

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 307**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00** (2006.01)  
**A61M 5/00** (2006.01)  
**A61B 18/24** (2006.01)  
**A61M 25/10** (2013.01)  
**A61B 10/02** (2006.01)  
**A61B 17/3207** (2006.01)  
**A61B 10/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2012 PCT/US2012/039577**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012 WO12162610**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2012 E 12789725 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2713890**

54 Título: **Dispositivo expansible para la recogida de tejidos de una luz corporal aerodigestiva**

30 Prioridad:

**26.05.2011 US 201161490389 P**

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

**25.04.2018**

73 Titular/es:

**ADN INTERNATIONAL, LLC (100.0%)  
425 West 59th Street  
New York, NY 10019, US**

72 Inventor/es:

**BLITZER, ANDREW y  
STROME, MARSHALL**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 665 307 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**

Dispositivo expansible para la recogida de tejidos de una luz corporal aerodigestiva

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a dispositivos que tienen pliegues interiores y exteriores, y una superficie de recogida de tejido, para recoger una muestra de tejido de una luz corporal, tal como la nariz o la garganta. También se incluyen en el presente documento métodos de recogida de una muestra tisular usando los dispositivos.

10

**Antecedentes de la invención**

Los dispositivos actuales usados para recoger de una luz corporal (por ejemplo, esófago) una muestra de tejido sospechoso de enfermedad no han proporcionado un muestreo clínico adecuado de toda la circunferencia del lumen. Esta falta de muestreo circunferencial suele conducir a errores de muestreo. Además, dichos dispositivos existentes suelen provocar la contaminación de la muestra de tejido con tejido vecino recogido *en el recorrido* hacia y desde el sitio del tejido sospechoso de enfermedad.

15

El documento US5.409.012 describe una sonda de muestreo proporcionada en forma de un catéter alargado que tiene una parte proximal que permanece fuera del cuerpo y una parte distal que puede estar situada dentro del cuerpo. La parte distal incluye una membrana con aberturas que se comunican con el espacio que se comunica con una fuente de fuerza de succión. El catéter se sitúa dentro del cuerpo.

20

El documento US2003/208134 describe un método y aparato de obtención de células esofágicas con fines de diagnóstico que comprende la inserción de un extremo distal de un cuerpo de soporte flexible en el estómago de un paciente por el esófago y la boca, de modo que el extremo del cuerpo de soporte proximal se proyecta desde la boca. Se infla un globo en el extremo del cuerpo de soporte distal y se retira el cuerpo de soporte hasta que el globo inflado se conecta al esfínter de la entrada del estómago. Se marca una ubicación del cuerpo de soporte que es una distancia predeterminada desde el arco dental del paciente cuando el globo inflado se conecta al esfínter en la entrada del estómago. Se desinfla el globo y se retira el cuerpo de soporte, de manera que la ubicación marcada queda adyacente al arco dental del paciente.

25

30

**Sumario de la invención**

Se proporciona un dispositivo y un método de recogida de tejido de un lumen interior de acuerdo con la reivindicación 1. En el presente documento, se describen métodos de recogida de tejido de un individuo, que comprenden: (a) hacer avanzar un dispositivo de citología de globo desinflado (denominado de aquí en adelante dispositivo expansible) que tiene pliegues interiores y exteriores, y una superficie de recogida de tejido en uno o más de los pliegues interiores, hasta un sitio de recogida situado dentro de una luz corporal de un individuo; (b) expandir el dispositivo expansible en el sitio de recogida para desplegar al menos algunos de los pliegues de modo que la superficie de recogida de tejido entre en contacto con el tejido de la una luz corporal; (c) recoger tejido en la superficie de recogida de tejido del dispositivo expansible; (d) contraer el dispositivo expansible; y (e) retirar el dispositivo expansible contraído del individuo.

35

40

La una luz corporal se selecciona del sistema aerodigestivo que consiste en faringe, laringe, orofaringe, nasofaringe, cavidad nasal, nariz, garganta, tráquea y esófago.

45

En algunas realizaciones, la etapa de recogida de tejido implica hacer girar el dispositivo expansible.

50

En la presente invención, el dispositivo expansible es un globo. En ciertas realizaciones, el globo se infla parcialmente en el sitio de recogida, mientras que, en otras realizaciones, el globo se infla completamente en el sitio de recogida. En realizaciones particulares, la etapa de recogida de tejido implica inflar y desinflar el globo. En algunas realizaciones, la etapa de recogida de tejido implica hacer girar el globo completamente inflado, mientras que, en otras realizaciones, la etapa de recogida de células implica mover el globo completamente inflado hacia arriba y hacia abajo.

55

En ciertas realizaciones, de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento, el dispositivo expansible contraído se retira del individuo sin un estent o cubierta protectora.

60

Otros aspectos proporcionados en el presente documento se dirigen a un dispositivo expansible que comprende una superficie exterior dimensionada para caber dentro de una luz corporal, teniendo una o más regiones de la superficie exterior una superficie de recogida de tejido, en el que, cuando el dispositivo expansible se desinfla, la superficie exterior tiene pliegues interiores y pliegues exteriores, y en el que la superficie de recogida de tejido está presente en uno o más pliegues interiores de la superficie exterior y no está presente en uno o más pliegues exteriores.

