



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104856759 B

(45)授权公告日 2017. 11. 28

(21)申请号 201510134087.6

A61K 49/14(2006.01)

(22)申请日 2015.03.26

A61K 49/10(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104856759 A

(43)申请公布日 2015.08.26

(73)专利权人 张海

地址 518000 广东省深圳市罗湖区深南东路3046号

(72)发明人 张海 谢磊 李萌 张若昕

(74)专利代理机构 深圳市凯达知识产权事务所
44256

代理人 刘大弯

(51)Int.Cl.

A61B 90/00(2016.01)

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/055(2006.01)

A61B 6/00(2006.01)

A61B 8/00(2006.01)

A61K 49/00(2006.01)

A61K 49/22(2006.01)

(56)对比文件

CN 1672630 A,2005.09.28,说明书第9-15页,权利要求1-4,附图1-3C.

TW 200908991 A,2009.03.01,说明书第5-7页.

WO 0038579 A2,2000.07.06,说明书第22-24段,附图2A-3D.

US 2010168684 A1,2010.07.01,说明书第11-13段,附图1.

CN 1802125 A,2006.07.12,全文.

US 2006116573 A1,2006.06.01,全文.

EP 2277471 A2,2011.01.26,全文.

US 6356782 B1,2002.03.12,全文.

US 2005019404 A1,2005.01.27,全文.

US 2004193044 A1,2004.09.30,全文.

US 2008269603 A1,2008.10.30,全文.

CN 102307537 A,2012.01.04,全文.

WO 2008063636 A2,2008.05.29,全文.

审查员 陈萌梦

权利要求书1页 说明书6页 附图3页

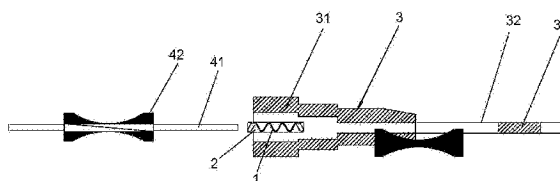
(54)发明名称

一种多模乳腺显影靶标及释放靶标的专用装置

(57)摘要

本发明公开了一种多模乳腺显影靶标及释放靶标的专用装置,该靶标至少包括有:一个金属靶及其包覆物;所述包覆物为京尼平与I型胶原蛋白制成。释放靶标的专用装置包括有引导套管针鞘和靶标释放装置。其中,金属材料起超声、钼靶影像标识作用,包覆物起光学、声学标识作用,共同用于多种影像模式或光学模式下的显影、显像,如钼靶、超声、MRI、DBT(Digital Breast Tomography)、光学、光声成像(Photoacoustic Tomography);金属靶和包覆物结合在一起,形成影像学及术中肉眼可见的功能

复合材料乳腺靶标,有助于乳腺病灶的复查、管理,术前及术中的精确定位。



1. 一种多模乳腺显影靶标,该靶标至少包括有:一具有多模影像标识作用的金属靶,及一包覆物;所述包覆物为京尼平与I型胶原蛋白;所述金属靶,为金属丝形成;所述包覆物,一部分为京尼平与I型胶原蛋白制成的复合物,一部分为I型胶原蛋白。

2. 如权利要求1所述的多模乳腺显影靶标,其特征在于所述包覆物,其复合物占包覆物总质的0.1~3%,其余为活性I型胶原蛋白。

3. 如权利要求1所述的多模乳腺显影靶标,其特征在于所述的金属丝,为钯、钛、铂、铱、镍、钨、钼、金、银、铈、不锈钢合金的任意一种或任意的组合制成。

4. 如权利要求3所述的多模乳腺显影靶标,其特征在于所述金属靶,为异形的金属材料,所述的异形,为非直线形,非平面几何形状,且每个金属靶的二端处绕有大于金属丝直径的金属螺旋丝或金属柱。

5. 如权利要求4所述的多模乳腺显影靶标,其特征在于所述金属靶为间距与螺距相等的螺旋体。

6. 如权利要求1所述的多模乳腺显影靶标,其特征在于所述包覆物的体积不超过金属靶体积的3/2。

7. 如权利要求1所述的多模乳腺显影靶标,其特征在于所述的包覆物,部分或完全覆盖于金属材料的长度方向;所述的覆盖,包括包裹、包埋、内嵌、缠绕方式的任意一种或任意组合。

