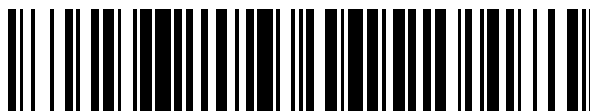


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 430**

51 Int. Cl.:

**A61B 90/00** (2006.01)

**A61B 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2015 PCT/US2015/046038**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16028976**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2015 E 15756323 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3182919**

54 Título: **Marcador de tejido para obtención de imágenes radiográficas de tipo multimodalidad**

30 Prioridad:

**22.08.2014 US 201414466010**

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

**04.02.2019**

73 Titular/es:

**BREAST-MED, INC. (100.0%)  
1745 Bridgewater Road  
Golden Valley, MN 55422, US**

72 Inventor/es:

**BOLAN, PATRICK J.;  
GROSS, MARK C.;  
HALPERN, DANIEL A. y  
NELSON, MICHAEL T.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 698 430 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 tejido para obtención de imágenes radiográficas de tipo multimodalidad

**Campo técnico**

5 Este documento se refiere en general, y no a modo de limitación, a marcadores de tejido. Más particularmente, este documento se refiere a marcadores de tejido implantables para su uso en aplicaciones de obtención de imágenes.

**Antecedentes**

10 Determinados estados médicos, tales como el cáncer de mama, están diagnosticándose cada vez más con técnicas médicas mínimamente invasivas. Tales técnicas implican normalmente el uso de métodos de obtención de imágenes clínicas que permiten la visualización de partes interiores del cuerpo de un paciente sin incisiones y biopsias excesivas, que pueden provocar un daño colateral evitable a tejido sano adyacente al tejido afectado. Las técnicas de obtención de imágenes pueden incluir una variedad de modalidades, incluyendo, por ejemplo, rayos X, obtención de imágenes mediante tomografía computarizada ("TC") de rayos X, fluoroscopia, dispositivos de obtención de imágenes de placa de verificación, dispositivos electrónicos de obtención de imágenes portales, ecografía, tomografía por impedancia eléctrica ("TIE"), obtención de imágenes por resonancia magnética, RM ("IRM"), obtención de imágenes de fuente magnética ("IFM"), espectroscopia por resonancia magnética ("ERM"), angiografía por resonancia magnética ("ARM"), magnetoelectroencefalografía ("MEG"), obtención de imágenes ópticas por láser, tomografía de potencial eléctrico ("TPE"), mapeo de la actividad eléctrica cerebral ("MAEC"), angiografía mediante inyección de contraste arterial, angiografía por sustracción digital, tomografía por emisión de positrones ("TEP" o "PET" por sus siglas en inglés) y tomografía computarizada de emisión monofotónica ("TCEFU" o "SPECT" por sus siglas en inglés).

25 Determinadas modalidades de obtención de imágenes implican el uso de marcadores radiográficos. Los marcadores radiográficos son dispositivos implantables que se implantan en el paciente a través de o bien inyección percutánea o bien un procedimiento de colocación quirúrgica. Normalmente, los marcadores radiográficos incluyen uno o más objetos macizos, tales como un hilo metálico o perlas cerámicas, que se implantan individualmente o como una pluralidad de objetos suspendidos en una matriz gelatinosa, colágeno o poli(ácido láctico). Los objetos macizos pueden aumentar temporalmente la visibilidad del marcador para determinadas modalidades de obtención de imágenes tales como obtención de imágenes por ultrasonidos. Los marcadores pueden detectarse fácilmente mediante modalidades de obtención de imágenes y normalmente se conforman para dar una forma artificial de manera que el marcador puede distinguirse de estructuras anatómicas que se producen de manera natural en el cuerpo del paciente. Por ejemplo, los marcadores pueden tener formas artificiales tales como espirales, estrellas, rectángulos, esferas u otras formas artificiales que no se producen de manera natural en estructuras anatómicas. Los marcadores proporcionan un punto de referencia o marca de referencia para que los médicos localicen un lecho quirúrgico o zona de biopsia en estudios de obtención de imágenes posteriores o para facilitar el registro de imágenes durante procedimientos terapéuticos guiados por imágenes.

35 Determinados marcadores convencionales se presentan como ausencias de señal o artefactos oscuros cuando se obtienen imágenes con obtención de imágenes por resonancia magnética. Sin embargo, el aspecto oscuro de los marcadores convencionales puede ser difícil de distinguir e identificar cuando se obtienen imágenes de determinado tejido o cuando se realiza una búsqueda para detectar determinados estados médicos. Por ejemplo, el tejido de mama heterogéneo produce normalmente numerosos artefactos oscuros cuando se obtienen imágenes con obtención de imágenes por RM. Los numerosos artefactos oscuros que se presentan normalmente en el tejido de mama heterogéneo pueden hacer que sea difícil la identificación de los artefactos oscuros frente a los marcadores. Determinados marcadores producen grandes artefactos de susceptibilidad en la obtención de imágenes por RM, que pueden distorsionar las imágenes cuando se emplean modalidades de IRM y espectroscópicas. Determinados marcadores pueden incorporar un recubrimiento o una composición externos que produce una señal positiva o brillante cuando se obtienen imágenes de los mismos. Sin embargo, la composición externa es normalmente bioabsorbible y empieza a disiparse poco después de la implantación reduciéndose gradualmente la eficacia del marcador.

50 El documento US 2010/121225 da a conocer un marcador radiográfico que comprende un recubrimiento permeable y un relleno. El marcador radiográfico puede modificar sus dimensiones con el tiempo, o bien reduciéndose después de un periodo predeterminado, o bien ampliándose hasta el grado en que estalla.

El documento US 2007/110665 da a conocer un marcador de tejido implantable que incorpora un agente de contraste sellado en una cámara en un recipiente formado a partir de un material macizo.

El documento US 2011/276070 da a conocer implantes para colocación en las trompas de Falopio, que comprenden un material radiopaco.

