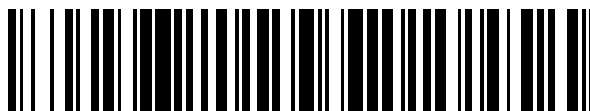


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 979**

51 Int. Cl.:

A61B 19/00 (2006.01)

A61B 17/34 (2006.01)

A61B 17/00 (2006.01)

A61B 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2006 E 06121906 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 1772111**

54 Título: **Marcador de tejidos de elusión de medicamento**

30 Prioridad:

07.10.2005 US 596636 P

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

09.02.2016

73 Titular/es:

BARD SHANNON LIMITED (100.0%)

WEVERSTEDEHOF 10

3431 HR NIEUWEGEIN, NL

72 Inventor/es:

FIELD, STEVEN E.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 558 979 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 de tejidos de elusión de medicamento

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere, en general, a un marcador para identificar una zona de una masa de tejido y, en particular, a un marcador que puede eludir un fármaco.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 Los marcadores de tejido son implantados dentro del tejido en una zona de interés. Los marcadores suelen ser muy pequeños y biocompatibles. La mayoría de las veces son implantados después de llevarse a cabo una biopsia para marcar el emplazamiento en el caso de que se requiera un procedimiento ulterior en la zona. Los marcadores están fabricados con un material que puede ser representado en imagen utilizando una técnica de formación de imágenes, como por ejemplo imágenes por resonancia magnética, ultrasonografía o mamografía.

- 15 El tejido de la zona de implantación puede estar expuesta a trastornos médicos, como por ejemplo infección o rechazo del marcador, debido a la exposición durante el procedimiento de implantación. También pueden producirse daños al tejido que llegan hasta la zona de la implantación. Los trastornos médicos consiguientes y los daños al tejido pueden requerir un tratamiento separado además de la implantación del marcador. Algunos tratamientos requieren una perforación adicional del tejido para llegar hasta la zona de implantación para la aplicación de fármacos para tratar el trastorno o los daños.

- 20 En el documento US 6,350,244 se proporciona un marcador de modo preferente bajo la forma de un miembro hueco o macizo de configuración predeterminada. En una forma de realización hueca, el interior es llenado con un material radioopaco, y las paredes del marcador hueco están formadas por un material bioabsorbible. Se puede formar un marcador macizo mezclando previamente un material radioopaco y un material bioabsorbible. Tanto en las formas de realización huecas como macizas, un tinte o un material radioactivo puede sustituir o ser utilizado en combinación con el material radioopaco. En una forma de realización preferente, el al menos un marcador es flexible, resiliente y sometido a compresión cuando el soporte del marcador está envainado dentro de la vaina exterior.

- 25 El documento US 2003/0225420 describe unas bobinas quirúrgicas para marcar, anclar, grapar y suturar que pueden ser implantadas en el cuerpo deformándolo hasta conseguir un perfil en sección transversal pequeño y a continuación deslizándolo a través de un dispositivo de instalación de perfil bajo situado en la zona elegida como objetivo. Formas de realización de las bobinas quirúrgicas, cuando son desplegadas, vuelven a una configuración en espiral y a un tejido circular en la zona blanco.

- 30 Un marcador de formación de imágenes de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1 se muestra en el documento US-A-2005019262.

- 35 En el documento US 6,371,802 se describen dispositivos y procedimientos de marcado de cavidades subcutáneas. El dispositivo puede ser combinado con diversas sustancias que potencien las características radioopacas, mamográficas o ecogénicas del marcador o del cuerpo que permiten ser observadas mediante cualquier técnica de formación de imágenes no invasivas. Se trata de otro procedimiento de marcado de una cavidad subcutánea utilizando un material bioabsorbible y un marcador bioabsorbible o no en combinación con el material. El dispositivo puede adoptar diversas formas y tamaños adaptadas a la capacidad de biopsia específica que debe ser ocupada. Por ejemplo, el dispositivo, en su forma más simple es una esponja de colágena esférica o cilíndrica que presenta un
- 40 único marcador radioopaco o ecogénico situado en su centro geométrico. Como alternativa, el cuerpo puede presentar múltiples componentes enlazados entre sí con múltiples marcadores radioopacos o ecogénicos.

Es conveniente reducir al mínimo la necesidad de volver a perforar el tejido para tratar un trastorno o los daños en la zona de implantación.

Sumario de la invención

- 45 La invención se define en la reivindicación 1. De acuerdo con la presente divulgación, un marcador de tejido comprende una porción de marcador configurada para marcar una zona dentro de una masa de tejido, una porción de elusión de fármaco que comprende un fármaco y un cuerpo formado al menos en parte por la porción de marcador y por la porción de elusión de fármaco y configurado para su implantación dentro de la masa de tejido.

- 50 El cuerpo puede presentar una dimensión máxima de 10 mm. La zona puede comprender una lesión y el cuerpo puede ser configurado para marcar una lesión que presente un tamaño efectivo de al menos 2 mm.

Al menos un elemento entre la porción de marcador y la porción de elusión de fármaco puede representarse en imagen. La porción de marcador puede representarse en imagen.

El marcador puede comprender una estructura que ofrezca resistencia a la migración del marcador respecto de la zona. La estructura puede ser un anclaje.

La porción de marcador puede comprender un sustrato y una porción de elusión de fármaco puede comprender un revestimiento sobre el sustrato.

- 5 La porción de elusión de fármaco puede estar embebida en la porción de marcador. La porción de marcador puede ser bioabsorbible. La porción de marcador está configurada para disolverse dentro de la masa de tejido a un ritmo predeterminado y liberar el fármaco de un modo de liberación temporizado.