一种多模乳腺显影靶标及释放靶标的专用装置

技术领域

[0001] 本发明涉及医疗器械领域,具体涉及用于乳腺麻醉注射、活检和显影的靶标及释放靶标的专用装置。

背景技术

[0002] 乳腺癌筛查项目正在全球,特别是世界人口大国—中国普及,结合高频超声、数字钼靶、高场强MRI (Magnetic Resonance Imaging)、还有新近出现的DBT (Digital Breast Tomography)、光声成像 (Photoacoustic Tomography),这些现代影像医学技术的高速发展与应用,使得乳腺癌诊治不断取得长足进步。目前,较大病灶的新辅助化疗方案与非扪及小病灶(直径<15mm)早期诊断、管理是乳癌防治研究的重点与热点。对于临床上直径大于4cm、切除困难的乳腺病灶,通过各种新辅助化疗方案,使肿块缩小、降级,植入靶标后,可达到术中定位、手术定点切除病灶的要求;对非扪及小病灶植入靶标进行定向复查、管理。具体地说:乳腺病灶经皮穿刺活检后,术前植入乳腺对比影像学靶标 (Marker),对大、小乳腺肿块标识定位。植入靶标在钼靶、超声、MRI、DBT、光学、光声影像下显影,对病灶实行追踪、定位、监测、管理,使病灶能够精准完整切除,于乳腺癌诊治有重要意义。靶标植入适用于:①预测为恶性、定位切除困难的非扪及乳腺病变,植入乳腺靶标可对病变进行示踪、钩针定位,避免术中切除过多的非病变乳腺组织。②对直径>4cm的乳癌病灶,行降级保乳的新辅助化疗方案,活检后植入靶标,可指导后期病灶缩小时定位精准切除病灶,保留乳房。

[0003] 在此诊疗过程中,首先以空心针对病灶及周围组织进行局部麻醉,然后穿刺针刺入皮肤,抵达病灶;撤出空心穿刺针,滞留引导套管针鞘;选择直径匹配的自动、半自动活检枪,影像引导下切取组织条,送病理。通过所述引导套管针鞘的通道,运用靶标推杆,释放直径匹配的多模影像靶标至病灶,对病灶进行精准定位。

[0004] 诊疗工具分别是麻醉注射空心针、穿刺活检定位套管、(自动、半自动活检枪另配)、单个或数个靶标、一次性靶标释放推杆,这个过程需用到靶标及三种专门诊疗工具。临床应用中,植入靶标技术含量高,全部依赖进口,价格十分高昂:例如巴德牌进口单模(单种影像技术)钼靶用金属靶标及释放一体装置,单个价格约800元,为一次耗材,成本高;美国专利US6356782B1所公开的一类乳腺植入靶标,该靶标具有特定的形状,靶标成分为可生物吸收及降解的物质,这样的靶标设计复杂、制作工艺精细、准入门槛高,价格贵达数千元人民币(998USAD/个),对乳腺病患者来说难以承受;且该靶标仅仅是通过影像标识,只能于多种影像学下示踪定位;手术过程中面对黄橙橙的乳腺组织,术中肉眼往往难以识别、发现颜色基本接近的无色的靶标,特别是在新辅助化疗后病灶肉眼下基本消失。

发明内容

[0005] 为解决上述问题,本发明的目的在于提供一种集乳腺麻醉注射、活检通道和多种影像显影于一体的多模乳腺显影靶标及释放靶标的专用装置。该靶标及专用装置主要适用于乳癌新辅助化疗后病灶缩小、定位困难者和非扪及性乳腺病变。用于乳癌术前定位监测、

复查,病灶管理;术中精准定位、定向操作,从而手术精准切除病灶。

[0006] 本发明的目的是提供一种多模乳腺显影靶标及释放靶标的专用装置,该靶标及释放靶标的专用装置可应用于钼靶、超声、MRI、DBT、光学、光声成像下的显影,也包含以上任意二种或多种方式下的显影。靶标能够清楚、准确地于影像下植入;并于二种及以上影像显示位于目标病灶中;术中显像清楚,成本低廉,便于临床推广普及应用。

[0007] 为实现上述目的,本发明的技术方案为:

[0008] 一种多模乳腺显影靶标,其特征在于该靶标至少包括有:

[0009] 一金属靶,所述金属靶,为金属丝形成,以便定位于病变组织内;

[0010] 及一包覆物,所述包覆物为京尼平与交联I型胶原蛋白复合物,起声学、光学标识与光声影像标识的作用;

