

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 091**

51 Int. Cl.:

A61M 25/00 (2006.01)

A61B 10/00 (2006.01)

A61B 5/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2009 E 09701581 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2254637**

54 Título: **Catéter**

30 Prioridad:

18.01.2008 GB 0800981

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

15.01.2014

73 Titular/es:

**PLAQUETEC LTD. (100.0%)
5th Floor Liscartan House 127/131 Sloane Street
London SW1X 9AS, GB**

72 Inventor/es:

**BLATCHER, STEPHEN;
OWEN, RICHARD HARLEY GRENVILLE;
CORRIGAN, JOSEPH PETER;
NEUDECK, THOMAS;
SCUDAMORE, ANDREW PETER y
HOURMAND, YANNICK PIERRE LOUIS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 438 091 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**Catéter****Antecedentes de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a un catéter, en particular, un catéter recoger una pluralidad de muestras desde el interior de una longitud de un vaso sanguíneo. La presente invención se refiere además a procedimientos asociados, en particular, un procedimiento para generar un perfil de datos para uno o más biomarcadores que emanan desde la pared de un vaso sanguíneo, un procedimiento para perfilar una longitud de un vaso sanguíneo para determinar el estado patológico o fisiológico de la pared del vaso sanguíneo, y un procedimiento de toma de muestras sanguíneas *in vivo* desde un vaso sanguíneo.
- 10 Se conoce, a partir del documento WO 2006/126002, la toma de una pluralidad de muestras sanguíneas a lo largo de una longitud de un vaso sanguíneo. Las muestras se toman cerca de la pared del vaso y pueden ser analizadas para determinar las concentraciones de los biomarcadores que están presentes y, de esta manera, para determinar las posiciones de la placa vulnerable, etc., a lo largo del vaso sanguíneo a lo largo de la longitud de la parte de muestreo del catéter.
- 15 En el documento EP 0275230 A2 se describe un catéter para embolectomía con un globo helicoidal y una pluralidad de puertos de entrada en un cuerpo central que conducen a lúmenes internos separados. El globo, cuando se infla, detiene el flujo de sangre. Las muestras sanguíneas pueden ser tomadas a través de lúmenes separados.
- 20 En el documento WO 02/064202 A2 se describe un catéter para diálisis que tiene una pluralidad de puertos que conducen a lúmenes en el interior del cuerpo del catéter. Una pluralidad de cables separadores están integrados en el interior del cuerpo del catéter en la región de los puertos, en el que cada cable separador está arqueado ligeramente hacia el exterior para reducir la probabilidad de contacto del cuerpo del catéter con una pared lateral.
- 25 Aunque dichas disposiciones de la técnica anterior son muy útiles y eficaces, presentan dificultades en función de la configuración del catéter y la ubicación y/o el tamaño del vaso objeto de ensayo. Por ejemplo, no siempre es práctico maniobrar una zona de recogida de muestras del catéter a una posición próxima a la pared del vaso, debido a la geometría variable del vaso y las limitaciones en el posicionamiento del catéter. La presente solicitud pretende obviar estas dificultades y mejorar la consistencia de los resultados y obtener una correlación más estrecha entre las posiciones reales de las fuentes de biomarcadores y las posiciones en las que dichos biomarcadores se muestrean primero. Como se detalla más adelante, esto se consigue induciendo un flujo desde una capa límite hacia un área de recogida de muestras.
- 30

Sumario de la invención

La presente invención se define en la reivindicación independiente 1 y las reivindicaciones dependientes 2-18.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un catéter para la toma de una pluralidad de muestras desde el interior de un vaso sanguíneo, en el que el catéter incluye:

- 35 un cuerpo central alargado dispuesto para ser insertado en y ser posicionado a lo largo de un vaso sanguíneo;
- al menos una zona de recogida definida a lo largo del cuerpo central alargado para la recogida de muestras en la región central del vaso sanguíneo; y
- 40 al menos un mezclador provisto radialmente hacia el exterior del cuerpo central alargado y que se extiende circunferencialmente alrededor del cuerpo central alargado en sustancialmente todas las direcciones radiales, dispuesto para interferir con el flujo sanguíneo a lo largo del vaso para crear un flujo de sangre desde una capa límite en una pared del vaso sanguíneo, alrededor de toda la periferia del vaso sanguíneo, al cuerpo central alargado para permitir que la al menos una zona de recogida recoja muestras desde la capa límite.
- 45 Preferiblemente, el al menos un mezclador crea un flujo de sangre hacia la zona de recogida del catéter para permitir que la al menos una zona de recogida recoja muestras representativas de los materiales presentes en la sección radial de 360 grados de fluido que define el volumen entre el catéter y la pared interior del vaso sanguíneo.

Las muestras recogidas pueden ser representativas de toda el área de sección transversal de la sangre en el interior del vaso, es decir, desde el centro del cuerpo central alargado a la pared del vaso sanguíneo.

En virtud del al menos un mezclador, componentes tales como marcadores biológicos, que emanan desde

posiciones tan lejanas como la pared de un vaso sanguíneo y la capa límite contigua pueden ser llevados rápidamente a la zona de recogida a lo largo del cuerpo central alargado del catéter para su muestreo. Como resultado, las muestras tomadas desde un catéter (que ha sido colocado previamente en un flujo de sangre) reflejarán de manera más precisa la posición real de la fuente de esos componentes, tales como biomarcadores.

5 También, como resultado de llevar más rápidamente el flujo a la al menos una zona de recogida y proporcionar un desplazamiento longitudinal más corto entre la fuente real del biomarcador y el sitio de muestreo para el biomarcador, la detección es más exacta, precisa y sensible. Además, el desplazamiento longitudinal es más consistente, permitiendo, de esta manera, una corrección apropiada.

10 La expresión capa límite se usa para cubrir todos los tipos de capas límite, incluyendo tanto capas límite de velocidad como capas límite difusivas.

15 Las muestras sanguíneas extraídas desde el vaso pueden contener biomarcadores que pueden definirse como cualquier característica que se mide y se evalúa objetivamente como un indicador de procesos patológicos o biológicos normales o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica, donde las características podrían incluir sangre entera, células, componentes celulares, productos químicos y moléculas, tales como lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y productos metabólicos.

Pueden usarse diferentes tipos de mezclador, por ejemplo, cepillos, esponjas, espumas, aletas, palas, paletas, secciones helicoidales, etc. Sin embargo, preferiblemente, al menos uno de los mezcladores es un mezclador estático.

20 Esto es ventajoso, ya que un mezclador estático no necesita tener ninguna parte móvil y puede aumentar la tasa de difusión del biomarcador (o cualquier componente sanguíneo) en una amplia gama de condiciones de flujo, desde laminar a turbulento. Normalmente el flujo arterial es laminar y la difusión es muy lenta. Puede usarse un mezclador estático para aumentar la difusión de los biomarcadores, por ejemplo, dividiendo el flujo en dos partes, haciéndose girar los elementos de fluido resultantes en 90° en direcciones opuestas entre sí, y recombinando los elementos de fluido después de haber sido sometidos a una rotación física relativa entre sí. Este procedimiento de división, rotación y recombinación acerca los biomarcadores en el interior del flujo a la zona de recolección. La repetición del procedimiento acerca más todavía los biomarcadores y aumenta el efecto de la difusión en la homogeneidad del fluido.

25 Aunque es posible proporcionar mezcladores con sección transversal relativamente pequeña y, por lo tanto, que pueden ser posicionados en el interior de un vaso sanguíneo en su estado normal, preferiblemente, el al menos un mezclador puede ser desplegado a partir de un estado inactivo, en el que el al menos un mezclador está próximo al cuerpo central alargado para su inserción en un vaso sanguíneo, y puede ser desplegado a una pluralidad de estados activos, en los que el al menos un mezclador está más alejado del cuerpo central alargado, de manera que interfiera con una capa límite del vaso sanguíneo.

30 De esta manera, en el estado inactivo, el catéter tiene un área de sección transversal general pequeña que facilita la inserción en y a lo largo de un vaso sanguíneo. A continuación, el mezclador puede ser desplegado a su estado activo para mezclar mejor la sangre en el interior del vaso sanguíneo.

El mezclador también puede acoplarse con (dependiendo del diámetro interno del vaso en ese punto) y adaptarse a la pared de la arteria. Este puede actuar para controlar el diámetro desplegado del mezclador, en ausencia de cualquier otra fuerza restrictiva, por ejemplo, desde una vaina.

40 Preferiblemente, el mezclador es capaz de desplegarse en un grado apropiado desde el cuerpo central alargado, de manera que interfiera mejor con la capa límite, que está a lo largo de la pared del vaso sanguíneo (tal como una arteria) y, potencialmente, contiene diferentes concentraciones (con relación a la corriente libre o flujo global de la sangre) de biomarcadores que emanan desde la pared o son absorbidos en la pared tal como podría esperarse en posiciones de actividad biológica heterogénea. Para algunos diámetros de vasos sanguíneos, esto podría significar que el mezclador se extiende para alcanzar la pared del vaso sanguíneo, mientras que para los vasos sanguíneos de mayor diámetro, esto podría significar que el mezclador se mueve a una posición solo cercana a la pared del vaso sanguíneo.

50 Son posibles realizaciones en las que el al menos un mezclador se extiende en un lado del cuerpo central alargado. Dependiendo de la naturaleza del mezclador, entonces puede ser deseable incluir al menos otro mezclador que se extiende en el lado opuesto del cuerpo central alargado. Sin embargo, preferiblemente, el al menos un mezclador se extiende circunferencialmente alrededor del cuerpo alargado sustancialmente en todas las direcciones radiales. De esta manera, es posible que el mezclador mezcle eficazmente la sangre desde cualquier posición de la periferia del vaso sanguíneo. Preferiblemente, el al menos un mezclador puede crear, de esta manera, un flujo de sangre desde la capa límite alrededor de toda la periferia del vaso sanguíneo.

Aunque el mezclador puede ser realizado como un único componente, el al menos un mezclador puede comprender una pluralidad respectiva de elementos mezcladores que se extienden radialmente desde el cuerpo central alargado.

5 Es posible que la pluralidad de elementos mezcladores del al menos un mezclador formen, conjuntamente, una extensión circunferencialmente alrededor del cuerpo central alargado en sustancialmente todas las direcciones radiales.

10 Cada elemento mezclador podría ser fijo con respecto al cuerpo central alargado. Sin embargo, opcionalmente, cada elemento mezclador se fija, de manera pivotante, al cuerpo central alargado para pivotar en la dirección alargada del cuerpo central alargado y hacia y lejos del cuerpo central alargado. En otras palabras, cada elemento mezclador pivota alrededor de un eje perpendicular a la dirección alargada o al menos formando un ángulo con esa dirección alargada.

15 De esta manera, en efecto, cada elemento mezclador puede ser plegado a un estado inactivo en el que se apoya contra o cerca de una superficie exterior del cuerpo central alargado. De manera alternativa, cada elemento mezclador puede ser pivotado hacia arriba y lejos del cuerpo central alargado a un estado activo. El grado en el que el elemento mezclador es pivotado lejos del cuerpo central alargado puede variarse según el diámetro o la extensión interna del vaso sanguíneo en el cual se inserta.

20 Cada elemento mezclador podría formarse a partir de un componente respectivo separado del cuerpo central alargado y puede ser montado al cuerpo central alargado mediante cualquier mecanismo de pivote apropiado. De manera alternativa, al menos una parte del elemento mezclador en el punto en el que el elemento mezclador es fijado al cuerpo central alargado está realizada en un material flexible apropiado.

Opcionalmente, cada elemento mezclador tiene la forma de una paleta que se extiende en las direcciones radial y tangencial con respecto al cuerpo central alargado.

25 La paleta podría ser considerada como una aleta o solapa que se extiende hacia fuera desde la superficie longitudinal del cuerpo central alargado, para interrumpir el flujo de sangre en el vaso sanguíneo y causar el mezclado. Por lo tanto, el elemento mezclador tiene una extensión longitudinal que se extiende, al menos en parte, en una dirección radial con respecto al cuerpo central alargado. Por otra parte, la extensión lateral de los elementos mezcladores se extiende en una dirección paralela a las tangentes desde la superficie exterior del cuerpo central alargado.

30 Es posible que cada elemento mezclador forme un ángulo con respecto al eje longitudinal del cuerpo central alargado, de manera que adopte la forma de una pala de una hélice y dirija el flujo de sangre en una dirección circunferencial o espiral predeterminada según la dirección del ángulo.

35 Opcionalmente, los elementos mezcladores están dispuestos en posiciones sucesivas a lo largo del cuerpo central alargado y, de esta manera, están separados longitudinalmente a lo largo de la longitud del cuerpo central alargado. En las posiciones sucesivas a lo largo del cuerpo central alargado, los elementos mezcladores pueden estar posicionados en ángulos sucesivos correspondientes alrededor del cuerpo central alargado.

40 De esta manera, cuando un elemento mezclador en una primera posición a lo largo del cuerpo central alargado causa que el flujo de sangre sea desviado circunferencialmente, los elementos mezcladores subsiguientes a lo largo de la longitud del cuerpo central alargado están posicionados en diferentes posiciones radiales para interferir con diferentes partes de la sección transversal del vaso sanguíneo alrededor del cuerpo central alargado. En particular, es posible que el flujo desviado desde un elemento mezclador fluya al elemento mezclador dispuesto en la siguiente posición alargada.

Opcionalmente, el ángulo relativo alrededor del cuerpo central alargado entre los elementos mezcladores en posiciones contiguas a lo largo del cuerpo central alargado es de sustancialmente 90°.

45 De esta manera, después de que cada elemento mezclador divide o desvía el flujo de sangre a lo largo del vaso sanguíneo, el siguiente elemento mezclador es desplazado sustancialmente 90° para desviar una parte de desplazamiento de 90° de la sección transversal del vaso sanguíneo. Esta disposición funciona particularmente bien con elementos mezcladores que tienen una extensión radial de sustancialmente 90°. Para los elementos mezcladores que tienen extensiones radiales más pequeñas, la posición relativa entre los sucesivos elementos mezcladores puede ser de un ángulo radial más pequeño. Es preferible que la extensión radial de los elementos mezcladores exceda ligeramente el ángulo entre los mismos, de manera que exista un cierto solapamiento de los elementos mezcladores sucesivos cuando se observa axialmente.

