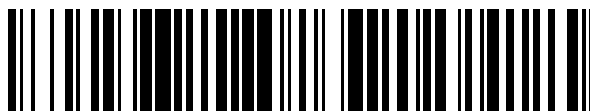


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 762**

51 Int. Cl.:
A61M 25/00 (2006.01)
A61B 17/3207 (2006.01)
A61B 17/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **01903300 .0**
96 Fecha de presentación: **24.01.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1251892**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.10.2002**

54 Título: **Sistemas para la disolución de coágulos**

30 Prioridad:
25.01.2000 US 491401

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2012

73 Titular/es:
Tyco Healthcare Group LP
15 Hampshire Street
Mansfield, MA 02048, US

72 Inventor/es:
EVANS, Michael A.;
DEMARAIS, Denise M.;
EVERSULL, Christian S. y
LEEFLANG, Stephen A.

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 387 762 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

Sistemas para la disolución de coágulos.

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Norteamericana N° de Serie 09/491.401 presentada el 25 de Enero de 2000.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

- 10 1. Campo del Invento
El presente invento se refiere en general a dispositivos y métodos médicos. Más particularmente, el presente invento se refiere a dispositivos y métodos para disolver y destruir materiales oclusivos u obstaculizadores de vasos sanguíneos.
- 15 La trombosis y la arteriosclerosis son enfermedades comunes que ocurren en los seres humanos y que resultan de la deposición de trombos dentro de las luces de los vasos sanguíneos. Cuando tales depósitos resultan endurecidos son denominados comúnmente como una placa. Tales depósitos son muy comunes en los vasos sanguíneos periféricos que alimentan a los miembros del cuerpo humano y en las arterias coronarias que alimentan al corazón. La estasis, válvulas incompetentes, y traumas en la circulación venosa causan trombosis, que tienen lugar particularmente como una trombosis de venas profundas en el sistema vascular o vasculatura periférico. Cuando tales depósitos se acumulan en regiones localizadas de los vasos sanguíneos, puedan restringir el flujo de sangre y provocar un serio riesgo para la salud.
- 20 Además de formarse en el sistema vascular natural, la trombosis es un serio problema en los vasos sanguíneos "artificiales", particularmente en los injertos de baipás ("bypass") femorales-popliteales y coronarios periféricos y en los injertos de acceso de diálisis y en las fístulas. La creación de tales vasos sanguíneos artificiales requiere la unión anastomótica de al menos una, y usualmente de al menos dos, regiones en el sistema vascular. Tales regiones de una unión anastomótica son particularmente susceptibles a la formación de trombos debido al estrechamiento causado por la hiperplasia íntima, y la formación de trombos en estas regiones es una causa frecuente de fallos del injerto o de la fístula implantados. Los injertos artero-venosos y las fístulas que son utilizadas para el acceso a diálisis están comprometidos de manera significativa por la trombosis en las regiones de unión anastomóticas y en cualquier otro lugar. Las trombosis ocurren a menudo en tal magnitud que el injerto necesita ser reemplazado al cabo de unos pocos años o, en el peor de los casos, unos pocos meses.
- 25 Se ha desarrollado una variedad de métodos para tratar la trombosis y la arteriosclerosis en el sistema vascular coronario y periférico así como en injertos y fístulas implantados. Tales técnicas incluyen procedimientos quirúrgicos, tales como injertos de baipás o derivación de la arteria coronaria, y procedimientos mínimamente invasivos, tales como la angioplastia, aterectomía, trombectomía, trombólisis, revascularización transmiocárdica y similares.
- 30 De interés particular para el presente invento, ha sido desarrollada una variedad de técnicas para disolver coágulos utilizando agentes trombolíticos, tales como activador de plasminógeno de tejido (tPA), estreptoquinasa, uroquinasa, y similares. Aunque tales agentes trombolíticos pueden ser entregados de forma sistémica, el presente invento está más particularmente interesado con la entrega local de tales agentes e incluso más particularmente interesado con la entrega local de tales agentes en combinación con la destrucción mecánica del coágulo.
- 35 Los agentes trombolíticos pueden ser muy efectivos para atacar y disolver coágulos relativamente blandos, tales como los formados en venas profundas. Tales agentes, sin embargo, requieren tiempo para actuar, y los catéteres de entrega local emplean a menudo globos o balones de aislamiento para proporcionar elevadas concentraciones locales de los agentes trombolíticos activos. Incluso con tales concentraciones mejoradas, los agentes pueden requerir períodos prolongados para actuar, haciendo los tratamientos largos e ineficientes. En algunos casos, regiones extensas del coágulo no pueden ser tratadas simplemente de modo efectivo utilizando agentes trombolíticos solamente. En tales casos, se ha propuesto además proporcionar un elemento mecánico para destruir el coágulo mientras los agentes trombolíticos están siendo entregados. Véase por ejemplo la patente norteamericana n° 5.947.985 de Mr. A. Imran. Esta patente describe un catéter que tiene globos parcialmente separados para aislar una región de tratamiento dentro de un vaso sanguíneo. El catéter incluye un orificio o puerto para entregar agente trombolítico entre los globos separados y un alambre en hélice para retirar el material del coágulo de la pared para ayudar en la aspiración. Aunque es una técnica prometedora, este catéter no está optimizado para mejorar la entrega y mezclado del agente trombolítico directamente al coágulo que está siendo tratado.
- 40 Por estas razones, sería deseable proporcionar un aparato, sistemas, métodos, y kits o conjuntos mejorados para destruir y disolver coágulos vasculares, particularmente coágulos blandos del tipo encontrado en las trombosis de venas profundas. Sería particularmente deseable proporcionar métodos y aparatos que puedan mejorar la actividad trombolítica de los agentes trombolíticos entregados a la región que está siendo tratada, e incluso más particularmente mejorar la introducción directa y mezclado del agente trombolítico dentro de la masa del coágulo
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

dentro del vaso sanguíneo. Tales métodos y aparatos deben tanto reducir preferiblemente los tiempos del tratamiento requeridos para la disolución trombolítica de los coágulos vasculares, como mejorar la rotura mecánica de ese coágulo en partículas cada vez más pequeñas para facilitar la eliminación del coágulo disuelto. Al menos algunos de estos objetivos serán satisfechos por el invento descrito a continuación.

2. Descripción de la Técnica Anterior

Catéteres de destrucción de coágulos que combinan la entrega de agentes trombolíticos con la destrucción mecánica están descritos por ejemplo, en las patentes norteamericanas nº 5.972.019 y nº 5.947.985. Otros catéteres de destrucción de coágulos están descritos por ejemplo en las patentes norteamericanas nº 5.954.737; nº 5.795.322; nº 5.766.191; nº 5.556.408; nº 5.330.484; nº 5.279.546; nº 5.116.352; nº 5.014.093; y en el documento WO 96/01591. Catéteres que tienen globos de aislamiento separados axialmente para tratar trombosis están mostrados por ejemplo en las patentes norteamericanas nº 5.947.985 y nº 5.270.546 y en el documento WO 97/11738. Catéteres con alambres de guía helicoidales y no lineales están descritos en las patentes norteamericanas nº 5.584.843; nº 5.360.432; nº 5.356.418; y nº 5.312.427. Otras patentes y publicaciones de patentes de interés incluyen las patentes norteamericanas nº 5.957.901; nº 5.950.514; nº 5.928.203; nº 5.908.395; nº 5.897.567; nº 5.843.103; nº 5.836.868; nº 5.713.848; nº 5.643.228; nº 5.569.275; nº 5.549.119; nº 5.540.707; nº 5.501.694; nº 5.498.236; nº 5.490.859; nº 5.380.273; nº 5.284.486; nº 5.176.693; nº 5.163.905; nº 4.923.462; nº 4.646.736; y nº 4.445.509; y los documentos WO 99/23952 y WO 99/04701. Publicaciones de interés en la literatura médica incluyen Leven y col., (1992). Presentación de Posters de la Asociación Americana de Cardiología, Tachibana (1993) JVIR S:299-303; Kandarpa y col., (1998) Radiología 168; 739-744; Bildsoa y col., (1989) Radiología 171 231-233; y Ritchie y col., (1986) Circulación 7: 1006-1012.

El documento US-A-5630823 describe un aparato para la fragmentación de un émbolo de pulmón o corazón que incluye un catéter que se introducido sobre un alambre de guía a la región del embolismo de tal modo que, cuando el alambre de guía es retirado del segmento de extremo distal del catéter, el segmento de extremo distal se curva hacia atrás proximalmente. Una abertura en la curvatura del catéter está en línea con el eje central del catéter cuando el segmento de extremo distal está en una configuración curvada. El alambre de guía es entonces hecho avanzar para extenderse distalmente desde la abertura del catéter más allá del embolismo para estabilizar la posición longitudinal del catéter en el vaso sanguíneo. Un hilo está previsto para estirar del segmento del extremo distal curvado a un estado de bucle de forma generalmente ovalada y para estabilizar el bucle alrededor del embolismo. El catéter en forma de bucle es a continuación hecho girar y movido longitudinalmente hacia atrás y hacia delante para destruir mecánicamente el embolismo. Un agente puede ser introducido a través de aberturas laterales. Este documento describe las características técnicas del preámbulo de la reivindicación 1.

El documento US-A- 5.709.874 describe un dispositivo para la entrega local de una sustancia a un conducto de tejido natural en un cuerpo de mamífero. El dispositivo tiene un segmento de entrega de sustancia que proporciona un medio para entregar localmente una sustancia en la capa límite de fluido que circula a través del conducto sin destruir el flujo del fluido.

El documento WO 98/38926 describe un dispositivo de aterectomía para eliminar una restricción o estrechamiento en un vaso sanguíneo. El dispositivo incluye una parte de corte que tiene una luz dimensionada para seguir a lo largo de un alambre de guiado. Un miembro de forma alargada coopera con la parte de corte y está dispuesto generalmente de forma longitudinal con relación a la parte de corte. El miembro para darle forma tiene una conformación de inserción y una conformación expandida regular.

El documento US-A- 5.417.703 describe un dispositivo intravascular para eliminar material de oclusión vascular, que comprende un tubo alargado insertable intravascularmente en un paciente y que incluye un elemento de retirada de la oclusión vascular y un elemento de limpieza de la superficie interior de la luz vascular. El elemento de retirada comprende cortadores giratorios interior y exterior respectivamente que pueden ser cortadores tubulares helicoidales o ventanas de corte. El elemento de limpieza puede ser un alambre flexible o un miembro dilatador que se aplica con una superficie interior de una luz vascular.

El documento US 5.954.737 describe un dispositivo para macerar un trombo. El dispositivo incluye un cuerpo principal alargado que define una luz o conducto tubular interno. El cuerpo principal alargado incluye un componente de manguito que define también la luz y un componente de mandril posicionado dentro de la luz del manguito. El cuerpo principal alargado termina en un extremo distal en uno o más elementos de nervio expandibles.

El documento EP 0501772 describe un sistema de aterectomía que tiene un alambre de guía flexible, un catéter flexible con una cuchilla o lámina en su extremo distal y medios para aplicar al menos un medicamento inhibidor de una estenosis a una región de aterectomía. La cuchilla puede ser previamente revestida con el medicamento o el medicamento puede ser entregado a través del sistema de aterectomía.

El documento US 5.554.114 describe un alambre de guía de infusión o catéter que tiene un cuerpo tubular alargado con una luz del dispositivo de infusión que se extiende a una pluralidad de orificios de infusión formados en un segmento de infusión distal del cuerpo tubular alargado. El segmento de infusión distal es cargado previamente para

asumir una configuración de infusión que tiende a presentar la abertura de infusión hacia la pared del vaso sanguíneo en una zona de caudal de sangre bajo.

5 El documento US 5.370.653 describe un aparato del tromboctomía que emplea un cepillo giratorio para separar y mezclar la fibrina del trombo al tiempo que un agente disolvente tal como estreptoquinasa o uroquinasa es introducido y son mezclados y aplicados a la fibrina separada. El cepillo está formado de cerdas flexibles blandas que se extienden hacia fuera desde el extremo distal de un árbol de accionamiento flexible alargado.

10 El documento US 5.836.868 describe un aparato de aterectomía que tiene un elemento que se puede retirar expandible móvil entre una posición expandida y una posición contraída. Un único árbol de accionamiento está conectado al extremo distal del elemento que se puede retirar de material expandible para hacer girar el elemento que se puede retirar.

SUMARIO DEL INVENTO

15 De acuerdo con el presente invento se ha proporcionado un aparato como se ha descrito en la reivindicación 1 para destruir y disolver un trombo, también denominado como un coágulo, presente en un sistema vascular de un paciente, incluyendo tanto el sistema vascular arterial como el venoso. El presente invento está destinado particularmente a tratar enfermedades tromboticas dentro del sistema vascular venoso, tales como trombosis en la vena superficial, las venas centrales, las venas femoral-popliteales, y similares. El presente invento está también particularmente destinado a tratar enfermedades tromboticas arteriales, tales como trombosis en la arteria íleo-femoral, la arteria femoral superficial, y similares.

25 El presente invento es ventajoso en varios aspectos. En particular, el aparato del presente invento proporcionará una introducción y mezclado mejorados de agentes trombolíticos en un coágulo vascular, que a su vez mejorará la eficiencia de la disolución del coágulo, incluyendo tanto la reducción del tiempo requerido para disolución y/o la mejora del grado al que el coágulo es disuelto, es decir, la reducción del tamaño de partículas del coágulo conseguida al final del tratamiento. La reducción del tiempo de tratamiento reducirá tanto el coste de tratamiento como el tiempo durante el cual el paciente está sufriendo el tratamiento. El grado mejorado de disolución del coágulo reducirá el peligro de émbolos liberados, que puede ser un serio riesgo para el paciente. En particular, el aparato del presente invento mejorará el mezclado del agente trombolítico al tiempo que aumentará simultáneamente el área del trombo o coágulo que está disponible a la que se está introduciendo el agente trombolítico. La liberación del agente trombolítico directamente en el punto en el que se está destruyendo el trombo y el aumento del área disponible proporcionan juntos un aumento muy significativo en la actividad trombolítica y una disminución consecuente del tiempo de tratamiento.