55

## Sumario

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Los presentes inventores han reconocido, entre otras cosas, que un problema que ha de resolverse puede incluir que los marcadores radiográficos convencionales para proporcionar puntos de referencia para procedimientos de seguimiento, pueden ser difíciles de visualizar a lo largo del tiempo o pueden ser menos eficaces como marcadores radiográficos dependiendo de la modalidad de obtención de imágenes. En particular, los marcadores radiográficos a menudo se sitúan inicialmente usando una primera modalidad de obtención de imágenes, mientras que los procedimientos de seguimiento se realizan a menudo con una segunda modalidad de obtención de imágenes diferente. En un ejemplo, el presente contenido puede proporcionar una solución a este problema, tal como mediante un marcador radiográfico que incluye un medio de detección dentro del marcador radiográfico, que tiene una mezcla de gas y líquido que produce una intensidad de señal detectable en una primera modalidad de obtención de imágenes en un primer tiempo. A lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, la razón de gas con respecto a líquido del medio de detección se modifica para producir una intensidad de señal detectable en una segunda modalidad de obtención de imágenes, diferente de la primera modalidad de obtención de imágenes. Esta disposición permite que el marcador radiográfico se sitúe de manera eficaz usando una primera modalidad de obtención de imágenes, mientras que el marcador radiográfico puede localizarse o referenciarse de manera eficaz en procedimientos de seguimiento empleando diferentes modalidades de obtención de imágenes.

En un ejemplo, el medio de detección en el marcador radiográfico puede comprender una parte de gas y un primer líquido de manera que el medio de detección produce una intensidad de señal detectable en obtención de imágenes por ultrasonidos para detectar la posición inicial del marcador radiográfico. En esta configuración, el marcador radiográfico comprende una pared de cámara semipermeable que permite la transferencia de gas y al menos un segundo líquido a través de la pared de cámara para modificar la razón de gas con respecto a líquido del medio de detección de manera que el medio de detección es principalmente un líquido tras un periodo de tiempo predeterminado de manera que el medio de detección produce una intensidad de señal detectable en IRM para procedimientos de seguimiento. Los líquidos primero y segundo pueden comprender líquidos iguales o diferentes. En otros ejemplos, los líquidos pueden condensarse a partir de gases o vapor que se introducen en la cámara interna.

Un marcador radiográfico, según un ejemplo del presente contenido, incluye una pared de recipiente que encierra una cámara interna e incluye una parte permeable y un medio de detección alojado dentro de la cámara interna, incluyendo el medio de detección un primer líquido y una parte de gas. La parte permeable permite la transferencia de la parte de gas y un segundo líquido a través de la pared de cámara para cambiar la razón de fluido con respecto a líquido del medio de detección dentro de cámara interna.

Un método de producción de un marcador radiográfico, según un ejemplo del presente contenido, incluye proporcionar una pared de cámara que define una cámara interna, incluyendo la pared de cámara una parte permeable. El método también incluye llenar al menos parcialmente la cámara interna con un medio de detección que tiene un primer líquido, en el que una parte de gas permea a través de la parte permeable a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, de manera que el medio de detección comprende una mezcla de gas y líquido. El método también puede incluir sellar la pared de cámara para encerrar la cámara interna.

Este sumario pretende proporcionar una visión general del contenido de la presente solicitud de patente. No pretende proporcionarse una explicación exhaustiva o excluyente del presente contenido. La descripción detallada se incluye para proporcionar información adicional sobre la presente solicitud de patente.

## Breve descripción de los dibujos

En los dibujos, que no están trazados necesariamente a escala, números de referencia similares pueden describir componentes similares en diferentes vistas. Los números de referencia similares que tienen diferentes sufijos compuestos por letras pueden representar diferentes casos de componentes similares. Los dibujos ilustran en general, a modo de ejemplo, no a modo de limitación, diversas realizaciones comentadas en el presente documento.

La figura 1 es una vista en sección transversal lateral de un marcador radiográfico.

La figura 2 es una vista en sección transversal axial del marcador radiográfico de la figura 1.

La figura 3 es una vista en sección transversal lateral de un marcador radiográfico.

La figura 4 es una vista en sección transversal axial del marcador radiográfico de la figura 3.

## Descripción detallada

Tal como se representa en las figuras 1-4, un marcador 10 radiográfico, según un ejemplo, puede incluir una pared 12 de recipiente conformada en forma tubular para definir una cámara 14 interna para un medio de detección que comprende al menos un primer líquido que produce una intensidad de señal detectable al menos en una modalidad de obtención de imágenes. En un ejemplo, el marcador 10 radiográfico puede tener un tamaño y una forma para su

inserción a través de una cánula de biopsia. En determinados ejemplos, el marcador 10 radiográfico puede tener una dimensión mayor de aproximadamente 3 mm a 4 mm y una dimensión menor de aproximadamente 1 mm a 2 mm. La pared 12 de recipiente puede incluir una parte 16 permeable que permite el intercambio de determinados gases o líquidos y un segundo líquido a través de la pared 12 de recipiente. Con los fines de esta divulgación, el primer líquido se refiere a un líquido presente inicialmente en el marcador 10 radiográfico en la implantación y el segundo líquido se refiere a un líquido que permea al interior del dispositivo a través de la parte 16 permeable después de la implantación. En diversos ejemplos del presente contenido, los líquidos primero y segundo pueden comprender la misma composición química, diferente composición química, la misma concentración de diversos componentes, diferente concentración de diversos componentes y similares. La cámara 14 interna puede estar encerrada dentro de la pared 12 de recipiente y configurada para alojar el medio de detección para proporcionar una intensidad de señal detectable cuando se visualiza con determinadas modalidades de obtención de imágenes incluyendo, pero sin limitarse a rayos X, obtención de imágenes por rayos X de TC, fluoroscopia, obtención de imágenes de placa de verificación, obtención electrónica de imágenes portales, ecografía, TIE, IRM, IFM, ERM, ARM, MEG, obtención de imágenes ópticas por láser, TPE, MAEC, angiografía mediante inyección de contraste arterial, angiografía por sustracción digital, TEP y TCEFU. En un ejemplo, la pared 12 de recipiente puede comprender un material para producir una intensidad de señal detectable cuando se visualiza al menos en una modalidad de obtención de imágenes.

En un ejemplo, la pared 12 de cámara puede definir una primera parte 18 de extremo y una segunda parte 20 de extremo, estando la primera parte 18 de extremo inicialmente abierta de manera que puedan alimentarse medios de detección al interior de la pared 12 de recipiente antes de que se selle la primera parte 18 de extremo para formar la cámara 14 interior. En determinados ejemplos, el primer extremo se sella con un adhesivo biocompatible permanente incluyendo, pero sin limitarse a cianoacrilato, o técnicas de soldadura físicas.

