

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102056564 A

(43) 申请公布日 2011. 05. 11

(21) 申请号 200980121744. 6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 04. 14

A61B 19/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

12/150, 649 2008. 04. 29 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 12. 09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/002297 2009. 04. 14

(87) PCT申请的公布数据

W02009/134314 EN 2009. 11. 05

(71) 申请人 塞诺克斯股份有限公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 P·卢波克 M·L·琼斯

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 张阳

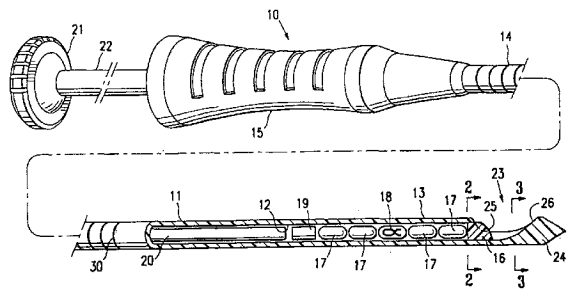
权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 3 页

(54) 发明名称

带有止血和放射摄影可检测小球的组件

(57) 摘要

描述了一种远程可成像小球系统 (10), 具有布置在递送管或套管 (11) 内至少部分由生物可吸收的多糖例如淀粉构成的多个小球 (18) 以及至少一个优选地具有不透射线元件的放射摄影可检测生物可吸收小球 (18)。所述放射摄影可检测生物可吸收小球在其近端和远端各具有至少一个, 优选地具有两个由多糖构成的小球。



1. 一种用于体内部位的远程可成像小球系统,包括在体内部位表现出止血特性的多个小球以及至少一个放射摄影可检测小球。
2. 如权利要求 1 所述的可成像系统,其中表现出止血特性的所述小球至少部分地由生物可吸收的淀粉或其他合适的多糖构成。
3. 如权利要求 1 所述的可成像系统,其中所述放射摄影可检测小球至少部分地由生物可吸收的聚合物材料构成。
4. 如权利要求 1 所述的可成像系统,其中生物可吸收的聚合物材料从由聚乙醇酸、聚乙醇酸、聚己酸内脂及其共聚物和混合物组成的组中选出。
5. 如权利要求 1 所述的可成像系统,其中所述放射摄影可检测小球具有不透射线的元件,以促进该体内部位的再定位。
6. 如权利要求 5 所述的可成像系统,其中所述不透射线的元件被布置在所述放射摄影可检测小球内。
7. 如权利要求 5 所述的可成像系统,其中所述不透射线的元件是非磁性的。
8. 如权利要求 5 所述的可成像系统,其中所述不透射线的元件由从钛、铂、金、铀、钽、钨、银、铯和非磁性不锈钢组成的组中选出的金属形成。
9. 如权利要求 1 所述的可成像系统,其中所述放射摄影可检测小球至少部分是用于照射所述体内部位处组织的放射性粒子元件。
10. 如权利要求 1 所述的可成像系统,其中所述止血小球至少部分地覆盖有生物可吸收聚合物涂层以控制所述体内部位的止血。
11. 如权利要求 10 所述的可成像系统,其中所述涂层从由凝胶、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、以及聚乙烯醇组成的组中选出,用于为止血小球提供短期保护并在所述部位处被快速地吸收从而避免不适当地延迟止血。
12. 一种体内小球递送系统,包括:
 - a. 细长管轴,其具有远端、近端、在远端和近端之间延伸的内腔、以及位于远端轴部分的排放开口;
 - b. 可滑动地布置在所述轴的内腔内的多个小球构件,其在体内部位处表现出止血特性;
 - c. 布置在所述内腔内的至少一个放射摄影可检测小球构件,以便于体内部位的后续定位;以及
 - d. 柱塞元件,其可滑动地部分布置在所述管轴的内腔内并且接近各小球,并且被配置为使得各小球从细长管轴的远端轴部分的排放开口中移出并进入所述体内部位。
13. 如权利要求 12 所述的体内部位标记物递送系统,其中表现出止血特性的所述小球至少部分由适当的多糖构成。
14. 如权利要求 13 所述的体内部位标记物递送系统,其中所述多糖是淀粉。
15. 如权利要求 12 所述的体内部位标记物递送系统,其中所述轴的内腔内接近多糖小球并且接近所述至少一个放射摄影可检测生物可吸收小球设有推动器小球,以促进所述内腔内各小球的前进。
16. 如权利要求 12 所述的体内部位标记物递送系统,其中所述轴的内腔内的至少一个放射摄影可检测生物可吸收小球在其近端具有至少一个表现出止血特性的小球并且在其

