

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 719**

51 Int. Cl.:

A61K 51/12 (2006.01)

A61N 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2006 PCT/IL2006/000850**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.02.2007 WO07013060**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2006 E 06766165 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 1909855**

54 Título: **Una fuente radiactiva superficial y un método para producirla**

30 Prioridad:

26.07.2005 US 702288 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.06.2018

73 Titular/es:

**APLHA TAU MEDICAL LTD. (100.0%)
School of Physics, Tel-Aviv University, P.O. Box
39040
6997801 Tel-Aviv, IL**

72 Inventor/es:

**KELSON, ITZHAK;
SCHMIDT, MICHAEL y
KEISARI, YONA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 671 719 T3

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

Una fuente radiactiva superficial y un método para producirla

Campo y antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a radioterapia y, más particularmente, a una fuente radiactiva superficial capaz de emitir núcleos de cadena de desintegración de un radionucleido.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo moderno. El tratamiento eficaz del cáncer se logra más fácilmente después de una detección temprana de tumores malignos. La mayoría de las técnicas utilizadas para tratar el cáncer (distintas de la quimioterapia) están dirigidas contra un sitio tumoral definido en un órgano, por ejemplo el cerebro, la mama, el ovario, el colon y similares.

10 Cuando una masa de células anormales se ha consolidado y es suficientemente grande, es posible la extirpación quirúrgica, la destrucción de la masa tumoral mediante ablación por calentamiento, enfriamiento, radiación o química, ya que el objetivo es fácilmente identificable y localizable. Tiene particular importancia la terapia con radiación, también denominada radioterapia o radiología terapéutica, que se utiliza para tratar el cáncer y otras enfermedades del organismo. La radioterapia es particularmente adecuada para el tratamiento de tumores sólidos,
15 que tienen un contorno espacial bien definido. Se encuentran tales tumores en el cáncer de mama, de riñón y de próstata, así como en crecimientos secundarios en el cerebro, pulmones e hígado.

La mayoría de los tratamientos con radiación se administran utilizando teleterapia, en la cual la fuente de radiación está lejos de la diana. Los tratamientos de este tipo suelen utilizar radiación ionizante, rayos que penetran profundamente en el tejido, que pueden reaccionar física y químicamente con las células enfermas para destruirlas.
20 Cada programa de terapia tiene una dosis de radiación definida por el tipo y cantidad de radiación para cada sesión de tratamiento, frecuencia de la sesión de tratamiento y número total de sesiones.

La braquiterapia es una forma de terapia por radiación en la que se implantan gránulos o semillas radioactivas dentro del tejido diana a tratar o cerca del mismo. El ejemplo más notable es el caso del cáncer de próstata, donde realmente se irradia todo el órgano. Las tasas de complicaciones con la braquiterapia son mínimas y es más probable que ocurran en pacientes que han sido sometidos a resección transuretral de próstata. Si no es así, los pacientes que se someten a implantación transperineal muestran una excelente calidad de vida. Debido a que las fuentes radiactivas utilizadas en braquiterapia depositan toda su dosis absorbida en el espacio de solo algunos milímetros desde la fuente, se pueden disponer las fuentes de manera que se minimice la dosis de radiación administrada a tejidos normales adyacentes y se maximice la dosis administrada al tejido canceroso en sí.
25

30 Muy comúnmente, la radioterapia se usa como una forma de empleo complementaria, por ejemplo tratando las células tumorales remanentes, no eliminadas por completo, exponiéndolas a una dosis de radiación procedente de una fuente externa después de haber abierto quirúrgicamente el cuerpo humano, extirpado tumores malignos y suturado las partes del cuerpo, o bien irradiando la dosis de radiación directamente a las células tumorales remanentes antes de suturar las partes del cuerpo involucradas.

35 Es bien sabido que distintos tipos de radiación difieren ampliamente en su eficacia de destrucción celular. Los rayos gamma y los rayos beta tienen una eficacia relativamente baja. Por el contrario, las partículas alfa y otras partículas cargadas pesadas son capaces de transferir una mayor cantidad de energía, y por lo tanto son extremadamente eficaces. En ciertas condiciones, la energía transferida por una sola partícula pesada es suficiente para destruir una célula. Además, se reduce enormemente o se anula la irradiación no específica al tejido normal alrededor de la célula diana porque las partículas pesadas pueden suministrar la radiación a una distancia equivalente a solamente unos pocos diámetros celulares.
40

Por otra parte, el hecho de que su alcance en el tejido humano sea menor a 0,1 milímetros limita el número de procedimientos en los que se pueden utilizar partículas pesadas. Más específicamente, la radioterapia convencional con partículas alfa normalmente se realiza externamente cuando el tumor está en la superficie de la piel.

45 La solicitud de patente internacional con n.º de publicación WO 2004/096293, de Kelson *et al.*, describe un método de radioterapia en el cual se coloca un radionucleido, tal como radio-223, radio-224, radón-219 o radón-220, en las proximidades del tumor y/o dentro del mismo, durante un período de tiempo predeterminado. El radionucleido administra al tumor una dosis terapéutica de núcleos de cadena de desintegración y de partículas alfa. Se coloca el radionucleido en las proximidades del tumor y/o dentro del mismo, ya sea por administrar al sujeto una solución del radionucleido en un soluto, o bien mediante un dispositivo de radioterapia, por medio del cual se sitúa el radionucleido (generalmente radio-223 o radio-224) encima o debajo de una superficie del dispositivo.
50

El uso del dispositivo de radioterapia tiene el propósito de confinar el radionucleido en el dispositivo durante toda su vida, a la vez que evita su convección lejos del tumor. Sin embargo, se sabe que el radio (tanto el radio-223 como el radio-224) presenta una alta reactividad con el agua. Cuando el dispositivo entra en contacto con el tejido, los átomos radiactivos interactúan con los fluidos corporales y pueden ser eliminados prematuramente del dispositivo, lo que da como resultado una disminución de la dosis de radiación administrada al tumor y, en consecuencia, un
55

aumento de la dosis de radiación administrada en lugares no deseados.

5 Además, para que dicho dispositivo funcione de manera eficiente, los átomos radiactivos deben estar suficientemente cerca de la superficie externa del dispositivo para permitir que sus productos de desintegración retrocedan fuera del dispositivo con una probabilidad suficientemente alta, a fin de administrar la dosis alfa requerida al tumor.

La presente invención proporciona soluciones a los problemas asociados con las técnicas de radioterapia de la técnica anterior, proporcionando una fuente radiactiva superficial y un método para producirla.

Compendio de la invención

10 La presente invención se ha desarrollado enfrentándose a los antecedentes y las limitaciones y problemas asociados con ello.

Para lograrlo, el método de la invención para preparar una fuente radiactiva superficial para radioterapia comprende las características reivindicadas en la reivindicación 1, y la invención proporciona una fuente radiactiva superficial para radioterapia según la reivindicación 8.

En las reivindicaciones dependientes se reivindican realizaciones ventajosas de la invención.

15 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar una fuente radiactiva superficial para radioterapia. El método comprende: (a) proporcionar una estructura que tiene una superficie; (b) colocar la estructura en un flujo de al menos un radionucleido para recoger átomos del al menos un radionucleido sobre o bajo la superficie; y (c) tratar la superficie de modo que los átomos se intercalan en la superficie pero se les permite retroceder fuera de la superficie tras la desintegración radiactiva.

20 Según características adicionales de realizaciones preferidas de la invención que se describen en lo que sigue, la superficie se trata aplicando tratamiento térmico a la misma. Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, el método comprende además tratar la superficie con fluido para eliminar átomos residuales del al menos un radionucleido de la superficie.

25 Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, el tratamiento térmico comprende calentar la superficie hasta una temperatura predeterminada seleccionada, suficiente para provocar la difusión de los átomos bajo la superficie.

30 Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, el método comprende además, antes del paso (b), revestir la superficie con al menos una capa de material polimérico, de modo que los átomos son recogidos en la al menos una capa. En esta realización, se calienta la superficie hasta una temperatura predeterminada seleccionada, suficiente para fundir el material polimérico y de este modo intercalar los átomos en el material polimérico.

Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, el revestimiento de la superficie se efectúa mediante un procedimiento seleccionado del grupo consistente en inmersión, hilado, soplado de película y moldeo por inyección.

35 Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, el método comprende además tratar con fluido la o las capas de material polimérico para eliminar átomos residuales del o los radionucleidos de la capa.

