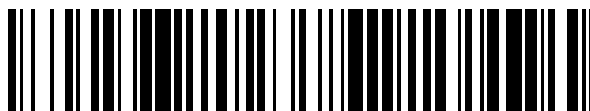


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 118**

51 Int. Cl.:

**A61F 13/02** (2006.01)

**A61F 13/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2012 PCT/EP2012/060928**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12168449**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2012 E 12732990 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2717816**

54 Título: **Apósito o parche adhesivo para usar en el tratamiento de enfermedades vasculares**

30 Prioridad:

**09.06.2011 EP 11169364**

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

**27.03.2018**

73 Titular/es:

**ANGIOCLINIC AG (100.0%)  
Hohenzornstrasse 8  
8500 Frauenfeld, CH**

72 Inventor/es:

**RAGG, JOHANN CHRISTOF**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 661 118 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

Apósito o parche adhesivo para usar en el tratamiento de enfermedades vasculares

5 **Campo de la invención**

La presente invención se inscribe en el campo de la medicina, particularmente en el campo de las enfermedades venosas y arteriales, tales como los aneurismas o las dilataciones vasculares en seres humanos y animales. La invención también se inscribe en el campo de los productos farmacéuticos y de los dispositivos médicos para el tratamiento de tales enfermedades.

**Antecedentes**

En los seres humanos, existen distintos tipos de vasos sanguíneos. Estos se pueden agrupar básicamente en arteriales y venosos, según la sangre fluya desde el corazón (arteriales) o hacia el corazón (venosos). Sin embargo, el término "sangre arterial" se utiliza para referirse a la sangre con alto contenido de oxígeno. Las excepciones son la arteria pulmonar, que transporta "sangre venosa", y la sangre que fluye por la vena pulmonar, que es rica en oxígeno.

Las cavidades o dilataciones patológicas, p. ej., los aneurismas arteriales, las venas varicosas, las ectasias venosas o las malformaciones vasculares, se asocian frecuentemente con diferentes complicaciones, dado que la pared dilatada del vaso puede tornarse más frágil y corre riesgo de romperse, lo cual puede, a su vez, causar sangrado profuso o trombosis, con el consiguiente riesgo de daño posttrombótico permanente o incluso un evento de embolia pulmonar asociado con mayor mortalidad. A menudo, las venas dilatadas desarrollan incompetencia de las válvulas venosas, lo cual causa, a su vez, insuficiencia venosa, es decir, una inversión de la dirección del flujo sanguíneo. Si no se trata, la insuficiencia venosa es una enfermedad crónica asociada con mayor congestión de sangre y linfa. El aumento de la presión venosa y la acumulación de sangre con bajo contenido de oxígeno y nutrientes tiene consecuencias graves, que comprenden dolor, pesadez, incapacidad para caminar o mantenerse de pie durante mucho tiempo e incluso complicaciones como dermatitis, úlceras cutáneas (particularmente cerca del tobillo) que se conocen habitualmente como úlceras venosas, e incluso el desarrollo de carcinomas o sarcomas en las úlceras venosas persistentes. Muchas malformaciones, tales como las venas varicosas o las arañas vasculares, están asociadas con problemas estéticos que evitan que los pacientes realicen ciertas actividades, tales como nadar en público o usar pantalones cortos o polleras.

Tradicionalmente, la primera opción para el tratamiento de los aneurismas, las dilataciones o las ectasias vasculares ha sido la intervención quirúrgica. Sin embargo, la cirugía vascular viene acompañada frecuentemente de daños secundarios a los nervios o vasos linfáticos adyacentes, heridas e infecciones, septicemia, necrosis o incluso pérdida de tejido o amputaciones. Asimismo, el sangrado intraoperatorio o posoperatorio puede ser grave. A menudo, la cirugía requiere anestesia general, que puede tener diversos efectos adversos parcialmente graves, tales como la intolerancia del paciente a los fármacos narcóticos o la hipoxia.

Como alternativa a la extracción quirúrgica, se han desarrollado diversos métodos de tratamiento intervencionista con mecanismos térmicos, termoópticos o mecánicos aplicados por medio de catéteres. Estos incluyen el uso de haces láser con longitudes de onda entre 810 y 1470 nm aplicados mediante fibras ópticas, sondas de radiofrecuencia y tubos que liberan vapor. Otro tipo de escleroterapia incluso más difundido es la escleroterapia mediante la inyección de fármacos esclerosantes líquidos. Algunos fármacos esclerosantes líquidos conocidos son, por ejemplo, los alcoholes con propiedades detergentes como el polidocanol o el tetradecil sulfato de sodio. El fármaco esclerosante líquido se inyecta en los vasos. Para abordar algunas de las limitaciones de los fármacos esclerosantes líquidos, tales como la dificultad de visualizar el proceso mediante métodos de diagnóstico por imágenes y de controlar la dosis de fármaco, se ha propuesto producir una espuma de fármaco esclerosante mezclando el fármaco esclerosante líquido con un gas hasta obtener una sustancia que se distingue fácilmente de la sangre en las imágenes por ultrasonido. Para crear la espuma, el fármaco esclerosante (tetradecil sulfato de sodio o polidocanol) se mezcla con aire estéril o un gas fisiológico (dióxido de carbono) en jeringas, para lo cual se utilizan bombas mecánicas o gas a presión. Este proceso aumenta la superficie efectiva del fármaco. La espuma se adhiere a la pared del vaso y el contacto es más intenso que en el caso de un bolo líquido que pasa rápidamente. Por lo tanto, la espuma de fármaco esclerosante es más eficaz que el fármaco esclerosante líquido a la hora de provocar la esclerosis (el engrosamiento de las paredes del vaso y la obstrucción del flujo sanguíneo; Yamaki T, Nozaki M, Iwasaka S (2004). "Comparative study of duplex-guided foam sclerotherapy and duplex-guided liquid sclerotherapy for the treatment of superficial venous insufficiency". *Dermatol Surg* 30 (5): 718-22).

Todos estos métodos buscan desnaturalizar las proteínas funcionales de la capa más interna del vaso (túnica íntima), lo que provoca la concentración de plaquetas en el lugar, seguida por el cierre trombótico del vaso, la organización del coágulo sanguíneo y la transformación gradual en tejido conectivo.