远端具有至少一个表现出止血特性的小球。

17. 如权利要求 12 所述的体内部位标记物递送系统,其中在所述放射摄影可检测生物可吸收小球的近端设有至少两个表现出止血特性的小球。

18. 如权利要求 12 所述的体内部位标记物递送系统,其中在所述放射摄影可检测生物可吸收小球的远端设有至少两个表现出止血特性的小球。

19. 如权利要求 12 所述的体内部位标记物递送系统,其中在所述内腔内接近所述表现出止血特性的小球和所述放射摄影可检测生物可吸收小球设有推动器小球。

20. 如权利要求 12 所述的体内部位标记物递送系统,其中所述细长轴的远端由可释放塞部分阻塞。

带有止血和放射摄影可检测小球的组件

技术领域

[0001] 本发明一般地涉及远程可检测的体内标记物小球和用于将这些标记物小球递送到患者体内期望部位（诸如活检或病灶切除术部位）的设备和方法。

背景技术

[0002] 在诊断和治疗的具体医疗条件下，通常期望标记可疑的身体部位以用于随后采集活检标本、用于药物递送、辐射或其它治疗的递送、用于从其采集活检标本或者在其进行某些其他操作的部位的再定位。已知地，通过活检和后续检查获取组织样品的方法典型地在癌症和其它恶性肿瘤的诊断中得到采用，或者用以确定可疑病变或肿瘤并非恶性的。从这些诊断测试和 / 或检查中获取的信息频繁地用于为适当的外科手术操作或其它治疗过程设计治疗计划。

[0003] 在许多情况下，在皮下部位内（诸如，在人类乳房内）定位要采样的可疑组织。为了最小化对患者身体的外科手术侵入，通常期望将小型仪器（诸如，活检探针）插入体内以在使用荧光透视法、超声成像、x 射线、磁共振成像（MRI）或其它任意合适形式的远程成像技术或触诊而对操作进行成像的同时提取活检标本。对活检采集的组织样品的检查在乳腺癌的诊断和治疗中至关重要。在随后的讨论中，所描述的活检和治疗部位将通常会是人类乳房，虽然本发明也适于在人体和其它哺乳动物的体内其它部位标记活检部位。

[0004] 乳房的定期物理检查和乳房 x 线照相术对于潜在癌变的早期检测是重要的。在乳房 x 线照相术中，乳房被在两个平板之间压紧并在同时进行专门的 x 射线照相。如果通过物理检查或乳房 x 线照相术发现了乳房内的异常肿块，则可以使用超声确定该肿块是固体肿瘤还是充液囊肿。通常对固体肿块进行某类组织活检以确定该肿块是否为癌性的。

[0005] 如果固体肿块或病变大到足以可触知，则可以通过各种技术从肿块中取出组织标本，所述各种技术包括但是不限于开放式外科手术活检，该技术已知为细针抽吸活检（FNAB）以及特征为“真空辅助空心针活检设备（vacuum assisted large core biopsy devices）”的仪器。

[0006] 如果乳房的固定肿块小且无法触知（例如，典型地通过乳房 x 射线照相术发现的类型），则通常使用真空辅助空心针活检程序。在执行乳房立体定向活检中，患者平躺在专用活检台上，患者的乳房被在乳房 x 射线照相术装置的板间压紧并且从视野内两不同点处获取两个分离的 x 射线或数字视频视图。计算机计算病变的精确位置以及病变在乳房内的深度。之后，用计算机计算的坐标和深度信息对医疗立体定向装置进行编程并且将该装置用于精确促使活检探针插入到小型病变中。该立体定向技术可以用于获取组织标本。通常从环绕小病变的位置获取至少五个分开的活检标本同时还从病变中央获取一个标本。