35 El aparato de acuerdo con el presente invento comprende un cuerpo de catéter que tiene un extremo proximal y un extremo distal. Las dimensiones y materiales del cuerpo del catéter serán seleccionados de acuerdo con la región objetivo en la que ha de ser tratado el sistema vascular, es decir, el catéter estará dimensionado para ser introducido percutáneamente o a través de un corte bajo el sistema vascular en una entrada y a continuación es hecho avanzar intravascularmente, típicamente sobre un alambre de guía, a la región objetivo. Las regiones objetivo en el sistema vascular periférico, coronario y cerebral serán generalmente aproximadas a través de regiones de acceso diferentes y requerirán catéteres con longitudes, diámetros, y flexibilidades diferentes. Las construcciones de tales catéteres, sin embargo, son bien conocidas y están bien descritas en la literatura médica y de patentes.

45 Hay dispuestos medios cerca del extremo distal del cuerpo del catéter tanto para agitar mecánicamente el coágulo como para distribuir un agente trombolítico dentro del coágulo. Tanto los medios de agitación mecánica como los medios distribuidores de agente trombolítico serán efectivos a lo largo de una longitud predeterminada dentro del vaso sanguíneo. Es decir el aparato de destrucción del coágulo del presente invento será capaz tanto de agitar mecánicamente el coágulo como de entregar de modo concomitante o simultáneo el agente trombolítico al coágulo en la región de agitación mecánica a lo largo de una longitud predeterminada del coágulo en el vaso sanguíneo. La longitud predeterminada será usualmente de al menos 5 cm, siendo más usualmente al menos de 10 cm, y siendo típicamente del orden de 5 cm a 100 cm, usualmente desde 10 cm a 50 cm. La longitud de la enfermedad trombotica que está siendo tratada variará dependiendo de la posición de la enfermedad dentro del sistema vascular. Por ejemplo, la trombosis de venas profundas estará a menudo diseminada a lo largo de una longitud del orden de 5 cm a 100 cm. El aparato será capaz de tratar la enfermedad diseminada sobre estas longitudes como se ha descrito con más detalle a continuación. El aparato del presente invento no necesita ser adaptado para tratar la longitud completa de la región enferma de una sola vez. A menudo será posible y en algunos casos deseable tratar longitudes discretas dentro de la región enferma completa por separado. Tales longitudes discretas pueden ser tratadas sucesivamente, por ejemplo trasladando axialmente el dispositivo de tratamiento dentro del vaso sanguíneo que está siendo tratado. Alternativamente, los segmentos podrían ser tratados utilizando dispositivos diferentes, introducidos opcionalmente desde regiones de introducción diferentes en el sistema vascular.

65 Los medios agitadores mecánicos sobre el cuerpo del catéter pueden tener una amplia variedad de configuraciones específicas. Usualmente, los medios agitadores mecánicos comprenderán un agitador radialmente expandible que puede ser hecho girar y/o trasladar axialmente con relación al cuerpo del catéter. En la primera realización, el

- 5 agitador radialmente expandible será auto-expandible, por ejemplo, puede comprender un elemento elástico que puede estar radialmente constreñido para tener un perfil bajo (pequeño diámetro) y puede ser liberado de la constricción axial para tener un perfil agrandado (diámetro grande) con una geometría no lineal. Típicamente, la constricción radial puede ser proporcionada por un manguito o funda que puede ser hecho avanzar y retroceder axialmente con relación al cuerpo del catéter para cubrir y descubrir el agitador expandible radialmente. De este modo, el catéter puede ser introducido a una región objetivo dentro del sistema vascular con el agitador expandible cubierto (y así radialmente constreñido). Después de que se haya alcanzado la región objetivo deseada, la funda o manguito puede ser axialmente contraído para liberar el agitador radialmente expandible de modo que se expanda para aplicarse al coágulo en el vaso sanguíneo. El agitador puede a continuación ser hecho girar y/o ser trasladado axialmente para aplicarse y destruir el coágulo en combinación con la liberación de un agente trombolítico, como se ha descrito con más detalle a continuación. Tal rotación, oscilación, y/o traslación serán obtenidas usualmente utilizando una unidad de accionamiento motriz conectada operativamente al agitador, pero podría en algunos casos ser realizada manualmente en su totalidad o en parte.
- 10
- 15 En una realización alternativa, el agitador expandible radialmente puede comprender un elemento elástico que puede ser acortado axialmente para asumir un perfil agrandado que tiene una geometría no lineal. Por ejemplo, un elemento elástico auto-expandible puede ser enderezado (tensado) posicionando inicialmente una varilla o estilete en él con el fin de alargar el elemento y hacer que se enderece a un diámetro de perfil bajo. El agitador puede entonces ser expandido contrayendo la varilla o estilete para liberar al agitador de la tensión y permitir que el agitador se expanda radialmente como resultado de la funda elástica inherente del agitador. Alternativamente, el agitador puede estar formado para tener una configuración de perfil bajo, generalmente recta, y ser obligado activamente a expandirse radialmente estirando de una varilla o alambre para causar un acortamiento axial.
- 20
- 25 En todo caso, el agitador puede tener una variedad de geometrías específicas, tales como una geometría helicoidal, una geometría espiral, una geometría en serpentina, una geometría en zigzag, una geometría en hélice alternativa (es decir dos o más geometrías helicoidales en sentidos opuestos), y/o una variedad de otras geometrías aleatorias. Las geometrías serán tales que el elemento elástico pueda aplicarse contra el coágulo dentro de un vaso sanguíneo y penetrar en él cuando el elemento elástico es expandido radialmente. Como el elemento elástico es después de ello hecho girar y/o trasladado axialmente, el elemento se aplicará entonces mecánicamente y destruirá el coágulo. Introduciendo simultáneamente el agente trombolítico directamente a la región que está siendo aplicada mecánicamente por el agitador, la destrucción y disolución del coágulo son mejoradas de manera significativa.
- 30
- Los medios distribuidores del trombolítico pueden comprender una funda porosa u otra estructura perforada o foraminosa que puede estar dispuesta sobre el agitador expandible radialmente. La funda porosa puede ser un tejido delgado con una porosidad generalmente uniforme a lo largo de su longitud. Alternativamente, la funda podría ser una membrana impermeable con una pluralidad de agujeros u orificios formados a lo largo de su longitud para permitir la liberación de un agente trombolítico. Una amplia variedad de otras estructuras perforadas o porosas también estará disponible. Por ejemplo, la funda podría comprender un serpentín o arrollamiento con una pluralidad de vueltas sucesivas, en que la curvatura del serpentín hace que las vueltas se separen, creando espacios o aberturas para la liberación del agente trombolítico. Sería también posible formar la funda a partir de un material elástico con poros que están generalmente cerrados pero que se abren cuando el material elástico es tensado, bien por estiramiento (por ejemplo debido a presurización interna con el agente trombolítico) o bien por deformación del material de la funda elástica cuando la funda es deformada a su geometría no lineal.
- 35
- 40
- 45 En todo caso, la funda puede ser capaz de liberar el agente trombolítico a lo largo sustancialmente de la longitud completa del agitador que está en contacto con el coágulo que ha de ser destruido. De este modo, el agente trombolítico será liberado en el punto de agitación mecánica, dando como resultado tanto una distribución mejorada del agente trombolítico al coágulo como una destrucción y disolución mejoradas del coágulo. Usualmente, la funda porosa estará formada como un manguito que se ajusta de modo relativamente estrecho sobre el elemento elástico, por ejemplo de modo que la funda asuma la misma geometría no lineal que el elemento elástico. Alternativamente, sin embargo, la funda puede ser formada para tener un diámetro mayor, por ejemplo un diámetro que se aproxime al diámetro luminal del vaso sanguíneo que está siendo tratado. En el último caso, el agente trombolítico puede ser distribuido sobre la región completa del coágulo mientras el agitador presiona la funda al coágulo para mejorar la introducción del agente trombolítico y la disolución del coágulo. En ambos casos, la funda puede ser elástica, es decir, expandible en respuesta a la presión del agente trombolítico, o inelástica. Alternativamente la funda podría ser un compuesto de tejido elástico o membrana reforzado con una rejilla o red de nervios elásticos o inelásticos u otros miembros de refuerzo.
- 50
- 55
- 60 En un ejemplo alternativo, que no forma parte del invento, el agitador puede estar configurado para entregar directamente el agente trombolítico al coágulo cuando del agitador está siendo accionado. Por ejemplo, cuando el agitador tiene forma de un elemento no lineal, el elemento puede estar formado como un tubo con una luz de entrega de agente trombolítico en él. El tubo pueden ser a continuación provisto con orificios de entrega de agente y/o regiones porosas para permitir la liberación generalmente uniforme del agente trombolítico sobre la longitud del elemento que está en contacto con el coágulo. De este modo, el agente trombolítico puede ser entregado

directamente al coágulo y la disolución mejorada sin necesidad de prever una funda de entrega del agente trombolítico por separado.

5 Opcionalmente, el aparato de destrucción y disolución del coágulo del presente invento puede comprender además medios para aislar al menos un extremo distal del cuerpo del catéter par reducir el flujo de sangre a través de la región que está siendo tratada por el catéter. Por ejemplo, puede preverse al menos un único globo sobre el cuerpo del catéter distal o proximalmente del agitador y medios de distribución del agente trombolítico en el catéter. Cuando sólo se ha utilizado un único globo para aislamiento, será preferible en el lado de los medios de distribución del agente trombolítico que están aguas abajo de la región que está siendo tratada. De este modo, el globo de 10 aislamiento inhibirá la pérdida del agente trombolítico así como la liberación de émbolos aguas abajo. Preferiblemente, habrá previstos medios de aislamiento tanto sobre los lados proximal como distal del agitador como los medios distribuidores de agente trombolítico. Típicamente los medios de aislamiento comprenderán un par de globos axialmente separados dispuestos en el cuerpo del catéter. Además opcionalmente, uno de los globos puede estar dispuesto en una parte telescópica, separada del cuerpo del catéter con el fin de permitir el ajuste de 15 la longitud de la región que ha de ser aislada. De manera alternativa, podría emplearse también una variedad de otros medios de aislamiento, tales como faldones desplegados, estructuras de Malecot, trenzas expandibles, y similares.

En el aparato que pone en práctica el presente invento que emplea tanto una citado, una funda, el agitador puede ser opcionalmente reemplazable dentro de la funda y/o trasladable axialmente dentro de la funda. Aún más 20 opcionalmente, la propia funda pueden ser introducida sobre un alambre de guiado, bien con o sin el agitador colocado en su sitio dentro de la funda. Así, el aparato puede proporcionar medios para la libre intercambiabilidad de dos o más agitadores y al menos un alambre de guiado para colocar inicialmente la funda. Se apreciará que tal posibilidad de reemplazamiento proporciona una mayor adaptabilidad de los sistemas del presente invento. Por ejemplo, la funda podría ser introducida a una región de tratamiento dentro del sistema vascular sobre un alambre de guiado convencional o un alambre de guiado con un globo y/o filtro en él. Después de retirar el alambre de 25 guiado, podría introducirse un primer agitador dentro de la funda y la región objetivo ser tratada tanto por agitación como por liberación del agente trombolítico. Sería entonces posible volver a posicionar el agitador dentro de la funda para tratar una región diferente del sistema vascular. Alternativa o adicionalmente, sería posible retirar el primer agitador y sustituirlo con un segundo agitador seleccionado para tratar mejor la región y/o para proporcionar una 30 operación de tratamiento subsiguiente de esa región.

El catéter del aparato que pone en práctica el presente invento puede estar opcionalmente provisto con una luz o luces para introducción sobre un alambre de guiado o un alambre de guiado con un globo y/o un filtro en él. Por ejemplo, el catéter (o componente de funda del mismo) puede ser introducido sobre un alambre de guiado utilizando 35 una luz central que también recibe el agitador. Alternativamente, podría preverse la luz o luces con alambre de guiado separado en la funda o en cualquier otro lugar, por ejemplo podría preverse una luz o conducto tubular interno corto de alambre de guiado cerca de la punta distal de la funda más allá de la región no lineal definida por el agitador. Tal la luz corta evitaría interferencias con el agitador. El inflado de un globo de alambre de guiado distal del catéter puede ayudar a aislar la región del vaso del flujo sanguíneo. Una variedad de diseños específicos estará 40 disponible.

El aparato del presente invento estará aún más disponible de sistemas que comprenden al menos una funda junto con dos o más agitadores que son reemplazables de manera que se puedan retirar dentro de la funda. Tales sistemas permiten el tratamiento de enfermedades diferentes y de regiones diferentes del sistema vascular. El 45 médico que lo trata puede o bien elegir la combinación inicial que es mejor para una enfermedad particular, o puede comenzar el tratamiento con una combinación de funda y agitador y continuar el tratamiento después de ello con otra combinación de funda y agitador.

En una realización, el aparato para destruir coágulos sobre una región objetivo de un vaso sanguíneo comprende un cuerpo de catéter que tiene un extremo proximal y un extremo distal, un agitador dispuesto cerca del extremo distal para agitar mecánicamente el coágulo sobre la región objetiva, y un orificio cerca del extremo distal está en 50 comunicación de fluido con una fuente de alimentación de agente para distribuir un agente a lo largo de la región objetivo.