- 10 La porción de marcador puede, al menos parcialmente, encapsular la porción de elusión del fármaco. La porción de marcador puede comprender al menos una abertura que permita que el fármaco traspase la porción de marcador. La porción de marcador puede comprender un muelle.

El cuerpo puede comprender unos poros y el fármaco puede estar contenido dentro de los poros para formar la porción de elusión de fármaco.

La zona puede ser una zona de una lesión o la zona de una biopsia.

- 15 El fármaco es un fármaco entre un antiinflamatorio, un antiplaquetario, un anticoagulante, la antifibrina, una antitrombina, un agente citostático, un antiproliferativo, un antibiótico, un antimicrobiano, un antioxidante, un antialérgico, un antitumoral, un agente quimioterapéutico, un antineoplásico, un antimitótico, un trombolítico, un fibrinolítico, un vaso dilatador, un antivírico, un antihipertensor, un antisecretorio, un inmunosupresor, un factor de crecimiento, un antagonista de factor de crecimiento; una antipolimerasa, una terapia fotodinámica, una terapia marcada por anticuerpos, un promedicamento, una hormona sexual, unos secuestrantes de radicales libres, un agente radioterapéutico, un agente radioopaco, un agente radiomarcado, unos péptidos, unas proteínas y una sustancia enzimática y una combinación de cualquiera de estos.
- 20

De acuerdo con otro aspecto de la invención, un marcador de formación de imagen comprende una porción de marcador y una porción de elusión de fármaco que comprende un fármaco, pudiendo al menos una porción entre la porción de marcador y la porción de elusión de fármaco ser representada en imagen.

- 25 La porción de marcador puede comprender un sustrato representable en imagen y la porción de elusión de fármaco puede comprender un revestimiento que contenga el fármaco aplicado al sustrato

La porción de marcador puede comprender un sustrato de material bioabsorbible que contenga el fármaco.

La porción de marcador puede comprender un sustrato que, al menos parcialmente, encapsule al fármaco.

- 30 Un procedimiento para marcar una zona dentro de una masa de tejido comprende la colocación de un marcador dentro de la masa de tejido y la elusión de un fármaco respecto del marcador.

La etapa de colocación puede comprender la colocación del marcador en una lesión dentro de una masa de tejido, la etapa de colocación puede comprender la colocación del marcador en la zona de una biopsia dentro de la masa de tejido.

- 35 El procedimiento puede comprender además el emplazamiento del marcador después de la etapa de colocación. La etapa de emplazamiento puede comprender una etapa entre la palpación de la masa de tejido y la formación de imágenes de la masa de tejido el procedimiento puede comprender además la realización de un procedimiento médico en la zona después de la etapa de emplazamiento. El procedimiento puede además comprender el emplazamiento de la zona utilizando un sistema de formación de imágenes antes de la etapa de colocación. La etapa de colocación puede comprender la utilización de un sistema de formación de imágenes para incrustar el marcador dentro de una masa de tejido.
- 40

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos:

La FIG. 1 es una vista en planta de un introductor utilizado para colocar un marcador de tejido de elusión de fármaco en un emplazamiento en una masa de tejido de acuerdo con la invención;

- 45 la FIG. 2 es una vista en sección de tamaño aumentado del área II de la FIG. 1 que ilustra la posición del marcador de elusión de fármaco dentro del introductor antes de la eyección;

la FIG. 3 es una vista de conjunto del área III de la FIG. 4, que ilustra la disposición de un asidero, un émbolo, una cánula y un estilete del introductor;

- 50 la FIG. 4 es una vista en sección tomada a lo largo de la línea 4 - 4 de la FIG. 1 y que ilustra el introductor en el estado preparado;

la FIG. 5 es una vista en sección tomada a lo largo de la línea 4 - 4 de la FIG. 1 y que ilustra el introductor en estado descargado;

la FIG. 6 es una vista en perspectiva parcialmente recortada considerablemente ampliada de tamaño de una primera forma de realización del marcador de elusión de fármaco;

5 la FIG. 7 es una vista de tamaño ampliado de una segunda forma de realización del marcador de elusión de fármaco;

la FIG. 8 es una vista de tamaño ampliado de la tercera forma de realización del marcador de elusión de fármaco de acuerdo con la invención; y

10 la FIG. 9 es una vista de tamaño ampliado de un diseño alternativo de la tercera forma de realización del marcador de elusión de fármaco.

Descripción de la forma de realización preferente

15 Las FIGS. 1 - 4 ilustran un aparato 10 de marcado de acuerdo con la invención, susceptible de la colocación percutánea de un marcador 60 de tejido de elusión de fármaco en una zona dentro de una masa de tejido de acuerdo con la invención. Masas de tejido ejemplares incluyen tejido mamario, tejido de la piel, tejido muscular, tejido de implantes, por ejemplo la próstata, y el tejido de órganos tales como los pulmones, el riñón, y el hígado. A los fines de la presente solicitud, estos tipos de masas de tejido son designadas como tejido blando, lo cual expresamente excluye las estructuras vasculares.

20 En el siguiente ejemplo, el aparato 10 de marcado puede ser utilizado para colocar un marcador 60 en el emplazamiento de una biopsia de tejido o de una lesión. El aparato 10 de marcado comprende un introductor 12 y un marcador 60 de elusión de fármaco (FIG. 2) contenido dentro del introductor 12. El marcador 12 de elusión de fármaco marca una zona de una masa de tejido. De modo preferente, no lleva a cabo una función protésica, como por ejemplo la sustitución estructural o funcional de una parte de la masa de tejido.