[0007] 乳房癌症病变的有效治疗选择包括各种程度的乳房切除术或者乳房肿瘤切除术、放疗、化疗和这些治疗的组合。然而，在乳房切除术中初始观察的放射摄影可视组织特征会被活检过程移除、改变或遮蔽，并且可能在活检之后痊愈或发生其他改变。为了外科医师或者放疗专家能够在活检过程进行数日或数周后将外科手术或放疗指向乳房病变的精确定位

置,通常期望能够在患者体内放置活检部位标记物以作为界标或者病变部位的后续定位。活检部位标记物可以是永久性标记物(例如,在x射线检查下可视的金属标记物)、或者临时性标记物(例如,在超声下可检测的生物可吸收标记物)。尽管目前放射摄影型标记物可以存留在活检部位内,但是在治疗或手术之后通常还必须马上执行附加的乳房x线照相术以定位在前手术或活检的部位。此外,一旦使用乳房x线照相术定位了在前操作的部位,该部位通常必须用其末端具有钩部以插入到在前操作部位中的定位进行线标记。该钩部用于相对于在前操作部位固定定位线的尖端以使得患者可以从乳房x线照相术装置的限制中移出并且执行随后的操作。然而,当患者从乳房x线照相术装置中移出时,或者被运送到其他地方时,定位线的位置会相对于在前操作部位变化或平移。这又会导致随后的治疗被错误地引导至不期望的患者组织部分。

[0008] 作为放射摄影成像的替代或辅助,可以使用超声成像(此处简称为“USI”)或可视化技术以对外科手术或活检操作或随后操作期间感兴趣部位处的感兴趣组织进行成像。USI能够提供操作期间患者体内的可疑组织、周围组织和活检仪器的精确定位和成像。这些成像有助于可疑组织的精确和可控移除或采样,从而最小化对周围健康组织的损伤。

[0009] 例如,在乳房活检操作中,活检设备在被插入到患者乳房内并被激活以移出可疑乳房组织的采样时通常采用USI成像。由于USI通常用于随后治疗期间的组织成像,因此其可期望地具有类似于上述放射摄影标记物的标记物,其能布置在患者体内外科手术操作部位处并且其使用USI是可视的。该标记物使得后续操作能够在不需要传统放射摄影乳房x射线照相术成像的情况下进行,如上所述,传统放射摄影乳房x射线照相术成像由于定位线平移因而是不精确的,并会导致患者的沉闷和不舒适感。

[0010] 在患者体内的一个位置放置一个或多个标记物需要能够将标记物保持在设备内直到该设备适当地位于乳房内或体内其它位置的递送设备。因此,期望用于将标记物保持在标记物递送设备内同时允许标记物在期望的体内位置处从设备中排出的设备和方法。

[0011] 除了标记功能之外,还期望提供具有标记物构件的治疗,例如止血治疗等等。

发明内容

[0012] 本发明通常涉及一种远程可成像小球系统,其适于布署在患者体内的某一部位处,特别是活检或者乳房肿瘤切除术部位处例如从中移除了组织的患者乳房内的部位。该可成像小球系统具有多个止血小球构件和一个或多个放射摄影可检测小球,所述止血小球构件由诸如多糖例如淀粉(如玉米淀粉)材料制成从而充分地加速所述部位内血栓的形成。该放射摄影可检测小球优选地具有不透射线的元件以使得小球可放射摄影地检测。该不透射线的元件优选地是非磁性的以有利于或者不以其他方式干涉磁共振成像(MRI)。该(一个或多个)放射摄影可检测小球优选地至少部分由生物可吸收聚合材料构成。该止血小球减少了部位内的流血而因此最小化了血肿的发展。

