

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 381 342**

(51) Int. Cl.:
A61B 19/00
(2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03721703 .1**

(96) Fecha de presentación: **16.04.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1494721**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2005**

(54)

Título: **Marcador del sitio de biopsia con relleno de la cavidad**

(30)

Prioridad:
16.04.2002 US 124757

(73)

Titular/es:
**Senorx, Inc.
1625 West 3rd Street
Tempe, AZ 85280-1740 , US**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2012

(72)

Inventor/es:
**BURBANK, Fred, H.;
LUBOCK, Paul y
JONES, Michael, L.**

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2012

(74)

Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 381 342 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

Marcador del sitio de biopsia con relleno de la cavidad

Campo de la invención

La presente invención versa, en general, acerca del campo de adquisición de tejido de un paciente, como sucede en un procedimiento de biopsia, en particular acerca de la marcación del sitio en el interior de un cuerpo del que se ha tomado una biopsia.

Antecedentes de la invención

En el diagnóstico y el tratamiento de ciertas afecciones médicas, a menudo es deseable llevar a cabo una biopsia, en la que se extrae un espécimen o una muestra de tejido para una exploración patológica, pruebas y análisis. Como se conoce, se emplea normalmente la obtención de una muestra de tejido por medio de una biopsia y la exploración subsiguiente en el diagnóstico de cánceres y otros tumores malignos, o para confirmar que una lesión o tumor sospechoso no es maligno. La información obtenida de estas pruebas y/o exploraciones de diagnóstico es utilizada con frecuencia para idear un plan para el procedimiento quirúrgico apropiado u otro curso de tratamiento. Por ejemplo, las biopsias de mama pueden ser tomadas cuando se observa un bulto o hinchazón sospechoso en una mama. El examen de muestras de tejido tomado mediante biopsia tiene una importancia particular en el diagnóstico y el tratamiento de cáncer de mama. En la subsiguiente exposición, el sitio de biopsia y de tratamiento descrito será generalmente la mama humana, aunque la invención es adecuada para marcar sitios de biopsia en otras partes del cuerpo humano o de otros mamíferos también.

Después de que se toma la muestra de biopsia, puede llevar varios días o semanas antes de que se obtienen los resultados del examen de la muestra, y aún más antes de que se tome una decisión apropiada para el tratamiento. Si la decisión implica cirugía es claramente importante que el cirujano encuentre la ubicación en la mama de la que se ha tomado el tejido tumoral en el procedimiento de biopsia, de forma que se pueda extirpar todo el tumor y posiblemente el tejido sano circundante.

Sin embargo, las características susceptibles de formación de imagen radiográfica del tejido, detectadas originalmente en una mamografía, pueden ser eliminadas, alteradas u oscurecidas por el procedimiento de biopsia. Para que el cirujano o el oncólogo radioterapeuta dirijan un tratamiento quirúrgico o de radiación a la ubicación precisa de la lesión de la mama varios días o semanas después de que fue llevado a cabo el procedimiento de biopsia, es deseable que se coloque un marcador del sitio de la biopsia en el interior o sobre el cuerpo de la paciente para servir de punto de referencia para una localización subsiguiente de la lesión.

Se han descrito diversos tipos de marcadores del sitio de biopsia, incluyendo marcadores visibles aplicados externamente a la piel de la paciente, también se han descrito marcadores detectables radiográficamente (rayos X) del tejido tales como pinzas y grapas, y marcadores detectables por ultrasonidos. Se pueden insertar alambres marcadores detectables por rayos X a través de una aguja para biopsia, dirigiéndose desde la superficie del cuerpo de la paciente hasta el sitio de la biopsia. Algunos marcadores pueden ser biodegradables.

Sin embargo, debido a la consistencia del tejido de la mama y al hecho de que los marcadores del sitio de la biopsia son introducidos normalmente mientras que la mama sigue estando comprimido entre las placas para mamografías, los marcadores de biopsia de la técnica anterior no siempre permanecen en la ubicación específica de la biopsia después de que se ha descomprimido y retirado la mama del aparato de mamografía, y también pueden adolecer de desventajas adicionales. Para ubicar un marcador detectable por rayos X dejado en un sitio de biopsia, se requiere generalmente una mamografía adicional en el momento de una cirugía o un tratamiento de seguimiento. Además, una vez se ubica el sitio de la biopsia utilizando una mamografía, normalmente el sitio debe estar marcado de nuevo con un alambre de localización que es visible para proporcionar una orientación al clínico que lleva a cabo el tratamiento o la cirugía. Sin embargo, según se retira la paciente del aparato de mamografía, o es transportada de otra manera, la posición del alambre de localización puede cambiar o desplazarse antes de que se lleve a cabo el tratamiento o la cirugía, lo que puede tener como resultado tratamientos que están dirigidos indebidamente a ubicaciones no deseada. Además, al menos algunos de los marcadores del sitio de biopsia de la técnica anterior pueden permanecer presentes en el sitio de implantación durante un periodo indefinido de tiempo y, si no se eliminan quirúrgicamente, pueden oscurecer o interferir de otra manera con cualquier mamografía o estudios subsiguientes de formación de imágenes.

Como alternativa o complemento a la formación de imágenes radiográficas, se pueden utilizar técnicas de formación de imágenes por ultrasonidos y de visualización (abreviado "USI") para formar imágenes del tejido de interés en el sitio de interés durante un procedimiento quirúrgico o de biopsia o un procedimiento de seguimiento. La USI es capaz de proporcionar una ubicación precisa y una formación de imágenes del tejido sospechoso, tejido circundante e instrumentos de biopsia dentro del cuerpo de la paciente durante un procedimiento. Tal formación de imágenes facilita la extracción o el muestreo preciso y controlable del tejido sospechoso, de forma que se minimiza el trauma al tejido sano circundante.

Por ejemplo, durante un procedimiento de biopsia de mama, a menudo el dispositivo de biopsia es objeto de formación de imágenes con USI mientras que se inserta el dispositivo en la mama de la paciente y se activa para extraer una muestra de tejido sospechoso de mama. Dado que a menudo se utiliza la USI para formar imágenes del tejido durante un tratamiento de seguimiento, puede ser deseable tener un marcador, similar a los marcadores radiográficos expuestos anteriormente, que pueden ser colocados en el cuerpo de una paciente en el sitio de un procedimiento quirúrgico y que son detectables utilizando USI. Sin embargo, los marcadores radioopacos pueden no ser detectables utilizando USI. Un marcador que es detectable con USI permite que se lleve a cabo un procedimiento de seguimiento que ha de llevarse a cabo sin la necesidad de una formación de imágenes tradicionales de mamografía radiográfica que, como se ha expuesto anteriormente, puede estar sujeta a errores como resultado del desplazamiento del alambre de localización al igual que ser tediosa e incómoda para la paciente.

Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de marcadores del sitio de biopsia que sean administrables dentro de la cavidad creada por medio de la extracción de la muestra de biopsia y no dentro del tejido que está ubicado fuera de la cavidad de la biopsia, y que no migrará de la cavidad de la biopsia cuando se mueve, manipula o descomprime el tejido de mama. Además, tales marcadores deseados deberían permanecer detectables en el sitio 15 de la biopsia (es decir, dentro de la cavidad de la biopsia durante un periodo deseado de tiempo) no deberían interferir con la formación de imágenes del sitio de la biopsia y tejidos adyacentes en un momento posterior; y deberían ser fácilmente distinguibles en los diversos procedimientos de formación de imágenes de las líneas de calcificaciones que son indicios frecuentemente de un tumor en desarrollo.

El documento US 6.161.034 describe un sistema para marcar un sitio de biopsia que comprende una jeringa y un 20 tubo fijado de administración. Un ejemplo de un marcador detectable comprende una pluralidad de perlas que tienen un diámetro de 10-1000 micrómetros. Las perlas pueden estar llenas de gas.

El documento WO 01/08578 A1 describe un dispositivo para introducir un marcador detectable dentro de un sitio de biopsia. El marcador puede tener la forma de una bobina de alambre o similar, posiblemente dentro de un cuerpo bioabsorbible. El cuerpo del marcador también puede ser poroso. El documento US 2001/0034528 A1 describe una disposición para insertar un elemento marcador de alambre o similar dentro de una paciente. En los documentos US 25 5.508.021 y WO 89/06978 se describen ejemplos de agentes de marcación.

Resumen de la invención

La invención está dirigida a un sistema para marcar un sitio de biopsia en el interior de un paciente según la 30 reivindicación 1. El material de marcación comprende una materia particulada biorreabsorbible finamente dividida detectable por ultrasonidos, en el que las partículas tienen cavidades internas. Tales polvos o materias particuladas están compuestos de partículas que tienen dimensiones entre aproximadamente 300 micrómetros y aproximadamente 800 micrómetros.

Las materias particuladas biorreabsorbibles detectables por ultrasonidos tienen cavidades que facilitan la USI. Por 35 ejemplo, las materias particuladas biorreabsorbibles detectables por ultrasonidos incluyen partículas que tienen cavidades con dimensiones entre aproximadamente 50 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros. Las materias particuladas también pueden contener agentes aglomerante.

Normalmente, se administra una masa de la materia particulada biorreabsorbible a una ubicación intracorpórea, tal como un sitio de biopsia en el interior de una paciente. La masa de materia particulada permanece situada y detectable en el sitio de la biopsia durante un tiempo limitado hasta que es reabsorbida por el tejido cerca del sitio de 40 la biopsia. Los dispositivos de administración que tienen características de la invención están configurados para contener la masa administrable de partículas, para caber dentro de una cánula, y para acoplarse a una jeringa. Los sistemas para marcar temporalmente un sitio intracorpóreo pueden incluir un tubo que contiene polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos, y una jeringa que contiene un fluido biocompatible para una marcación del sitio de la biopsia. El tubo puede estar configurado para caber dentro de una cánula, tal como una cánula para 45 biopsia Mammotome® o SenoCor 360™ o una guía coaxial para aguja.

Los materiales marcadores del sitio de biopsia incluye polvos y suspensiones espesas de polvo que pueden ser administrados dentro de una cavidad del sitio de la biopsia. Por lo tanto, gran parte de la cavidad de la biopsia, o toda ella, puede estar rellena de material marcador detectable por ultrasonidos, creando un marcador detectable por ultrasonidos que puede ser tan grande como la muestra de la biopsia que fue extraída del cuerpo de la paciente. 50 Además, esto permite la detección por ultrasonidos y la definición de los límites de la cavidad de la biopsia. La pista de aguja que conduce a la cavidad de la biopsia también puede rellenarse si se desea. Los materiales marcadores que implementan las características de la invención pueden ser depositados en una ubicación intracorpórea junto con otros agentes, incluyendo agentes anestésicos, agentes hemostáticos, pigmentos, tintes, materiales detectables por medio de imágenes de resonancia magnética (IRM), materiales inertes, y otros compuestos. Por ejemplo, los 55 materiales marcadores que implementan características de la invención pueden incluir materiales radioopacos al igual que materiales detectables por ultrasonidos. Tal material radioopaco puede servir para proporcionar una marcación radiográfica temporal o permanente de la ubicación. Tras la deposición en un sitio de biopsia en el interior de una paciente, los materiales que implementan características de la invención pueden cuajarse o gelificarse para formar masas sólidas flexibles o relativamente rígidas.