25 El introductor 12 incluye un asidero 16 que presenta un interior 18 hueco. El asidero 16 comprende una porción 20 de agarre desde la cual se extiende una porción 22 de nariz ahusada. La porción 20 de agarre define una abertura 24 trasera que permite el acceso al interior 18 hueco. Un par de retenes 26 están formados en la porción 20 de agarre cerca de la abertura 24 trasera. Unos canales 28 están formados sobre la superficie interior de la porción 20 de agarre y se extienden desde la abertura 24 trasera hasta los retenes 26.

30 La porción 22 de nariz comprende un paso 30 de guía que se extiende desde la punta de la porción 22 de nariz hasta el interior 18 hueco del asidero 16. El paso 30 de guía disminuye de diámetro hacia dentro desde la punta de la porción de nariz para formar un asiento 32 de cánula. Como alternativa, el diámetro del paso 30 de guía puede ser sustancialmente igual o ligeramente más pequeño que el diámetro exterior de una cánula 34 la cual en cualquier caso está ajustada a presión dentro del asiento 32 de cánula. Como es habitual, la cánula está conformada con un interior 36 hueco y una punta 38 aguzada.

35 Un estilete 40 que comprende un eje 42 y una base 44 está alojado dentro del interior 18 hueco del asidero 16 de una manera tal que el eje 42 se extienda a través del paso 30 de guía y penetre por el interior 36 de la cánula y la base del estilete se sitúe por dentro del interior 18 hueco.

40 Un émbolo 50 comprende un cuerpo 52 cilíndrico desde el cual se extiende un par de pestillos 54 en posiciones diametralmente opuestas. El cuerpo 52 cilíndrico está dimensionado de modo preferente para que pueda ser alojado de manera deslizable por dentro de la abertura 24 trasera del asidero 16 de tal modo orientado con respecto al asidero que los pestillos 54 estén alineados con los canales 28 de guía.

Debe destacarse que el aparato 10 de marcado es únicamente un ejemplo de un aparato para marcar el marcador 60. Pueden también utilizarse otros muchos sistemas y dispositivos de instalación para implantar el marcador 60 de elusión de fármaco. Por ejemplo, el marcador 60 puede ser implementado en el tejido a través de una vaina flexible introducida a través de un dispositivo de biopsia asistido por vacío (VAB).

45 En operación, el introductor 12 comienza en el estado de preparado mostrado en la FIG. 4. En este estado, el eje del estilete es alojado dentro de la cánula pero no se extiende hasta la punta 38 de la cánula formando con ello un rebajo 46 del marcador dentro de la cánula 34, el marcador 60 de elusión de fármaco está dispuesto dentro del rebajo 46 del marcador, y el émbolo 50 está en una posición con respecto al asidero 20 en la cual los pestillos 54 están por fuera del asidero 16; esto es, los pestillos 54 no están alojados dentro de los retenes 26. Sin embargo, el émbolo 50 está de modo orientado con respecto al asidero 16 que los pestillos 54 que están alineados con los canales 28 de guía.

Con el introductor en el estado de preparado, la cánula queda situada para que su punta se sitúe en o cerca del emplazamiento de una masa de tejido donde se va a tomar una biopsia. De modo preferente, la punta de la cánula es situada utilizando un sistema de formación de imágenes. La punta 38 de la cánula puede ser diseñada para

ofrecer una visibilidad potenciada utilizando sistemas habituales de formación de imágenes, como por ejemplo un escáner CAT, ultrasonografía y mamografía. Puntas de cánulas apropiadas se divulgan en la Patente estadounidense No. 5,490,521, concedida el 13 de febrero de 1996 a R.E. Davis and G.L. McLellan, tecnología de Potenciación de Ultrasonidos se divulga también en la Patente estadounidense No. 4,401,124 concedida el 30 de agosto de 1983 a J. F. Guess, D.R Dietz, y C.F. Hottinger, y Patente estadounidense No. 4,582,061, concedida el 15 de abril de 1986 a F. J. Fry.

Una vez que la cánula es situada en el emplazamiento deseado, el émbolo 50 es desplazado de su estado primero o preparado como se ilustra en las FIGS. 1 a 4 a un segundo estado o descargado como se ilustra en la FIG. 5 en la que los pestillos 54 están alojados dentro de los retenes 26 para bloquear el émbolo 50 en el estado descargado y el eje del estilete se extiende más allá de la punta 38 de la cánula. Los fiadores 50 y los retenes se combinan para funcionar como un pestillo para bloquear el émbolo en el estado descargado. Cuando el émbolo 50 es desplazado del estado de preparado al estado descargado, el émbolo 50 acciona la base 44 del estilete hacia delante para avanzar el eje 42 del estilete dentro del interior 36 de la cánula. Cuando el eje 42 del estilete es avanzado, el marcador 60 de elusión de fármaco es expulsado del acceso 46 del marcador a través de la punta 38 de la cánula y hacia el interior del tejido en el emplazamiento de la biopsia.

La cánula 34 se ilustra con una abertura conformada en la punta 38 de la cánula que comunica con el interior 36 hueco; sin embargo, la cánula 34 puede presentar de manera opcional una abertura en una pared lateral de la cánula 34 que comunique con el interior 36 hueco y una punta 38 cerrada, de forma que el marcador 60 de elusión de fármaco sea expulsado del rebajo 46 del marcador a través de la abertura de la pared lateral.