40 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar una fuente radiactiva superficial para radioterapia. El método comprende: (a) proporcionar una estructura hecha de material no conductor; (b) revestir al menos parcialmente la estructura con al menos una capa metálica formando así una superficie metálica; y (c) colocar la estructura en un flujo de al menos un radionucleido para recoger átomos del al menos un radionucleido sobre o bajo la superficie.

Según características adicionales de realizaciones preferidas de la invención que se describen en lo que sigue, el material no conductor comprende un material bioabsorbible.

45 Según características adicionales de realizaciones preferidas de la invención que se describen en lo que sigue, el método comprende además tratar la superficie metálica con fluido para eliminar átomos residuales del al menos un radionucleido de la superficie.

Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, el método comprende además revestir al menos parcialmente la superficie metálica con un revestimiento protector.

50 Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, el método comprende además tratar con fluido el revestimiento protector para eliminar átomos residuales del al menos un radionucleido del revestimiento protector.

Según características adicionales de realizaciones preferidas de la invención que se describen en lo que sigue, se repite el tratamiento con fluido hasta que una cantidad de los átomos residuales llega por debajo de un umbral predeterminado, a fin de asegurar que cuando la superficie, el revestimiento protector o la capa o capas de material polimérico entren en contacto con el fluido, se evite sustancialmente la eliminación de los átomos de la superficie.

- 5 Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, los átomos del al menos un radionucleido se recogen conectando la superficie a una fuente de tensión con polaridad negativa.

Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, los átomos del al menos un radionucleido se recogen mediante implantación directa en un vacío.

- 10 Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, la colocación de la estructura en el flujo del al menos un radionucleido se realiza en un entorno gaseoso. Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, se selecciona una presión del entorno gaseoso y una tensión de la fuente de tensión de manera que la velocidad de los átomos queda reducida a una velocidad térmica.

- 15 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una fuente radiactiva superficial para radioterapia. La fuente superficial comprende una estructura que tiene una superficie y átomos de al menos un radionucleido que están intercalados en la superficie pero a los que se les permite retroceder fuera de la superficie tras la desintegración radiactiva. La fuente superficial tiene la ventaja de que, cuando entra en contacto con un fluido, por ejemplo, agua o sangre, se evita sustancialmente la eliminación de los átomos de la superficie.

- 20 Según características adicionales de realizaciones preferidas de la invención que se describen en lo que sigue, la fuente radiactiva superficial comprende además al menos una capa de material polimérico que reviste la superficie, en donde los átomos de al menos un radionucleido están intercalados en el material polimérico.

Según otro aspecto más de la presente invención, se proporciona una composición de materia que comprende un material polimérico y átomos de al menos un radionucleido, en donde los átomos están intercalados en el material polimérico pero se les permite retroceder fuera del material polimérico tras la desintegración radiactiva.

- 25 Según aún otro aspecto más de la presente invención, se proporciona una fuente radiactiva superficial para radioterapia. La fuente radiactiva superficial comprende una estructura hecha de un material bioabsorbible, revestido al menos parcialmente con una o más capas metálicas que tienen una superficie. La capa metálica comprende átomos del o los radionucleidos intercalados en la superficie, pero se les permite retroceder fuera de la superficie tras la desintegración radiactiva.

- 30 Según características adicionales de realizaciones preferidas de la invención que se describen en lo que sigue, la fuente superficial comprende además un revestimiento protector que reviste al menos parcialmente la capa metálica.

Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, los átomos del o los radionucleidos están a escasos ángstroms bajo la superficie.

- 35 Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, el radionucleido comprende radio. Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas descritas, el radio se selecciona del grupo consistente en radio-223 y radio-224.

Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, el material polimérico comprende un material polimérico termoplástico.

Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, el material polimérico comprende poli(metacrilato de metilo).

- 40 Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, la fuente radiactiva superficial se caracteriza por una dosis de radiación equivalente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 gray (Gy) en el tejido tratado.

Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, la radioactividad del o los radionucleidos es de aproximadamente 10 nanocurios a aproximadamente 10 microcurios.

- 45 Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, se permite a los átomos emitir fuera de la fuente radiactiva superficial núcleos de cadena de desintegración, con un flujo saliente de aproximadamente 10^2 a aproximadamente 10^5 núcleos por segundo.

Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, la densidad superficial del o los radionucleidos es de aproximadamente 10^{10} a aproximadamente 10^{13} átomos/cm².

- 50 Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, la estructura está hecha de metal.

Según otras características adicionales de las realizaciones preferidas que se describen, la estructura se selecciona del grupo consistente en una aguja, un alambre, un perla, una punta de un endoscopio, una punta de un laparoscopio y una punta de un dispositivo para obtención de imágenes.

5 La presente invención aborda con éxito las deficiencias de las configuraciones actualmente conocidas, proporcionando una composición de materia, fuente superficial y un método para prepararla.

Salvo que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos empleados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto ordinario en la materia a la que pertenece esta invención. Aunque en la práctica o prueba de la presente invención se pueden emplear métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, se describen a continuación métodos y materiales adecuados.
10 En caso de conflicto, prevalecerá la memoria descriptiva de la patente, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

Breve descripción de los dibujos

La invención se describe en la presente memoria, solo a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos adjuntos. Haciendo ahora referencia específica a los dibujos en detalle, se insiste en que las particularidades
15 mostradas lo son a modo de ejemplo y solamente con fines de comentario ilustrativo de las realizaciones preferidas de la presente invención, y se presentan con el objeto de proporcionar lo que se cree ser la descripción más útil y fácilmente comprensible de los principios y aspectos conceptuales de la invención. A este respecto, no se intenta mostrar detalles de la invención con más detalle de lo que es necesario para una comprensión fundamental de la invención, y la descripción, tomada junto con los dibujos, hará evidente para los expertos en la materia la manera en
20 que se pueden encarnar en la práctica las diversas formas de la invención.

En los dibujos:

las Figuras 1-2 son diagramas de flujo de un método para preparar una fuente radiactiva superficial para radioterapia según diversas realizaciones ilustrativas de la presente invención;

25 las Figuras 3a-b son ilustraciones esquemáticas de una fuente radiactiva superficial, en diversas realizaciones ilustrativas de la invención; y

la Figura 4 es una ilustración esquemática de una fuente radiactiva superficial preparada a partir de un hilo bioabsorbible, conforme a las enseñanzas de diversas realizaciones ilustrativas de la invención.

Descripción de las realizaciones preferidas

30 Las presentes realizaciones comprenden un método, fuente radiactiva superficial y composición de materia que pueden emplearse en radioterapia. Específicamente, la presente invención puede emplearse para destruir localmente tumores tanto en procedimientos invasivos como no invasivos, utilizando núcleos de cadena de desintegración de un radionucleido tal como, pero sin limitación, radio-223, radio-224, radón-219 y radón-220.

Se pueden entender mejor los principios y el funcionamiento de un método y dispositivo para radioterapia según la presente invención haciendo referencia a los dibujos y las descripciones adjuntas.

35 Antes de explicar con detalle al menos una realización de la invención, debe entenderse que la invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción y la disposición de los componentes que se exponen en la descripción que sigue o se ilustran en los dibujos. Son posibles otras realizaciones de la invención, o bien se puede practicar o llevar a cabo de diversas maneras. También debe entenderse que la fraseología y la terminología empleadas en la presente memoria tienen propósito descriptivo, y no deben considerarse como limitantes.

40 La radiación es un flujo de partículas u ondas subatómicas o atómicas, que puede ser emitida por núcleos de una sustancia radiactiva cuando los núcleos experimentan procesos de desintegración. Se dan típicamente cuatro tipos de radiación: (i) radiación alfa, en forma de núcleos de helio, también denominados partículas alfa; (ii) radiación beta, en forma de electrones o positrones, (iii) radiación gamma, en forma de ondas electromagnéticas o fotones; y (iv) radiación de neutrones, en forma de nucleones neutros.

45 La tasa con que los núcleos de una sustancia radiactiva experimentan desintegración y emiten radiación es directamente proporcional a la cantidad de núcleos radiactivos en la sustancia que pueden descomponerse. Por lo tanto, a medida que pasa el tiempo se reduce el número de núcleos radiactivos en la sustancia y disminuye la tasa de desintegración. Se denomina período de semidesintegración de la sustancia al período de tiempo en el cual el número de núcleos radiactivos de una sustancia radiactiva disminuye en un factor de $\frac{1}{2}$. En general, la
50 desintegración radiactiva es un proceso mecanocuántico gobernado por funciones de onda cuyo cuadrado se interpreta como probabilidad. En un corto período de tiempo, cada núcleo radiactivo tiene una cierta probabilidad de desintegración, pero el que realmente lo haga está determinado por el azar. Cuando un núcleo radiactivo tiene más de un canal de desintegración, la probabilidad de desintegrarse por un canal determinado se denomina cociente de ramificación del canal.