Opcionalmente, los elementos mezcladores están dispuestos en pares, en el que cada par de elementos

- mezcladores está posicionado en una posición respectiva a lo largo del cuerpo central alargado y los elementos mezcladores individuales de un par de elementos mezcladores están en lados opuestos respectivos del cuerpo central alargado. En otras palabras, un par de elementos mezcladores podría incluir un elemento mezclador que se extiende por encima de un cuerpo central alargado y otro elemento mezclador que se extiende por debajo del cuerpo central alargado. Cuando los elementos mezcladores sucesivos están en ángulos sucesivos correspondientes, el siguiente par de elementos mezcladores podría tener un elemento mezclador que se extiende a un lado del cuerpo central alargado y el otro elemento mezclador que se extiende al otro lado del cuerpo central alargado.
- Es posible usar sólo un par de elementos mezcladores. Sin embargo, opcionalmente, el al menos un mezclador incluye al menos dos de dichos pares de elementos mezcladores.
- Esto proporciona un buen compromiso entre proporcionar un número excesivo de elementos mezcladores y proporcionar un mezclado suficiente.
- Podrían proporcionarse pares adicionales de elementos mezcladores para aumentar adicionalmente la calidad del mezclado. Ciertamente, pueden conseguirse buenos resultados con 3, 4 ó 6 pares.
- Con el fin de colocar el mezclador en el estado inactivo, es posible desviar cada uno de los elementos mezcladores para que estén sustancialmente planos contra la superficie exterior del cuerpo central alargado. Preferiblemente, los elementos mezcladores están conformados y separados de manera que cuando están desviados de esta manera, los elementos mezcladores en las posiciones contiguas a lo largo del cuerpo central alargado no se superpongan, sustancialmente. Con esta disposición, el perfil del catéter se minimiza, mejorando de esta manera el movimiento del catéter a un sitio objetivo.
- También es posible adelgazar o perfilar las partes exteriores de los elementos mezcladores de manera que la superposición de los elementos mezcladores contiguos no requiera una profundidad radial excesiva.
- Las zonas de recogida pueden configurarse en cualquier manera conocida o adecuada para la recogida de muestras. Sin embargo, la al menos una zona de recogida incluye al menos un puerto de recogida situado en una posición respectiva a lo largo del cuerpo central alargado para recoger una muestra respectiva en esa posición. Por supuesto, las muestras recogidas en esa posición serán, en efecto, una muestra recogida desde la capa límite antes del mezclado.
- Es posible proporcionar catéteres con una diversidad de conjuntos diferentes de mezcladores y zonas de recogida. Por ejemplo, pueden proporcionarse una pluralidad de áreas de recogida para cada mezclador. De manera similar, cada zona de recogida podría incluir una pluralidad de puertos de recogida. Sin embargo, en una realización preferida, se proporciona un único puerto de recogida entre los mezcladores contiguos. Puede proporcionarse un puerto de recogida en una posición aguas arriba de cualquier mezclado, para proporcionar una muestra sanguínea sin mezclar a ser analizada para propósitos de normalización.
- Los puertos de recogida pueden proporcionar puertos de toma de muestras de cualquier manera conocida o apropiada, por ejemplo, abriéndose a huecos de toma de muestras que podrían incluir, opcionalmente, material absorbente. Sin embargo, en una realización, el cuerpo central alargado incluye al menos un lumen que se extiende internamente a lo largo del cuerpo central alargado que conecta con el al menos un puerto de recogida.
- El lumen forma un volumen en el que una muestra sanguínea puede fluir desde el puerto de recogida respectivo. El lumen puede estar pre-llenado con solución salina o equivalente. Puede usarse la presión sanguínea natural para permitir que una muestra sea recogida en el lumen. De manera alternativa, puede aplicarse baja presión a un extremo opuesto de la luz para extraer sangre a través del puerto de recogida respectivo. El lumen puede estar revestido con materiales anticoagulantes, por ejemplo, heparina, fosforilcolinas.
- Opcionalmente, el cuerpo central alargado incluye una pluralidad de lúmenes que se extienden internamente a lo largo del cuerpo central alargado que conectan con los respectivos puertos de recogida. De esta manera, pueden tomarse una pluralidad de muestras, por ejemplo una muestra entre cada mezclador, al mismo tiempo.
- Con el fin de reducir los requisitos de mezclado para los mezcladores, es posible usar mezcladores que, simplemente, crean un flujo de sangre desde una capa límite al cuerpo central alargado sin mezclar necesariamente la sangre a lo largo de toda la sección transversal alrededor del cuerpo central alargado. Esto significa que el flujo de sangre desde una capa límite en un lado de un vaso sanguíneo sólo puede ser presentado a ese mismo lado del cuerpo central alargado. Para asegurar que se toman muestras de este flujo de sangre, sería posible proporcionar una pluralidad de puertos de recogida alrededor de la periferia del cuerpo central alargado. Sin embargo, en una realización, en la al menos una zona de recogida, el cuerpo central alargado incluye una pared exterior que tiene una superficie orientada hacia el exterior y una superficie orientada hacia el interior y un

- 5 cuerpo interior en el que está definida la al menos una parte de recogida. La superficie orientada hacia el interior de la pared exterior y el cuerpo interior pueden definir un hueco circunferencial entre los mismos. Puede definirse un conjunto circunferencial de orificios pasantes a lo largo de la pared exterior entre su superficie orientada hacia el interior y su superficie orientada hacia el exterior. Entonces, el hueco circunferencial puede formar un colector para alimentar el al menos un puerto de recogida desde una pluralidad de direcciones radiales.
- 10 En otras palabras, se proporcionará un flujo de sangre desde la capa límite en cualquier posición alrededor de la periferia del vaso sanguíneo al cuerpo central alargado. Gracias a la provisión de los orificios pasantes separados alrededor de toda la periferia del cuerpo central alargado, debería ser siempre posible, por medio de al menos uno de esos orificios pasantes, tomar una muestra del flujo de sangre para incluir muestras representativas del segmento de 360 grados alrededor del catéter.
- 15 Debido a que los orificios pasantes están todos conectados al puerto de recogida por medio del colector, el puerto de recogida es capaz, de esta manera, de recoger una muestra apropiada, incluso si el flujo de sangre es proporcionado desde la capa límite a un lado opuesto del cuerpo central alargado a ese puerto de recogida.
- Opcionalmente, el catéter está provisto de un manguito dentro del cual pueden replegarse el cuerpo central alargado y el al menos un mezclador. Al retirar el manguito, el al menos un mezclador y la al menos una zona de recogida pueden quedar expuestos.
- 20 En una realización, la exposición del al menos un mezclador permite que ese mezclador se mueva desde su estado inactivo replegado a un estado activo desplegado. Preferiblemente, moviendo el manguito hacia atrás sobre el cuerpo central alargado, los mezcladores pueden ser movidos de nuevo a su estado inactivo replegado.
- 25 Se describe, además, un procedimiento, que no forma parte de la presente invención, para generar un perfil de datos para uno o más biomarcadores que emanan desde la pared de un vaso sanguíneo, cuyo procedimiento comprende analizar una pluralidad de muestras sanguíneas desde un torrente sanguíneo que ha sido mezclado sustancialmente a lo largo de la extensión radial del vaso sanguíneo para incluir sangre presente en la capa límite en la pared del vaso sanguíneo, siendo tomadas las muestras sanguíneas en ubicaciones respectivas a lo largo de una longitud del vaso sanguíneo, mediante el uso de un catéter según el primer aspecto de la invención, en el que el análisis incluye las etapas de:
- medir un nivel de concentración de un biomarcador en cada muestra sanguínea;
 - determinar un primer factor de corrección de concentración para cada muestra sanguínea respectiva para corregir las diferencias en el volumen de la muestra y la dilución entre diferentes muestras sanguíneas;
 - 30 determinar un segundo factor de corrección de concentración para corregir un nivel de concentración de fondo medido para el biomarcador presente en la circulación general en el torrente sanguíneo;
 - para cada muestra sanguínea, aplicar un factor respectivo de entre el primer factor de corrección de concentración y el segundo factor de corrección de concentración al nivel de la concentración medido del biomarcador en cada muestra sanguínea para determinar un nivel de concentración corregido del biomarcador; y,
 - 35 generar un perfil de datos de los niveles de concentración corregidos para el biomarcador a lo largo de la longitud del vaso sanguíneo.
- Opcionalmente, el procedimiento comprende además la etapa de analizar al menos una muestra sanguínea obtenida desde una ubicación aguas arriba para determinar el segundo factor de corrección a aplicar a los niveles de concentración medidos del biomarcador.
- 40 Opcionalmente, se analizan muestras sanguíneas para medir la concentración de un marcador de referencia en la circulación general en el torrente sanguíneo que tiene una concentración conocida o medida, de manera que se calcula un primer factor de corrección respectivo para cada muestra sanguínea para corregir las diferencias entre la concentración medida del marcador de referencia en la muestra sanguínea y en la circulación general.
- 45 Opcionalmente, las muestras sanguíneas se toman desde el interior de una arteria coronaria y al menos se toma una muestra sanguínea desde un arco aórtico.

Breve descripción de los dibujos

La invención se entenderá más claramente a partir de la siguiente descripción, proporcionada solamente a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 ilustra esquemáticamente una realización de la presente invención;

La Figura 2 ilustra esquemáticamente una realización alternativa;

La Figura 3 ilustra esquemáticamente una realización alternativa;

Las Figuras 4(a) y (b) ilustran esquemáticamente realizaciones alternativas;

5 La Figura 5 ilustra una realización preferida de la presente invención;

La Figura 6 ilustra una realización similar a la Figura 5 en sección transversal;

La Figura 7 ilustra esquemáticamente un elemento mezclador para su uso con la presente invención;

La Figura 8 ilustra esquemáticamente un elemento mezclador alternativo para su uso con la presente invención;

La Figura 9 ilustra esquemáticamente un elemento mezclador alternativo para su uso con la presente invención;

10 La Figura 10 ilustra esquemáticamente un elemento mezclador plegado en una posición replegada;

La Figura 11 ilustra esquemáticamente los elementos mezcladores replegados contiguos entre sí;

La Figura 12 ilustra esquemáticamente dos elementos mezcladores plegados entre sí;

Las Figuras 13(a) a (e) ilustran el plegado de las estructuras de alambre para su uso con la presente invención;

15 Las Figuras 14(a) a (e) ilustran el plegado de las estructuras de alambre de las Figuras 13(a) a (e) desde un punto de vista diferente;

La Figura 15 ilustra esquemáticamente un ejemplo de la construcción de un mezclador;

La Figura 16 ilustra esquemáticamente un ejemplo de montaje de elementos mezcladores;

La Figura 17 ilustra esquemáticamente un ejemplo alternativo de la fijación de un elemento mezclador;

La Figura 18 ilustra esquemáticamente un tubo con múltiples lúmenes;

20 Las Figuras 19(a) a (e) ilustran secciones transversales de un tubo con múltiples lúmenes adecuado para su uso en las realizaciones de la presente invención;

La Figura 19(f) ilustra una sección transversal de un tubo de múltiples lúmenes alternativo adecuado para su uso en otra realización de la presente invención;

La Figura 20 ilustra esquemáticamente un colector para uso en una realización preferida de la presente invención;

25 La Figura 21 ilustra esquemáticamente una vaina para realizar un sellado con un colector;

La Figura 22 ilustra esquemáticamente una vaina para el sellado de una parte elevada del catéter;

Las Figuras 23(a) a (c) ilustran, respectivamente, para la misma longitud de los vasos sanguíneos, tres grupos/individuales diferentes u otras combinaciones de moléculas o biomarcadores asociados con diferentes etapas en la evolución de la placa;

30 Las Figuras 24(a) y (b) ilustran la concentración del biomarcador presente en la región central de un vaso sanguíneo, como resultado de la placa, donde se produce poco o ningún mezclado en el interior del vaso sanguíneo; y

Las Figuras 25(a) y (b) ilustran la concentración del biomarcador presente en la región central de un vaso sanguíneo, como resultado de la placa, donde se usa el mezclado en el interior del vaso sanguíneo.

35 **Descripción detallada**

La presente invención se refiere a la provisión de al menos un mezclador en un catéter para la toma de muestras en el interior de un vaso sanguíneo. El al menos un mezclador es para crear un flujo sanguíneo desde las partes exteriores del vaso sanguíneo a una región central interior del vaso sanguíneo, donde las muestras pueden ser recogidas por el catéter. Por ejemplo, pueden tomarse una pluralidad de muestras a lo largo de una longitud de un vaso sanguíneo, tal como una arteria coronaria, y esas muestras pueden ser analizadas para detectar

40

biomarcadores y, de esta manera, identificar placas vulnerables y otros fenómenos que liberan biomarcadores en el flujo sanguíneo del vaso sanguíneo. Dichos fenómenos podrían ser tejido epitelial dañado, tejido epitelial cicatrizado y, en general, cualquier proceso localizado en el que se están produciendo procesos biológicos o farmacológicos, por ejemplo, respuesta del tejido a la colocación de stents, mediciones de absorción de fármaco liberado desde stents liberadores de fármaco, respuesta del tejido a angioplastia con balón, injertos de stent y cualquier otro proceso natural o procedimiento de intervención que podría provocar una respuesta tisular localizada. En particular, es deseable crear un flujo desde la capa límite en la pared del vaso sanguíneo a la región central del vaso sanguíneo. De esta manera, los biomarcadores resultantes de la placa desde las paredes del vaso sanguíneo pueden ser muestreados y detectados por el catéter independientemente de la ubicación radial del catéter en el interior del vaso sanguíneo.

La Figura 1 ilustra esquemáticamente una longitud de un vaso sanguíneo 2 en el que se ha insertado un catéter 10. El catéter 10 incluye un cuerpo 12 central alargado que tiene una pluralidad de zonas 14 de recogida a lo largo de su longitud. En esta realización ilustrada, cada zona 14 de recogida incluye un puerto 16 de recogida respectivo para recoger una muestra individual. Sin embargo, las zonas 14 de recogida pueden estar realizadas, de manera alternativa, con otros medios conocidos de toma de muestras o, de hecho, pueden incluir más de un puerto de recogida para recoger las muestras respectivas.

Tal como se ilustra, también hay provistos una pluralidad de mezcladores 18 a lo largo de la longitud del catéter 10. En particular, los mezcladores están provistos radialmente hacia fuera del cuerpo 12 central alargado. Los mezcladores 18 se extienden en una región del vaso sanguíneo 2, al menos cerca de la pared exterior del vaso sanguíneo 2 y la capa límite en esa pared.

Es suficiente tener sólo un mezclador 18 aguas arriba de una pluralidad de zonas 14 de recogida. Sin embargo, con cada mezclador adicional, el mezclado de la sangre en el interior del vaso sanguíneo 2 se mejora de manera que los resultados del muestreo en la región central del vaso sanguíneo también pueden mejorarse. Por lo tanto, es deseable proporcionar una pluralidad de mezcladores 18 y estos se distribuyen más ventajosamente, de manera alterna, entre zonas de recogida contiguas de manera que cada zona de recogida sucesiva muestrea un volumen de sangre con un mejor mezclado.

La Figura 1 ilustra una corriente 4 de liberación de biomarcador, por ejemplo, resultante de la placa en la pared del vaso sanguíneo 2. Los biomarcadores liberados en la capa límite tenderán, si no son alterados, a permanecer en esa capa límite, de manera que puede ser difícil conseguir un muestreo óptimo por un catéter con zonas de recogida en la región central del vaso sanguíneo 2.

Es posible que el catéter (por ejemplo, sobre un alambre guía) esté descentrado. Tal como será evidente más adelante, los mezcladores pueden tener una segunda función de desviar el catéter hacia el centro del vaso sanguíneo (por ejemplo, por su elasticidad/rigidez inherente que actúa contra cualquier fuerza que intenta descentrar un alambre guía).

Con una estructura tal como la ilustrada en la Figura 1, en la que se proporciona una pluralidad de mezcladores 18 sucesivos, no es esencial que cada mezclador proporcione un mezclado del 100%. Se apreciará que para un mezclador 18 que tiene una eficiencia del 50%, la parte mezclada de sangre en las zonas de recogida sucesivas se mezclará en porcentajes del 50, 75, 87,5, 93,8, 96,9, 98,4. De manera similar, para mezcladores con eficiencias del 75% de mezclado, ocurrirá con porcentajes del 75, 93,8, 98,4, 99,6, 99,9, 100, y para mezcladores con una eficiencia del 90%, ocurrirá con porcentajes del 90, 97,5, 99,4, 99,8, 100, 100.

Teniendo en cuenta estas proporciones de mezclado, será posible predecir desde qué punto a lo largo de la longitud del catéter 12 emana la corriente 4 de liberación de biomarcadores. Por supuesto, cuando la corriente 4 de liberación de biomarcadores y su placa asociada están posicionadas en algún lugar a lo largo de la longitud del catéter 12, las zonas 14 de recogida aguas arriba de la corriente de liberación de biomarcador no detectarán ningún biomarcador (o al menos sólo detectará un nivel de fondo).

