

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 679**

51 Int. Cl.:

**A61N 5/10**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2012 PCT/US2012/035907**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012 WO12149580**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2012 E 12724426 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2701803**

54 Título: **Portadores de braquiterapia dosimétricamente personalizables**

30 Prioridad:

**28.04.2011 US 201161480304 P**

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

**26.10.2018**

73 Titular/es:

**GT MEDICAL TECHNOLOGIES, INC (100.0%)  
245 W. 2nd Street, Box 7  
Mesa, AZ 85201 , US**

72 Inventor/es:

**NAKAJI, PETER;  
BACHMAN, DAVID;  
MCBRIDE, HEYOUNG y  
YOUSSEF, EMAD**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 687 679 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**

Portadores de braquiterapia dosimétricamente personalizables

**5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION****CAMPO DE LA INVENCION**

10 La invención se refiere de manera general a kits dosimétricamente personalizables para el tratamiento de tumores mediante terapia de radiación.

**INFORMACIÓN DE ANTECEDENTES**

15 Los tumores en organismos vivos son muy variables en tamaño, localización y su cantidad de infiltración en tejidos normales, la variabilidad de tumores en general los hace muy difíciles de tratar con un enfoque de talla única para todos. Además, la extensión de los tumores y/o el vacío tras la citorreducción típicamente no se conocen hasta que se presentan en la sala de operaciones. Por tanto, las opciones necesarias para tratar eficazmente un tumor o un lecho tumoral necesitan ser bastante diversas.

20 Los tumores son difíciles de erradicar quirúrgicamente ya que su naturaleza infiltrante a menudo imposibilita la resección microscópicamente completa sin una morbilidad o mortalidad indebidas. Esta persistencia local de las células tumorales puede controlarse si se puede administrar suficiente radiación de manera segura antes del nuevo crecimiento y la replicación de las células tumorales residuales. La cirugía de citorreducción, seguida de radioterapia en dosis altas, proporciona la mejor oportunidad para el control local de un tumor. Sin embargo, la capacidad de administrar altas dosis de radiación en el entorno postoperatorio se ve frecuentemente limitada por la intolerancia del tejido sano circundante. La radioterapia se divide en radioterapia de haz externo (EBRT) o teleterapia y radioterapia interna o braquiterapia (BT). El índice terapéutico es la cantidad relativa de tejido sano que recibe dosis altas de radiación en comparación con la dosis administrada al tumor o al lecho tumoral. Mejorar el índice terapéutico puede aumentar el control local de los tumores y/o disminuir la morbilidad del tratamiento. La naturaleza inherentemente localizada de BT se reconoce como una técnica para mejorar el índice terapéutico en el tratamiento de tumores con radiación.

35 La braquiterapia implica colocar una fuente de radiación en o inmediatamente adyacente a un tumor. Proporciona un tratamiento eficaz de los tumores de muchos sitios del cuerpo. La braquiterapia, como un componente del cuidado del cáncer multimodal, proporciona un tratamiento efectivo en costes. La braquiterapia puede ser intracavitaria, como en neoplasias malignas ginecológicas; intraluminal, como, pero sin estar limitado a, en cánceres de esófago o de pulmón; superficie externa, como, pero sin estar limitado a, cáncer de piel o intersticial, como, pero sin estar limitado a, el tratamiento de varios tumores del sistema nervioso central así como tumores extracraneales de cabeza y cuello, pulmón, tejido blando, sitios ginecológicos, recto, hígado, próstata y pene.

40 Los dispositivos y técnicas de braquiterapia actualmente disponibles carecen de las siguientes áreas: 1) los portadores actuales no pueden acomodar fácilmente dosis de braquiterapia anatómicamente conformes y reproducibles; 2) no facilitan la personalización dosimétrica en tiempo real para conservar el tejido normal, a la vez que administran dosis eficaces y seguras de radiación a los tumores; y 3) no pueden incorporar agentes terapéuticos adicionales, incluyendo quimioterapia e inhibidores virales, dirigidos y de reparación de daño al ADN.

La EP0292630 se refiere a sistemas de administración para radioterapia temporal, braquiterapia usando una lámina conformable, radioterapia intersticial y braquiterapia intracavitacional.

50 La presente invención aborda las deficiencias asociadas con los dispositivos de braquiterapia actuales para el tratamiento de tumores altamente variables y comprende nuevos sistemas de portadores de radioisótopos de braquiterapia y metodología para proporcionar tratamiento de braquiterapia personalizado en tiempo real a pacientes con tumores difíciles de controlar usando técnicas de radioterapia convencionales.

**55 SUMARIO DE LA INVENCION**

60 La presente invención se refiere de manera general a kits para proporcionar un sistema de portadores de radionúclidos personalizado en un paciente para ayudar a curar, ralentizar la progresión o nuevo crecimiento, o mejorar los síntomas asociados con tumores. Y más específicamente a un kit de implante de braquiterapia permanente dosimétricamente personalizable para proporcionar una dosis de radionúclidos dirigida a tejidos específicos en o dentro del cuerpo humano.

Una realización de la presente invención comprende un sistema portador de radionúclidos de acuerdo con la reivindicación 1.

65

El sistema de implante de braquiterapia permanente de la presente invención permite la personalización y el uso de una dosimetría previamente planificada en base a las dimensiones y propiedades precisas de los portadores para optimizar el índice terapéutico para un área afectada. Las dimensiones y propiedades precisas de los portadores pueden lograrse utilizando materiales biocompatibles basados en collages de diferentes grosores por debajo y/o encima de una fuente de radiación para actuar como un espaciador para lograr una administración de dosis de radiación deseada y una conservación del tejido normal.

Otra realización adicional logra la dosimetría apropiada previamente planificada incluyendo una capa de tántalo, tungsteno, titanio, oro, plata, o aleaciones de estos u otros materiales de alta Z como una lámina, rejilla o tira, interna a o sobre una superficie del portador para facilitar la conservación del tejido normal disminuyendo la penetración de la radiación en tejidos normales adyacentes.

Las realizaciones adicionales incluyen portadores fabricados como portadores prefabricados de varias formas y tamaños; y algunos portadores pueden precargarse "calientes" con las semillas radiactivas o "fríos" para permitir que las semillas radiactivas se carguen con semillas específicamente deseadas justo antes de un procedimiento de implante.

Realizaciones adicionales contemplan portadores que pueden configurarse para el uso de una o más semillas radiactivas de baja energía seleccionadas de Cs 131, Ir 192, I 125, Pd 103 u otros isótopos usados intraoperatoriamente después de la resección quirúrgica para formar un implante permanente.

Otras realizaciones adicionales pueden incluir portadores con radioisótopos de corto alcance que emiten partículas beta o alfa.

Otra realización de un sistema de portadores comprende llevar modalidades terapéuticas adicionales incluyendo agentes quimioterapéuticos, tratamientos virales, terapias dirigidas y/o inhibidores de reparación del daño del ADN.

Características adicionales contempladas de los portadores pueden incluir codificación de color diferencial para marcar semillas finales con mayores potencias de radiación que las semillas medias para una distribución de la dosis de radiación mejorada para su uso con tumores/lechos tumorales de tamaño limitado y de forma irregular; flechas, puntos codificados por colores u otros marcadores visuales para indicar una orientación apropiada de los portadores en relación con las semillas y las áreas de tratamiento; líneas indicadoras para permitir a un usuario recortar o dar forma a un portador como sea necesario a la vez que se mantiene el espaciado deseado para la dosimetría calculada; e indicadores visuales y táctiles para que el usuario diferencie las partes superiores de las inferiores de los operadores en el quirófano/campo operatorio y mantenga la orientación correcta y la dosimetría deseada.

Una realización adicional para el sistema de portadores comprende un programa/hoja de cálculo/nomograma para guiar a un usuario en la planificación de los implantes y para ayudar a ordenar semillas/portadores en base a la forma preoperatoria, el tamaño de la lesión, la localización, la histología y el número de semillas necesarias. Otra realización comprende un sistema de portadores que es visible en CT y fluoroscopia, y/o es compatible con MRI para permitir al usuario elaborar evaluaciones intra- y postoperatorias precisas.

También se divulga en la presente un sistema de implante de braquiterapia que tiene por lo menos tres portadores implantables individuales que comprenden; por lo menos dos portadores de placa y por lo menos un portador de piezas; y cada portador está configurado para mantener semillas radiactivas en una localización precisa en relación a un área de tratamiento para producir un implante dosimétricamente personalizable en tiempo real para un área a ser tratada y los portadores individuales son lo suficientemente pequeños para caber en o sobre el área a ser tratada. Los por lo menos dos portadores de placa incluidos en el sistema de portadores de radionúclidos realizado comprenden materiales biocompatibles de diferentes grosores por debajo y/o por encima de una fuente(s) de radiación para actuar como un espaciador así como el uso de una capa de tántalo, tungsteno, titanio, oro, plata o aleaciones de estos u otros materiales de alta Z como una lámina, rejilla o tira interna a o sobre la superficie del portador para facilitar la conservación del tejido normal disminuyendo la penetración de la radiación en los tejidos normales adyacentes. El por lo menos un portador de piezas incluido en el sistema de portadores de radionúclidos realizado también comprende materiales biocompatibles de diferentes grosores por debajo y/o por encima de una fuente de radiación para actuar como un espaciador para lograr una administración de dosis de radiación deseada y conservar el tejido normal. El sistema de implante de braquiterapia permanente de la presente realización se usa para la braquiterapia permanente intraoperatoria en el tratamiento de tumores dentro del sistema nervioso central o sus cavidades o recubrimientos; y comprende un diseño conformable pero dosimétricamente estable para la administración y posicionamiento de semillas radiactivas para producir un implante personalizable en tiempo real, pieza por pieza, para cada paciente y tumor.

Los portadores de radionúclidos implantables individuales pueden insertarse dentro o sobre un tumor, un vacío restante tras una resección tumoral, o un lecho tumoral; para ayudar a curar, ralentizar la progresión o el

nuevo crecimiento, o mejorar los síntomas asociados con el tumor.

Realizaciones adicionales del sistema de de implante de braquiterapia permanente es para la son para braquiterapia permanente intraoperatoria en el tratamiento de varios tumores del cuerpo, incluyendo, pero no limitados a, tumores del sistema nervioso central, cabeza y cuello, tejidos blandos, hueso, columna vertebral, pulmón, mama, piel, esófago, estómago, hígado, intestinos, colon, recto, próstata, páncreas, espacio retroperitoneal, riñón, vejiga, pelvis, ovario, cuello uterino, trompas de Falopio, útero y vagina.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Los principios de la presente invención serán evidentes con referencia a la siguientes dibujos, en los que números de referencia similares denotan componentes similares:

La Figura 1 muestra una vista en perspectiva de un dispositivo portador realizado en forma de placa.

La Figura 2 muestra una vista en planta frontal de otro dispositivo portador realizado en forma de placa.

La Figura 3. Comprende una vista en perspectiva de otro dispositivo portador realizado en forma de placa en donde la placa incluye además una lámina metálica en la superficie antípoda distal a la zona de tratamiento.

La Figura 4 comprende las Figuras 4A y 4B que muestran dos vistas en perspectiva de diseños de formas alternativas para portadores de placa.