El marcador 60 de tejido de elusión de fármaco es, de modo preferente, fácilmente representado en imágenes utilizando técnicas contemporáneas de formación de imágenes. Por ejemplo, el marcador 60 puede fabricarse en un material apropiado para ser representado en imágenes utilizando rayos X, mamografía, ultrasonido, fluoroscopia, tomografía computerizada, formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) escaneo de tomografía axial computerizada (CAT), Doppler, detector de radiaciones y cualquier posible combinación de los mismos. De modo opcional, el marcador puede ser detectable mediante palpación del tejido de cubierta o mediante visualización del marcador utilizando un material coloreado que sea diferente del tejido circundante y de la sangre. Con independencia de los medios utilizados, el marcador 60 debe ser fácilmente localizable dentro de la masa de tejido. Así mismo, el marcador 60 no debe migrar por dentro del tejido de la posición en la que fue inicialmente colocado. El marcador 60 debe ser emplazable con exactitud y precisión en la zona, en el caso de que se necesite un procedimiento médico adicional. Volviendo al ejemplo de la biopsia, si se determina que una muestra de tejido tomada de la zona de la biopsia es maligna o la patología es inconclusa, es necesario un procedimiento medico adicional en la zona, en cuyo caso es importante poder localizar la zona de la biopsia.

El tamaño y la forma del marcador 60 pueden variar de acuerdo con la aplicación en la cual se utilice, por ejemplo, las lesiones pueden tener un tamaño efectivo que oscile entre 2 mm a varios centímetros, y por tanto el tamaño y la forma del marcador 60 pueden ser configurados de acuerdo con el tamaño de la lesión. Según se utiliza en la presente memoria, el término lesión tiene su significado normalmente y expresamente incluye uno o más microcalcificaciones. El tamaño del marcador 60 presenta un límite superior práctico que está relacionado con los siguientes factores. En algún punto la lesión será lo suficientemente amplia para que sea palpable incluso después de que se ha efectuado la biopsia. Para una recolocación inmediata, dicha lesión requerirá el uso de un marcador de forma que un cirujano u otro facultativo sea capaz de encontrar la lesión mediante palpación. Sin embargo, sería conveniente colocar un marcador como anticipación de la lesión que sea reducida por un futuro tratamiento, por ejemplo, por radiación. El marcador debe tener el tamaño suficiente para su fácil colocación utilizando el sistema de formación de imágenes elegido, pero no debe ser tan grande que oscurezca o interfiera con la formación de imágenes de la zona de la lesión. Para estas lesiones de mayor tamaño pero fácilmente palpables, se puede utilizar un marcador de mayor volumen sin interferir con la formación de imágenes de la zona de la lesión. Para el sistema de formación de imágenes actuales el tamaño límite superior útil es de aproximadamente 10 mm para la dimensión máxima, mientras que el tamaño límite inferior es de aproximadamente de 1 mm para la dimensión mínima. A modo de ejemplo, y sin limitación, el marcador 60 puede tener una longitud de aproximadamente 3 mm y una anchura de aproximadamente 1,5 mm.

Las FIGS. 6 - 9 ilustran cuatro posibles formas de realización del marcador 60 de tejido de elusión de fármaco; sin embargo, se entiende que la configuración del marcador 60 no limita la invención y que son posibles muchas otras configuraciones del marcador 60 sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, el marcador 60 puede presentar un interior hueco para unas características de formación de imágenes potenciadas. Ejemplos de otras configuraciones se muestran en las Patentes estadounidenses 6,5575,991; 6,371,904; 6,261,243; 6,228,055 y 6,056,700.

Una primera forma de realización del marcador 60 se muestra en la FIG 6 que presenta una porción 66 de engolfamiento desde la cual se extienden unos ramales 67, los cuales terminan en unas puntas 68. Las puntas 68 se extienden en direcciones opuestas para funcionar como anclajes del marcador 60 y ayudan a impedir que el marcador 60 migre de la zona. El marcador 60 comprende además un sustrato 62 (parcialmente mostrado) de material subyacente que está revestido con un fármaco 64. Según se utiliza en la presente memoria el término "fármaco" puede incluir cualquier agente terapéutico, agente farmacológico u otra sustancia utilizada para la

diagnos, el tratamiento o la prevencin de una enfermedad o como un componente de una mediacin. Un revestimiento del frmaco 64 puede ser depositado sobre una superficie de sustrato utilizando cualquier tcnica de deposicin apropiada. Alternativamente, el frmaco 64 puede estar incrustado en un material apropiado, por ejemplo, un polmero, para la liberacin temporizada del frmaco 64. Al menos una porcin del marcador 60 puede ser localizable desde el exterior del paciente, mediante palpacin o mediante el empleo de un sistema de formacin de imgenes.

El sustrato 62 puede estar constituido por un nmero indeterminado de materiales que sean apropiadamente biocompatibles y apropiados para el tipo de frmaco depositado sobre la superficie del sustrato. El material subyacente puede ser susceptible de formacin de imgenes para llevar a cabo la funcin de marcado. Ejemplos de materiales para el sustrato 62 incluyen: acero inoxidable, tntalo, titanio, nitinol, oro, platino, inconel, iridio, rodio, plata, tungsteno, u otro metal biocompatible, o aleaciones de cualquiera de estos; carbono o fibra de carbono; acetato de celulosa, nitrato de celulosa, silicona, tereftalato de polietileno, poliuretano, poliamida, poliéster, polioctoéster, polianhdrido, poliétersulfona, policarbonato, polipropileno, polietileno de peso molecular alto, politetrafluoroetileno, u otro material polimérico compatible o mezclas o copolímeros de estos; ácido poliláctico, ácido poliglicólico o copolímeros de estos, un polianhdrido, policaprolactona, polihidrixi - butirato valerato u otro polímero biodegradable o mezclas o copolímeros de estos; una proteína, un componente de matriz extracelular, colágeno, fibrina u otro agente biológico; o mezclas de estos.