55 En muchas realizaciones, el agente comprenderá un agente trombolítico, que puede proporcionar una acción enzimática para romper la matriz de coágulo de fibrina. Puede también usarse una variedad de otros agentes, incluyendo inhibidores del grupo IIb/IIIa (típicamente para impedir la región de aglutinación de fibrinógeno de membrana de plaqueta, otros agentes anti-plaqueta, agentes anti-trombina y agentes dirigidos hacia la prevención de restenosis) que pueden inhibir la coagulación y/o inhibir la restenosis disminuyendo la proliferación y la migración 60 muscular lisa), agentes terapéuticos genéticos (actualmente bajo desarrollo, a menudo para impedir la restenosis y promover la angiogénesis), agentes quimio-terapéuticos (generalmente designados para tratar tumores malignos) medios de formación de imágenes, y/o otros agentes potenciales.

65 Se han descrito métodos para destruir y disolver coágulos de regiones objetivo dentro de un sistema vascular de paciente. Los métodos comprenden agitar mecánicamente el coágulo a lo largo de una longitud luminal

predeterminada dentro de un vaso sanguíneo e infundir un agente trombolítico sobre la mayor parte de toda la longitud luminal predeterminada que está siendo agitada mecánicamente. En particular, los métodos comprenden infundir el agente trombolítico en un diseño distribuido sobre la longitud tratada. Por "diseño distribuido" se quiere indicar que el agente trombolítico no es simplemente liberado en la región de tratamiento sino que en vez de ello es introducido directamente en el coágulo en la región entre caras en que el coágulo está siendo agitado mecánicamente. Por ejemplo, en el caso en el que se consigue agitación mecánica utilizando un elemento no lineal, el agente trombolítico será entregado en puntos que están distribuidos sobre el elemento no lineal de manera que entren en el coágulo en el "punto de ataque" descrito anteriormente en conexión con el aparato. El agente trombolítico puede ser entregado utilizando una funda porosa que está dispuesta sobre el elemento no lineal a la manera similar a un manguito. Alternativamente, en un ejemplo que no forma parte del invento el agente trombolítico puede ser entregado a través de una luz o conducto tubular interno dentro del agente no lineal y ser liberado a través de una pluralidad de orificios o regiones porosas en el elemento no lineal. En ambos casos, la capacidad para entregar el agente trombolítico directamente al coágulo cuando está siendo mecánicamente penetrado por el elemento mejorará la distribución del agente trombolítico dentro del coágulo y mejorará la eficiencia de disolución del coágulo así como disminuirá el tamaño de la partícula, reducción conseguida en un período dado de tiempo.

Tales métodos pueden ser usados para tratar longitudes lumbales predeterminadas, típicamente con una longitud de al menos 5 cm, usualmente de al menos 100 cm, y más usualmente del orden de 10 cm a 50 cm. Cuando el vaso sanguíneo es una vena, las regiones objetivo pueden ser seleccionadas del grupo consistente en la vena cava, vena ilíaca, vena femoral, vena popliteal, vena ilíaca común, vena ilíaca externa, vena braquial, y vena subclavia. Cuando el vaso sanguíneo objetivo es una arteria, las arterias preferidas son la arteria ilíaca interna, la arteria ilíaca externa, la arteria popliteal, las arterias coronarias, la arteria femoral superficial, y la arteria braquial.

Preferiblemente, la agitación mecánica comprende hacer girar y/o trasladar axialmente un agitador expandible radialmente dentro del vaso sanguíneo y contra el coágulo. Los agitadores ejemplares han sido descritos anteriormente. Opcionalmente, la agitación mecánica y la entrega del agente trombolítico pueden ser realizadas dentro de regiones aisladas del sistema vascular, típicamente proporcionadas inflando uno o más globos dentro del sistema vascular a ambos lados de la región de tratamiento. Más preferiblemente se dispondrá un par de globos axialmente separados en ambos lados de la región de tratamiento para proporcionar aislamiento, tanto para mantener concentraciones más altas de agente trombolítico dentro de la región como para inhibir la liberación del coágulo trombolítico antes de la suficiente disolución del coágulo.

Los métodos descritos permiten una amplia variedad de protocolos de tratamiento particulares. Por ejemplo el agitador puede ser accionado a velocidades diferentes y/o variables. Típicamente, los agitadores serán hechos girar y/o oscilar a velocidades del orden de 0 rpm a 20.000 rpm, preferiblemente desde 50 rpm a 5.000 rpm. Las velocidades pueden ser configuradas y/o ajustadas en una amplia variedad de velocidades rotacionales particulares dentro de esos rangos. En algunos casos, el sentido de la rotación puede ser invertido durante el curso del procedimiento. Será además posible hacer avanzar y retroceder axialmente el agitador, opcionalmente dentro de una funda, durante el curso del tratamiento para mejorar la destrucción del coágulo y la introducción del trombolítico en el coágulo. Aún más adicionalmente, será posible variar la anchura o diámetro del agitador durante el curso del tratamiento para mejorar la destrucción.

Los métodos de tratamiento descritos pueden comprender opcionalmente la aspiración del coágulo destruido desde la región de tratamiento. La aspiración puede ser llevada a cabo utilizando una luz o luces o conductos tubulares interiores dentro de la funda y/o un agitador para retirar el coágulo destruido. Opcionalmente, medios mecánicos, tales como un tornillo de Arquímedes u otra bomba, pueden estar incorporados en el catéter para mejorar la aspiración y la retirada del coágulo destruido. En otras realizaciones tal como una bomba puede ser montada en una estructura separada, tal como una funda dispuesta de manera que se pueda retirar sobre el catéter, una estructura interior dispuesta de manera que se pueda retirar dentro de una luz del catéter, o similar. Aún otros centros pueden basarse en un medio de aspiración que permanece fuera del paciente, tales como una jeringuilla, un recipiente de vacío, o similar.

Aún más opcionalmente, el coágulo destruido y otros materiales fluidos o fluidificados dentro de la región de tratamiento pueden ser hechos recircular para mejorar la rotura del coágulo y la actividad del agente trombolítico. Por ejemplo, pares de orificios separados en la funda pueden ser utilizados para extraer el material dentro de la región de tratamiento y expulsar ese material en un punto diferente dentro de la región de tratamiento. Tal recirculación puede mejorar de manera significativa la actividad trombolítica y disminuir el tiempo de tratamiento.

Aún como otra opción, es posible introducir periódica o continuamente sangre en la región de tratamiento. El tPA actúa como un plasminógeno dentro del sistema vascular para romper trombos. Si la región de tratamiento del presente invento es aislada, puede ser beneficioso introducirse en ella sangre fresca que contenga plasma a fin de mejorar la actividad del agente trombolítico, particularmente del tPA. Más simplemente, la sangre fresca podría ser introducida abriendo periódicamente un globo de aislamiento que aísla la región de tratamiento.

Los métodos descritos pueden basarse en que dos con más de los catéteres de tratamiento sean usados simultáneamente. Por ejemplo, en el tratamiento de injertos artero-venosos, es posible introducir dos catéteres de tratamiento de acuerdo con el presente invento, cada uno de los cuales tienen un globo u otro dispositivo de oclusión en su extremo distal, a un injerto A-V en un punto próximo a su centro. Introduciendo los dos catéteres de tratamiento en sentidos opuestos, el injerto puede ser aislado muy cerca de los puntos en los que están anastomosado al sistema vascular natural. Después de haber conseguido tal aislamiento, el interior del injerto de A-V puede ser limpiado entonces de acuerdo con los métodos descritos y preferiblemente el coágulo y el trombo liberados pueden ser retirados a través de una funda de acceso al injerto A-V.

Aún más, se ha descrito un kit o conjunto que incluye un catéter con un agitador en un medio de entrega de agente trombolítico. Los kits o conjuntos incluirán además instrucciones de uso de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente. Además del catéter y de las instrucciones para su uso, los kits o conjuntos comprenderán usualmente un embalaje, tal como una caja, saco, bandeja, bolsa, o similar, que contiene el catéter y las instrucciones para su uso. Usualmente el catéter será mantenido de manera esterilizada dentro del embalaje, y las instrucciones para su uso estarán impresas en un inserto en el embalaje o en un trozo de papel separado. Alternativamente, las instrucciones para su uso podrán ser impresas en su totalidad o en parte sobre una parte del embalaje.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una vista en perspectiva de un aparato de destrucción de coágulos construido de acuerdo con los principios del presente invento.

La Figura 2 es una vista detallada del extremo distal del aparato de destrucción de coágulos de la Figura 1, que muestra la funda y los componentes del agitador del mismo.

La Figura 2A ilustra una bomba de aspiración que puede estar integrada en el aparato de la Figura 1 para aspiración de material de coágulo destruido.

La Figura 3 ilustra el uso del aparato de destrucción de coágulos de la Figura 1 tratando una región con trombos dentro de un vaso sanguíneo.

La Figura 4 ilustra una construcción alternativa de un agitador.

La Figura 5 ilustra una segunda construcción alternativa de un agitador.

La Figura 6 ilustra una tercera construcción alternativa de un agitador.

La Figura 7 ilustra una cuarta configuración de un agitador.

La Figura 8 ilustra un método y aparato de acuerdo con el presente invento para tratar una región aislada del sistema vascular.

Las Figuras 9, 9A y 9B ilustran métodos y aparatos alternativos de acuerdo con el presente invento para tratar una región aislada del sistema vascular.

Las Figuras 10A y 10B ilustran aún otra realización alternativa de los métodos y aparatos del presente invento para tratar una región aislada del sistema vascular.

La Figura 11 ilustra aún otra realización de métodos y aparatos alternativos para tratar una región aislada del sistema vascular.

La Figura 12 ilustra un primer método para tratar un injerto artero-venoso.

La Figura 13 ilustra un segundo método que emplea un par de catéteres de destrucción de coágulos para tratar un injerto artero-venoso.

La Figura 14 ilustra un kit o conjunto para realizar los métodos, en los que el kit conjunto está construido de acuerdo con los principios del presente invento.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES ESPECÍFICAS

En la Figura 1, está mostrado un aparato 10 de destrucción de coágulos que comprende un cuerpo 12 de catéter, una unidad 14 de accionamiento motriz, y un dispositivo 16 de entrega de agente trombolítico. La unidad 14 de accionamiento motriz está unida a un cubo 18 en un extremo proximal 20 del cuerpo 12 de catéter. El dispositivo de entrega de agente trombolítico está mostrado como una jeringuilla que está unida a un orificio lateral 22 en el cubo 18 a través de un tubo convencional 24. Se apreciará que podrían ser utilizados también otros dispositivos de entrega de agente trombolítico, tales como bombas, bolsas de gravedad, y similares. El agente trombolítico entregado por el dispositivo 16 puede ser cualquier agente bioactivo convencional que sea capaz de destruir y disolver coágulos y trombos, tales como un activador de plasminógeno de tejido (tPA), estreptoquinasa, uroquinasa, heparina, heparina de bajo peso molecular y similares. Los agentes trombolíticos pueden ser entregados a través del dispositivo de entrega 16 como un bolo, continuamente a lo largo del tiempo, o como combinaciones de los mismos.

El uso del presente invento será descrito en general con referencia a agentes trombolíticos, a menudo aquellos que tienen acción enzimática que rompe la matriz de coágulo de fibrina. Además del tPA, agentes trombolíticos adecuados pueden incluir Alteplase o Activase™, Tenecteplase, TNK, y TNKase™, la totalidad de los cuales son de Genentech, Inc, Anistreplase, a-SK Eminase™, de Robert Pharmaceuticals, Reteplase, r-PA, Retavase™, de Centocor Inc, Estreptoquinasa, SK, Streptase™, de Astra-Zeneca Inc., y Abbokinase™ de Abbot Inc. Pueden también usarse una variedad de otros agentes, incluyendo inhibidores de Grupo IIb/IIIa que pueden inhibir la región

de aglutinación de fibrinógeno de membrana plaqueta, tal como Abciximab y ReoPro™, de Centecor, Inc., Tirofiban y Aggrastat™ de Merck, Inc., Eptifibatide e Integrelin™ de Cor Therapeutics, Inc., y otros inhibidores de IIb/IIIa tales como Bitistatina y Kistrina; u otros agentes anti-plaquetas (tales como aspirina).

5 El invento puede también ser usado con agentes anti-trombina y agentes dirigidos hacia la prevención de restenosis para inhibir la coagulación y/o inhibir restenosis disminuyendo la proliferación y migración de músculo liso, tales como Heparina (LMW que contiene la mayor parte de la actividad anticoagulante, y también inhibe la proliferación y migración de músculo liso), enoxaparina o Lovenox™, dalteparina o Fragmin™, y ardeparina o Normflo™, Hirudina, Argatroban, PPACK para inhibir la activación de plaquetas inducida por la trombina y la secreción de plaquetas de PDGF que puede ser responsable de la proliferación y migración de músculo liso, agentes radioactivos (tales como para braquiterapia vascular, inhiben la proliferación de músculo liso), nitrato entregado localmente (el óxido nítrico, impide la vasoconstricción reflex de la región de daño e inhibe la activación de plaquetas circulantes a fin de disminuir el estrechamiento luminal ulterior), HA 1077 (que inhibe la acción de quinasas de proteínas celulares y el secuestro del calcio celular, actúa como vasodilatador y puede inhibir la proliferación de músculo liso), y otros agentes anti-restenosis (tales como antagonistas del calcio, inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina, y agentes anti-inflamatorios, agentes esteroideos, agentes anti-mitóticos, inhibidores de reductasa HMG CoA, colchicina, angiopeptina, citoclasina B (inhibe la polimerización de actina y la motilidad de células musculares).

20 Aún en otras alternativas, el invento puede ser usado con agentes terapéuticos genéticos, nuevos agentes y/o agentes que están en desarrollo para impedir la restenosis y promover la angiogénesis. Tales agentes pueden ser entregados mediante vectores plasmida o por vectores virales. Ejemplos incluyen genes relativos a: VEGF, C-myc, FGF, factor b transformador de crecimiento, factor de crecimiento endotelial, protooncogenes tales como C-myc, C-myg, CDC-2 y PCNA.