65

- 5 En realizaciones preferidas, el globo está hecho de látex, elastómero de silicona, copolímeros de butadieno/acrilonitrilo, copoliésteres, polímeros de etileno y vinilacetato (EVB), copolímeros de etileno/acrílico, copolímeros de etileno/propileno, polímeros de poliácido de alquilo, polibutadieno, polibutileno, polietileno, poliisobutileno, poliisopreno, poliuretano, copolímeros de estireno-butadieno y estireno-etileno/butileno-estireno, poliésteres, poliolefinas, poliamidas, cloruro de polivinilo o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el globo tiene uno o más compartimentos inflables. En algunas realizaciones, el globo tiene una forma seleccionada del grupo que consiste en redonda, cónica, oblonga y específica del tejido. En algunas realizaciones, la forma específica del tejido es una forma que es una imagen especular aproximada de una luz corporal.
- 10 En realizaciones preferidas, la superficie de recogida de tejido del dispositivo expansible es una superficie abrasiva. La superficie abrasiva puede estar hecha de cualquier material abrasivo, no tóxico. En realizaciones particulares, la superficie abrasiva es un recubrimiento de partículas. En ciertas realizaciones, el material de partículas está hecho de sílice, un plástico biocompatible, un biopolímero (por ejemplo, policaprolactona (PCA), polihidroxialcanoato (PHA), polihidroxibutanoato (PHB) o polihidroxibutirato-valerato (PHBV)), o una combinación de los mismos.
- 15 En otras realizaciones, la superficie de recogida de tejido está sobre pliegues interiores alternos. En realizaciones preferidas, la superficie de recogida de tejido forma un patrón en la superficie exterior del dispositivo expansible inflado. En algunas realizaciones, la superficie de recogida de tejido no está presente sobre ningún pliegue exterior y, en otras realizaciones, la superficie de recogida de tejido está presente en todos los pliegues interiores.
- 20 En ciertas realizaciones, el dispositivo expansible tiene una configuración expandida y una configuración contraída, estando los pliegues interiores y exteriores plegados cuando el dispositivo está en la configuración contraída y no plegados cuando el dispositivo está en la configuración expandida. En ciertas realizaciones, los pliegues están corrugados en la configuración contraída.
- 25 En realizaciones preferidas, el dispositivo expansible está unido a un tubo o canal. En ciertas realizaciones, se hace avanzar un instrumento a través del tubo o canal antes de contraer el dispositivo expansible. El instrumento puede ser una fibra láser, un cepillo de citología, un aplicador, una aguja, pinzas o una cuchilla. El tubo o canal puede ser, por ejemplo, un endoscopio o parte de un endoscopio.
- 30 En algunas realizaciones, se administra un agente al individuo antes de contraer el dispositivo expansible. El agente se puede administrar al individuo a través del tubo o canal, o el agente puede ser recubierto en la superficie del dispositivo expansible. En algunas realizaciones, el agente se usa para recubrir los pliegues interiores del dispositivo expansible. En algunas realizaciones, el agente puede ser un agente terapéutico, un agente de diagnóstico o un agente de formación de imágenes.
- 35 El dispositivo de la presente invención se refiere a un dispositivo de citología de globo, que comprende:
- 40 un globo que tiene una superficie exterior dimensionada para caber dentro de un esófago, teniendo una o más regiones de la superficie exterior una superficie de recogida de tejido; y un miembro de soporte que tiene una región del extremo proximal y una región del extremo distal, en el que el miembro de soporte está conectado al globo en la región del extremo distal y en el que la longitud mínima del miembro de soporte entre la región del extremo proximal y la región del extremo distal es de 10 cm, en el que el miembro de soporte incluye un compartimiento hueco para transferir un gas o líquido al globo para inflarlo.
- 45 También se describen en el presente documento aparatos que comprenden: (a) un miembro de soporte; y (b) un dispositivo expansible como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que el dispositivo expansible está conectado al miembro de soporte. En realizaciones particulares, el miembro de soporte está hecho de un hidrogel, silicona, polietileno, polipropileno, poliuretano, policaprolactona, politetrafluoroetileno (PTFE), copolímeros o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el miembro de soporte es un catéter o estilete. En ciertas realizaciones, el miembro de soporte tiene una región del extremo proximal y una región del extremo distal, y el dispositivo expansible (globo) está ubicado en la región del extremo distal. En algunas realizaciones, el miembro de soporte comprende una guía en la región del extremo distal. En realizaciones particulares, el aparato comprende un cable de guía.
- 50 En ciertas realizaciones, el aparato de cualquiera de las realizaciones anteriores comprende un accionador en la región del extremo proximal. En algunas realizaciones, el accionador es una jeringa.
- 55 En ciertas realizaciones, el aparato no incluye una cubierta que cubre parte ni la totalidad del dispositivo expansible.
- 60 Otros aspectos descritos en el presente documento se refieren a un kit que comprende: (a) el aparato de una cualquiera de las realizaciones anteriores; y (b) instrucciones o indicaciones para obtener instrucciones de uso del aparato. En ciertas realizaciones, los componentes (a) y (b) están dispuestos en un recipiente.
- 65 Cada una de las limitaciones de la invención puede englobar diversas realizaciones de la invención. Por lo tanto, se anticipa que cada una de las limitaciones de la invención que implican cualquier elemento o combinaciones de

elementos se puede incluir en cada aspecto de la invención. La presente invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción ni a la disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos. La invención es capaz de otras realizaciones y de ponerse en práctica o de llevarse a cabo de diversas maneras. Además, las expresiones y los términos usados en el presente documento son para fines descriptivos, y no deben considerarse limitantes. El uso de "que incluye/n", "que comprende/n" o "que tiene/n", "que contiene/n", "que implica/n", y las variaciones de los mismos en el presente documento, pretende abarcar los artículos que se enumeren detrás y sus equivalentes, así como elementos adicionales.

### Breve descripción de los dibujos

Las FIG. 1A-1B esquematizan una realización del dispositivo expansible: vista lateral, desinflado (FIG. 1A, panel izquierdo); vista superior, desinflado, que muestra diversas configuraciones de pliegue (Figura 1A, panel derecho); vista lateral, inflado (FIG. 1B, panel derecho); y vista superior, inflado (FIG. 1B, panel izquierdo).

Las FIG. 2A-2B esquematizan una realización del dispositivo, desinflado dentro de una luz corporal (FIG. 2A) e inflado dentro de una luz corporal (FIG. 2B).

Las FIG. 3A-3B esquematizan realizaciones del dispositivo en la configuración desinflada, que tiene un miembro de soporte sólido (FIG. 1B), y en la configuración inflada, que tiene un miembro de soporte perforado (FIG. 3B).

Las FIG. 4A-4B esquematizan una realización del dispositivo expansible que tiene una cubierta protectora.

La FIG. 5 esquematiza una realización de un aparato de recogida de citología, que incluye un dispositivo expansible, un miembro de soporte, un tubo flexible y un accionador (jeringa).

### Descripción detallada de la invención

En el presente documento, se proporcionan dispositivos para recoger una muestra de tejido de acuerdo con la reivindicación 1. El tracto aerodigestivo incluye, por ejemplo, nasofaringe, nariz, garganta, vías aéreas o esófago. La obtención de tejido del tracto aerodigestivo sigue siendo un desafío técnico. Se ha diseñado una serie de dispositivos para lograr el muestreo de tejido en esta zona del cuerpo. Sin embargo, los dispositivos existentes tienen muchas limitaciones. Los dispositivos de la invención proporcionan una solución para el muestreo no invasivo de tejido de esta zona del cuerpo. El muestreo tisular de luces cilíndricas normalmente viene acompañado de cierto grado de error en el muestreo, ya que es difícil recoger células de toda la circunferencia de, por ejemplo, un esófago. Al proporcionar un dispositivo que tenga las propiedades estructurales descritas en el presente documento y que se expanda hasta las paredes de la luz, es posible obtener un muestreo verdadero de la luz.

Los dispositivos son expansibles (por ejemplo, inflables) y, en general, tienen regiones plegadas, al menos algunas de las cuales incluyen una superficie de recogida de tejido para capturar el tejido una vez que el dispositivo se expande. El dispositivo se introduce en el tracto aerodigestivo y, en el sitio deseado de recogida de tejido, el dispositivo se expande, de modo que los pliegues se despliegan y se exponen a las paredes del tejido. A continuación, se deja que la superficie de recogida de tejido de las regiones ahora desplegadas del dispositivo entre en contacto con el tejido. La superficie de recogida de tejido está configurada de manera que es capaz de desplazar el tejido de la pared de tejido y capturarlo en la superficie. A continuación, el dispositivo se reduce o desinfla de modo que las regiones del dispositivo que tienen superficies de recogida de tejido se pliegan y se miran internamente, de modo que ya no quedan expuestas a las paredes del tejido. El dispositivo se puede retirar entonces del individuo. A medida que el dispositivo se retira del individuo, el tejido recogido usando el dispositivo queda protegido del entorno corporal. Una vez que el dispositivo está fuera del cuerpo, el tejido puede retirarse de la superficie de recogida de tejido usando cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, usando un lavado tamponado (por ejemplo, PBS (solución salina tamponada con fosfato)).