Algunos de estos materiales no pueden ser representados en imagen utilizando una de las técnicas de formacin de imgenes mencionadas. En este caso, se puede aadir un material susceptible de formacin de imgenes al revestimiento 64 del frmaco para potenciar las características radioopacas, mamográficas, ecogénicas, etc. del marcador, permitiendo que el marcador sea observado con una tcnica de formacin de imgenes correspondiente. Por ejemplo, se puede aadir un material de contraste como por ejemplo yodo, para conseguir que el marcador pueda ser representado en imagen durante un escaneo CAT. Alternativamente, se puede depositar un revestimiento separado sobre el marcador 60 además del revestimiento 64 del frmaco para conseguir que el marcador pueda ser representado en imgenes.

Ejemplos del frmaco 64 incluyen: sustancias antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifebrina, antitrombina, citostáticas, antiproliferativas, antibióticas, antimicrobianas, antioxidantes y antialérgicas; agentes antitumorales y / o quimioterapéuticos, incluyendo agentes antineoplásicos, y antimitóticos; trombolíticos; fibrinolíticos, vasodilatadores; agentes antivíricos, antihipertensivos, antiseoretos e inmunosupresores; factores del crecimiento y antagonistas de factores del crecimiento; antipolimerasas; agentes terapéuticos fotodinámicos y dirigidos a los anticuerpos; profármacos; hormonas sexuales; secuestrantes de radicales libres; agentes radioterapéuticos, radioopacos, y radiomarcados; y péptidos, proteínas y enzimas. Así mismo, puede ser utilizada cualquier combinacin de fármacos, agentes terapéuticos u otras sustancias para revestir el marcador de la presente invencin.

Ejemplos de dichas sustancias antiinflamatorias incluyen estradiol, aspirina, ibuprofeno, y naproxeno.

Ejemplos de dichas antiplaquetas, anticoagulantes, antifibrina, y antitrombinas incluyen heparina sdica, herapinas de peso molecular bajo, heparinoides, herudin, argatroban, forskolina, vapiprost, prostaciclina, análogos de la prostaciclina, dextrano, D-fe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sinttica), Dipiridamole, anticuerpo antagonista receptor de membrana de plaquetas IIb/IIIa glicoproteínas, hirudina recombinante, inhibidores de la trombina por ejemplo Angiomax, TM (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.), inhibidores IIb/IIIa glicoproteínas, ticlopidina, clopidrigel, warfarina (por ejemplo Coumadin® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), aspirina, e hirulog.

Ejemplos de dichos agentes citostáticos o antiproliferativos incluyen, la actiminocina D así como derivados y análogos de los mismos (fabricados por Sigma-Aldrich, Milwaukee, Wis.; o COSMOGEN® disponible en Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J.), angiopeptina, milomicina, inhibidores enzimáticos de conversin de la angiotensina por ejemplo captopril (por ejemplo, Capoten® y Capozide® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril o lisinopril (por ejemplo, Prinivil® y Prinzide® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J.), bloqueadores de canales de calcio (por ejemplo nifedipina), colchicinas, antagonistas del factor del crecimiento de los fibroblastos (FGF), aceite de pescado (omega 3 - ácido graso), antagonistas de la histamina, lovastatina (un inhibidor de la reductasa HMB - CoA, un fármaco de reduccin del colesterol, nombre de marca Mevacor® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J.), anticuerpos monoclonales (por ejemplo los específcos para los receptores del Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF)), nitroprusiato, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la prostaglandina, suramin, bloqueadores de la serotonina, esteroides, inhibidores de la tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista del PDGF), y óxido nítrico.

Ejemplos de dichas sustancias antialérgicas incluyen potasio de permirrolast, y tranilast.

Ejemplos de dichos agentes antitumorales y / o quimioterapéuticos incluyen 2 - clorodeoxiadenosina (también conocida como cladribina), 6 - tioguanina (también conocida como 2 - amino - 6 - mercaptopurina), ácido 13 - cis - retinoico (también conocido como isotretinoína), aldesleukina (también conocida como interleukina-2), alemtuzumab, alitretinoína, ácido all-transretinoico (también conocido como tetrinoína), alfa interferón, altretamina (también conocida como hexametilmelamina), amifostina, aminoglutetimide, anagrelide, anastrozole, trióxido de arsénico,

asparaginasa, azacitidina, azatioprina, BCG (Bacilo Calmette-Guerin), bevacizumab, bexaroteno, bicalutamide, bleomicina, bortezomib, bosulfan, capecitabina, carboplatina, carmuspina, cetuximab, clorambucilo, cisplatina, ciclofosfamida, citarabina (también conocida como arabinosilcitosina), citarabina liposomal, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina liposomal, darbeopetina alfa, daunorubicina, decitabina, denileukin difitox, dexametasona (también conocida como fosfato de sodio dexametasona y acetato dexametason), dextrazoxano, docetaxel (por ejemplo, Taxotere® de Aventis S.A., Frankfurt, Germany), doxorubicina, hidroclicloruro de doxorubicina (por ejemplo, Adriamycin® de Pharmacia & Upjohn, Peapack, N.J.), doxorubicina liposomal, epirubicina, epoetina alfa, estramustina, erlotinib, etoposida, exemestano, filgrastim, florouracil (también conocido como 5-florouracil), floxuridino, fludarabina, fluoxymesterona, flutamida, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, goserelin, ozogamicina, hidrocortisona (también conocida como cortisona), hidroxiurea, ibritumomab (también conocido como ibritumomab tiuxetan), idarubicina, ifosfamida, imatinib mesilate, irinotecan, lenalidomida, letrozole, leucovorina, leuprolide, lomustine, mecloretamina (también conocida como mostaza de nitrógeno, mustina, e hidroclicloruro de mecloretamina), megestrol (también conocida como acetato de megestrol), melfalan, mercaptopurina (también conocida como 6-mercaptopurina), metotrexato (también conocido como ametopterina y metotrexato sódico), metilprednisolona, mesna, mitomicina (por ejemplo, Mutamycin® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), mitoxantrone, nelarabine, nilutamide, octreotide (también conocido como acetato de octreotide), oprelvekin, oxaliplatin, paclitaxel (por ejemplo, TAXOL® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), enlace de proteína paclitaxel, pamidronate, peg interferon, pegaspargase, pegfilgrastim, pemetrexed, pentostatina, prednisolone, prednisona, procarbazona, raloxifene, rituximab, sargramostim, sorafenib, estreptozocin, sunitinib, tamoxifen, temozolomida, teniposida, talidomida, tiotepa (también conocida como tiofosfoamida), topotecan, toremifene, tositumomab (también conocida como yodo I -131), trastuzumab, vinblastina, vincristina, vinorelbina, y ácido zoledrónico.