[0011] 京尼平与交联I型胶原蛋白二者有机地结合在一起,制成多种影像学与术中肉眼可见的复合功能材料靶标,有助于乳腺病灶组织的术前及术中的精确定位。

[0012] 京尼平分子内隐含一个戊二醛的结构,能与胶原蛋白中的游离氨基结合、交联,生成吸收近红外光、具有荧光效应、特殊的栀子深蓝色,色素饱满且不弥散,可用作术中光学标识或光声成像观察;京尼平来源、提取于天然中药,毒性较戊二醛小5000~10000倍,便宜、天然。与I型胶原蛋白交联后对人体无毒害、无抗原。按比例混匀交联、非交联两种胶原成分,其体内降解时间可调;包裹下述某一种金属材料,然后置于模具中,冷冻干燥并紫外光辐照,运用放射性同位素 ^{60}Co (20kGy) 辐照灭菌后,成型小圆柱体、棒状,规格:长径3~25mm,按直径:1.0~3.5mm分成不同型号;4℃恒温保存密封备用。该多模乳腺显影靶标可应用于钼靶、超声、MRI (磁共振)、DBT、光声成像 (Photoacoustic Tomography) 下,也包含以上五种显影方式中二种及光声成像中显影的乳腺标记物。

[0013] 为使靶标的病灶组织于术中快速找到,指导精确切除病灶,乳腺靶标要求在影像学与术中光学肉眼下均可见;未交联干燥胶原蛋白吸湿性能良好,靶标植入组织后吸水溶胀,随时间变化,逐渐显影,超声下呈局灶性无回声区,最终形成饱满、清晰的无回声区,起超声影像标识作用;内部被包裹制作的金属丝,在钼靶下清晰显示,起X线影像标识作用;植入的胶原蛋白,随病灶一起切除,也可随后生物降解,多次实验表明:能完全降解。

[0014] 通过光吸收来靶向增强外来特异疾病活动信号的化合物叫外源性光敏剂,如临床常用能够吸收红外光的外源性光敏剂乙酰普鲁蓝、亚甲蓝、吲哚等。他们虽简单、价平,但有易扩散的缺点,标志后必须1小时内立即寻找病灶并切除;乳腺靶标用于二种情况:一是待非扪及病灶病理确诊后指导切除;二是进行6~8周新辅助化疗后,肉眼下病灶消失,但也能标识,术中指导切除病灶。临床治疗工作中缺乏活检后植入,保留1天到2月复合多功能靶标。

[0015] 本发明是利用京尼平与胶原蛋白交联生成的栀子蓝作染色剂,包括京尼平与I型胶原蛋白交联复合物,但不限于京尼平复合物,对病灶部位进行显影定位。首先去除生物材料—I型胶原蛋白的抗原基团,采用京尼平化学交联的方法对其进行蛋白改性。常规的化学交联剂有戊二醛,己二异氰酸酯,碳化二亚胺等,大量实验证明:戊二醛等能提供有效交联,但具有很高的细胞毒性且其用量难以控制。选择天然京尼平作为交联剂,交联胶原蛋白后可生成一种深蓝色色素,紫外光照射后呈褐色。在术中光学或光声成像标识、观察作用;具有成本低、交联效率高,交联形成稳定、扩散范围小,细胞毒性小、应用领域广泛等优点。利

用胶原亲水性,遇水溶胀特性,超声显示成无回声,而起超声下定位标识。

[0016] 京尼平交联胶原蛋白改性方法为:准确称取适量I型胶原蛋白样本,将材料浸泡于京尼平浓度为0.5%的磷酸缓冲液(PH=7.4)中,在20℃即接近室温的条件下与京尼平交联。将交联好的I型胶原蛋白取出并用去离子水反复漂洗5次。于柱状模具放置金属丝,按比例(例如交联:胶原蛋白=0.1~3%:97~99.9%)选择两种类型胶原蛋白,均匀混合,包裹覆盖,冷冻,紫外线下辐照干燥成型,密封包装,最后置于60Co(20kGY)环境中照射消毒,4℃恒温保存密封备用。

[0017] 进一步,所述包覆物为京尼平与I型胶原蛋白交联复合物、及胶原蛋白形成;其中京尼平与I型胶原蛋白相互交联物占包覆物总质的0.1~3%,其余为活性I型胶原蛋白。

[0018] 所述的金属材料,为钽、钛、铂、铌、镍、钨、钽、金、银、铯、不锈钢的任意一种或任意的组合。

[0019] 所述金属靶,最好为异形的金属材料,以便定位于病变组织内,不易发生位移;所述的异形,为非直线形,非平面几何形状,特别是单圈螺旋金属丝构成,起超声、钼靶影像标识。更具体地说是具有等距结构的金属材料,包括但不限于螺旋形、交叉状、勾状、丁字型等结构,但是金属材料整体上保持一种具有一定宽度的伸展结构,这里的伸展结构,并不光说金属材料可以伸展,而是金属材料具有适当的长度,以能够顺利植入到人体中,同时,金属材料还具有分叉结构,便于金属材料在人体内进行定位。且每个金属靶的二端处绕有大于金属丝直径的金属螺旋丝或金属柱,便于MRI显影。