La Figura 5 representa un dibujo en el que se muestran placas individuales realizadas en uso en una cavidad postoperatoria después de la citorreducción tumoral.

La Figura 6 muestra una vista en perspectiva de otro sistema de portadores contemplado en forma de placa.

La Figura 7 comprende las Figuras 7A, 7B y 7C que son vistas en planta frontal de tres sistemas de portadores (no de la invención reivindicada) en forma de piezas y en una forma bidimensional.

La Figura 8 comprende las Figuras 8A y 8B que son vistas en planta frontal del portador de piezas mostrado en 7B cuando está en formas tridimensionales.

La Figura 9 comprende las Figuras 9A y 9B que son vistas en perspectiva de más portadores de piezas (no de la invención reivindicada) en diferentes formas.

La Figura 10 comprende las Figuras 10A y 10B que representan dos vistas de un portador realizado en forma de piezas (no de la invención reivindicada).

La Figura 11 muestra una vista en perspectiva de otro portador en forma de de piezas (no de la invención reivindicada).

La Figura 12 comprende las Figuras 12A y 12B en donde la Figura 12A muestra un dispositivo de carga de semillas de radionúclidos de aguja contemplado y la Figura 12B muestra una vista en perspectiva de un dispositivo portador con una colocación de semillas de radionúclidos adecuada.

La Figura 13 comprende las Figuras 13A, 13B y la Figura 13C en donde la Figura 13A muestra una vista en perspectiva de una tapa para un dispositivo de carga; la Figura 13B muestra una vista en perspectiva de la base de un dispositivo de carga; y la Figura 13C muestra una vista en perspectiva de y un dispositivo de carga realizado con la tapa en su posición asegurada en la base.

La Figura 14 es una vista en perspectiva de un portador realizado en forma de placa colocado en un dispositivo de carga para capacidades de carga de radionúclidos mejoradas.

La Figura 15 es una vista en planta superior de un portador en forma de piezas (no de la invención reivindicada) colocado en un dispositivo de carga para capacidades de carga de radionúclidos mejoradas.

La Figura 16 ilustra formas y localizaciones preoperatorias ejemplares y tumores a ser tratados con uno o más de los dispositivos realizados de la presente invención.

La Figura 17 ilustra a modo de ejemplo la forma y la localización de varias cavidades postoperatorias a ser tratadas con uno o más de los dispositivos realizados de la presente invención.

La Figura 18 comprende las Figuras 18 A, 18B, 18C, que muestran cada una diferentes aplicaciones y

configuraciones de los sistemas de portadores (no de la invención reivindicada) para tratar áreas de tratamiento objetivo variables; la Figura 18D que muestra una aplicación y configuración de los sistemas de portadores con forma de placas de la invención reivindicada con sistemas de portadores de piezas para tratar áreas de tratamiento objetivo variables; y la Figura 18E que muestra una aplicación y configuración de los sistemas de portadores con forma de placa de la invención reivindicada para tratar áreas de tratamiento objetivo variables.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

### Definiciones

Para los propósitos de la presente invención, la braquiterapia se define como un tratamiento de radiación en el que la fuente de la radiación se coloca cerca de la superficie del cuerpo o dentro del cuerpo o una cavidad corporal a poca distancia del área que se está tratando.

Para los propósitos de la presente invención, la teleterapia se define como un tratamiento de radiación en el que la fuente de la radiación está a una distancia del cuerpo.

Para los propósitos de la presente invención, se considera que la Velocidad de Dosis Alta se define como el tratamiento con dosis de radiación por encima de 12.000 cGy/h.

Para los propósitos de la presente invención, se considera que la Velocidad de Dosis Baja se define como el tratamiento con radiación en el intervalo de dosis de 400-2000 cGy/h.

Para los propósitos de la presente invención, se considera que los Materiales de Alta Z se definen como cualquier elemento con un número atómico mayor que 20, o una aleación que contiene tales materiales.

Para los propósitos de la presente invención, el término Caliente se considera que es un material que es Radiactivo y el término Frío se considera que significa que un material tiene baja radiactividad; o es no radiactivo.

Para los propósitos de la presente invención, la Dosimetría se define como el proceso de medición y descripción cuantitativa de la dosis absorbida por radiación (rad) en un tejido u órgano.

Para los propósitos de la presente invención, un Portador de Placa (también referido a veces como un portador con forma de placa) también referido algunas veces como un GammaTile se define como un tipo de portador de radionúclidos que es plano y mantiene una geometría plana bidimensional cuando se coloca en uso para tratar tumores.

Para los propósitos de la presente invención, un Portador De piezas también referido a veces como un GammaGore se define como un tipo de portador de radionúclidos que, aunque inicialmente es plano, asumirá una forma tridimensional cuando se disponga y coloque en una cavidad operativa o espacio similar y se conforme al entorno de tratamiento a la vez que mantiene la geometría necesaria para un implante efectivo.

Para los propósitos de la presente invención, el término intersticial se define como perteneciente a partes o espacios intermedios de un tejido.

Para los propósitos de la presente invención, el término Tumor: se define como un crecimiento anormal de tejido resultante de la multiplicación incontrolada y progresiva de células; que puede ser benigno o maligno.

Para los propósitos de la presente invención, el término Maligno se define como tumores que tienen el potencial de o muestran las propiedades de anaplasia, invasividad y metástasis.

Para los propósitos de la presente invención, el término Cáncer se define como cualquier tumor celular maligno.

Para los propósitos de la presente invención, el término Quimioterapia se define como un método de tratamiento del cáncer que usa agentes químicos para inhibir o destruir células cancerosas.

### Aplicación de Portadores Realizados en tumores del sistema nervioso central

A pesar de una técnica quirúrgica meticulosa, los tumores metastásicos en el cerebro o la columna vertebral a menudo ocurren en o cerca el sitio de resección. Esto es debido a que rara vez es posible reseccionar estos tumores con márgenes patológicamente negativos, especialmente en las regiones más elocuentes o donde las lesiones son adyacentes a estructuras o nervios vasculares. Se ha demostrado que la radioterapia, utilizando una variedad crecientemente grande de técnicas, es el tratamiento adyuvante individual más eficaz para ayudar a

prevenir la recurrencia de tumores cerebrales malignos. La braquiterapia intersticial combinada con la resección quirúrgica de los tumores del sistema nervioso central ha estado en uso durante varias décadas. Varios tipos de fuentes radiactivas se insertan bajo visualización directa durante la cirugía, como una terapia potencialmente más rentable y que lleva menos tiempo, sin comprometer los resultados.

5 Aun así, las técnicas para la braquiterapia (BT) intersticial de los tumores del sistema nervioso central se han mantenido relativamente rudimentarias. El dispositivo y los métodos de braquiterapia realizados en la presente invención mejoran la administración de radiación creando un sistema de portadores para crear combinaciones de portadores con forma de placa cada uno con fuentes radiactivas contenidas en el mismo. Estos portadores, conocidos como portadores de placa o "GammaTiles" (GT) y portadores de piezas o "GammaGores" (GG) pueden colocarse para que quepan en los lechos operatorios personalizándolos a la forma y el tamaño de las cavidades operatorias individuales. Los GT pueden adaptarse para proteger las estructuras normales sensibles, como los nervios o el cerebro normal, a la vez que administran dosis altas deseadas de radiación a las localizaciones precisas con mayor riesgo de recurrencia. Los GG también pueden usarse como portadores para radioisótopos de corto alcance que emiten partículas beta o alfa o para la administración de otras modalidades terapéuticas, incluyendo agentes quimioterapéuticos, tratamientos virales, terapias dirigidas y/o inhibidores de reparación del daño al ADN. También pueden diseñarse para contener materiales de alta Z y/o espaciadores biocompatibles para proporcionar una direccionalidad significativa al tratamiento de radiación.

#### 20 Aplicación de Portadores Realizados fuera del sistema nervioso central

La braquiterapia se ha usado para tratar muchos tumores de sitios extracraneales como cabeza y cuello, pulmón, tejido blando, ginecológico, recto, próstata, pene, esófago, páncreas y piel. La braquiterapia (BT) puede usarse sola o en combinación con radioterapia de haz externo y/o cirugía. Los resultados de los pacientes dependen críticamente de la selección del paciente y de la técnica de implantación apropiadas. En general, los pacientes con tumores que están íntimamente asociados con estructuras normales críticas que deben conservarse, como nervios, vasos, áreas cosméticamente aparentes u órganos viscerales no pueden reseccarse completamente sin una morbilidad o mortalidad indebida. Estos tumores pueden ser buenos candidatos para la BT realizada junto con resección quirúrgica. Las técnicas actualmente disponibles para producir el espaciado de fuente confiable necesario para la geometría óptima y, posteriormente, la dosimetría de radiación, requieren catéteres y protección que son relativamente voluminosos y por lo tanto adaptan pobremente al área tratada. Consecuentemente, requieren una considerable inversión de capital y la presencia de un equipo de expertos para su uso eficaz; y cuando se realiza intraoperatoriamente debe realizarse en un quirófano especialmente protegido para evitar la irradiación del personal y los pacientes adyacentes. Estos defectos limitan la disponibilidad de estas terapias a muy pocos centros y comprometen los resultados al disminuir el control del tumor y aumentar las complicaciones de la terapia. El dispositivo de braquiterapia y los métodos contemplados en la presente invención facilitan el logro de disposiciones de la fuente radioactiva óptimas para la BT de velocidad de dosis baja (LDR) permanente de una manera fácil de usar, fácilmente disponible y rentable, usando un sistema de portadores de portadores GT geométricamente personalizables (opcionalmente usados además de los GG) para contener fuentes radioactivas para ser colocadas en tumores o lechos tumorales.

Además, las realizaciones de la presente invención también permiten a los usuarios conservar preferentemente el tejido normal sensible sin comprometer la capacidad de administrar radiación en dosis altas personalizadas para tanto la anatomía del tumor como del paciente.

Las realizaciones adicionales de los portadores con forma de placa pueden incluir la capacidad de los portadores con forma de placa de administrar otros agentes citotóxicos, como fármacos quimioterapéuticos o fuentes radiactivas de muy corto alcance como partículas Y-90 y alfa para la colocación directa en tumores, a la vez que se conserva máximamente el tejido normal.

A continuación se describen las realizaciones ilustrativas de la invención. En el interés de la brevedad, no se describen todas las características de una implementación real en esta especificación. Por supuesto, se apreciará que en el desarrollo de cualquier realización real, deben tomarse numerosas decisiones específicas de la implementación, como el cumplimiento de las limitaciones regulatorias, relacionadas con el sistema y relacionadas con los negocios, que variarán de una implementación a otra, para alcanzar los objetivos específicos. Además, tal esfuerzo de desarrollo podría ser complejo y requerir tiempo, pero con el beneficio de esta divulgación, sería una tarea rutinaria para los expertos en la técnica de la radioterapia.

#### 60 Sistemas de Portadores

Generalmente, los sistemas de portadores descritos en la presente y ejemplificados en las Figuras 1-11 implican la utilización de portadores implantables individuales pequeños en forma de placa (como se muestra en las Figuras 1-6) y de piezas (como se muestra en las Figuras 7-11) diseñadas para ser portadores de agentes terapéuticos como semillas radiactivas para producir un implante dosimétricamente personalizable en tiempo real para cada paciente y lesión.