Cuando el aneurisma o la dilatación causan más síntomas o defectos cosméticos, es necesaria, además de la oclusión del vaso, su contracción. Algunas modalidades, tales como la esclerosis endovenosa con láser,

radiofrecuencia o vapor, pueden inducir cierta contracción del vaso, pero dicha contracción resulta incompleta o inestable dado que la energía necesaria para contraer suficientemente la capa muscular afectaría gravemente la capa externa, que contiene los nervios, o incluso los nervios adyacentes, y causaría grave dolor. La escleroterapia con agentes químicos tampoco resulta suficiente para generar una reducción persistente del diámetro del vaso. Los agentes esclerosantes inducen inicialmente un espasmo que reduce el diámetro del vaso pero, dado que el líquido o el agente espumoso se eliminan en cuestión de segundos o minutos, el espasmo disminuye rápidamente. Las espumas de fármaco esclerosante flotan en la sangre y no son totalmente capaces de llegar a toda la circunferencia del lumen. Además, las espumas de fármaco esclerosante se desintegran rápidamente dentro de los vasos. Ello produce el reingreso de sangre y la reexpansión parcial del vaso tratado. Cuanto mayor es el volumen de sangre contenido en la estructura tratada, mayor es la frecuencia de las reacciones inflamatorias de reabsorción, que son dolorosas y pueden requerir la extracción quirúrgica o intervencionista del trombo y/o la administración de fármacos antiinflamatorios o analgésicos para aliviar al paciente.

Muchos tratamientos vasculares incluyen principios de compresión. Esto es particularmente cierto en el caso de los tratamientos venosos, sean quirúrgicos, intervencionistas o conservadores. En el tratamiento conservador de la insuficiencia venosa, se aplica presión externa mediante el uso de medias o vendas médicas de compresión. El objetivo de dicha compresión es contrarrestar el aumento de la presión en las venas y el tejido. Además, es posible reducir el diámetro de las venas dilatadas y revertir cierto grado de insuficiencia siempre y cuando se mantenga la presión. La presión que producen las medias o las vendas es concéntrica.

Luego del tratamiento quirúrgico, las estrategias de compresión persiguen otros objetivos. En primer lugar, se busca evitar el sangrado debido a los cortes y los puntos donde se han arrancado vasos o partes de tejido. En segundo lugar, disminuir el diámetro de los vasos aumenta la velocidad del flujo sanguíneo y evita la trombosis. Esto es particularmente importante en las enfermedades venosas. Un beneficio secundario es la prevención de la hinchazón postraumática. Aunque la cirugía siempre se relaciona con ciertos puntos o segmentos vasculares enfermos, la compresión generalmente se aplica de manera concéntrica, lo que limita la presión aplicable en función de la sensación de dolor asociada. En vista de ello, sería deseable aplicar presión principalmente en las zonas tratadas.

En los tratamientos intervencionistas, no hay cortes ni daño tisular que requieran compresión. Generalmente, no se requiere anestesia general, por lo que los pacientes pueden moverse durante el tratamiento y luego del mismo. Por lo tanto, no existe un riesgo particular de trombosis ni se requiere compresión para prevenirla. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el caso del tratamiento quirúrgico, los vasos enfermos no se retiran sino que permanecen en su lugar. Dado que ninguno de los tratamientos intervencionistas conocidos es capaz de inducir una contracción inmediata, total y permanente del lumen, la compresión focalizada podría ayudar a acelerar el proceso de contracción gradual mediante la organización del coágulo sanguíneo y la transferencia a tejido conectivo.

Luego del tratamiento, las medias de compresión aplican presión graduada sobre las estructuras tratadas. A diferencia de las medias y los calcetines deportivos o de vestir, las medias de compresión utilizan elásticos más fuertes para aplicar una presión considerable sobre las piernas, los tobillos y los pies. Las vendas de compresión elásticas se pueden estirar considerablemente, lo cual significa que su elevada potencia de compresión se puede ajustar fácilmente. Sin embargo, también tienen una mayor presión de reposo y, por lo general, se quitan durante la noche.

El documento WO 2004/112666 presenta un apósito con un medio de compresión elástico. Sin embargo, este apósito cambia reversiblemente de forma, lo cual es una desventaja. Allí, se presenta un apósito que comprende una torunda que se puede colocar contra la herida y absorbe las secreciones de la misma, un medio para presionar la torunda contra la herida y un medio de fijación para sujetar localmente el apósito. La realización del medio para presionar es un material esponjoso de poros abiertos que se puede deformar de manera elásticamente reversible y retardada y está ubicado dentro del apósito, entre la torunda y una capa cobertora exterior que se superpone con la torunda.

Luego de la terapia vascular intervencionista o el tratamiento con espuma de fármaco esclerosante, sería beneficioso contar con un medio para aplicar presión dirigida a los vasos tratados. Se debería evitar aplicar presión sobre el tejido saludable, dado que ello podría causar dolor o incluso daño tisular. En general, no se debe aumentar la presión sobre toda la extremidad, excepto en los casos en los que ello esté indicado, tales como la insuficiencia de las venas profundas o el síndrome posttrombótico.

Los medios de compresión comunes tienen varias desventajas. Las medias que ejercen una presión adecuada son difíciles de colocar y muchos pacientes no pueden hacerlo sin ayuda. Las vendas, por otra parte, son fáciles pero lentas de aplicar y la presión depende en gran medida de la tensión que se aplica durante la colocación, por lo que es frecuente que queden demasiado ajustadas o demasiado sueltas. Además, las medias —y, con menor frecuencia, las vendas— pueden causar reacciones alérgicas. Ambas quitan los fluidos y la grasa de la piel y la hacen más propensa a las lesiones, inflamaciones e infecciones. Las medias, los pantalones y las vendas de compresión son incómodos (debido al dolor que causa la presión y el desplazamiento), por lo que el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente suele ser bajo.

Para aplicar presión transcutánea focalizada sobre estructuras vasculares, se han usado distintos materiales, tales como rollos de algodón odontológicos, rollos de papel higiénico, espuma de caucho o espuma de plástico. Todos

ellos requieren vendas o cintas para su sujeción. A menudo, la presión focalizada es demasiado alta y causa lesiones en la piel, particularmente en la zona de las articulaciones en donde cada paso induce un esfuerzo cortante sobre la piel.

- 5 Los vasos sanguíneos, en particular las venas varicosas, pueden tener todo tipo de formas y tamaños, y, a menudo, son tortuosos o tienen ramificaciones.

La presente invención soluciona el problema con un apósito o parche adhesivo y un kit para producir dicho parche.

- 10 También se ha demostrado que la compresión reduce la intensidad del dolor posoperatorio luego de, por ejemplo, la ablación endovenosa con láser. Al respecto, véase Lugli et al., *Phlebology* 2009, 24:151-156.