[0020] 所述的包覆物,至少覆盖于金属材料的长度方向,便于肉眼观察。所述的覆盖,包括包埋、缠绕、内嵌等的任意一种或任意组合。当然,包覆物最好整体覆盖住金属材料。

[0021] 更进一步,所述金属靶为间距与螺距相等的螺旋体;所述包覆物的体积不超过金属靶体积的3/2,最好使包覆物恰好包覆于金属靶的外表,使金属靶具有足够的体积,在光学标识与影像标识中具有突出的显示效果。

[0022] 所述的一种释放靶标的专用装置,其特征在于所述的装置包括有引导套管针鞘、空心金属穿刺针和靶标释放装置;

[0023] 其中,所述的引导套管针鞘包括有针鞘和本体,引导套管针鞘规格:直径1.0~3.5mm,长度:30~90mm;所述针鞘为非金属胶套管,穿刺时套管有一定硬度,依靠其中央金属穿刺针穿透皮肤及组织,不发生弯折、劈开、变形,且所述的针鞘的前端具有粗糙的外表面,使其能于超声下清晰显影;所述本体为阶梯状结构,便于把持;

[0024] 所述的靶标释放装置,即一次性靶标释放针,为一种靶标推杆,可套设于所述的引导套管针鞘中,用于推植所述多模乳腺显影靶标到达病灶部位。

[0025] 所述靶标推杆为塑料或不锈钢材质,包括杆身和置于杆尾的手持柄。

[0026] 本发明采用的技术方案制备方法简单,易于实现;利用京尼平与I型胶原蛋白进行交联,稳定性强、细胞毒性小,包裹各种异型金属夹,制备出交联I型胶原蛋白靶标,靶标易于加工成型。本发明制作材料天然,工艺成熟,成本低、效率高,能够满足国产化的需要。有助于对病灶的复查、追踪、监测、管理,以及术前与术中的精确定位。

附图说明

[0027] 图1是本发明所实施的螺旋金属靶标结构示意图。

- [0028] 图2是图1所示金属靶标的立体图。
- [0029] 图3是本发明所实施的靶标结构示意图。
- [0030] 图4是本发明所实施的另一种靶标结构示意图。
- [0031] 图5是本发明所实施释放靶标的专用装置的结构示意图。
- [0032] 图6为本发明所实施靶标的超声下显影示意图。
- [0033] 图7为本发明所实施单圈螺旋结构丝靶标的超声下显影效果图。
- [0034] 图8本发明所实施单圈螺旋结构丝靶标的超声下显影效果图。

具体实施方式

[0035] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合附图及实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0036] 请参照图1、图2、图3及图4所示,为本发明所实施的多模乳腺显影靶标。

[0037] 图1所示,多模乳腺显影靶标1为单圈金属丝形成的螺旋体,从侧面看呈波浪形结构,金属丝的材质为钛金属,以在植入后图像上能够特别清晰显影;同时,显影靶标1的外部具有包覆物2,包覆物2部分为京尼平与I型胶原蛋白相互交联制成,包括京尼平与交联I型胶原蛋白复合物;选择京尼平,通过酶法交联胶原蛋白改性京尼平分子内隐含一个戊二醛的结构,能与胶原蛋白中的游离氨基结合发生反应,吸收近红外光,生成具有荧光效应的深蓝色色素,以京尼平化学交联的方法用制成光敏染色剂;色泽饱满且不弥散,用于作光学标识或光声成像,能使(黄、白、灰色)病灶组织术中快速找到并精准切除。京尼平和I型胶原蛋白混合,冷冻干燥制备保持了三螺旋结构胶原蛋白的活性,用作超声成像;干燥处理成小棒形易于植入;而且所形成的包覆物不仅稳定、显影清晰、扩散范围小,还具有细胞毒性小和应用领域广泛、低免疫原性、高生物相容性等优点。

[0038] 制作京尼平胶原蛋白交联光敏材料即改性方法:准确称取I型胶原蛋白样本,将材料浸泡在京尼平浓度为0.5%的磷酸缓冲液(PH=7.4)中,在20℃即接近室温条件下使其交联。再取出交联胶原蛋白并用去离子水反复漂洗5次,交联完成后,按质量比例(交联:未交联=0.1~3%:97~99.9%)选择两种类型I型胶原蛋白均匀混合,然后于柱状模具放置金属丝,以两种类型胶原蛋白混合包裹覆盖,内部包埋金属丝,冷冻干燥,紫外线下辐照成型,密封包装,最后置于60Co(20kGY)环境中照射消毒,4℃恒温保存密封备用。