Ejemplos de dichos agentes trombolíticos y / o fibrinolíticos incluyen el activador plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, urokinasa, estreptokinasa, tenecteplasa, alteplasa (por ejemplo, Activase® de Genentech, Inc., San Francisco, CA), lisatec, antistreplasa (por ejemplo, Eminase® from Wulfmg Pharma GmbH, Germany), reteplasa (por ejemplo, Retavase® de Centocor, Inc., Malvern, PA), hannahpep (veneno de la Cobra Reina India), ancrod (veneno de la víbora hueca malaya), y matriz de metaloproteinasas, por ejemplo colagenasa.

Una segunda forma de realización del marcador de elusión de fármaco se muestra en la FIG. 7 en la cual los mismos elementos se indican con el mismo número acompañado del signo prima ('). El marcador 60' puede estar compuesto por un material 70 que contenga cualquiera de los fármacos relacionados anteriormente. En la presente forma de realización, el marcador está fabricado a partir de un material bioabsorbible que se disuelva dentro del cuerpo a un ritmo predeterminado, liberando así el fármaco de una manera de liberación temporizada. Ejemplos de dichos materiales bioabsorbibles son colágeno, celulosa regenerada, polímeros sintéticos y proteínas sintéticas.

Una tercera forma de realización del marcador de elusión de fármaco se muestra en la FIG. 8 en la cual los mismos elementos están indicados con el mismo número acompañado del símbolo doble prima ("). El marcador 60" encapsula, ya sea completa o parcialmente, el fármaco 64". Por motivos ilustrativos, el marcador 60" se muestra como un tubo 72 hueco, fabricado en cualquiera de los materiales anteriormente relacionados, que encapsula el fármaco 64". Múltiples poros 76 se extienden completamente a través del tubo 72 para permitir que el fármaco 64" pase a través del exterior del marcador 60". El fármaco 64" puede también pasar a través de los extremos abiertos del tubo 72. El tubo 72 puede alternativamente ser macizo con unos poros 76 que se extienden solo parcialmente a través del tubo, diseñado para sostener el fármaco 64".

En un diseño alternativo de la tercera forma de realización mostrada en la FIG. 9, donde los mismos elementos se indican con el mismo número acompañados del símbolo triple prima (""), el marcador 60"" puede incorporar una configuración 82 a modo de muelle que completa o parcialmente encapsule el fármaco 64"". El marcador 60"" puede también estar fabricado en un material bioabsorbible, según lo analizado anteriormente, que total o parcialmente encapsule el fármaco 64"".

Como en el ejemplo anterior, el aparato 10 de marcado puede ser utilizado para situar un marcador en el emplazamiento de una biopsia de tejido. Sin embargo, el marcador 60 de elusión de fármaco puede ser utilizado incluso si no se ha llevado a cabo una biopsia. El marcador 60 de elusión de fármaco puede ser utilizado como parte de un régimen de tratamiento por medio del cual el fármaco 64 sea descargado en una zona específica dentro del cuerpo donde está situado el marcador 60. Por ejemplo, el marcador 60 puede ser situado en una lesión detectada utilizando una técnica de formación de imágenes para marcar la zona antes de una quimioterapia. La posibilidad de formar imágenes del marcador 60 permite que la lesión sea rastreada en el curso de la quimioterapia dado que la lesión a menudo desaparece en el curso del tratamiento. La capacidad de elusión del fármaco del marcador 60 permite que un fármaco 64 apropiado sea descargado en la lesión como parte del tratamiento.

Aunque la invención ha sido específicamente descrita en conexión con determinadas formas de realización de la misma, se debe entender que esto es de forma ilustrativa y no como limitación y el alcance de las reivindicaciones adjuntas debe ser interpretado de forma tan amplia como lo permita la técnica anterior.

REIVINDICACIONES

1.- Un marcador (60") de formación de imágenes que comprende:

una porción de marcador configurada para para marcar una zona dentro de una masa de tejido blando y una porción (64") de elusión de fármaco que comprende un fármaco, con al menos una porción entre una porción de marcador y una porción de elusión de fármaco susceptible de formación de imágenes; y

un cuerpo (60") formado al menos en parte por la porción (62") de marcador y la porción (64") de elusión de fármaco con el cuerpo configurado para la implantación dentro de la masa de tejido blando,

en el que la porción de marcador comprende una estructura que ofrece resistencia a la migración del marcador fuera de la zona,

en el que la porción de marcador es un tubo (72) hueco que encapsula la porción de elusión de marcador, **caracterizado porque** el tubo hueco incorpora múltiples poros (76) en el que cada poro se extiende a través de la pared del tubo para permitir que el fármaco pase a su través.

2.- El marcador de tejido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la estructura es un anclaje.

3.- El marcador de tejido de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en el que la zona es una zona entre una lesión y una zona de biopsia.