Los sistemas de portadores están diseñados para: crear un portador que permita una dosimetría más precisa y predecible; una geometría mejorada con una mejor orientación de las semillas entre sí, especialmente en escenarios de entornos intraoperatorios en tiempo real; es totalmente personalizable para ajustarse al tamaño/volumen, localización y tipo de tumor; y puede proporcionar una dosificación diferencial de tumor/lecho tumoral frente a tejidos normales.

Los sistemas de portadores realizados generalmente están hechos de materiales biocompatibles conocidos en la técnica y más específicamente pueden estar hechos de materiales biocompatibles a base de gelatina o a base de colágeno.

#### Ejemplo 1: Realización de Portador de Placa

Las Figuras 1-6 muestran varias ejemplificaciones de dispositivos de portadores en forma de placa realizados en la presente invención.

La Figura 1 muestra una vista en perspectiva de un dispositivo portador 100 realizado en una forma de placa en la que la placa 101 sirve como un espaciador protegible cargable para una semilla radiactiva 199 y en donde la placa 101 realizada comprende un canal de carga preformado 150 que discurre desde un extremo proximal 103 hasta un extremo distal 105. Adicionalmente, hay una superficie antípoda 110 opuesta a la superficie de tratamiento 120. Las dimensiones aproximadas contempladas de un placa como se muestra aquí serían un cuadrado con cada lado de aproximadamente 1 cm y la profundidad de el dispositivo medido como la distancia desde la superficie antípoda 110 a la superficie de tratamiento 120 es de aproximadamente 2-7 mm, prefiriéndose de 3 a 6 mm, más preferido de 4 a 5 mm, y lo más preferido de 4 mm. Se puede preformar un canal de carga 150 como se muestra o crearse en el momento de la colocación de la semilla radiactiva 199. La semilla 199 se colocará generalmente en el centro del canal de carga 150 y hay varias maneras de asegurar la colocación apropiada de la semilla 199 dentro del canal. Además, la superficie antípoda 110 puede comprender adicionalmente varios marcadores de colores, indicadores y características de textura que pueden asegurar adicionalmente la orientación apropiada de las placas 101 cuando se colocan.

La Figura 2 muestra una vista proximal 203 o final de otro portador con forma de placa realizado 201 y demuestra el posicionamiento del canal de carga 250 con respecto a la placa 201. El propio canal de carga 250 está desplazado dentro de la placa 201 de manera que el canal 250 está situado más cerca de la superficie antípoda 210 o de tratamiento 220 según la exposición deseada y las restricciones de protección deseadas con la semilla de radionúclido 199 (no mostrada) dentro del canal de carga 250. En el caso mostrado hay una capa delgada de material 230 en el lado antípoda 210 y una capa más gruesa 240 en la que se forma el canal de carga 250.

La Figura 3 muestra una vista en perspectiva de otra placa realizada 301 en donde la placa incluye además una lámina metálica 311 en la superficie antípoda 310. Una o más superficies pueden incluir una capa de lámina metálica 311 en la superficie antípoda 310 como oro para bloquear el escape de rads y/o redirigirlos o enfocarlos hacia el área de tratamiento objetivo. Algunos de los metales contemplados para su uso incluyen una capa de tántalo, tungsteno, titanio, oro, plata o aleaciones de estos u otros materiales de alta Z en el aspecto antípoda (adicionalmente las capas metálicas pueden localizarse internamente entre capas espaciadas en o GammaTile o GammaGore no mostrados actualmente) para proporcionar conservación del tejido normal en partes del cerebro y en otros lugares donde hay un espacio físico muy limitado. Adicionalmente, la placa realizada 301 puede incluir un canal de carga 350 que puede estar localizado entre una capa espaciadora superior 330 que puede ser la parte más gruesa localizada alejada de la superficie de tratamiento y un espaciador inferior 340 que es la parte más delgada localizada adyacente a la superficie de tratamiento 320.

La presente invención contempla la construcción del portador usando grosores diferenciales de materiales biocompatibles por debajo y/o por encima de las fuentes de radiación (como se muestra en la Fig. 3 anterior) para lograr una dosis de radiación diferencial con una conservación relativa del tejido normal junto con el uso de una capa de tántalo, tungsteno, titanio, oro y plata, o aleaciones de estos u otros materiales de alta Z en el aspecto antípoda (lado alejado del tumor) o internos a las Placas o Piezas para proporcionar conservación del tejido normal en partes del cuerpo como el cerebro y en cualquier lugar donde haya un espacio físico muy limitado.

La Figura 4 muestra una vista en perspectiva de dos formas de placas alternativas que incluyen una placa circular 401 y una placa cuadrada 501 en cualquier placa dada contemplada en la presente invención el canal de carga 450, 550 puede estar preformado o puede marcarse para cargarlo con una instrumento afilado como una aguja, o puede estar vacío y el canal puede formarse donde sea que el usuario determine que tiene más sentido desde un punto de vista de dosimetría, geometría y orientación.

La Figura 5 representa un dibujo en el que se muestran placas individuales realizadas 501 en una cavidad postoperatoria después de la citorreducción del tumor. En este caso, cuatro placas 501 individuales o interconectadas se colocan dentro de la cavidad adyacente a los márgenes de tejido donde tuvo lugar la

5 citorreducción en donde las semillas de radionúclidos 599 se dirigen al tejido alrededor del margen de lesión y la placa 501 protege a los otros tejidos y espacio vacío de la exposición a radionúclidos. La superficie de tratamiento 520 se encuentra más cerca del lecho tumoral y la superficie antípoda 510 está orientada al espacio vacío. Realizaciones adicionales contempladas pero no mostradas incluyen el uso de muescas, lengüetas y ranuras combinadas, franjas/ranuras, cerraduras, bloques de lego o sistemas similares de tipo emparejamiento/coincidencia para asegurar y ajustar las placas 501 unas seguidas de las otras para proporcionar una geometría y orientación óptimas y aumentar la personalización a un amplio campo de posibilidades de tratamiento eficaces.

10 La Figura 6 muestra una vista en perspectiva de otro sistema de portadores 600 contemplado en forma de placa 601. La lámina de placa 601 mostrada incluye tres placas de igual tamaño. El sistema de portadores 600 está marcado con líneas indicadoras 659, que permitirían a los usuarios recortar/dar forma a las placas 601 al tamaño necesario pero mantener todavía el espacio deseado para la dosimetría. El uso de las placas 601 de ciertas dimensiones precisas permite que la placa guíe al usuario para mantener la dosimetría precisa y previamente planificada necesaria para producir resultados eficaces y seguros. Por ejemplo, un dispositivo contemplado puede ser de 1,0 cm en el espaciado central entre las semillas en la placa, y de 0,5 cm de espaciado al borde de la placa. De modo que la siguiente placa, si se añade, mantiene un patrón de espaciado general de 1,0 cm y las líneas preimpresas "cortar aquí" 659 que se muestran pueden ser de 0,5 cm entre cada semilla, por lo que puede recortarse un portador lineal de 2x3 a una placa de 2x2 o 2x1 de tamaño en el quirófano. Adicionalmente, la superficie antípoda 610 de la Figura 6 incluye un diferenciador superior con las marcas 659 y 657 provistas. En este caso hay líneas de recorte de líneas de orientación de canal de carga 655, marcas de localización de la semilla 657 y líneas de recorte 659. Conceptos adicionales para diferenciar las partes superiores (superficie antípoda 610) de las partes inferiores (superficie de tratamiento 620) de los portadores en el quirófano/campo operatorio; pueden utilizar color, textura, brillante/sombrío, etc., para mantener la orientación correcta y, por tanto, la dosimetría óptima. Adicionalmente, ambos extremos 603 y 605 de la placa o sólo el extremo proximal 603 pueden marcarse con las guías de colocación del canal de carga 651 para las placas 601 completamente personalizables y no incluyendo un canal de carga preformado 650 (no presente en esta placa).

25 Los presentes portadores pueden incluir el uso de códigos de color diferenciales para marcar semillas finales con una mayor fuerza de radiación que las semillas medias para una distribución de dosis de radiación mejorada para uso con objetivos de tamaño limitado y forma irregular.

30 Los portadores adicionales pueden incluir el uso de marcadores (puntos codificados por colores, flechas, etc.) para indicar la orientación apropiada de las placas. Por ejemplo, como las semillas tienen tanto un eje largo como uno corto que pueden no ser fácilmente aparentes una vez en la placa, y las placas pueden ser cuadradas, o adyacentes a otras placas, "flecha verde a flecha verde, flecha roja a flecha roja" podría indicar ambos la orientación de la semilla correcta, y dar otra guía para una alineación precisa durante la colocación.

35 Los portadores pueden fabricarse en placas prefabricadas de múltiples tamaños y formas de varias formas y tamaños (por ejemplo, 1 x 1 cm, 2 x 2 cm, 1 x 3 cm, 2 x 3 cm, 1 x 4 cm); estos pueden ser precargados (calientes) con las semillas radiactivas, o fríos para permitir que las semillas radioactivas se coloquen dentro del tumor o el lecho justo antes del procedimiento, lo que simplifica la fabricación de la placa para una mayor variedad de portadores, reduce el desperdicio de portadores "calientes" no usados, y reduce la exposición a la radiación del personal.

40 Los portadores adicionales también pueden tener una membrana impermeable, biocompuesto, material de alta Z u otra barrera, que actúa para prevenir o impedir la migración del compuesto(s) o agentes desde el lado(s) del portador(es) adyacente al tumor resecado al lado(s) antípoda del portador(s) (adyacente al tejido normal) y viceversa para crear un impacto terapéutico diferencial en el lecho operatorio frente a los tejidos adyacentes.

45 Los portadores adicionales pueden usar un grosor diferencial de material equivalente al tejido debajo y/o encima de las placas y/o una construcción de diferentes materiales de alta Z (o solo el "tubo" de semillas construido en la placa) para lograr la administración de la dosis de radiación deseada o el objetivo de conservación de tejido normal.

50 Ejemplo de Referencia 2 - Portadores de Tipo de Piezas.

55 Las Figuras 7-11 muestran varias ejemplificaciones de dispositivos de portadores (no de la invención reivindicada) en forma de piezas.

60 Un problema asociado que los cirujanos y oncólogos afrontan a menudo cuando se trata a un sujeto incluye un sujeto con lesiones intracraneales esféricas y semiesféricas que son comunes y por tanto también tienen una forma similar a las cavidades postoperatorias. Cualquier portador y cobertura útil deberá adaptarse a esta forma a la vez pueda implantarse en el cerebro, y mantener todavía la geometría "ideal" o casi ideal. Una opción incluye la creación de piezas bidimensionales que actúan como portadores, y cuando se cargan con semillas y se colocan en la cavidad se conforman al entorno tridimensional a la vez que se mantiene la geometría del implante. Además de la

5 naturaleza tridimensional del portador, el portador puede poseer propiedades adicionales posibles anteriormente mencionadas, incluyendo la función de espaciado, grosor diferencial, y la posibilidad de combinar con materiales de alta z para la protección contra la radiación. Estos portadores también pueden diseñarse de manera que sean compatibles con la colocación de placas adyacentes o gammatiles según sea necesario para flexibilidad intraoperatoria adicional.