25 Aún pueden ser usados otros agentes alternativos con los dispositivos y métodos del presente invento, incluyendo agentes quicio-terapéuticos, (agentes usados para tratar tumores malignos, tales como adriamicina o Doxorubicin™), medios de formación de imágenes (incluyendo medios de contraste y agentes etiquetados radiactivamente), aditivo de plasminógeno (como un adjunto a la terapia trombolítica), agentes inmunosupresores, y otros agentes potenciales.

30 Una unidad 14 de accionamiento motriz incluye un conmutador deslizante 26 que controla la velocidad rotacional del motor y un collarín deslizante 28 que controla la posición axial de un agitador 30 dentro de una funda 32 del cuerpo 12 de catéter (Figura 2). Una región 34 no lineal del cuerpo 12 de catéter está definida por el agitador 30 dentro de la funda 32. Trasladando axialmente el agitador 30 utilizando el collarín 28, la región no lineal del cuerpo del catéter puede ser movida en una dirección proximal o distal a lo largo del cuerpo de catéter. La unidad de accionamiento motriz será capaz de hacer girar el agitador 30 dentro de la funda 32 a las velocidades rotacionales establecidas anteriormente. Adicionalmente la unidad 14 de accionamiento motriz puede ser adaptada en otras circunstancias para hacer oscilar el agitador, mover en vaivén axialmente el agitador, o proporcionar medios para otros movimientos mecánicos del agitador que pueden causar o contribuir a la destrucción del coágulo de acuerdo con los métodos del presente invento.

40 Con referencia ahora en particular a la Figura 2, la funda 32 comprende un cuerpo tubular formado a partir de un material polímero, un tejido, u otro material, e incluye una pluralidad de orificios 40 de distribución de fluido a lo largo de su longitud. Como se ha ilustrado, los orificios 40 de distribución de fluido están solamente formados sobre una parte de la longitud de la funda. Será también posible formar los orificios sobre la longitud que es mayor que la región no lineal definida por el agitador 30. El agitador 30 está mostrado como una sección helicoidal corta que tiene una vuelta completa. Otras geometrías incluirán geometrías bidimensionales, tales como jorobas únicas, formas en S, diseños en zigzag, y similares. Las geometrías tridimensionales adecuadas incluyen geometrías helicoidales, hélices alternativas, espirales, y similares. En todos los casos, cuando la región no lineal del agitador es hecha girar dentro de la funda, la funda será obligada a trazar una envolvente tridimensional dentro del vaso sanguíneo que está siendo tratado. Usualmente el agitador 30 forzará la funda a aplicación con el coágulo o trombo dentro del vaso sanguíneo, y el agente trombolítico será liberado a través de los orificios 40 cuando la funda está siendo aplicada por el agitador. De este modo, el agente trombolítico es introducido directamente en el coágulo o trombo cuando el coágulo está siendo destruido mecánicamente. La combinación de la disolución mecánica y química del coágulo es muy efectiva y puede reducir el tiempo de destrucción del coágulo de manera significativa cuando se compara con otras técnicas trombolíticas.

50 Como se describirá con más detalle a continuación, el aparato de las Figuras 1 y 2 puede ser usado con una variedad de estructuras adicionales para ayudar a eliminar el material del coágulo destruido. Opcionalmente, una simple fuente 15 de vacío exterior puede ser acoplada a la unidad 14 de accionamiento motriz para extraer material de manera proximal a través de una luz de aspiración del cuerpo del catéter. Una amplia variedad de fuentes de aspiración puede ser usada, incluyendo una simple jeringuilla de bloqueo.

60 En algunas realizaciones, un elemento de bomba 29 mostrado en la Figura 2A puede ser dispuesto dentro de la luz de aspiración para ayudar a bombear el material de coágulo de manera proximal a través del cuerpo del catéter.

Como se ha descrito en detalle en la solicitud pendiente con la presente, nº 09/454517, (US-A-6454775) presentada el 6 de Diciembre de 1999, el elemento de bomba 29 puede comprender un cuerpo tubular 31 que tiene una luz 33 en él y un elemento helicoidal 35 dispuesto sobre él. Cuando el elemento de bomba 29 gira dentro de una luz de aspiración en el cuerpo 12 del catéter (o alternativamente, en una funda que rodea el cuerpo del catéter o un catéter de aspiración separado que se extiende a lo largo del cuerpo 12 del catéter), el material puede ser empujado axialmente (bien proximal o distalmente, dependiendo del sentido de giro). Tales bombas son a veces denominadas como un "tornillo de Arquímedes". El elemento de bomba 29 puede estar formado a partir de al menos una parte de un árbol que acopla el accionamiento del agitador 30 a la unidad de accionamiento motriz, o puede comprender una estructura accionada por separado.

En algunas realizaciones, tales como cuando la región del vaso sanguíneo que ha de ser tratado será aislada tanto proximal como distalmente, puede ser ventajoso mantener un volumen de fluido sustancialmente constante dentro de la región del vaso sanguíneo. Como se ha descrito en detalle en la solicitud nº 09/ 751216, presentada el 29 de diciembre de 2000 (US 2001 0049486 y el documento WO 2001 4934, al menos una cantidad aproximadamente igual de fluido (incluyendo el agente terapéutico) puede ser introducida en el vaso como el volumen total aspirado del vaso filtrando el fluido aspirado desde el material de coágulo sólido y volviendo a introducir el fluido filtrado de nuevo al vaso.

El uso del aparato 10 de destrucción de coágulos de las Figuras 1 y 2 está ilustrado en la Figura 3. La región 34 no lineal del cuerpo 12 del catéter es posicionada dentro de una región de tratamiento TR del vaso sanguíneo BV que está siendo tratado. Una vez en su sitio, el agitador 30 es hecho girar, como se ha indicado por la flecha 42 y la región no lineal barre un volumen ovoide dentro de la región de tratamiento TR, destruyendo y disolviendo el coágulo cuando el agente trombolítico es liberado de los orificios 40. Alternativa o adicionalmente, la región 34 no lineal podría ser hecha girar en sentido opuesto a la flecha 42, podría ser hecha oscilar rotacionalmente, hecha oscilar axialmente o combinaciones de estas acciones.

Como se ha descrito en el Resumen anterior, el agitador puede operar junto con una funda de entrega de agente trombolítico (como se ha ilustrado en las Figuras 1-3) o puede estar configurado alternativamente para entregar el agente trombolítico directamente, por ejemplo a través de una luz o conducto tubular interior en el agitador como se ha ilustrado en la Figura 4. Este ejemplo no forma parte del invento. El agitador 50 de la Figura 4 incluye una región 52 no lineal que consiste de una simple curva bidimensional que forma una joroba en el agitador. La región no lineal tiene una pluralidad de orificios 54 de entrega de agente trombolítico formados sobre su longitud de modo que la región no lineal 52 puede liberar el agente trombolítico directamente al trombo que está siendo tratado cuando el agitador es hecho girar. En un primer caso, el agitador 50 puede estar formado a partir de un material elástico estando formada la curva no lineal de manera que asuma la curva cuando es liberada de la constricción. El agitador 50 podía ser entonces entregado a una región objetivo dentro de un vaso sanguíneo dentro de una funda de entrega separada. Cuando el agitador 50 es hecho avanzar desde la funda, asumirá la geometría no lineal ilustrada en la Figura 4. Alternativamente, como se ha mostrado en la Figura 5, el agitador 50 puede ser entregado con un rigidizador o refuerzo interno 56 que tensa el agitador de modo que la región 52 no lineal (mostrada en líneas de trazos) es enderezarla (mostrada en línea continua) cuando el refuerzo o rigidizador 56 es hecho avanzar axialmente dentro de la luz 60 del mismo. También será posible configurar el agitador 50 de manera que asuma una configuración correcta cuando esté libre de la tensión y compresión axiales. Cuando está bajo compresión, sin embargo, el agitador estará formado de modo que se aplaste y asuma la configuración no lineal 52 mostrada en la Figura 4. El agitador 50 puede también ser formado a partir de aleaciones de memoria térmica que son rectas a temperatura ambiente pero que asumen su configuración no lineal cuando son introducidas a la temperatura del cuerpo. Introduciendo tales catéteres en un entorno enfriado, por ejemplo bañado en solución salina enfriada, pueden alcanzar su región objetivo en la configuración recta y asumir después de ello la configuración no lineal cuando vuelven a la temperatura corporal.

Además de perforar estructuras para liberar el agente trombo lítico, como se ha mostrado en las Figuras 4 y 5, un agitador 62 que tiene una funda 63 formada como una estructura 64 enrollada en forma de serpentín, como se ha mostrado en la Figura 6, puede también ser utilizado. El serpentín puede estar configurado para tener una región 64 no lineal, tal como una simple curva, o cualquiera de las otras geometrías descritas e ilustradas anteriormente. Cuando está en una configuración lineal, las vueltas adyacentes del serpentín estarán muy próximas juntas y formarán un cierre hermético a los fluidos de manera general. Cuando está en la configuración no lineal, ilustrada en la Figura 6, sin embargo, las vueltas adyacentes de serpentín se separarán para formar una pluralidad de espacio o intersticios 66 en regiones en las que la estructura del serpentín gira. Estos espacios 66 se conectan para liberar el agente tromba político cuando el agitador es hecho girar. La funda 63 puede ser inducida a su configuración lineal usando un miembro de refuerzo 68, como se ha ilustrado.

Un agitador 70 que tiene una geometría helicoidal alternativa está ilustrado en la Figura 7. La región 72 no lineal del agitador 70 comprende una primera sección helicoidal 74 y una segunda sección helicoidal 76. La sección helicoidal 74 y 76 están enrolladas en sentidos opuestos de manera que cuando el agitador 70 es hecho girar en el sentido de la flecha 78, los materiales contenidos dentro de la luz del vaso sanguíneo serán empujados para moverse en el sentido de las flechas 80 hacia una región central del agitador 70. De este modo, el agitador 70 crea su propia región

de aislamiento dentro del vaso sanguíneo. Los materiales que son destruidos y disueltos son constantemente empujados hacia el centro, para inhibir la liberación de la región de tratamiento. A lo largo del tiempo, los materiales resultarán completamente rotos, o al menos lo suficientemente rotos para que su liberación no presente un riesgo significativo para el paciente.

El agitador 70 puede comprender una funda y un agitador separados (similar al diseño de las Figuras 1-3), o puede comprender una estructura monolítica en la que el agente trombolítico es liberado directamente a través de perforaciones o de otras discontinuidades en la pared del agitador. En algunas realizaciones del método, una simple curva en un alambre de guiado puede ser utilizada para agitar mecánicamente el material del coágulo y un agente terapéutico dentro de una región aislada del vaso, incluso utilizando rotación manual del alambre de guiado.

Con referencia ahora a la Figura 8, los catéteres de destrucción del coágulo del presente invento pueden ser combinados ventajosamente con globos u otros medios de aislamiento. El catéter 90 de destrucción del coágulo comprende un cuerpo 92 del catéter que tiene un globo 94 de aislamiento distal y un globo 96 de aislamiento proximal formado en él. Una región 98 no lineal del cuerpo 92 del catéter está formada entre los globos de aislamiento 94 y 96. De forma convencional, los globos de aislamiento 94 y 96 pueden ser formados directamente sobre una funda 100 que permanece estacionaria mientras un agitador 102 es hecho girar, oscilar, y/o trasladarse axialmente en ella. Los globos 94 y 96 pueden ser inflados a través de luces o aberturas interiores de inflado comunes o separadas formados dentro de la funda 92. Las luces de inflado (no mostradas) serán aisladas de la luz de entrega del agente trombolítico. El agente trombolítico es entregado a través de orificios 104 formados en la funda entre los globos de aislamiento 94 y 96. Marcadores radio-opacos 106 están posicionados en ambos lados de la región de tratamiento, típicamente dentro de los globos de aislamiento 94 y 96. La estructura del catéter 90 es ventajosa porque contendrá completamente el agente trombolítico y todos los coágulos destruidos entre los globos de aislamiento 94 y 96. Opcionalmente, pueden ser proporcionados medios de aspiración, por ejemplo, a través de una cuarta luz dentro de la funda 100, con el fin de retirar materiales de la región de tratamiento.

Con referencia ahora a la Figura 9, se ha ilustrado un catéter 120 que tiene medios para recircular un agente trombolítico y otros materiales a través de una región de tratamiento. El catéter 120 comprenden globos 122 y 124 de aislamiento separados. El catéter es generalmente similar al descrito anteriormente con referencia a la Figura 8. El catéter 120, sin embargo, incluye además una bomba, típicamente en forma de un tornillo de Arquímedes 126 dispuesto entre un primer orificio 128 y un segundo puerto u orificio 130 en el cuerpo del catéter 120. La rotación del tornillo de Arquímedes extraerá material al puerto u orificio 130 y expulsará el material desde el puerto u orificio 128. Tal recirculación mejora la agitación y la actividad trombolítica del agente trombolítico que es liberado a través de los puertos u orificios como se ha descrito generalmente antes con respecto a todas las realizaciones anteriores.

Los catéteres del presente invento pueden también estar provistos con baipás o derivaciones de sangre y luces de perfusión para una variedad de propósitos. Por ejemplo, como se ha ilustrado en la Figura 9, un catéter 131 que tiene globos 132 y 133 separados puede tener un puerto u orificio de entrada aguas arriba del globo proximal 132 y un puerto u orificio de salida 135 entre los globos 132 y 133. De este modo, la sangre nueva puede ser introducida en la región aislada de otro modo entre los globos para mejorar la actividad trombolítica del tPA o de otro agente trombolítico que es liberado por el catéter.

Como se ha ilustrado en la Figura 9B, el catéter 131 podría estar provisto también con un puerto u orificio de entrada 136 aguas arriba del globo proximal 132 y un puerto u orificio de salida 137 aguas abajo del globo distal 133 con el fin de proporcionar perfusión aguas abajo de la región que está siendo tratada. En ambas Figuras 9A y 9B, los puertos u orificios de entrada y de salida están conectados a luces o cavidades tubulares internas que están preferiblemente aisladas de la luz o luces que están suministrando el agente trombolítico.