En una realización, hay provista una zona de recogida aguas arriba de cualquier mezclador 18, de manera que una muestra no mezclada de la sangre puede ser extraída para proporcionar una indicación de los niveles de fondo. La zona de recogida adicional aguas arriba es altamente ventajosa en la realización de una normalización de los datos adquiridos a partir de las muestras.

Los mezcladores 18, ilustrados esquemáticamente, de la Figura 1 pueden realizarse en muchas maneras diferentes, por ejemplo, como mezcladores estáticos de flujo laminar o mezcladores turbulentos. Un mezclador estático es un mezclador que consigue su mezclado sin moverse. No añade energía al sistema. Puede funcionar tanto en flujo laminar como turbulento. Un mezclador que actúa sobre un flujo turbulento puede incluir un mezclador estático y requiere que haya energía suficiente dentro del flujo para generar una recirculación turbulenta.

- 5 En un mezclador que induce turbulencia como mecanismo básico para el mezclado, puede hacer esto cizallando el líquido o añadiendo energía en forma de un flujo secundario o elemento móvil accionado. Preferiblemente, el mezclador estático está optimizado para un mezclado de flujo laminar pero, idealmente, funciona para todos los tipos de flujo, es decir, laminar y turbulento (definidos mejor como números de Reynolds en el intervalo de 1×10^6 a 10.000). El término laminar y turbulento es complejo aquí, ya que un flujo turbulento puede ser considerado en realidad laminar si se cambia la escala de análisis, es decir, puede considerarse que una trayectoria de flujo turbulento comprende grupos de secciones laminares que van en diferentes direcciones. Por lo tanto, a la escala de las arterias coronarias, aunque los impulsos del corazón pueden ser considerados "turbulentos", la característica neta del flujo en esa arteria se considera mejor como laminar.
- 10 Independientemente, en algunas realizaciones, los mezcladores son desplegables desde un primer estado replegado e inactivo a un segundo estado desplegado y activo. En particular, en algunas realizaciones, los mezcladores 18 comienzan en un estado inactivo replegado, en el que están cerca de la superficie exterior del cuerpo 12 central alargado, de manera que el área de sección transversal general presentada por el catéter 10 es relativamente pequeña. Esto permite que el catéter 10 sea insertado en el vaso sanguíneo 2 más fácilmente. Una vez que el catéter 10 ha sido insertado a la región deseada del vaso sanguíneo 2, a continuación, los mezcladores 18 son movidos a su estado desplegado y activo. En este estado, los mezcladores 18 se extienden hacia fuera, hacia las regiones exteriores del vaso sanguíneo 2 y el área de sección transversal general presentada por el catéter 10 aumenta.
- 15 Es posible formar un mezclador a partir de espuma y la Figura 2 ilustra esquemáticamente un catéter 20 que tiene mezcladores 28 de espuma desplegados.
- 20 La Figura 3 ilustra esquemáticamente una disposición en la que un catéter 30 usa mezcladores 38 construidos a partir de una pluralidad de fibras o cerdas. Las fibras o cerdas se extienden radialmente desde el cuerpo 32 central alargado.
- 25 Es preferible que los mezcladores sean capaces de funcionar dentro de vasos sanguíneos de una diversidad de diámetros internos diferentes. A este respecto, es deseable que el estado desplegado de los mezcladores se extienda sobre un intervalo de diámetros. Para los vasos sanguíneos de diámetro más pequeño, los mezcladores 18, 28, 38 se extienden desde el cuerpo 12, 22, 32 central alargado y tocan la pared del vaso sanguíneo 2. Para conseguir el mezclado deseado, es suficiente que los mezcladores se extiendan a una región próxima a la pared del vaso sanguíneo 2 y, simplemente, interfieran con la capa límite. Los vasos sanguíneos no tienen un tamaño uniforme y pueden ser cónicos. Es deseable que el catéter sea capaz de funcionar a lo largo de la longitud de un vaso sanguíneo, independientemente del diámetro interno. Por lo tanto, mediante el uso de mezcladores desplegables, los mezcladores pueden ser desplegados en diferentes grados para tocar o extenderse cerca de la pared del vaso sanguíneo, independientemente del diámetro interno del vaso sanguíneo en ese punto, dentro de un cierto intervalo.
- 30 En ciertas disposiciones, los mezcladores proporcionan el mezclado deseado independientemente de la dirección del flujo. También, cuando los mezcladores están plegados desde el cuerpo central alargado hacia las paredes del vaso sanguíneo, se apreciará que formarán un ángulo hacia o que se aleja de la dirección del flujo. De hecho, con los mezcladores en un estado desplegado, de manera que sus puntas o extremos distales se juntan con las paredes del vaso sanguíneo, si el cuerpo central alargado es desplazado dentro del vaso sanguíneo, es posible que los mezcladores sean desviados de manera que se muevan entre los estados orientado hacia y orientado alejándose de la dirección del flujo. En vista de esto, las disposiciones preferidas de los mezcladores funcionan para mezclar el flujo independientemente de si los mezcladores están dirigidos hacia el flujo de fluido o están dirigidos lejos del flujo de fluido.
- 35 Ciertas realizaciones de la presente invención usan mezcladores estáticos, ofreciendo éstos el mejor potencial para cumplir con los requisitos de tamaño, despliegue, mezclado y de fabricación.
- 40 Es deseable proporcionar un mezclado completo de manera que cualquier biomarcador se propague tanto alrededor de la circunferencia como radialmente a través del flujo sanguíneo en el vaso sanguíneo.
- 45 En otros campos de la tecnología, se han propuesto mezcladores de fluido que usan una serie de secciones helicoidales, teniendo cada sección helicoidal una dirección de giro opuesta con respecto a la sección helicoidal contigua.
- 50 Las Figuras 4(a) y (b) ilustran dos disposiciones posibles para los mezcladores estáticos.
- Cada uno de los mezcladores de las Figuras 4(a) y (b) incluyen una pluralidad de elementos mezcladores que se extienden radialmente desde el cuerpo central alargado.

En el mezclador 48 de la Figura 4(a), hay dispuestos cuatro elementos 44, 45, 46 y 47 mezcladores a lo largo de la longitud del cuerpo 42 central alargado del catéter 40. Cada elemento 44, 45, 46, 47 mezclador tiene una forma helicoidal y roscada para hacer girar el flujo de fluido conforme se mueve en la sección longitudinal del cuerpo 42 central alargado. Tal como se ilustra, cada elemento mezclador realiza un giro de 360° y cada elemento mezclador realiza un giro en una dirección opuesta a cualquier elemento mezclador contiguo al mismo. De esta manera, mientras que un elemento mezclador hace que el flujo de fluido gire en una dirección, cuando ese flujo de fluido alcanza el siguiente elemento mezclador, el fluido es forzado a cambiar su flujo y a fluir en la dirección opuesta. Se apreciará que podría usarse cualquier número de elementos mezcladores como un mezclador 44, pero que preferiblemente se usan dos o más elementos mezcladores. Debería apreciarse también que otras disposiciones podrían usar elementos mezcladores similares que giran más o menos de 360°.

En ciertas disposiciones, tal como se ilustra en la Figura 4(a), el flujo de fluido hacia fuera desde un elemento mezclador es dirigido hacia una superficie del elemento mezclador del siguiente elemento mezclador. En la realización ilustrada de la Figura 4(a), esto se consigue mediante un conjunto de elementos 44, 46 mezcladores alternos que tiene un desplazamiento rotacional de 90° con respecto al otro conjunto de elementos 45, 47 mezcladores alternos.

En la disposición de la Figura 4(b), los elementos 44, 45, 46, 47 mezcladores de la disposición de la Figura 4(a) se rempazan por pares de elementos 54, 55, 56 y 57 mezcladores.

En la disposición de la Figura 4(b), una sección helicoidal, espiral o roscada es remplazada por dos secciones planas, diametralmente opuestas, pero relativamente en ángulo. Considerando el par de elementos 54 mezcladores, un primer elemento 54a mezclador se extiende desde un lado del cuerpo 52 central alargado del catéter 50 en la forma de un sector de 180° para llenar la mitad del espacio interior de un vaso sanguíneo. El primer elemento 54a mezclador pasa a través de un diámetro del cuerpo 52 central alargado, pero forma un ángulo con respecto a un plano perpendicular al eje del cuerpo 52 central alargado. Por otro lado, el segundo elemento 54b mezclador del par de elementos 54 mezcladores, aunque, de manera similar, es un sector que pasa a través del diámetro del cuerpo 52 central alargado, forma un ángulo opuesto al plano perpendicular al eje del cuerpo 52 central alargado. De esta manera, el par de elementos 54 mezcladores funciona crudamente como una espiral o una hélice de 360°. Preferiblemente, al menos uno de entre el primer elemento 54a mezclador y el segundo elemento 54b mezclador tiene forma de un sector de poco más de 180°, de manera que existe un cierto solapamiento del par de elementos mezcladores cuando se observa axialmente.

Como con la realización de la Figura 4(a), es preferible que la salida de flujo de un par de elementos 54 mezcladores fluya al interior de una cara opuesta del siguiente par de elementos 55 mezcladores. Por lo tanto, tal como se ilustra en la Figura 4(b), los pares alternos de elementos 54, 56 mezcladores están dispuestos con respecto al otro conjunto de pares alternos de elementos 55, 57 mezcladores en un ángulo de desplazamiento de 90° alrededor del eje del cuerpo 52 central alargado.

La Figura 5 ilustra una disposición adicional en la que los elementos mezcladores están dispuestos en pares. Sin embargo, en la disposición de la Figura 5, los elementos mezcladores individuales de los pares de elementos mezcladores son sectores arqueados de menos de 180°. Los elementos mezcladores son todavía eficaces para causar la rotación del flujo de líquido alrededor de los catéteres y para causar una contra-rotación opuesta en diferentes partes del mezclador a lo largo de la longitud del catéter.

La Figura 5 ilustra un mezclador no helicoidal. Los elementos mezcladores, o aletas, no están inclinados con respecto al eje del cuerpo central alargado (aparte de estar ligeramente plegados hacia dentro).

Tal como se ha explicado anteriormente, es deseable que los mezcladores puedan ser desplegados desde las posiciones replegadas cercanas al cuerpo central alargado del catéter a las posiciones desplegadas extendidas hacia fuera desde el cuerpo central alargado hacia la periferia exterior de un vaso sanguíneo.

Con la construcción de los elementos mezcladores de las Figuras 4(a) y (b) y de la Figura 5 en materiales apropiados, al menos donde se fijan al cuerpo central alargado, es posible que esos elementos mezcladores sean plegados contra la superficie exterior del cuerpo central alargado. Sin embargo, es deseable poder replegar los mezcladores en una manera más compacta de la que es posible con estas disposiciones. Se apreciará que la extensión de los elementos mezcladores de las disposiciones de las Figuras 4(a) y (b) significa que los propios elementos mezcladores tienen que deformarse para que sean plegados contra la superficie exterior de sus cuerpos centrales alargados correspondientes.

La Figura 5 ilustra una realización de la presente invención que permite un buen mezclado y un repliegue eficaz de los mezcladores antes del despliegue. La Figura 6 ilustra esencialmente la disposición de la Figura 5 en sección transversal, pero en conjunción con un puerto de recogida de un tipo que se describirá más detalladamente, más

adelante, en particular, con referencia a la Figura 20.

Tal como se ilustra, los elementos mezcladores están dispuestos en pares, con los elementos 124a, 124b mezcladores individuales de un par 124 dispuestos en lados opuestos del cuerpo 122 central alargado del catéter 120. Los elementos mezcladores individuales se extienden radial y circunferencialmente desde el cuerpo 122 central alargado y forman paletas o aletas que se extenderán a la periferia exterior interna de un vaso sanguíneo. Los elementos mezcladores adoptan la forma de sectores de extensión angular relativamente pequeña, por ejemplo, en la región de 90°. Cada elemento mezclador individual puede ser generalmente plano y puede seguir un plano que se extiende a través de un diámetro del cuerpo 122 central alargado. En un estado de reposo, los elementos mezcladores opuestos de un par de elementos mezcladores pueden extenderse hacia fuera perpendiculares al eje del cuerpo 122 central alargado y se encuentran en un plano común. La Figura 5 ilustra los elementos mezcladores desviados en una dirección longitudinal, mientras que la Figura 6 ilustra esos elementos mezcladores desviados en una dirección longitudinal opuesta.

En la realización ilustrada, pares contiguos de elementos mezcladores se extienden desde el cuerpo 122 central alargado en diferentes direcciones radiales. En la realización ilustrada, pares alternos de elementos mezcladores se extienden en una dirección radial, mientras que los pares intercalados de elementos mezcladores se extienden en una dirección radial diferente, preferiblemente a 90° con respecto al primer conjunto alternativo de elementos mezcladores. De esta manera, en la sección transversal de la Figura 6, la sección transversal a través de los elementos 124a y 124b mezcladores opuestos es visible, mientras que el elemento 125b mezclador no es visible y sólo es visible el elemento 125a mezclador detrás del cuerpo 122 central alargado.

La ventaja de la disposición de las Figuras 5 y 6 es que los elementos mezcladores individuales pueden ser plegados fácilmente a lo largo de la longitud del cuerpo 122 central alargado y ser envueltos parcialmente alrededor de su periferia.

Se apreciará que, aunque la realización de las Figuras 5 y 6 incluye seis pares de elementos mezcladores, con elementos mezcladores individuales que tienen una extensión radial de apropiadamente 90° y pares alternos de elementos mezcladores que forman un ángulo uno con respecto al otro de apropiadamente 90°, son posibles otras disposiciones similares usando elementos mezcladores de extensión angular diferente, usando diferentes números de elementos mezcladores en un grupo cualquiera y usando un número diferente de grupos de elementos mezcladores a lo largo de la longitud del cuerpo 122 central alargado. En este sentido, es preferible que la extensión radial de al menos uno de los elementos mezcladores exceda ligeramente el ángulo radial entre los pares alternos, de manera que exista un cierto solapamiento de los elementos mezcladores de los pares alternos sucesivos cuando se observa axialmente. Por ejemplo, un elemento mezclador que tiene un sector de 100° podría ser apropiado para esta disposición.

La disposición permite que se proporcione un mezclador estático desplegable que incluye al menos dos elementos mezcladores que permanecen fijos en el interior de un vaso sanguíneo para separar, hacer girar y re-combinar secuencialmente el flujo de fluido y para efectuar el mezclado a lo largo del radio del vaso sanguíneo. Debido a la simetría de la disposición, esto funcionará con un flujo de fluido en cualquier dirección. También, esto funcionará con grados variables de ángulo de elemento mezclador, en otras palabras, el grado en que los elementos mezcladores se pliegan hacia el centro de cuerpo 122 alargado. Los grupos de elementos mezcladores colocados secuencialmente inducen flujos que van en contra rotación dentro del flujo de fluido. Al fijar los elementos mezcladores al cuerpo 122 central alargado y articulándolos cerca del eje del cuerpo 122 central alargado y el vaso sanguíneo, los elementos mezcladores pueden ser plegados para adaptar el mezclador a un intervalo de diámetros de vasos sanguíneos. En otras palabras, para los vasos sanguíneos de diámetro pequeño, los elementos mezcladores formarán un ángulo hacia el cuerpo 122 central alargado, pero, para los vasos sanguíneos más grandes, los elementos mezcladores pueden extenderse directamente hacia fuera desde el cuerpo 122 central alargado, tal vez sin contactar con las paredes del vaso sanguíneo, sino que simplemente interfiriendo con la capa límite contra esas paredes.