También se ha descrito la compresión luego de la escleroterapia, dado que logra mejores resultados. Véase Weiss et al., *Dermatological Surgery* 1999; 25:105-108 y Noppeney et al., *Phlebologie* 1/2011.

- 15 Otros documentos relacionados con apósitos o vendas son los siguientes: FR2936408, US6316686, WO8607252, FR 2885295 y WO2006053920.

### Resumen de la invención

- 20 La presente invención refiere a un apósito adhesivo tipo emparedado para comprimir vasos sanguíneos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, 13 y 14, y a un kit de acuerdo con la reivindicación 12 para armar dicho apósito tipo emparedado. Asimismo, la invención refiere a un apósito o un kit aptos como medicamentos, particularmente para el tratamiento de las venas varicosas. La invención también refiere a un apósito tipo emparedado o un kit para  
25 comprimir venas o arterias y a un método para producir dicho apósito tipo emparedado. Además, la invención refiere a un apósito tipo emparedado que se puede obtener mediante el método de la invención.

- La presente invención refiere a un apósito adhesivo tipo emparedado de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, 13 y 14 para comprimir venas o arterias que comprende: (i) una primera capa de apósito adhesivo [1] que está adaptada para adherirse a la piel humana y es sustancialmente transparente, (ii) un cuerpo elástico [3] que preserva su forma y, preferentemente, es una goma de silicona, en donde dicho cuerpo elástico puede tener diferentes formas en función de la vena o arteria que se pretende comprimir, (iii) una segunda capa de apósito adhesivo [2] que está adaptada para adherirse a dicha primera capa de apósito adhesivo, en donde el cuerpo elástico está embebido y sujeto entre dichas capas.  
30

- 35 La invención también refiere a un kit de acuerdo con la reivindicación 12 para producir un apósito adhesivo para comprimir venas o arterias, que comprende (i) un primer apósito adhesivo [1] que está adaptado para adherirse a la piel humana y es sustancialmente transparente, (ii) un contenedor con un precursor de gel o pasta que, luego de endurecerse, forma un cuerpo elástico [3] que preserva su forma y, preferentemente, es de goma de silicona, en donde dicho cuerpo elástico puede tener diferentes formas en función de la vena o arteria que se pretende comprimir, en donde el precursor se endurece o fragua en un plazo entre 1 minuto y 10 horas luego de entrar en contacto con el aire atmosférico y (iii) un segundo apósito adhesivo [2] que está adaptado para adherirse a dicho primer apósito adhesivo.  
40

- 45 La invención también refiere a un apósito tipo emparedado o un kit aptos para usarse como medicamentos.

Asimismo, la invención refiere a un apósito tipo emparedado o un kit para comprimir venas o arterias.

- 50 La invención también refiere a un método de acuerdo con la reivindicación 15 para producir un apósito tipo emparedado para comprimir venas o arterias que comprende como pasos: (i) proveer una primera capa de apósito adhesivo [1]; (ii) aplicar un cuerpo elástico [3] sobre la primera capa de apósito adhesivo [1], en donde dicho cuerpo elástico [3] tiene una forma que sigue el contorno de las venas o arterias que se pretende comprimir; (iii) aplicar una segunda capa de apósito adhesivo [2] sobre la primera capa de apósito adhesivo [1], de manera que el cuerpo elástico [3] quede embebido y sujeto entre dichas capas.  
55

- La invención también refiere a un apósito tipo emparedado que se puede obtener mediante el método de la invención.

### Descripción detallada de la invención

- 60 La presente invención refiere a un apósito adhesivo tipo emparedado de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, 13 y 14 para comprimir venas o arterias que comprende: (i) una primera capa de apósito adhesivo [1] que está adaptada para adherirse a la piel humana y es sustancialmente transparente, (ii) un cuerpo elástico [3] que preserva su forma y, preferentemente, es una goma de silicona, en donde dicho cuerpo elástico puede tener diferentes formas en función de la vena o arteria que se pretende comprimir, (iii) una segunda capa de apósito adhesivo [2] que está adaptada para adherirse a dicha primera capa de apósito adhesivo, en donde el cuerpo elástico está embebido y  
65

sujeto entre dichas capas.

5 El apósito tipo emparedado debe ser no tóxico, biocompatible y, preferentemente, biodegradable, particularmente en el caso de la primera capa adhesiva, que está diseñada para estar en contacto con la piel. La primera capa de apósito adhesivo puede comprender, a su vez, un polímero superabsorbente capaz de absorber sangre. Esta capa también puede comprender aditivos, tales como un compuesto hemostático que induzca la coagulación de la sangre, o propiedades antimicrobianas para promover la curación de la herida. Preferentemente, esta capa es estéril. Más preferentemente, todo el apósito tipo emparedado es estéril y viene empaquetado.

10 Preferentemente, el apósito tipo emparedado es compatible con los dispositivos de ultrasonido. En una realización, la primera capa de apósito es elastomérica. En otra realización, la segunda capa de apósito también es elastomérica. Es deseable que las capas de apósito estén hechas de películas transpirables o tengan perforaciones. También es deseable que las capas de apósito se puedan estirar en cierta medida para ajustarse a la anatomía del cuerpo.

15 En otra realización, el costado de la primera capa de apósito está recubierto con un adhesivo adecuado apto para la piel. Si se desea, la primera capa de apósito puede no estar recubierta con un adhesivo. En tal caso, el apósito tipo emparedado se sujeta a la piel mediante una cinta adhesiva u otro apósito.

20 La segunda capa de apósito se adhiere a la primera capa de apósito. Entre la primera y la segunda capas de apósito se encuentra el cuerpo elástico, cuya movilidad se ve restringida por las fuerzas adhesivas de las dos capas de apósito. El apósito tipo emparedado se puede adherir a la piel y permite aplicar una fuerza de compresión sobre la vena o arteria que se pretende comprimir. La persona versada en la técnica sabe cómo escoger y variar la fuerza de compresión.

25 El cuerpo elástico del apósito tipo emparedado puede tener distintas formas. Por ejemplo, el cuerpo elástico puede ser largo, corto, grueso, delgado, recto, curvo, sigmoideo, anguloso o con cualquier combinación de las formas anteriores. Las formas preferentes son las formas que ocurren naturalmente e imitan los contornos de las venas y arterias del cuerpo humano. Preferentemente, se provee una variedad de apósitos tipo emparedado con diferentes formas que sirven como candidatos. De entre estos candidatos, el apósito tipo emparedado adecuado se puede seleccionar comparando el contorno de la arteria o vena que se pretende comprimir con los tipos de apósitos tipo emparedado disponibles.