Los marcadores del sitio de biopsia detectables por ultrasonidos de la presente invención proporcionan varias ventajas. Una cavidad de biopsia con un material marcador que tiene características de la presente invención proporciona un gran masa luminosa en USI, haciendo que sea mucho más sencillo, por ejemplo, distinguir la señal ultrasónica del marcador de señales que surge de forma natural desde el interior de una mama. Los materiales 5 marcadores producen señales ecográficas luminosas procedentes de una porción de la región rellena, que contrasta con la región oscura de la sombra ultrasónica inmediatamente detrás de la región ecográfica luminosa. La intensidad de la señal reflejada, y el contraste con la región de sombra, hacen que el sitio marcado sea fácilmente detectable. Tal 10 detectabilidad inmediata permite, por ejemplo, que los médicos menos experimentados lleven a cabo la identificación por medio de USI y la resección quirúrgica subsiguiente sin la necesidad de que un radiólogo de intervención identifique y marque la cavidad de la biopsia. Se describirán adicionalmente estas y otras ventajas en la siguiente descripción detallada de realizaciones de la invención.

Breve descripción de los dibujos

- La Fig. 1A es una vista en alzado, parcialmente en corte transversal, de un sistema que implementa características de la invención.
- 15 La Fig. 1B es una vista en corte transversal de una jeringa de un sistema que implementa características de la invención, tomada a lo largo de la línea 1B-1B mostrada en la Fig. 1A.
- La Fig. 1C es una vista en corte transversal de una jeringa de un sistema que implementa características de la invención, tomada a lo largo de la línea 1C-1C mostrada en la Fig. 1A.
- 20 La Fig. 1D es una vista en corte transversal de un tubo de un sistema que implementa características de la invención, tomada a lo largo de la línea 1D-1D mostrada en la Fig. 1A.
- La Fig. 2A es una vista en perspectiva que ilustra un corte transversal cúbico de un material que tiene cavidades de burbuja (indicadas con líneas de puntos).
- 25 La Fig. 2B es una vista en perspectiva de una partícula de un material marcador biorreabsorbible detectable por ultrasonidos que implementa características de la invención, que tiene cavidades de burbuja rodeadas indicadas con líneas de puntos.
- La Fig. 3A es una vista en perspectiva parcialmente recortada de un sistema como se ilustra en la Fig. 1 mostrado listo para depositar un material marcador biorreabsorbible detectable por ultrasonidos que implementa 30 características de la invención en un sitio de biopsia en el interior de una mama de una paciente.
- La Fig. 3B es una vista en perspectiva parcialmente recortada de un sistema como se ilustra en la Fig. 3A mostrado en uso según deposita un material marcador biorreabsorbible detectable por ultrasonidos que implementa características de la invención en un sitio de biopsia en el interior de una mama de una paciente.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

Las Figuras 1A-1D ilustran elementos de un sistema 10 que implementa características de la invención, que incluye un tubo 14 de administración que contiene una cantidad de una materia particulada biorreabsorbible 16 detectable por ultrasonidos que tiene características de la invención, y una jeringa 18. El sistema 10 (que incluye el tubo 14, el material 16 y la jeringa 18) incluye un conjunto 12 (que incluye un tubo 14 de administración que contiene una cantidad de materia particulada biorreabsorbible detectable por ultrasonidos 16). En la Fig. 1A, se muestra un conjunto 12 orientado para acoplarse con una jeringa 18 que contiene un fluido biocompatible 20, tal como suero fisiológico estéril. El tubo 14 de administración tiene un diámetro interior 22 que se extiende desde un receptáculo 24 hasta una salida 26. La cantidad de materia particulada biorreabsorbible detectable por ultrasonidos 16 está contenida dentro del diámetro interior 22. El receptáculo 24 está configurado para recibir la punta 28 de la jeringa 18 eficaz para formar un acoplamiento estanco a los fluidos. Como se ilustra en la Fig. 1, la punta 28 es una punta Luer Lok; se comprenderá que se pueden utilizar otras puntas y disposiciones de bloqueo en otras realizaciones de la invención. Este acoplamiento estanco a los fluidos es capaz de contener el fluido 20 y evitar su escape fuera del receptáculo 24 cuando se pulsa el émbolo 30, moviendo la junta 31 hacia delante y forzando al fluido 20 a fluir fuera de la jeringa 18 y dentro del diámetro interior 22. En el diámetro interior 22 el fluido 20 se mezcla con la materia particulada 16 y transporta materia particulada 16 fuera de la salida 26 del tubo. El diámetro interno 32 de la luz es suficientemente grande como para permitir un caudal de salida del fluido 20 y de la materia particulada 16 sin impedimentos. El diámetro externo 34 del tubo de administración está configurado para ser lo suficientemente pequeño como para que el tubo 14 de administración pueda ser insertado fácilmente dentro de una cánula, tal como una cánula de guía para biopsia.

Un tubo 14 de administración puede tener señales, tales como líneas o puntos separados a intervalos regulares a lo largo de una longitud del tubo para indicar la posición del tubo dentro de una cánula. Un tubo 14 de administración también puede estar configurado con un tope, tal como una protuberancia, una pinza, un pasador, u otra característica, para limitar la profundidad de su entrada dentro de una cánula. Además, un tubo 14 de administración puede estar configurado para ser fijado a una cánula, o bloqueado en la misma, de forma que, una vez introducido

dentro de la cánula, puede mantener su posición durante un periodo deseado. Se pueden utilizar un mecanismo Luer Lok, una disposición de pasador y ranura, en el que un pasador en la superficie del tubo 14 de administración cabe en una ranura, y se acopla a la misma, en una cánula, u otro mecanismo o mecanismos para fijar la posición de un tubo 14 de administración con respecto a una cánula.

- 5 Como se ilustra en las Figuras 1A-1D, la presente invención proporciona materiales adecuados para marcar ubicaciones intracorpóreas y un aparato para administrar tales materiales a ubicaciones intracorpóreas deseadas. Por ejemplo, la materia particulada 16 puede ser cualquier polvo detectable por ultrasonidos u otra agregación detectable por ultrasonidos de partículas pequeñas. En algunas realizaciones de la invención, la materia particulada 16 puede incluir elementos o materiales radioopacos, materiales, pigmentos, tintes detectables por IRM, u otros 10 materiales también. El sistema 10 y el aparato 12 pueden ser cualquier sistema y aparato adecuados para administrar una materia particulada detectable por ultrasonidos 16 a una ubicación dentro de un cuerpo. Cualquier procedimiento eficaz para administrar una materia particulada detectable por ultrasonidos es adecuado para poner en práctica la invención.

15 A continuación se presentan ejemplos de materiales, aparatos, y sistemas que implementan características de la invención. Sin embargo, antes de presentar algunas características y realizaciones que ilustran la presente invención, es útil presentar algunos términos utilizados para describir aspectos de la invención.

20 Según se utiliza en el presente documento, el término "detectable" significa que puede ser detectado por una persona, bien con o sin el uso de instrumentación de formación de imágenes (tal como la instrumentación de formación de imágenes por ultrasonidos). Por ejemplo, una masa o un material que es detectable por ultrasonidos es capaz de producir una imagen fácilmente reconocible en el aparato de visualización de instrumentación de formación de imágenes por ultrasonidos. Un material "no es fácilmente detectable" dentro de una paciente si, por ejemplo, se dirige una exploración ultrasónica a la ubicación en la que se había colocado el material no produce una imagen por ultrasonidos fácilmente reconocible. Según se utiliza en el presente documento, "fácilmente" significa sin el uso de medidas extremas o extraordinarias o sin requerir una pericia extraordinaria.

25 Según se utiliza en el presente documento "biorreabsorbible" significa reabsorbible en un entorno biológico, tal como dentro del cuerpo de una paciente. Por lo tanto, un material biorreabsorbible es un material que puede ser absorbido, disuelto, descompuesto, degradado, asimilado, o eliminado de otra manera de un entorno biológico, tal como desde el interior del cuerpo de una paciente. Un polímero biorreabsorbible es un material polimérico (incluyendo copolímeros, aleaciones y mezclas de polímeros compuestas de dos o más polímeros) que es biorreabsorbible.

30 Según se utiliza en el presente documento, la "vida útil *in vivo*" de un material biorreabsorbible hace referencia al periodo de tiempo después de la colocación del material dentro del cuerpo de un animal durante el que el material permanece fácilmente detectable. Por lo tanto, la "vida útil *in vivo*" de un material biorreabsorbible detectable por ultrasonidos es ese periodo de tiempo durante el cual el material permanece fácilmente detectable dentro de una paciente por ultrasonidos.

35 Según se utiliza en el presente documento, la expresión "agente soplador" significa un material o una combinación de materiales presentes durante el procesamiento o la composición de un material polimérico que produce o se descompone formando un gas a temperaturas o presiones de procesamiento. Por ejemplo, cuando las partículas de material polimérico o copolimérico también contienen un agente soplador, y se calientan, se extruden, o se procesan de otra manera las partículas, el agente soplador se descompone, se vaporiza, o reacciona para formar un gas dentro del material, produciendo cavidades dentro del material. Un agente soplador puede ser un sólido, un líquido (tal como un líquido que se vaporiza a la temperatura de procesamiento o por debajo de la misma), o un gas. Se puede añadir un agente soplador a un material o a una mezcla durante el procesamiento, tal como al dirigir gas presurizado al interior de una cámara de mezcla o de una cámara de reacción. Son preferentes los agentes sopladores biocompatibles.

45 Una "cavidad de burbuja" es una cavidad sellada rodeada dentro de un material lleno de un gas o aire. Se puede producir una cavidad de burbuja por gas que es presente en un material o mezcla durante el procesamiento. Por ejemplo, puede haber presente un gas durante el procesamiento en el que se ha introducido el gas dentro de la ubicación de procesamiento; o cuando se ha evolucionado o ha sido producido por los materiales presentes durante el procesamiento; o puede haber sido liberado por materiales presentes durante el procesamiento. En particular, la inclusión de un agente soplador o después del procesamiento de un material o mezcla de materiales puede ayudar o causar la producción de cavidades de burbuja.

55 Según se utiliza en el presente documento "tamaño particular" describe las dimensiones físicas externas de partículas que componen una población de partículas pequeñas de un material, y puede ser determinado, por ejemplo, al pasar polvo a través de un tamiz con una dimensión mínima nominal de paso. Según se utiliza en el presente documento, polvo de un tamaño dado de partícula incluirá normalmente partículas de una amplia gama de tamaños. Por ejemplo, en una agregación de partículas que tienen un tamaño nominal de partícula de entre aproximadamente 100 micrómetros hasta aproximadamente 150 micrómetros, más de aproximadamente un 98% de las partículas (por peso) se encuentran dentro del intervalo nominal y hasta aproximadamente un 20% no lo hacen.

Por lo tanto, la mayor parte, pero no todas las partículas se encuentran normalmente dentro de un intervalo nominal descrito por el tamaño de las partículas de polvo.