[0013] 合适的多糖,例如淀粉具有大约3500到大约200,000道尔顿的分子量并且小球优选地由具有约20-100毫米的颗粒尺寸的干粉构成。由淀粉或其它多糖形成的所述小球可由压缩粉末构成。该多糖小球快速地吸收流体和氢氧化物并且在过程中在所布署的部位内使血失水以快速地初始化凝结和最终止血。一个或多个止血小球可由生物可吸收材料覆盖以便提供部位内的短期止血控制。

[0014] 至少一个小球是远程可检测的生物可吸收性标记物体,其优选地是放射摄影可检测的(例如,包括连接于其上或并入其内的不透射线的元件)以提供小球所放置的体内部位内的长期识别。优选地,不透射线材料采用非磁性材料构成,诸如钛、铂、金、铌、钽、钨、银、铯、非磁性不锈钢(316)等等。不透射线的元件应当具有大约0.5到大约5mm的形状和最大尺寸并且优选地大约1到大约3mm以确保远程识别,特别是MRI远程识别。不透射线的元件的典型形状为Ω型(例如不锈钢)或S型(例如钛)。

[0015] 多糖小球通常具有大约0.2到大约3mm,优选地大约1到大约2mm的直径;大约3到7mm,优选地为大约4到大约6mm的长度。典型的,长度为6.1mm并且直径为1.4mm。优选地,淀粉小球由大约50-85%(wt%)的玉米淀粉(USP)和大约15-50%(wt.%)的甲基纤维素的混合物构成并且典型的为约65%淀粉和35%甲基纤维素的混合物。

[0016] 生物可吸收放射摄影可检测小球通常具有约0.5mm到约4mm,优选地为约1到约3mm的直径以及约1.5mm到约6mm,优选地为约2到约5mm的长度。该生物可吸收小球由人造聚合材料诸如聚乙醇酸(PGA)、聚丙醇酸、聚己酸内脂及其共聚物构成。聚合物也可以采用脱水二聚物例如酯脂类和交酯构成。该聚合物的比例可以采用常规方式改变以调整最终聚合物的特性。优选地,聚合物是聚丙醇酸和聚乙醇酸以大约65%至35%的重量比例构成的共聚物。

[0017] 该系统优选地具有处于递送管内最近端位置处的推动器小球,并且该推动器小球由生物可吸收聚合物材料诸如聚乙二醇构成并且稍大于大多数远侧淀粉或多糖小球。该推动器小球相比较放射摄影可检测生物可吸收小球具有大体相同的尺寸并且应当具有足够的强度特性从而在将其它小球推出递送管进入到体内部位时避免变形。

[0018] 可以通过合适的递送系诸如2003年5月23日提交的共同未决申请No. 10/444,770,以及2003年12月23日提交的共同未决申请No. 10/753,277中所公开的递送系统,将利用本发明特征的多个小球容易地递送到期望位置。该标记物递送系统通常具有细长的套管或注射器型主体,带有近端口、远端口以及在两端口之间延伸的内腔。止血和放射摄影可检测小球可滑动地位于递送套管的内腔中并且用于移动小球的柱塞可滑动地布置在递送管的内腔中并接近各小球。该柱塞从管内接近标记物的初始位置移动到邻近套管远端内排放开口的递送位置,从而将标记物构件从排放位置推出并且进入到目标组织部位。优选地,该放射摄影可检测小球在递送套管的内腔内在近端具有一个或多个的止血小球,在远端具有一个或多个止血小球。

[0019] 当被排放到体内目标部位后,止血小球快速地从部位的体液中吸收水分并且初始凝结过程。位于该部位内的至少一个放射摄影可检测小球使能经由远程USI的短期检测(至少三周,优选地至少四周但是少于一年)并且优选地使能经由乳房x线照相成像或MRI识别的长期检测。