En un ejemplo, el medio de detección incluye un primer líquido detectable mediante al menos una modalidad de obtención de imágenes. Al menos en algunos ejemplos, la parte de gas se sella inicialmente dentro de la cámara 14 interior con el primer líquido para formar una mezcla de gas y líquido. En otros ejemplos, la parte de gas permea a través de la pared 12 de recipiente después de la implantación del marcador 10 radiográfico para formar una mezcla de gas y líquido. En un ejemplo, la parte de gas forma una burbuja o pluralidad de burbujas dentro de la cámara 14 interna. La burbuja o burbujas formadas dentro de la cámara 14 interna mejoran la detectabilidad de la intensidad de señal del marcador 10 radiográfico con determinadas modalidades de obtención de imágenes, tales como obtención de imágenes por ultrasonidos. En un ejemplo, la parte de gas puede comprender inicialmente el volumen total de la cámara 14 interna. En otros ejemplos, la cámara 14 interna puede llenarse inicialmente con líquido de manera que la cámara 14 interna consiste en su totalidad en líquido o comprende una mezcla de gas-líquido. En un ejemplo, la parte de gas puede comprender el 0-100% del volumen total de la cámara 14 interna.

En un ejemplo, la parte de gas puede comprender oxígeno, nitrógeno, hidrógeno, dióxido de carbono, gases inertes y diversas combinaciones de los mismos. En un ejemplo, el primer líquido puede comprender agua, fluorocarburos, alcoholes, acetonas, DMSO u otros disolventes. En otros ejemplos, el primer líquido puede comprender un material de gel; una pasta; un coloide; u otro material sólido o semisólido que produce una intensidad de señal detectable cuando se evalúa al menos con una modalidad de obtención de imágenes. Los materiales del medio de detección pueden seleccionarse para personalizar el aspecto del marcador radiográfico en diferentes modalidades de obtención de imágenes y en diferentes condiciones, por ejemplo, con o sin contraste, y en diversos tipos de tejido.

En un ejemplo, el primer líquido del medio de detección puede comprender un coloide líquido inmisible al menos de dos líquidos inmiscibles. En esta configuración, la interfase entre los al menos dos líquidos inmiscibles produce una señal detectable cuando se visualiza al menos con una modalidad de obtención de imágenes.

En un ejemplo, la parte 16 permeable de la pared 12 de recipiente puede permitir el intercambio de gases y/o líquidos dentro de la cámara 14 interna con un segundo líquido en el tejido circundante. En un ejemplo, el segundo líquido puede comprender agua u otras disoluciones acuosas. La transferencia del segundo líquido a la cámara interna puede producir un cambio en el tamaño de la burbuja o burbujas de gas a través de uno o más procesos físicos, que incluyen transferencia de masa del gas hacia fuera de la cámara interna, así como cambios en la presión, solubilidad de gas dentro de la cámara. Este proceso de intercambio puede reducir el tamaño de la burbuja o burbujas creadas por la parte de gas y aumentar la composición de líquido del medio de detección, aumentando de ese modo la intensidad de señal del marcador 10 radiográfico con determinadas modalidades de obtención de imágenes, tales como IRM, a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado. En determinados ejemplos, el periodo de tiempo predeterminado puede corresponder al tiempo entre la implantación del marcador radiográfico y un primer procedimiento de seguimiento. En esta configuración, el marcador radiográfico puede situarse dentro del tejido con el beneficio de una primera modalidad de obtención de imágenes, tal como obtención de imágenes por ultrasonidos, y ubicarse dentro del tejido en un procedimiento de seguimiento con una segunda modalidad de obtención de imágenes, tal como IRM. Esta disposición permite el uso de una primera modalidad o modalidades de obtención de imágenes para situar el marcador 10 radiográfico y una segunda modalidad de obtención de imágenes o modalidades de obtención de imágenes diferentes para volver a ubicar el marcador 10 radiográfico cuando se realizan evaluaciones o procedimientos posteriores. La permeabilidad de la pared 12 de recipiente puede controlar la velocidad de intercambio de gases para un segundo líquido a través de la pared 12 de recipiente. En determinados

ejemplos, la pared 12 de recipiente puede incluir, pero no se limita a polietililcetona ("PEEK"), silicona, poliuretano, PTFE, otros polímeros, vidrios, cerámicas, metales, materiales compuestos y otros materiales avanzados.

5 En un ejemplo, la pared 12 de recipiente puede comprender un material biocompatible que puede implantarse dentro de tejido vivo sin repercutir en la función normal del tejido. En un ejemplo, la pared 12 de recipiente puede definir una superficie interior y una superficie exterior. Puede aplicarse un recubrimiento biocompatible a la superficie exterior para mejorar la biocompatibilidad, fomentar interacciones biológicas específicas tales como fibrogénesis, o aumentar la lubricación para mejorar la capacidad para colocar el marcador 10 radiográfico. Puede aplicarse también un recubrimiento a cualquiera de las superficie interiores o exteriores para regular la permeación a través de la parte 16 permeable de la pared 12 de recipiente. En un ejemplo, el recubrimiento puede comprender silicona, poliuretano, Parylene, y otros materiales hidrófilos o hidrófobos.

En un ejemplo, la pared 12 de recipiente puede comprender un recubrimiento bioabsorbible en la superficie exterior de la pared 12 de recipiente para proporcionar de manera temporal una intensidad de señal detectable al menos en una modalidad de obtención de imágenes. En un ejemplo, el recubrimiento bioabsorbible comprende poli(ácido láctico) ("PLA"), colágeno, beta-glucano u otros materiales bioabsorbibles.

15 En un ejemplo, la pared 12 de recipiente puede comprender una parte 16 permeable a los líquidos o los gases y una parte 17 impermeable tal como se representa en las figuras 3-4. En determinados ejemplos, la parte 17 impermeable puede comprender vidrio, cerámicas, polímeros impermeables, siliconas, metales y materiales compuestos. En otro ejemplo, la pared 12 de recipiente puede comprender una pluralidad de partes 16 permeables separadas al menos por una parte 17 impermeable. Aún en otro ejemplo, la pared 12 de recipiente puede comprender en su totalidad un material permeable tal como se representa en las figuras 1-2.