Con los elementos mezcladores plegados contra el cuerpo central alargado, una vaina o manguito concéntrico puede ser dispuesta alrededor del catéter 120. La vaina o manguito pueden ser retirada del catéter 120 para exponer los elementos mezcladores y permitir que los elementos mezcladores se desvíen hacia fuera desde una posición replegada a una posición activa. Después de usar el catéter, a continuación, la vaina o manguito puede ser empujada hacia atrás sobre los elementos mezcladores haciendo que se desvíen de nuevo hacia el cuerpo 122 central alargado y encajen dentro de la vaina o manguito en su posición replegada.

En una realización, los elementos mezcladores funcionan independientemente de si están dirigidos hacia o alejándose del flujo de fluido. Por lo tanto, la manera en la que emergen los elementos mezcladores desde la vaina o manguito no es importante para el funcionamiento del mezclador. De hecho, si el catéter 120 es desplazado axialmente dentro de un vaso sanguíneo de manera que los elementos mezcladores son obligados a desviarse

entre una orientación que forma un ángulo hacia o alejándose del flujo de fluido a la otra dirección de entre hacia o alejándose del flujo de fluido, no se impide el funcionamiento del mezclador.

5 En una realización, los elementos mezcladores son flexibles. De esta manera, opcionalmente, los elementos mezcladores están realizados con una elasticidad suficiente para proporcionar la combinación necesaria de elasticidad para permitir un uso seguro y eficaz dentro de un vaso sanguíneo. Opcionalmente, esto asegura que el diámetro más exterior del elemento mezclador, cuando está desplegado, se ajuste, de manera estrecha, con el diámetro más exterior del vaso sanguíneo sin dañarlo o al menos se acerca a la pared del vaso sanguíneo para interferir con su capa límite. Además, tal como se ha indicado anteriormente, dichos elementos mezcladores desplegados pueden, debido a su elasticidad, actuar para forzar el catéter a una posición central dentro del vaso sanguíneo.

10 Los elementos mezcladores pueden construirse en una diversidad de maneras diferentes usando una diversidad de materiales diferentes, cumpliendo al mismo tiempo los requisitos básicos de la invención. Es preferible que los elementos mezcladores sean capaces de desplegarse y funcionar en vasos sanguíneos que tienen diámetros internos en el intervalo de 2,3 a 4,0 mm y, más preferiblemente, de 2,0 a 5,0 mm.

15 Opcionalmente, los elementos mezcladores están realizados en materiales que proporcionan resistencia suficiente para permitir que los elementos mezcladores se desplieguen (por ejemplo, después de la retracción de una vaina) expandiéndose (doblándose hacia fuera desde el cuerpo central alargado) hasta que el elemento mezclador alcanza el despliegue completo o, de manera alternativa, contacta con la pared interior del vaso sanguíneo. Opcionalmente, los elementos mezcladores están realizados en materiales que, una vez desplegados, ejercen una rigidez adecuada para resistir el flujo de sangre. Sin embargo, deberían ser suficientemente suaves para no desgastar o dañar la capa de endotelio (pared interior) del vaso sanguíneo. Opcionalmente, los elementos mezcladores están realizados también en materiales que permiten que el mezclador sea colapsado cuando sea sometido a una fuerza de aplastamiento por el operario, por ejemplo, moviendo una vaina o manguito sobre los elementos mezcladores desplegados y conduciéndolos a su estado replegado.

25 Preferiblemente, los materiales adecuados son biocompatibles e incluyen materiales elastoméricos de calidad médica, tales como siliconas, uretanos, vulcanizados termoplásticos, etc. También es posible usar materiales de calidad médica no elastoméricos, controlando su geometría, por ejemplo, su área de sección transversal, para proporcionar las características de rigidez adecuadas. Pueden usarse materiales que pueden ser moldeados por inyección, fundición, fabricación de forma libre sólida (chorro de tinta, SLA, etc.), mecanizados o depositados para realizar los elementos mezcladores.

30 Los elementos mezcladores pueden formarse a partir de materiales individuales, tales como elastómeros moldeados, o pueden ser cortados y doblados a partir de un tubo de metal, por ejemplo, realizados en un polímero o metal con memoria de forma (por ejemplo, nitinol). En este sentido, la Figura 7 ilustra un perfil de aleta cortado en la pared de un tubo y, a continuación, plegado hacia fuera para formar una aleta o una paleta que forma un elemento mezclador.

35 Los elementos mezcladores pueden ser realizados también como un material compuesto, con materiales diferentes usados para partes diferentes del elemento de mezclado. La Figura 8 ilustra una raíz, mástil o estructura 130, por ejemplo, realizada en alambre, tal como alambre flexible o con memoria de forma o súper elástico. Esta conecta el cuerpo 132 principal del elemento mezclador a un cuerpo central alargado del catéter. El cuerpo 132 principal puede estar realizado en un material diferente, en particular, que puede adaptarse a la circunferencia de un tubo. Puede estar provisto de una punta 134 construida a partir de un elastómero muy suave para minimizar cualquier daño a una pared del vaso sanguíneo. El cuerpo principal o aspa puede ser moldeado, colado o sellado.

40 La Figura 9 ilustra una disposición en la que un cuerpo 132 principal está formado a partir de una película de polímero envuelta alrededor de una estructura 136 que se extiende para formar la raíz o mástil y, preferiblemente, tiene memoria de forma y forma una estructura o armazón de alambre súper elástica.

45 La Figura 10 ilustra esquemáticamente el cuerpo 132 principal de un elemento mezclador en su estado replegado y posicionado entre un cuerpo 122 central alargado y una vaina 140 exterior. Tal como se ilustra, la estructura flexible del elemento mezclador le permite adaptarse a la superficie exterior o la pared del cuerpo 122 central alargado.

50 Continuando con la Figura 10, se apreciará que, en algunas realizaciones, los diferentes elementos mezcladores no se superponen entre sí. En este sentido, es posible usar bordes perfilados, tal como se ilustra en la Figura 11, para evitar la superposición de los elementos mezcladores cuando los elementos mezcladores son colapsados contra la superficie exterior del cuerpo central alargado.

También es posible usar un espesor variable de aleta para minimizar el espesor total de los elementos mezcladores cuando están en el interior de la vaina. Por ejemplo, tal como se ilustra en la Figura 12, se proporciona un perfil de aleta más delgado en las regiones de superposición de los elementos 132a y 132b mezcladores.

5 Las Figuras 13(a) a (e) y 14(a) a (e) ilustran una estructura de alambre, tal como se ha mencionado con referencia a la Figura 9. En las Figuras 13(a) y 14 (a) se ilustra un estado desplegado. Las Figuras sucesivas se mueven a un estado totalmente replegado dentro de una vaina, tal como se ilustra en las Figuras 13(e) y 14(e). Las Figuras 13(a) a (e) ilustran una vista de extremo de un catéter con alambres 136 y vaina 140, mientras que las Figuras 14(a) a (e) ilustran una vista lateral del catéter con alambres 136 y vaina 140.

10 Tal como se ilustra, cada estructura 136 de alambre es capaz de doblarse en la vaina 140 colapsando la estructura 136 de alambre en frente de la misma. Tal como se ha descrito anteriormente con referencia a la Figura 9, los alambres pueden actuar como una estructura para una película delgada flexible y, por lo tanto, pueden actuar como elementos mezcladores.

Existen diversas posibilidades para construir el catéter con los elementos mezcladores.

15 Los elementos mezcladores podrían ser formados por separado y, a continuación, podrían ser pegados individualmente a la pared exterior del cuerpo central alargado. Por ejemplo, podrían usarse adhesivos, unión térmica, termo-retracción, soldadura ultrasónica para fijar los elementos mezcladores al cuerpo central alargado.

20 Cada mezclador podría ser formado como una unidad individual que incluye todos sus elementos mezcladores. Por ejemplo, un mezclador, que incluye los elementos mezcladores, podría ser moldeado sobre un pasador de diámetro apropiado, a continuación, podría ser retirado y adherido al cuerpo central alargado.

La Figura 15 ilustra esquemáticamente una pluralidad de elementos 124 mezcladores que son sobre-moldeados sobre el tubo 122. Tal como se ilustra, el mezclador está siendo sobre-moldeado directamente en el cuerpo 122 central alargado, pero de manera similar, el mezclador podría ser moldeado sobre un pasador de conformación y, a continuación, podría ser transferido al cuerpo 122 central alargado.

25 En la disposición de la Figura 16, los elementos 124 mezcladores individuales o pares de elementos 124 mezcladores se fijan al cuerpo 122 central alargado por medio de un tubo, cinta u otra estructura 150 de unión, por ejemplo, tubo termorretráctil o tubo de ajuste termorretráctil revestido con adhesivo. En realidad, esta estructura podría ser parte de la estructura de colector.

30 Para los elementos mezcladores, tal como se describe con referencia a las Figuras 8 y 9, que tienen mástiles, raíces o similares, por ejemplo, realizados a partir de alambres que comprenden materiales con memoria de forma o propiedades súper elásticas (por ejemplo, metales tales como Nitinol o polímeros con memoria de forma, proporcionados por empresas tales como mNemoscience GmbH), es posible proporcionar aberturas 152 en el cuerpo 122 central alargado en las que esas raíces 130 pueden ser insertadas y pueden ser fijadas tal como se ilustra en la Figura 17. De manera alternativa, los elementos mezcladores y sus raíces podrían ser moldeados por inserción en el cuerpo 122 central alargado. En otras palabras, el cuerpo 122 central alargado se forma alrededor de la raíz 130 del elemento mezclador.

40 Tal como se ilustra en la Figura 7, también es posible que los elementos mezcladores individuales sean cortados a partir de la pared del cuerpo central alargado y sean plegados hacia fuera a un ángulo deseado. Cuando se fabrica a partir de un polímero o un metal con memoria de forma, esto podría ser programado con las características de rigidez y despliegue deseadas.

Tal como se ha descrito anteriormente, se propone usar una vaina, tal como la vaina 140, para retener los elementos mezcladores en su estado replegado. Sin embargo, de manera alternativa, los elementos mezcladores podrían ser auto-accionados usando efectos de memoria de forma, mediante metales con memoria de forma y polímeros con memoria de forma.

45 Tal como se ha indicado anteriormente, los mezcladores descritos podrían ser usados con cualquier catéter apropiado para tomar múltiples muestras. Sin embargo, una realización preferida se construye usando un cuerpo central alargado que se forma a partir de un tubo de múltiples lúmenes. En particular, preferiblemente, el cuerpo central alargado incluye y define una pluralidad de pasos o lúmenes alargados a lo largo de su longitud, cada uno de los cuales puede ser conectado a un puerto de recogida y puede ser usado para recoger una muestra respectiva.

50 Podrían usarse una diversidad de diseños diferentes de tubo con múltiples lúmenes como parte de un cuerpo central alargado del catéter. La Figura 18 ilustra esquemáticamente un tubo con múltiples lúmenes.

Las Figuras 19(a) a (e) ilustran una diversidad de diferentes disposiciones de tubos de múltiples lúmenes, adecuadas para su uso con técnicas de introducción de catéter coaxial (Over The Wire, OTW).

5 Tal como se ilustra, el tubo de múltiples lúmenes incluye una pluralidad de lúmenes 160 dispuestos circunferencialmente alrededor de la periferia del cuerpo central alargado, siendo cada lumen adecuado para su conexión a un puerto de conexión respectivo y para recoger una muestra respectiva. En las realizaciones ilustradas, hay provisto también un orificio 162 central alargado para recibir un alambre guía para el catéter.

10 Tal como se ilustra, son posibles una diversidad de disposiciones diferentes. Las Figuras 19(a) a (e) ilustran, respectivamente, cuerpos centrales alargados respectivos que tienen diez lúmenes de 200 μm de diámetro, 8 lúmenes de 240 μm de diámetro, 5 lúmenes de 400 μm de diámetro, 8 lúmenes de 400 μm y 10 lúmenes de 400 μm de diámetro. La elección para una realización preferida depende de la prioridad entre la tasa de recogida, la resolución espacial longitudinal y el área total de sección transversal del lumen. Las prioridades serían minimizar el diámetro (idealmente adecuado para su uso en un catéter guía de 2,00 mm (6F) o más pequeño) a continuación, maximizar la resolución y aceptar un tiempo prolongado para recoger un volumen suficiente. Para su uso en 15 conjunción con un catéter guía de 2,00 mm (6F), el diámetro exterior del catéter en la posición replegada sería de menos de 1,5 mm.

La Figura 19(f) ilustra, esquemáticamente, una disposición alternativa de tubo de múltiples lúmenes adecuada para su uso con técnicas de introducción de catéter de intercambio rápido (Rx). En esta disposición, los lúmenes 160 de recogida están desplazados con respecto a un lumen 163 de alambre guía. Con esta configuración, el lumen de 20 alambre guía puede tener una abertura de salida para un alambre guía de intercambio rápido asociado de manera que el alambre guía puede salir sin cruzar ninguno de los lúmenes 160 de recogida.

Los lúmenes 160 individuales pueden estar conectados directamente a los puertos de recogida respectivos en la superficie exterior del cuerpo central alargado, por ejemplo, tal como se ilustra esquemáticamente en la Figura 1. Sin embargo, pueden usarse mezcladores que proporcionan un mezclado radial eficaz en un solo lado del cuerpo central alargado, para transportar los biomarcadores desde la capa límite de un vaso sanguíneo al cuerpo central 25 alargado. Con dichas disposiciones, si un puerto de conexión está posicionado en el lado opuesto del cuerpo central alargado a la fuente de los biomarcadores a muestrear, entonces podría obtenerse una menor eficiencia de muestreo.

La Figura 20 ilustra una disposición en la que la zona de recogida incluye una pared 170 exterior que rodea el cuerpo 164 central alargado para definir un hueco circunferencial o colector 172 entre la pared 170 exterior y el cuerpo 164 central alargado. Hay provistos orificios 174 pasantes a lo largo de la pared 170 exterior en las 30 posiciones alrededor de toda la circunferencia de la pared 170 exterior, de manera que el colector 172 se comunica con el fluido fuera de la pared 170 exterior. Esto se ilustra también en la Figura 6. Hay provisto un puerto 166 de recogida en la superficie exterior del cuerpo central alargado que se comunica con un lumen 160 respectivo. El puerto 166 de recogida es capaz de recoger una muestra desde el fluido en el colector 172. Sin embargo, debido a 35 que el colector 172 se comunica con el fluido desde alrededor de toda la periferia del catéter por medio de los orificios 174 pasantes, de esta manera, el puerto 166 de recogida es capaz de recoger muestras de biomarcadores incluso si éstos emanan desde un lado opuesto del catéter.

La Figura 20 ilustra una disposición en la que sólo hay provisto un puerto 166 de recogida para recoger muestras en una zona de recogida respectiva. Sin embargo, también es posible que otros de entre los lúmenes 160 40 ilustrados en la Figura 20 se conecten a los puertos de recogida en la misma zona de recogida. Por ejemplo, dos lúmenes 160 diametralmente opuestos podrían conectarse ambos a puertos de recogida respectivos en la misma zona de recogida.

La Figura 21 ilustra esquemáticamente una disposición que usa una pared 170 exterior, en la que se usa una única vaina 140 para desplegar y restringir los elementos 124 mezcladores y puede sellar también los orificios 174 45 pasantes de un colector. La vaina 140 retiene los elementos 124 mezcladores hacia abajo y se acopla a la pared 170 exterior elevada.