30 Una ventaja de la presente invención es que permite la compresión dirigida de los vasos sanguíneos que se pretende comprimir, es decir, permite comprimir específicamente dichos vasos sanguíneos sin comprimir —o comprimiendo poco— la zona circundante. Otra ventaja es que el cuerpo elástico preserva su forma pero es elástico. Así, se garantiza una fuerza de compresión duradera sin que se pierda la comodidad propia de un material elástico. En particular, se pueden prevenir los esfuerzos cortantes sobre la piel, que ocurren particularmente en las regiones de las articulaciones. La presente invención es particularmente útil para comprimir vasos sanguíneos grandes que no se pueden comprimir lo suficiente con las soluciones actuales.

35 En una realización, la segunda capa adhesiva también es sustancialmente transparente.

40 La ventaja de una capa de apósito transparente es que permite colocar el apósito tipo emparedado precisamente sobre el vaso sanguíneo a comprimir y verificar que esté bien ubicado luego de la colocación.

45 Son materiales adecuados las siliconas. Las siliconas, más precisamente llamadas siloxanos polimerizados o polisiloxanos, son polímeros mixtos orgánicos-inorgánicos con la fórmula química  $[R_2SiO]_n$ , donde R es un grupo orgánico tal como un metilo, un etilo o un fenilo. Estos materiales consisten de una cadena troncal inorgánica de silicio-oxígeno ( $\cdots-Si-O-Si-O-Si-O\cdots$ ) con grupos orgánicos laterales unidos a los átomos de silicio, que tienen cuatro coordenadas.

50 En algunos casos, los grupos orgánicos laterales se pueden usar para unir dos o más de estas cadenas troncales de  $-Si-O-$  entre sí. Al variar la longitud de las cadenas troncales de  $-Si-O-$ , los grupos laterales y la unión entre cadenas (reticulación), se pueden sintetizar siliconas con una gran variedad de propiedades y composiciones. Las siliconas pueden variar en consistencia desde líquidos hasta geles, gomas o plásticos duros. El siloxano más común es el polidimetilsiloxano lineal (PDMS), un aceite de silicona. El segundo mayor grupo de materiales de silicona se basa en las resinas de silicona, que están formadas por oligosiloxanos ramificados o con estructuras tipo jaula.

55 La goma de silicona es un material similar al caucho compuesto de silicona —un polímero en sí misma— que contiene silicio junto con carbono, hidrógeno y oxígeno. Las gomas de silicona se utilizan ampliamente en la industria y existen distintas formulaciones. A menudo, las gomas de silicona son polímeros de una o dos partes, que pueden contener materiales de relleno para mejorar sus propiedades o reducir los costos. Por lo general, la goma de silicona no es reactiva, es estable y puede resistir ambientes extremos y temperaturas extremas entre  $-55\text{ }^\circ\text{C}$  y  $+300\text{ }^\circ\text{C}$  sin perder sus propiedades útiles. Debido a estas propiedades y a lo fácil que es producirla y darle forma, la goma de silicona se encuentra en todo tipo de productos: automóviles; productos de cocina y panadería;

recipientes para comida; vestimenta, tal como ropa interior, ropa de deporte y calzado; productos electrónicos; dispositivos médicos e implantes; y productos de ferretería y para el hogar, tales como los selladores de silicona.

- 5 Durante la fabricación, puede ser necesario aplicar calor para vulcanizar (fragar o curar) la silicona hasta que adquiera su forma de goma. Esto normalmente se realiza mediante un proceso de dos etapas en el lugar donde el material se manufactura hasta darle la forma deseada y, luego, en un proceso posfragado prolongado. También se puede utilizar moldeado por inyección. En la presente, se prefiere que la goma de silicona sea a base de agua y, cuando el agua se evapora, la goma se endurezca.
- 10 La dureza Shore es una de varias escalas para medir la dureza de un material. La dureza se puede definir como la resistencia de un material a la formación de muescas o abolladuras permanentes. La escala de dureza Shore fue definida por Albert F. Shore, quien desarrolló un dispositivo de medición conocido como durómetro en la década de 1920. La dureza Shore es una magnitud adimensional y, por lo general, se utiliza como medida de la dureza de polímeros, elastómeros y gomas. El procedimiento de determinación se establece en la norma DIN 53505. En la
- 15 Tabla 1, se enumeran distintos materiales con sus correspondientes valores de dureza.

Tabla 1: valores típicos de dureza Shore de algunos materiales.

Material	Dureza Shore
Asiento de bicicleta de gel	15 a 30
Goma de mascar	20
Sorbothane	40
Sorbothane	30 a 70
Goma elástica	25
Burlete de puerta	55
Dibujo de neumático de automóvil	70
Rueda de monopatín blanda	75
Junta tórica hidráulica	70 a 90
Rueda de monopatín dura	98
Goma Ebonite (ebonita)	100
Neumáticos de camión sólidos	50
Casco de seguridad	75

- 20 En otra realización, el cuerpo elástico [2] es una goma de silicona con un valor de dureza Shore entre 15 y 60 al medirse de acuerdo con la norma DIN 53505.

En otra realización, el cuerpo elástico es una goma de silicona con un valor de dureza Shore entre 40 y 60 al medirse de acuerdo con la norma DIN 53505.

- 25 En otra realización, el cuerpo elástico tiene al menos una característica seleccionada de entre el siguiente grupo:

Densidad bruta [g/cm <sup>3</sup> ]	0,7 a 1,2
Dureza Shore (DIN 53505)	5 a 25
Módulo elástico [N/mm <sup>2</sup> ]	0,1 a 0,6
Resistencia a la tracción [%]	100 a 600
Resiliencia [%]	> 50
Elongación admisible durante el movimiento [%]	10 a 40
Elongación de ruptura [n/mm <sup>2</sup> ]	0,2 a 1,4

- 30 Preferentemente, el cuerpo elástico tiene al menos dos características seleccionadas de entre las filas de la tabla anterior. Por ejemplo, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y dureza Shore que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico tiene tres, cuatro, cinco o seis de las características de la tabla, o incluso las siete. Esto significa que el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico y/o resistencia a la tracción que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico y/o resistencia a la tracción y/o resiliencia que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico y/o resistencia a la tracción y/o resiliencia y/o elongación admisible durante el movimiento que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico y/o resistencia a la tracción y/o resiliencia y/o elongación admisible durante el movimiento y/o elongación de ruptura que se indican en la tabla. Preferentemente, el cuerpo elástico es de silicona.