Según se utiliza en el presente documento "gelatina" significa un material viscoso, semisólido, o sólido, también denominado un material "gelatinoso". Normalmente, la gelatina es derivada biológicamente, aunque también está disponible la gelatina sintética. Por ejemplo, la gelatina puede consistir en gran parte de colágeno obtenido de tejido conectivo animal procesado. La gelatina vegetal tal como el agar está fabricada a menudo de oble, algas, u otro material vegetal. La gelatina puede incluir colágeno bovino, colágeno porcino, colágeno ovino, colágeno equino, agar, gelatina sintética tal como colágeno sintético derivado de origen humano, y combinaciones de estos.

Según se utiliza en el presente documento "densidad por unidad de volumen" se define como el cociente del peso de un material, tal como polvo, dividido por el volumen del material.

Un líquido o fluido biocompatible es un líquido que puede ser introducido en el interior del cuerpo de una paciente sin dañar a la paciente. El suero fisiológico estéril y el agua esterilizada que contienen un azúcar (tal como dextrosa, sacarosa u otro azúcar) u otros compuestos osmóticamente activos adecuados también son líquidos biocompatibles típicos. También se puede utilizar otros líquidos, incluyendo fluidos que no contienen agua, tales como aceites biocompatibles. Se puede mezclar un líquido biocompatible con otros agentes o materiales y se puede utilizar para transportar agentes de contraste, colorantes, marcadores, agentes inertes, y agentes farmacéuticos al interior de una paciente.

Según se utiliza en el presente documento, agentes farmacéuticos son agentes utilizados para tratar una enfermedad, una lesión o una afección médica, e incluyen, sin limitación, fármacos, antibióticos, agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, hormonas, agentes anestésicos, agentes hemostáticos, y otros compuestos medicinales. Los agentes hemostáticos son agentes que tienden a reducir la hemorragia, mejorar la coagulación, o causar una vasoconstricción en una paciente. Los agentes de braquiterapia son normalmente fuentes de radiación para la implantación cerca del sitio de una lesión cancerosa.

En un aspecto, la invención proporciona un material biorreabsorbible adecuado para marcar temporalmente un sitio de biopsia en el interior de una paciente. Los materiales que implementan características de la invención son detectables en el interior de una paciente después de la introducción dentro de un sitio de biopsia, permanecen detectables durante un periodo de tiempo, y luego no son detectables después del periodo de tiempo. Tales materiales incluyen materiales biorreabsorbibles que son disueltos y absorbidos en el tejido corporal en el sitio de la biopsia, o cerca del mismo. Normalmente, tales materiales incluyen polvo procedente de un polímero biorreabsorbible tal como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, policaprolactona, y copolímeros, aleaciones, mezclas de estos polímeros, y combinaciones de estos materiales.

Normalmente, los materiales poliméricos biorreabsorbibles adecuados para ser utilizados en la fabricación de materiales marcadores de biopsia detectables por ultrasonidos tienen una densidad por unidad de volumen de entre aproximadamente 0,8 g/ml y aproximadamente 1,5 g/ml. Preferentemente, el material polimérico biorreabsorbible es una espuma u otro material que contiene cavidades, con una densidad por unidad de volumen después del procesamiento de menos de aproximadamente 1 g/ml, más preferentemente entre aproximadamente 0,8 g/ml y aproximadamente 1 g/ml.

Normalmente, un marcador detectable por ultrasonidos debe permanecer en su lugar y ser detectable en el interior de una paciente durante al menos 2 semanas para tener un valor clínico práctico. Por lo tanto, un material marcador detectable por ultrasonidos que implementa características de la invención es detectable en un sitio de biopsia en el interior de una paciente durante un periodo de tiempo de al menos 2 semanas, preferentemente de al menos aproximadamente 6 semanas, y puede permanecer detectable durante un periodo de tiempo de hasta aproximadamente 20 semanas, más preferentemente durante un periodo de tiempo de hasta aproximadamente 12 semanas. Preferentemente, un material marcador detectable por ultrasonidos que implementa características de la invención no es detectable aproximadamente 6 meses después de su colocación en un sitio de biopsia. Más preferentemente, un material marcador detectable por ultrasonidos que implementa características de la invención no es detectable por ultrasonidos aproximadamente 12 semanas después de su colocación en un sitio de biopsia. Una vida útil *in vivo* preferente para una masa marcadora de biopsia detectable por ultrasonidos que tiene características de la invención es entre aproximadamente 6 semanas y aproximadamente 12 semanas.

Normalmente, los materiales marcadores de biopsia detectables por ultrasonidos de la presente invención son depositados en ubicaciones dentro del cuerpo de una paciente para formar una masa marcadora de biopsia. Por lo tanto, por ejemplo, se puede administrar una cantidad de polvo formado de material triturado que tiene partículas finamente divididas con cavidades de burbuja dentro de las partículas al interior de una cavidad en un sitio de biopsia. En algunas realizaciones, los materiales marcadores de biopsia detectables por ultrasonidos forman una masa de gel tras ser introducidos dentro del cuerpo de una paciente. Estas masas de gel pueden ser geles flexibles o pueden ser geles sólidos rígidos. En las realizaciones preferentes, los materiales marcadores permanecen dentro de la cavidad de la biopsia y no migran. Los materiales marcadores son reabsorbidos por el tejido y fluidos cerca del sitio de la biopsia, de forma que, después de un tiempo limitado, los materiales marcadores ya no sean detectables

por USI en el sitio de la biopsia. El tiempo limitado durante el que los materiales marcadores permanecen detectables por USI es la vida útil *in vivo*.

Además, los materiales marcadores de biopsia detectables por ultrasonidos que implementan características de la invención también pueden incluir materiales radioopacos o elementos radioopacos, de forma que se pueda detectar

- 5 el sitio de la biopsia tanto por ultrasonidos como por rayos X u otras técnicas de formación de imágenes radiográficas. Los materiales y los marcadores radioopacos pueden incluir objetos metálicos tales como presillas, bandas, tiras, bobinas, y otros objetos fabricados de metales y aleaciones metálicas radioopacos, y también pueden incluir polvos o masas particuladas de materiales radioopacos. Los marcadores radioopacos pueden tener cualquier forma o tamaño adecuado, y están conformados normalmente con una forma reconocible no encontrada naturalmente dentro del cuerpo de una paciente, tal como una forma de estrella, cuadrada, rectangular, geométrica, gamma, de letra, de bobina o de bucle. Los materiales radioopacos adecuados incluyen acero inoxidable, platino, oro, iridio, tantalio, tungsteno, plata, rodio, níquel, bismuto, metales radioopacos, aleaciones y óxidos de estos metales, sales de bario, sales de yodo, materiales yodados, y combinaciones de estos. Los materiales y los marcadores radioopacos puede ser permanentes, o pueden ser temporales y no detectables después de un periodo de tiempo subsiguiente a su colocación en un sitio de biopsia dentro de una paciente.

Además, los materiales marcadores de biopsia detectables por ultrasonidos que implementan características de la invención también pueden incluir materiales o marcadores detectables por IRM, de forma que se pueda detectar el sitio de la biopsia tanto por ultrasonidos como por IRM u otras técnicas de formación de imágenes. Los agentes de contraste de IRM tales como gadolinio y compuestos de gadolinio, por ejemplo, son adecuados para ser utilizados

- 20 con materiales marcadores de biopsia detectables por ultrasonidos que implementan características de la invención. Los colorantes, tales como tintes (por ejemplo, azul de metileno y negro de carbón) y pigmentos (por ejemplo, sulfato de bario), también pueden estar incluidos en los materiales marcadores de biopsia detectables por ultrasonidos que implementan características de la invención.

Las partículas que contienen cavidades que implementan características de la invención pueden estar fabricadas de una amplia variedad de materiales biorreabsorbibles biocompatibles. Por lo tanto, se pueden utilizar partículas que contienen cavidades formadas de cualquier material que no sea tóxico, y que sea reabsorbible, para formar materiales y composiciones marcadoras biorreabsorbibles detectables por ultrasonidos que tienen características de la invención. Algunos materiales particularmente adecuados incluyen polímeros biorreabsorbibles que incluyen, sin limitación, polímeros de ácido láctico, ácido glicólico, caprolactonas, y otros monómeros; por lo tanto, por ejemplo,

- 30 los polímeros biorreabsorbibles adecuados pueden incluir polí(ésteres), ácidos polihidroxi, poli(lactonas), poli(amidas), poli(éster-amidas), poli(aminoácidos), poli(anhídridos), poli(ortoésteres), poli(carbonatos), poli(fosfazinas), poli(tioésteres), poli(uretanos), poli(éster uretanos), polisacáridos, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido policaproico, ácido polibutírico, ácido polivalérico, y copolímeros, aleaciones de polímeros, mezclas de polímeros, y combinaciones de los mismos.

35 La vida útil *in vivo* de un material polimérico está relacionada con el peso molecular del polímero. Por ejemplo, los copolímeros de ácidos láctico y glicólico que tienen un peso molecular inicial de aproximadamente 60.000 daltones (60 kD) antes del procesamiento, son adecuados para ser utilizados en la fabricación de un material marcador detectable por ultrasonidos que tiene una vida útil *in vivo* de aproximadamente 12 semanas. El peso molecular de partida se degrada durante un procedimiento de extrusión que añade burbujas de gas para formar cavidades de burbuja en el material polimérico, mejorando de ese modo su detectabilidad por ultrasonidos. El peso molecular se degrada adicionalmente hasta aproximadamente 45.000 daltones (45 KD) después de una esterilización con rayos gamma.

- 40 Como conocen las personas con un nivel normal de dominio de la técnica, otros materiales, incluyendo otros materiales poliméricos, pueden requerir un peso molecular de partida distinto para obtener la misma vida útil *in vivo*. Por ejemplo, el ácido poliglicólico normalmente se degrada más rápido que otros materiales y, como tal, requiere un peso molecular inicial sustancialmente mayor que el ácido poliláctico o la policaprolactona para obtener una vida útil *in vivo* similar.

50 La trituración de polímeros y otros materiales de partida (que preferentemente son materiales porosos) mediante trituración, molienda, pulverización, o reduciendo de otra manera el tamaño de los materiales, es eficaz para formar polvo. Los materiales detectables por ultrasonidos que tienen características de la invención son normalmente

- 55 polvos que tienen tamaños de partículas de aproximadamente 20 micrómetros hasta aproximadamente 2000 micrómetros. Normalmente, las partículas contienen en su interior cavidades de burbuja con tamaños entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros.

El tamaño preferente de partícula depende, en un aspecto, del diámetro interno de un tubo utilizado para administrar el polvo a un sitio de biopsia. Los tamaños mayores de partículas son recibidos de forma más sencilla en tubos de administración de mayor diámetro, mientras que se pueden utilizar tubos de administración más pequeños para administrar polvos que tengan tamaños más pequeños de partículas. Cuando el tubo de administración tiene un diámetro interno de no más de aproximadamente 1,9 mm, son preferentes los polvos que tienen tamaños de partícula entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 800 micrómetros, y más preferentemente entre aproximadamente 300 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros.