Los núcleos que emiten partículas alfa, también denominados emisores alfa, son típicamente núcleos pesados en los cuales la proporción de neutrones a protones es demasiado baja. Tras la emisión de una partícula alfa (dos protones y dos neutrones) desde dicho núcleo, la proporción aumenta y el núcleo se vuelve más estable. Puesto que el número de protones en el núcleo de un átomo determina el elemento, la pérdida de una partícula alfa cambia realmente el átomo a un elemento diferente. Por ejemplo, el polonio-210 (Po) tiene 126 neutrones y 84 protones, lo que corresponde a una proporción de 3:2. Cuando un átomo de Po-210 emite una partícula alfa, la proporción se incrementa en aproximadamente 1%, dando como resultado un átomo estable de plomo-206 (Pb) que tiene 124 neutrones y 82 protones.

De los cuatro tipos de radiación antes mencionados, las partículas alfa son las más pesadas, alrededor de 7.000 veces la masa del electrón, y tienen el alcance más corto en los tejidos humanos, inferior a 0,1 milímetros. Por lo tanto, los procedimientos convencionales de radioterapia con partículas alfa son eficaces solamente para tumores delgados que se encuentran en la superficie de la piel o escasamente bajo la misma.

Kelson *et al.*, *supra*, enseñan un dispositivo de radioterapia que tiene una fuente radiactiva superficial en la que se capturan átomos de radio-223 o radio-224 sobre o bajo la superficie. Los átomos de radio emiten partículas alfa y también núcleos y átomos de la cadena de desintegración con suficiente energía para escapar del dispositivo y destruir o al menos dañar el tumor.

Las presentes realizaciones proporcionan con éxito una composición de materia que puede utilizarse en la preparación de una fuente radiactiva superficial adecuada para radioterapia. La composición de materia comprende un material polimérico y átomos de uno o varios radionucleidos. Los átomos del o los radionucleidos están intercalados en el material polimérico, pero se les permite retroceder fuera del material polimérico tras la desintegración radiactiva.

En la presente memoria, "átomos intercalados" se refiere a átomos extraños que están incorporados en o entre moléculas del material hospedante (material polimérico en la presente realización), de manera que existe una energía de enlace entre los átomos y las moléculas. Como consecuencia de este estado intercalado, el material hospedante se vuelve radioactivo en el sentido de que, cuando se produce una desintegración radiactiva, los núcleos o átomos hijos escapan del material hospedante. Se permite a los átomos de radionucleido intercalados retroceder fuera del material hospedante en el sentido de que la energía de enlace entre los átomos de radionucleido y las moléculas del material hospedante es menor que la energía de retroceso natural de los núcleos o átomos hijos del radionucleido. Así, según la realización actualmente preferida de la invención, un átomo intercalado permanece en su ubicación dentro del material huésped hasta que la energía del enlace es vencida por una desintegración radiactiva del propio átomo y/o de átomos cercanos.

Preferiblemente, el material polimérico es un material polimérico termoplástico. Los materiales termoplásticos son en general materiales que fluyen cuando se les calienta suficientemente por encima de su temperatura de transición vítrea y se vuelven sólidos cuando se enfrían. Pueden ser elastoméricos o no elastoméricos. Los materiales termoplásticos útiles en las presentes realizaciones incluyen, sin limitación, poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poliolefinas (por ejemplo, polipropileno isotáctico, polietileno, polibutileno, copolímeros o terpolímeros poliolefínicos tales como copolímero de etileno/propileno y mezclas de los mismos), copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno-ácido acrílico, copolímeros de etileno-ácido metacrílico, poliestireno, etileno-alcohol vinílico, poliésteres, entre ellos poliéster amorfo, poliamidas, termoplásticos fluorados tales como poli(fluoruro de vinilideno) y copolímeros fluorados de etileno/propileno, termoplásticos halogenados tales como polietileno clorado y poliéter-bloque-amidas.

La composición de las presentes realizaciones se puede elaborar colocando el material polimérico en un flujo del radionucleido para recoger átomos del radionucleido en la superficie del material polimérico. Posteriormente se puede tratar el material polimérico, por ejemplo aplicando un tratamiento térmico, de manera que los átomos quedan intercalados en la superficie pero se les permite retroceder fuera de la superficie tras la desintegración radiactiva. Cuando se aplica un tratamiento térmico, el tratamiento térmico comprende preferiblemente calentar la superficie para fundir el material polimérico. El calentamiento puede hacerse a una temperatura que esté suficientemente por encima de la transición vítrea del material. Por ejemplo, cuando el material polimérico es un (PMMA), se puede calentar a una temperatura de aproximadamente 180°C o más, durante un período de aproximadamente una hora.

En la presente memoria, el término "aproximadamente" se refiere a $\pm 10\%$.

Durante el tratamiento, los átomos del radionucleido se difunden al interior del material polimérico. Sin embargo, debido al recorrido libre medio relativamente corto de los átomos de radionucleido en el material polimérico (algunos nanómetros para átomos de radio en PMMA), los átomos de radionucleido permanecen relativamente cerca de la superficie. Cuando se emplea un tratamiento térmico, preferiblemente se deja enfriar el material polimérico de manera que el material polimérico se vuelva sólido. También se puede realizar el enfriamiento empleando una técnica de enfriamiento adecuada (por ejemplo, ventilación, uso de un ambiente frío artificial, etc.). Una vez que el material polimérico se ha enfriado, los átomos quedan entrelazados en la matriz del material solidificado. Al estar relativamente cerca de la superficie, cuando los átomos de radionucleidos se desintegran, los productos de desintegración (partículas alfa y núcleos o átomos hijos) escapan fuera del material polimérico.

Lo que sigue es una descripción de un método que puede emplearse para preparar una fuente radiactiva superficial, según diversas realizaciones ilustrativas de la presente invención. El método se ilustra en los diagramas de flujo de las Figuras 1 y 2.

5 Debe entenderse que, salvo que se defina otra cosa, los pasos de método descritos en lo que sigue pueden ejecutarse ya sea contemporáneamente o bien secuencialmente en muchas combinaciones u órdenes de ejecución. Específicamente, el orden de los diagramas de flujo de las Figuras 1 y 2 no se debe considerar limitante. Por ejemplo, dos o más pasos de método, que aparecen en la descripción siguiente o en los diagramas de flujo en un orden particular, se pueden ejecutar en un orden distinto (por ejemplo, en un orden inverso) o sustancialmente de manera contemporánea. Además, uno o más pasos de método que aparecen en la descripción siguiente o en los diagramas de flujo son opcionales y se presentan al objeto de proporcionar lo que se cree es una descripción útil y fácilmente comprensible de una realización de la invención. A este respecto, no hay intención de limitar el alcance de la presente invención a los pasos de método presentados en las Figuras 1 y 2.

15 Haciendo referencia a la Figura 1, el método comienza en el paso **10** y avanza al paso **11**, en el cual se proporciona una estructura. La estructura puede estar hecha de cualquier material. En una realización, la estructura está hecha de un material eléctricamente conductor tal como, pero sin limitación, un metal, por ejemplo acero inoxidable. En experimentos realizados por los autores de la presente invención se ha utilizado un acero inoxidable de tipo 316, pero también se pueden emplear otros materiales. A continuación se proporciona, haciendo referencia a la Figura 2, un procedimiento preferido para preparar la fuente radiactiva superficial utilizando una estructura no conductora.

20 La forma de la estructura depende del tipo de procedimiento de radioterapia para el que se prepara la fuente radiactiva superficial. Los ejemplos representativos incluyen, sin limitación, una aguja, un alambre, un hilo (por ejemplo, un hilo de sutura), una perla, una punta de un endoscopio, una punta de un laparoscopio y una punta de un dispositivo para obtención de imágenes. Preferiblemente, la estructura está limpia en el sentido de que está sustancialmente libre de partículas residuales o polvo. Por ejemplo, se pueden eliminar las partículas residuales o el polvo de la superficie de la estructura limpiando la estructura ultrasónicamente, por ejemplo en acetona o cualquier otro líquido de limpieza.