- 40 En una realización preferente, el cuerpo elástico tiene al menos una característica seleccionada de entre el siguiente grupo:

Densidad bruta [g/cm <sup>3</sup> ]	0,8 a 1,1
-------------------------------------	-----------

Dureza Shore (DIN 53505)	7,5 a 20
Módulo elástico [N/mm <sup>2</sup> ]	0,2 a 0,5
Resistencia a la tracción [%]	200 a 500
Resiliencia [%]	> 75
Elongación admisible durante el movimiento [%]	15 a 30
Elongación de ruptura [n/mm <sup>2</sup> ]	0,4 a 1,2

5 Preferentemente, el cuerpo elástico tiene al menos dos características seleccionadas de entre las filas de la tabla anterior. Por ejemplo, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y dureza Shore que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico tiene tres, cuatro, cinco o seis de las características de la tabla, o incluso las siete. Esto significa que el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico y/o resistencia a la tracción que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico y/o resistencia a la tracción y/o resiliencia que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico y/o resistencia a la tracción y/o resiliencia y/o elongación admisible durante el movimiento que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico y/o resistencia a la tracción y/o resiliencia y/o elongación admisible durante el movimiento y/o elongación de ruptura que se indican en la tabla. Preferentemente, el cuerpo elástico es de silicona.

15 En una realización más preferente, el cuerpo elástico tiene al menos una característica seleccionada de entre el siguiente grupo:

Densidad bruta [g/cm <sup>3</sup> ]	0,9 a 1,0
Dureza Shore (DIN 53505)	10 a 15
Módulo elástico [N/mm <sup>2</sup> ]	0,3 a 0,4
Resistencia a la tracción [%]	300 a 400
Resiliencia [%]	> 90
Elongación admisible durante el movimiento [%]	20 a 25
Elongación de ruptura [n/mm <sup>2</sup> ]	0,5 a 1,0

20 Preferentemente, el cuerpo elástico tiene al menos dos características seleccionadas de entre las filas de la tabla anterior. Por ejemplo, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y dureza Shore que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico tiene tres, cuatro, cinco o seis de las características de la tabla, o incluso las siete. Esto significa que el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico y/o resistencia a la tracción que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico y/o resistencia a la tracción y/o resiliencia que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico y/o resistencia a la tracción y/o resiliencia y/o elongación admisible durante el movimiento que se indican en la tabla. Alternativamente, el cuerpo elástico puede tener los valores de densidad y/o dureza Shore y/o módulo elástico y/o resistencia a la tracción y/o resiliencia y/o elongación admisible durante el movimiento y/o elongación de ruptura que se indican en la tabla. Preferentemente, el cuerpo elástico es de silicona.

Además de las características mencionadas anteriormente, el cuerpo elástico tiene, preferentemente, al menos una de las siguientes características:

Viscosidad	Pastosa, firme
Modo de endurecimiento	Reticulación neutra
Duración de la formación de la piel	8 a 12 minutos (a 23 °C y con 50 % de humedad relativa)
Endurecimiento (vulcanización)	2 mm/24 h (a 23 °C y con 50 % de humedad relativa)
Resistencia a la temperatura [°C]	10 a 50
Color	Transparente
Espesor de aplicación [mm]	1 a 25
Caducidad	6 a 12 meses en cartuchos cerrados
Otra	Material higiénico puro

35 Preferentemente, el cuerpo elástico tiene al menos dos características seleccionadas de entre las filas de la tabla anterior. Alternativamente, el cuerpo elástico tiene tres, cuatro, cinco o seis de las características de la tabla, o incluso las siete. Las características pueden combinarse de cualquier modo que sea necesario.

40 En otra realización, el cuerpo elástico es una goma de silicona y la goma de silicona es a base de agua. En una realización preferente, el cuerpo elástico es una goma de silicona y la goma de silicona es, por ejemplo, 1-k-

polisiloxano.

La forma del cuerpo elástico se puede crear, moldear y hacer, por ejemplo, moviendo válvulas o jeringas de distintos tamaños de manera de adaptarse al tamaño y la forma de la vena.

5 Preferentemente, el cuerpo elástico es transparente en las imágenes de ultrasonido.

Preferentemente, la primera capa adhesiva [1] y/o la segunda [2] tienen un índice de transmisión de vapor de agua de 1000 g/m<sup>2</sup> / 24 h, preferentemente 1200 g/m<sup>2</sup> / 24 h, incluso más preferentemente 2000 g/m<sup>2</sup> / 24 h, medido de acuerdo con la norma DIN EN 13726.

10 Existen varias técnicas para medir el índice de transmisión de vapor de agua (WVTR), también llamado índice de transmisión de vapor húmedo (MVTR), que van desde técnicas gravimétricas que miden el aumento o la disminución de humedad en función de la masa hasta técnicas instrumentales altamente sofisticadas que, en ciertos diseños, pueden medir índices de transmisión extremadamente bajos. Se debe tener especial cuidado al medir sustancias porosas tales como las telas, dado que algunas de las técnicas disponibles no son adecuadas para este tipo de materiales. Análogamente, para índices de transmisión muy bajos, ciertas técnicas no tienen resolución suficiente para brindar un resultado confiable. En las normas ISO, ASTM, BS, DIN, etc. se describen múltiples métodos normalizados, muchos de los cuales son específicos de una industria en particular. A menudo, los fabricantes de instrumentos ofrecen métodos de ensayo diseñados para aprovechar al máximo el diseño específico que comercializan.

25 La condición en la que se realiza la medición afecta considerablemente el resultado. Los gradientes de temperatura y humedad a lo largo de la muestra se deben medir, controlar y registrar junto con el resultado. Un valor de MVTR sin indicación de estas condiciones prácticamente carece de significado. Ciertamente, no se deben comparar dos resultados a menos que se conozcan las condiciones de medición. La unidad internacional más común para el MVTR es g/m<sup>2</sup>/día. En EE: UU., también se utilizan las unidades g/100 in<sup>2</sup>/día, que equivalen aproximadamente a 1/15 del valor en g/m<sup>2</sup>/día. (Más precisamente, la razón es 1/15,500031, es decir, casi exactamente 2/31). El índice típico de una lámina de aluminio puede ser de apenas 0,001 g/m<sup>2</sup>/día, mientras que el índice de una tela puede ser de varios miles de g/m<sup>2</sup>/día.