[0020] 标记物递送设备的套管被构造成配合在活检设备的引导套管内,诸如SenoRx(本申请人)销售的SenoCor 360™活检设备、SenoRx销售的EnCor™活检设备、Mammotom®(Johnson&Johnson销售)或共轴引导探针。该递送套管也可以被构造成安装在管切割元件的近端,所述管切割元件可以在SenoRx销售的EnCor™活检设备中并且其记载在2004年8月3日提交的共同未决申请No. 10/911,106中找到。

[0021] 各种治疗或诊断药剂可以并入止血和放射摄影可检测小球中。并入的药剂可以包

括例如,用于在体内部位内形成血栓的额外止血剂、控制疼痛的麻醉剂、用于治疗残留瘤性组织的化疗剂以及便于部位的随后可视位置的着色剂等等。抗生素、杀真菌药剂以及抗病原性药剂也可并入纤维性标记物中。该放射摄影可检测小球可以是在部位内(例如,从已经移出组织的部位处)提供放射的放射性粒子。

[0022] 本发明的这些以及其它优点将随后对实施例的详细描述并结合示意性附图而更为显而易见。

附图说明

[0023] 图 1 是使用本发明特征的标记物递送组件的部分切除透视图。

[0024] 图 2 是沿着线 2-2 的图 1 标记物递送组件的横截面视图。

[0025] 图 3 是沿着线 3-3 的图 1 标记物递送组件的横截面视图。

[0026] 图 4 是已从中移除活检标本后人体乳房的部分截面的透视图,图中示出了递送到活检部位的图 1 中所示组件的小球。

[0027] 图 5 是具有外表面或胶囊以延缓止血的标记物构件的横截面视图。

具体实施方式

[0028] 图 1 示出了使用本发明特征的标记物递送系统 10,其包括具有内腔 12、远侧部分 13、和带把手 15 的近侧部分 14 的递送管或套管 11。可释放的远侧塞 16、多糖(例如,淀粉)构成的两对止血小球 17 以及位于两对小球 17 之间的放射摄影可检测标记物小球 18,如所示地布置在内腔 12 内。推动器小球 19 接近小球 17 和 18 放置。柱塞 20 可滑动地布置在内腔 12 内并且在近端 22 上具有头部 21 以允许操作者按压柱塞进一步进入到内腔 12 中,并且将可释放塞 16、小球 17 和 18 以及推动器小球 19 从递送套管 11 的远端 24 内的排放端口或开口 23 中推出。如图 4 所示,套管把手 15 允许操作者在按压柱塞 20 以释放小球例如进入患者乳房内的同时保持套管稳定。

[0029] 可释放塞 16 优选地仅仅阻塞排放开口 23 的一部分,但也可以基本上填充或闭塞排放开口。塞 16 的暴露表面 25 优选地设有倾斜构造并且被构造成足够紧密,例如压配合在内腔 12 内以防止可能会导致一个或多个小球 17 和 18 从递送套管 10 中过早排放的无意释放,但是塞 16 必须在柱塞 20 被更深地按压入内腔 12 以用于小球排放时容易被释放。可以使用粘合剂或(一个或多个)机械元件将可释放塞 16 保持在内腔 12 内的某一位置处。合适的粘合剂包括聚亚安酯或聚丙烯酸基粘合剂、多羟基异丁烯酸盐基粘合剂、纤维胶(例如,Tisseal™)、胶原粘合剂或其混合物。紧固可释放塞 16 的合适机械装置在 2002 年 6 月 17 日申请的共同未决申请 No. 10/174,401 中有所描述。递送套管 11 的远侧部分 13 设有斜面 26,如图 4 所示,该斜面引导排放塞 16 和小球构件 17 和 18 从侧端口 23 中脱出并进入目标部位 27。该远侧尖端 24 可以是锥形用以穿过引导管 28 进行递送。

[0030] 递送套管 11 可以设有记号 30,用作可视界标以辅助操作者精确地将套管的远侧部分 13 放置在患者体内的期望位置 28 以排放小球 16-19。

[0031] 递送套管 11 的外部优选地被构造为适于引导套管内部的大小以接受 SenoCor®、或者 EnCor™、Mammotome®或者 Tru-Cut®活检设备。典型地,塞 16 和小球 17、18 和 19 将具有由内腔 12 的大小所决定的直径并且典型地为约 0.02 英寸(0.5mm)到约 0.5 英寸