25 Según una realización preferida de la presente invención, el método avanza al paso **12** opcional en el cual se reviste la superficie con una o más capas de material polimérico. El material polimérico constituye el material hospedante en el cual se intercalan los átomos del o los radionucleidos para hacer radiactivo al material hospedante. El material polimérico puede ser cualquiera de los materiales antedichos. El revestimiento se puede realizar de cualquier manera conocida en la técnica. En una realización de la invención, el revestimiento se realiza sumergiendo la estructura en una solución del material polimérico y un disolvente. Por ejemplo, los autores de la presente invención han hallado que una solución diluida de PMMA (por ejemplo, de varias unidades porcentuales, póngase por caso aproximadamente 3% en peso) en metilisobutilcetona (MIBK) es útil para revestir la estructura.

30 Otras técnicas de revestimiento adecuadas para las presentes realizaciones incluyen, sin limitación, el hilado (por ejemplo electrohilado, hilado en húmedo, hilado en gel, hilado en seco, hilado en fusión, hilado en dispersión, hilado por reacción, hilado por adhesión), el soplado de película y el moldeo por inyección.

35 Tanto si se realiza el paso **12** como si no, el método avanza al paso **13** en el cual se coloca la estructura (con o sin la capa polimérica) en un flujo de uno o más radionucleidos para recoger átomos del mismo sobre o bajo la superficie.

40 Preferiblemente, el radionucleido es un radioisótopo de vida relativamente corta, tal como, pero sin limitación, radio-223 o radio-224. Cuando se utiliza radio-223, se emite desde el mismo la siguiente cadena de desintegración:

Ra-223 se desintegra mediante emisión alfa, con un período de semidesintegración de 11,4 d, a Rn-219;

Rn-219 se desintegra mediante emisión alfa, con un período de semidesintegración de 4 s, a Po-215;

Po-215 se desintegra mediante emisión alfa, con un período de semidesintegración de 1,8 ms, a Pb-211;

45 Pb-211 se desintegra mediante emisión beta, con un período de semidesintegración de 36 min, a Bi-211;

Bi-211 se desintegra mediante emisión alfa, con un período de semidesintegración de 2,1 min, a Tl-207; y

Tl-207 se desintegra mediante emisión beta, con un período de semidesintegración de 4,8 min, a Pb-207 estable.

Cuando se utiliza radio 224, se emite desde el mismo la siguiente cadena de desintegración:

Ra-224 se desintegra mediante emisión alfa, con un período de semidesintegración de 3,7 d, a Rn-220;

50 Rn-220 se desintegra mediante emisión alfa, con un período de semidesintegración de 56 s, a Po-216;

Po-216 se desintegra mediante emisión alfa, con un período de semidesintegración de 0,15 s, a Pb-212;

Pb-212 se desintegra mediante emisión beta, con un período de semidesintegración de 10,6 h, a Bi-212;

Bi-212 se desintegra, con un período de semidesintegración de 1 h, a Tl-208 mediante emisión alfa (cociente de ramificación 36%), o a Po-212 mediante emisión beta (cociente de ramificación 64%);

Tl-208 se desintegra mediante emisión beta, con un período de semidesintegración de 3 min, a Pb-208 estable; y

5 Po-212 se desintegra mediante emisión alfa, con un período de semidesintegración de 0,3 μ s, a Pb-208 estable.

La recogida del radionucleido en la superficie se puede conseguir mediante el uso de un generador de flujo, por ejemplo una fuente superficial generadora de flujo. Por ejemplo, cuando el radionucleido es Ra-224, se puede generar un flujo del mismo mediante una fuente superficial de Th-228. Se puede preparar una fuente superficial de Th-228, por ejemplo, recogiendo átomos de Th-228 emitidos desde una fuente superficial progenitora de U-232. Dicha fuente superficial progenitora se puede preparar, por ejemplo, extendiendo sobre un metal una capa delgada de ácido que contenga U-232.

10

Como alternativa, se puede obtener una fuente superficial de Th-228 recogiendo un haz de Fr-228 que tiene un período de semidesintegración de 39 segundos, y que a su vez se desintegra a Ra-228. Ra-228 se desintegra, con un período de semidesintegración de 5,75 años, a Ac-228, que a su vez se desintegra mediante desintegración beta, con un período de semidesintegración de 6 horas, a Th-228. Toda la cadena de desintegración, Fr-228, Ra-228, Ac-228 y Th-228 transcurre mediante emisión beta. La población de Th-228 se acumula lentamente durante un período del orden de algunos años, acercándose al equilibrio radioactivo con Ra-228. Por tanto, la fuente superficial de Th-228 obtenida se caracteriza por el período de semidesintegración de 5,75 años de Ra-228, en lugar de por su propio período de semidesintegración de 1,9 años.

15

Cuando el radionucleido es Ra-223, se puede generar un flujo del mismo mediante una fuente superficial de Ac-227, que está en equilibrio radiactivo con Th-227. Se puede obtener una fuente superficial de Ac-227 separando un haz de iones de Fr-227 que tenga una energía de algunas decenas de keV, e implantando los iones de Fr-227 en una lámina a una profundidad de algunos nanómetros. A través de una secuencia de dos desintegraciones beta de período de semidesintegración corto, los iones Fr-227 se desintegran a Ac-227, proporcionando así la deseada fuente superficial de Ac-227.

20

Los separadores de isótopos disponibles para separar el Fr-227 o el Fr-228 incluyen, sin limitación, ISOLDE, ubicado en CERN, Ginebra o ISAC, ubicado en TRIUMF, Vancouver.

La recogida del radionucleido en o bajo la superficie se puede realizar de más de una manera. Por ejemplo, en una realización la recogida se realiza por fuerzas electrostáticas. Los átomos que se desorben del generador de flujo están cargados positivamente (tanto debido a la propia desintegración como a consecuencia del paso a través de capas del generador de flujo). De este modo, aplicando un voltaje negativo adecuado entre el generador de flujo y la estructura, los núcleos del radionucleido que se desorben pueden ser recogidos en la superficie externa de la estructura. Según una realización preferida de la presente invención, la recogida se realiza bajo una presión gaseosa adecuada, con el fin de reducir la velocidad de los núcleos hasta una velocidad térmica y facilitar así su recogida en la superficie de la estructura. Las fuerzas electrostáticas entre la estructura y los átomos que se desorben dan lugar a la recogida de una cantidad considerable (por ejemplo, más del 95%) de los átomos en o bajo la superficie de la estructura, incluso cuando el tamaño de la estructura es menor que el tamaño del generador de flujo. Además, cuando el área de la estructura es menor que el área del generador de flujo, se puede lograr una alta concentración del radionucleido en la estructura. Las estructuras de pequeño tamaño resultan ventajosas, especialmente en procedimientos médicos mínimamente invasivos. La cantidad de actividad recogida depende de la potencia del generador de flujo, de la fuerza del campo eléctrico entre el generador de flujo y de la estructura y la configuración geométrica. Preferiblemente, la densidad superficial del radionucleido en la superficie de la estructura va de aproximadamente 10^{10} a aproximadamente 10^{13} átomos/cm².

30

En una realización alternativa, la recogida de los átomos de radionucleido se realiza por implantación directa en un vacío. En esta realización, se coloca el generador de flujo, habiendo realizado el vacío, muy cerca de la estructura. Los núcleos o átomos que retroceden desde el generador de flujo atraviesan el espacio vacío y se implantan en la superficie de la estructura.

45

En una realización adicional, se puede recoger el radionucleido separando un haz suficientemente energético del radionucleido y dirigiendo el haz sobre la estructura o colocando la estructura en la trayectoria del haz, para permitir la implantación del radionucleido en la superficie de la estructura. Se pueden obtener haces de radionucleido, por ejemplo, utilizando cualquiera de los separadores de isótopos antes mencionados.

50

En diversas realizaciones ilustrativas de la invención, el método avanza al paso 14 en el cual se mide la actividad de la estructura. La medición se puede realizar empleando una configuración de conteo alfa y una corriente de aire constante que elimina átomos hijos (por ejemplo, átomos de radón) que se desorben desde la superficie de la estructura. La medición de las partículas alfa características del radionucleido proporciona la actividad global de la estructura, mientras que la medición de las partículas alfa emitidas por los átomos hijos que permanecen en el alambre proporciona la probabilidad de desorción de los átomos hijo desde la superficie. Cuando la estructura no

55

está revestida con material polimérico, las probabilidades de desorción de los átomos hijo son de aproximadamente 45 a 55%. Cuando la estructura está revestida con material polimérico, las probabilidades de desorción son superiores (aproximadamente del 75 al 85%) porque muchos de los átomos hijos que retroceden hacia el interior salen por difusión a través de la capa polimérica semiporosa, poco compacta.