- Los materiales de partida pueden tener burbujas, o pueden ser procesados para producir las mismas, que producen cavidades internas de burbuja. La trituración del material proporciona partículas pequeñas con superficies pustuladas, picadas y estriadas formadas de las superficies expuestas de las cavidades de burbuja rotas. Muchas de las partículas tienen huecos internos formados de cavidades de burbuja. Las cavidades de burbuja rellenas de gas o rellenas de aire son eficaces para reflejar energía ultrasónica, y mejoran mucho la capacidad de las partículas que contienen cavidades de burbuja rellenas de gas o rellenas de aire de ser susceptibles de formación de imágenes por USI. Los tamaños de tales cavidades de burbuja pueden ser medidos mediante las longitudes a través de las cavidades, a través de centros geométricos de la cavidad. Normalmente, el tamaño de las cavidades de burbuja es entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros.
- 5 Los materiales que implementan características de la invención también pueden incluir agentes aglomerantes que ayudan a que las partículas de polvo se adhieran entre sí, de forma que el polvo se convierta en una masa más cohesiva. Los agentes aglomerantes típicos incluyen gelatina, polietilenglicol, alcohol de polivinilo, glicerina, hidrogeles acrílicos tales como metilacrilato de hidroxietilo, otros hidrogeles orgánicos, y otros materiales hidrófilos.
- 10 15 Se pueden utilizar agentes aglomerantes de forma individual o en combinación con otros agentes aglomerantes. En algunas realizaciones de la invención, la gelatina es un agente aglomerante preferente. La gelatina adecuada para ser utilizada en materiales que implementan características de la invención incluyen el colágeno bovino, el colágeno porcino, el colágeno ovino, el colágeno equino, el colágeno sintético, el agar, el agar sintético, y combinaciones de estos. Pueden ser preferentes los materiales sintéticos para evitar que se susciten inquietudes sobre posibles 20 alergias al colágeno bovino o porcino. En algunas realizaciones, un material marcador incluye (en peso) aproximadamente una parte de gelatina en aproximadamente dos a cinco partes de materiales poliméricos biorreabsorbibles. En una realización preferente, un material marcador incluye aproximadamente una parte de gelatina en aproximadamente tres a cuatro partes de material polimérico biorreabsorbible (en peso).
- 25 30 Muchas propiedades de un material marcador pueden afectar a la intensidad de su reflejo ecográfico, incluyendo la densidad, la estructura física, el material molecular, y la forma. Por ejemplo, los bordes afilados, o múltiples superficies reflectantes sobre o en el interior de un objeto que tiene una densidad distinta de su entorno aumenta la capacidad del marcador para ser detectado por ultrasonidos. Las superficies de contacto que separan materiales de distintas densidades, tales como entre un sólido y un gas, producen señales intensas de ultrasonidos. Los procedimientos proporcionan materiales marcadores eficaces para producir señales intensas de ultrasonidos, teniendo los materiales marcadores cavidades de burbuja que contienen gas.
- 35 Los materiales marcadores con un alto grado de porosidad, ya sea por burbujas formadas *in situ* durante la fabricación del material o por burbujas atrapadas en el material durante un procesamiento posterior, proporcionan señales intensas de ultrasonidos cuando están ubicados dentro del cuerpo de un animal, lo que se traduce en una formación mejorada de imágenes ecográficas. El material de partida que tiene burbujas de gas ocluido dentro del mismo puede ser molido y tamizado para obtener polvos que proporcionan señales intensas de ultrasonidos. Se pueden seleccionar porciones de los polvos para que tengan tamaños de partícula dentro de un intervalo deseado de tamaños.
- 40 45 En la Fig. 2A se ilustra en perspectiva una sección cúbica de un material que tiene cavidades internas de burbuja. Las cavidades internas 36 de burbuja están indicadas por líneas de puntos. La trituración (es decir, la molienda, la pulverización, o la reducción de otra manera a partículas pequeñas) de tal material formando partículas que contienen cavidades de burbuja produce un material detectable por ultrasonidos adecuado para marcar una ubicación intracorpórea. Las partículas resultantes de tal trituración forman una agregación (que puede ser denominada polvo) que puede ser depositada en el interior de un cuerpo. En la Fig. 2B se muestra una ilustración de una partícula tal, que tiene una escala menor que en la Fig. 2A.
- 50 55 60 Se pueden introducir burbujas de gas en un material al batir un gas en el material durante el procesamiento de un material, mediante la liberación de gas desde el interior del material, o al dirigir un gas al interior de un material. De forma alternativa, se pueden crear burbujas dentro de un material por medio de un procesamiento secundario tal como la extrusión conjunta de un polímero y de un agente soplador para crear una varilla que tiene burbujas de gas ocluido en la misma. Un agente soplador puede descomponerse para liberar un gas, o puede reaccionar con otros materiales para formar un gas. Por ejemplo, se puede incluir un agente soplador que se descompone formando un gas a temperaturas o presiones elevadas de procesamiento en una mezcla para producir burbujas dentro de un material. El material producido después de la introducción de tales burbujas es uno lleno con cavidades de burbuja, que forman una estructura de espuma o similar a una esponja.
- 65 Los agentes sopladores adecuados para poner en práctica los procedimientos incluyen, sin limitación, bicarbonato sódico, carbonato amónico, y otros carbonatos; borohidruro de sodio, oxihidruro de silicio, y otros hidruros; compuestos de hidroclorofluorocarbono, y compuestos de clorofluorocarbono. También se pueden utilizar agentes sopladores líquidos, tales como hidrocarburos y alcoholes. Por ejemplo, para polímeros que tienen pesos moleculares de hasta aproximadamente 60 kD, son adecuados agentes sopladores líquidos, particularmente hidrocarburos y alcoholes que tienen temperaturas de ebullición en el intervalo entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 95 °C, para la puesta en práctica de la invención. Tales agentes sopladores incluyen, sin limitación, hexano, heptano, hepteno, alcohol de propilo, alcohol de isopropilo, otros hidrocarburos y alcoholes, y

mezclas de hidrocarburos y alcoholes. Los agentes sopladores biocompatibles son los agentes sopladores preferentes.

El bicarbonato sódico es un agente soplador preferente en la actualidad; tiene una temperatura amplia y relativamente baja de descomposición perfectamente dentro de los parámetros de procesamiento de los materiales poliméricos biorreabsorbibles típicos. Las mezclas de bicarbonato sódico y de material polimérico incluyen normalmente menos de aproximadamente un 10% en peso de bicarbonato sódico, y normalmente no incluyen más de aproximadamente un 5% en peso de bicarbonato sódico. En una realización preferente de los procedimientos, se combina aproximadamente un 2% en peso de bicarbonato sódico con ácido poliláctico y un copolímero de ácido poliglicólico, y se extrude la combinación para formar una varilla.

Las mezclas de polímeros tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, policaprolactona, sus copolímeros, y similares, con aproximadamente un 2% en peso de un agente soplador tal como bicarbonato sódico, producen burbujas de gas con tamaños que varían entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros, teniendo la mayor parte de las burbujas un tamaño medio de aproximadamente 100 micrómetros. Normalmente, las burbujas no tienen una forma esférica, sino que están generalmente alargadas y distorsionadas, debido al cizallamiento aplicado al material según se mueve a través del troquel de extrusión y debido a la tensión aplicada al material en su estado plástico. El exterior de las varillas extrudidas durante el procesamiento es normalmente desigual. Esta textura superficial es producida como resultado de que las burbujas son distorsionadas por este procedimiento, al igual que se las burbujas superficiales se hinchan y estallan según se descarga la presión desde el interior de la cámara de extrusión de la sustancia derretida.

Normalmente, la densidad por unidad de volumen de la materia prima polimérica adecuada para la puesta en práctica de la invención es de aproximadamente 1,3 g/ml antes del procesamiento. Una materia prima polimérica preferente es una mezcla de ácido poliláctico (PLA) y ácido poliglicólico (PGA) con una relación de 65% a 35% (PLA:PGA) en peso. La densidad por unidad de volumen del material procesado puede variar entre aproximadamente 0,8 g/ml y aproximadamente 1,5 g/ml para obtener un material que tiene las características deseadas de ultrasonidos. Se puede obtener esta variación al aumentar la proporción de agente soplador en la mezcla (por ejemplo, hasta aproximadamente un 5% de bicarbonato sódico en peso), al procesar la extrusión a una temperatura superior, o ambos. Se puede producir un material de menor densidad por unidad de volumen bien mediante cualquiera de las dos variaciones del procedimiento (es decir, aumentando el agente soplador o aumentando la temperatura de extrusión). El efecto de reducir la densidad del material procesado es aumentar la fragilidad de la varilla extrudida, para reducir la cantidad requerida de material, y para reducir su vida útil *in vivo*.

La inclusión de cantidades excesivas de agente soplador (por ejemplo, normalmente superiores a aproximadamente un 10% en peso en mezclas de PLA:PGA) tenía a producir material procesado que era en su mayor parte gas rodeado por capas muy delgadas de polímero. Tal material no era tan adecuado para ser utilizado en un material marcador de sitio de biopsia detectable por ultrasonidos como materiales más densos. Estos materiales producidos con cantidades excesivas de agente soplador tenían estructuras poliméricas relativamente delgadas que se degradaban más rápidamente que estructuras más gruesas, y también tendían a perder gas desde las cavidades de burbuja, que entonces tendían a hundirse, de forma que se perdían las características ecográficas deseables del material. Cantidad menores de agente soplador (por ejemplo, menos de aproximadamente un 10%, preferentemente no más de aproximadamente un 5%, más preferentemente aproximadamente un 2% en peso de agente soplador incluido con los polímeros y copolímeros de ácido poliláctico, ácido poliglicólico, y policaprolactona), de forma que se proporcione un material que tiene una densidad por unidad de volumen entre aproximadamente 0,8 g/ml y aproximadamente 1,5 g/ml, preferentemente aproximadamente 1,0 g/ml o menos, proporcionaron materiales que tenían las propiedades deseadas de señal ultrasónica y la vida útil *in vivo* deseada.

Se puede añadir un agente aglomerante al material marcador para hacer que el polvo sea una masa más cohesiva. Los materiales tales como gelatina porcina, gelatina bovina, polietilenglicol, alcohol de polivinilo, glicerina, u otro material hidrófilo son adecuados para ser utilizados en materiales que tienen características de la invención. Una característica deseable de los materiales de agente aglomerante es evitar que el polvo se disperse alejándose del sitio de la biopsia después de ser administrado en el sitio de la biopsia. En general, la cantidad de agente aglomerante es mucho menor que la cantidad de polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos. Por ejemplo, una mezcla adecuada es una parte de gelatina porcina en 3 partes de polvo biorreabsorbible visible por ultrasonidos.

Una mama humana típica tiene un número sustancial de rasgos que son visualizados con ultrasonidos. Todos estos rasgos tienen señales características. El tejido fibroso o los ligamentos tienden a presentarse como estrías luminosas, la grasa parece presentarse como un área de color gris oscuro, el tejido glandular tiene apariencia de una masa moteada de color gris medio. Las lesiones cancerosas tienen una apariencia normalmente como un área más oscura con un borde externo irregular que tiene una transmisión pasante reducida de la energía ultrasónica.