30 A menudo, los ensayos se realizan sobre una hoja o lámina de material. Los cálculos basados en los resultados de dichos ensayos pueden ser útiles para el diseño de estructuras completas (paquetes, ropa, etc.). Las uniones y los sellos también son muy importantes para el desempeño final. A menudo, se recomienda verificar y validar el desempeño de los contenedores completos de objetos irregulares.

35 En una realización preferente, la primera capa adhesiva [1] es de un material que se selecciona de entre el grupo que comprende el poliuretano, el poliéter-uretano, el poliéster-uretano, los copolímeros de poliéter-poliamida, el poliacrilato y las películas de estos materiales.

40 Idealmente, la primera capa adhesiva [1] y/o la segunda [2] tienen un espesor entre 15 µm y 50 µm, preferentemente entre 20 µm y 40 µm y más preferentemente entre 25 µm y 30 µm.

La primera capa adhesiva [1] y/o la segunda [2] comprenden preferentemente una cola adhesiva que es un acrilato a base de agua.

45 Un ejemplo de una capa adhesiva es tegaderm de 3M.

La primera capa adhesiva [1] y/o la segunda [2] comprenden, preferentemente, entre 20 y 100 g/m<sup>2</sup> de cola adhesiva.

50 La invención también refiere a un kit para producir un apósito adhesivo para comprimir venas o arterias, que comprende (i) un primer apósito adhesivo [1] que está adaptado para adherirse a la piel humana y es sustancialmente transparente, (ii) un contenedor con un precursor de gel o de pasta que, luego de endurecerse, forma un cuerpo elástico [3] que preserva su forma y, preferentemente, es una goma de silicona, en donde dicho cuerpo elástico puede tener diferentes formas en función de la vena o arteria que se pretende comprimir, en donde el precursor se endurece o fragua en un plazo entre 1 minuto y 10 horas luego de entrar en contacto con el aire atmosférico y (iii) un segundo apósito adhesivo [2] que está adaptado para adherirse a dicho primer apósito adhesivo.

60 En el contexto de la presente, un kit es una combinación de elementos en un paquete que, opcionalmente, incluye instrucciones para el uso de la combinación y/u otras reacciones o componentes para tal uso.

65 Preferentemente, se proveen diversos materiales con distintas formas de las capas de apósito adhesivas y/o el cuerpo elástico, de manera que la persona versada en la técnica pueda seleccionar la forma más conveniente en función del contorno del vaso sanguíneo que se pretende comprimir y/o la anatomía de la parte del cuerpo donde se encuentra dicho vaso sanguíneo. Si se utiliza un kit, la persona versada en la técnica puede, idealmente, escoger



entre una capa de apósito prediseñada (p. ej., grande, pequeña, rectangular, cuadrada, redonda, etc.) o, alternativamente, cortar una hoja a medida. Lo mismo vale para el cuerpo elástico: se puede seleccionar uno de entre ciertos cuerpos prediseñados o bien se puede crear uno a medida a partir de un precursor. Idealmente, el precursor viene en un tubo, de manera que la persona versada en la técnica puede aplicarlo directamente sobre la primera capa para crear un cuerpo elástico con la forma adecuada.

El kit de la invención es particularmente útil para los vasos sanguíneos grandes (30 a 120 cm) y/o tortuosos. En este caso, los cuerpos elásticos preformados no son adecuados para lograr una compresión selectiva de los vasos sanguíneos grandes. En su lugar, el cuerpo elástico se hace a medida en función del tamaño y el contorno del vaso sanguíneo que se pretende comprimir.

Preferentemente, el segundo apósito adhesivo del kit de la invención también es sustancialmente transparente.

Preferentemente, luego de endurecerse, el precursor del kit de la invención tiene una dureza Shore entre 15° y 60° medida de acuerdo con la norma DIN 53505.

Más preferentemente, luego de endurecerse, el precursor del kit de la invención tiene una dureza Shore entre 40° y 60° medida de acuerdo con la norma DIN 53505.

Preferentemente, el precursor del cuerpo elástico del kit de la invención es una goma de silicona y la goma de silicona es a base de agua.

Preferentemente, el precursor del cuerpo elástico del kit de la invención es una goma de silicona y la goma de silicona es, por ejemplo, 1-k-polisiloxano.

Preferentemente, el primer apósito adhesivo [1] y/o el segundo [2] tienen un índice de transmisión de vapor de agua, medido de acuerdo con la norma DIN EN 13726, de 1000 g/m<sup>2</sup> / 24 h, preferentemente 1200 g/m<sup>2</sup> / 24 h, incluso más preferentemente 2000 g/m<sup>2</sup> / 24 h.

El primer apósito adhesivo del kit de la invención [1] y/o el segundo [2] son, preferentemente, de un material que se selecciona de entre el grupo que comprende el poliuretano, el poliéter-uretano, el poliéster-uretano, los copolímeros de poliéter-poliámidas, el poliacrilato y las películas de estos materiales.

El primer apósito adhesivo del kit de la invención [1] y/o el segundo [2] tienen, preferentemente, un espesor de 15 µm a 50 µm.

El primer apósito adhesivo del kit de la invención [1] y/o el segundo [2] comprenden, preferentemente, una cola adhesiva que es una cola de acrilato a base de agua.

El primer apósito adhesivo del kit de la invención [1] y/o el segundo [2] comprenden, preferentemente, entre 20 y 100 g/m<sup>2</sup> de cola adhesiva.

La invención también refiere a un apósito tipo emparedado o un kit aptos como medicamentos.

Preferentemente, el apósito tipo emparedado de la invención es para tratar enfermedades venosas o arteriales. Las enfermedades venosas o arteriales pueden ser aneurismas arteriales, venas varicosas, ectasias venosas o malformaciones vasculares.

Más preferentemente, el apósito tipo emparedado de la invención es para tratar las venas varicosas.

Las venas varicosas son venas que aumentan de tamaño y se tornan tortuosas. El término se utiliza generalmente para referirse a las venas de las piernas, aunque también pueden aparecer venas varicosas en otras partes del cuerpo. Las venas varicosas son particularmente comunes en las venas superficiales de las piernas, que están sujetas a alta presión cuando la persona está de pie. Además de presentar problemas cosméticos, las venas varicosas suelen ser dolorosas, particularmente al estar de pie o caminar. A menudo pican, y rascarlas puede provocar úlceras. Las complicaciones graves son poco frecuentes.

En otra realización, el apósito tipo emparedado o el kit de la invención se pueden usar para tratar las venas reticulares (venas azules) y las telangiectasias (arañas vasculares), que también involucran una insuficiencia valvular.