El dispositivo expansible tiene una superficie exterior dimensionada para caber dentro de una luz corporal cilíndrica de un individuo. Una luz corporal cilíndrica, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier espacio o cavidad del tracto aerodigestivo superior formado por un órgano tubular o de tipo tubular. El término cilíndrico no se usa en este contexto para indicar una forma cilíndrica perfecta, sino más bien para indicar los órganos tubulares del tracto aerodigestivo. Un órgano tubular o de tipo tubular es aquel que tiene una superficie exterior que forma un espacio o luz ubicado dentro del cuerpo, pero que está expuesto al exterior del cuerpo. Por ejemplo, los órganos del tracto aerodigestivo que tienen una luz corporal cilíndrica incluyen, pero sin limitación, nariz o garganta, incluyendo la faringe, la laringe, la orofaringe, la nasofaringe, la cavidad nasal, la tráquea y el esófago de un individuo. En una realización particular, el dispositivo está dimensionado para caber dentro del esófago de un individuo.

Un individuo, como se trata en el presente documento, se refiere a un ser humano. Preferentemente, el ser humano es un paciente que necesita un análisis citológico.

El dispositivo de la invención es útil para recoger tejido de un individuo. El tejido, como se usa en el presente documento, se refiere a una muestra de material de un sujeto, que incluye al menos una célula. Preferentemente, la

muestra de tejido se compone principalmente de células que se obtienen de la luz del individuo. Por ejemplo, esta puede incluir células epiteliales o cualquier célula presente en un tumor o crecimiento anómalo que se produzca en cualquiera de las luces corporales anteriores.

5 El tejido se puede retirar del dispositivo expansible usando cualquier método conocido por los expertos en la materia. Las muestras de tejido se pueden procesar luego de varias formas. Por ejemplo, el tejido puede haberse  
 10 recogido con el fin de detectar la presencia o ausencia de células cancerosas en el tejido. Hay una serie de tumores de cabeza y cuello que están asociados con el epitelio escamoso del revestimiento de la mucosa de la nariz y la garganta. Además, las células que revisten el esófago pueden convertirse en cáncer de esófago. Estas y otras  
 15 células se pueden muestrear de forma fácil y eficaz usando el dispositivo de la invención para proporcionar, por ejemplo, una herramienta de citología en el examen rutinario, o una herramienta de diagnóstico en cánceres u otros crecimientos anómalos del tracto aerodigestivo superior.

En algunos casos, el tejido que se está muestreando tiene una superficie mucosa. Puede ser deseable retirar la  
 15 capa mucosa antes del (o al mismo tiempo que el) muestreo del tejido. Es posible lograr esto tratando previamente o aplicando un agente mucolítico en el dispositivo expansible. Los agentes mucolíticos incluyen, pero sin limitación, acetilcisteína, ambroxol, bromhexina, carbocisteína, domiodol, dornasa alfa, eprazinona, erdoesteína, letosteína, mesna, neltexina, sobrerol, estepronina y tiopronina.

20 La superficie exterior del dispositivo expansible tiene una superficie de recogida de tejido. Una superficie de recogida de tejido, como se usa en el presente documento, se refiere a una región del dispositivo expansible que está configurada para capturar tejido. Puede configurarse para capturar tejido haciendo que tenga una superficie cargada o pegajosa. Como alternativa o además, se configura para capturar tejido de manera que tenga una superficie  
 25 rugosa que desplace el tejido de la luz. La configuración de la superficie puede estar dictada por los tipos de materiales usados para producir o recubrir la superficie, así como por la forma del material que forma o recubre la superficie. Los materiales usados en la preparación del dispositivo expansible, así como la superficie de recogida de tejido se describen con más detalle a continuación.

La superficie de recogida de tejido se coloca en los pliegues del dispositivo de manera que, cuando el dispositivo se  
 30 expande en el sitio deseado del cuerpo y la superficie de recogida de tejido entra en contacto con las paredes de la luz, la superficie de recogida de tejido se desplazará y capturará tejido del sitio en uno o más puntos de contacto a lo largo de la luz. La superficie de recogida de tejido puede entrar solo en contacto con una parte de la luz o, como alternativa, puede entrar en contacto con toda la circunferencia de la luz. El contacto entre la superficie de recogida  
 35 de tejido y la luz da lugar a una transferencia de al menos algo de tejido desde la luz hasta la superficie de recogida de tejido. Para mejorar la transferencia del tejido, el dispositivo expansible puede moverse con respecto a la luz. El movimiento puede implicar cualquier intervalo de movimiento que ayude a transferir el tejido a la superficie de recogida de tejido. Por ejemplo, el dispositivo expansible se puede mover horizontal y/o verticalmente, o se puede hacer girar, como se trata con más detalle a continuación.

40 El dispositivo expansible también tiene algunos pliegues interiores y exteriores. Los pliegues pueden estar presentes cuando el dispositivo está desinflado, y cuando el dispositivo está inflado, la cantidad y extensión de los pliegues se reducen. Si el dispositivo expansible está completamente inflado, el aspecto de pliegues puede estar ausente. En algunos casos, es deseable tener al menos parte de la superficie de recogida de tejido ubicada en los pliegues  
 45 interiores. La superficie de recogida de tejido cubre, en algunas realizaciones, al menos el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % de los pliegues interiores. En otros casos, la superficie de recogida de tejido cubre el 100 % de las superficies interiores. En una configuración desinflada o parcialmente desinflada, la superficie de recogida de tejido que hay sobre los pliegues interiores estaría protegida contra la exposición a la luz.

Los pliegues pueden tener cualquier tipo de configuración o patrón. Los tipos de pliegues incluyen, pero sin  
 50 limitación, díptico, tríptico, plegado de ventana, plegado en Z, plegado en paralelo, plegado en acordeón, cuadríptico, jareta, plegado inverso, díptico/tríptico y tríptico/díptico apretados. La FIG. 1 proporciona ejemplos de un dispositivo expansible de la invención que tiene pliegues de jareta en una configuración desinflada (FIG. 1A) y una configuración inflada (FIG. 1B). En la Fig. 1, el dispositivo expansible 10 se muestra desde una vista lateral (FIG. 1A y 1B, paneles de la izquierda) y una vista superior (FIG. 1A y 1B, paneles de la derecha), de manera que se pueden  
 55 observar los pliegues exteriores 12 y los pliegues interiores 14.

El número de pliegues interiores en el dispositivo expansible puede variar de aproximadamente dos a  
 60 aproximadamente treinta. En algunas realizaciones, el dispositivo expansible tiene al menos dos pliegues interiores, mientras que, en otras realizaciones, tiene al menos diez pliegues interiores. En otras realizaciones más, el dispositivo expansible tiene al menos quince o al menos veinte pliegues interiores, o más. En realizaciones particulares, el dispositivo expansible tiene más de 30 pliegues. El número de pliegues (interiores y exteriores) depende del tamaño y de la forma del dispositivo, que depende del tamaño y de la forma de la luz corporal en la que se use el dispositivo. La forma del dispositivo puede ser de cualquier forma siempre que pueda recoger células en un estado inflado. La forma del dispositivo puede ser, por ejemplo, redonda, cónica u oblonga. Como alternativa, la  
 65 forma del dispositivo es específica del tejido. Por ejemplo, el dispositivo puede reflejar aproximadamente la imagen de la luz cilíndrica (por ejemplo, esófago) de la que se recoge la muestra de tejido. La forma y las dimensiones

particulares del dispositivo expansible se pueden seleccionar según sea necesario para su fin específico y para el sitio de recogida de tejido en el que se usará en particular. Por ejemplo, los dispositivos expansibles configurados para su introducción en la garganta (por ejemplo, esófago o tráquea) pueden tener diámetros de hasta aproximadamente 25 mm o superiores. En algunas realizaciones, el diámetro del dispositivo se expande hasta de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mm de diámetro, mientras que, en otras realizaciones, el diámetro del dispositivo se expande hasta de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mm de diámetro. Las longitudes de los dispositivos expansibles descritos en el presente documento varían ampliamente, dependiendo de la aplicación. Por ejemplo, la longitud del dispositivo expansible puede ser de hasta aproximadamente 100 mm o superior. En algunas realizaciones, el dispositivo expansible es de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mm, mientras que, en otras realizaciones, tiene una longitud de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mm.