(12mm), 优选地约 0.04 英寸 (1mm) 到约 0.3 英寸 (8mm)。塞 16 可以具有稍大的横向直径以提供紧密配合。

[0032] 图 4 示意性地示出了小球 16、17 和 18 被递送入空腔 27, 诸如患者体内的活检部位)。套管 11 的远侧部分 13 示出为通过引导套管 28 插入到乳房 32 中直到其远端位于组织标本已被移出的腔 27 内。当操作者通过递送管 11 的把手 15 握持系统 10 时, 柱塞 20 被进一步按压到递送管的内腔 12 以排放可释放塞 16 以及小球 17、18 和 19 进入腔 27。

[0033] 并入止血小球 17 的合适的多糖量足以使得在递到体内部位后引起快速凝固。典型地, 加入水中以形成合适凝胶的淀粉的最小量为至少 5%, 优选地为至少 10% (wt%)。参考 2003 年 5 月 23 日提交的共同未决申请 No. 10/444, 770, 以及 2003 年 12 月 23 日提交的共同未决申请 No. 10/753, 277 中对标记物小球的相关描述。

[0034] 如图 5 所示, 由淀粉或其他合适的多糖形成的止血小球 17 可以具有保护涂层 33, 该保护涂层延迟液体收直到小球 17 被满意地部属在体内部位内。该涂层可以为凝胶或合适的生物可吸收聚合物, 尤其例如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、以及聚乙烯醇, 该涂层为小球提供短期保护并且在部位处被快速地吸收以避免不适当地延迟止血。

[0035] 利用本发明的特征的活检部位标记物组件是无菌的、优选为单次使用设备, 其适于在经皮肤的乳房活检操作期间在组织移出之后立即标记活检部位。该设备包括一次性施放器, 该施放器包括四个 (4) 生物可降解的淀粉小球、一个 (1) 具有不锈钢或钛内嵌式线状 (wireform) 的聚丙醇 / 聚乙醇酸基共聚物 (PLA/PGA) 小球、以及一个 (1) 使得其他小球排出设备的聚乙二醇 (PEG) 推动器小球。该部署设备或者施放器包括注射器型 ABS 把手, 该把手附着在套在所述小球之外的弹性聚合管 (如 Pebax) 上。

[0036] 尽管在此以乳房活检部位的上下文例示并描述了本发明的一个或多个特定形式, 但是显而易见的是具有本发明特征的设备和方法还可以在除了人体胸部外的其它移除了组织的各种位置和各种应用中使用。例如, 该小球组件可以放置在前列腺部位中用以递送放射性粒子用以照射周围组织以及止血小球用以限制或停止该部位的流血。而且, 在不脱离本发明的精神和范围内可以进行各种修正。因此, 这并不意味着本发明受限于所示意的特定实施例。本发明于是旨在由附属权利要求书的范围而限定并且在现有技术允许的情况下尽可能地广泛, 并且如果需要参考说明书。而且, 本领域技术人员应当意识到一个实施例中所示的特征可以应用到其它实施例中。小球构件和递送系统的其它细节可以在 2004 年 1 月 7 日提交的共同未决申请 No. 10/753, 694、2004 年 10 月 27 日提交的共同未决申请 No. 10/976, 138、申请日 2007 年 7 月 26 日提交的共同未决申请 No. 11/881, 264 中找到。

[0037] 术语例如“元件”、“构件”、“设备”、“段”、“部分”、“步骤”、“装置”和其他类似意思的单词在如下权利要求书中使用时并不应该解释为调用了 35U. S. C. § 112(6) 的规定, 除非下述权利要求在没有详细结构的特定功能下明确使用了术语“装置”或者在没有详细动作的特定功能下明确使用了术语“步骤”。上述涉及的所有专利和专利申请其全部内容通过引用在此并入。