10 Adicionalmente, el portador de tipo piezas puede prefabricarse en dimensiones específicas y disponible en una variedad de tamaños y/o puede ser recortado para hacerlo más pequeño o combinarse para hacerlo más grande en el momento del uso. Las dimensiones decididas pueden personalizarse por el usuario en base al tamaño del tumor/cavidad y las características para lograr la geometría necesaria.

15 Aunque se muestran ciertas formas de diseño como productos como productos ejemplares en las Figuras 7-11, también pueden usarse otras formas geométricas como poliedros regulares o irregulares como portadores de de piezas.

20 La Figura 7 comprende las Figuras 7 A, 7B y 7C que son vistas en planta frontal de tres sistemas de portadores en forma de piezas y en una forma bidimensional. Los diseños de piezas generales incluyen pétalos, solapas y/o una combinación de pétalos y solapas. La Figura 7A muestra un diseño de piezas bidimensional 701 que comprende pétalos 744 y solapas 746. La Figura 7B muestra una pieza 801 con pétalos 844 y solapa 846 pero en el diseño las solapas tienen una longitud extendida para proporcionar una aplicación geométrica o de tamaño diferente. La Figura 7C muestra una pieza 901 con un diseño bicóncavo con pétalos dobles 944.

25 La Figura 8 muestra las Figuras 8 A y 8B que son vistas en planta frontal del portador de piezas 801 mostrado en 7B cuando está en formas tridimensionales. La Figura 8A muestra la pieza 801 enrollada para cubrir un espacio tridimensional que es más cilíndrico y la Figura 8B muestra la pieza 801 enrollada con los pétalos 844 plegados hacia adentro lo que crea un cilindro cerrado con una conformación tridimensional superior redondeada.

30 Las proporciones se fijan generalmente por altura, ancho y largo, y se establecen por la necesidad de mantener la geometría del implante ideal del espaciamiento de las semillas. La longitud y el ancho exactos dependen del tamaño de la cavidad, pero el mismo portador de piezas puede preformarse y/o predimensionarse. El portador de tipo piezas puede tener adicionalmente preajustes de localización de las semillas.

35 La Figura 9 incluye la Figura 9 A que muestra diseños de de piezas bidimensionales 1001, con pétalos 1044 y solapas 1046. La superficie antípoda 1010 es visible y la superficie de tratamiento 1020 está oculta. La pieza 1001 incluye además identificadores de marcado en la superficie antípoda 1010 que incluyen líneas de orientación del canal de carga 1055 y marcas de localización de la semilla 1057. Además, ambos extremos 1003 y 1005 de la pieza o solo el extremo proximal 1003 pueden estar marcados con guías de colocación del canal de carga 1051. La Figura 9B muestra una pieza 1101 con pétalos 1144 y solapa 1146, pero en este diseño las solapas tienen una longitud extendida para proporcionar una aplicación geométrica o de tamaño diferente. Por ejemplo, las solapas de longitud extendida pueden proporcionar un mejor ajuste en una cavidad más grande. En ambas figuras 9A y 9B la pieza se enrolla hacia adentro y los lados antípoda 1010 y 1110 respectivamente no son visibles una vez que las piezas se colocan en su configuración tridimensional enrollada.

45 Las Figuras 10A y 10B muestran otra pieza 1201 en donde la Figura 10A muestra una vista en perspectiva con la superficie antípoda 1210 visible y la Figura 10B es una vista en planta de la superficie de tratamiento 1220 que muestra la distribución de las semillas 1299 dentro de la pieza 1201. La pieza está diseñada para enrollarse y la superficie de tratamiento 1220 está orientada hacia el tumor o el lecho de tratamiento y la superficie antípoda 1210 está orientada hacia el interior de la pieza con forma de esfera tridimensional. Este diseño bicóncavo con pétalos dobles, puede usarse mejor en cavidades de tipo más esféricas.

50 La Figura 11 muestra una vista en perspectiva de otro portador en forma de pieza 1301 en donde la superficie de tratamiento 1320 incluye una capa adicional 1313 que puede usarse para proporcionar una administración localizada de materiales radiactivos como radiación gamma o beta o partículas alfa junto con agentes de quimioterapia o agente(s) tumorocidas/dirigidos/inmunoterapéuticos o viral/vector viral en el lado(s) del portador(es) adyacente al tumor.

60 Los portadores tipo de piezas también pueden proporcionar el uso de un portador individual implantable pequeño construido para la administración localizada de materiales radiactivos tales como radiación gamma o beta o partículas alfa junto con agentes sensibilizantes a la radiación y/o inhibidores de reparación del daño por radiación en el lado(s) del portador(es) adyacente al tumor.

65 Los portadores tipo de piezas también pueden proporcionar el uso de un portador individual implantable pequeño construido para la administración localizada de materiales radiactivos como radiación gamma o beta o partículas alfa con o sin otros compuestos de protección contra la radiación en el lado(s) de los portador(es) antípoda a la fuente de radiación y/o compuestos de factor de promoción del crecimiento tisular/de curación en el

lado del portador(es) antípoda a la fuente de radiación.

Los diseños de piezas generales incluyen pétalos, solapas y/o una combinación de pétalos y solapas. Las proporciones se fijan generalmente por altura, ancho y largo, y se establecen por necesidad para mantener la geometría del implante ideal de espaciado entre las semillas. La longitud y el ancho exactos dependen del tamaño de la cavidad, pero el mismo portador de piezas puede preformarse y/o predimensionarse. El portador de tipo piezas puede tener adicionalmente preajustes de localización de semillas. Cuando el material de tipo piezas es similar al sistema de pétalo solapa encontrado en la Figura 9A, los pétalos y las solapas se desplazan para mantener el espaciado de las semillas. El espaciado de las semillas contemplado puede variar de 0,5 cm a 1,5 cm, prefiriéndose de 0,75 cm a 1,25 cm, más preferido de 0,8 cm a 1,2 cm y los más preferido 1,0 cm de intervalo de espaciado de semillas entre las semillas.

El portador tipo piezas también puede incluir el uso de un portador individual implantable pequeño construido para la administración localizada de materiales radioactivos como radiación gamma o beta o partículas alfa junto con agentes de quimioterapia o agentes tumorocidas/dirigidos/inmunoterapéuticos o viral/de vector viral en el lado(s) del portador(es) adyacente al tumor.

El portador tipo piezas también puede incluir el uso de un portador individual implantable pequeño construido para la administración localizada de materiales radioactivos tales como radiación gamma o beta o partículas alfa junto con agentes sensibilizadores a la radiación y/o inhibidores de reparación del daño por radiación en el lado(s) del portador(es) adyacente al tumor.

El portador tipo piezas también puede incluir el uso de un portador individual implantable pequeño construido para la administración localizada de materiales radioactivos como radiación gamma o beta o partículas alfa junto con compuestos de protección contra la radiación en el lado(s) del portador(es) antípoda a la fuente de radiación y/o compuestos de promoción del crecimiento tisular/factor de curación en el lado(s) del portador(es) antípoda a la fuente de radiación.

Las placas en la presente invención, y/o las piezas divulgadas en la presente, incluyen la adaptabilidad del sistema de portadores para ser específico de isótopos y gestionar la fuerza de radionúclidos y la exposición a usuarios y tejidos normales (no dirigidos) con una variedad de medidas que incluyen grosores diferenciales como se ha mostrado anteriormente, tubos de semillas (no mostrados), materiales de protección, o facilitadores del espaciado para localizar semillas radiomarcadas en el mejor sitio con respecto al tratamiento del objetivo y al no tratamiento del no objetivo.

Los portadores pueden ser compatibles con MRI y/o visibles en fluoroscopia y CT para facilitar una evaluación intra- y postoperatoria precisa.

Las placas implantables individuales pequeños y/o las piezas están diseñados para ser portadores de semillas radiactivas usadas para producir un implante dosimétricamente personalizable en tiempo real para cada paciente y tumor.

#### Carga de Semillas de Radionúclidos

La Figura 12A demuestra el uso de un aparato de aguja de carga 2000. El aparato 2000 comprende una aguja 2010 unida a un hilo de Vicryl específico 2020 y por lo menos una semilla de radionúclido 2099 en un hilo dependiendo del portador y las condiciones a cargar. El hilo de Vicryl 2020 comprende una sección de color regular del hilo 2025 y una parte de color desplazado del hilo 2030. Cuando la parte de color desplazado del hilo 2030 es visible desde cualquier extremo de un portador de piezas, portador de placas o cargador de portadores, la presencia visual es indicativa de que la semilla no está colocada en su localización apropiada. La Figura 12B ejemplifica el uso de un aparato de aguja 2000, el aparato de aguja se usa para penetrar en el portador de placa 2001 y crear un canal de carga 2050 a través de la placa 2001. Cuando la semilla se coloca a la profundidad apropiada todo el vycril de color desplazado 2030 (como púrpura) desaparece dentro del dispositivo de placa y el hilo de color regular 2025 se recorta.

La presente invención puede usar una variación de semillas en cualquier portador con forma de placa para proporcionar la mejor dosimetría para el tumor y el espacio del paciente. Adicionalmente, las cadenas de carga pueden incluir una o más de las mismas semillas o varias combinaciones de semillas radioactivas de baja energía bien conocidas tales como Cs 131, Ir 192, I 125, Pd 103 u otras comúnmente conocidas en la técnica. Las semillas colocadas dentro de los portadores se colocan generalmente como un agente terapéutico en forma de implantes permanentes intraoperatoriamente después de la resección quirúrgica, pero puede haber casos en los que los implantes se intercambian, retiran o reemplazan.

En otros portadores de carga posibles (no mostrados), el portador puede incluir una designación de "arriba" o "superior" en el lado opuesto de la superficie de la zona objetivo. La semilla caliente puede estar encerrada en un

cartucho de plástico y cargarse en el dispositivo con un hilo de Vicryl o similar, de tal manera que cuando la semilla se carga en la posición apropiada dentro del placa solo se vean ciertos colores del hilo, una vez que se completa la alineación se pueden tirar de los hilos en ambos lados, tirando de este modo de las dos mitades del cartucho de plástico que protege la semilla caliente. Y, permitiendo por tanto que la semilla caliente sin protección resida en su posición apropiada dentro del dispositivo de placa.

#### Dispositivos de Carga

Un dispositivo de carga especializado está diseñado para permitir que el equipo médico cree un portador para cada paciente y tumor de forma fiable, reproducible y eficiente.

Las Figuras 13-15 demuestran el uso de un sistema cargador especializado para cargar los portadores de la presente invención con semillas radiactivas. Los cargadores pueden usarse con los portadores o para crear portadores calientes preenvasados o para cargar portadores "fríos" justo antes de su uso.

Los cargadores pueden ser de un solo uso o múltiple, esterilizables y protegidos si se desea. Están diseñados para cargar portadores de materiales estándar o de alta Z de una manera precisa, eficaz y en tiempo real. Los cargadores son de diseños similares, dimensionalmente específicos, y cada uno consiste de dos componentes, la base y la tapa.

La base de los cargadores funciona para: 1) guiar la trayectoria inicial de la aguja de carga para la colocación de semillas en el portador; 2) proporcionar estabilidad dimensional al portador blando durante el proceso de carga; 3) centrar el portador de izquierda a derecha dentro de la base durante el proceso de carga; y 4) proteger al usuario.