La Figura 22 ilustra esquemáticamente una disposición similar sin el uso de un colector, en la que el puerto 166 de recogida está simplemente elevado y se extiende a un nivel para ser acoplado por la vaina 140.

50 En algunas disposiciones, puede ser deseable que la vaina 140 forme un sello con los orificios 174 pasantes o puertos 166 de recogida. Sin embargo, esto no es esencial en otras disposiciones, ya que el muestreo puede ser controlado regulando la presión de los lúmenes.

Los lúmenes y el volumen en el interior de la vaina pueden ser llenados con solución salina para prevenir la liberación de burbujas cuando la vaina es retraída y el sistema es desplegado. Cabe señalar que, generalmente, la

presión sanguínea es suficiente para forzar la sangre al interior de los lúmenes expuestos y superar cualquier presión de aire inherente/presión atmosférica en el interior de los lúmenes. Sin embargo, sería posible extraer muestras usando una presión negativa (con relación a la presión de aire/ atmosférica); esto puede acelerar la tasa de flujo.

- 5 Una vez obtenidas las muestras con el catéter, las muestras pueden ser retiradas para su análisis de cualquier manera conveniente. Es posible que las muestras sean retiradas desde los lúmenes usando succión desde cualquier extremo. En una realización preferida, los puertos 166 de recogida o los orificios 174 pasantes pueden tener un tamaño y una forma adecuados para recibir una pipeta de laboratorio estándar. Cuando la pared 170 exterior es usada con una pluralidad de orificios 174 pasantes, puede ser necesario, simplemente, cerrar todos
- 10 menos uno de los orificios 174 pasantes para retirar una muestra desde el orificio 174 pasante que permanece abierto.

Ahora, se proporciona una descripción de cómo pueden analizarse una pluralidad de muestras.

Una vez que un catéter para la obtención de una pluralidad de muestras ha sido insertado en un vaso sanguíneo, tal como una arteria coronaria, es posible obtener una imagen de la posición del catéter en el vaso sanguíneo.

- 15 El catéter puede ser insertado en un vaso sanguíneo usando técnicas convencionales de intervención coronaria percutánea (Percutaneous Coronary Intervention, PCI). Por consiguiente, los catéteres según la presente invención pueden ser introducidos por medio de un equipo PCI estándar, incluyendo, introductores, alambres guía y catéteres guía. Dicha introducción puede ser mediante técnicas coaxiales (OTW) o de intercambio rápido (Rx), siendo preferible esta última técnica.

- 20 Los sitios de interés dentro de un vaso sanguíneo bajo investigación pueden ser identificados por un médico usando técnicas conocidas. Por ejemplo, el médico podría inyectar medios de contraste para obtener una imagen del vaso sanguíneo y para determinar los sitios de interés. De manera alternativa o adicional, podrían usarse herramientas de obtención de imágenes estándar, tales como IVUS o el sistema de localización de placa InfraReDx. Una vez identificados los sitios de interés, el catéter para la obtención de una pluralidad de muestras puede ser introducido tal como se ha descrito anteriormente. En el caso de herramientas de obtención de
- 25 imágenes que han sido introducidas en el vaso sanguíneo sobre un alambre guía, el catéter puede ser introducido siguiendo el mismo alambre guía, una vez que la herramienta de obtención de imágenes ha sido retirada.

- El catéter puede ser rastreado dentro del vaso sanguíneo usando técnicas fluoroscópicas estándar y puede estar provisto de marcadores radio-opacos que permiten registrar la posición del catéter y cada puerto de recogida, por
- 30 ejemplo, como una imagen. Los marcadores radiopacos pueden estar situados en ubicaciones de referencia clave, tales como en la punta de la vaina y en las regiones de recogida de sangre. Opcionalmente, una banda de marcador radiopaco puede estar situada contigua a cada puerto de recogida de sangre.

Con estos datos, es posible superponer más tarde los resultados de cualquier análisis de las muestras sobre una imagen del vaso sanguíneo.

- 35 Cuando deben analizarse muestras para una arteria coronaria, es preferible que la longitud total de toma de muestras sea suficiente para incluir la mayor parte de la longitud de la arteria coronaria y, cuando sea posible, una muestra de flujo desde el arco aórtico. Por lo tanto, es preferible que el catéter haya sido insertado previamente en una arteria coronaria y la aorta, de esta manera, antes de la toma de muestras.

- 40 Una pluralidad de muestras sanguíneas obtenidas desde un catéter pueden ser ensayadas para múltiples proteínas. A modo de ejemplo, se pueden elegir proteínas que están vinculadas de alguna manera con las diversas etapas de una enfermedad cardiovascular. Dichas etapas pueden incluir endotelio sano, pérdida preliminar de la función del endotelio, inflamatoria temprana, inflamatoria tardía, adelgazamiento de capa fibrosa, placa vulnerable, fuga de moléculas trombóticas, ruptura de la placa, calcificación de la placa y estabilización de la placa. Los ejemplos de posibles moléculas que están vinculadas débilmente con estas etapas diferentes incluyen

- 45
- ICAM y VCAM-1
 - CD40L soluble
 - Cualquiera de la familia de metaloproteasas de matriz
 - E-selectina soluble
 - Proteína-1 quimio atrayente de monocitos

- Factor estimulante de colonias de macrófagos,
- P-Selectina
- E-Selectina
- Catepsina S
- 5 - Elastasa de neutrófilos
- Molécula 1 de adhesión endotelial leucocitos
- Molécula 1 de adhesión intercelular
- Molécula 1 de adhesión celular vascular soluble
- Factor Tisular
- 10 - Proteína plasmática A asociada al embarazo
- Factor de crecimiento similar a insulina unido a proteína
- Neopterina
- P-selectina soluble
- IL-1, IL-6, IL-7
- 15 - Colina
- Proteínas de choque térmico
- Lipopolisacáridos de chlamydia pneumoniae
- Colágeno intersticial degradado de la placa (tipo I + III)
- TNF-alfa
- 20 - Mieloperoxidasa

La pluralidad de muestras sanguíneas obtenidas desde el catéter podrían ser ensayadas también para el ARNm. El ARNm es un ácido nucleico que se usa como una instrucción temporal para fabricar la proteína (es una entidad biológica que dirige la formación de una proteína a partir de la instrucción de ADN). Es posible buscar la señal de la expresión génica que instruye a las células para fabricar la proteína o buscar la propia proteína.

- 25 Con un catéter retirado desde su sitio de recogida, las muestras individuales pueden ser extraídas y pueden ser retenidas en contenedores de muestras individuales correspondientes a y con referencia a la longitud a la que se recogieron las muestras.

Es posible un análisis de manera que la sensibilidad no será comprometida por este enfoque.

- 30 En un sistema preferido, se propone un factor de dilución de aproximadamente 12. De esta manera, para muestras extraídas de 2 µl, se propone recubrir las muestras con 23 µl de tampón de ensayo según protocolos de ensayo apropiados.

- 35 En un sistema, se propone usar la plataforma Luminex múltiplex (marca comercial) para propósitos de detección. Según esta disposición, se incuban múltiples clases diferentes de perlas de 6 µM con la muestra diluida y las proteínas de interés se unen a anticuerpos fijados a las perlas. A continuación, las proteínas unidas son detectadas, perla a perla, en un citómetro de flujo especializado. Como parte de este procedimiento, es posible usar ensayos LINCOpex múltiplex (marca comercial) según se proporcionan por Linco Research Inc. Esto permite la detección de una pluralidad de proteínas simultáneamente a niveles bajos de picogramos/ml.

- 40 De esta manera, las muestras extraídas y diluidas son analizadas para buscar una proteína o un ácido nucleico o fármacos usando un ensayo altamente multiplex de manera que muchos analitos pueden ser medidos dentro de cada muestra. Los sistemas para el análisis de proteínas, tales como el sistema Luminex, permitirán el análisis de hasta 100 proteínas a sensibilidades de aproximadamente un picogramo/ml.

5 Como parte del análisis preferido de las muestras extraídas, los datos de ensayo son normalizados a un analito de referencia, tal como una proteína, presente en cada muestra. La proteína de referencia es una que tiene una concentración que puede esperarse que sea constante a lo largo de la longitud del vaso sanguíneo en el que ha sido usado el catéter. En particular, es una proteína que no es producida o absorbida en esta región del vaso sanguíneo. Los ejemplos, en particular para las arterias coronarias, incluyen albúmina sérica o gamma globulina. Este ensayo de proteína "de referencia" adicional se llevará a cabo sobre cada muestra separada extraída desde el catéter.

10 Los datos de un ensayo cualquiera pueden ser usados para determinar la masa de una proteína particular en esa muestra correspondiente comparando el punto de dato de la muestra con una curva de referencia predeterminada. Debido a que puede suponerse que la concentración de la proteína de referencia es constante en cada muestra, entonces, la masa determinada será directamente proporcional a la cantidad de volumen de muestra ensayada.

De esta manera, los datos obtenidos para cada biomarcador para todas las muestras extraídas desde el catéter pueden ser normalizados con referencia a la proteína de referencia.

15 En un sistema, se determina un valor de corrección de volumen calculando un promedio de todos los valores de referencia a partir de todas las muestras extraídas. A continuación, los datos de los biomarcadores individuales pueden ser normalizados con referencia a este valor de corrección de volumen. Opcionalmente, el valor de referencia de cada muestra es expresado como una fracción del valor de referencia promedio.

20 A continuación, el valor de corrección de volumen puede ser usado para ajustar los datos de todas las proteínas en todas las muestras de manera que es posible corregir las variaciones en el volumen transferido desde el catéter. En particular, esto se consigue multiplicando cada valor de dato no tratado por el factor de corrección.

La tabla siguiente ilustra los datos para una serie de ocho muestras (A a H) para su análisis.

Sangre extraída y ensayada, por ejemplo, en un pocillo de placa de microtitulación	A	B	C	D	E	F	G	H
Cantidad de proteína de referencia desde el ensayo	17	15	16	17	19	21	16	17
Cantidad de ref. promedio a lo largo de todos los ensayos	17,25	17,25	17,25	17,25	17,25	17,25	17,25	17,25
Factor de corrección	1,01	1,15	1,08	1,01	0,91	0,82	1,08	1,01
Datos no tratados para el cono de biomarcador 1 desde el ensayo	140	159	179	190	185	182	170	160
Concentración corregida del biomarcador 1	142	183	193	193	168	150	183	162
Datos no tratados para el cono de biomarcador 2 desde el ensayo	4.000	3.790	3.800	3.960	4.250	4.700	3.900	3.870
Concentración corregida del biomarcador 2	4.059	4.359	4.097	4.018	3.859	3.861	4.205	3.927

25 Tal como se ilustra, los datos no tratados están disponibles para una proteína de referencia y también para los biomarcadores 1 y 2. De esta manera, para la muestra A, se obtiene un valor de 17 para la proteína de referencia, se obtiene un valor de 140 para el biomarcador 1 y se obtiene un valor de 4.000 para el biomarcador 2. Se obtienen otros valores de la proteína de referencia para otras muestras. Por ejemplo, la muestra E tiene un valor de 19 para la proteína de referencia. Usando este valor para la proteína de referencia, sería posible normalizar los datos no tratados de la muestra E de 185 para el biomarcador 1 y 4.250 para el biomarcador 2 con respecto a la muestra A. En particular, para la muestra E, los datos no tratados de los biomarcadores podrían ser multiplicados

por 17/19.

5 Tal como se ilustra, en esta disposición, se obtiene una cantidad de referencia promedio para todas las muestras, promediando los valores de referencia individuales para la proteína de referencia a lo largo de todas las muestras. Comparado los valores de referencia individuales reales para las muestras respectivas con la cantidad de referencia promedio, se obtienen factores de corrección individuales para cada muestra. A continuación, los factores de corrección pueden ser aplicados a los datos no tratados de los biomarcadores para normalizar los datos a lo largo de todas las muestras.

10 Los valores corregidos para los biomarcadores/moléculas pueden ser presentados usando cualquier interfaz de usuario, bien gráficamente o bien numéricamente. A continuación, un usuario puede hacer uso de estos datos según sea necesario. En particular, las concentraciones moleculares podrían ser comparadas con el puerto de muestras situado más aguas arriba y pueden ser expresadas como una diferencia relativa.

15 En un caso en el que un catéter ha sido insertado en una arteria coronaria, preferiblemente, el puerto de recogida situado más aguas arriba toma muestras desde el arco aórtico. A continuación, es posible mostrar un diferencial de sangre dentro de la arteria coronaria con respecto a la sangre entrante a la arteria coronaria. Las muestras tomadas desde las partes del catéter que eran contiguas a las partes respectivas de la arteria coronaria muestran un aumento en moléculas específicas y, de esta manera, la liberación de estas moléculas dentro de esas zonas de la arteria coronaria en comparación con los niveles en la circulación general.

20 El catéter puede estar provisto de marcadores radio-opacos para facilitar la correlación de las regiones de heterogeneidad del biomarcador con la ubicación del catéter dentro del vaso sanguíneo en el momento de la captura. Esto permite la identificación de regiones localizadas de heterogeneidad biológica o química en un vaso sanguíneo.

En una disposición, las diversas informaciones contenidas para los biomarcadores pueden ser mostradas directamente en relación a las posiciones a lo largo del vaso sanguíneo, por ejemplo, la arteria coronaria.

25 Tal como se ha indicado anteriormente, un catéter puede estar provisto de marcadores radiopacos. Con una imagen disponible del vaso sanguíneo, tal como la arteria coronaria, los valores del biomarcador particular pueden ser superpuestos sobre esa imagen, bien gráficamente o bien numéricamente. Es posible proporcionar un aparato y una pantalla para procesar los datos de manera apropiada y presentar los datos de esta manera. Pueden proporcionarse también programas/software de ordenador apropiados que pueden ser cargados y ejecutados para conseguir este efecto.

30 La Figura 23 ilustra esquemáticamente un ejemplo de visualización de los datos con relación a una imagen de un vaso sanguíneo, tal como una arteria coronaria.

35 Las Figuras 23(a), (b) y (c) ilustran, respectivamente, para la misma longitud de los vasos sanguíneos, tres individuales/grupos diferentes u otras combinaciones de moléculas o biomarcadores asociados con diferentes etapas en la evolución de la placa. Las etapas de las diversas placas, encontradas como resultado de la liberación detectada, se muestran en posiciones relacionadas con la longitud del vaso sanguíneo.

Un vaso sanguíneo se muestra esquemáticamente en una sección de transferencia con una serie de cuadrados superpuestos sobre el mismo, en el que cada cuadro representa un lugar de muestreo.

40 Las diferentes moléculas pueden ser analizadas y vinculadas a las etapas en el desarrollo de la placa para crear un perfil de evaluación de riesgo. En el ejemplo ilustrado, se muestran placas vulnerables y estables, en una etapa temprana. Esas etapas diferentes pueden ser ilustradas en diferentes formas respectivas, por ejemplo, con diferentes intensidades o colores respectivos. La intensidad o el color en cada ejemplo pueden mostrar entonces la cantidad de liberación y, por lo tanto, la escala de riesgo de cualquier placa.

Se propone que esta técnica podría ser usada para determinar la eficacia de una terapia clínica. En particular, el número y la extensión de las placas realmente vulnerables podrían ser evaluados en el tiempo.