4.- El marcador de tejido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el fármaco es uno entre un antiinflamatorio, un antiplaquetario, un anticoagulante, la antifibrina, una antitrombina, un agente citostático, un antiproliferativo, un antibiótico, un antimicrobiano, un antioxidante, un antialérgico, un antitumoral, un agente quimioterapéutico, un antineoplásico, un antimitótico, un trombolítico, un fibrinolítico, un vasodilatador, un antivírico, un antihipertensor, un antisecretorio, un inmunosupresor, un factor de crecimiento, un antagonista de factor de crecimiento; una antipolimerasa, una terapia fotodinámica, una terapia marcada por anticuerpos, un promedicamento, una hormona sexual, unos secuestrantes de radicales libres, un agente radioterapéutico, un agente radioopaco, un agente radiomarcado, unos péptidos, unas proteínas y una sustancia enzimática y una combinación de cualquiera de los mismos.

5.- El marcador de tejido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el cuerpo tiene una dimensión máxima de 10 mm.

6.- El marcador de tejido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el sitio comprende una lesión y el cuerpo está configurado para marcar una lesión que presenta un tamaño efectivo de al menos 2 mm.

7.- El marcador de tejido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que al menos una porción entre la porción de marcador y la porción de elusión de fármaco es susceptible de formación de imágenes.

8.- El marcador de tejido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la porción de marcador es susceptible de formación de imágenes

9.- El marcador de formación de imágenes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la al menos una porción entre la porción de marcador y la porción de elusión de fármaco no es prostética.

10.- El marcador de formación de imágenes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el cuerpo no es prostético.

11.- El marcador de formación de imágenes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la porción de marcador está configurada para su implantación en tejido no vascular.