Sin embargo, debido a la gran cantidad de tejido fibroso presente normalmente en una mama humana, y debido a la presencia de ligamentos que discurren a través de la mama, un marcador que solo tenga simplemente una señal luminosa no proporcionará una señal útil que pueda ser discernible fácilmente de las muchas características anatómicas presentes normalmente en el interior de una mama humana. Tales marcadores son normalmente

pequeños, estando dimensionados para caber dentro de una jeringa u otro tubo de administración, y por lo tanto a menudo no son fácilmente distinguibles de las características naturales de la mama, que incluyen puntos pequeños aislados luminosos de la ecografía. Una ventaja de los materiales marcadores de biopsia detectables por ultrasonidos de la presente invención es que los materiales proporcionan una señal ultrasónica que puede ser diferenciada fácilmente de estructuras anatómicas en la mama, de forma que la identificación y la marcación de una cavidad de biopsia no requiere formación ni amplia experiencia.

Las burbujas de gas dentro de los materiales procesados como se describe en el presente documento forman cavidades de burbuja en el interior del material que crean una marca o señal luminosa (blanca) cuando son vistas con ultrasonidos, aumentando la intensidad de la señal ultrasónica intrínseca al propio material polimérico. Los bordes toscos de cavidades fracturadas o parciales también pueden ayudar a realzar la imagen ecográfica. Además de proporcionar una señal ultrasónica intensa, las burbujas de gas también detienen de forma eficaz la transmisión de la señal ultrasónica, crean una sombra detrás de un punto luminoso.

La Fig. 2B es una vista en perspectiva de una partícula de un material marcador biorreabsorbible detectable por ultrasonidos que implementa características de la invención, que tiene una cavidad rodeada 36 de burbuja indicada con líneas de puntos. La superficie de la partícula ilustrada en la figura es irregular, que tiene hendiduras curvadas, características redondeadas, y bordes irregulares. Las partículas de materias particuladas finamente divididas detectables por ultrasonidos que tienen características de la invención incluyen al menos una cavidad de burbuja. La cavidad de burbuja puede tener cualquier tamaño o forma. Se puede determinar el tamaño de una cavidad de burbuja al medir una distancia a lo largo de una línea que pasa entre una superficie de la cavidad, a través de un centro geométrico de la cavidad, hasta otra superficie de la cavidad. Preferentemente, la mayor parte de las cavidades de burbuja tienen un tamaño entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, más preferentemente entre aproximadamente 50 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros.

Los materiales marcadores de biopsia de la presente invención incluyen materia particulada biorreabsorbible detectable por ultrasonidos y también pueden incluir un fluido biocompatible que ayuda a transportar el polvo hasta el sitio de la biopsia. Cuando se deposita en una cavidad en una ubicación intracorpórea, el material marcador detectable por ultrasonidos, con o sin un fluido portador, puede llenar toda la cavidad. Por ejemplo, cuando la cavidad es una cavidad de biopsia dejada después de la extracción de una muestra de biopsia de una mama, el tamaño del marcador detectable por ultrasonidos puede ser tan grande como la muestra de biopsia que fue extraída de la mama, lo que hace que sea mucho más sencillo distinguir la señal ultrasónica del marcador de señales que surgen de forma natural en el interior de una mama.

Por lo tanto, los materiales marcadores del sitio de biopsia detectables por ultrasonidos de la presente invención proporcionan varias ventajas con respecto a marcadores anteriores. Por ejemplo, las burbujas de gas y las cavidades de burbuja en el interior del material se muestran como un punto luminoso que permite que sean distinguidas de la anatomía en segundo plano. Al mismo tiempo, las burbujas de gas y las cavidades de burbuja producen una sombra debajo del punto luminoso. En tercer lugar, llenar una cavidad de biopsia con el marcador ecográfico perfila todo el sitio de la biopsia. Cuando se utiliza con una biopsia Mammotome® o SenoCor 360™, la masa del marcador crea una gran superficie superior luminosa curvada que se corresponde con el contorno de la cavidad de la biopsia, y una sombra debajo de esta superficie.

Los materiales marcadores de biopsia detectables por ultrasonidos que tienen características de la presente invención pueden ser fabricados por medio de cualquier procedimiento adecuado, incluyendo los procedimientos descritos a continuación. Por ejemplo, los materiales marcadores de biopsia detectables por ultrasonidos que tienen características de la presente invención pueden ser fabricados reduciendo un material biorreabsorbible que tiene cavidades de burbuja a polvo. Se puede reducir un material a polvo al granularlo, como mediante la trituración del material, cortar el material, someter al material al impacto de una herramienta dura que haga impacto en el material sobre una superficie dura, agitar el material, o mediante cualquier otro procedimiento conocido en la técnica. Si se desea, el material de partida puede incluir colorantes, agentes de contraste, y otros materiales.

La criotrituración es un procedimiento adecuado de trituración de un material para producir materiales marcadores biorreabsorbibles detectables por ultrasonidos que tienen características de la invención. Se puede congelar un bloque de material de partida, por ejemplo mediante exposición a un gas licuado tal como nitrógeno líquido, y luego puede ser machacado o golpeado para romper el bloque en trozos más pequeños, que pueden ser molidos entonces entre placas trituradoras para reducir los trozos a un tamaño deseado de partícula.

Se continúa la trituración del material hasta que se produce un polvo que tiene un tamaño de partícula menor que aproximadamente 2000 micrómetros. Preferentemente, la trituración es eficaz para proporcionar un material marcador de biopsia pulverizado que tiene un tamaño de partícula entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 800 micrómetros, más preferentemente entre aproximadamente 300 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros. Normalmente, el polvo resultante fluye libremente cuando es vertido. Puede ser almacenado como polvo seco. Si se desea, también pueden incluirse un pigmento en polvo, un agente de contraste, u otra materia particulada durante esta etapa.

Normalmente, la granulación y la pulverización producen una amplia gama de tamaños de partícula. Un procedimiento de selección de partículas de un tamaño deseado es hacer pasar el material en polvo a través de un tamiz. Por ejemplo, se puede cargar un polvo resultante de la granulación sobre un tamiz que tiene un tamaño deseado de tamiz, y las partículas recogidas desde debajo del tamiz después de pasar a través del tamiz. Esto separará el polvo en dos porciones: una primera porción retenida por el tamiz, y, por lo tanto, evidentemente incapaz de pasar a través del mismo, y una segunda porción que ha pasado a través del tamiz. La segunda porción que ha pasado a través del tamiz consiste en partículas que tienen tamaños de partícula inferiores al tamaño de criba del tamiz. Por lo tanto, por ejemplo, se puede recoger un polvo que tiene un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 2000 micrómetros al pasar un polvo a través de un tamiz que tiene un tamaño de criba de 2000 micrómetros, y se puede recoger un polvo que tiene un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 800 micrómetros al hacer pasar un polvo a través de un tamiz que tiene un tamaño de criba de 800 micrómetros.

Se pueden utilizar múltiples tamices de forma convencional para separar el polvo en porciones de distinto tamaño de partícula. Por ejemplo, hacer pasar un polvo a través de un primer tamiz con un tamaño de criba mayor, y luego hacer pasar el polvo resultante a través de un segundo tamiz que tiene un tamaño de criba menor puede separar una porción de polvo que tiene tamaños de partícula que se encuentran entre el primer tamaño de criba y el segundo tamaño de criba.

En realizaciones preferentes, el material biorreabsorbible es un material polimérico biorreabsorbible. Los materiales poliméricos adecuados incluyen ácido poliláctico, ácido poliglicólico, policaprolactona, y combinaciones de estos polímeros. Las mezclas poliméricas pueden incluir copolímeros y aleaciones de polímeros biorreabsorbibles. El o los materiales biorreabsorbibles utilizados para fabricar materiales marcadores de sitio de biopsia detectables por ultrasonidos que tienen características de la presente invención tienen, preferentemente, cavidades de burbuja. Una forma de caracterizar las cavidades de burbuja es describir el tamaño de las cavidades, que está definido por una longitud media de una población de cavidades en un material. Cuando solo queda una porción de lo que una vez fue una cavidad mayor de burbuja, se mide el tamaño de la cavidad mediante una longitud que abarca la porción existente de la cavidad. El tamaño de la cavidad se mide, por ejemplo, mediante examen del material con un microscopio óptico, preferentemente utilizando una lente ocular con un retículo, o mediante inspección de micrografías electrónicas de muestras de un material. Los materiales adecuados para la puesta en práctica de la invención tienen un tamaño de cavidad de aproximadamente 2000 micrómetros o menos. Los materiales preferentes tienen un tamaño de cavidad entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, más preferentemente el tamaño de la cavidad es entre aproximadamente 20 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros.

Se pueden introducir cavidades de burbuja en un material durante el procesamiento por medio de cualquier procedimiento adecuado. Por ejemplo, se pueden introducir cavidades de burbuja en un material polimérico al batir un gas en un material polimérico mientras se calienta el material y en un estado plástico o maleable. Se puede introducir gas al proporcionar una fuente de gas a alta presión, tal como nitrógeno o argón, y al dirigir el gas al interior de una cámara de mezcla que contiene material polimérico calentado.

Otro procedimiento adecuado para proporcionar un material que tiene cavidades de burbuja es mezclar un material y un agente soplador, preferentemente un agente soplador biocompatible, y extrudir conjuntamente el material y un agente soplador. Por ejemplo, la extrusión de un material polimérico y de un agente soplador creará una varilla polimérica que tiene burbujas de gas ocluido dentro de la misma. Estas burbujas no tendrán típicamente una forma esférica, sino que, en vez de ello, pueden ser alargadas o irregulares, debido a las fuerzas de cizallamiento experimentadas durante la extrusión. Por lo tanto, por ejemplo, se puede fabricar un material marcador de biopsia detectable por ultrasonidos al extrudir un material polimérico y un agente soplador para proporcionar un material polimérico biorreabsorbible que tiene cavidades de burbuja, y luego al reducir el material a un polvo. Normalmente, una mezcla de polímero y de agente soplador debería incluir menos de aproximadamente un 10% en peso del agente soplador, preferentemente no más de aproximadamente un 5%, más preferentemente aproximadamente un 2%. Agentes sopladores adecuados incluyen bicarbonato sódico, carbonato amónico, borohidruro de sodio, oxihidruro de silicio, compuestos de hidroclorofluorocarbono, compuestos de clorofluorocarbono, mezclas de bicarbonato sódico, carbonato amónico, borohidruro de sodio, oxihidruro de silicio, compuestos de hidroclorofluorocarbono, y compuestos de clorofluorocarbono, hexano, heptano, hepteno, alcohol de propilo, alcohol de isopropilo, otros hidrocarburos y alcoholes, y mezclas de hidrocarburos y alcoholes.

El bicarbonato sódico es un agente soplador preferente. En una realización de los procedimientos de la invención, se puede fabricar un material marcador de biopsia detectable por ultrasonidos al extrudir un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico con bicarbonato sódico. La cantidad de bicarbonato sódico debería constituir menos aproximadamente un 10%, y preferentemente no más de aproximadamente un 5%, del peso total del material de partida. Más preferentemente, el bicarbonato sódico constituye aproximadamente un 2% del peso total del material de partida de la mezcla.