[0039] 包覆物2至少覆盖于显影靶标1的长度方向,以便显影时进行肉眼观察。覆盖的定义,是包括包埋、缠绕、内嵌等的任意一种或任意组合。

[0040] 显影靶标1最好选用波浪形金属丝,同时,包覆物2的体积不超过该螺旋体体积的 $\frac{3}{2}$,这样使显影靶标1占用大部分体积,能够形成突出的显示效果。另外,在显影靶标1的二端处变粗,便于MRI显影。

[0041] 图2所示,为一种多模乳腺显影靶标的结构示意图,在该实施方式中,显影靶标1为间距与螺距相等的螺旋体,且包覆物2的体积不超过该螺旋体体积的 $\frac{3}{2}$,这样使显影靶标1占用大部分体积,同时,显影靶标1的两端设置有外径大于显影靶标螺旋体的金属柱,这样便于在钼靶、超声、MRI、DBT、光声成像下显影。

[0042] 图3所示,为一种多模乳腺显影靶标的结构示意图,在该实施方式中,显影靶标1为

单纯的交叉结构,通过金属丝的扭曲形成交叉的构造,同时,在显影靶标1的分叉的一端设置有外径大于显影靶标1的金属柱,这样便于在钼靶、超声、MRI、DBT、光声成像下显影。

[0043] 图4所示,为另一种多模乳腺显影靶标的结构示意图,在该实施方式中,显影靶标3为波浪形的交叉结构,也就是说显影靶标的金属靶表面为等距结构,且其两枝之间进行交叉,以便于进行稳定地定位;同时,包覆物2完全覆盖显影靶标1。

[0044] 总之,上述的多模乳腺显影靶标,首先要占用突出的显示位置,也就是说要有足够的体积,这样显影靶标在被植入到人体内后,才能具有突出的显示效果,在影像下能够准确定位病灶组织,而且配合包覆物的显示,从影像定位和光学、声学定位,都能够清楚地显示病灶的位置。且上述靶标显影的乳腺标记物,可应用于钼靶、超声、MRI、DBT、光声成像下,也包含以上五种显影方式中二种及光声成像中。

[0045] 图5所示,为本发明所实现的释放靶标的专用装置,包括有引导套管针鞘3和靶标释放装置4、穿刺针;其中,引导套管针鞘3包括有针鞘32和本体31,针鞘32为非金属胶套管,穿刺时套管有一定硬度,依靠其中央金属穿刺针穿透皮肤及组织,且不发生弯折、劈开、变形;且针鞘32的前端具有粗糙的外表面33,使得其能于超声下清晰显影;本体31为阶梯状结构,以便于手持。

[0046] 靶标释放装置4,为一次性靶标推杆,可套设于所述的引导套管针鞘3中,用于推植所述显影靶标到达病灶部位。靶标推杆4为塑料或不锈钢材质,包括杆身41和置于杆尾的手持柄42。

[0047] 在使用时,先采用穿刺针进行穿刺,在完成插入到病灶组织后,进行局部麻醉注射,麻醉、活检完后,滞留套管针鞘3,然后通过靶标推杆4将显影靶标1植入到病灶部位,超声下显影示意如图6所示。

[0048] 图7、本发明所实施单圈螺金属丝胶原靶标的超声下显影效果图:多条等距斜线状强回声带,中间隔以低回声。图8为本发明所实施单圈螺旋结构丝胶原靶标的超声下显影效果图:等距点状强回声,中间隔以低回声。

[0049] 空心金属穿刺针包括刚性的空心针体和手持部,空心金属穿刺针外径1.0~3.2mm,内径0.8~3.0mm,靶标释放装置的各个部件的规格详见表1。

[0050] 表1

[0051]

内 容 (mm)	套管针 外径	套管 针内 径	套 管 针 长 度	空心金 属穿刺 针外径	空心金 属穿刺 针内径	靶标直 径	靶 标 长径
保护范围	1.2 ~ 3.4	1.0 ~ 3.2	30.0 ~ 75.0	1.0 ~ 3.2	0.8 ~ 3.0	1.0 ~ 3.2	3.0 ~ 25.0
标配 (最 佳规格)	1.7	1.5	50.0	1.3	1.1	1.2 ~ 1.5	12.0