Las Figuras 10A y 10B ilustran un catéter 140 que comprende un cuerpo 142 de catéter y un árbol 144 de catéter interior. Un globo 146 de aislamiento proximal está formado en el extremo distal del cuerpo 142 del catéter. El globo 148 de aislamiento distal está formado en el extremo distal del cuerpo 144 de catéter interior. Los puertos u orificios 150 de distribución de agente trombolítico están formados sobre una región 152 no lineal del cuerpo 144 del catéter interior. De este modo, la longitud de la región no lineal y de la región 152 de liberación de agente trombolítico pueden ser ajustadas extendiendo o contrayendo axialmente el miembro 144 de catéter interior con relación al cuerpo 142 del catéter. En particular, el globo 146 sobre el cuerpo 142 del catéter puede ser anclado en un extremo proximal de una región de tratamiento deseada. El globo 148 de aislamiento distal puede ser entonces extendido en una distancia deseada desde la punta distal del cuerpo 142 del catéter para crear una región de tratamiento aislada entre ellos (estando ambos globos inflados). La región 152 no lineal puede ser entonces hecha girar con agente trombolítico liberado con el fin de tratar el coágulo y el trombo entre los globos. Opcionalmente, los émbolos liberados pueden ser aspirados a través del extremo distal del cuerpo 142 del catéter y retirados de la región de tratamiento. Después de que una primera parte de la región de tratamiento haya sido remediada, el globo 148 de aislamiento distal puede ser desinflado, y el extremo distal del miembro 144 de catéter interior extendido más distalmente. Esto crea una nueva región de tratamiento, cuya región puede ser tratada de la manera recién descrita. Dos, tres, o más de tales repeticiones pueden ser realizadas sucesivamente con el fin de tratar una enfermedad diseminada dentro de una luz de un vaso sanguíneo.

5 Con referencia ahora a la Figura 11, se ha ilustrado un catéter 160 de destrucción de coágulos que comprende elementos de filtro expandible 162 y 164. Los elementos de filtro 162 y 164 proporcionan aislamiento parcial de una región de tratamiento entre ellos. Los elementos de filtro capturarán émbolos, pero generalmente permitirán el flujo de sangre a través de la región. El catéter 160 incluye además una región 168 no lineal y puertos u orificios 170 de entrega de agente trombolítico, generalmente como se ha descrito para las realizaciones previas. La región 168 no lineal puede ser hecha girar con el fin de efectuar la destrucción y disolución del coágulo, de nuevo generalmente como se ha descrito antes. Los elementos de filtro 162 y 164 y servirán para capturar al menos la mayor parte del coágulo que es liberado.

10 Con referencia ahora a la Figura 12, un catéter de destrucción de coágulos, tal como el catéter 10 puede ser utilizado para tratar un injerto arterio-venoso AVG. El catéter 10 es introducido a través de una funda de entrega 180 de manera que la región 34 no lineal se encuentre dentro de una región con muchos trombos del injerto AVG. El catéter es hecho girar y opcionalmente trasladado axialmente, en general como se ha descrito antes. El agente trombolítico puede ser liberado a través del dispositivo de entrega 16. La funda de entrega 180 puede estar adaptada para proporcionar medios para la aspiración a través de una jeringuilla 182 con el fin de recuperar al menos una parte del coágulo que es liberado desde el injerto.

20 Dos o más catéteres de destrucción de coágulos del presente invento pueden ser utilizados al mismo tiempo para tratar una región enferma (o más de una región enferma) dentro del paciente. Con referencia a la Figura 13, un injerto arterio-venoso AVG puede ser tratado con un par de catéteres idénticos 200, cada uno de los cuales incluye un globo de aislamiento distal 202 pero que no incluye ningún globo de aislamiento proximal o de otro tipo. Cada catéter 200 incluye además una región 204 no lineal definida por un agitador 206 dentro de una funda exterior 208. El AVG puede ser tratado posicionando cada globo 202 de aislamiento distal en una posición próxima a la unión anastomótica con la arteria y vena asociadas. Los catéteres 200 son introducidos a través de una funda 220 de entrega común, y los agitadores 206 pueden ser trasladados axialmente (vueltos a posicionar) dentro de la funda con el fin de tratar sustancialmente la longitud completa entre el globo 202 de aislamiento distal y la funda de entrega 220. El agente trombolítico será entregado en general como se ha descrito antes en otras realizaciones. De manera similar las regiones 204 no lineales serán hechas girar con el fin de efectuar la destrucción del coágulo y mejorar la actividad del agente trombolítico. Después de que se haya completado el tratamiento, ambos catéteres pueden ser retirados a través de la funda 220 y el injerto AVG cerrado de la manera convencional.

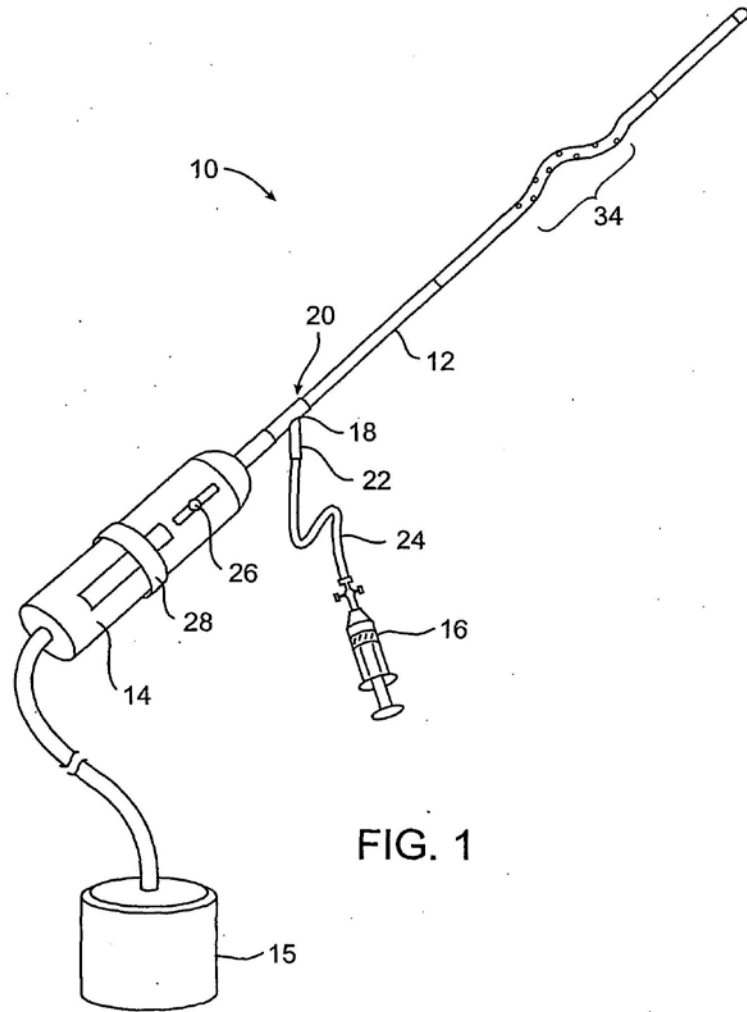
35 El presente invento comprende aún además kits o conjuntos que incluyen al menos alguno de los componentes de sistema del aparato del presente invento descritos aquí junto con el embalaje, instrucciones para su uso, y/o otros componentes de kits o conjuntos convencionales. Por ejemplo, como se ha ilustrado en la Figura 14, un kit o conjunto 240 puede comprender al menos un catéter 242, instrucciones para su uso y 244, y el embalaje 246. El catéter 242 puede ser cualquiera de los catéteres descritos anteriormente, y las instrucciones para su uso 244 pueden describir cualesquiera de los métodos del presente invento descritos anteriormente. El catéter 242 será embalado dentro del embalaje 246, típicamente de manera esterilizada. Puede usarse embalaje de dispositivo médico convencional, tal como un saco o bolsa, tubo, bandeja, caja, o similar. Las instrucciones para su uso pueden ser impresas en una inserción de embalajes separada, o pueden ser impresas en su totalidad o en parte sobre el embalaje. Otros componentes del kit o conjunto, tales como una unidad 248 de accionamiento motriz, un agitador adicional 250 (incluyendo opcionalmente dos o más agitadores adicionales que tienen diferentes geometrías), pueden también ser añadidos.

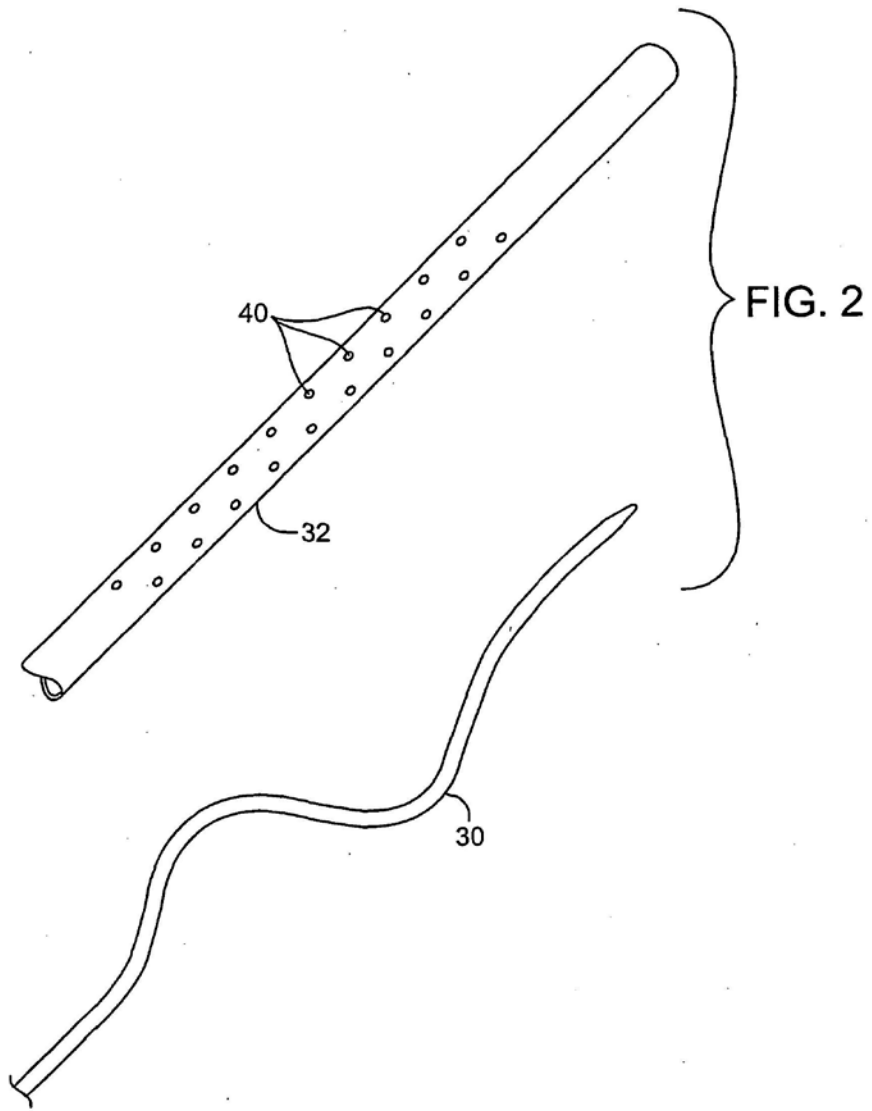
45 Aunque lo anterior es una descripción completa de las realizaciones preferidas del invento, pueden usarse distintas alternativas, modificaciones, y equivalencias. Por ello, la anterior descripción no debe ser tomada como limitadora del marco del invento que está definido por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un aparato para destruir coágulos a lo largo de una longitud luminal predeterminada de un vaso sanguíneo, comprendiendo dicho aparato:
- 10 un cuerpo (12) de catéter que tiene un extremo proximal y un extremo distal que comprende un agitador (30) mecánico giratorio y/o desplazable axialmente cerca del extremo distal del cuerpo (12) del catéter para la agitación mecánica del coágulo a lo largo de la longitud predeterminada en el vaso sanguíneo; medios de distribución (40) cerca del extremo distal del cuerpo del catéter para distribuir un agente a lo largo de la longitud predeterminada del vaso sanguíneo, siendo el agitador (30) no lineal;
- 15 una unidad 14 de accionamiento motriz para hacer girar y/o trasladar axialmente el agitador mecánico, el aparato **caracterizado porque** el agitador está dispuesto dentro de una funda que proporciona los medios de distribución como una pluralidad de puertos u orificios de distribución de fluido repartidos a lo largo de la longitud no lineal del agitador.
2. Un aparato según la reivindicación 1, que comprende además una bomba de recirculación dispuesta entre un primer puerto (128) y un segundo puerto (131) sobre el cuerpo del catéter.
- 20 3. Un aparato según la reivindicación 2, en el que la bomba es un tornillo de Arquímedes para extraer material al segundo puerto (130) y expulsarlo desde el primer puerto (128).
4. Un aparato según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que el agente es un miembro seleccionado del grupo consistente en un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un agente para disolver el calcio, una agente de terapia genética, y un inhibidor de Grupos IIb/IIIa.
- 25 5. Un aparato según cualquier reivindicación precedente, en el que el agitador (30) comprende un elemento de elástico que puede ser constreñido radialmente para tener un perfil bajo o puede ser liberado de su constricción radial para tener un perfil agrandado con una geometría no lineal.
- 30 6. Un aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agitador (30) comprende un elemento elástico que puede ser acortado axialmente para asumir un perfil agrandado con una geometría no lineal.
7. Un aparato según la reivindicación 5 ó 6, en el que el elemento elástico (30) tiene una geometría no lineal seleccionada del grupo consistente en helicoidal, espiral, en serpentina, en fijar, helicoidal alternativo, y aleatorio.
- 35 8. Un aparato según la reivindicación 7, en el que la funda (32) es flexible y en el que el elemento elástico (30) presiona la funda al coágulo.
9. Un aparato según la reivindicación 7, en el que los medios distribuidores de agente comprende en un elemento de distribución (35) en el elemento elástico, en el que el elemento elástico incluye medios para infusión del agente dispuestos a lo largo de toda su longitud.
- 40 10. Un aparato según la reivindicación 9, en el que los medios de infusión comprenden una pluralidad de puertos (40) separados.
- 45 11. Un aparato según la reivindicación 9, en el que los medios de infusión comprenden regiones porosas a lo largo de la longitud del elemento elástico.
- 50 12. Un aparato según cualquier reivindicación precedente, que comprende además medios aislantes (94, 96; 122, 124; 132, 133) para aislar al menos una posición en el cuerpo del catéter para reducir el flujo de sangre a través de una región en un vaso sanguíneo que está siendo tratado.
13. Un aparato según la reivindicación 12, en el que los medios aislantes (94, 96; 122, 124; 132, 133) aíslan tanto un extremo proximal como el extremo distal de la región que está siendo tratada.
- 55 14. Un aparato según la reivindicación 13, en el que los medios de aislamiento comprenden un par de globos o balones separados axialmente (94, 96; 122, 124; 132, 133) sobre el cuerpo del catéter.
- 60 15. Un aparato según cualquier reivindicación precedente, que comprende además medios (29) para aspirar el coágulo destruido desde una región situada alrededor de los medios de agitación mecánica.
16. Un aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además una luz de aspiración (180) que tiene un puerto de aspiración cerca del extremo distal para aspiración de material desde el vaso objetivo.

