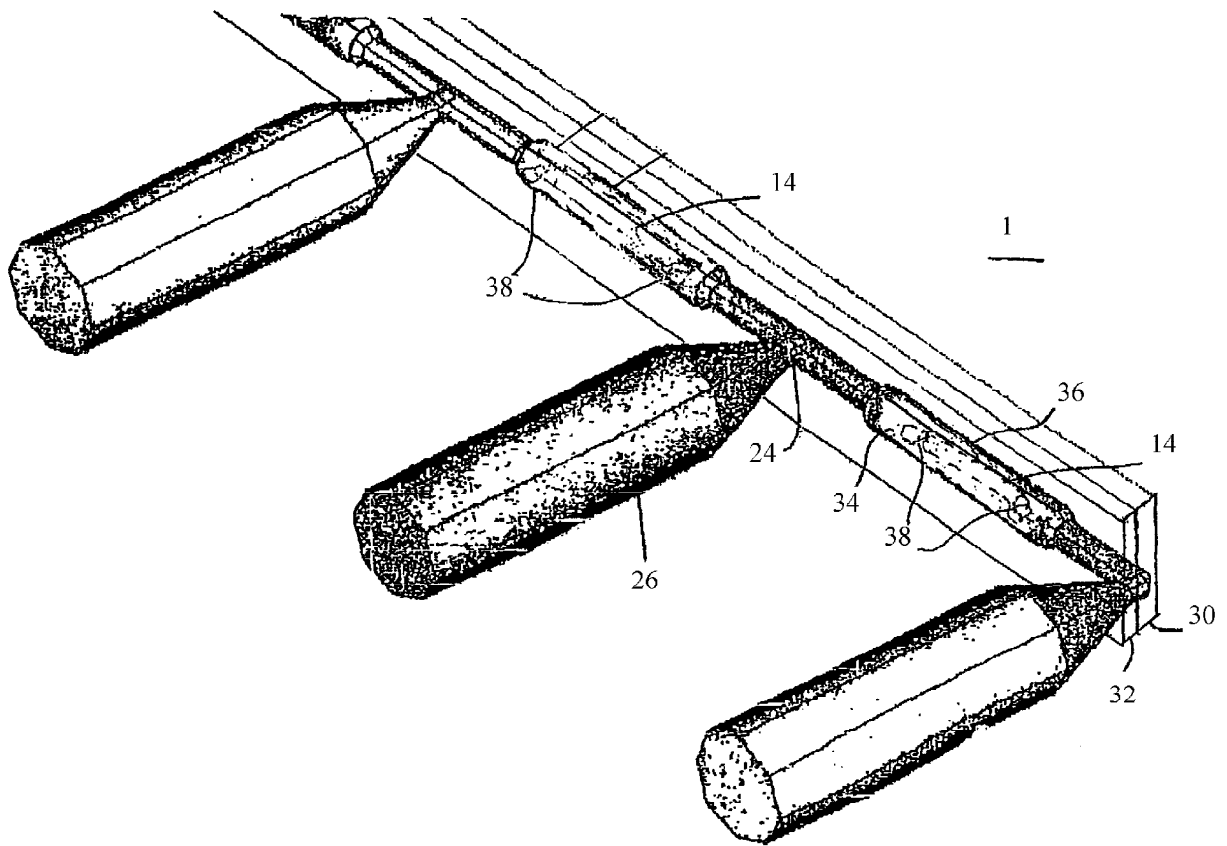
40

45

50

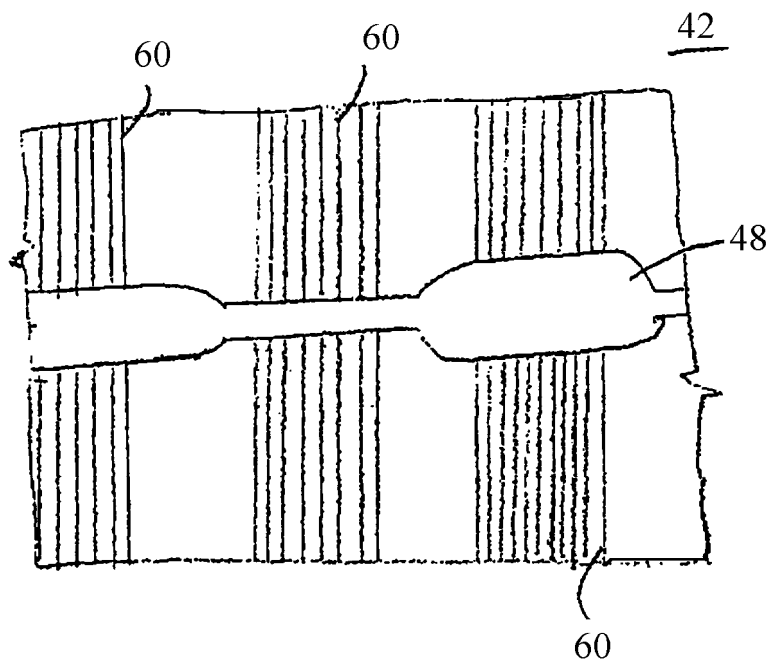


Фиг. 2

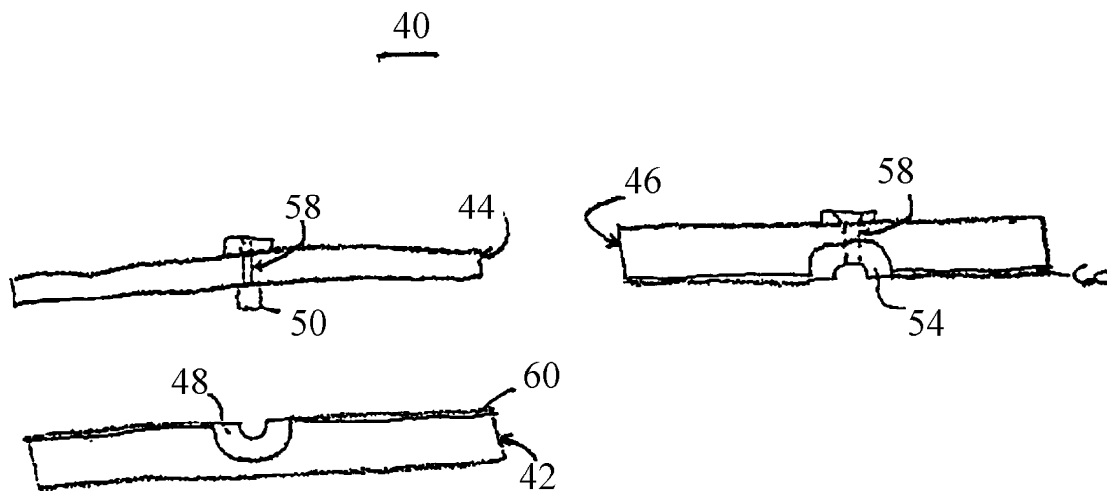


Фиг. 3

Масштаб (0.1 ln)



Фиг. 4



Фиг. 5