[0052] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

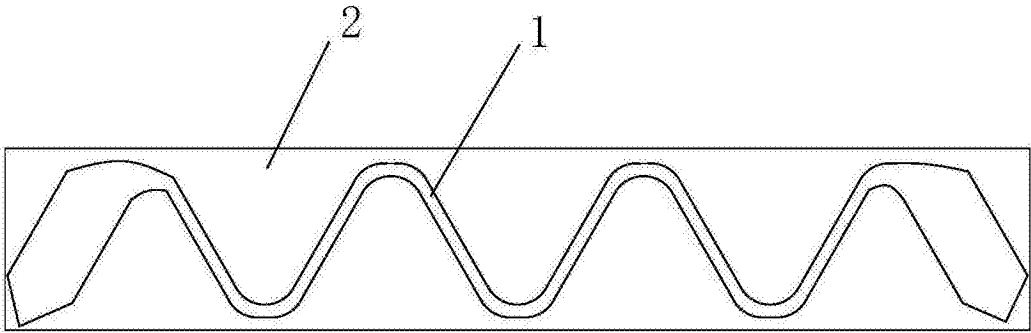


图1

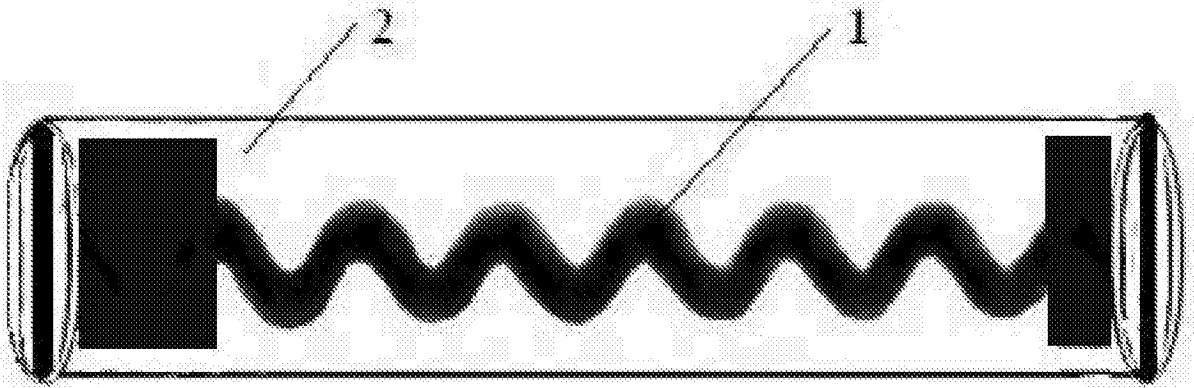


图2

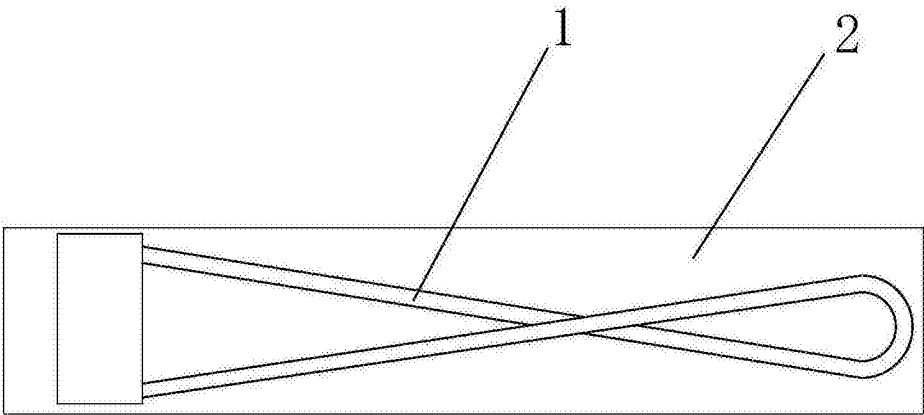


图3

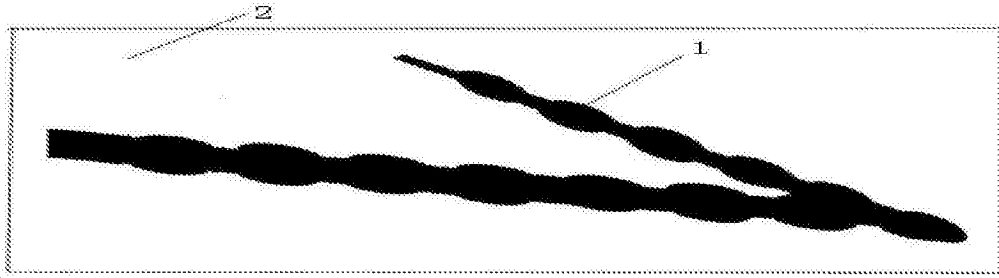


图4

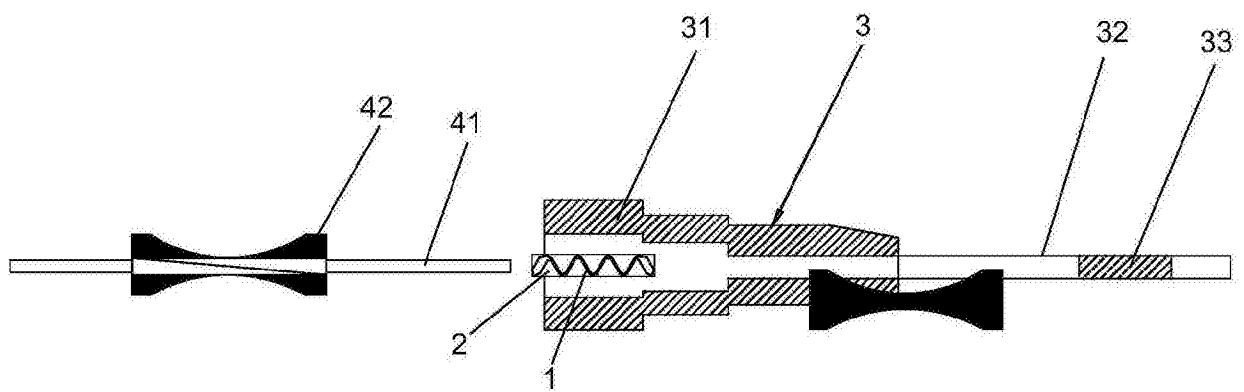


图5



图6

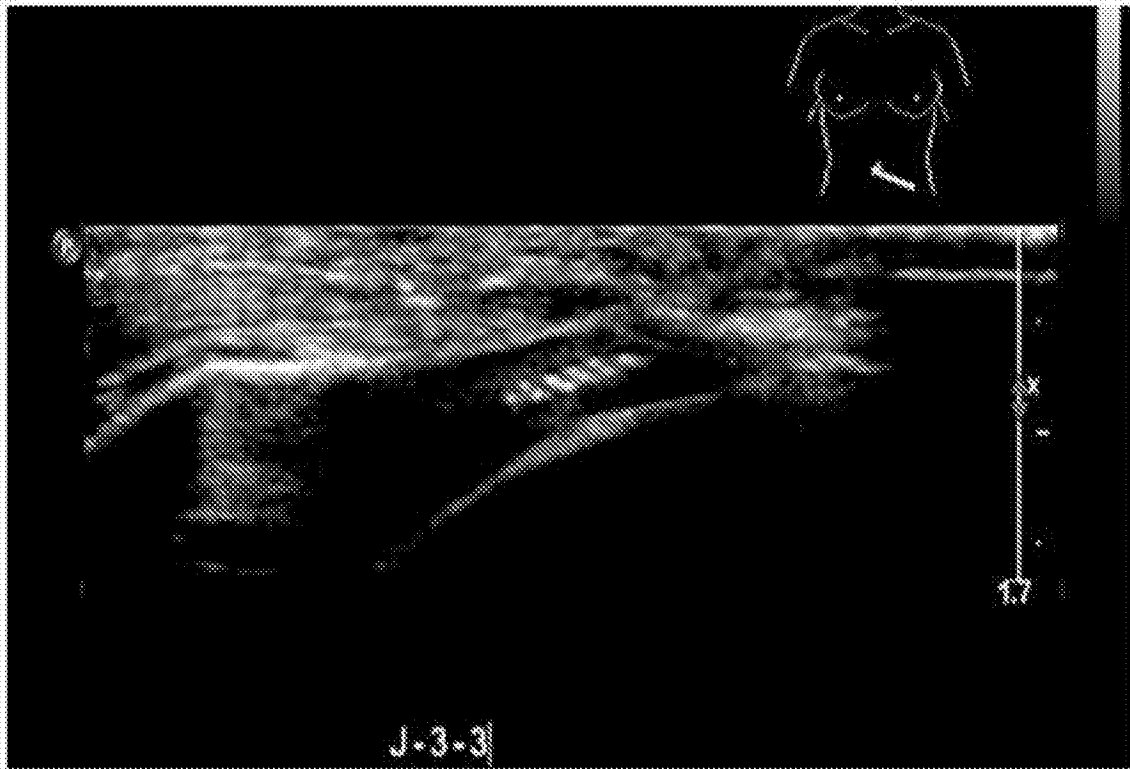


图7