5 Si la actividad de la estructura es demasiado baja, el método puede regresar al paso **13** para recoger más átomos. Si la actividad de la estructura es demasiado alta, se puede eliminar por lavado el exceso de átomos de radionucleido poniendo en contacto la estructura con líquido de lavado, por ejemplo agua. Como alternativa, se puede dejar que el radionucleido decrezca por desintegración, sin intervenir hasta que se alcance la actividad deseada.

10 Una vez que se ha recogido el radionucleido en la superficie de la estructura, el método avanza al paso **15** en el cual se trata la superficie de la estructura de manera que se intercalan en la superficie átomos de radionucleido, pero se les permite retroceder fuera de la superficie tras la desintegración radiactiva.

15 En diversas realizaciones ilustrativas de la invención, el tratamiento comprende un tratamiento térmico, que generalmente incluye calentamiento seguido de enfriamiento. En las realizaciones en las que la superficie se reviste con un material polimérico, el calentamiento se realiza para fundir el material polimérico. Tal calentamiento da como resultado la difusión e intercalación de los átomos de radionucleido en la capa o capas del material polimérico, como se ha tratado más arriba con mayor detalle. El enfriamiento posterior (ya sea espontáneo o mediante una técnica de enfriamiento activo) da como resultado el entrelazamiento de los átomos de radionucleido en el material polimérico solidificado.

20 En las realizaciones en las que no existe revestimiento de la superficie con material polimérico, el calentamiento se realiza preferiblemente a una temperatura seleccionada suficiente para provocar la difusión de átomos hacia debajo de la superficie, de modo que los átomos de radionucleidos se intercalan en la superficie de la estructura. Así, en esta realización el material hospedante está constituido por la estructura misma. Una temperatura típica en esta realización va de aproximadamente 400°C a aproximadamente 500°C.

25 Opcionalmente, y con preferencia, el método comprende uno o varios pasos diseñados para minimizar la eliminación no radiactiva de átomos de radionucleido de la superficie de la estructura.

30 Por tanto, según una realización preferida de la presente invención, el método avanza al paso opcional **16** en el cual se mide la actividad de la estructura como se ha tratado más arriba con mayor detalle. En este paso, la actividad del radionucleido en la estructura es aproximadamente la misma, salvo por la característica disminución exponencial con el tiempo. La probabilidad de desorción de átomos hijos es aproximadamente de 45 a 55%, tanto con revestimiento polimérico como sin el mismo, debido a la supresión de la difusión de átomos hijos a través de la estructura o revestimiento solidificado.

35 El método puede avanzar luego al paso opcional **17** en el cual se trata con fluido la superficie para eliminar de la misma átomos residuales del radionucleido. El tratamiento puede comprender, por ejemplo, la inmersión de la estructura en agua tibia (aproximadamente 40°C), durante una duración predeterminada, póngase por caso 30 minutos o más.

El método puede volver al paso **16** para estimar la cantidad de átomos residuales de radionucleido que han sido eliminados durante el tratamiento con fluido. Típicamente, el primer tratamiento con fluido da como resultado una reducción de la actividad de aproximadamente 5% a aproximadamente 20%.

40 Según una realización preferida de la presente invención, se repite el método entre el paso **17** y el paso **16** hasta que la cantidad de átomos residuales llega por debajo de un umbral predeterminado, que puede corresponder, por ejemplo, a una reducción de actividad de menos de 2% durante el tratamiento con fluido. Como apreciará un experto ordinario en la materia, tal repetición asegura que, cuando la superficie entra en contacto con un fluido, se evita sustancialmente la eliminación de átomos de la superficie.

45 Opcionalmente, y con preferencia, el método puede avanzar al paso **18** en el cual la superficie de la estructura está revestida con un revestimiento protector, que puede ser, por ejemplo, una capa delgada (por ejemplo, de algunos nanómetros de grosor, póngase por caso 5 nanómetros) de titanio. El revestimiento protector sirve para proteger adicionalmente la superficie frente a la pérdida de los átomos de radionucleido de manera no radiactiva. El revestimiento protector se selecciona preferiblemente de manera que no impide la emisión de partículas alfa y otros productos de cadena de desintegración desde la superficie de la estructura. En las realizaciones en las que se ejecuta el paso **18**, este se puede ejecutar con independencia del paso **12** antedicho. Así pues, el método según las presentes realizaciones contempla la ejecución o la omisión de cualquiera de los pasos **12** y **18**.

El método finaliza en el paso **19**.

55 La Figura 2 es un diagrama de flujo de un método adecuado para preparar una fuente radiactiva superficial según otras formas de realización ilustrativas de la presente invención. Este método es particularmente útil cuando la estructura que porta el o los radionucleidos no es conductora.

El método comienza en el paso **20** y avanza al paso **21**, en el cual se proporciona una estructura. Preferiblemente, la estructura no es conductora. Más preferiblemente, la estructura está hecha de un material bioabsorbible, que puede ser material de origen natural, material sintético o una combinación de material de origen natural y sintético. Los ejemplos representativos de materiales bioabsorbibles incluyen, sin limitación, colágeno y polímeros de glicólido, lactida, caprolactona, p-dioxanona, carbonato de trimetileno y combinaciones físicas y químicas de los mismos.

La ventaja del empleo de una fuente radiactiva superficial hecha de un material bioabsorbible es que se puede implantar cerca de la ubicación diana, o en la misma, y dejar que se absorba en el tejido hospedante sin tener que retirarla después del tratamiento.

El método avanza al paso **22**, en el cual se reviste la estructura al menos parcialmente con una capa metálica, que tiene preferiblemente un grosor de aproximadamente 5 nanómetros a aproximadamente 100 nanómetros. La capa metálica sirve para proporcionar a la estructura conductividad eléctrica suficiente para facilitar la recogida del radionucleido sobre o bajo la capa. La capa metálica puede estar hecha de cualquier metal o aleación metálica, por ejemplo un metal de transición, un metal de tierras raras, un metal alcalino o una aleación de dos o más metales. En una realización preferida, la capa metálica está hecha de titanio. Según una realización preferida de la presente invención, la capa metálica reviste parcialmente la estructura para permitir que la estructura interactúe con fluidos corporales tras el implante. Esta realización es particularmente útil cuando la estructura está hecha de material bioabsorbible, ya que así las partes no revestidas del material bioabsorbible se degradan y son absorbidas por el tejido hospedante.

El método avanza al paso **23**, en el cual se coloca la estructura en un flujo de uno o más radionucleidos a fin de recoger átomos de los mismos sobre o bajo la superficie, como se ha tratado más arriba con mayor detalle. Según una realización preferida de la presente invención, el método avanza al paso **24** en el cual se mide la actividad de la estructura. Si la actividad de la estructura es demasiado baja, el método puede regresar al paso **23** para recoger más átomos y si, por el contrario, la actividad es demasiado alta, se puede eliminar por lavado el exceso de átomos de radionucleidos o dejarlo que decaiga por desintegración, como se ha tratado más arriba con mayor detalle.

El método avanza al paso **25**, en el cual se reviste la capa metálica con un revestimiento protector, que tiene típicamente de aproximadamente 5 nanómetros a aproximadamente 20 nanómetros de grosor. El revestimiento protector puede estar hecho de cualquier material adecuado para proteger la capa metálica frente a la pérdida de los átomos de radionucleido de manera no radiactiva y, al mismo tiempo, no impedir la emisión de partículas alfa y otros productos de la cadena de desintegración desde la capa metálica. Los ejemplos representativos de materiales adecuados para el revestimiento protector incluyen, sin limitación, un material bioestable y metal, por ejemplo, titanio.

De manera análoga a las realizaciones anteriores, el método, opcionalmente y con preferencia, comprende uno o varios pasos diseñados para minimizar la eliminación no radiactiva de átomos de radionucleido de la superficie de la estructura. Así, en diversas realizaciones ilustrativas de la invención, el método avanza a los pasos **26** y **27**, en los que se mide la actividad de la estructura (paso **26**) y se trata la estructura con fluido para eliminar átomos residuales del radionucleido (paso **27**). Se pueden repetir los pasos **26** y **27** hasta que la cantidad de átomos residuales llegue por debajo de un umbral predeterminado, como se ha tratado más arriba con mayor detalle.

El método finaliza en el paso **28**.