25 En un ejemplo, el medio de detección puede incluir un agente osmótico para aumentar la osmolaridad dentro de la cámara 14 interna para facilitar el cambio o intercambio de líquidos y/u otros materiales dentro de la cámara 14 interna y un segundo líquido en el tejido circundante. En determinados ejemplos, el agente osmótico puede incluir una sal incluyendo, pero sin limitarse a, cloruro de sodio, ácido hialurónico u otros agentes osmóticos hidrófilos o hidrófobos, o desecantes y/o humectantes para facilitar y/o controlar la transferencia de fluidos a través de la pared 12 de cámara. El agente osmótico aumenta la osmolaridad del primer líquido dentro de la cámara 14 interna creando un gradiente de presión osmótica que introduce el segundo líquido a través de la pared 12 de cámara en el interior de cámara 14 interior empujando de ese modo los gases a través de la pared 12 de cámara y hacia fuera de la cámara 14 interior o disolviendo o comprimiendo y reduciendo por tanto el volumen de gas en la cámara. La concentración relativa de sal o solutos dentro del primer líquido puede variarse para cambiar la velocidad de cambio o intercambio de las partes líquidas o gaseosas por el segundo líquido circundante. El tipo y la concentración de la sal o los solutos en el primer líquido pueden variarse para cambiar la velocidad de cambio o intercambio. En un ejemplo, el agente osmótico se corresponde con un agente osmótico que se produce de manera natural, tal como cloruro de sodio, que se disuelve normalmente dentro del segundo líquido. En esta configuración, al menos la concentración inicial del agente osmótico dentro del primer fluido es mayor que la concentración normal en el segundo fluido para facilitar la permeación del segundo fluido hacia la cámara 14 interior.

40 En un ejemplo, la permeabilidad de la parte 16 permeable de la pared 12 de recipiente puede estar configurada para controlar la velocidad de cambio o intercambio de la parte de gas por el segundo líquido circundante. En determinados ejemplos, la pared 12 de recipiente puede incluir diferentes materiales o diferentes combinaciones de materiales para cambiar la permeabilidad efectiva de la parte 16 permeable de la pared 12 de recipiente para cambiar la velocidad de intercambio.

45 En un ejemplo, el medio de detección puede incluir al menos un agente de contraste incluyendo, pero sin limitarse a, elementos lantánidos, tales como europio o disprosio; óxidos de hierro; lípidos; perfluorocarburos; quelatos de gadolinio; compuestos que contienen otros elementos lantánidos, tales como europio o disprosio; agentes de contraste para TC yodados; otros agentes de contraste que modulan la intensidad de señal, el desplazamiento químico o la velocidad de relajación de RM y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, el al menos un agente de contraste puede comprender un agente de contraste para RM tal como un agente de contraste para RM basado en gadolinio incluyendo, pero sin limitarse al agente de contraste para RM, MAGNEVIST, disponible comercialmente de BERLEX de Montville, NJ; el agente de contraste para RM, OMNISCAN disponible comercialmente de GE HEALTHCARE de Chalfont St. Giles, Reino Unido; y los agentes de contraste para RM, PROHANCE y OPTIMARK disponibles comercialmente de TYCO HEALTHCARE/MALLINCKRODT INC de St. Louis, Missouri. En un ejemplo, el al menos un agente de contraste puede comprender un agente de contraste para TC incluyendo, pero sin limitarse al agente de contraste para TC, OMNIPAQUE disponible comercialmente de GE HEALTHCARE de Chalfont ST. Giles, Reino Unido; y los agentes de contraste para TC HEXABRIX, TELEBRIX y CONRAY disponibles comercialmente de TYCO HEALTHCARE/MALLINCKRODT INC de St. Louis, Missouri, o los productos químicos genéricos usados con cada una de estas marcas de agente de contraste.

60 En un ejemplo, la parte 16 permeable de la pared 12 de recipiente es semipermeable de manera que moléculas pequeñas tales como agua o gases pueden permear a través de la pared 12 de recipiente mientras que moléculas grandes, tales como el agente de contraste, quedan retenidas dentro de la cámara 14 interior. En un ejemplo, el volumen de agente de contraste en la cámara 14 interna puede maximizarse para favorecer la visibilidad del

marcador 10 radiográfico. La susceptibilidad magnética del al menos un agente de contraste y la susceptibilidad magnética de la pared 12 de cámara pueden combinarse para favorecer adicionalmente la visibilidad del marcador 10 radiográfico.

5 En un ejemplo, la pared 12 de cámara puede favorecer la visibilidad con determinadas modalidades de obtención de imágenes. En determinados ejemplos, la pared 12 de cámara puede incluir un polímero radiopaco que proporciona contraste en modalidades de obtención de imágenes por rayos X. En otro ejemplo, una diferencia en la impedancia acústica entre la pared 12 de cámara y el material de detección en la cámara 14 interna permite que el marcador 10 radiográfico refleje las ondas ultrasónicas, favoreciendo de ese modo la visibilidad en una modalidad de obtención de imágenes por ultrasonidos. Aún en otro ejemplo, la susceptibilidad magnética de la pared 12 de cámara se hace coincidir con la del material de detección en la cámara 14 interna y con la del tejido circundante mejorando la visibilidad en modalidades de IRM mejorando la homogeneidad del campo magnético y reduciendo los artefactos de T<sub>2</sub>\*.

15 En un ejemplo, el al menos un agente de contraste puede ser sensible a cambios en las propiedades físicas del tejido circundante. El al menos un agente de contraste puede experimentar un cambio químico cuando los parámetros físicos del tejido circundante cambian o desarrollan una condición particular. Las condiciones físicas que pueden monitorizarse incluyen, pero no se limitan a, pH, temperatura, oxigenación, moléculas seleccionadas con diana específicas y otros trastornos o estados físicos.