Expansible, como se usa en el contexto del dispositivo expansible, se refiere a un material que es capaz de pasar de una forma compacta (por ejemplo, desinflada) a una forma expandida (por ejemplo, inflada). Los dispositivos expansibles útiles de acuerdo con la invención se refieren a globos, colectores expansibles de globo o colectores autoexpansibles. Un globo es una bolsa inflable flexible hecha de material elástico o de tipo elástico (por ejemplo, elástico a base de polímero) que se expande a medida que se llena con un gas tal como helio, hidrógeno, óxido nitroso, oxígeno o aire. Cuando se expande un globo, normalmente el material del que está hecho el globo (por ejemplo, caucho, látex, policloropreno, un producto textil de nylon) se expande (se estira como resultado de su elasticidad).

Un colector expansible de globo es un globo compuesto y un dispositivo de recogida de tapa de manera que cuando la parte del globo se infla, la cubierta del dispositivo entra en contacto con una luz para la recogida de tejido. Un ejemplo de un colector expansible de globo es un material que no es un globo que cubre un globo. El material que no es un globo puede estar unido físicamente, parcial o totalmente, al globo o puede no estar unido al globo.

Un colector autoexpansible es un dispositivo autoexpansible que no requiere ser inflado con un gas. Por ejemplo, el colector autoexpansible puede ser un saco o una bolsa hecho de material que no sea elástico o de tipo elástico (por ejemplo, metal elástico o de memoria a base de polímero tal como nitinol) y no se estire necesariamente cuando el dispositivo se expande. Como alternativa, puede estar hecho de un material elástico que esté restringido a un tamaño pequeño, pero que se expanda al soltarlo. En otras realizaciones, puede ser un material compuesto de materiales, uno de los cuales tenga memoria (por ejemplo, nitinol o resorte de plástico). En ciertas realizaciones, un colector autoexpansible requiere la entrega mediante catéter u otra estructura de soporte cilíndrica. En dichas realizaciones, el dispositivo autoexpansible se coloca dentro del catéter a medida que avanza hasta el sitio de recogida de tejido, luego se despliega desde el catéter para autoexpandirse para la recogida de tejido.

En ciertas realizaciones, el dispositivo expansible puede estar hecho de látex, elastómero de silicona, copolímeros de butadieno/acrilonitrilo, copoliésteres, polímeros de etileno y vinilacetato (EVB), copolímeros de etileno/acrílico, copolímeros de etileno/propileno, polímeros de poliácido de alquilo, polibutadieno, polibutileno, polietileno, poliisobutileno, poliisopreno, poliuretano, copolímeros de estireno-butadieno, y estireno-etileno/butileno-estireno, poliésteres, poliolefinas, poliamidas, poli(cloruro de vinilo), o equivalentes o una combinación de los mismos. Otros materiales son bien conocidos por los expertos en la materia.

La superficie de recogida de tejido puede estar formada del mismo material o de un material diferente al de las otras superficies de recogida no tisulares de los dispositivos expansibles. En algunas realizaciones, la superficie de recogida de tejido es un material abrasivo (partículas). En realizaciones particulares, la superficie abrasiva es un recubrimiento de partículas. En ciertas realizaciones, las partículas están hechas de sílice, un plástico biocompatible, un biopolímero o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de biopolímeros incluyen policaprolactona (PCA), polihidroxialcanoato (PHA), polihidroxibutanoato (PHB) y polihidroxibutirato-valerato (PHBV). En algunas realizaciones, las partículas están hechas de gránulos. En ciertas realizaciones, el tamaño granular de las partículas es de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 micrómetros. En otras realizaciones, el tamaño granular de las partículas es de aproximadamente 25, o de aproximadamente 50 micrómetros. El espesor de la superficie de recogida de tejido puede ser el mismo que, más fino o más grueso que el material del dispositivo expansible. En algunas realizaciones, la superficie de recogida de tejido es más gruesa que el material del dispositivo. Incluso en dichas realizaciones en las que el espesor de la superficie de recogida de tejido supera al del material del dispositivo, la superficie de recogida de tejido está protegida de la exposición al entorno por los pliegues del dispositivo, de modo que la superficie de recogida de tejido no se contamina durante la proyección y retracción del dispositivo.

La superficie de recogida de tejido puede formar un patrón, por ejemplo, un patrón horizontal o vertical. Un patrón puede ser una disposición organizada o aleatoria de las partículas abrasivas.

Dependiendo del dispositivo y del fin del dispositivo, la superficie de recogida de tejido está presente sobre al menos uno de los pliegues interiores. Por ejemplo, la superficie de recogida de tejido puede estar sobre un solo pliegue interior, todos los pliegues interiores, pliegues interiores alternos o cualquier combinación de los mismos. La superficie de recogida de tejido puede estar presente en al menos el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % de los pliegues interiores. En algunas realizaciones, la superficie de recogida de tejido está en el 100 % de los pliegues

interiores.

La superficie de recogida de tejido también puede estar presente en algunos de los pliegues exteriores. Por ejemplo, la superficie de recogida de tejido está presente en menos del 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 % o 1 % de los pliegues exteriores. En algunas realizaciones, la superficie de recogida de tejido está ausente por completo de la superficie de los pliegues exteriores. En la FIG. 1 se muestra un ejemplo de una configuración que tiene las superficies de recogida de tejido presentes sobre todos los pliegues interiores y no en ninguno de los pliegues exteriores. En dichas realizaciones, cuando el dispositivo se infla dentro de una luz corporal, las superficies **60** de recogida de tejido de los pliegues interiores **14** quedan expuestas y entran en contacto con la pared de la luz (Figura 2B), pero cuando el dispositivo está desinflado, la superficie de recogida de tejido se retrae y se protege del contacto posterior con las paredes de la luz (FIG. 2A). De este modo, la muestra de tejido recogida no se contamina con las células vecinas (y, por el contrario, las células vecinas no se dañan) cuando el dispositivo expansible se extrae de la luz corporal.

La superficie de recogida de tejido puede o no estar sobre pliegues exteriores. Si se desea recoger células de tantas superficies como sea posible, la superficie de recogida puede estar presente sobre uno o más pliegues exteriores. Al tener superficies de recogida de tejido presentes sobre los pliegues exteriores, así como también sobre los pliegues interiores, se pueden usar las diferentes secciones del dispositivo para recoger tejido de diferentes zonas del cuerpo. Por ejemplo, los pliegues exteriores estarán expuestos al tejido a medida que el dispositivo pasa a través de diferentes luces. También está expuesto al tejido en la zona de recogida especificada, donde se expande el dispositivo. Cuando el dispositivo se retira del paciente, los pliegues exteriores que tienen una superficie de recogida de tejido tendrán una mezcla de células de diferentes tejidos y los pliegues interiores solo tendrán células del tejido muestreado al expandirse el dispositivo.