La ejecución de pasos seleccionados del método precedente, según las presentes realizaciones, produce con éxito una fuente radiactiva superficial para radioterapia en la que los átomos del o los radionucleidos están intercalados en la superficie y/o la matriz de material polimérico (en las realizaciones en las que se proporciona dicha matriz), pero se les permite retroceder fuera de la superficie tras la desintegración radiactiva.

Las Figuras 3a-b son ilustraciones esquemáticas de una fuente radiactiva superficial **30** preparada según las enseñanzas de las presentes realizaciones. En la realización ilustrativa mostrada en la Figura 3a, la fuente **30** comprende una estructura **32** revestida al menos parcialmente con un material polimérico **34**, y átomos **36** de uno o más radionucleidos intercalados en el material polimérico **34**. En la realización ilustrativa mostrada en la Figura 3b, la estructura **32** está parcialmente revestida con una capa metálica **38** y están intercalados átomos **36** en la capa **38**. Esta realización es particularmente útil cuando la estructura **32** está hecha de material no conductor, por ejemplo material bioabsorbible. Como se muestra, la estructura **32** incluye partes expuestas **42** y partes revestidas **44**. Como se ha indicado, cuando la estructura **32** está hecha de material bioabsorbible, las partes expuestas son degradadas y absorbidas por el tejido hospedante. También se muestra en la Figura 3b un revestimiento protector **39**, que reviste al menos parcialmente la capa **38**.

En uso, la fuente superficial de las presentes realizaciones se lleva cerca o al interior de un tumor, y la emisión radiactiva no se reduce a causa del contacto entre la superficie y la sangre o el tejido del sujeto. Solo se liberan átomos hijos al entorno circundante y se dispersan en este por difusión térmica y/o por convección mediante fluidos corporales. Los átomos hijos y sus productos masivos de desintegración (es decir, partículas alfa y otros núcleos hijos), o bien interactúan con las células del tumor o bien continúan la cadena de desintegración produciendo

partículas de masa más pequeñas. Como apreciará un experto ordinario en la materia, la estrecha proximidad entre el radionucleido y el tumor, y el gran número de partículas que se producen en cada cadena, aumentan significativamente la probabilidad de dañar las células de interés, permitiendo así un tratamiento eficaz del tumor.

5 La fuente superficial de las presentes realizaciones se puede utilizar como un procedimiento radioterapéutico independiente o bien en combinación con procedimientos de reducción de volumen convencionales con vistas a extirpar o eliminar quirúrgicamente un tumor. En los procedimientos de reducción de volumen convencionales típicos, una vez extirpado el tumor, todavía pueden estar presentes restos del tumor en el tejido que rodea la región que ha sido extirpada quirúrgicamente. Por lo tanto, según una realización preferida de la presente invención, la fuente superficial puede colocarse cerca o dentro del tejido circundante, de nuevo durante un período de tiempo predeterminado, para administrar al tejido circundante los núcleos de cadena de desintegración y partículas alfa.

10 Preferiblemente, la cantidad de radiación proporcionada al tejido por la fuente superficial es de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 gray (Gy) en el tejido tratado. En términos de flujo de partículas, el flujo saliente de la cadena de desintegración emitida desde la fuente superficial de las presentes realizaciones es, preferiblemente, de aproximadamente 10^2 a aproximadamente 10^5 átomos/s, más preferiblemente de aproximadamente 10^3 a aproximadamente 10^4 átomos/s.

15 La actividad de la fuente superficial de la presente realización se selecciona preferiblemente para permitir la administración de una dosis terapéutica en el tumor. La relación entre la actividad de la fuente superficial y la dosis administrada puede depender de muchos factores, tales como, pero sin limitación, el tipo y tamaño del tumor, el número de ubicaciones en las que se inserta la fuente superficial (cuando se utiliza más de una fuente superficial), la distancia entre la fuente superficial y el tumor, y similares. Una actividad preferida de la fuente superficial de las presentes realizaciones es, sin limitación, de aproximadamente 10 nanocurios a aproximadamente 10 microcurios, más preferiblemente de aproximadamente 10 nanocurios a aproximadamente 1 microcurio.

20 La fuente superficial de las presentes realizaciones se puede emplear para destruir muchos tumores y para tratar muchos tipos de cáncer. Los ejemplos representativos incluyen en general, sin limitación, cánceres de pulmón, de mama y cerebrales. Otros ejemplos incluyen, sin limitación, neuroblastoma, tumor de glándula tiroides, tumor trofoblástico gestacional, sarcoma uterino, tumor carcinoide, carcinoma de colon, carcinoma esofágico, carcinoma hepatocelular, carcinoma de hígado, linfoma, neoplasia de células plasmáticas, mesotelioma, timoma, sarcoma alveolar de partes blandas, angiosarcoma, sarcoma epitelioides, condrosarcoma extraesquelético, fibrosarcoma, leiomiomasarcoma, liposarcoma, histiocitoma fibroso maligno, hemangiopericitoma maligno, mesenquimoma maligno, schwannoma maligno, sarcoma sinovial, melanoma, neuroepitelioma, osteosarcoma, leiomiomasarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rhabdomiomasarcoma, hemangiocitoma, mixosarcoma, mesotelioma (por ejemplo, mesotelioma de pulmón), tumor de células de la granulosa, tumor de células tecales y tumor de Sertoli-Leydig.

25 Por tanto, se puede emplear la fuente superficial de las presentes realizaciones para tratar muchos tipos de cáncer, tales como, pero sin limitación, cáncer de vagina, cáncer de vulva, cáncer cervical, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de glándula salival, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo, muchas metástasis pulmonares y leucemia aguda o crónica (por ejemplo, linfocítica, mielóide, tricoleucemia).

30 Otros objetos, ventajas y características novedosas de la presente invención resultarán evidentes para un experto ordinario en la materia tras el examen de los ejemplos siguientes, que no se pretende que sean limitantes. Adicionalmente, cada una de las diversas realizaciones y aspectos de la presente invención tal como se ha delineado en lo que antecede y como se reivindica en la sección de reivindicaciones a continuación encuentra soporte experimental en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Se hace referencia ahora a los ejemplos siguientes, que junto con las descripciones anteriores ilustran la invención de una manera no limitante.

45 Preparación de una fuente radiactiva superficial bioabsorbible

Se preparó una fuente radiactiva superficial **40** bioabsorbible prototipo, según diversas realizaciones ilustrativas de la invención. En la Figura 4 se ilustra esquemáticamente la fuente superficial prototipo. Se empleó un hilo de sutura bioabsorbible **42** de calibre 3-0 (diámetro d aproximadamente 0,3 milímetros) como estructura de la fuente superficial. El hilo estaba hecho de un glicómero monofilamento (n.º 631, modelo GM-332 de BIOSYN™).

50 Se revistió con titanio el hilo en un sistema de pulverización por RF para formar una primera capa **44** de titanio. El grosor máximo h_1 de la capa **44** media unos 300 ángstroms. Se dejó sin revestir un sector **46** de aproximadamente 90 grados en el lado posterior del hilo.

55 Se colocó un fragmento de 4 milímetros de longitud del hilo revestido en un flujo de iones Ra-224 que retrocedían desde un generador de Th-228. Después de un período de recogida de 46,5 horas, se midieron la actividad de Ra-224 y la probabilidad de desorción de Rn-220 desde la fuente. La medición se llevó a cabo en una cámara de conteo de partículas alfa estándar, con un flujo constante de aire que retiraba los átomos Rn-220 que se desorbían. La

5 probabilidad de desorción se determinó a partir de la proporción entre cuentas residuales de Rn-220 y cuentas de Ra-224 en la fuente. La actividad total de Ra-224 fue 180 ± 7 nanocurios y la probabilidad de desorción de Rn-220 fue $48 \pm 4\%$. La actividad global representó una eficacia de recogida de aproximadamente 80% de los átomos de Ra-224 emitidos por el generador de Th-228. La probabilidad de desorción de Rn-220 se correspondía bien con el valor teórico de 50% esperado de átomos que se desintegran en la capa más externa de una superficie.

Se depositó mediante pulverización por RF una delgada capa **48** de titanio sobre la capa **44**. La capa **48** sirvió como revestimiento protector para la fuente superficial **40**. Durante la pulverización por RF se seleccionó la orientación del hilo de forma que se alineó la capa **48** sobre la capa **44** pero no sobre el sector expuesto **46**. El grosor máximo h_2 de la capa **48** medía alrededor de 150 ángstroms.