20 En un ejemplo, el medio de detección puede incluir al menos un agente terapéutico. El agente terapéutico puede eluir a través de la parte 16 permeable de la pared 12 de recipiente hacia el tejido circundante a una velocidad predeterminada. En determinados ejemplos, el agente de contraste puede ser sensible a al menos un analito en el tejido circundante, incluyendo, pero sin limitarse a iones de hidrógeno u oxígeno; estrógenos u otras proteínas, fármacos u hormonas, óxidos nítricos y otras pequeñas moléculas permeables a través de la membrana permeable. En esta configuración, la membrana permeable está configurada para intercambiar el analito.

25 En un ejemplo, el marcador 10 radiográfico también puede incluir al menos un objeto 22 situado dentro de la cámara 14 interior. Cada objeto 22 puede incluir una forma artificial sin un análogo que se produce de manera natural dentro del tejido que va a marcarse con el marcador 10 radiográfico. Los objetos 22 aceleran la identificación de los marcadores radiográficos 10 y evitan la confusión de los marcadores 10 radiográficos con estructuras que se producen de manera natural dentro del tejido.

30 En un ejemplo, al menos un objeto 22 puede generar una señal electromagnética detectable. En determinados ejemplos, el objeto 22 comprende un dispositivo de detección o transmisor activo configurado para transmitir independientemente una señal detectable. En otros ejemplos, el objeto 22 comprende un dispositivo de detección o transmisor pasivo configurado para transmitir una señal detectable cuando se expone a radiación electromagnética incluyendo, pero sin limitarse a, radiación IR y ultravioleta.

35 Un método de producción de al menos un marcador 10 radiográfico para la implantación dentro del cuerpo de un paciente puede comprender proporcionar una pared 12 de cámara que define una cámara 14 interior, llenar la cámara 14 interior con un medio de detección y sellar la cámara 14 interior.

40 En la etapa de provisión, se proporciona una pared 12 de cámara que define una cámara 14 interior. La pared 12 de cámara puede incluir un primer extremo 18 abierto y un segundo extremo 20 cerrado. En un ejemplo, una parte 16 permeable está formada en la pared 12 de cámara. En otro ejemplo, una parte 17 impermeable está fusionada al menos con una parte 16 permeable para formar una pared 12 de cámara que tiene partes 16 permeables e impermeables. En un ejemplo, al menos una de la superficie exterior o interior de la pared 12 de cámara tiene un recubrimiento compatible. En un ejemplo, la pared 12 de cámara puede moldearse a partir de un material biocompatible.

45 En la etapa de llenado, se deposita un medio de detección dentro de la cámara 14 interior a través del primer extremo 18 abierto. En un ejemplo, el medio de detección incluye inicialmente un primer fluido y una parte de gas. En otro ejemplo, el medio de detección puede incluir inicialmente un primer fluido, mientras que la parte de gas permea hacia la cámara 14 interior para formar la parte de gas dentro de la cámara 14 interior. En un ejemplo, se separan las fases de la parte de gas y el primer fluido de manera que la parte de gas define una única burbuja o burbujas grandes en el primer fluido. En otro ejemplo, se mezclan la parte de gas y el primer fluido como un coloide. 50 En un ejemplo, al menos un objeto 22 que tiene una forma artificial se deposita en la cámara 14 interior.

En la etapa de sellado, se sella el primer extremo 18 de la pared 12 de cámara para encerrar la cámara 14 interior. En un ejemplo, se sella el primer extremo 18 de la pared 12 de cámara con un coloide biocompatible. La cámara 14 interior se encierra de tal manera que el medio de detección retiene una parte de gas para crear una burbuja o pluralidad de burbujas dentro de la cámara 14 interior.

55 Al menos un marcador 10 radiográfico puede implantarse dentro del cuerpo de un paciente para proporcionar puntos de referencia para obtener imágenes de una ubicación diana dentro del cuerpo del paciente. En la operación, se implanta al menos un marcador 10 radiográfico cerca de la ubicación diana mediante una cánula de biopsia, aguja de inyección u otro instrumento quirúrgico. Los marcadores 10 radiográficos pueden implantarse usando una

pluralidad de técnicas quirúrgicas convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a inyección, procedimientos de biopsia o procedimientos médicos no invasivos.

5 En un ejemplo, cada marcador 10 radiográfico incluye un medio de detección dentro de la cámara 14 interna, incluyendo inicialmente el medio de detección una parte de gas. La parte de gas proporciona una intensidad de señal detectable cuando se obtienen imágenes del marcador 10 radiográfico mediante obtención de imágenes por ultrasonidos. En esta configuración, se usa la obtención de imágenes por ultrasonidos para guiar en la implantación del marcador 10 radiográfico en un punto de referencia deseado en el cuerpo del paciente.

10 A lo largo de un periodo predeterminado, líquido del tejido circundante permea a través de la pared 12 de cámara comprimiendo, forzando desde el recipiente, disolviendo o comprimiendo el gas en la cámara 14 interior. En un ejemplo, el medio de detección incluye al menos un agente osmótico para aumentar la osmolaridad dentro de la cámara 14 interior para introducir el segundo líquido a través de la pared 12 de cámara permeable en la cámara 14 interior.

15 Después de un periodo de tiempo predeterminado, se genera una imagen de la ubicación diana en una modalidad de IRM. El medio de detección modificado que comprende una parte de gas reducida y un primer líquido aumentado proporciona una intensidad de señal detectable cuando el marcador 10 radiográfico se visualiza con una modalidad de IRM. En determinados ejemplos, pueden usarse otras modalidades de obtención de imágenes incluyendo, pero sin limitarse a, TC, obtención de imágenes por rayos X, fluoroscopia, TIE, RM, IFM, ERM, ARM, MEG, obtención de imágenes ópticas por láser, TPE, MAEC, angiografía mediante inyección de contraste arterial, angiografía por sustracción digital, TEP y TCEFU.