Como alternativa, la superficie de recogida de tejido también puede estar presente sobre una superficie exterior en condiciones en las que no se desee recoger células fuera de la zona diana. En este caso, el dispositivo se puede usar con una cubierta protectora. El dispositivo expansible puede colocarse dentro de la cubierta protectora y hacerlo avanzar hacia una luz corporal hasta un sitio de recogida de tejido en esta configuración. En el sitio de recogida de tejido, el dispositivo expansible se despliega desde la cubierta protectora, y posteriormente se expande, total o parcialmente, para entrar en contacto con la pared de la luz. Se recoge la muestra de tejido, el dispositivo se contrae, se retrae hacia la cubierta protectora y luego se retira de la luz corporal.

Una cubierta protectora, como se usa en el presente documento, se refiere a un elemento estructural dimensionado para encerrar parte o la totalidad del dispositivo expansible, de manera que el dispositivo expansible está protegido del contacto con las superficies. Por ejemplo, en la FIG. 4, se coloca una cubierta protectora **120** sobre el dispositivo expansible **10** mientras el dispositivo se mueve a través del cuerpo hasta la región donde se realizará el muestreo del tejido (FIG. 4A). A continuación, se retira la cubierta protectora, y se expande el dispositivo expansible para recoger tejido (FIG. 4B). Una vez que se completa la etapa de recogida de tejido, se desinfla el dispositivo y se puede colocar la cubierta protectora sobre el dispositivo expansible.

La cubierta protectora puede estar hecha de un material flexible de modo que pueda doblarse sobre sí misma o hundirse para dejar el dispositivo expansible al descubierto. Como alternativa, puede estar hecha de un material no flexible. En dicho caso, simplemente podría deslizarse fuera del dispositivo expansible, o el dispositivo expansible podría moverse fuera de la cubierta protectora en la zona de recogida de tejido de la luz.

En algunas realizaciones, la cubierta protectora es un tubo, tal como un catéter, un estilete de plástico u otra cubierta usada para entregar un dispositivo médico a una luz corporal. Una cubierta protectora se puede usar opcionalmente con cualquier configuración de dispositivo expansible descrita en el presente documento.

Como alternativa, el dispositivo expansible se puede conectar a un tubo o canal, a través del cual se puede entregar un objeto tal como un equipo o un agente (por ejemplo, un agente terapéutico tal como un medicamento). Por ejemplo, se puede hacer avanzar un endoscopio a través del tubo para visualizar la zona de alrededor de la zona que hay en torno al dispositivo expansible. Como alternativa, el tubo o canal puede ser un endoscopio o parte de un endoscopio. Un endoscopio es un instrumento usado para examinar el interior de un órgano hueco o cavidad del cuerpo. Por lo general, los endoscopios se introducen directamente en el órgano. En algunas realizaciones, un endoscopio se compone de un tubo rígido o flexible, un sistema de suministro de luz para iluminar el órgano u objeto sometido a examen (la fuente de luz puede estar fuera del cuerpo y la luz puede dirigirse a través de un sistema de fibra óptica), un sistema de lentes que transmita una imagen (inmóvil o en movimiento) a un espectador desde una lente objetivo al espectador (por ejemplo, un sistema de lentes de relevo en el caso de los endoscopios rígidos o un paquete de fibras ópticas en el caso de un fibroscopio) y un visor. En algunas realizaciones, el endoscopio también está conectado a un tubo o canal adicional para permitir la entrada de equipos tales como instrumentos médicos o manipuladores.

En algunas realizaciones, el equipo se entrega a través de un tubo o canal del dispositivo expansible. Dicho equipo incluye, pero sin limitación, una fibra de láser, un cepillo de citología, un aplicador, una aguja, pinzas y una cuchilla.

Cualquiera de los dispositivos y realizaciones anteriores se puede usar en un método de recogida de células de un individuo, como se describe en el presente documento. Dichos métodos incluyen (a) hacer avanzar un dispositivo expansible desinflado (contraído) que tiene pliegues interiores y exteriores, y una superficie de recogida de tejido sobre uno o más de los pliegues interiores, hasta un sitio de recogida dentro de la luz corporal de un individuo; (b) expandir (inflar) el dispositivo expansible en el sitio de recogida para desplegar al menos algunos de los pliegues de modo que la superficie de recogida de tejido entre en contacto con el tejido de la luz corporal; (c) recoger tejido sobre la superficie de recogida de tejido del dispositivo expansible; (d) contraer (desinflar) el dispositivo expansible; y (e) retirar el dispositivo expansible contraído del individuo.

En ciertas realizaciones, la recogida de tejido implica hacer girar el dispositivo completamente expandido. Hacer girar se refiere a hacer un movimiento circular alrededor de un eje imaginario del centro (rotación). La rotación del dispositivo permite el desprendimiento y la posterior recogida del tejido por la superficie de recogida de tejido. Se considera que el dispositivo está completamente expandido cuando la superficie de recogida de tejido entra en contacto con la pared de la luz en el sitio de recogida. En otras realizaciones, la recogida del tejido implica mover el dispositivo completamente inflado hacia arriba y hacia abajo (a lo largo del eje longitudinal de la luz), de manera que el movimiento permita el desprendimiento y la posterior recogida del tejido por la superficie de recogida de tejido.

En algunas realizaciones, el dispositivo expansible se entrega al sitio de recogida de tejido en el individuo sin un estent o una cubierta protectora. En otras realizaciones, sin embargo, se usa una cubierta protectora. Por ejemplo, si el dispositivo de recogida de tejido está en los pliegues exteriores, entonces el dispositivo se entrega dentro de una cubierta protectora de modo que la superficie de recogida de tejido no entre en contacto con el tejido vecino de camino al sitio de recogida de tejido.

También es posible usar el dispositivo de la invención para la administración de agentes. Los agentes incluyen, por ejemplo, agentes terapéuticos, agentes de diagnóstico y agentes de formación de imágenes (por ejemplo, compuestos marcados). Por lo tanto, la invención contempla un dispositivo que tiene un agente unido al dispositivo. El agente puede recubrir la superficie del dispositivo expansible, en los pliegues interiores y/o exteriores. Como alternativa, el agente puede estar encerrado en una bolsa u otro recinto que pueda activarse para abrir y liberar el agente.

Los agentes pueden ser naturales o no naturales. Los agentes naturales incluyen aquellos que pueden ser sintetizados por los sujetos sobre los que se use el dispositivo expansible. Los que no se producen de forma natural son aquellos que no existen normalmente en la naturaleza, ya sean producidos por plantas, animales, microbios u otros organismos vivos.

El agente puede ser, sin limitación, un compuesto químico que incluye una molécula pequeña, una proteína, un polipéptido, un péptido, un ácido nucleico, una partícula similar a un virus, un esteroide, un proteoglicano, un lípido, un hidrato de carbono y análogos, derivados, mezclas, fusiones, combinaciones o conjugados de los mismos. El agente puede ser un fármaco que se metaboliza y, por lo tanto, se convierte *in vivo* en su forma activa (y/o estable). La invención contempla además la carga de más de un tipo de agente en el dispositivo expansible.

Una clase de agentes son los agentes a base de péptidos tales como proteínas y péptidos (de una o varias cadenas). Los ejemplos incluyen anticuerpos, anticuerpos monocatenarios, fragmentos de anticuerpos, enzimas, cofactores, receptores, ligandos, factores de transcripción y otros factores reguladores, algunos antígenos (como se analiza a continuación), citocinas, quimiocinas, hormonas y similares.

Otra clase de agentes que se pueden administrar usando el dispositivo expansible de la invención incluye compuestos químicos.