10 Se sumergió en agua a temperatura ambiente la fuente superficial para eliminar partículas de titanio sueltas y átomos de Ra-224 residuales. Después de 40 minutos de inmersión, se midieron en la cámara de conteo de partículas alfa la actividad de Ra-224 y la probabilidad de desorción de Rn-220 desde la fuente. La actividad de Ra-224 se había reducido en $9\% \pm 4\%$, y la probabilidad de desorción de Rn-220 era $19\% \pm 4\%$. La reducción en la probabilidad de desorción de Rn-220 se explica por la presencia del revestimiento protector metálico **48** que impide que una parte de los átomos de Rn-220 penetre a su través.

15 Después de las mediciones de la actividad, se sumergió nuevamente en agua a temperatura ambiente la fuente superficial prototipo, durante un período de 19 horas. Se volvió a medir la actividad en la cámara de conteo alfa. Teniendo en cuenta el cambio trivial debido al período de semidesintegración de Ra-224 (3,66 días), el cambio en la actividad de Ra-224 fue insignificante ($0\% \pm 3\%$) y la probabilidad de desorción de Rn-220 era $26\% \pm 4\%$. Por lo tanto, se demostró que cuando la fuente radiactiva superficial de las presentes realizaciones entra en contacto con agua, se evita sustancialmente la eliminación de los átomos de la superficie.

20 Se aprecia que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse combinadas en una única realización. A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

25 Aunque se ha descrito la invención junto con realizaciones específicas de la misma, es evidente que resultarán evidentes para los expertos en la materia muchas alternativas, modificaciones y variaciones. La cita o identificación de cualquier referencia en esta solicitud no debe interpretarse como una admisión de que dicha referencia está disponible como técnica anterior respecto a la presente invención.

30

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una fuente radiactiva superficial para radioterapia, que comprende:
 - (a) proporcionar una estructura que tiene una superficie;
 - (b) revestir dicha superficie con al menos una capa de material polimérico;
- 5 (c) colocar dicha estructura en un flujo de al menos un radionucleido seleccionado del grupo consistente en radio-223 y radio-224, para recoger átomos de dicho al menos un radionucleido en dicha al menos una capa; y
 - (d) calentar dicho material polimérico a una temperatura predeterminada seleccionada suficiente para fundir dicho material polimérico, de manera que dichos átomos se intercalan en dicho material polimérico pero se les permite retroceder fuera de dicho material polimérico tras la desintegración radiactiva.
- 10 2. El método según la reivindicación 1, que comprende además tratar dicha al menos una capa de material polimérico con fluido para eliminar átomos residuales de dicho al menos un radionucleido de dicha al menos una capa.
3. El método según la reivindicación 1, en donde dicho revestimiento de dicha superficie se efectúa mediante un procedimiento seleccionado del grupo consistente en inmersión, hilado, soplado de película y moldeo por inyección.
- 15 4. El método según la reivindicación 1, en donde dicha estructura está hecha de material no conductor, y dicho paso (a) comprende además revestir al menos parcialmente dicha estructura con al menos una capa metálica formando de ese modo dicha superficie.
5. El método según la reivindicación 1, en donde dichos átomos de dicho al menos un radionucleido se recogen mediante implantación directa en un vacío.
- 20 6. El método según la reivindicación 1, en donde dichos átomos de dicho al menos un radionucleido se recogen conectando dicha superficie a una fuente de tensión con polaridad negativa.
7. El método según la reivindicación 6, en donde dicha colocación de dicha estructura en dicho flujo de dicho al menos un radionucleido se realiza en un entorno gaseoso.
8. Una fuente radiactiva superficial para radioterapia, que comprende una estructura revestida con al menos una
 - 25 capa de material polimérico y átomos de al menos un radionucleido seleccionado del grupo consistente en radio-223 y radio-224, obteniéndose la fuente radiactiva superficial por el método según cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
9. El método o fuente radiactiva superficial según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho material polimérico comprende un material polimérico termoplástico.
10. El método o fuente radiactiva superficial según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho material
 - 30 polimérico comprende poli(metacrilato de metilo).
11. El método o fuente radiactiva superficial según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la fuente radiactiva superficial se caracteriza por un equivalente de dosis de radiación de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 gray en un tejido tratado.
12. El método o fuente radiactiva superficial según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde una
 - 35 radioactividad de dicho al menos un radionucleido es de aproximadamente 10 nanocurios a aproximadamente 10 microcurios.
13. El método o fuente radiactiva superficial según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde se permite que dichos átomos emitan núcleos de cadena de desintegración fuera de la fuente radiactiva superficial con un flujo saliente de aproximadamente 10^2 a aproximadamente 10^5 núcleos por segundo.
14. El método o fuente radiactiva superficial según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde una densidad
 - 40 superficial de dicho al menos un radionucleido es de aproximadamente 10^{10} a aproximadamente 10^{13} átomos/cm².
15. El método o fuente radiactiva superficial según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde dicha estructura está hecha de metal.
16. El método o fuente radiactiva superficial según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde dicha
 - 45 estructura se selecciona del grupo consistente en una aguja, un alambre, una perla, una punta de un endoscopio, una punta de un laparoscopio y una punta de un dispositivo para obtención de imágenes.
17. El método o fuente radiactiva superficial según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde dicha estructura es un hilo de sutura.