45 El enfoque podría ser usado también para desarrollar biomarcadores propietarios. El enfoque permite la recopilación e interpretación de la información molecular precisa. Los datos moleculares pueden ser obtenidos y analizados en múltiples puntos a lo largo de la terapia de un paciente (y, de hecho, con múltiples pacientes). De esta manera, es posible correlacionar la expresión molecular y el resultado clínico. Usando esta información, es posible identificar moléculas que tienen un estado predictivo del biomarcador.

50 El análisis puede ser usado también para proporcionar información relacionada con el impacto de la terapia basada en un dispositivo local, tal como la colocación de stents o angioplastia. En particular, es posible ensayar y

analizar moléculas asociadas con daños, tales como procesos inflamatorios o la liberación de material de la pared endotelial. Por lo tanto, es posible proporcionar una evaluación precisa de la extensión y la localización de los daños y, si se usa de nuevo, su recuperación.

5 Las Figuras 24(a) y (b) y 25(a) y (b) ilustran, respectivamente, la concentración de biomarcador presente en la región central C de un vaso sanguíneo V como resultado de la placa P.

10 La Figura 24 ilustra el caso en el que se produce poco o ningún mezclado dentro del vaso sanguíneo V. Tal como se ilustra en la Figura 24(a), la concentración de biomarcador toma la forma de una pluma a la deriva y, a continuación, se extiende gradualmente dentro del flujo de sangre en el vaso sanguíneo V. Tal como se ilustra en la Figura 24(b), cuando la pluma alcanza el centro C del vaso sanguíneo V, la concentración detectada de biomarcador aumenta muy rápidamente a una concentración relativamente alta. Sin embargo, a continuación, la concentración detectada empieza a disminuir casi inmediatamente. De hecho, conforme la pluma se extiende a lo largo del vaso sanguíneo, la concentración detectada se reducirá gradualmente a la concentración en la que el biomarcador está distribuido uniformemente a lo largo de la sección transversal del vaso sanguíneo, tal como se indica mediante la línea discontinua E.

15 La Figura 25(a) ilustra, de manera algo esquemática, cómo un biomarcador es distribuido en el flujo de sangre en el vaso sanguíneo V cuando se usa el mezclado. En particular, dependiendo de la eficiencia del mezclado, el biomarcador se extenderá muy rápidamente a través de toda la sección transversal del vaso sanguíneo y llegará a la distribución uniforme indicada en la Figura 25(b) con la línea discontinua E. Cuando la distribución del biomarcador alcanza por primera vez la región central C, ya se habrá mezclado de manera significativa y, por lo tanto, no tendrá las altas concentraciones descritas anteriormente para la Figura 24. De hecho, es probable que sólo exceda ligeramente la distribución uniforme E antes de bajar rápidamente a la distribución uniforme.

20 En cualquiera de los ejemplos de mezclado o no mezclado, se observará que la primera posición detectada del biomarcador es siempre aguas abajo de la placa real P. Para el ejemplo no mezclado de la Figura 24, la longitud de desplazamiento es considerablemente mayor y, también, la predictibilidad de ese desplazamiento es menor.

25 Para ambos casos, se propone la introducción de una etapa adicional entre la obtención de los datos de concentración corregidos para los biomarcadores y la visualización de esa información, por ejemplo, tal como se ilustra en la Figura 23. En particular, se propone introducir una corrección adicional con respecto al desplazamiento. Teniendo en cuenta factores tales como el diámetro del vaso sanguíneo, las tasas de flujo y las propiedades del catéter, es posible desplazar las concentraciones mostradas, de manera que se posicionen en relación a la imagen del vaso sanguíneo en posiciones más representativas de las posiciones reales de cualquier placa, etc.

30 Debido a que, tal como se ha indicado anteriormente, el desplazamiento para un flujo mezclado es mucho menor y más predecible, el flujo mezclado tiene ventajas significativas. Cuando se corrige el desplazamiento para el flujo mezclado, pueden tenerse en cuenta las características del mezclado. En particular, la exactitud de la localización de la liberación del biomarcador con relación a la posición en la arteria puede ser aumentada usando el conocimiento de la manera en la que los mezcladores interceptan y desvían el flujo desde las capas límite del vaso sanguíneo a los puertos de recogida a lo largo del cuerpo central alargado del catéter.

35 Hasta el momento, se han considerado sólo los valores reales detectados (y corregidos). Sin embargo, cuando deben analizarse muestras que fueron tomadas desde un catéter usando mezclado, generalmente, esos valores reales son menores y proporcionan más un cambio escalonado que un pico para la identificación por parte del usuario.

40 En vista de esto, se propone también tomar una diferencia de los valores de concentración corregidos para los biomarcadores.

45 Cuando se emplea mezclado, se alcanza muy rápidamente la concentración mezclada de biomarcador. En comparación, cuando no se usa mezclado, la concentración es algo variable. Tomando una diferencia de los valores, puede obtenerse una indicación muy clara de la detección inicial de un biomarcador. Los valores de diferencia resultantes pueden ser mostrados tal como se ilustra en la Figura 23 y, adicionalmente, pueden ser corregidos para el desplazamiento en la manera descrita anteriormente.

50 .

REIVINDICACIONES

1. Un catéter (10) configurado para tomar una pluralidad de muestras desde el interior de una longitud de un vaso sanguíneo (2), en el que el catéter incluye:
 - 5 un cuerpo (12; 42; 52; 122; 164) central alargado dispuesto para ser insertado en y ser posicionado a lo largo de un vaso sanguíneo (2);
 - al menos un zona (14) de recogida definida a lo largo del cuerpo (12) central alargado, configurada para recoger muestras en la región central del vaso sanguíneo; y
 - 10 al menos un mezclador (18; 28; 38; 44-47; 54-57; 124; 125) provisto radialmente hacia el exterior del cuerpo (12) central alargado y que se extiende circunferencialmente alrededor del cuerpo (18; 28; 38; 44-47; 54-57; 124; 125) central alargado en sustancialmente todas las direcciones radiales, dispuesto para interferir con el flujo de sangre a lo largo del vaso (2) para crear un flujo de sangre desde una capa límite en una pared del vaso sanguíneo (2) alrededor de toda la periferia del vaso sanguíneo, al cuerpo (12) central alargado para permitir que la al menos una zona (14) de recogida recoja muestras desde la capa límite.
2. Catéter según la reivindicación 1, en el que el al menos un mezclador (18) es un mezclador estático.
- 15 3. Catéter según la reivindicación 1 ó 2, en el que el al menos un mezclador (18) está configurado para desplegarse desde un estado inactivo, en el que el al menos un mezclador está cerca del cuerpo (12) central alargado para su inserción en un vaso sanguíneo (2), a un estado activo, en el que el al menos un mezclador (18) está más alejado del cuerpo (12) central alargado para interferir con una capa límite del vaso sanguíneo (2).
- 20 4. Catéter según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un mezclador comprende una pluralidad respectiva de elementos (18; 28; 38; 44-47; 54-57; 124; 125) mezcladores que se extienden radialmente desde el cuerpo (12) central alargado.
5. Catéter según la reivindicación 4, en el que cada elemento (124; 125) mezclador está fijado, de manera pivotante, al cuerpo (122) central alargado, de manera que pivota en la dirección alargada del cuerpo central alargado y hacia y alejándose del cuerpo central alargado.
- 25 6. Catéter según la reivindicación 4 ó 5, en el que cada elemento mezclador tiene la forma de una paleta (132) que se extiende en las direcciones radial y tangencial con respecto al cuerpo (122) central alargado.
7. Catéter según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que los elementos (54-57; 124; 125) mezcladores están dispuestos en posiciones sucesivas a lo largo del cuerpo (52; 122) central alargado y en ángulos sucesivos correspondientes alrededor del cuerpo central alargado.
- 30 8. Catéter según la reivindicación 7, en el que el ángulo relativo alrededor del cuerpo central alargado entre los elementos (124a, 124b; 125a, 125b) mezcladores en posiciones contiguas a lo largo del cuerpo (122) central alargado es sustancialmente de 90°.
9. Catéter según la reivindicación 7 ó 8, en el que los elementos (124a, 124b; 125a, 125b) mezcladores están dispuestos en pares (124; 125), en el que cada par de elementos mezcladores está posicionado en una posición respectiva a lo largo del cuerpo (122) central alargado y los elementos mezcladores individuales de un par de elementos mezcladores están en los lados opuestos respectivos del cuerpo central alargado.
- 35 10. Catéter según la reivindicación 9, en el que el al menos un mezclador incluye al menos dos pares (124, 125) de elementos mezcladores.
11. Catéter según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que los elementos mezcladores están separados y conformados de manera que cuando los elementos (124a, 124b; 125a, 125b) mezcladores en posiciones contiguas a lo largo del cuerpo (122) central alargado están desviados de manera que sean sustancialmente paralelos con una superficie exterior del cuerpo central alargado, los elementos mezcladores en las posiciones contiguas no se superponen sustancialmente.
- 40 12. Catéter según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la al menos una zona (14) de recogida incluye al menos un puerto (16; 166) de recogida situado en una posición respectiva a lo largo del cuerpo (12; 164) central alargado configurado para recoger una muestra respectiva en esa posición.
- 45 13. Catéter según la reivindicación 12, en el que el cuerpo (164) central alargado incluye al menos un lumen (160) que se extiende internamente a lo largo del cuerpo central alargado que conecta con el al menos un puerto (16; 166) de recogida.

14. Catéter según la reivindicación 13, en el que el cuerpo (164) central alargado incluye una pluralidad de lúmenes (160) que se extienden internamente a lo largo del cuerpo central alargado que conecta con los puertos (16; 166) de recogida respectivos.

5 15. Catéter según la reivindicación 12, 13 ó 14, en el que en la al menos una zona de recogida, el cuerpo (164) central alargado incluye una pared (170) exterior que tiene una superficie orientada hacia el exterior y una superficie orientada hacia el interior y un cuerpo interior en el que está definido el al menos un puerto (166) de recogida, en el que la superficie orientada hacia el interior de la pared (170) exterior y el cuerpo interior definen un hueco circunferencial entre los mismos y un conjunto circunferencial de orificios (174) pasantes definidos a lo largo de la pared exterior entre la superficie orientada hacia el interior y la superficie orientada hacia el exterior, de
10 manera que el hueco circunferencial forma un colector (172) que alimenta el al menos un puerto (166) de recogida desde una pluralidad de direcciones radiales.

16. Catéter según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye una pluralidad de mezcladores (18) dispuestos a lo largo de la longitud del cuerpo (12) central, en el que las zonas (16) de recogida están definidas entre dichos mezcladores.

15 17. Catéter según la reivindicación 16, en el que se define una zona (16) de recogida en un extremo del catéter (10) de manera que esté aguas arriba de cualquier mezclador (18) cuando está en uso.

18. Catéter (120) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un manguito dentro del cual el cuerpo (122) central alargado y el al menos un mezclador (124; 125) pueden ser replegados, en el que el manguito es extraíble para exponer el al menos un mezclador y la al menos una zona (16) de recogida.