También son adecuados procedimientos alternativos de fabricación de un material que tiene cavidades. Por ejemplo, se puede mezclar un polvo de material soluble en agua u otro disolvente en una matriz polimérica para crear un polímero que encapsula el polvo soluble, y luego se expone a la matriz polimérica que contiene el polvo al disolvente. El disolvente disuelve el polvo sacándolo de la matriz polimérica, dejando cavidades, creando de esta

manera un polímero poroso. Los materiales en polvo adecuados para ser utilizados en la puesta en práctica de este procedimiento incluyen sales tales como cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro cálcico y otras sales, azúcares tales como glucosa, sacarosa, y otros azúcares solubles en agua, y similares. La trituración de la matriz polimérica puede llevarse a cabo bien antes o bien después de disolver el polvo; preferentemente, la trituración de la matriz polimérica se lleva a cabo después de la disolución del polvo encapsulado.

De forma similar, se puede fabricar una suspensión espesa de un dispersión de un polímero (que también podría ser un copolímero, una aleación de polímeros, una mezcla de polímeros, o una combinación de estos) y un polvo soluble (tal como una sal o un azúcar, como se ha descrito anteriormente). Se puede moldear la suspensión espesa para proporcionar un material sólido de polímero con inclusiones de polvo solubles, y luego se disuelve el polvo al exponer al material moldeado a un disolvente. Las inclusiones no necesitan ser sólidas; se puede moldear una emulsión compuesta de un polímero (que también podría ser un copolímero, una aleación de polímeros, una mezcla de polímeros, o una combinación de estos) y un líquido no miscible para proporcionar un sólido con gotitas incluidas del líquido no miscible. Entonces, se puede extraer el líquido no miscible de forma que el material sólido se convierte en una espuma. Por ejemplo, se puede extraer un líquido no miscible al exponer el material moldeado a una presión reducida, o al liofilizar el material moldeado en un entorno de baja temperatura, de baja presión, permitiendo que el líquido no miscible se escape del material moldeado por medio de difusión.

Además, el material marcador de biopsia detectable por ultrasonidos que tiene características de la presente invención puede incluir un agente aglutinante con el polvo. Un agente aglomerante ayuda a mantener el polvo junto durante la deposición en un sitio de biopsia. Los agentes aglomerantes adecuados incluyen gelatina, polietilenglicol, alcohol de polivinilo, glicerina, otros materiales hidrófilos, y combinaciones de estos. Las gelatinas adecuadas incluyen colágeno bovino, colágeno porcino, colágeno ovino, colágeno equino, colágeno sintético, agar, gelatina sintética, y combinaciones de estos.

Los materiales marcadores de sitio de biopsia que tienen características de la presente invención pueden ser administrados a un sitio de biopsia en forma seca, o en forma húmeda, como en una suspensión espesa o suspensión. Se puede aplicar presión al polvo para expulsarlo de una ubicación de almacenamiento, tal como un tubo de administración. Una presión eficaz para administrar un material marcador biorreabsorbible detectable por ultrasonidos que tiene características de la invención incluye presión de gas, presión acústica, presión hidráulica, y presión mecánica. Por ejemplo, se pueden insuflar polvos secos biorreabsorbibles detectables por ultrasonidos hasta el interior de un sitio de biopsia mediante la acción de la presión de gas procedente de un gas presurizado dirigido detrás o en paralelo con el polvo y hacia el sitio de la biopsia. Se puede suministrar tal presión de gas por medio de gas nitrógeno o de dióxido de carbono contenido dentro de un recipiente de presión a alta presión, y conteniendo la presión liberada en una cámara un polvo seco biorreabsorbible detectable por ultrasonidos eficaz para impulsar el polvo a través de una aguja o un catéter fijado que tiene un orificio en un sitio de biopsia. De forma alternativa, una jeringa llena de agua u otro gas puede estar conectada a un tubo o una cámara que contiene un polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos y se pulsa el émbolo de la jeringa, de forma que se fuerza al aire o al gas, y al polvo, a través de una aguja o un catéter fijado al tubo o a la cámara y que tiene un orificio en un sitio de biopsia. Se comprenderá que cualquier dispositivo para proporcionar un flujo de gas o líquido a través de un tubo de administración que contiene un polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos es adecuado para administrar una masa marcadora biorreabsorbible a una ubicación deseada en el interior del cuerpo de una paciente.

Se puede administrar una presión mecánica, por ejemplo, mediante contacto directo con un émbolo. Cuando el tamaño de las partículas es significativo con respecto al diámetro de un tubo de administración, se puede expulsar un polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos que tiene características de la invención del tubo al empujar el mismo directamente con un émbolo. Por lo tanto, por ejemplo, cuando el tamaño de las partículas de tal polvo se encuentra en un intervalo entre aproximadamente un 60% y aproximadamente un 90% del diámetro interno del diámetro interior del tubo de administración, se puede expulsar una cantidad de polvo dentro del tubo de administración mediante acción directa de un émbolo sobre el polvo sin necesidad de líquido ni gas. De forma alternativa, se puede utilizar presión acústica suministrada, por ejemplo, por un transductor ultrasónico, para administrar un polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos que tiene características de la invención.

Un procedimiento preferente para administrar un polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos a un sitio de biopsia utiliza un líquido biocompatible para impulsar o transportar el polvo al interior de la cavidad de biopsia en el sitio de biopsia. Por ejemplo, puede haber contenida una cantidad de polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos en el interior de un tubo o una cámara que lleva directamente o indirectamente a un sitio de biopsia. El polvo puede ser administrado por medio de la aplicación de presión hidráulica aplicada por medio de una jeringa que contiene suero fisiológico estéril u otro líquido adecuado. El flujo del líquido transporta el polvo hasta el sitio de biopsia; la turbulencia actúa para mezclar el polvo seco con el líquido para proporcionar una suspensión espesa o una suspensión y para proporcionar una distribución bastante uniforme del polvo en toda la cavidad de la biopsia. Preferentemente, la jeringa está configurada para acoplarse de forma estanca con el tubo o la cámara, para evitar escapes y para garantizar que se dirige suficiente presión y flujo hacia el sitio de la biopsia. El tubo o la cámara que contiene el polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos puede ser un tubo hueco alargado, que tiene un diámetro interior completamente lleno de polvo; o un tubo hueco alargado, que tiene un diámetro interior parcialmente lleno de polvo; o una cámara que tiene dimensiones internas que cambian a lo largo de la longitud,

configurada para contener una cantidad deseada de polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos y para proporcionar una cantidad deseada de mezcla con el fluido.

En una realización muy preferente, la cantidad de polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos está contenida en el interior de un tubo denominado un "tubo de administración". El tubo tiene un diámetro exterior que está dimensionado para caber en el interior de una cánula, tal como una cánula Mammotome® o SenoCor 360™. Por ejemplo, un tubo adecuado de administración tiene un diámetro externo (DE) de aproximadamente 0,244 centímetros y tiene un diámetro interno (DI) de aproximadamente 0,188 centímetros. Otros tamaños también son adecuados, dependiendo del dispositivo de biopsia las dimensiones exactas. Además, un tubo de administración puede tener marcas para ayudar a determinar la profundidad del tubo dentro de una cánula, características superficiales (tales como pasadores, ranuras, protuberancias, barras, cuñas, conectores Luer Lok, o bandas, incluyendo una banda circunferencia sustancialmente cónica) eficaces para controlar la profundidad hasta la que se encaja un tubo de administración dentro de una cánula o eficaces para bloquear un tubo de administración en su posición dentro de una cánula. Por ejemplo, un tubo de administración puede tener pasadores o protuberancias configurados para acoplarse a una ranura o un borde anterior de una cánula, o un conector Luer Lok configurado para bloquearse en una cánula.

Una cánula también puede estar configurada para recibir y para acoplarse a un tubo de administración. Una cánula puede tener pasadores, ranuras, cuñas, protuberancias, bandas, conectores Luer Lok o similares, para acoplarse a un tubo de administración y para mantenerlo en una posición deseada dentro de la cánula. Por ejemplo, una cánula puede tener un conector Luer Lok, o una ranura para acoplar un pasador a un tubo de administración, o una protuberancia, una cuña o una banda internas que limitan la distancia de desplazamiento del tubo de administración dentro de la cánula.

Los tubos de administración que implementan características de la presente invención pueden estar fabricados de cualquier material biocompatible adecuado. Preferentemente, el material tiene suficiente resistencia para soportar la presión hidráulica requerida para dispensar el material (normalmente a más de 689,48 kPa) y puede ser esterilizado. Una polieteramida en bloque, tal como Pebax®, preferentemente Pebax® de durómetro 72, es un ejemplo de un material adecuado. La presión hidráulica puede ser suministrada al pulsar el émbolo de una jeringa, tal como una jeringa de 1 a 3 cm³, que contiene un fluido adecuado y conectada al tubo de administración. La cantidad de material requerida dentro del tubo de administración variará dependiendo del tamaño de la cavidad de la biopsia. Normalmente, se pueden requerir cantidades entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 1,2 ml de polvo. En muchos casos, es adecuada una cantidad de aproximadamente 0,5 ml del polvo.

El tubo de administración puede estar dimensionado para aceptar cualquier volumen deseado que va a ser inyectado dentro de la cavidad de la biopsia. La biopsia Mammotome® media extirpa aproximadamente 1 ml de tejido. Los presentes inventores han descubierto que aproximadamente 0,5 ml de polvo seco son lo que mejor funciona para llenar tal cavidad de biopsia con el polvo y el fluido. El uso de más polvo da lugar normalmente a cierto relleno de la pista de aguja al igual que de la cavidad del sitio de la biopsia. Se pueden utilizar volúmenes más pequeños de polvo para cavidades más pequeñas en un sitio de biopsia, tales como las creadas con una biopsia Tru-Cut® automatizada o una biopsia SenoCor 360™ única, disponible en SenoRx, el cesionario de la presente invención.

El polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos puede ser cargado en el interior de un tubo de administración en preparación para ser utilizado en la marcación de un sitio de biopsia. El tubo de administración puede ser fijado a una jeringa que tiene entre aproximadamente 0,5 ml y aproximadamente 2 ml de fluido, preferentemente entre aproximadamente 1,0 ml y aproximadamente 1,5 ml de fluido, en cualquier momento adecuado antes de la administración a un sitio de biopsia. Despues de que se ha tomado una biopsia de un sitio de biopsia en el interior de una paciente, se coloca el tubo de administración con su extremo distal en el sitio de la biopsia, o dirigido hacia el mismo, normalmente al colocar el tubo de administración dentro de una cánula que lleva al sitio de la biopsia, y luego se dispensa el polvo al dirigir el fluido a través del tubo de administración, de forma que se deposita de ese modo en el sitio de la biopsia.

De forma alternativa, una jeringa podría estar cargada de un polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos que tiene características de la invención, llena de un fluido biocompatible, y luego ser agitada o removida para crear una suspensión espesa. Entonces, se puede conectar la jeringa a un tubo de administración o a un catéter, y se puede injectar una suspensión espesa a través del tubo de administración o del catéter para llenar el sitio de biopsia con una composición marcadora biorreabsorbible detectable por ultrasonidos.