La tapa de un cargador contemplado funciona para: 1) guiar la trayectoria final de la aguja de carga, completamente a través del portador; 2) proporcionan estabilidad dimensional al transportador suave durante el proceso de carga; 3) colocar el portador superior-inferiormente dentro de la base durante el proceso de carga; 4) colocar el portador de adelante a atrás dentro de la base durante el proceso de carga; y 5) proteger al usuario.

Los diseños de cargador pueden hacerse para acomodar una amplia variedad de dimensiones y estilos de GammaTile y GammaGore. Se ilustran para acomodar semillas en sutura, pero se pueden adaptar fácilmente para semillas sueltas u otras configuraciones.

Cuando se carga una semilla en sutura, se usa una aguja más larga que el cargador y se tira de ella a través de los orificios del canal del cargador en el extremo proximal de la base y el distal de la tapa. Una vez que la aguja sobresale, se tira del resto con pinzas o un alicate de punta de aguja. Por ejemplo, si el usuario usa un cargador de 60 mm, el usuario querrá usar una aguja de 70 mm para pasar a través de los canales del cargador y depositar las semillas dentro del portador.

La figura 13 incluye las Figuras 13A y 13B en donde la Figura 13A muestra una vista en perspectiva de una tapa 3020 para un dispositivo de carga 3000. La Figura 13B muestra una vista en perspectiva de la base 3010 de un dispositivo de carga 3000. Y la Figura 13C muestra una vista en perspectiva de un dispositivo de carga 3000 con la tapa 3020 en su posición asegurada sobre la base 3010. La tapa 3020 tiene una superficie inferior 3007 y una superficie superior 3009, un extremo proximal 3023 y un extremo distal 3025, y un inserto de lecho de carga 3071 localizado en la superficie inferior 3007 y que se extiende desde el extremo proximal 3023 hasta el extremo distal 3025. Adicionalmente, hay orificios de salida del canal de carga 3053 (no mostrados) que se extienden a través del extremo distal 3025 de la tapa. La base 3010 como se muestra en la Figura 13B comprende el extremo proximal 3013 y un extremo distal 3015, un canal de carga 3051 del extremo proximal y una estructura de soporte 3055 del canal de carga, que proporciona suficiente profundidad para guiar una aguja en una trayectoria consistente y precisa a medida que la punta de la aguja se desplaza a través de cualquier material de carga, si lo hay, y sale por un orificio de salida 3053 del canal de carga. Adicionalmente, el cargador 3000 comprende un lecho de carga 3070 en el que se coloca un material portador apropiadamente dimensionado para ser cargado. Una vez que se coloca un portador en el lecho de carga 3070 para cargarlo, la tapa 3020 se coloca sobre la base 3010 de tal manera que el inserto de lecho de carga 3071 localizado en la superficie inferior 3007 de la tapa 3020 se acopla con la parte del lecho de carga 3070 de la base 3010. La profundidad del inserto del lecho de carga 3071 se elige de tal manera que sea lo suficientemente profunda para intercalar y el material portador en su sitio durante el proceso de carga, pero no tan profundo que aplaste al portador, y rechace la capacidad de la aguja de carga para extenderse a través de un canal de carga 3050.

La Figura 14 es una vista en perspectiva del portador de placa realizado 601 mostrado anteriormente en la Figura 6 cuando se coloca en el lecho de carga 3070 del dispositivo de carga 3000 de la Figura 13. La Figura 14 muestra que el placa 601 se coloca dentro de la parte del lecho de carga 3070 del cargador 3000. La parte de la tapa 3020 del cargador se ha retirado de tal manera que la placa 601 es visible y se puede ver que las líneas de orientación 655 de la placa 601 se alinean directamente con el canal de carga del extremo proximal 3051 de tal

manera que cuando una aguja cargadora entra a través del canal de carga del extremo proximal 3051 y se extiende a través de la estructura de soporte del canal de carga 3055 y entra en la parte del lecho de carga 3070 de la base 3010 donde una placa del portador 601 está en una posición asegurada; la aguja de carga entra en la localización predeterminada en la placa 601 en base a las necesidades de dosimetría para el tratamiento. Y si hubiese una tapa 3020, la aguja se extendería a través del orificio de salida del canal de carga 3053 y saldría del dispositivo dejando el portador cargado 601 detrás.

Cuando el aparato de carga de aguja es uno como el descrito en la Figura 12A, el aparato de aguja 2000 se alimenta a través del canal de carga del extremo proximal 3051 y se extiende a través de la estructura de soporte del canal de carga 3055 y entra en la parte de lecho de carga 3070 de la base 3010 donde la placa del portador 601 está en su posición asegurada. El aparato de aguja 2000 se alimenta a través del portador de placa 601 y sale por el orificio de salida del canal de carga 3053. Una vez que la punta de la aguja 2010 del aparato de aguja se extiende a través del orificio de salida 3053, la aguja 2010 se agarra con un portaagujas y se tira hasta que el hilo 2020 proporciona una determinación visual de que el portador está apropiadamente cargada y las semillas están en su localización apropiada. Cuando las semillas están colocadas a la profundidad apropiada todo el hilo de color desplazado 2030 (como púrpura) desaparece dentro de la placa 601 y el dispositivo cargador y el hilo de color regular 2025 se recorta.

La Figura 15 es una vista en planta superior de un portador de piezas 1201 mostrado de manera similar en las Figuras 10A y 10B cuando se coloca en el lecho de carga 3070 del dispositivo cargador 3000 de la Figura 13. La Figura 15 muestra que la pieza 1201 se coloca dentro de la parte del lecho de carga 3070 del cargador 3000. La parte de la tapa 3020 del cargador se ha eliminado para que la pieza 1201 sea visible y pueda verse que las líneas de orientación 1255 de la pieza 1201 se alinean directamente con la estructura de soporte del canal de carga 3055 de tal manera que cuando un cargador de aguja entra por el canal de carga del extremo proximal 3051 y se extiende a través de la estructura de soporte del canal de carga 3055 y entra en la parte del lecho de carga 3070 de la base 3010 donde una pieza del portador 1201 está en una posición asegurada, la aguja de carga entra en la colocación predeterminada en la pieza 1201 en base a las necesidades de dosimetría para el tratamiento. La pieza 1201 se carga igual que lo descrito para la placa 601 en la Figura 14. Una vez que la pieza 1201 está cargada, puede recortarse a lo largo de las líneas de recorte 1259 presentes en la superficie antípoda 1210 de la pieza 1201 si es necesario.

#### Aplicación y Tratamiento con Sistemas de portadores de Radionúclidos Personalizados

Los portadores especializados de la presente invención proporcionan ciertas dimensiones precisas para permitir a los portadores guiar a los usuarios (neurocirujanos, cirujanos cardiotorácicos, cirujanos generales, dermatólogos, oncólogos radiólogos, cirujanos urológicos, veterinarios u otros proveedores cualificados) para mantener la dosimetría precisa y preplanificada necesaria para producir resultados eficaces y seguros.

Los implantes dosiméricamente personalizables de la presente invención pueden usarse como un medio para tratar, curar, mejorar o ralentizar la progresión de diversos tumores del cuerpo, incluyendo pero no limitados a; tumores del sistema nervioso central, cabeza y cuello, columna vertebral, tejidos blandos, hueso, hígado, pulmón, mama, piel, esófago, estómago, intestinos, colon, recto, próstata, páncreas, espacio retroperitoneal, riñón, vejiga, pelvis, ovario, cuello uterino, trompas de Falopio, útero y vagina.

Los sistemas portadores realizados pueden usarse en métodos para facilitar la braquiterapia superficial intracavitaria, intraluminal, intersticial y externa usada con y sin resección quirúrgica de los tumores.

Los sistemas de portadores realizados pueden usarse en métodos específicamente para tratar el sitio de tratamiento con radiación extracraneal, intersticial, intracavitaria, superficial o visceral de varios tumores primarios y metastásicos.

Los sistemas portadores de radionúclidos personalizados de la presente invención pueden usarse para la implantación dentro del sistema nervioso central e incluyen un implante radiomarcado para la implantación intersticial que comprende un diseño de matriz implantable sustancialmente rígido para ser un portador de semillas radioactivas para producir un implante dosiméricamente personalizable en tiempo real para cada paciente y lesión.

Los implantes dosiméricamente personalizables descritos en la presente pueden usarse para tratar, curar, mejorar o ralentizar la progresión y proporcionar por tanto una defensa contra diversos tumores cerebrales incluyendo, pero no limitados a, meningioma, glioma, cáncer metastásico y craneofaringioma.

Los diseños de matriz implantables rígida pueden incluir un diseño en el que la matriz es una placa implantable. Los métodos anteriores con el uso de semillas radiactivas de baja energía Cs 131, Ir 192, 1125, Pd 103 u otros isótopos para ser usados intraoperatoriamente después de la resección quirúrgica como un implante permanente.

Los tipos de tumores a tratar incluyen tumores primarios, secundarios y recurrentes que implican el sistema nervioso central.

5 Se puede proporcionar un programa/hoja de cálculo/nomograma para guiar la planificación de implantes y el ordenamiento de semillas/placa en base al tamaño, la forma, la ubicación, la histología y el número de la lesión preoperatoria para ayudar al usuario cuando usa los presentes sistemas de portadores.

10 Las Figuras 16 a 18 demuestran algunas de las aplicaciones quirúrgicas ejemplares y proceso de personalización que se pueden lograr con los portadores de placa o portadores de piezas o combinaciones de los dos portadores.

15 La Figura 16 muestra la forma de preoperación y las localizaciones de tumores en tres lugares y geometrías comunes. En la posición A, el tumor tiene forma redondeada y está localizado en o muy cerca de la superficie del cerebro. En la posición B, se muestran dos tumores con forma redondeada, pero los tumores tienen diferentes accesibilidades, ya que los tumores pueden estar más profundamente en el tejido cerebral para B1 que para B2. En la posición C hay dos lesiones variables, C1 y C2, en las que hay una forma de lecho tumoral irregular y la lesión puede estar en cualquier variedad de formas y profundidades.

20 La Figura 17 muestra la localización de la forma de la cavidad post-operación asociada con cada una de las posiciones preoperatorias anteriores. La posición A se considera de forma cóncava con una prominencia superficial. La posición B1 postoperatoria se considera cóncava, profunda y de conducto de estufa. La posición B2 postoperatoria se considera un lecho bicóncavo. La posición C1 se considera ahora regular con un lecho irregular. Y la posición C2 se considera irregular, con un lecho irregular y variaciones.

25 Para cada uno de estos tumores/lechos tumorales hay una gran variabilidad de tamaño forma y localización, pero las opciones para el cirujano con los portadores de la presente invención son casi ilimitadas para crear de posibilidades de recubrimiento con las placas o piezas o una combinación de los dos.