El apósito tipo emparedado o el kit de la invención están destinados, en particular, al tratamiento de enfermedades venosas o arteriales que requieren la compresión de venas o arterias.

Algunos ejemplos de tales enfermedades son los aneurismas arteriales, las venas varicosas, las ectasias venosas o las malformaciones vasculares.

Asimismo, la invención refiere a un apósito tipo emparedado o un kit para comprimir venas o arterias.

El apósito tipo emparedado o el kit de la invención también se pueden usar para comprimir venas o arterias en tratamientos cosméticos.

La invención también refiere a un método para producir un apósito tipo emparedado para comprimir venas o arterias que comprende como pasos: (i) proveer una primera capa de apósito adhesivo [1]; (ii) aplicar un cuerpo elástico [3] sobre la primera capa de apósito adhesivo [1], en donde dicho cuerpo elástico [3] tiene una forma que sigue el contorno de las venas o arterias que se pretende comprimir; (iii) aplicar una segunda capa de apósito adhesivo [2] sobre la primera capa de apósito adhesivo [1], de manera que el cuerpo elástico [3] queda embebido y sujeto entre dichas capas.

En una realización, el apósito tipo emparedado se arma completamente sobre la piel: En primer lugar, la primera capa de apósito se pega a la piel. Luego, se agrega el precursor del cuerpo elástico de manera que siga el contorno de las venas o arterias que se pretende comprimir. Como comprenderá la persona versada en la técnica, el espesor del cuerpo elástico se puede variar, por ejemplo, para variar la fuerza de compresión. Luego del endurecimiento del precursor, la segunda capa de apósito se pega a la primera, de manera que el cuerpo elástico queda embebido y sujeto entre las dos capas.

Alternativamente, la primera capa de apósito se coloca sobre la piel después de que el precursor haya fraguado y, luego, el apósito se termina de armar sobre la piel.

Si se desea, el contorno de las venas o arterias que se pretende comprimir se copia sobre la primera capa de apósito, para lo cual dicha capa se coloca sobre la piel y, luego, se quita. A continuación, se agrega el precursor del cuerpo elástico sobre la primera capa de apósito. Luego del fraguado, el apósito se termina de armar y se coloca nuevamente sobre la piel, o bien se coloca sobre la piel y se termina de armar allí.

Otras combinaciones son obvias para la persona versada en la técnica.

La invención también refiere a un apósito tipo emparedado que se puede obtener mediante el método de la invención.

#### LEYENDAS DE LAS FIGURAS

**FIG. 1:** Armado del apósito tipo emparedado de la invención en (A) vista de despiece; (B) vista lateral; (C) vista lateral (rotada 90°): (1) primera capa de apósito adhesivo; (2) segunda capa de apósito adhesivo; (3) cuerpo elástico; (4) piel; (5) vaso sanguíneo que se pretende comprimir.

**FIG. 2:** a) antes; b) con la invención; c) después de 1 semana; d) después de 3 semanas.

**FIG. 3:** a) antes; b) con la invención; c) después de 10 días. La invención estaba colocada y se usó también durante una ducha en una bañera. Increíblemente, el diámetro de la vena se reduce más de 20 % en comparación con un método de compresión estándar.

## REIVINDICACIONES

1. Un apósito adhesivo tipo emparedado para comprimir venas o arterias que comprende:
- 5 a. una primera capa de apósito adhesivo [1] que está adaptada para adherirse a la piel humana y que es sustancialmente transparente;
- b. un cuerpo elástico [3] que preserva su forma y que, preferentemente, es una goma de silicona, en donde el cuerpo elástico puede tener distintas formas en función de la vena o arteria que se pretende comprimir, en donde el cuerpo elástico [3] tiene una forma que sigue el contorno de las venas o arterias que se pretende comprimir;
- 10 c. una segunda capa de apósito adhesivo [2] que está adaptada para adherirse a dicha primera capa de apósito adhesivo, en donde el cuerpo elástico [3] está embebido y sujeto entre dichas capas.
2. El apósito adhesivo de la reivindicación 1, en donde la segunda capa adhesiva también es sustancialmente transparente.
- 15 3. El apósito adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el cuerpo elástico es una goma de silicona con una dureza Shore entre 5 y 25 medida de acuerdo con la norma DIN 53505 y/o una densidad bruta entre 0,7 y 1,2 g/cm<sup>3</sup>.
- 20 4. El apósito adhesivo de la reivindicación 3, en donde el cuerpo elástico es una goma de silicona con una dureza Shore entre 7,5 y 20 medida de acuerdo con la norma DIN 53505 y/o una densidad bruta entre 0,8 y 1,1 g/cm<sup>3</sup>.
5. El apósito adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el cuerpo elástico es una goma de silicona y la goma de silicona es a base de agua.
- 25 6. El apósito adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el cuerpo elástico es una goma de silicona y la goma de silicona es 1-k-polisiloxano.
7. El apósito adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la primera capa adhesiva [1] y/o la segunda [2] tienen un índice de transmisión de vapor de agua, medido de acuerdo con la norma DIN EN 13726, de 1000 g/m<sup>2</sup> / 24 h, preferentemente 1200 g/m<sup>2</sup> / 24 h, incluso más preferentemente 2000 g/m<sup>2</sup> / 24 h.
- 30 8. El apósito adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la primera capa adhesiva [1] y/o la segunda [2] son de un material que se selecciona de entre el grupo que comprende el poliuretano, el poliéter-uretano, el poliéster-uretano, los copolímeros de poliéter-poliámidas, el poliacrilato y las películas de estos materiales.
- 35 9. El apósito adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la primera capa adhesiva [1] y/o la segunda [2] tienen un espesor entre 15 µm y 50 µm.
- 40 10. El apósito adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la primera capa adhesiva [1] y/o la segunda [2] comprenden una cola adhesiva que es una cola de acrilato a base de agua.
11. El apósito adhesivo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la primera capa adhesiva [1] y/o la segunda [2] comprenden entre 20 y 100 g/m<sup>2</sup> de cola adhesiva.
- 45 12. Un kit para producir un apósito adhesivo para comprimir venas o arterias, que comprende:
- a. un primer apósito adhesivo [1] que está adaptado para adherirse a la piel humana y que es sustancialmente transparente;
- 50 b. un contenedor con un precursor de gel o pasta que, luego de endurecerse, forma un cuerpo elástico [3] que preserva su forma y que, preferentemente, es una goma de silicona, en donde el cuerpo elástico puede tener distintas formas en función de la vena o arteria que se pretende comprimir, en donde el cuerpo elástico [3] tiene una forma que sigue el contorno de las venas o arterias que se pretende comprimir, en donde el precursor se endurece o fragua en un plazo entre 1 minuto y 10 horas luego de entrar en contacto con el aire atmosférico; y
- 55 c. un segundo apósito adhesivo [2] que está adaptado para adherirse a dicho primer apósito adhesivo.
13. Un apósito tipo emparedado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un kit de acuerdo con la reivindicación 12 que son aptos como medicamentos.
- 60 14. Un apósito tipo emparedado o un kit de acuerdo con la reivindicación 13 que son aptos para comprimir venas o arterias para tratamientos cosméticos.
15. Un método para producir un apósito tipo emparedado para comprimir venas o arterias de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, que comprende como pasos:
- 65 a. proporcionar una primera capa de apósito adhesivo [1];