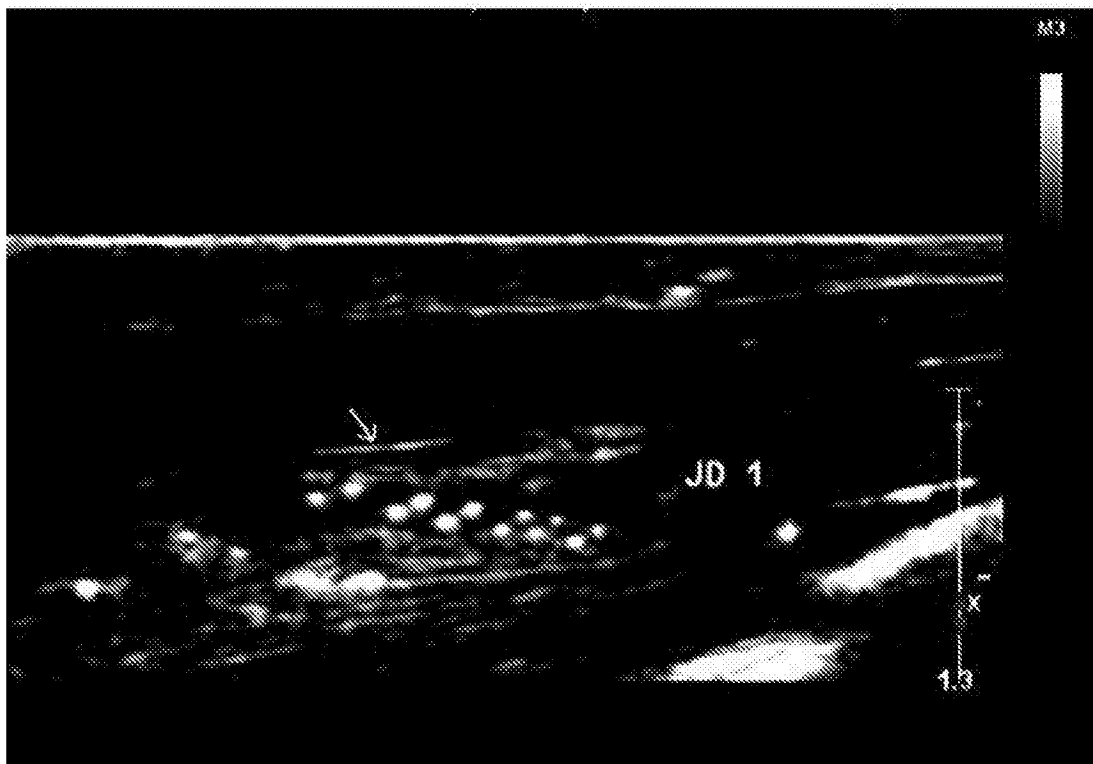


图8

专利名称(译)	一种多模乳腺显影靶标及释放靶标的专用装置		
公开(公告)号	CN104856759B	公开(公告)日	2017-11-28
申请号	CN201510134087.6	申请日	2015-03-26
[标]申请(专利权)人(译)	深圳市人民医院 张海		
申请(专利权)人(译)	深圳市人民医院 张海		
当前申请(专利权)人(译)	张海		
[标]发明人	张海 谢磊 李萌 张若昕		
发明人	张海 谢磊 李萌 张若昕		
IPC分类号	A61B90/00 A61B5/00 A61B5/055 A61B6/00 A61B8/00 A61K49/00 A61K49/22 A61K49/14 A61K49/10		
审查员(译)	陈萌梦		
其他公开文献	CN104856759A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了一种多模乳腺显影靶标及释放靶标的专用装置，该靶标至少包括有：一个金属靶及其包覆物；所述包覆物为京尼平与I型胶原蛋白制成。释放靶标的专用装置包括有引导套管针鞘和靶标释放装置。其中，金属材料起超声、钼靶影像标识作用，包覆物起光学、声学标识作用，共同用于多种影像模式或光学模式下的显影、显像，如钼靶、超声、MRI、DBT(Digital Breast Tomography)、光学、光声成像(Photoacoustic Tomography)；金属靶和包覆物结合在一起，形成影像学及术中肉眼可见的功能复合材料乳腺靶标，有助于乳腺病灶的复查、管理，术前及术中的精确定位。