30 La Figura 18 muestra soluciones de portadores para cada uno de los lechos tumorales anteriores. La solución de portadores para la posición de lecho tumoral A que se considera de forma cóncava con una prominencia estilo superficial sería para que el usuario usara una pieza de pétalos y solapas con una solapa extendida como el portador de piezas 1101 mostrado en la Figura 9B. La solución de portadores para la posición B1 postoperatoria que se considera cóncava profunda y de conducto de estufa sería para que el usuario use una pieza de pétalos y solapas como el portador de piezas 1001 mostrado en la Figura 9 A. La solución de portador para la posición B2 post operatoria que se considera un lecho bicóncavo sería para que el usuario use una pieza de pétalos doble como el portador de piezas 1201 mostrado en la Figura 10. La solución de portadores para la posición C1 que se considera regular con un lecho irregular sería para que el usuario use una o más piezas para ajustar y luego configuraciones de placa adicionales para llenar según sea necesario. La solución de portadores para la posición C2 que se considera irregular, con un lecho irregular y variaciones sería para que el usuario use solo los portadores de placa debido a la falta de espacio para un implante de piezas completo.

45 Esta invención también sería útil en oncología veterinaria, ya sea sola o en combinación con cirugía. La radioterapia fraccionada es logísticamente más difícil y costosa en animales, que requieren anestesia antes de la administración cada fracción. La BT adaptable, que utiliza esta invención, permitirá la administración de un tratamiento eficaz y eficiente en tumores seleccionados apropiadamente.

50 Aunque la invención se ha descrito con referencia al ejemplo anterior, se entenderá que a invención está limitada solo por las reivindicaciones siguientes.

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de portadores de radionúclidos (100) para braquiterapia permanente intraoperatoria que comprende:

5 uno o más portadores permanentemente implantables individuales (101) configurados para mantener semillas radioactivas (199) en una localización precisa dentro de una cavidad creada quirúrgicamente que define un área de tratamiento para producir un implante dosimétricamente personalizable en tiempo real para el área de tratamiento, y en donde los portadores individuales son los suficientemente pequeños para caber en o sobre el área de tratamiento; en donde cada uno de los portadores implantables es un portador con forma de placa (101) que comprende:  
 10 un material biocompatible a base de colágeno que tiene una primera superficie (110) y una segunda superficie opuesta (120) paralela a la primera superficie, y un grosor uniforme de dos a siete milímetros entre ellas; y  
 15 una semilla radioactiva (199) incrustada en el portador implantable (101) en una posición desplazada entre la primera y la segunda superficies (110, 120) de tal manera que la semilla de radionúclido (199) está más cercana a la primera superficie (110) que a la segunda superficie (120).

2. El sistema de portadores de radionúclidos de la reivindicación 1, en donde las dimensiones y propiedades precisas de los portadores implantables utilizan materiales biocompatibles de diferentes grosores por debajo y/o por encima de una fuente de radiación para actuar como un espaciador para lograr una administración de dosis de radiación deseada y conservar el tejido normal.

3. El sistema de portadores de radionúclidos de la reivindicación 1, en donde los portadores de radionúclidos implantables son insertables individualmente en un tumor, un vacío restante tras una resección tumoral, o un lecho tumoral; para ayudar a curar, ralentizar la progresión o el nuevo crecimiento, o mejorar los síntomas asociados con el tumor.

4. El sistema de portadores de radionúclidos de la reivindicación 1, en donde la semilla radioactiva comprende una o más semillas radioactivas de baja energía seleccionadas de Cs 131, IR 192, I 125, y Pd 103.

5. El sistema de portadores de radionúclidos de la reivindicación 1, que comprende además codificación de colores diferencial para marcar las semillas finales con mayores fuerzas de radiación que las semillas medias para la distribución de la dosis de radiación mejorar para su uso con tumores/lechos tumorales de tamaño limitado y con forma irregular.

6. El sistema de portadores de radionúclidos de la reivindicación 1, que comprende además flechas, puntos codificados por colores u otros marcadores visuales para indicar la orientación apropiada de los portadores en relación con las semillas radioactivas y el área de tratamiento.

7. El sistema de portadores de radionúclidos de la reivindicación 1, en donde los portadores implantables están marcados con líneas indicadoras (659) para permitir a un usuario recortar o conformar como sea necesario a la vez que se mantiene un espaciado deseado para una dosimetría calculada.

8. El sistema de portadores de radionúclidos de la reivindicación 1, que comprende además indicadores visuales y táctiles para que un usuario diferencie las partes superiores de las inferiores de los portadores implantables en el quirófano/campo operatorio y para mantener la orientación correcta y la dosimetría deseada.

9. El sistema de portadores de radionúclidos de la reivindicación 1, en donde los portadores implantables son visibles en CT y fluoroscopia, y/o compatibles con MRI para permitir la evaluación intra- y postoperatoria precisa.

10. El sistema de portadores de radionúclidos de la reivindicación 1, en donde la semilla radioactiva (199) comprende radioisótopos de corto alcance que emiten partículas beta o alfa.