- b. aplicar un cuerpo elástico [3] sobre la primera capa de apósito [1], en donde el cuerpo elástico [3] tiene una forma que sigue el contorno de las venas o arterias que se pretende comprimir;
- c. aplicar una segunda capa de apósito adhesivo [2] sobre la primera capa de apósito adhesivo [1], en donde el cuerpo elástico [3] está embebido y sujeto entre dichas capas.

5

16. Un apósito tipo emparedado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que se puede obtener mediante un método de acuerdo con la reivindicación 15.

FIG. 1:

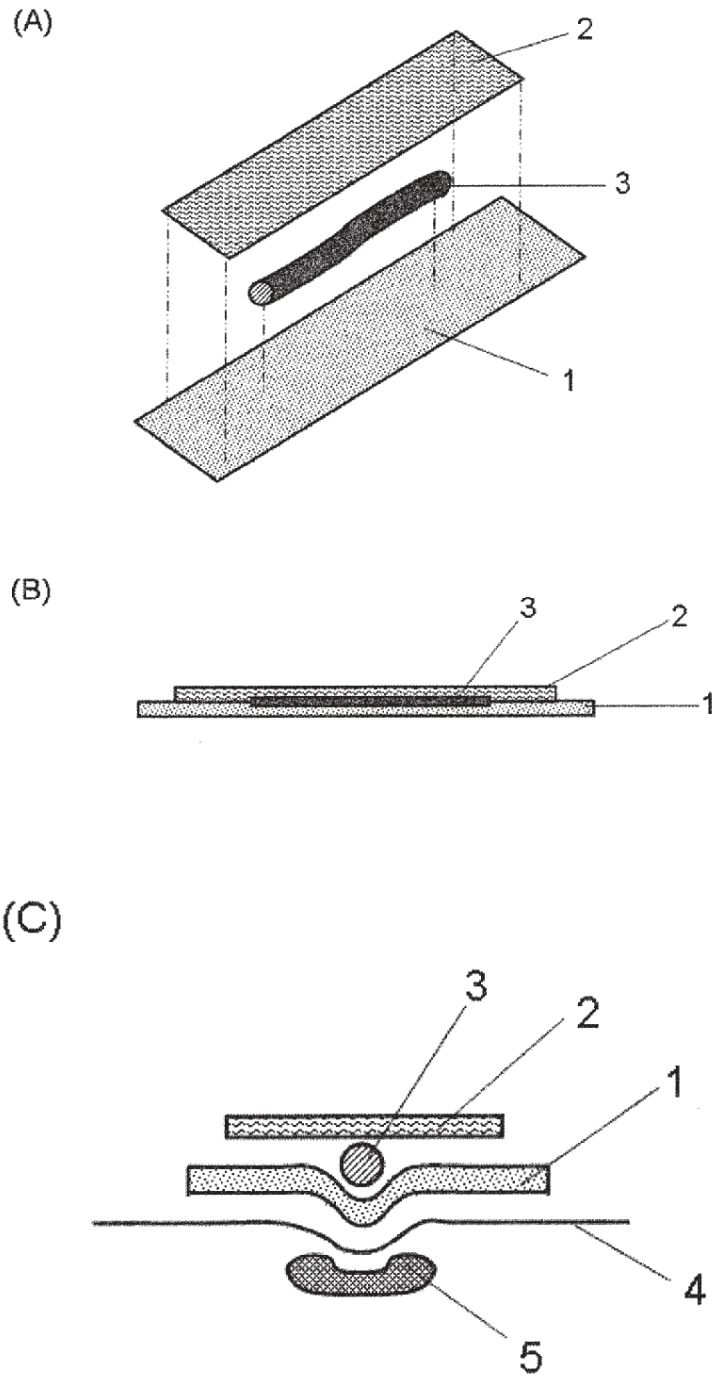
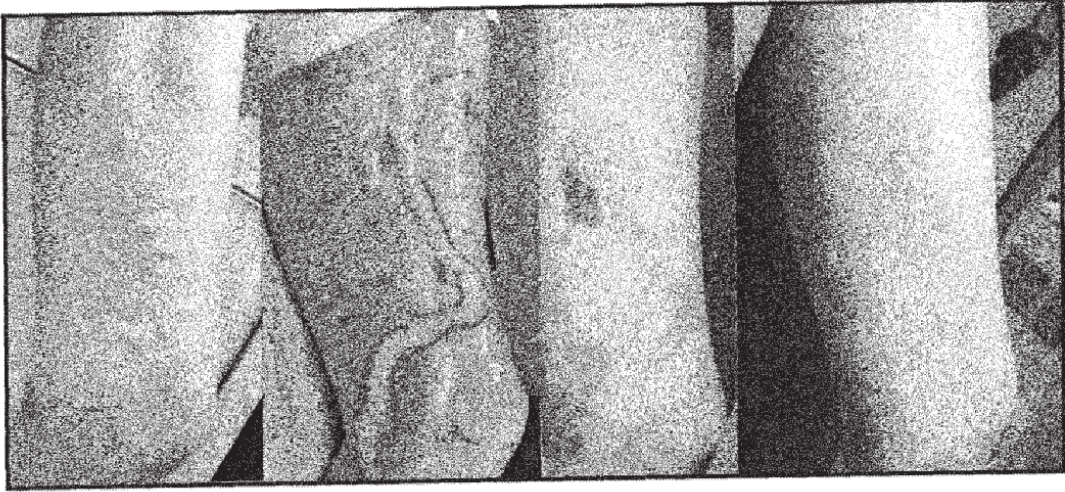


FIG. 2:



a)

b)

c)

d)

FIG. 3:

a)

b)

c)