20 En un ejemplo, pueden emplearse múltiples modalidades de obtención de imágenes para proporcionar información de posición para la ubicación diana. En determinados ejemplos, pueden registrarse las imágenes de la ubicación diana y los marcadores radiográficos 10 para alinear los sistemas de coordenadas de las imágenes. En esta configuración, cualquier punto en la ubicación diana de la que se obtienen imágenes puede corresponderse con una dirección idéntica en cada imagen. El procedimiento de registro implica el uso de técnicas de transformación de cuerpo rígido, que requiere información al menos de tres puntos de referencia en cada imagen para producir imágenes tridimensionales. Los marcadores 10 radiográficos pueden actuar como marcadores de referencia para marcar estos puntos en las imágenes de manera que los marcadores de referencia puedan usarse para correlacionar los espacios en cada imagen, tanto con respecto al espacio físico como con respecto a las demás imágenes. En un ejemplo, los marcadores de referencia pueden proporcionar también un marco de referencia constante que es visible en cada modalidad de obtención de imágenes para facilitar el registro. La modificación del medio de detección a través del intercambio de la parte de gas por el segundo líquido mejora la intensidad de señal del marcador 10 radiográfico para mejorar la precisión de la imagen captada.

35 Tal como se ha demostrado en el comentario anterior, diversos ejemplos del presente contenido pueden proporcionar determinadas ventajas, particularmente en el contexto de la obtención de imágenes de tejido de mama heterogéneo. Por ejemplo, la mezcla de gas y líquido en el medio de detección tal como se implanta inicialmente permite que se usen determinadas modalidades de obtención de imágenes, tales como obtención de imágenes por ultrasonidos, para situar con exactitud cada marcador 10 radiográfico en el punto de referencia apropiado. De manera similar, la transición del medio de detección para disminuir el gas en el medio de detección produce un aumento de la intensidad de señal en una modalidad de obtención de imágenes por RM para proporcionar unas características de visualización mejoradas sin producir excesivos artefactos ni interferir en técnicas de obtención de imágenes por RM incluyendo, pero sin limitarse a espectroscopía de RM, obtención de imágenes de difusión, obtención de imágenes de susceptibilidad potenciada, obtención de imágenes de contraste dinámico, obtención de imágenes de espectroscopía y obtención de imágenes de perfusión.

45 De manera similar, en determinados ejemplos, la pared 12 de recipiente es semipermeable para retener el agente de contraste dentro de la cámara 14 interior del marcador 10 radiográfico, impidiendo de ese modo la absorción del agente de contraste en el cuerpo del paciente. De modo similar, la señal aumentada producida por el intercambio de gases por el segundo líquido en el marcador radiográfico mejora la probabilidad de que el marcador 10 radiográfico pueda ubicarse más fácilmente en procedimientos de seguimiento.

### Diversas notas y ejemplos

50 El ejemplo 1 puede incluir contenido, tal como puede incluir un marcador 10 radiográfico que puede incluir una pared 12 de recipiente que comprende polieterecetona ("PEEK") para proporcionar una membrana semipermeable. La pared 12 de recipiente puede definir un espacio interior encerrado que contiene un medio de detección que puede comprender inicialmente una parte de gas y un primer líquido. El primer líquido del medio de detección puede comprender agua que tiene una concentración de cloruro de sodio de entre aproximadamente el 0% y 55 aproximadamente el 30% en volumen.

El ejemplo 2 puede incluir contenido, tal como un marcador 10 radiográfico que puede incluir una pared 12 de recipiente que encierra una cámara 14 interna y que incluye una parte 16 permeable y un medio de detección alojado dentro de la cámara 14 interna. El medio de detección puede incluir inicialmente al menos uno de un primer

líquido, una parte de gas y una parte sólida. La parte 16 permeable puede permitir la transferencia de un segundo líquido a través de la pared 12 de cámara para cambiar la razón de gas con respecto a líquido del medio de detección dentro de la cámara 14 interna.

5 El ejemplo 3 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que la parte de gas del medio de detección cree al menos una burbuja dentro de cámara interna para producir una intensidad de señal detectable en una primera modalidad de obtención de imágenes.

10 El ejemplo 4 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido del ejemplo 3, para incluir opcionalmente la primera modalidad de obtención de imágenes que comprende obtención de imágenes por ultrasonidos.

El ejemplo 5 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que la transferencia del segundo líquido a través de la pared 12 de cámara produce una intensidad de señal detectable en una segunda modalidad de obtención de imágenes.

15 El ejemplo 6 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido del ejemplo 5, para incluir opcionalmente que la segunda modalidad de obtención de imágenes comprenda obtención de imágenes por resonancia magnética.

20 El ejemplo 7 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que el medio de detección incluya además un agente osmótico para crear un gradiente osmótico que introduce el segundo fluido en la cámara 14 interna a través de la parte permeable de la pared 12 de cámara.

El ejemplo 8 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que el medio de detección incluya al menos un agente de contraste.

25 El ejemplo 9 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido del ejemplo 8, para incluir opcionalmente que la parte permeable de la pared de recipiente sea semipermeable para retener el agente de contraste dentro de cámara interna así como que se intercambien el segundo fluido y la parte de gas a través de la pared de recipiente.

El ejemplo 10 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que la parte de gas se disperse dentro del primer líquido.

30 El ejemplo 11 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que el medio de detección incluya al menos uno de un sólido y un gel.

35 El ejemplo 12 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente al menos un objeto 22 situado dentro de la cámara 14 interna. El objeto 22 puede comprender una forma artificial identificable en una modalidad de obtención de imágenes.

El ejemplo 13 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido del ejemplo 12, para incluir opcionalmente que el al menos un objeto 22 situado está configurado para transmitir una señal electromagnética.

El ejemplo 14 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que la parte 16 permeable sea un material semipermeable.

40 El ejemplo 15 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que la pared 12 de recipiente comprenda una parte 17 impermeable.

45 El ejemplo 16 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que el material impermeable se seleccione al menos de uno de vidrio, cerámicas, polímeros, metales y materiales compuestos.

El ejemplo 17 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente la pared 12 de recipiente incluya un sello que encierra la cámara 14 interna.

50 El ejemplo 18 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que el marcador 10 radiográfico incluya al menos un agente terapéutico alojado dentro de la cámara 14 interna. El agente terapéutico puede eluir a través de la parte 16 permeable de la pared 12 de recipiente.



El ejemplo 19 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que el marcador 10 radiográfico tenga un tamaño y una forma para encajar en la luz de una cánula configurada para suministrar el marcador 10 radiográfico a una ubicación totalmente implantada dentro del sujeto.

5 El ejemplo 20 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que el agente de contraste sea sensible al menos a un analito en el tejido que rodea al marcador 10 radiográfico. El analito puede permear a través de la parte 16 permeable de la pared 12 de cámara.