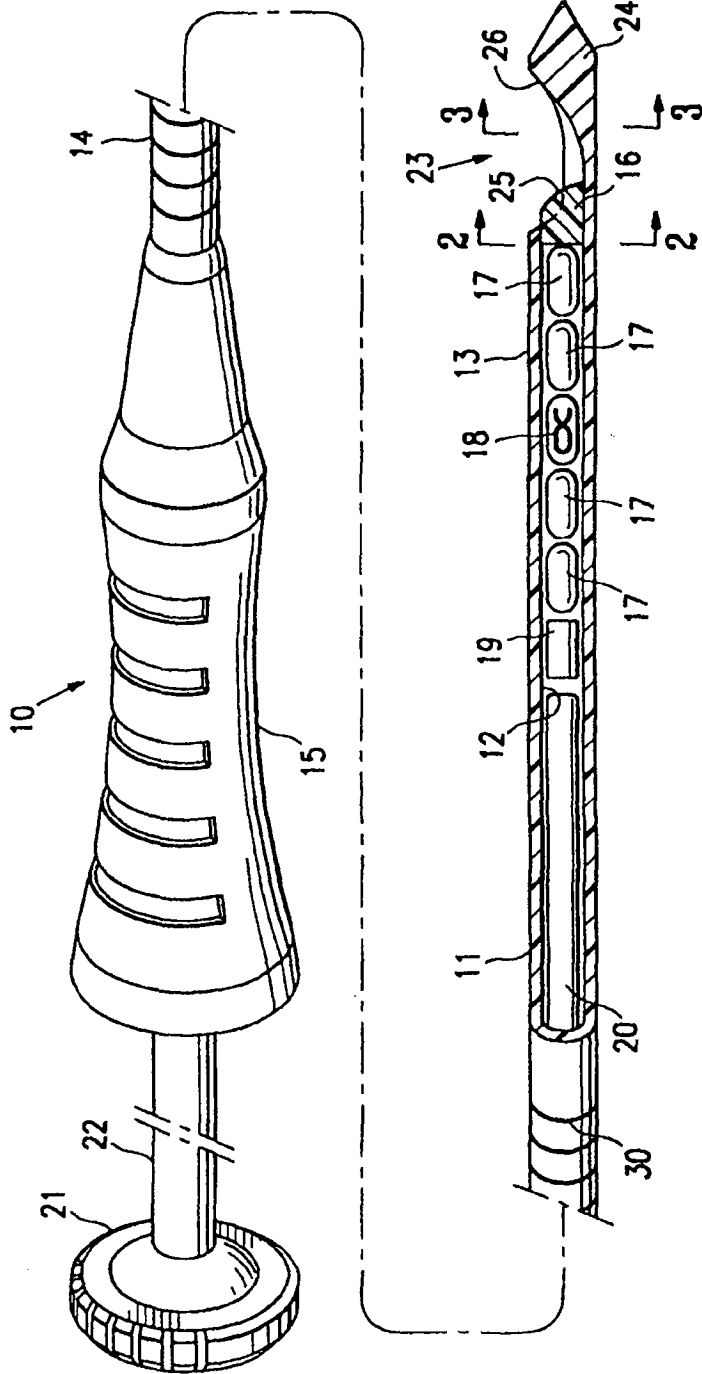


图 1

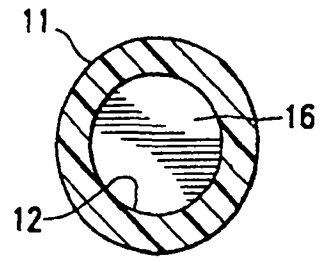


图 2

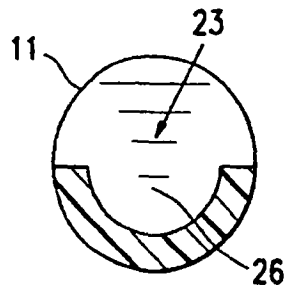


图 3