17. El aparato según la reivindicación 16, que comprende además al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en una fuente de vacío (15) acoplada al puerto de aspiración y una bomba (29) dispuesta dentro de la luz de aspiración.
- 5 18. El aparato según la reivindicación 17, que comprende además un catéter de aspiración que define la luz de aspiración, estando dispuesto el catéter de aspiración fuera del cuerpo del catéter.
19. El aparato según la reivindicación 18, en el que el cuerpo del catéter contiene la luz de aspiración.
- 10 20. Un sistema que comprende el aparato de la reivindicación 1, comprendiendo:
una funda de introducción (220) para proporcionar acceso a una región de acceso dispuesta a lo largo del vaso sanguíneo;
en el que el aparato de la reivindicación 1 tiene un segundo cuerpo (200) de catéter que se extiende a través de la
15 funda de introducción (220), teniendo el segundo cuerpo de catéter dichos medios (204) agitadores mecánicos cerca de su extremo distal, estando dispuesta la región de acceso entre los primeros y segundos medios agitadores (204).
- 20 21. Un aparato según la reivindicación 20, en el que un primer aislador (202) de flujo sanguíneo está dispuesto de manera distal de los medios agitadores (204), y en el que un segundo aislador (202) de flujo sanguíneo está dispuesto distalmente de los segundos medios agitadores (204) de modo que aisle la longitud del vaso.
22. Un kit o conjunto que comprende un aparato según cualesquiera reivindicaciones precedentes.





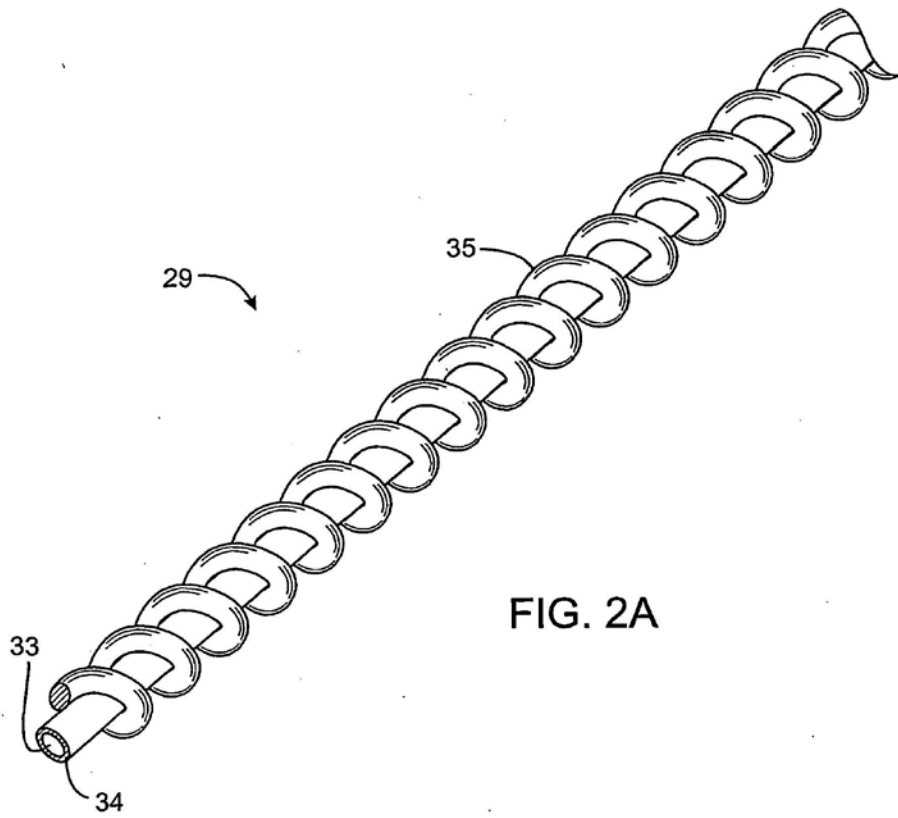
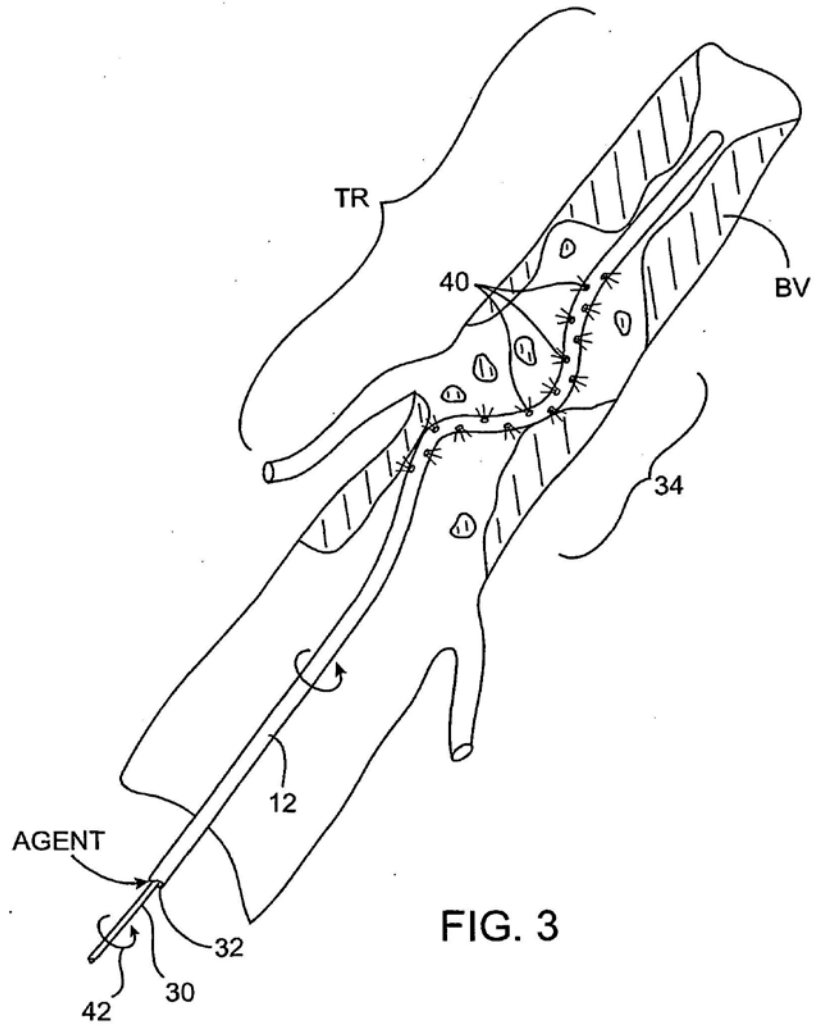