10 El ejemplo 21 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido del ejemplo 20, para incluir opcionalmente que el analito se seleccione del grupo que consiste en iones de hidrógeno, moléculas de oxígeno, óxido nítrico, pequeñas moléculas orgánicas, proteínas, hormonas o agentes terapéuticos y combinaciones de los mismos.

15 El ejemplo 22 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que el agente de contraste sea sensible al menos a una condición física del tejido que rodea al marcador 10 radiográfico.

El ejemplo 23 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido del ejemplo 22, para incluir opcionalmente que la condición física se seleccione del grupo que consiste en pH, temperatura, oxigenación, perfusión tisular y combinaciones de los mismos.

20 El ejemplo 24 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que el primer líquido y el segundo líquido sean inmiscibles.

El ejemplo 25 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos anteriores, para incluir opcionalmente que la parte 16 permeable permita la transferencia de líquidos y gases a través de la pared 12 de cámara.

25 El ejemplo 26 puede incluir un contenido, tal como un método de producción de un marcador radiográfico, que incluye proporcionar una pared 12 de cámara que define la cámara 14 interna, incluyendo la pared 12 de cámara una parte 16 permeable y llenar al menos parcialmente la cámara 14 interna con un medio de detección que incluye inicialmente al menos uno de un primer líquido, una parte de gas y una parte sólida. El método también puede incluir el sellado de la pared 12 de cámara para encerrar la cámara 14 interna. La parte 16 permeable puede permitir la transferencia de un segundo líquido a través de la pared 12 de cámara para cambiar la razón de gas con respecto a líquido del medio de detección dentro de la cámara 14 interna.

30

El ejemplo 27 puede incluir, puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido del ejemplo 26, para incluir opcionalmente que la parte de gas del medio de detección cree al menos una burbuja dentro de la cámara 14 interna para producir una intensidad de señal detectable en una primera modalidad de obtención de imágenes.

35 El ejemplo 28 puede incluir, puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido del ejemplo 27, para incluir opcionalmente que la primera modalidad de obtención de imágenes comprenda obtención de imágenes por ultrasonidos.

40 El ejemplo 29 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos 26-28 anteriores, para incluir opcionalmente que la parte de gas permee a través de la parte 16 permeable para cambiar la razón de gas con respecto a líquido del medio de detección para producir una intensidad de señal detectable en una segunda modalidad de obtención de imágenes.

El ejemplo 30 puede incluir, puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido del ejemplo 29, para incluir opcionalmente que la segunda modalidad de obtención de imágenes comprenda obtención de imágenes por resonancia magnética.

45 El ejemplo 31 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos 26-30 anteriores, para incluir opcionalmente aplicar un recubrimiento al menos a una de una superficie interna del envase biocompatible y una superficie externa del envase biocompatible.

El ejemplo 32 puede incluir, o puede combinarse opcionalmente con el contenido de uno o cualquier combinación de los ejemplos 26-31 anteriores, para incluir opcionalmente llenar al menos parcialmente la cámara 14 interna con el medio de detección a una presión distinta de la presión ambiental.

50 Cada uno de estos ejemplos no limitativos puede valer por sí mismo, o pueden combinarse en cualquier permutación o combinación con uno cualquiera o más de los otros ejemplos.

En este documento, los términos “un(o)” o “una” se usan, tal como es habitual en los documentos de patente, para incluir uno o más de uno, de manera independiente de cualquier otro caso o uso de “al menos uno” o “uno o más”. En este documento, el término “o” se usa para referirse a un o no exclusivo, de manera que “A o B” incluye “A pero

no B", "B pero no A" y "A y B", a menos que se indique de otro modo. En este documento, los términos "incluyendo" y "en el/la que" se usan como los equivalentes en lenguaje sencillo de los términos respectivos "que comprende" y "en el/la que" Además, en las siguientes reivindicaciones, los términos "que incluye" y "que comprende" son abiertos, es decir, se considera que un sistema, dispositivo, artículo, una composición, formulación o un procedimiento que incluye elementos además de los enumerados después de dicho término en una reivindicación se encuentran todavía dentro del alcance de esa reivindicación. Además, en las siguientes reivindicaciones, los términos "primer(o)/primera", "segundo/segunda" y "tercero/tercera", etc. se usan meramente como etiquetas, y no pretenden imponer requisitos numéricos en sus objetos.

- 5
- 10
- La descripción anterior pretende ser ilustrativa, y no restrictiva. Por ejemplo, los ejemplos descritos anteriormente (o uno o más aspectos de los mismos) pueden usarse en combinación entre sí.