55

60

65

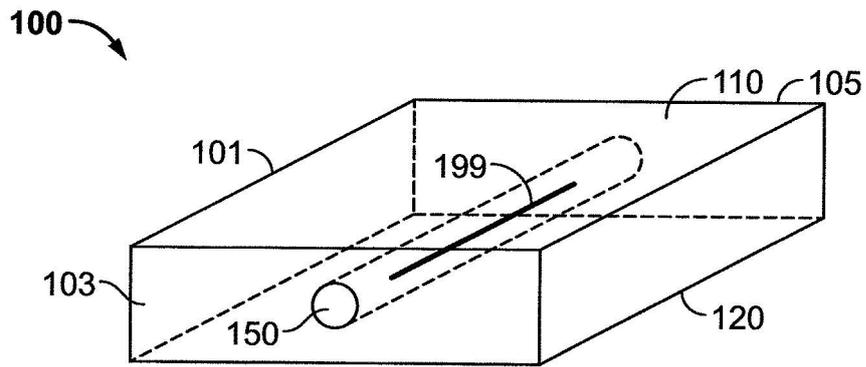


FIG. 1

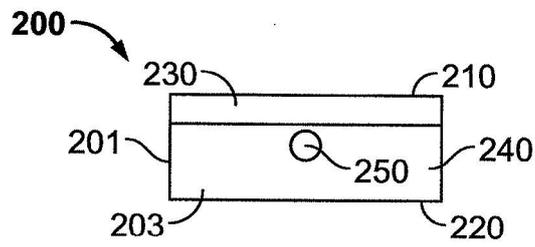


FIG. 2

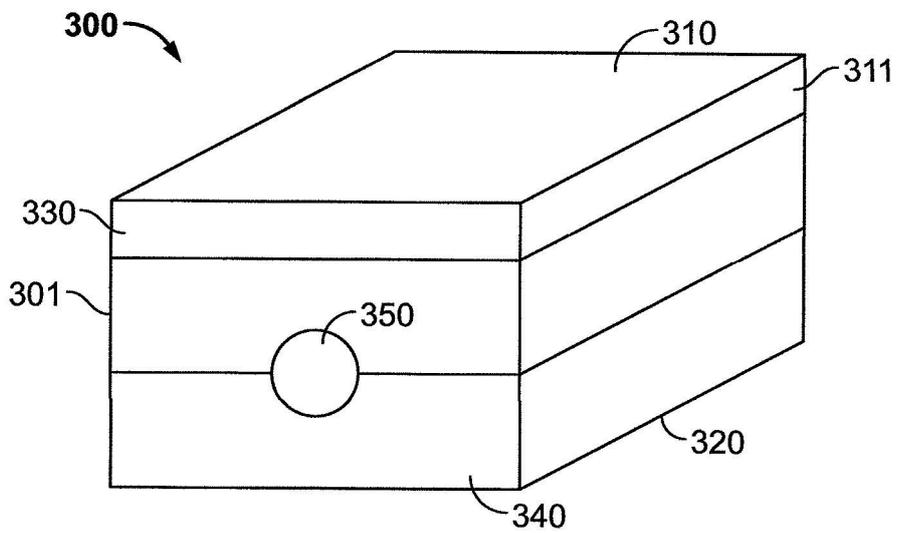


FIG. 3

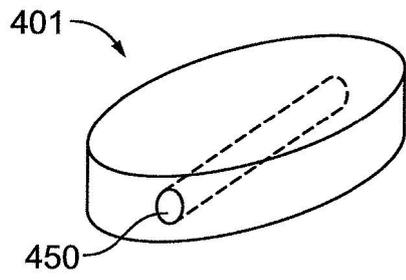


FIG. 4A

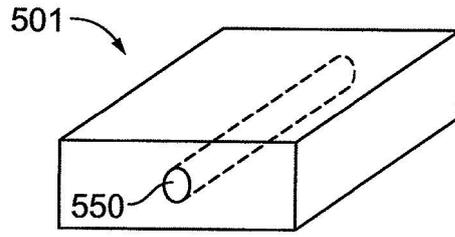


FIG. 4B

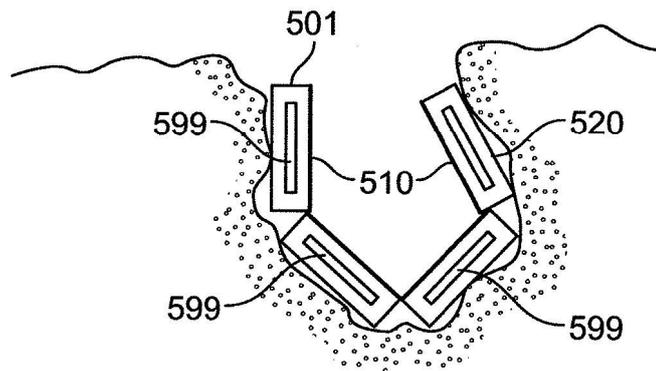


FIG. 5

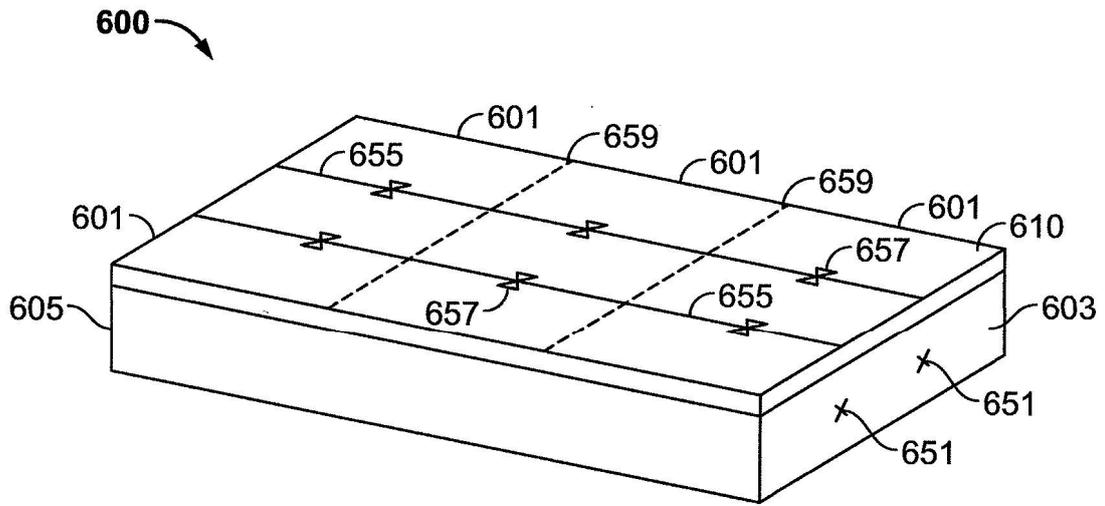


FIG. 6

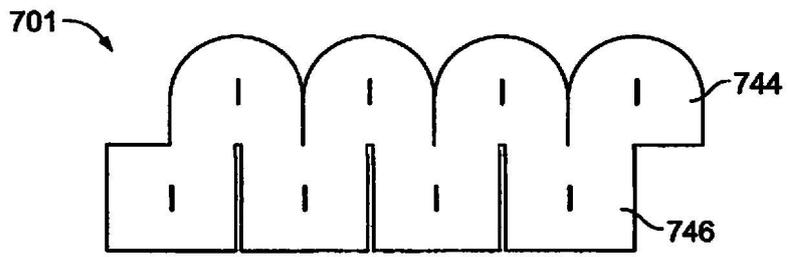


FIG. 7A

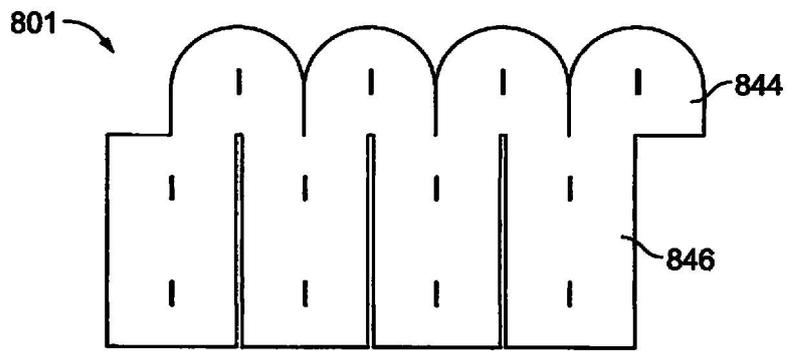


FIG. 7B

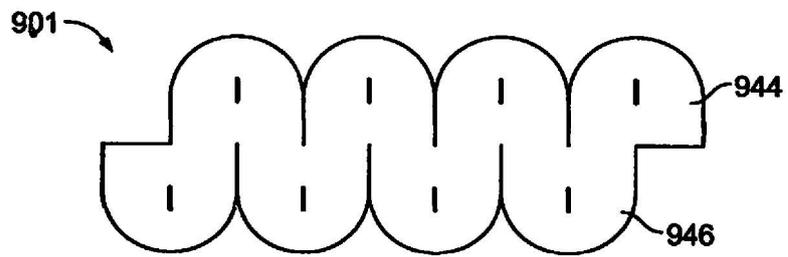
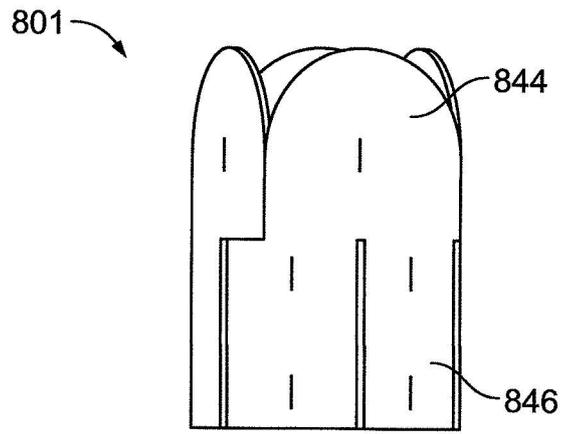
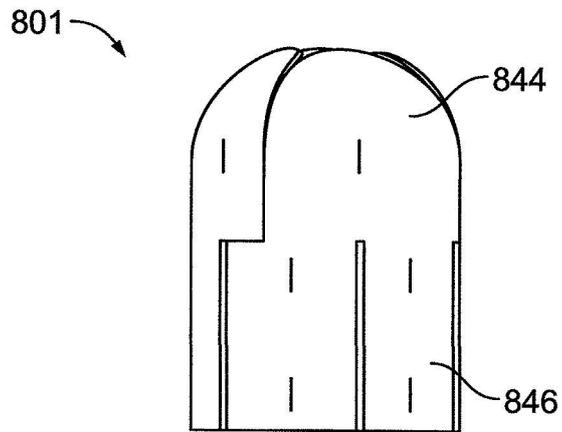