20

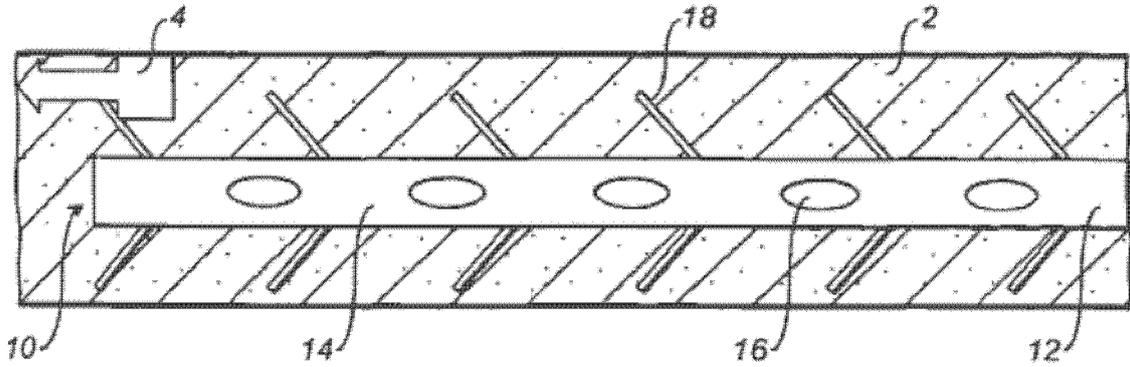


FIG. 1

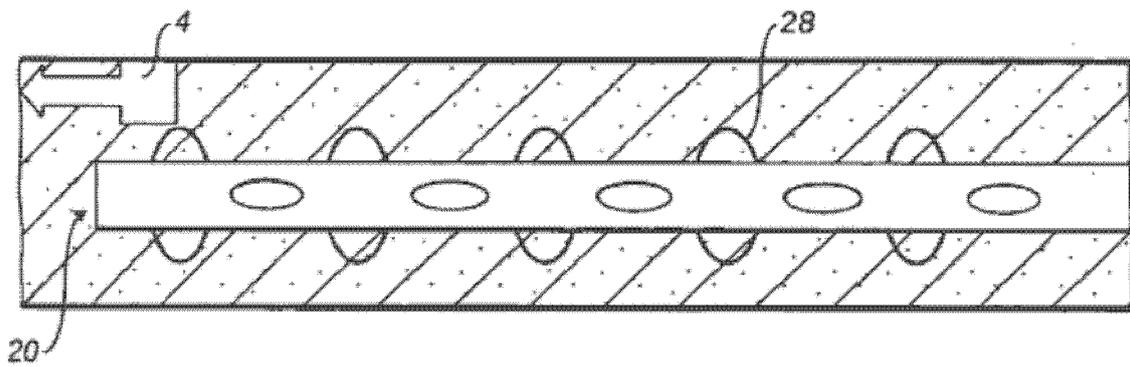


FIG. 2

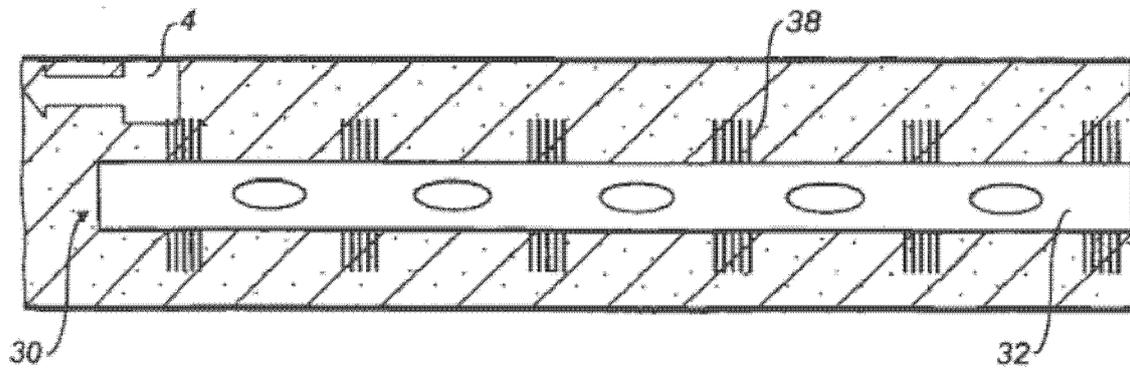


FIG. 3

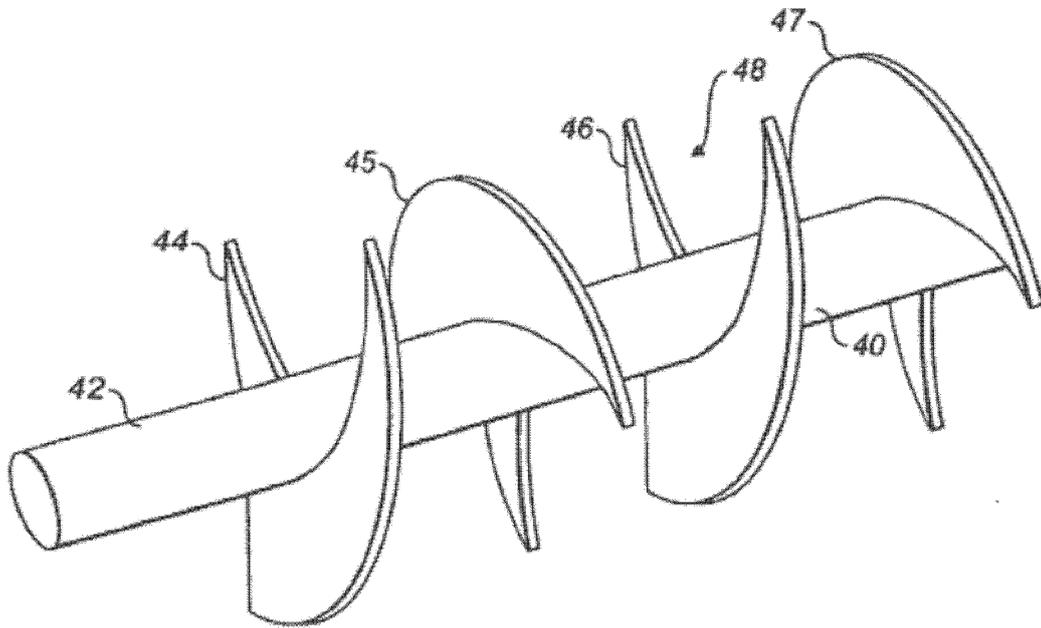


FIG. 4a

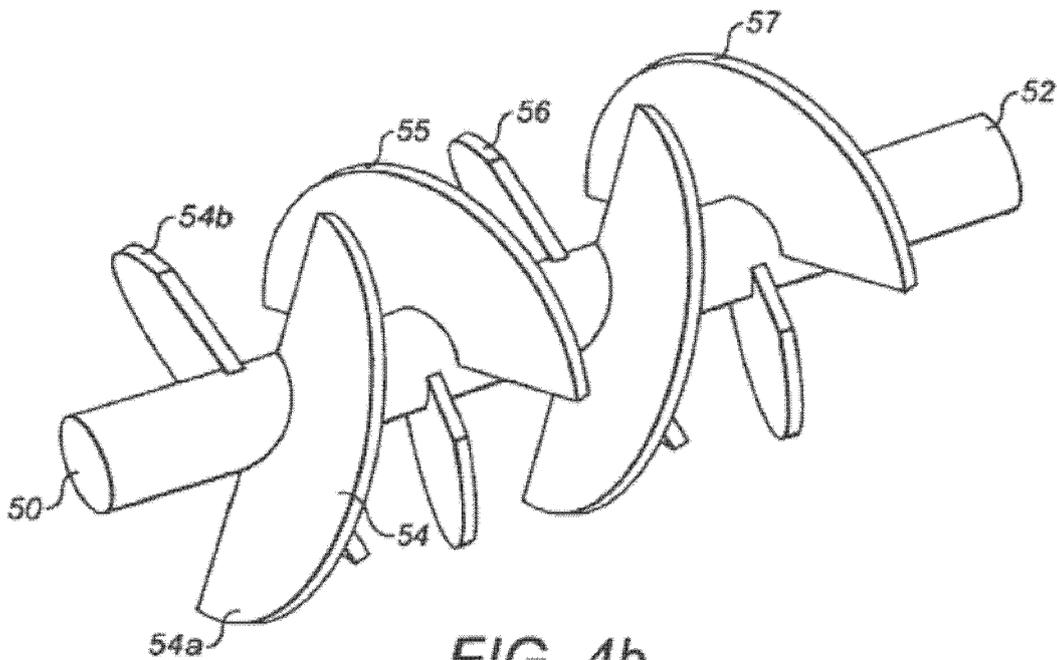


FIG. 4b

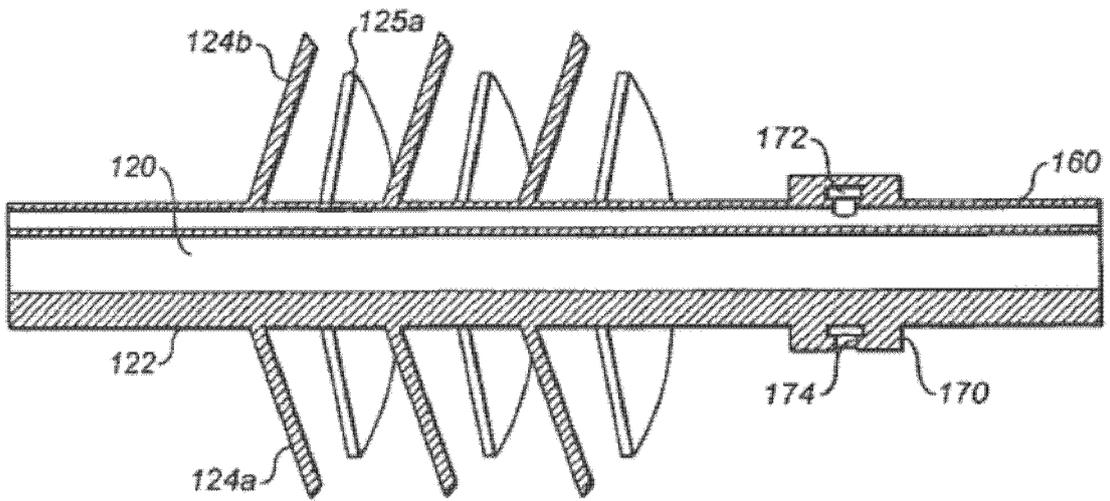
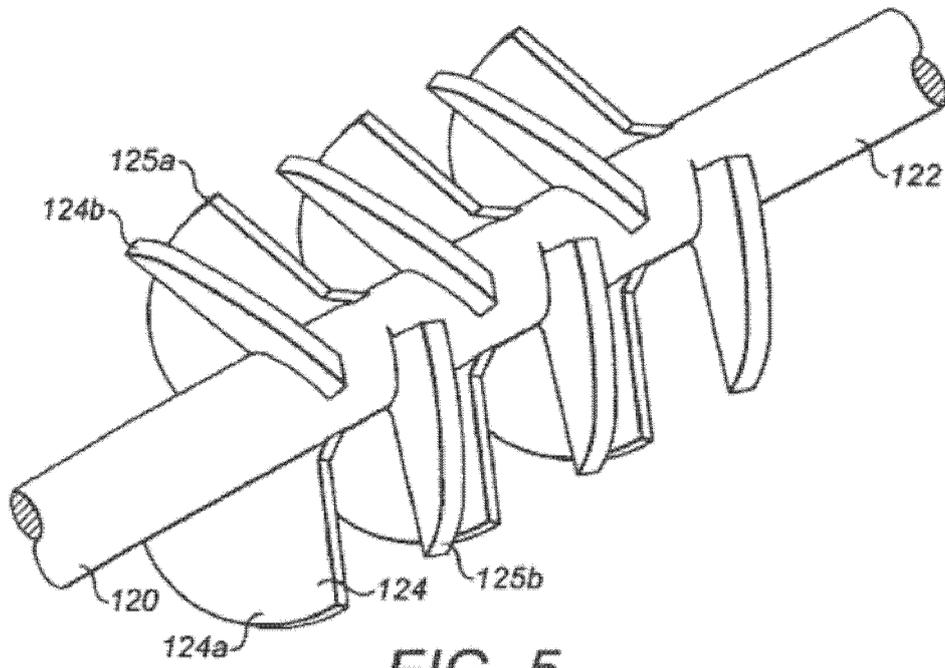