De acuerdo con la invención, se pueden administrar varios agentes que se usan actualmente con fines terapéuticos o de diagnóstico, y estos incluyen, sin limitación, agentes de formación de imágenes, agentes inmunomoduladores tales como agentes inmunoestimulantes y agentes inmunoinhibidores (por ejemplo, ciclosporina), antígenos, adyuvantes, citocinas, quimiocinas, agentes anticancerígenos, agentes antiinfecciosos, ácidos nucleicos, anticuerpos o fragmentos de los mismos, proteínas de fusión tales como proteínas de fusión de citocina-anticuerpo, proteínas de fusión Fc, analgésicos, opioides, inhibidores de enzimas, neurotoxinas, hipnóticos, antihistamínicos, lubricantes, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares, agentes antiparkinsonianos, antiespasmódicos, contractores musculares, incluyendo bloqueantes de los canales, mióticos y anticolinérgicos, compuestos antiglaucoma, moduladores de las interacciones entre célula y matriz extracelular, incluyendo inhibidores del crecimiento celular y moléculas de antiadhesión, vasodilatadores, inhibidores de la síntesis de ADN, ARN o proteínas, antihipertensivos, antipiréticos, agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, factores antiangiogénicos, factores antiseoretos, anticoagulantes y/o agentes antitrombóticos, anestésicos locales, prostaglandinas, agentes diana, neurotransmisores, proteínas, modificadores de la respuesta celular y vacunas.

Agentes de formación de imágenes. Como se usa en el presente documento, un agente de formación de imágenes es un agente que emite señal directa o indirectamente permitiendo, de este modo, su detección *in vivo*. Los agentes de formación de imágenes tales como los agentes de contraste y los agentes radiactivos pueden detectarse usando



técnicas de formación de imágenes médicas, tales como las exploraciones de medicina nuclear y la resonancia magnética (MRI). Los agentes de formación de imágenes para las imágenes de resonancia magnética (MRI) incluyen Gd(DOTA), óxido de hierro o nanopartículas de oro; los agentes de formación de imágenes para la medicina nuclear incluyen  $^{201}\text{Tl}$ , radionucleido emisor de gamma 99 mTc; los agentes de formación de imágenes para la tomografía de emisión de positrones (PET) incluyen isótopos emisores de positrones, (18)F-fluorodesoxiglucosa ((18)FDG), (18)F-fluoruro, cobre-64, gadoamida y radioisótopos de Pb (II) tales como 203 Pb y 11In; agentes de formación de imágenes para imágenes de fluorescencia *in vivo*. En otras realizaciones, el agente que se va a administrar se conjuga, o se fusiona a, o se mezcla o se combina con un agente de formación de imágenes.

**Agentes inmunoestimulantes.** Como se usa en el presente documento, un agente inmunoestimulante es un agente que estimula una respuesta inmune (incluyendo la potenciación de una respuesta inmune preexistente) en un sujeto a quien se administra, ya sea solo o en combinación con otro agente. Los ejemplos incluyen antígenos, adyuvantes (por ejemplo, ligandos de TLR tales como imiquimod, imidazoquinolina, resiquimod, ácidos nucleicos que comprenden un dinucleótido CpG no metilado, monofosforil lípido A u otros derivados de lipopolisacáridos, ARN monocatenario o bicatenario, flagelina, dipéptido de muramilo), citocinas incluyendo interleucinas (por ejemplo, IL-2, IL-7, IL-15 (o formas superagonistas/mutantes de estas citocinas), IL-12, IFN-gamma, IFN-alfa, GM-CSF, ligando FLT3, etc.), anticuerpos inmunoestimulantes (por ejemplo, anti-CTLA-4, anti-CD28, anti-CD3 o fragmentos monocatenarios/de anticuerpo de estas moléculas), y similares.

**Antígenos.** El antígeno puede ser, sin limitación, un antígeno cancerígeno, un autoantígeno, un antígeno microbiano, un alérgeno o un antígeno ambiental. El antígeno puede ser péptido, lípido o hidrato de carbono en la naturaleza, pero no se limita a ellos.

**Antígenos cancerígenos.** Un antígeno cancerígeno es un antígeno que es expresado preferentemente por células cancerosas (es decir, se expresa a niveles más altos en células cancerosas que en células no cancerosas) y, en algunos casos, es expresado únicamente por células cancerosas. El antígeno cancerígeno se puede expresar dentro de una célula cancerosa o en la superficie de la célula cancerosa. El antígeno cancerígeno puede ser MART-1/Melan-A, gp100, proteína de unión a adenosina desaminasa (ADAbp), FAP, ciclofilina b, antígeno colorrectal asociado (CRC)--C017-1A/GA733, antígeno carcinoembrionario (CEA), CAP-1, CAP-2, etv6, AML1, antígeno prostático específico (PSA), PSA-1, PSA-2, PSA-3, antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), receptor de linfocitos T/cadena CD3-zeta y CD20 . El antígeno cancerígeno se puede seleccionar del grupo que consiste en of MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A7, MAGEA8, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A11, MAGE-A12, MAGE-Xp2 (MAGE-B2), MAGE-Xp3 (MAGE-B3), MAGE-Xp4 (MAGE-B4), MAGE-C1, MAGE-C2, MAGEC3, MAGE-C4, MAGE-C5). El antígeno cancerígeno se puede seleccionar del grupo que consiste en GAGE-1, GAGE- 2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7, GAGE-8, GAGE-9. El antígeno cancerígeno se puede seleccionar del grupo que consiste en BAGE, RAGE, LAGE-1, NAG, GnT-V, MUM-1, CDK4, tirosinasa, p53, familia MUC, HER2/neu, p21ras, RCAS1,  $\alpha$ -fetoproteína, E-cadherina,  $\alpha$ -catenina,  $\beta$ -catenina,  $\gamma$ -catenina, p120ctn, gp100<sup>Pmel117</sup>, PRAME, NY-ESO-1, cdc27, proteína de poliposis coli adenomatosa (APC), fodrina, Conexina 37, idiotipo Ig, p15, gp75, gangliósido GM2, gangliósido GD2, proteínas del virus del papiloma humano, familia Smad de antígenos tumorales, Imp-1, P1A, antígeno nuclear codificado por EBV (EBNA)-1, glucógeno fosforilasa cerebral, SSX-1, SSX-2 (HOM-MEL-40), SSX-1, SSX-4, SSX-5, SCP-1 y CT-7, CD20 y c-erbB-2.

**Antígenos microbianos.** Los antígenos microbianos son antígenos derivados de especies microbianas tales como, sin limitación, especies bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias y micobacterianas. Como tales, los antígenos microbianos incluyen antígenos bacterianos, antígenos víricos, antígenos fúngicos, antígenos parasíticos y antígenos micobacterianos. En el presente documento, se proporcionan ejemplos de especies bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias y micobacterianas. El antígeno microbiano puede ser parte de una especie microbiana o puede ser el microbio completo.