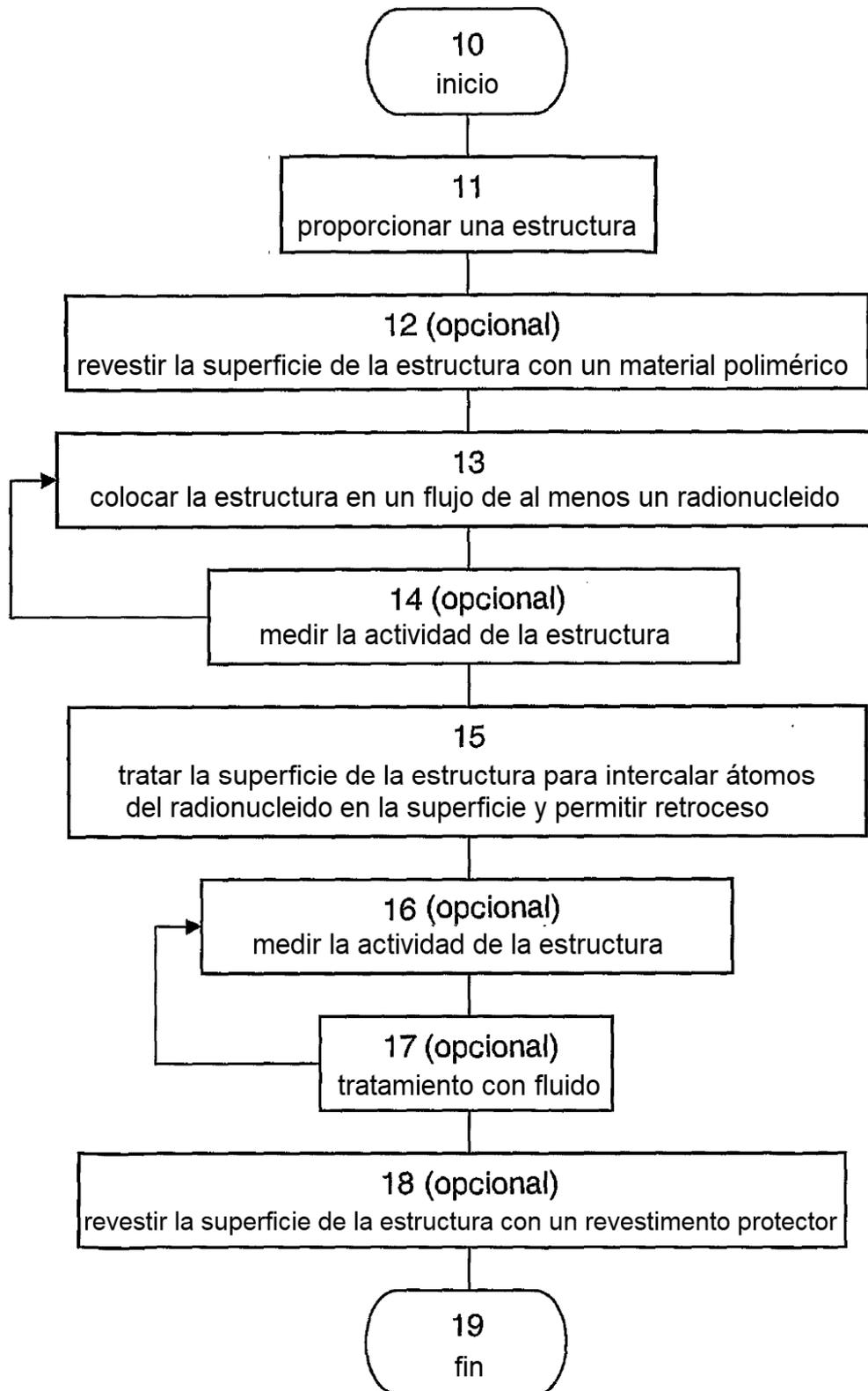


Fig. 1

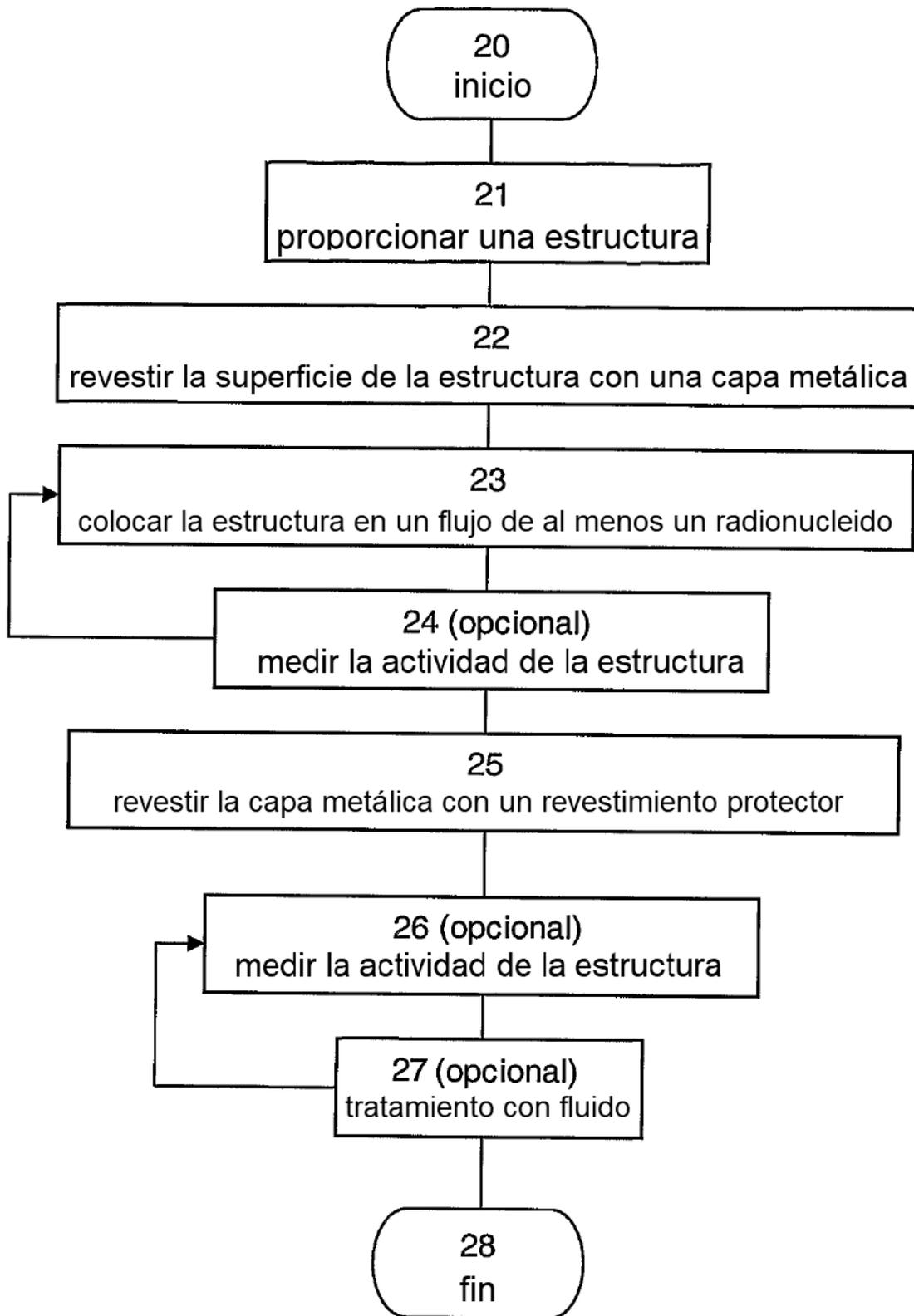


Fig. 2

Fig. 3a

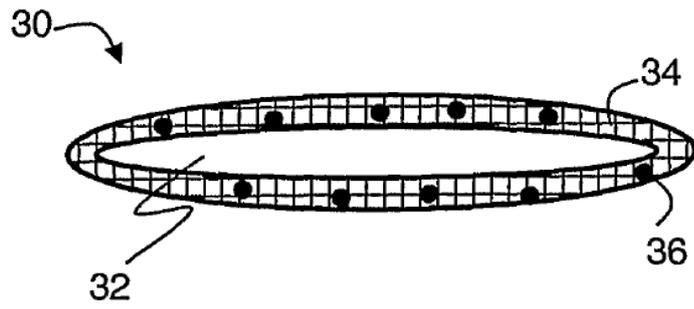
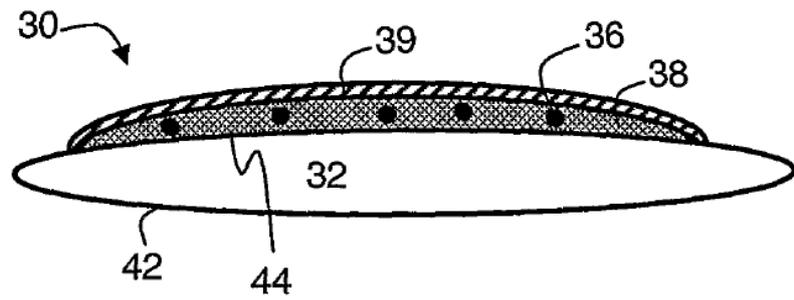


Fig. 3b



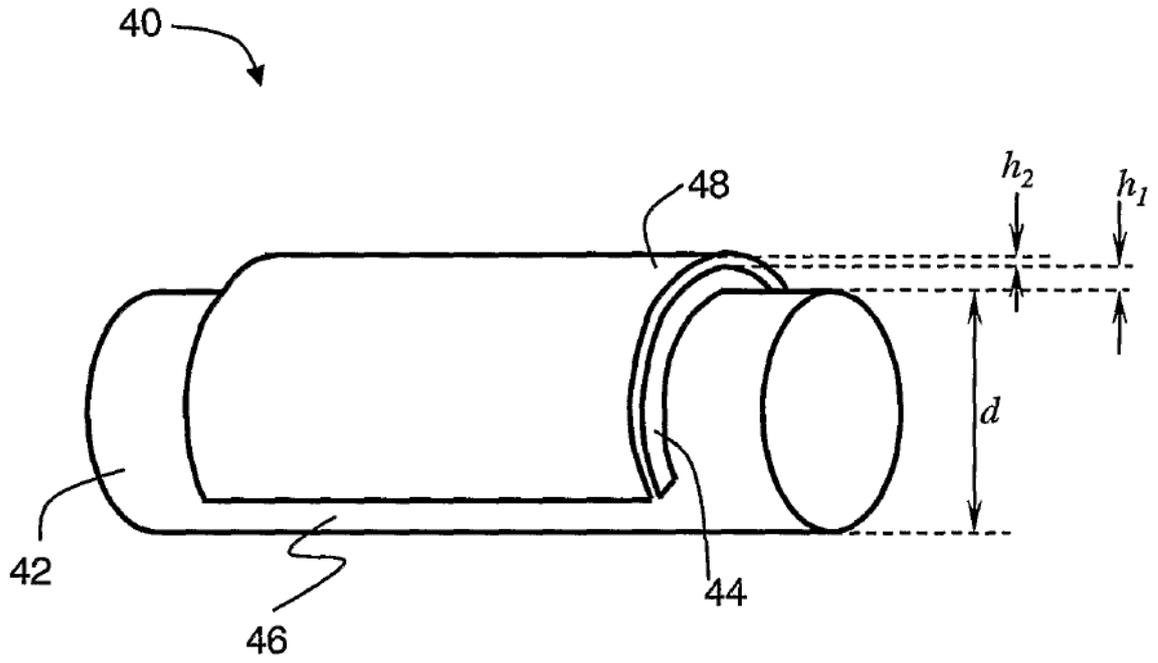


Fig. 4