**REIVINDICACIONES**

1. Marcador (10) radiográfico, que comprende:  
una pared (12) de recipiente que encierra una cámara (14) interna y que incluye una parte (16) permeable;  
y  
5 un medio de detección alojado dentro de cámara (14) interna, incluyendo inicialmente el medio de detección al menos un primer líquido y una parte de gas, estando el medio de detección configurado para poder detectarse usando una primera modalidad de obtención de imágenes;  
en el que la parte (16) permeable es una parte semipermeable configurada para permitir, cuando se inyecta o se implanta quirúrgicamente el marcador (10) radiográfico en el cuerpo de un paciente, la transferencia de  
10 un segundo líquido a través de la parte (16) permeable de la pared (12) de recipiente al interior de la cámara (14) interna mientras se confina el medio de detección dentro de cámara (14) interna para cambiar la razón de gas con respecto a líquido del medio de detección dentro de la cámara (14) interna, pudiendo detectarse la razón cambiada de gas con respecto a líquido del medio de detección usando una segunda modalidad de obtención de imágenes que es de un tipo diferente que la primera modalidad de obtención de  
15 imágenes.
2. Marcador radiográfico según la reivindicación 1, en el que la parte de gas del medio de detección crea al menos una burbuja dentro de la cámara (14) interna para producir una intensidad de señal detectable en una primera modalidad de obtención de imágenes, en el que la primera modalidad de obtención de imágenes comprende obtención de imágenes por ultrasonidos.
- 20 3. Marcador radiográfico según la reivindicación 1 ó 2, en el que la segunda modalidad de obtención de imágenes comprende obtención de imágenes por resonancia magnética.
4. Marcador radiográfico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medio de detección incluye además un agente osmótico para crear un gradiente osmótico que introduce el segundo fluido en el interior de la cámara (14) interna a través de la parte (16) permeable de la pared (12) de recipiente.
- 25 5. Marcador radiográfico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medio de detección incluye al menos un agente de contraste; y  
en el que la pared (12) de recipiente es semipermeable para retener el agente de contraste dentro de la cámara (14) interna a medida que se intercambian el segundo fluido y la parte de gas a través de la pared (12) de recipiente.
- 30 6. Marcador radiográfico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un objeto (22) situado dentro de la cámara (14) interna;  
en el que el objeto (22) comprende una forma artificial identificable en una modalidad de obtención de imágenes.
7. Marcador radiográfico según la reivindicación 6, en el que el al menos un objeto (22) está configurado para transmitir una señal electromagnética.
8. Marcador radiográfico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la pared (12) de  
35 recipiente comprende una parte (17) impermeable.
9. Marcador radiográfico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la pared (12) de recipiente incluye un sello que encierra la cámara (14) interna.
10. Marcador radiográfico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el marcador (10) radiográfico incluye al menos un agente terapéutico alojado dentro de la cámara (14) interna, que puede eluir a  
40 través de la parte (16) permeable de la pared (12) de recipiente.
11. Marcador radiográfico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el marcador (10) radiográfico tiene un tamaño y una forma para encajar dentro de la luz de una cánula configurada para suministrar el marcador (10) radiográfico a una ubicación totalmente implantada dentro del sujeto.
- 45 12. Marcador radiográfico según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en el que el agente de contraste es sensible a al menos un analito en el tejido que rodea al marcador (10) radiográfico;  
en el que el analito se selecciona del grupo que consiste en iones de hidrógeno, moléculas de oxígeno, óxido nítrico, pequeñas moléculas orgánicas, proteínas, hormonas o agentes terapéuticos y combinaciones de los mismos  
50 en el que el analito está configurado para permear a través de la parte (16) permeable de la pared (12) de recipiente.

13. Marcador radiográfico según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en el que el agente de contraste es sensible a al menos una condición física del tejido que rodea al marcador radiográfico; y

en el que la condición física se selecciona del grupo que consiste en pH, temperatura, oxigenación, perfusión tisular y combinaciones de los mismos.

5 14. Marcador radiográfico de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el primer líquido y el segundo líquido son inmiscibles.

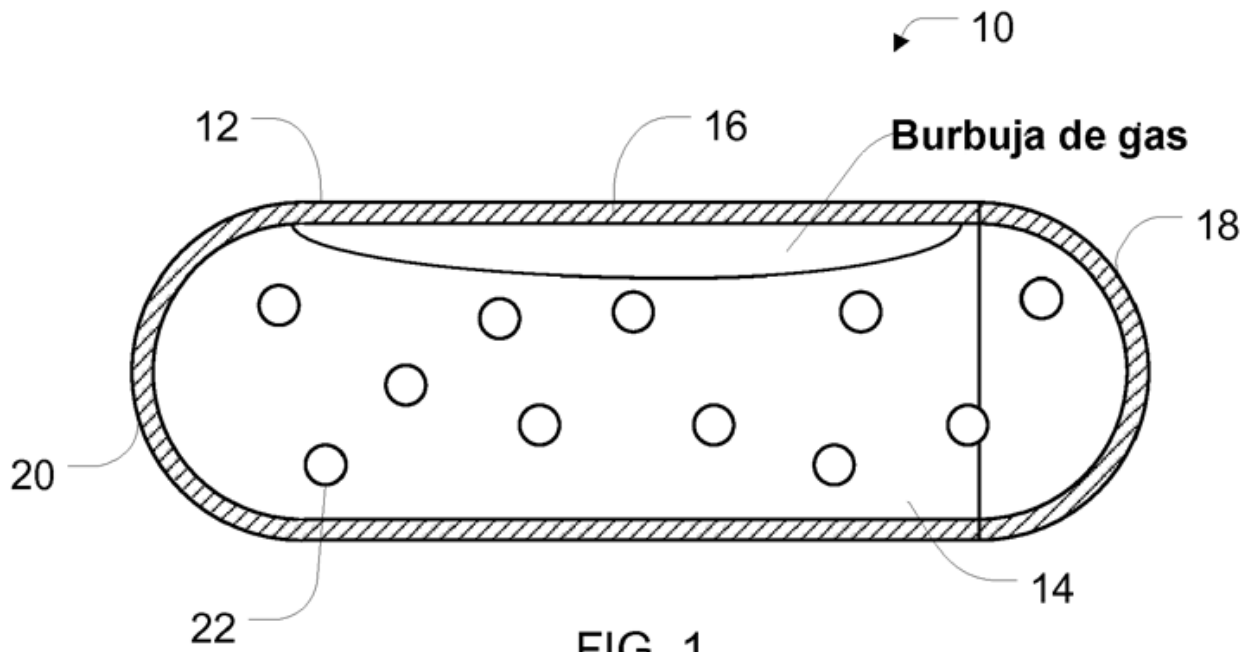


FIG. 1

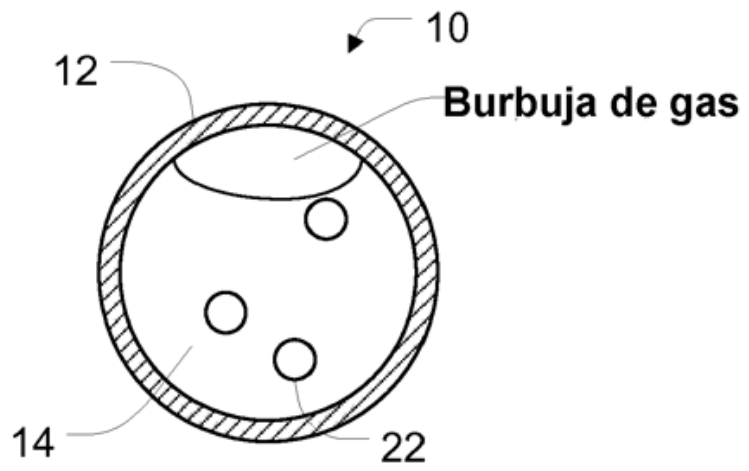


FIG. 2