**Alérgenos.** Un alérgeno es un agente que puede inducir una respuesta alérgica o asmática en un sujeto. Los alérgenos incluyen, sin limitación, pólenes, venenos de insectos, polvo de caspa de animales, esporas de hongos y fármacos (por ejemplo, penicilina). Los ejemplos de alérgenos naturales, animales y vegetales incluyen, pero sin limitación, proteínas específicas para los siguientes géneros: *Canine* (*Canis familiaris*); *Dermatophagoides* (por ejemplo, *Dermatophagoides farinae*); *Felis* (*Felis domesticus*); *Ambrosia* (*Ambrosia artemisiifolia*); *Lolium* (por ejemplo, *Lolium perenne* o *Lolium multiflorum*); *Cryptomeria* (*Cryptomeria japonica*); *Alternaria* (*Alternaria alternata*); *Alder*; *Alnus* (*Alnus gultinoasa*); *Betula* (*Betula verrucosa*); *Quercus* (*Quercus alba*); *Olea* (*Olea europaea*); *Artemisia* (*Artemisia vulgaris*); *Plantago* (por ejemplo, *Plantago lanceolata*); *Parietaria* (por ejemplo, *Parietaria officinalis* o *Parietaria judaica*); *Blattella* (por ejemplo, *Blattella germanica*); *Apis* (por ejemplo, *Apis multiflorum*); *Cupressus* (por ejemplo, *Cupressus sempervirens*, *Cupressus arizonica* y *Cupressus macrocarpa*); *Juniperus* (por ejemplo, *Juniperus sabinoideis*, *Juniperus virginiana*, *Juniperus communis* y *Juniperus ashei*); *Thuya* (por ejemplo, *Thuya orientalis*); *Chamaecyparis* (por ejemplo, *Chamaecyparis obtusa*); *Periplaneta* (por ejemplo, *Periplaneta americana*); *Agropyron* (por ejemplo, *Agropyron repens*); *Secale* (por ejemplo, *Secale cereale*); *Triticum* (por ejemplo, *Triticum aestivum*); *Dactylis* (por ejemplo, *Dactylis glomerata*); *Festuca* (por ejemplo, *Festuca elatior*); *Poa* (por ejemplo, *Poa pratensis* o *Poa compressa*); *Avena* (por ejemplo, *Avena sativa*); *Holcus* (por ejemplo, *Holcus lanatus*); *Anthoxanthum* (por ejemplo, *Anthoxanthum odoratum*); *Arrhenatherum* (por ejemplo, *Arrhenatherum elatius*);

*Agrostis* (por ejemplo, *Agrostis alba*); *Phleum* (por ejemplo, *Phleum pratense*); *Phalaris* (por ejemplo, *Phalaris arundinacea*); *Paspalum* (por ejemplo, *Paspalum notatum*); *Sorghum* (por ejemplo, *Sorghum halepensis*); y *Bromus* (por ejemplo, *Bromus inermis*).

5 Adyuvantes. El adyuvante puede ser, sin limitación, saponinas purificadas de la corteza del árbol de *Q. saponaria* tales como QS21 (un glicolípido que se eluye en el máximo 21 con fraccionamiento por HPLC; Antigenics, Inc., Worcester, MA); poli[di(carboxilatofeno)fosfaceno (polímero de PCPP, Virus Research Institute, EE.UU.), ligando de Flt3, factor de elongación de *Leishmania* (una proteína de *Leishmania* purificada, Corixa Corporation, Seattle, Washington), ISCOMS (complejos inmunoestimulantes que contienen saponinas mixtas, lípidos y partículas del tamaño de un virus con poros que pueden contener antígeno; CSL, Melbourne, Australia), Pam3Cys, SB-AS4 (Sistema adyuvante SmithKline Beecham n.º 4 que contiene alúmina y MPL; SBB, Bélgica), copolímeros de bloques no iónicos que forman micelas tales como CRL 1005 (estos contienen una cadena lineal de polioxipropileno hidrófobo flanqueado por cadenas de polioxietileno, Vaxcel, Inc., Norcross, Ga.) y Montanide IMS (por ejemplo, IMS 1312, nanopartículas a base de agua combinadas con un inmunoestimulante soluble, Seppic). Los adyuvantes pueden ser ligandos de TLR. Los adyuvantes que actúan a través de TLR3 incluyen, sin limitación, ARN bicatenario. Los adyuvantes que actúan a través de TLR4 incluyen, sin limitación, derivados de lipopolisacáridos tales como monofosforil lípido A (MPLA, Ribi ImmunoChem Research, Inc., Hamilton, Mont.) y dipéptido de muramilo (MDP; Ribi) y dipéptido de treonil-muramilo (t-MDP; Ribi); OM-174 (un disacárido de glucosamina relacionado con el lípido A; OM Pharma SA, Meyrin, Suiza). Los adyuvantes que actúan a través de TLR5 incluyen, sin limitación, flagelina. Los adyuvantes que actúan a través de TLR7 y/o TLR8 incluyen ARN monocatenario, oligorribonucleótidos (ORN), compuestos sintéticos de bajo peso molecular tales como imidazoquinolinaminas (por ejemplo, imiquimod, resiquimod). Los adyuvantes que actúan a través de TLR9 incluyen ADN de origen vírico o bacteriano, u oligodesoxinucleótidos sintéticos (ODN), tales como CpG ODN. Otra clase de adyuvantes son moléculas que contienen fosforotioato tales como análogos de nucleótidos de fosforotioato y ácidos nucleicos que contienen enlaces de cadena principal de fosforotioato. En estos últimos casos, el adyuvante se puede incorporar o ser una parte integral del gel de ácido nucleico, y se liberará a medida que se degrada el gel.

30 Agentes inmunoinhibidores. Como se usa en el presente documento, un agente inmunoinhibidor es un agente que inhibe una respuesta inmune en un sujeto a quien se administra, ya sea solo o en combinación con otro agente. Los ejemplos incluyen esteroides, ácido retinoico, dexametasona, ciclofosfamida, anticuerpo anti-CD3 o fragmento de anticuerpo y otros inmunosupresores.

35 Factores de crecimiento. El dispositivo expansible puede estar recubierto con factores de crecimiento incluyendo, sin limitación, VEGF-A, VEGF-C P1GF, KDR, EGF, HGF, FGF, angiopoyetina-1, citocinas, sintasas de óxido nítrico endotelial e iNOS, G-CSF, GM-CSF, VEGF, aFGF, SCF (ligando de c-kit), bFGF, TNF, hemooxigenasa, AKT (serina-treonina quinasa), HIF.alfa.(factor inducible por hipoxia), Del-1 (locus-1 embrionario del desarrollo), NOS (óxido nítrico sintasa), BMP (proteínas morfogénicas óseas), SERCA2a (ATPasa cálcica del retículo sarcoplásmico), receptor beta-2-adrenérgico, SDF-1, MCP-1, otras quimiocinas, interleucinas y combinaciones de las mismas.

40 Agentes contra el cáncer. Como se usa en el presente documento, un agente contra el cáncer es un agente que inhibe al menos parcialmente el desarrollo o la progresión de un cáncer, incluyendo la inhibición total o parcial de los síntomas asociados con el cáncer, aunque solo sea a corto plazo. Varios agentes contra el cáncer pueden clasificarse como agentes que dañan el ADN, y estos incluyen inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósido, ramptotecina, topotecán, tenipósido, mitoxantrona), agentes alquilantes del ADN (por ejemplo, cisplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, chorambucil, busulfán, tiotepa, carmustina, lomustina, carboplatino, dacarbazina, procarbazona), agentes inductores de la rotura de cadenas de ADN (por ejemplo, bleomicina, doxorubicina, daunorrubicina, idarubicina, mitomicina C), agentes antimicrotúbulos (por ejemplo, vincristina, vinblastina), agentes antimetabólicos (por ejemplo, citarabina, metotrexato, hidroxiurea, 5-fluorouracilo, floxuridina, 6-tioguanina, 6-mercaptopurina, fludarabina, pentostatina, clorodeoxiadenosina), antraciclinas, alcaloides de la vinca o epipodofilotoxinas.