Cuando se mezcla con un fluido adecuado, los polvos biorreabsorbibles detectables por ultrasonidos que tienen características de la invención pueden formar una suspensión, que puede ser diluida o concentrada, dependiendo de las cantidades relativas de fluido y de polvo. Se puede denominar a una suspensión concentrada una suspensión espesa, y puede ser algo viscosa y tener la consistencia de una pasta. La consistencia de las suspensiones puede cambiar con el tiempo; por ejemplo, con el paso del tiempo puede cuajar una suspensión a partir de un polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos que tiene características de la invención para formar un gel semisólido. La inclusión de un agente aglomerante tal como gelatina, preferentemente una cantidad de gelatina de aproximadamente entre un 5% y aproximadamente un 50% en peso, es eficaz para ayudar a la formación de gel

después de mezclar un polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos con un fluido adecuado. Normalmente, la gelatina endurece hasta su consistencia final en minutos a una temperatura corporal normal.

El fluido utilizado para depositar el polvo en un sitio de biopsia puede contener otros agentes, incluyendo agentes inertes, agentes osmóticamente activos, agentes farmacéuticos, y otros agentes bioactivos. Por ejemplo, se puede

- 5 seleccionar un líquido biocompatible adecuado del grupo consistente en suero fisiológico estéril, que contiene un agente farmacéutico, suero fisiológico estéril que contiene un agente anestésico, suero fisiológico estéril que contiene un agente hemostático, suero fisiológico estéril que contiene un colorante, suero fisiológico estéril que contiene un agente de radiocontraste, una solución azucarada estéril, una solución azucarada estéril que contiene un agente farmacéutico, una solución azucarada estéril que contiene un agente anestésico, una solución azucarada estéril que contiene un agente hemostático, una solución azucarada estéril que contiene un colorante, una solución azucarada estéril que contiene un agente de radiocontraste, aceites biocompatibles, aceites biocompatibles que contienen un agente farmacéutico, aceites biocompatibles que contienen un agente anestésico, aceites biocompatibles que contienen un agente hemostático, aceites biocompatibles que contienen un agente de radiocontraste, y aceites biocompatibles que contienen un colorante. Por ejemplo, los agentes anestésicos pueden
- 10 15 ser beneficiosos al reducir las molestias de la paciente.

Los agentes hemostáticos tienden a reducir las hemorragias, mejorar la coagulación, o causar vasoconstricción en una paciente. Los agentes hemostáticos incluyen adrenocromo, algina, ácido algínico, ácido aminocaproico, batroxobina, salicilato de carbazocromo, cefalinas, cotarmina, ácido elágico, epinefrina, etamsilato, factor VIII, factor IX, factor XIII, fibrina, fibrinógeno, naftoquinona, oxamarina, celulosa oxidada, colodión estíptico, sulmarina, trombina, tromboplastina (factor III), cloruro de tononio, ácido tranexámico, y vasopresina.

A menudo se utilizan agentes farmacéuticos para promover la curación, y para tratar lesiones, infecciones, y enfermedades tales como cáncer, y pueden incluir hormonas, agentes hemostáticos y anestésicos al igual que agentes antibacterianos, antivirales, antifúngicos, anticancerosos, y otros agentes medicinales. Los agentes farmacéuticos pueden estar incluidos como parte de un material biorreabsorbible detectable por ultrasonidos colocado en el interior de una cavidad de biopsia para promover, por ejemplo, la cicatrización, evitar infecciones, y ayudar a tratar cualquier célula cancerosa que quede cerca del sitio de la biopsia.

Por lo tanto, los agentes farmacéuticos que pueden ser incluidos con un fluido o con un polvo para formar un material biorreabsorbible detectable por ultrasonidos que tienen características de la invención incluyen, sin limitación:

- 30 penicilinas, cefalosporinas, vancomicinas, aminoglucósidos, quinolonas, polimixinas, eritromicinas, tetraciclinas, estreptomicinas, sulfamidas, cloramfenicos, clindamicinas, lincomicinas, sulfonamidas, paclitaxel, docetaxel, sulfisoxazol de acetilo, agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides vegetales, mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalano, ifosfamida, metotrexato, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, vinblastina, vincristina, etopósido, doxorubicina, daunomicina, bleomicina, mitomicina, carmustina, lomustina, cisplatino, interferón, asparaginasa, tamoxifeno, flutamida, amantadinas, rimantadinas, ribavirinas, idoxuridinas, 35 vidarabinas, trifluridinas, aciclovires, ganciclovires, zidovudinas, foscarnetes, interferones, edisilato de proclorpericina, sulfato de hierro, ácido aminocaproico, clorhidrato de mecamilamina, clorhidrato de procainamida, sulfato de isoproterenol, clorhidrato de fenmetracina, cloruro de betanecol, cloruro de metacolina, yoduro de isopropamida, cloruro de tridihexetilo, clorhidrato de fenformina, clorhidrato de metilfenidato, colinato de teofilina, clorhidrato de cefalexina, difenidol, clorhidrato de meclizina, maleato de proclorperazina, fenoxibenzamina, maleato 40 de tietilperazina, anisindona, tetranitrato de difenadiona de eritritilo, isofluorofato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, cloropropamida, tolazamida, acetato de clormadinona, fenaglicadol, allopurinol, aspirina de aluminio, hidrocortisona, acetato de hidrocorticosterona, acetato de cortisona, dexametasona y sus derivados tales como betametasona, triamcinolona, metiltestosterona, 17-S-estradiol, estradiol de etinilo, 3-metiléster de etinilestradiol, prednisolona, compuestos de acetato de 17-hidroxiprogesterona, 19-norprogesterona, norgestrel, 45 noretindrona, noretisterona, noretiederona, progesterona, norgesterona, noretinodrel, aspirina, indometacina, naproxeno, fenoprofeno, sulindaco, indoprofeno, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, propranolol, timolol, atenolol, alprenolol, cimetidina, clonidina, imipramina, dihidroxifenilalanina, teofilina, gluconato de calcio, ketoprofeno, ibuprofeno, cefalexina, haloperidol, zomepirac, lactato de hierro, vincamina, diazepam, fenoxibenzamina, milrinona, capropilo, mandol, quanbenz, hidroclorotiazida, ranitidina, flurbiprofeno, fenufeno, fluprofeno, tolmetina, alclofenaco, 50 mefenamico, flufenamico, difuinal, nizatidina, sucralfato, etintidina, tetratolol, minoxidilo, clordiazepóxido, diazepam, amitriptilina, imipramina, prostaglandinas, factores de coagulación, análogos y derivados de estos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, o sus análogos o derivados.

En la siguiente tabla se presentan algunos componentes y combinaciones posibles de componentes adecuados para ser utilizados en materiales marcadores biorreabsorbibles detectables por ultrasonidos que tienen características de la invención. Se presentan comentarios con respecto a los efectos de incluir bien un porcentaje reducido o bien un porcentaje elevado de los componentes indicados en un material compuesto de una mezcla de componentes.

TABLA

Componente	Función	Porcentaje reducido en la mezcla	Porcentaje elevado en la mezcla
Polímero biorreabsorbible	Marcador ecográfico con una vida útil <i>in vivo</i> predeterminada	Reduce el contraste ecográfico, creando una imagen USI más translúcida de la cavidad rellena	Aumenta el contraste ecográfico para crear una imagen USI opaca de la cavidad rellena
Agente aglomerante	Reduce la sedimentación o la segregación del particulado	Forma una suspensión menos espesa, que hace que se su administración dentro de la cavidad de biopsia sea más sencilla; también puede ayudar a controlar la densidad relativa del marcador ecográfico	Forma una suspensión más espesa que no se desplaza fácilmente desde la cavidad de biopsia
Material u objetos marcadores radiográficos	Marcador radiográfico permanente del sitio de la biopsia	No está presente – ninguna marcación radiográfica	Proporciona una marcación radiográfica permanente
Fluido biocompatible	Ayuda a administrar una masa particulada y a formar una suspensión espesa	Suspensión más espesa, que no se desplaza fácilmente de la cavidad	Suspensión menos espesa, hace que sea más sencilla la deposición dentro de la cavidad; también puede ayudar a controlar la densidad relativa de agente ecográfico de contraste
Agente hemostático	Detiene la hemorragia dentro de la cavidad	Detiene una pequeña hemorragia	Detiene una fuerte hemorragia
Anestésico	Controla el dolor durante y después del procedimiento	Controla el dolor durante el procedimiento	Controla el dolor durante y después del procedimiento
Agente de contraste radiográfico	Define el tamaño, la forma, los límites de la cavidad de la biopsia para una formación de imágenes radiográficas	Proporciona una pequeña cantidad de radioopacidad dentro de la cavidad; de naturaleza transitoria	Proporciona una radioopacidad densa dentro de la cavidad; de naturaleza transitoria
Colorante	Marcación visual de la cavidad	Poca o ninguna marcación visual de la cavidad	Marcación visual oscura de la cavidad

Un conjunto para administrar un polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos incluye un tubo de administración configuración para ser recibido dentro de una cánula de guía para biopsia. Dicho tubo de administración también

- 5 está configurado para acoplarse a una jeringa, y para contener una cantidad de polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos. El tubo de administración puede estar configurado para contener una cantidad de polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos al tener un volumen interno entre aproximadamente 0,2 ml y aproximadamente 1,2 ml, preferentemente entre aproximadamente 0,5 ml y aproximadamente 1,0 ml. Un tubo de administración que tiene características de la invención también puede estar configurado para caber dentro de una 10 cánula de guía para biopsia, tal como una cánula de guía Mammotome®, una cánula SenoCor 360™, o una cánula Tru-Cut®. Por ejemplo, un tubo de administración que tiene un diámetro externo inferior a aproximadamente 2,54 mm puede caber dentro de una cánula de guía Mammotome®. Además, un tubo de administración que tiene características de la invención también puede estar configurado para acoplarse de forma estanca con una jeringa, es decir, para formar una resistente conexión, estanca al agua. Un ejemplo de una conexión adecuada es una conexión 15 Luer Lok configurada para acoplarse de forma estanca con una jeringa.

En realizaciones adicionales de la invención, se proporciona un sistema para marcar temporalmente un sitio de biopsia en el interior de una paciente. Tal sistema incluye una jeringa; un suministro de polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos; y un tubo de administración configurado para acoplarse a la jeringa. Preferentemente, el acoplamiento entre la jeringa y el tubo de administración es un acoplamiento estanco al agua, y es suficientemente resistente como para soportar la presión hidráulica generada al pulsar el émbolo de la jeringa y dirigir el fluido dentro de la jeringa a través del tubo de administración eficaz para depositar polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos en el sitio de la biopsia. El suministro de polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos puede encontrarse en un paquete, en una jeringa, en un tubo de administración, o en otro envase. En realizaciones preferentes del sistema, el suministro de polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos está ubicado dentro del tubo de administración. El tubo de administración está configurado, preferentemente, para ser recibido dentro de una cánula de guía para biopsia. En realizaciones más preferentes, el tubo de administración tiene un diámetro externo inferior a aproximadamente 2,54 mm. El sistema puede incluir, además, un suministro de líquido biocompatible, que es preferentemente suero fisiológico estéril. Más preferentemente, el líquido biocompatible está contenido dentro de la jeringa del sistema en aras de la facilidad de uso y para evitar la posibilidad de derrame o de contaminación.