FIG. 2A



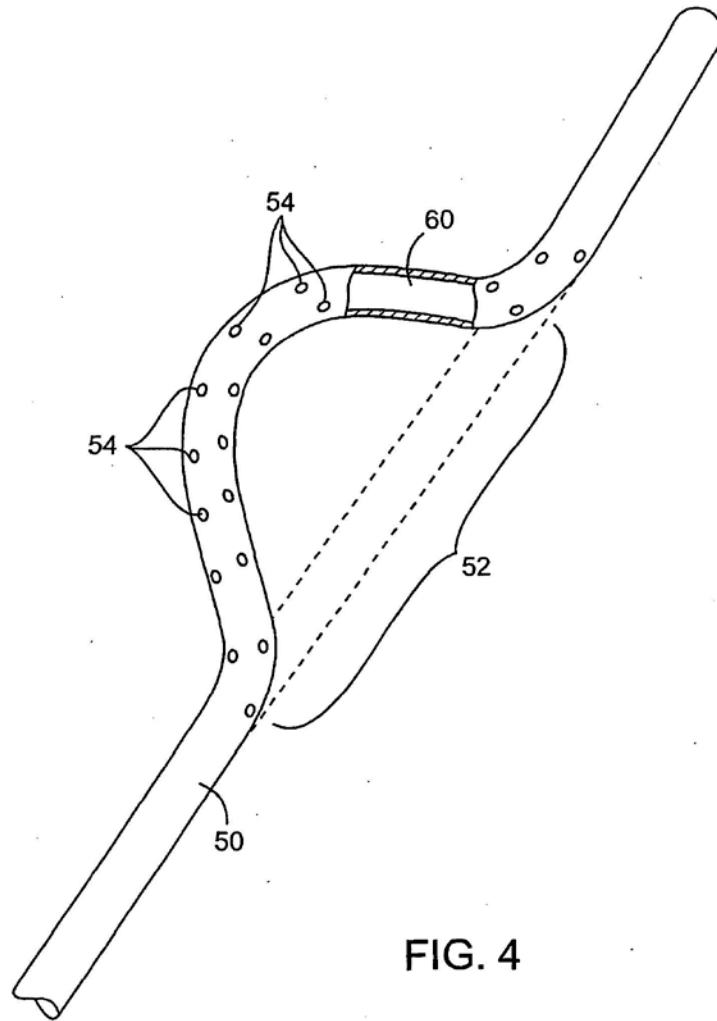


FIG. 4

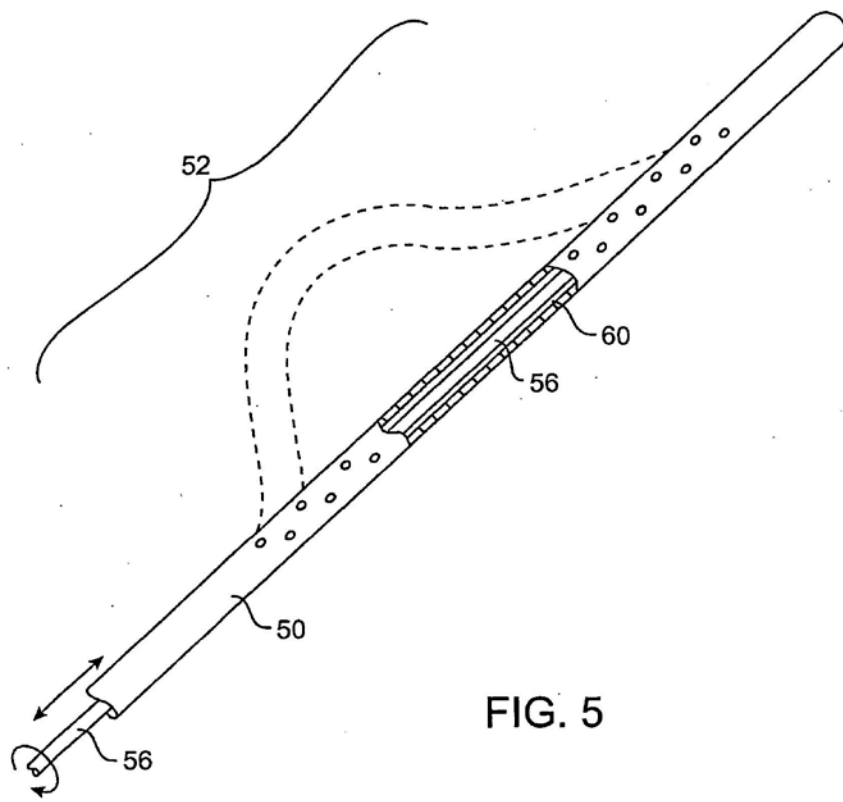


FIG. 5

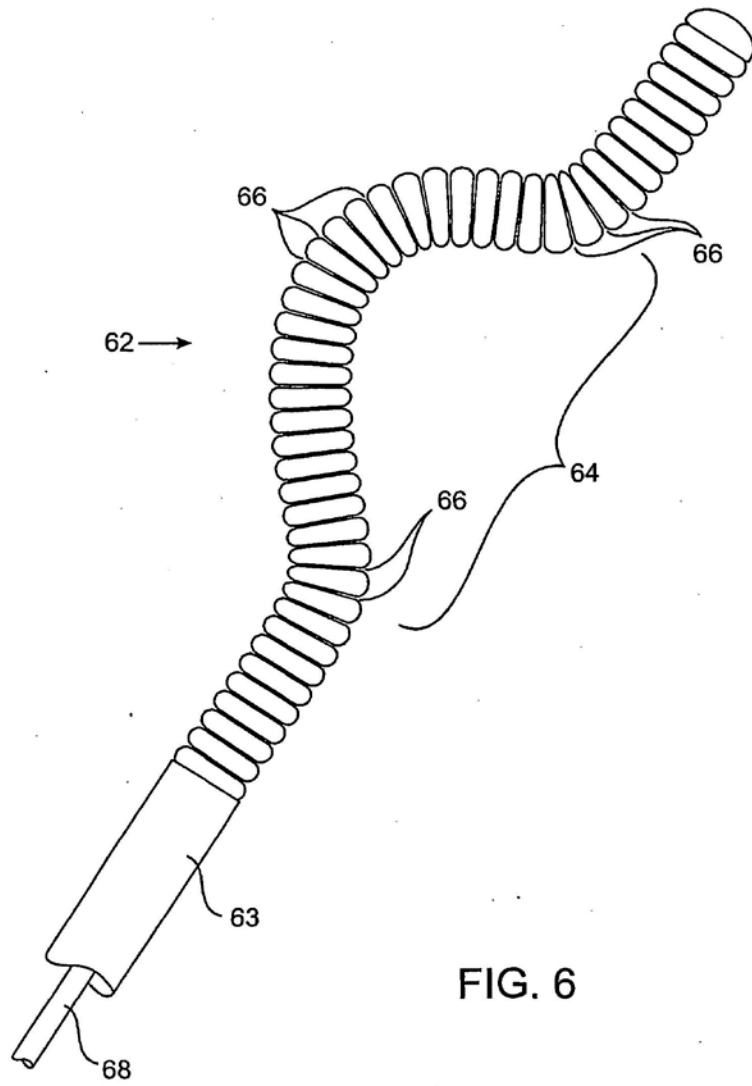


FIG. 6

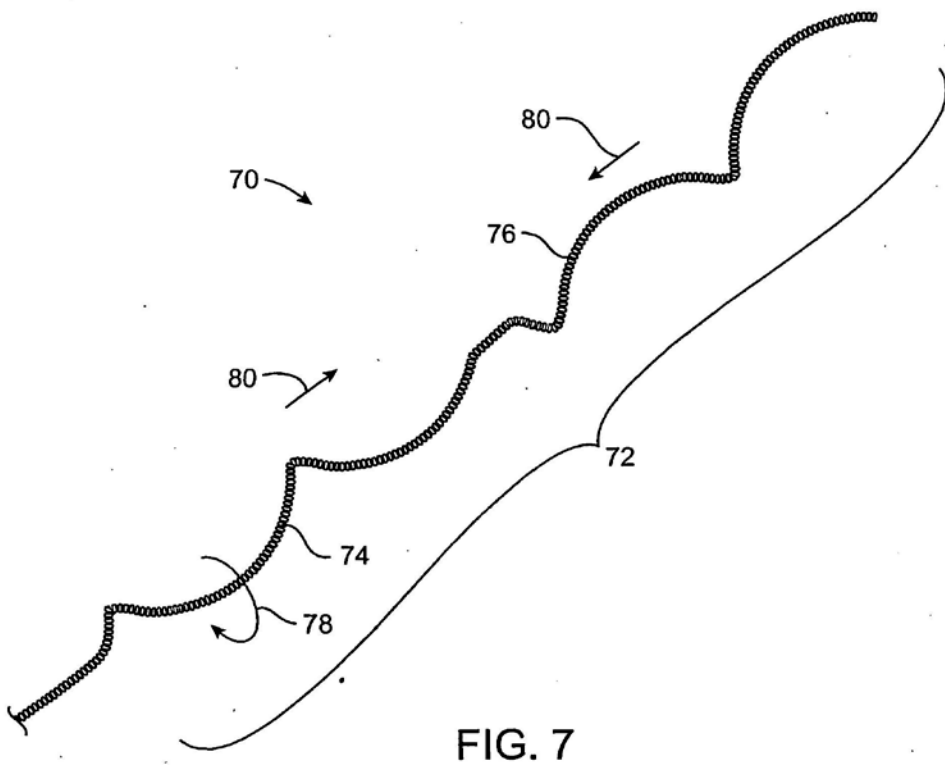
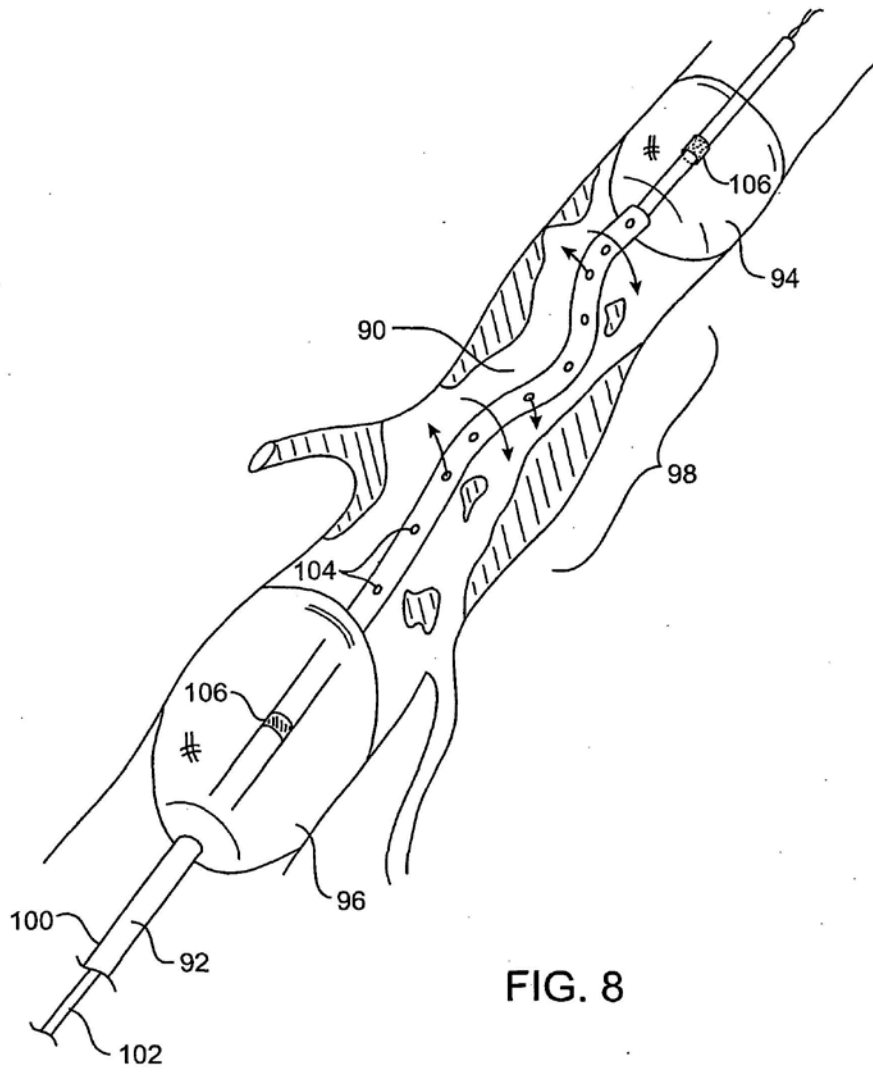