FIG. 7

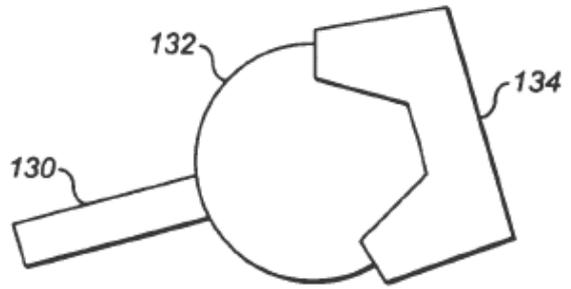


FIG. 8

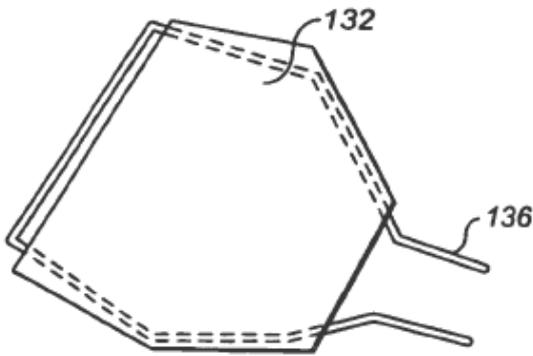


FIG. 9

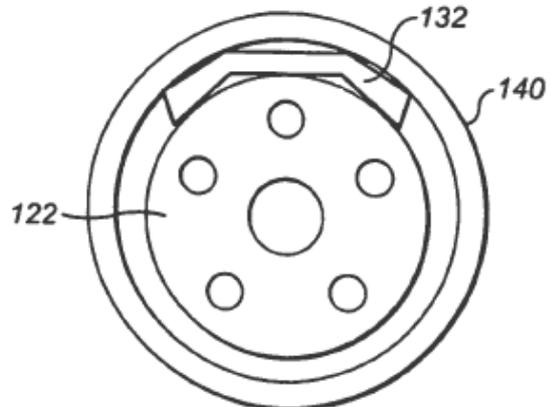


FIG. 10

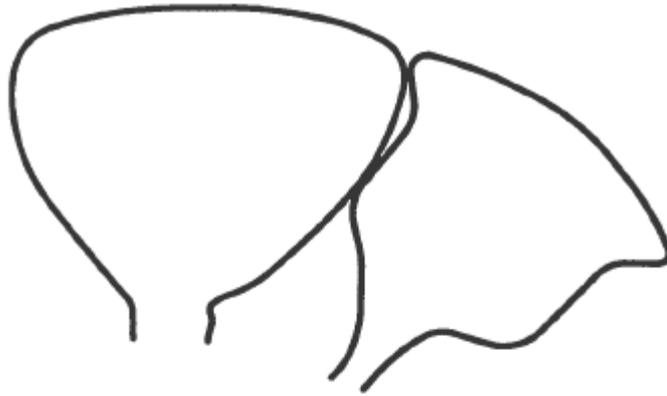


FIG. 11

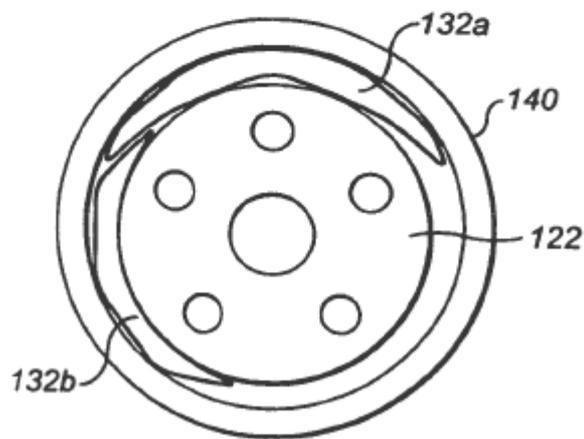


FIG. 12

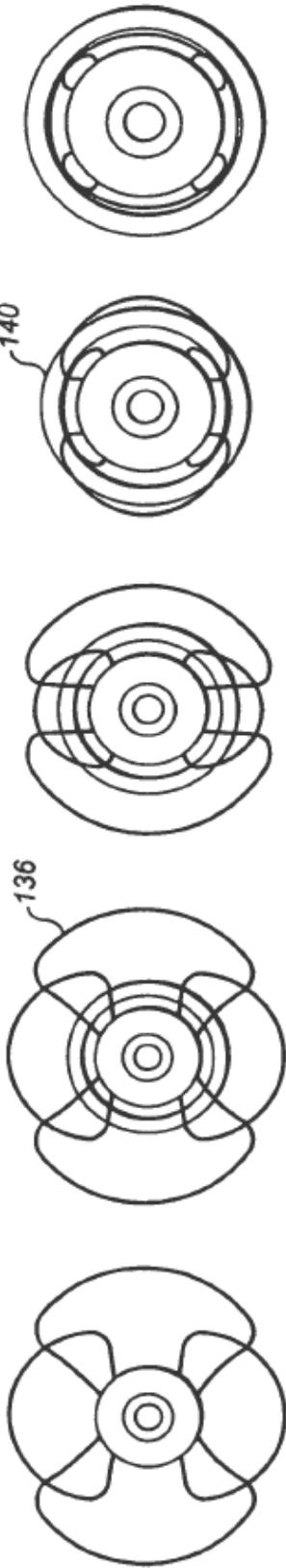


FIG. 13a FIG. 13b FIG. 13c FIG. 13d FIG. 13e

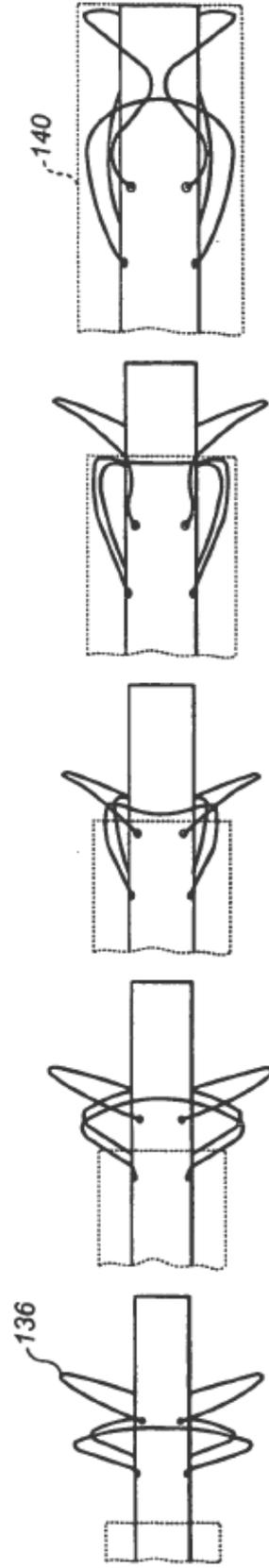


FIG. 14a FIG. 14b FIG. 14c FIG. 14d FIG. 14e

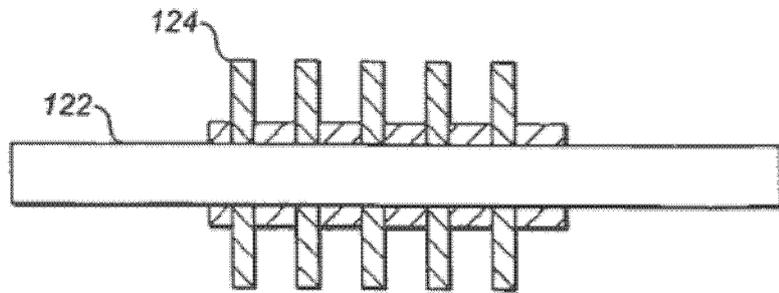


FIG. 15

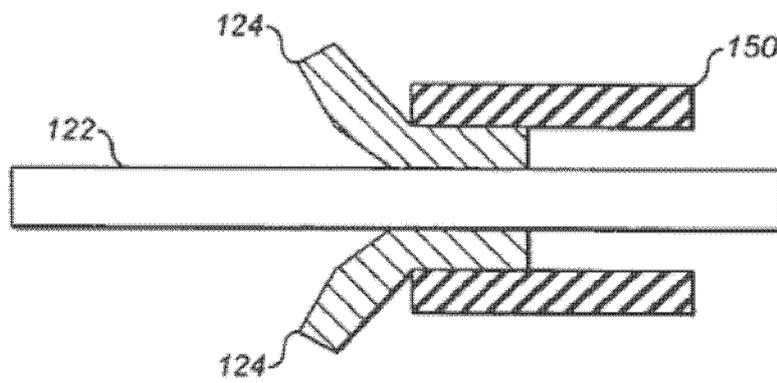


FIG. 16

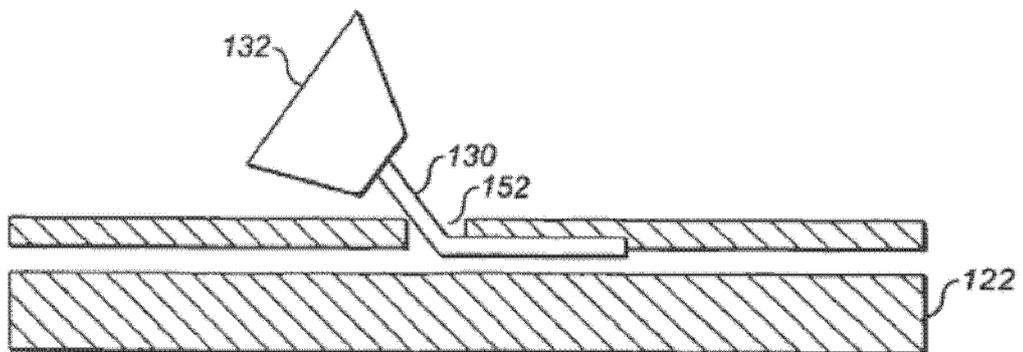


FIG. 17



FIG. 18

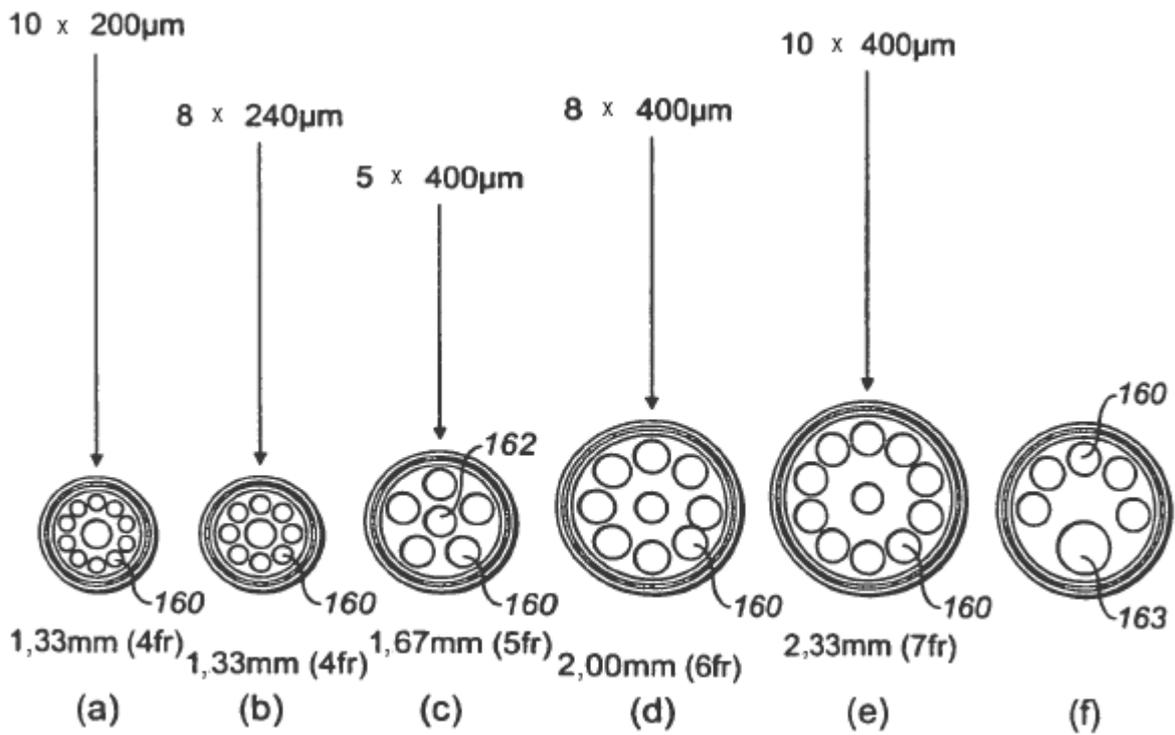


FIG. 19

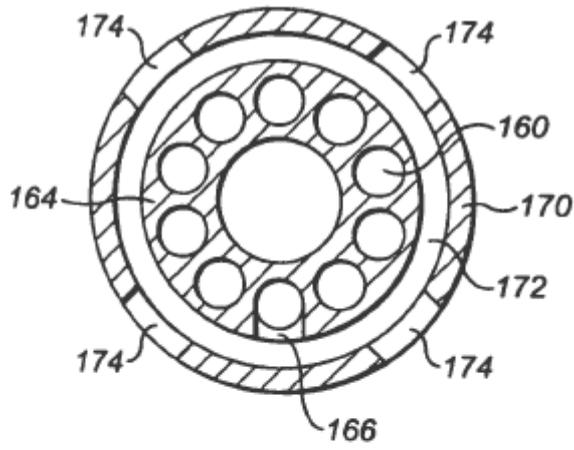


FIG. 20

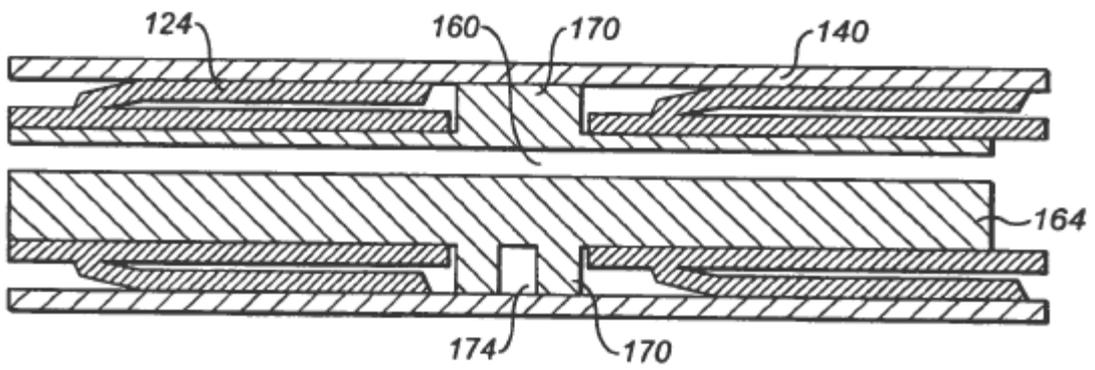


FIG. 21

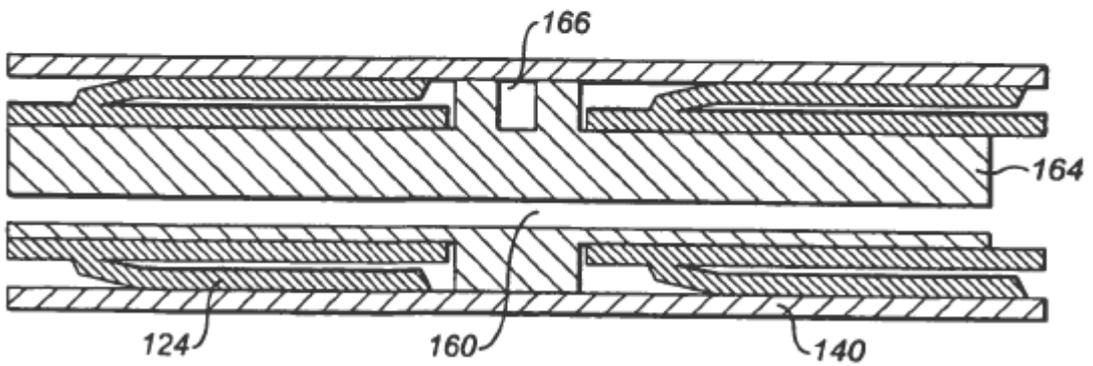


FIG. 22

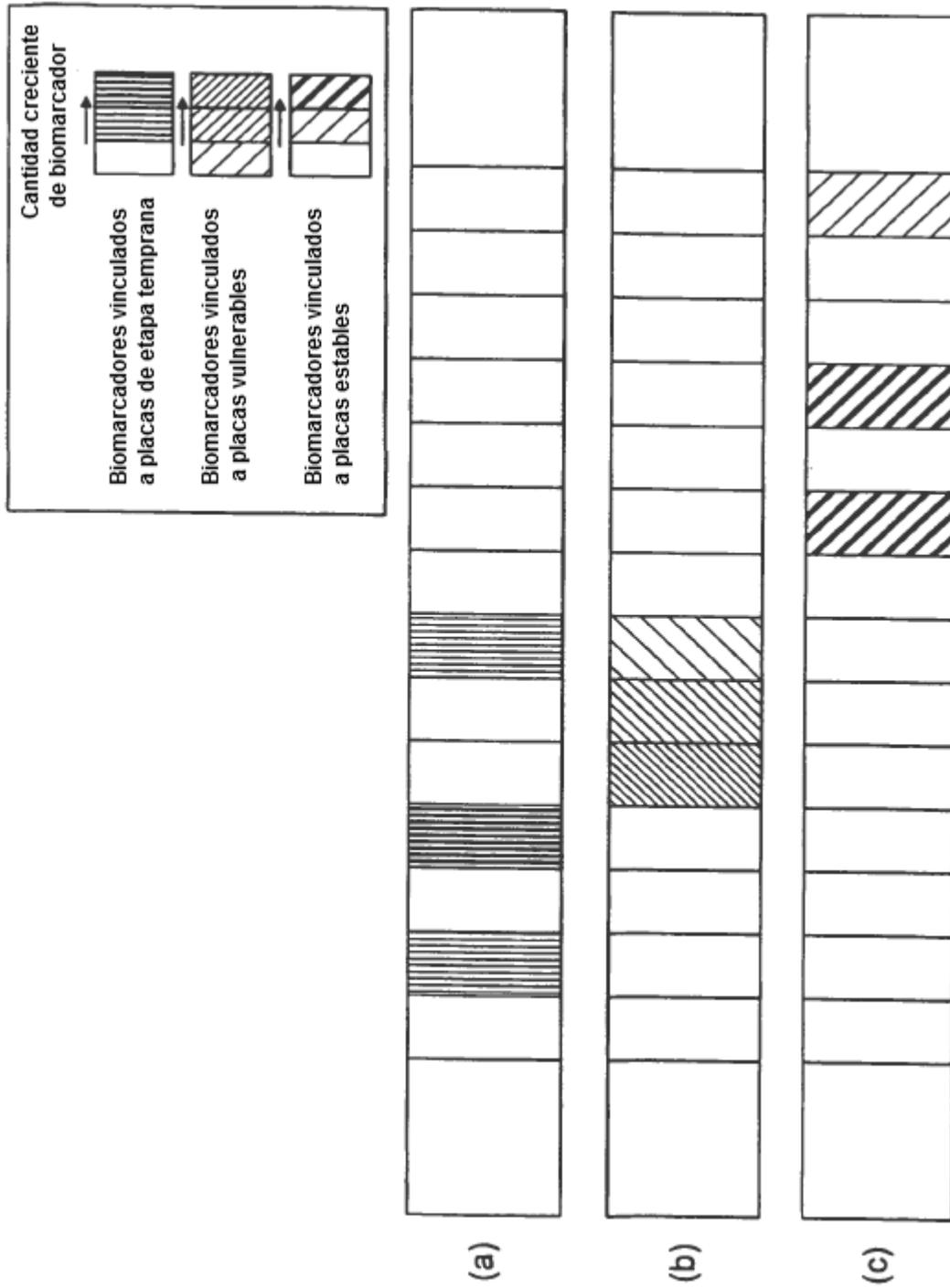


FIG. 23

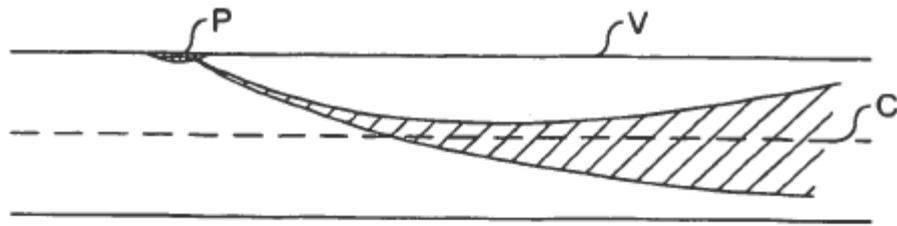


FIG. 24a

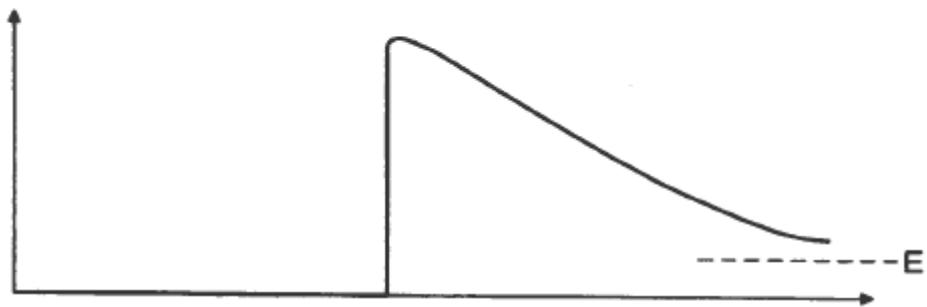


FIG. 24b

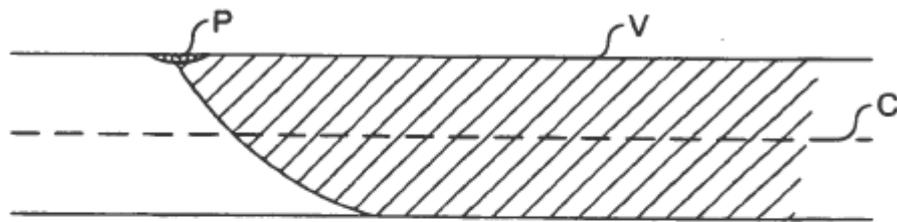


FIG. 25a

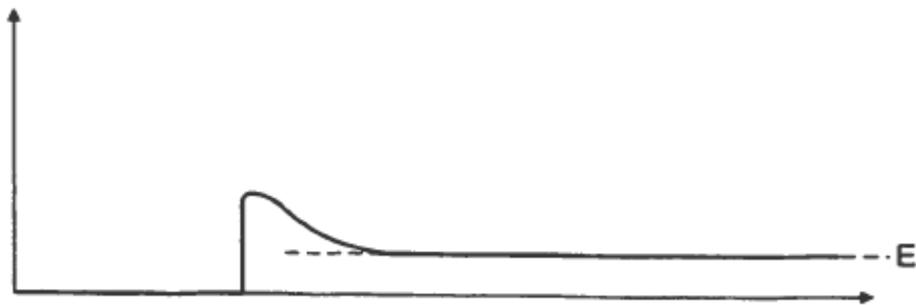


FIG. 25b