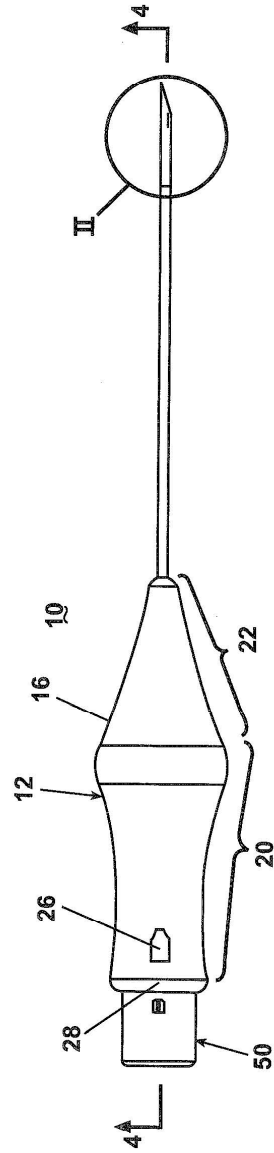


Fig. 1

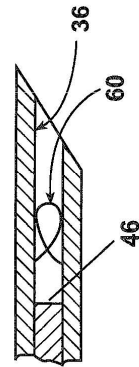


Fig. 2

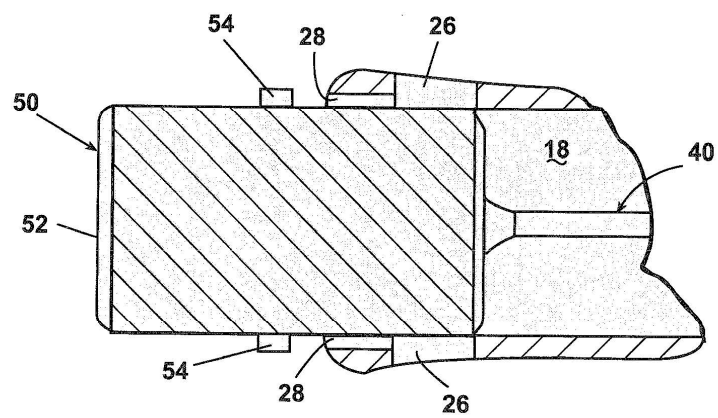


Fig. 3

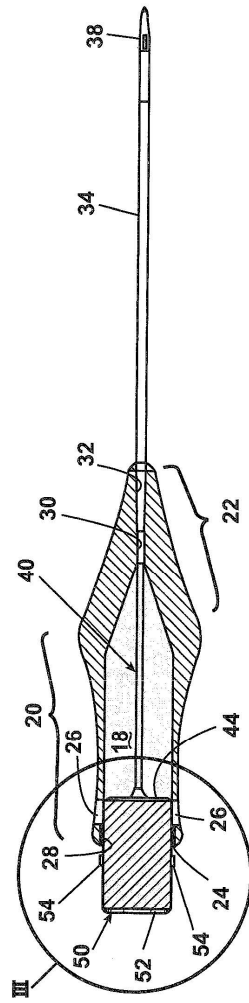


Fig. 4

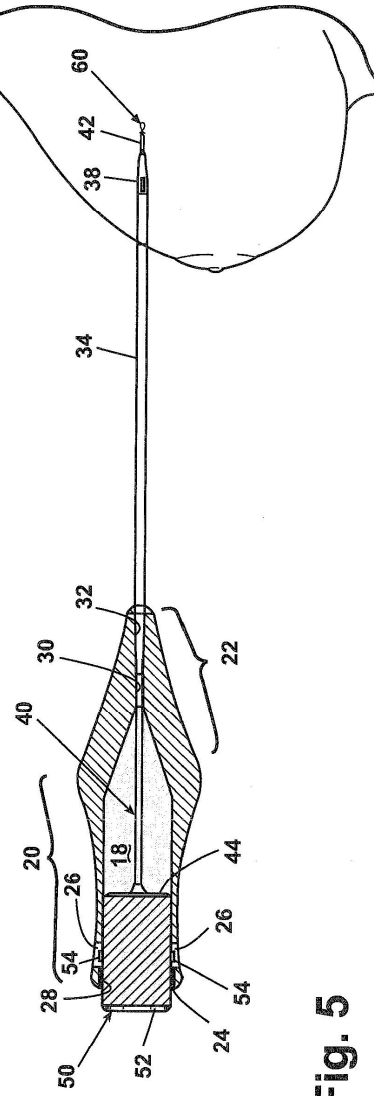


Fig. 5

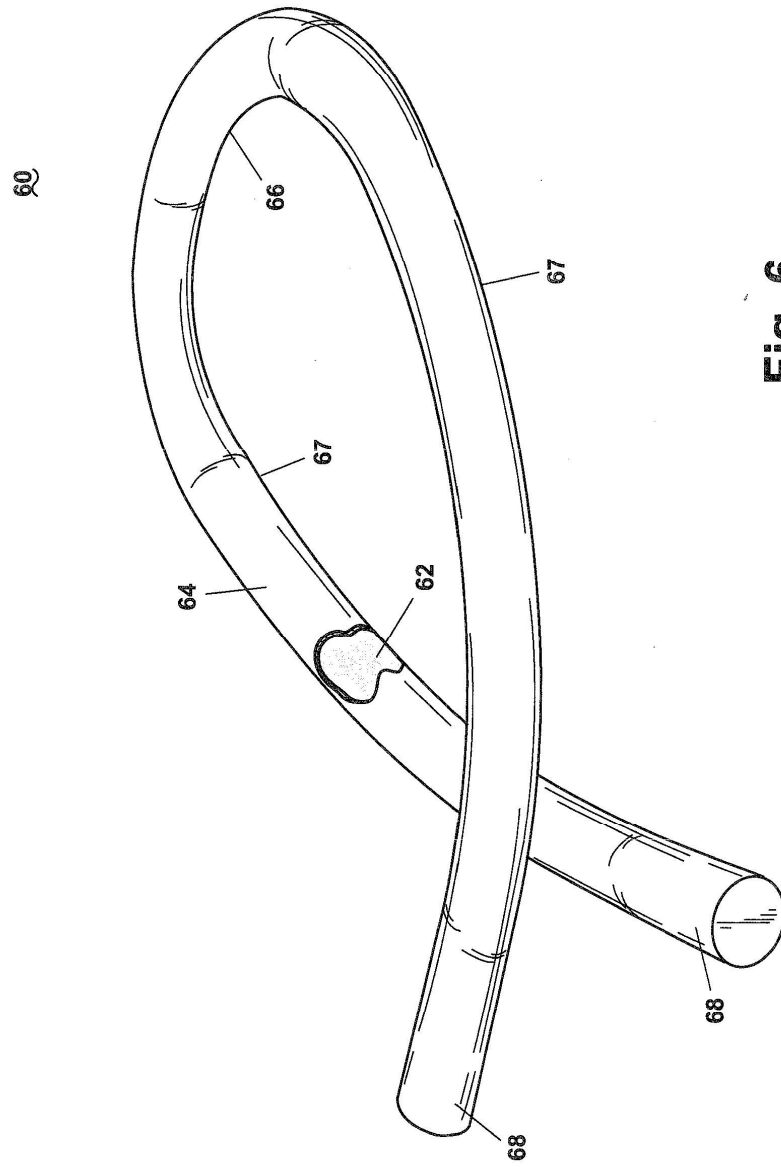


Fig. 6

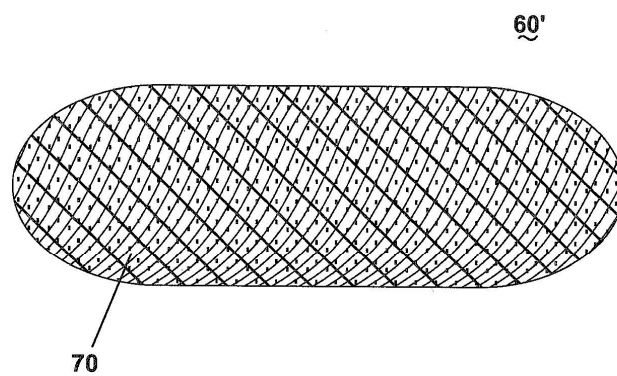


Fig. 7

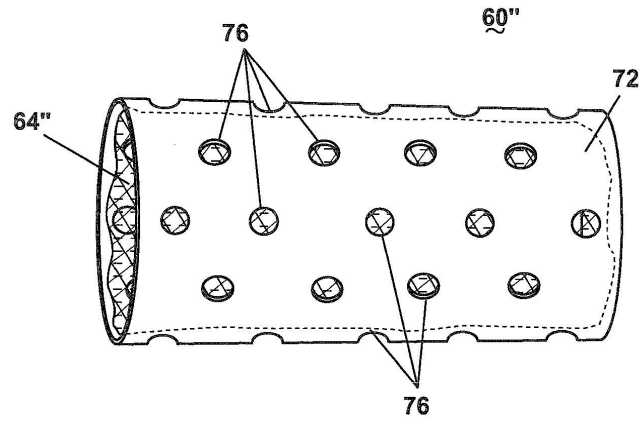


Fig. 8

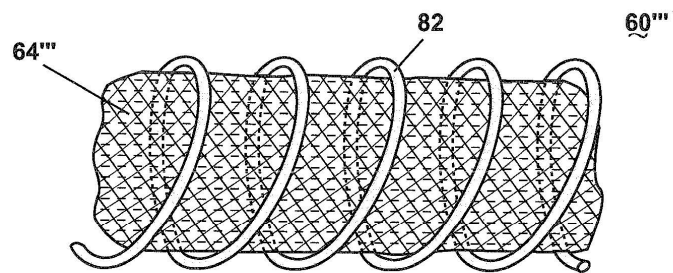


Fig. 9