FIG. 7



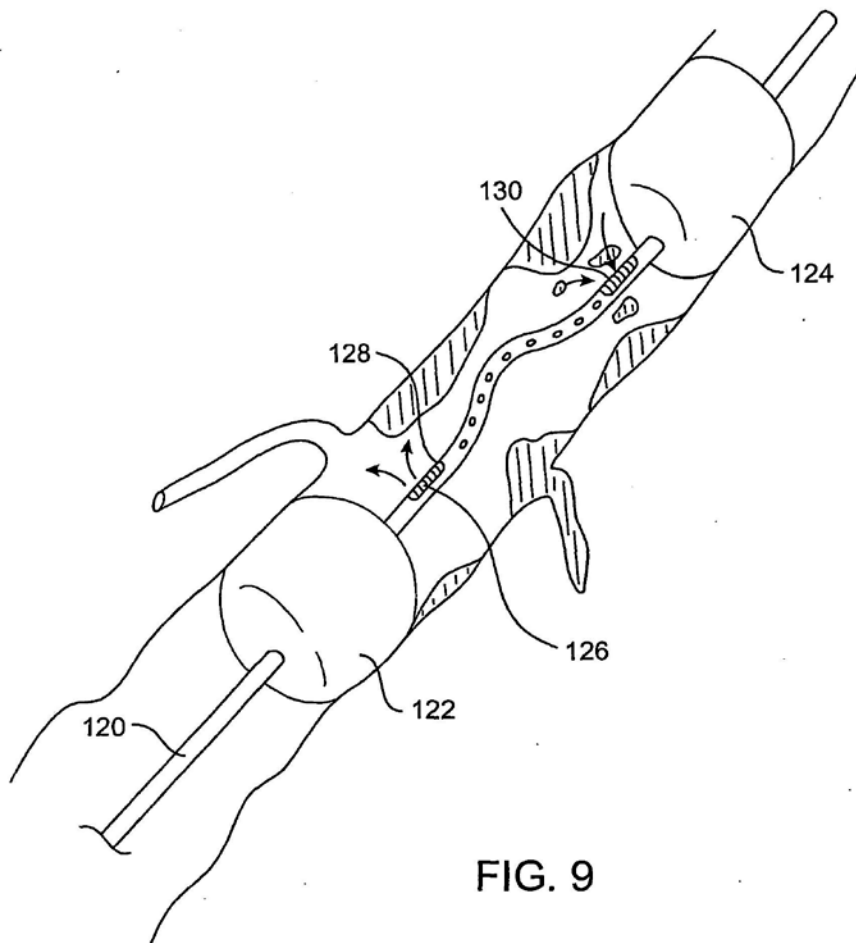


FIG. 9

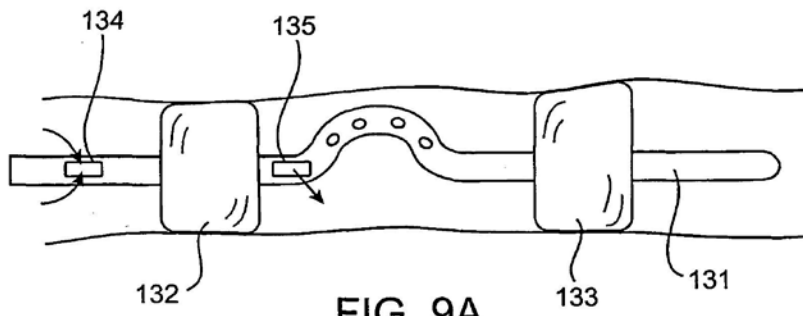


FIG. 9A

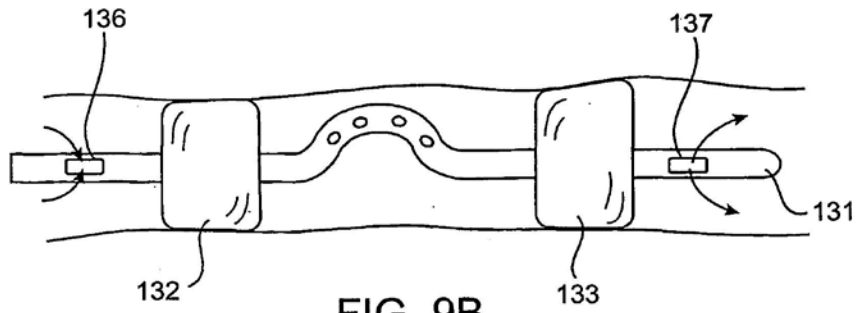


FIG. 9B

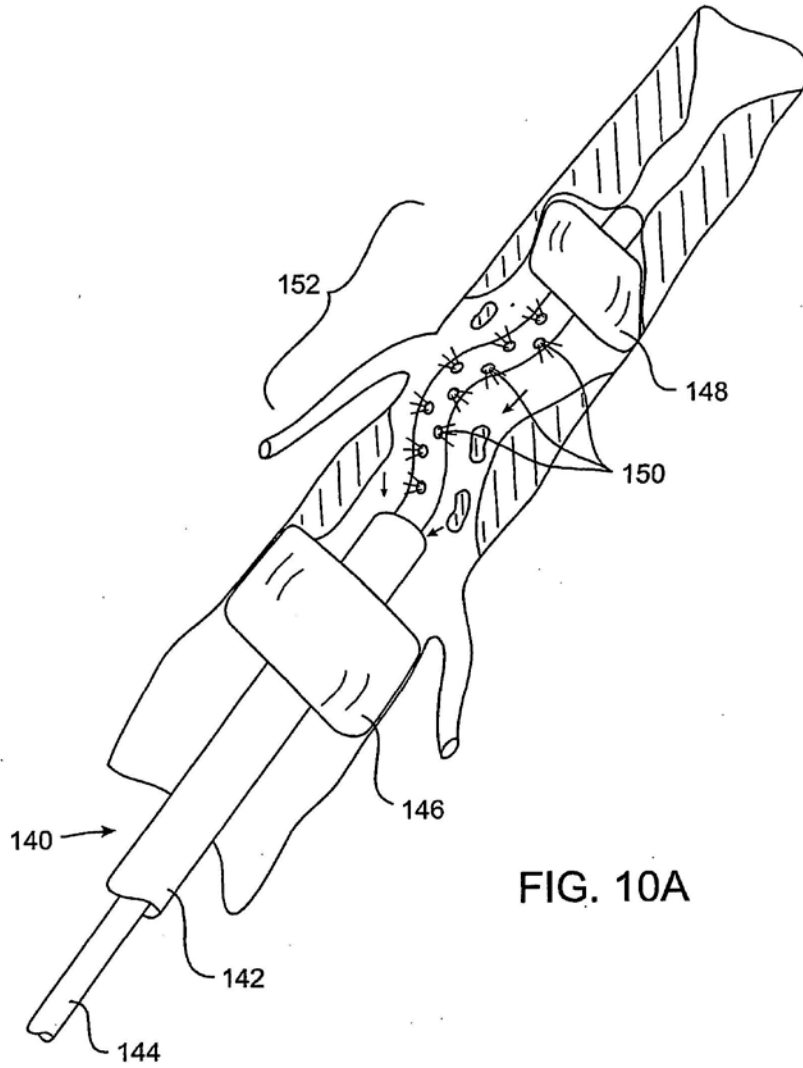


FIG. 10A

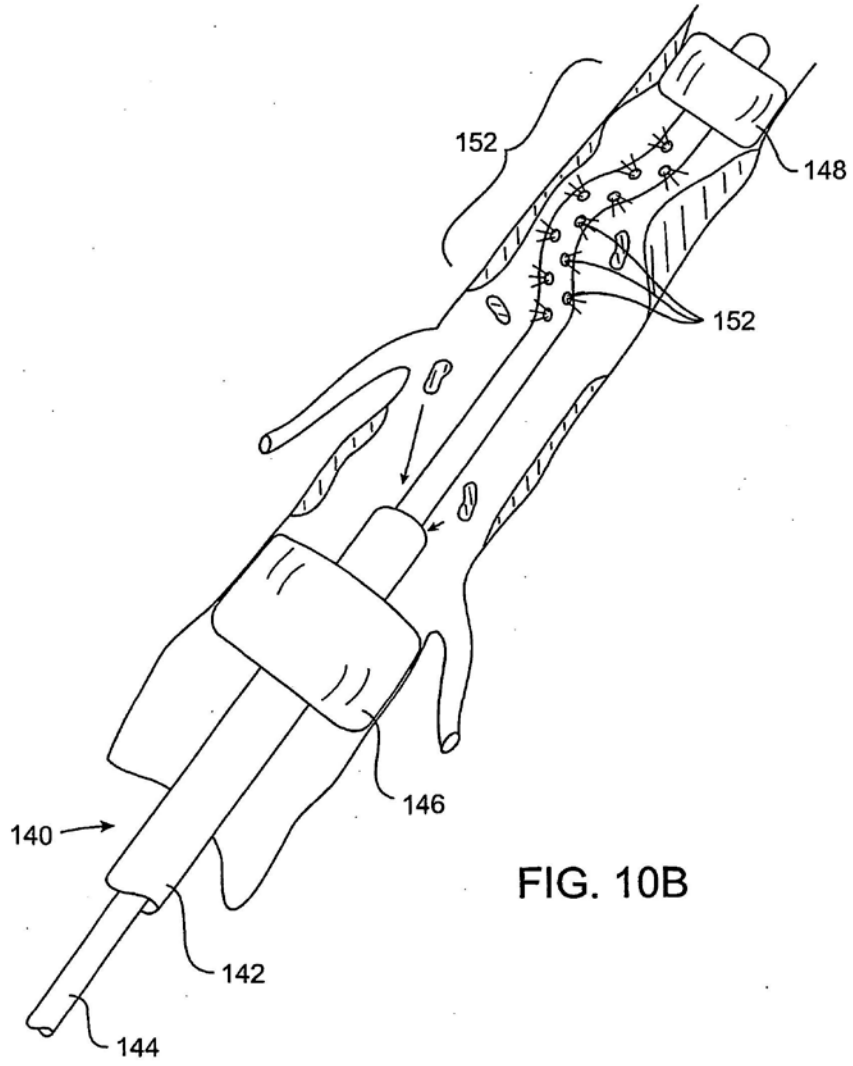


FIG. 10B

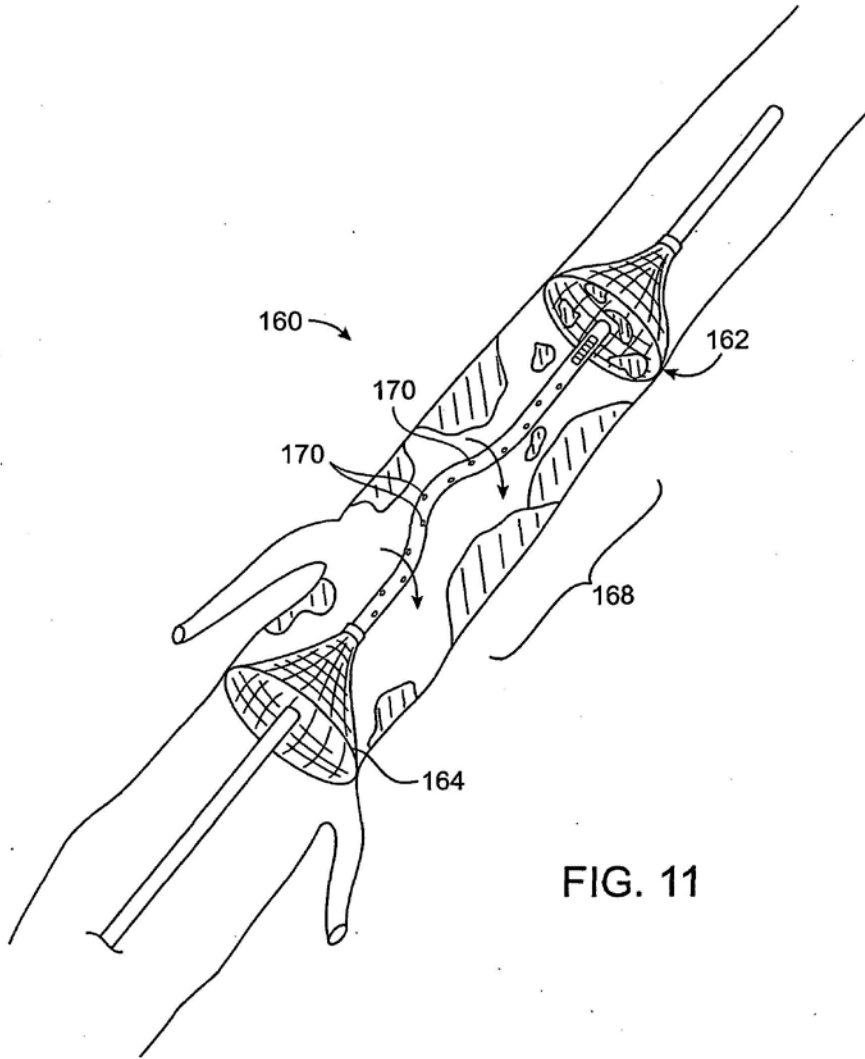


FIG. 11

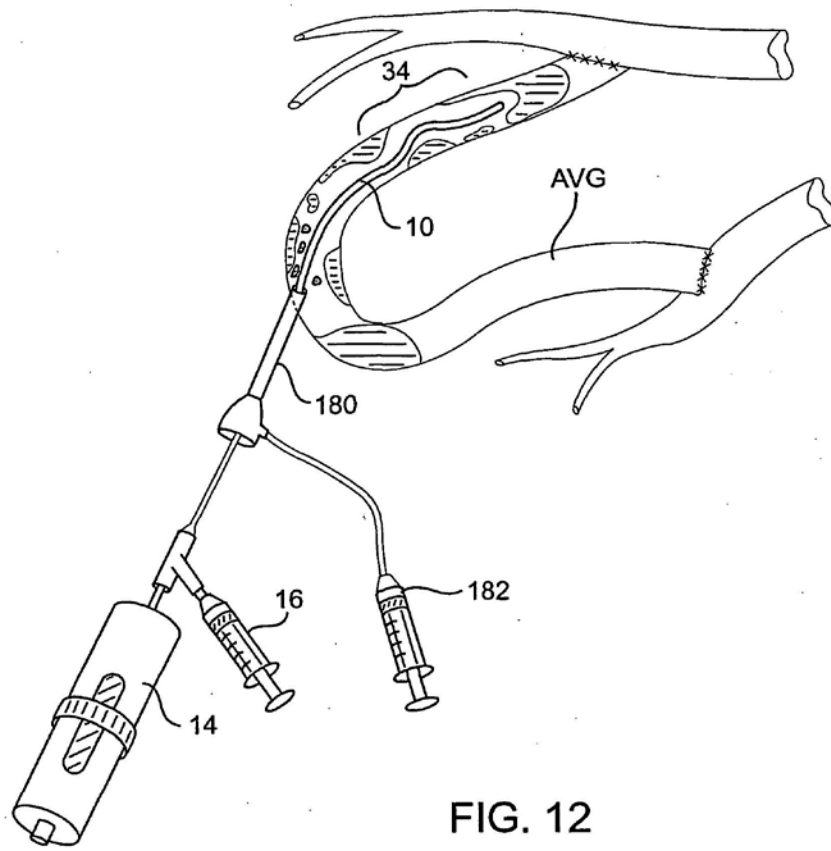


FIG. 12

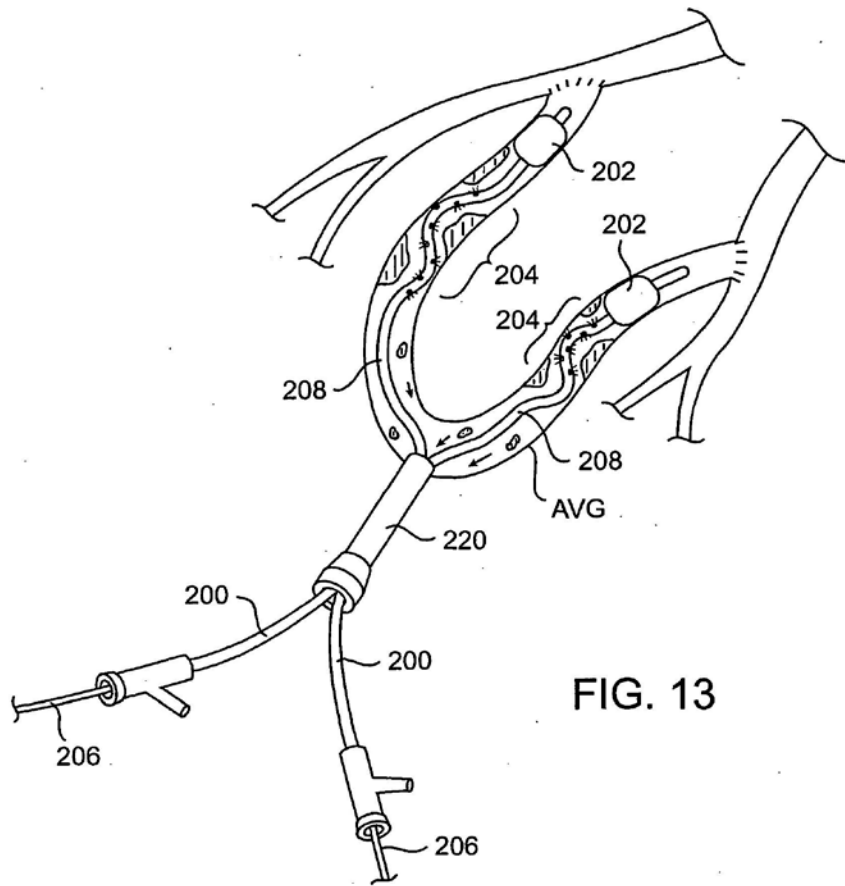


FIG. 13

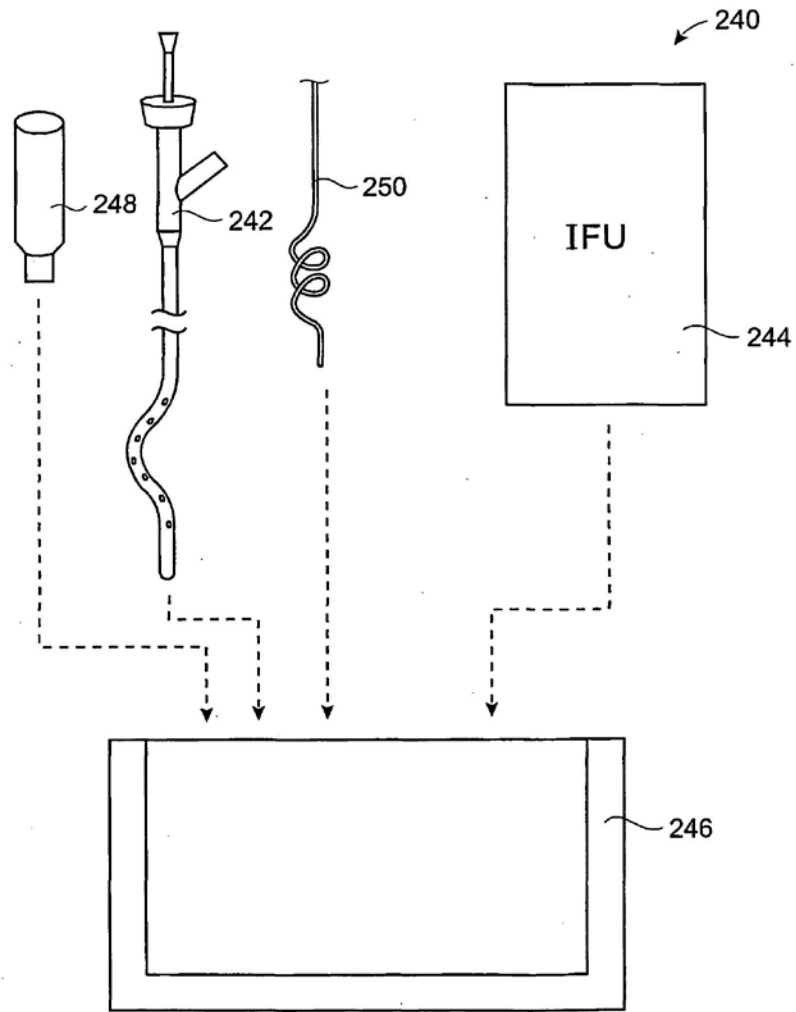


FIG. 14