La Fig. 3A es una vista en perspectiva parcialmente recortada de un sistema 10 como se ilustra en la Fig. 1, mostrado listo para depositar polvo biorreabsorbible 16 detectable por ultrasonidos dentro de una cavidad 46 en un sitio 38 de biopsia. La Fig. 3B muestra el sistema, después de la pulsación del émbolo 30, según deposita un material marcador biorreabsorbible detectable por ultrasonidos 50 que implementa características de la invención (que incluye polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos 16 mezclado con fluido 20) en un sitio 38 de biopsia dentro de una mama 40 de una paciente.

Una incisión 42 en la mama permite un acceso al sitio 38 de la biopsia. La cánula 44 de guía para biopsia se extiende a través de la incisión 42 al interior de la cavidad 46 en el sitio 38 de la biopsia. La jeringa 18, que contiene un fluido biocompatible 20, está acoplada de forma estanca a un tubo 14 de administración, que se extiende dentro de la cánula 44 de guía, de forma que se ubica la salida 26 del tubo de administración dentro de la cavidad 46 del sitio de biopsia. El diámetro externo 34 del tubo de administración está configurado para permitir que el tubo 14 de administración quepa dentro del diámetro interno 48 de la cánula 44 de guía para biopsia. Las marcaciones 52 (mostradas en la Fig. 3A) separadas a intervalos regulares a lo largo de la superficie externa del tubo 14 de administración indican la profundidad de inserción del tubo dentro de la cánula y ayudan en la colocación apropiada de la salida 26 del tubo de administración en la posición dentro de la cavidad 46. La pulsación del émbolo 30 fuerza al fluido 20 fuera de la jeringa 18 a través del tubo 14 de administración, mezclándose el fluido 20 con el polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos 16, y transportándose el mismo fuera de la salida 26 del tubo de administración para depositar material marcador biorreabsorbible detectable por ultrasonidos 50 del sitio de biopsia dentro de la cavidad 46 en el sitio 38 de la biopsia. Como se muestra en la Fig. 3B, se puede utilizar un mecanismo opcional 54 de bloqueo, que incluye un pasador 56 (en el tubo 14 de administración) configurado para acoplarse con la ranura 58 (en la cánula 44) para fijar el tubo 14 de administración en su posición dentro de la cánula 44 y para ayudar a evitar el movimiento de la salida 26 del tubo de administración con respecto a la cánula 44 cuando se pulsa el émbolo 30.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para marcar un sitio de biopsia en el interior de un paciente, que comprende:

un tubo (14) de administración que tiene un diámetro interior (22) con una porción proximal y una porción distal, un émbolo (30) dispuesto de forma deslizante dentro de dicha porción proximal del diámetro interior,

5 y un extremo de descarga en dicha porción distal; y

caracterizado porque comprende:

una cantidad de polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos (16) dispuesta dentro de dicha porción distal del diámetro interior formada de particulado que comprende un material polimérico biorreabsorbible triturado en polvo seleccionado entre ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido policaproico, ácido polibutírico, ácido polivalérico, y copolímeros, aleaciones poliméricas, mezclas de polímeros, y combinaciones de los mismos, teniendo el polvo partículas con un tamaño de partículas entre aproximadamente 300 y aproximadamente 800 micrómetros y teniendo las partículas de polvo una o más cavidades de burbuja dentro de las partículas más pequeñas que el tamaño de partícula de las partículas y un tamaño entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200 micrómetros.

15 **2.** El sistema de la reivindicación 1, en el que dicho tubo de administración está configurado para ser recibido dentro de una cánula (44) para biopsia.

3. El sistema de la reivindicación 1, en el que dicho tubo de administración tiene una anchura no superior a aproximadamente 2,54 mm.

20 **4.** El sistema de la reivindicación 1, en el que las partículas del polvo tienen un tamaño de partícula entre aproximadamente 300 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros.

5. El sistema de la reivindicación 1, en el que las partículas están mantenidas unidas con un agente aglomerante.

6. El sistema de la reivindicación 5, en el que el agente aglomerante está seleccionado entre gelatina, polietilenglicol, alcohol de polivinilo, glicerina, hidrogeles acrílicos, hidrogeles orgánicos, y combinaciones de los mismos.

25 **7.** El sistema de la reivindicación 5, en el que el agente aglomerante está seleccionado entre colágeno bovino, colágeno porcino, colágeno ovino, colágeno equino, colágeno sintético, agar, gelatina sintética, y combinaciones de los mismos.

8. El sistema de la reivindicación 1, en el que el polvo comprende un material seleccionado entre un agente de formación de imágenes de resonancia magnética (IRM), un colorante, un material radiactivo, y un material radioopaco.

30 **9.** El sistema de la reivindicación 8, en el que el elemento marcador radioopaco comprende un material seleccionado entre acero inoxidable, platino, oro, iridio, tantalio, tungsteno, plata, rodio, níquel, bismuto, otros metales radioopacos, aleaciones metálicas radioopacas y mezclas de metales radioopacos.

10. El sistema de la reivindicación 1, en el que la cantidad de polvo biorreabsorbible detectable por ultrasonidos dispuesta dentro de dicha porción distal del diámetro interior tiene un volumen de polvo entre 0,2 ml y 1,2 ml.

35

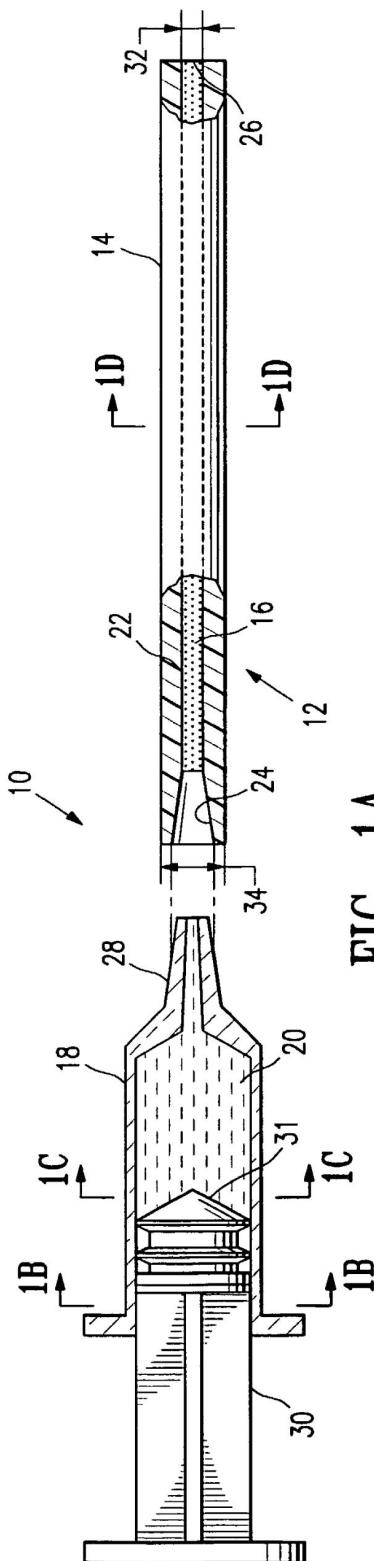


FIG. 1A

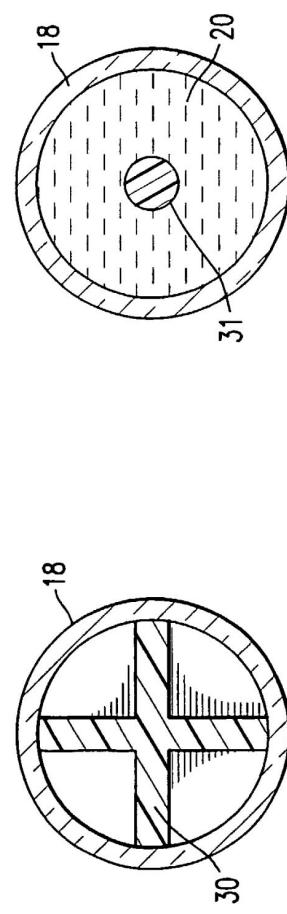


FIG. 1B

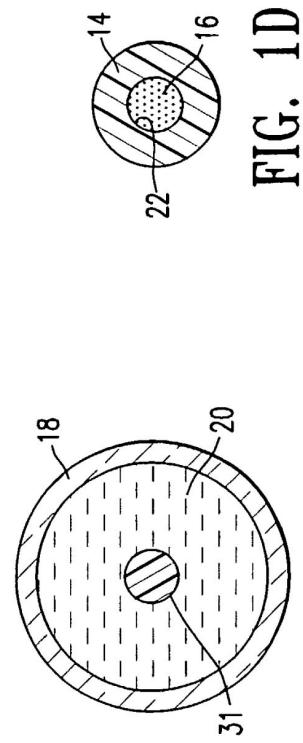


FIG. 1C

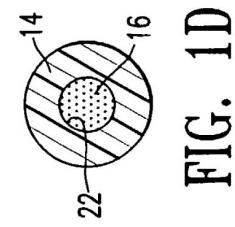


FIG. 1D

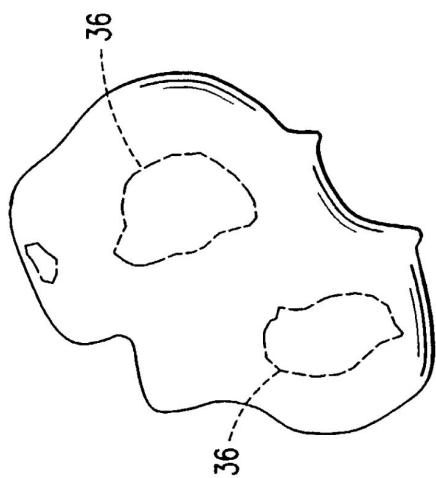


FIG. 2B

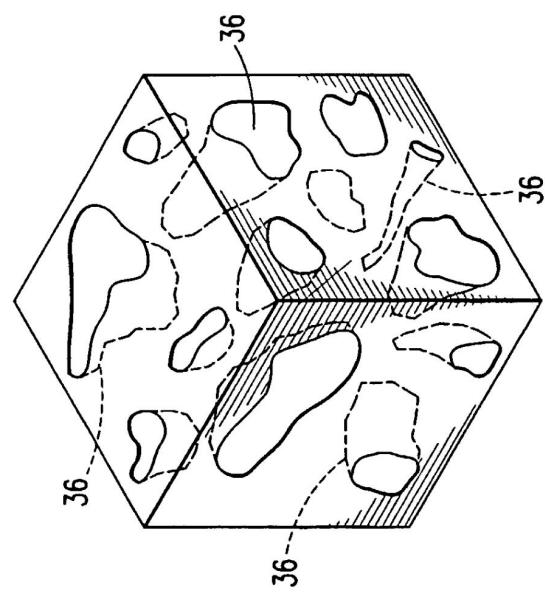


FIG. 2A