FIG. 7C



**FIG. 8A**



**FIG. 8B**

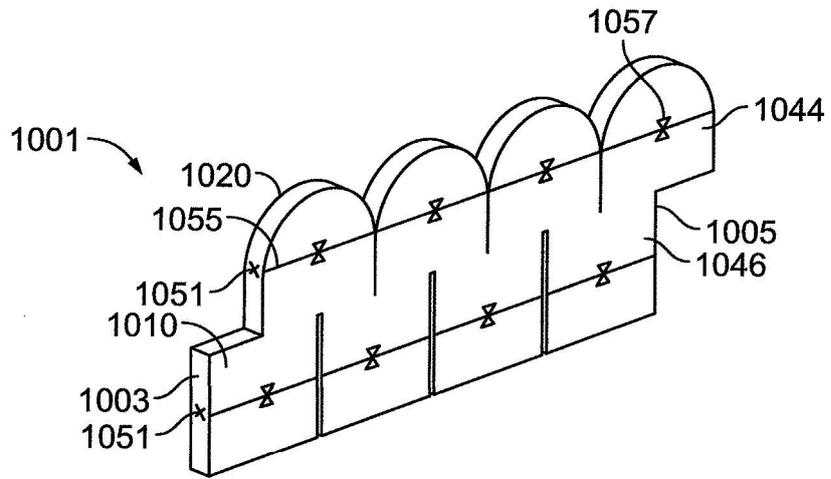


FIG. 9A

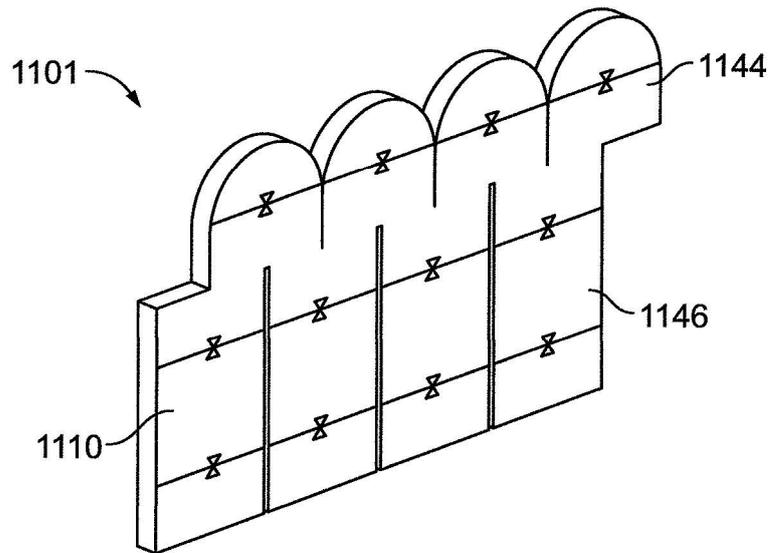


FIG. 9B

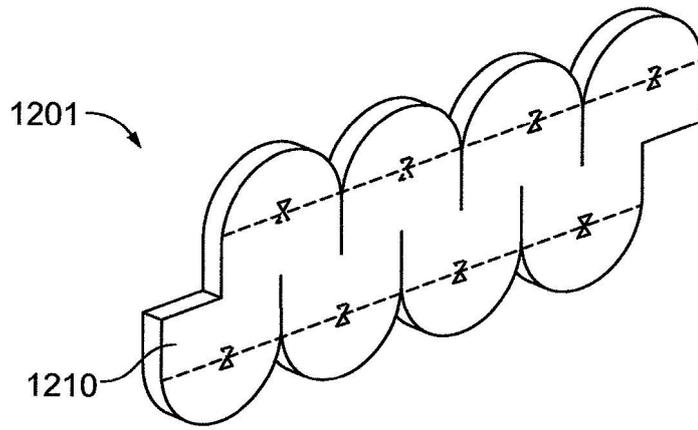


FIG. 10A

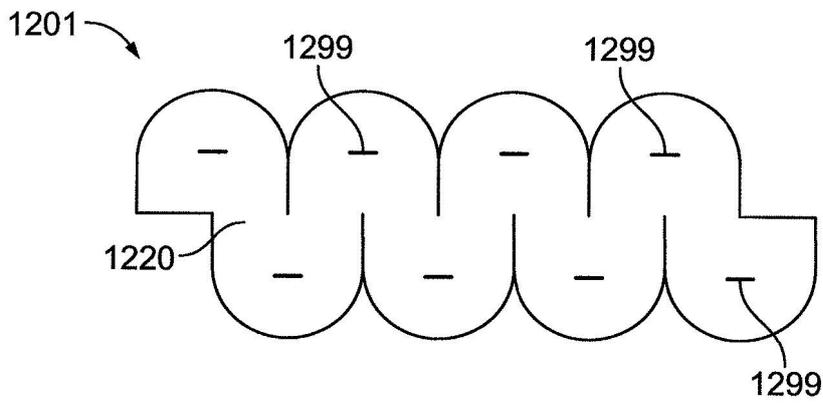


FIG. 10B

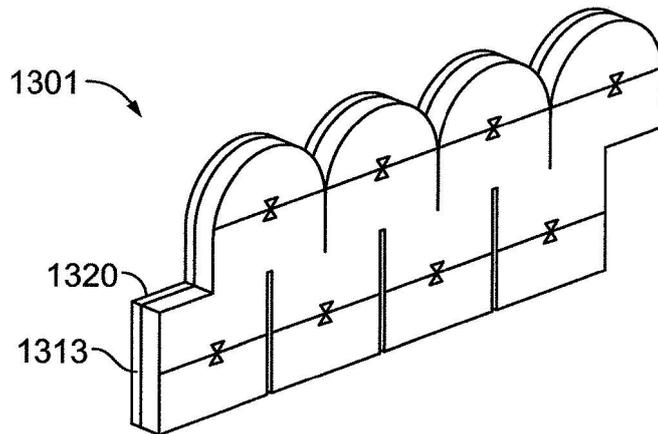


FIG. 11

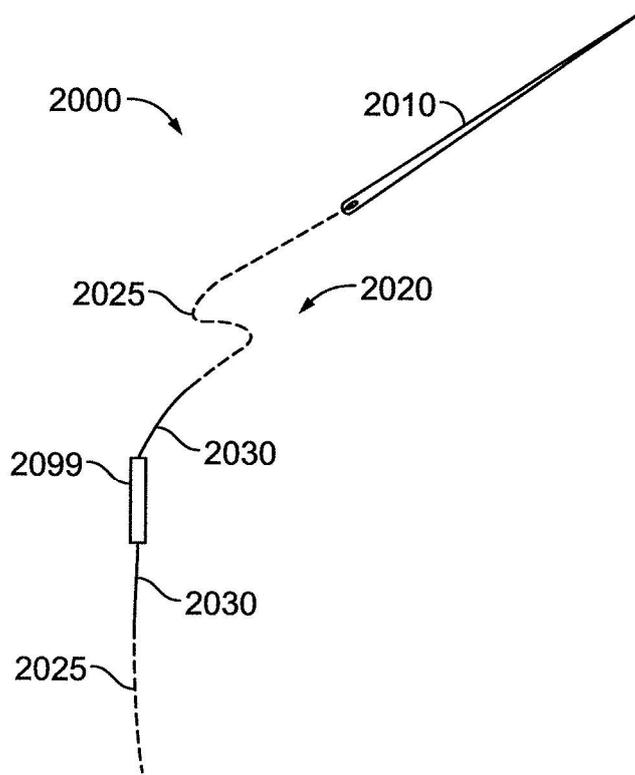


FIG. 12A

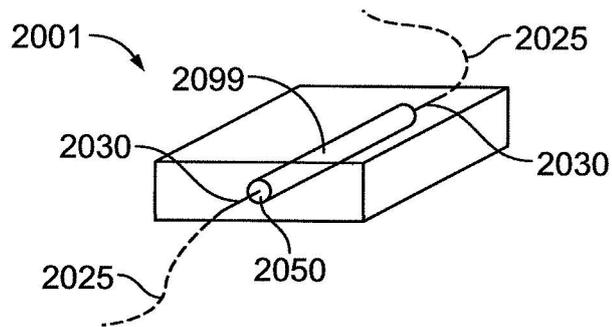


FIG. 12B

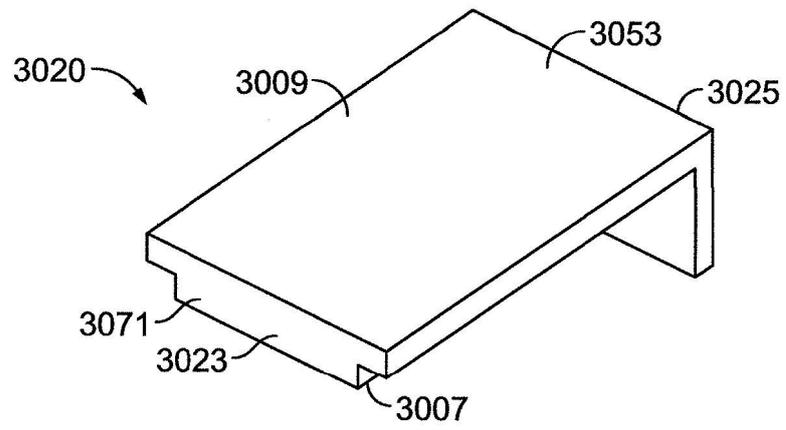


FIG. 13A

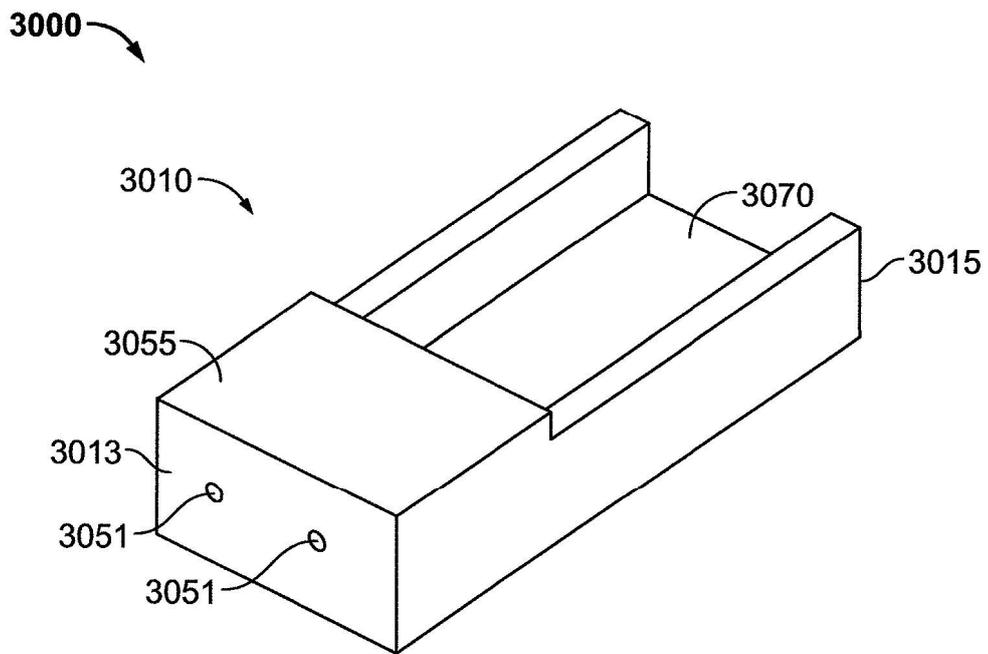


FIG. 13B

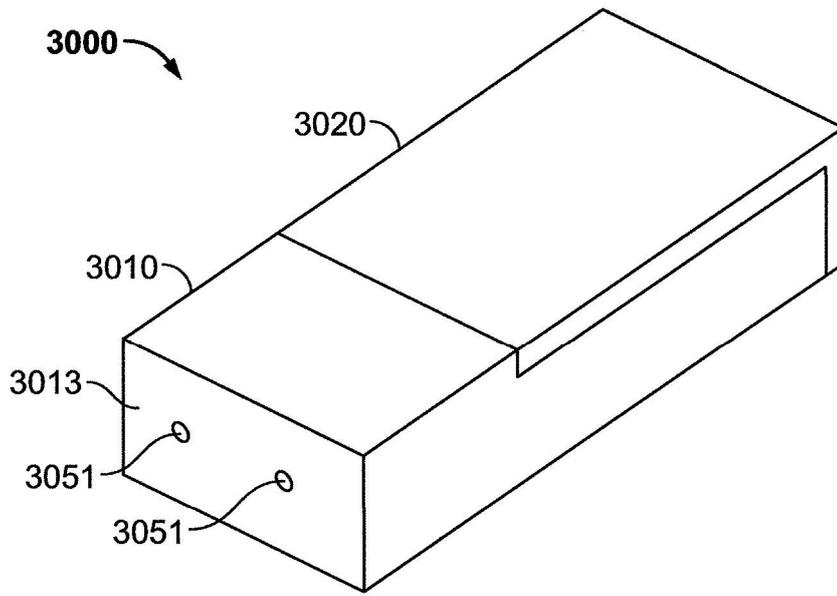


FIG. 13C

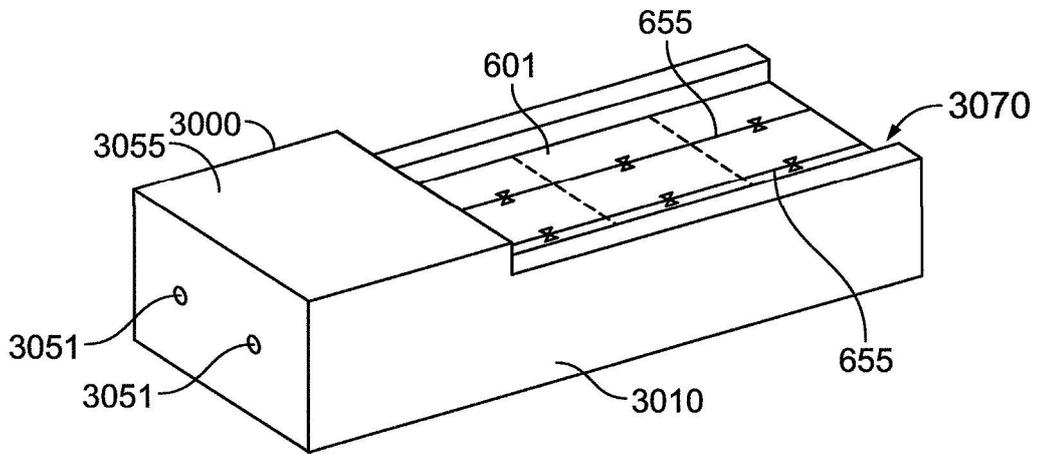


FIG. 14

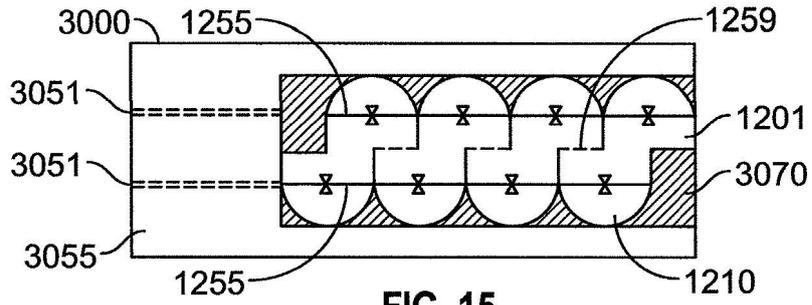


FIG. 15

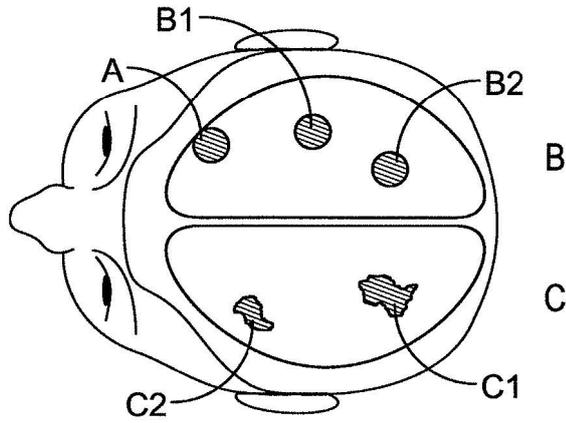


FIG. 16

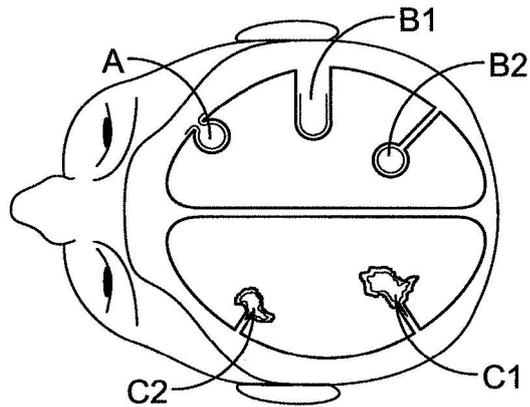


FIG. 17

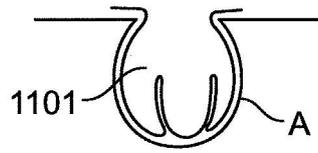


FIG. 18A

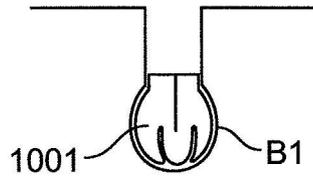


FIG. 18B

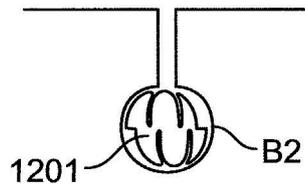


FIG. 18C

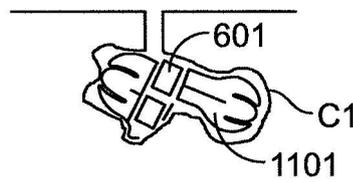


FIG. 18D

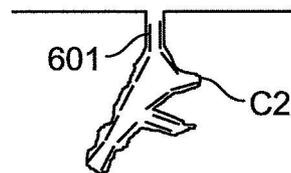


FIG. 18E