Los ejemplos de agentes contra el cáncer incluyen, sin limitación, Acivicina; Aclarrubicina; Clorhidrato de acodazol; Acronine; Adozelesin; Aldesleucina; Altretamina; Ambomicina; Acetato de Ametantrona; Aminoglutetimida; Amsacrine; Anastrozol; Antramincina; Asparaginasa; Asperlina; Azacitidina; Azetepa; Azotomicina; Batimastato; Benzodepa; Bicalutamida; Clorhidrato de bisan treno; Dimesilato de bisnafide; Bizelesin; Sulfato de bleomicina; Bortezomib (VELCADE); Brequinar Sodio; Bropirimina; Busulfán; Cactinomicina; Calusterona; Caracemida; Carbetimer; Carboplatino (una pauta que contiene platino); Carmustina; Clorhidrato de carubicina; Carzelesin; Cedefingol; Clorambucilo; Cirolemicina; Cisplatino (una pauta que contiene platino); Cladribina; Mesilato de crisnatol; Ciclofosfamida; Citarabina; Dacarbazina; Dactinomicina; Daunorrubicina; Decitabina; Dexormaplatino; Dezaguanina; Diaziquone; Docetaxel (TAXOTERE); Doxorubicina (DOXIL); Droloxifeno; Dromostanolona; Duazomicina; Edatrexate; Eflornitina; Elsamitrucina; Enloplatino; Enpromate; Epiropidina; Epirubicina; Erbulozol; Erlotinib (TARCEVA), Erorubicina; Estramustina; Etanidazol; Etopósido; Etoprina; Fadrozol; Fazarabina; Fenretinida; Floxuridina; Fludarabina; 5-Fluorouracilo; Fluocitabina; Fosquidona; Fostriecina; Gefitinib (IRESSA), Gemcitabina; Hidroxiurea; Idarubicina; Ifosfamida; Ilmofosina; Mesilato de imatinib (GLEEVAC); Interferón alfa-2a; Interferón alfa-2b; Interferón alfa-n1; Interferón alfa-n3; Interferón beta-1 a; Interferón gamma-l b; Iproplatin; Irinotecan; Lanreotida; Lenalidomida (REVLIMID, REVIMID); Letrozol; Leuprolida; Liarozol; Lometrexol; Lomustina; Losoxantrona;

Masoprocol; Maytansine; Mecloretamina; Megestrol; Melengestrol; Melphalan; Menogaril; Mercaptopurina; Metotrexato; Metoprina; Meturedopa; Mitindomida; Mitocarcina; Mitocromin; Mitogilina; Mitomalcina; Mitomicina; Mitosper; Mitotano; Mitoxantrona; Ácido micofenólico; Nocodazol; Nogalamicina; Ormaplatino; Oxisuran; Paclitaxel; Pemetrexed (ALIMTA), Pegaspargasa; Peliomicina; Pentamustina; Pentomona; Peplomicina; Perfosfamida; Pipobroman; Puposulfan; isetionato de Piritrexim; Piroxantrona; Plicamicina; Plomestane; Porfimer; Porfiromicina; Prednimustina; Procarbazona; Puromicina; Pirazofurina; Riboprina; Rogletimide; Safingol; Semustine; Simtrazene; Sitogluside; Esparfosato; Esparsomicina; Espirogermanio; Espiromustina; Espiropatino; Estreptonigrin; Estreptozocina; Sulofenur; Talisomicina; Tamsulosina; Taxol; Taxotere; Tecogalan; Tegafur; Teloxantrona; Temoporfina; Temozolomida (TEMODAR); Tenipósido; Teroxirona; Testolactona; Talidomida (THALOMID) y sus derivados; Tiamiprina; Tioguanina; Tiotepa; Tiazofurin; Tirapazamina; Topotecán; Toremifeno; Trestolona; Triciribina; Trimetrexato; Triptorelina; Tubulozol; Mostaza de uracilo; Uredopa; Vapreotida; Verteporfina; Vinblastina; Vincristina; Vindesine; Vinepidina; Vinglicinato; Vinleurosina; Vinorelbina; Vinrosidina; Vinzolidina; Vorozol; Zeniplatino; Zinostatina; Zorubicina.

15 El agente contra el cáncer puede ser un inhibidor enzimático incluyendo, sin limitación, un inhibidor de tirosina quinasa, un inhibidor de CDK, un inhibidor de MAP quinasa o un inhibidor de EGFR. El inhibidor de tirosina quinasa puede ser, sin limitación, Genisteina (4',5,7-trihidroxisoflavona), Tirfostina 25 (3,4,5-trihidroxifenil)metileno]propanedinitrilo, Herbimicina A, Daidzein (4',7-dihidroxisoflavona), AG-126, *trans*-1-(3'-carboxi-4'-hidroxifenil)-2-(2",5"-dihidroxifenil)etano o HDBA (ácido 2-hidroxi-5-(2,5-dihidroxibencilamino)-2-hidroxibenzoico. El inhibidor de CDK puede ser, sin limitación, p21, p27, p57, p15, p16, p18 o p19. El inhibidor de MAP quinasa puede ser, sin limitación, KY12420 (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub>), CNI-1493, PD98059 o 4-(4-Fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-5-(4-piridil)-1H-imidazol. El inhibidor de EGFR puede ser, sin limitación, erlotinib (TARCEVA), gefitinib (IRESSA), WHI-P97 (derivado de quinazolina), LFM-A12 (análogo del metabolito de leflunomida), ABX-EGF, lapatinib, canertinib, ZD-6474 (ZACTIMA), AEE788 y AG1458.

25 El agente contra el cáncer puede ser un inhibidor de VEGF incluyendo, sin limitación, bevacizumab (AVASTIN), ranibizumab (LUCENTIS), pegaptanib (MACUGEN), sorafenib, sunitinib (SUTENT), vatalanib, ZD-6474 (ZACTIMA), anecortave (RETAANE), lactamina de escualamina y semaforina.

30 El agente contra el cáncer puede ser un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo, incluyendo, sin limitación, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo, incluyendo, pero sin limitación, bevacizumab (AVASTIN), trastuzumab (HERCEPTIN), alemtuzumab (CAMPATH, indicado para leucemia linfocítica crónica de linfocitos B), gemtuzumab (MYLOTARG, hP67.6, anti-CD33, indicado para la leucemia tal como la leucemia mieloide aguda), rituximab (RITUXAN), tositumomab (BEXXAR, anti-CD20, indicado para la malignidad de linfocitos B), MDX-210 (anticuerpo biespecífico que se une simultáneamente al producto proteico de oncogén HER-2/neu y a los receptores de Fc de tipo I para la inmunoglobulina G (IgG) (Fc gamma RI)), oregovomab (OVAREX, indicado para el cáncer de ovario), edrecolomab (PANOREX), daclizumab (ZENAPAX), palivizumab (SYNAGIS, indicado para afecciones respiratorias como infección por VSR), ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN, indicado para el linfoma no Hodgkin), cetuximab (ERBITUX), MDX-447, MDX-22, MDX-220 (anti-TAG-72), IOR-C5, IOR-T6 (anti-CD1), IOR EGF/R3, celogovab (ONCOSCINT OV103), epratuzumab (LYMPHOCIDE), pemtumomab (THERAGYN) y Gliomab-H (indicado para el cáncer de cerebro, melanoma).

Agentes antiinfecciosos. El agente puede ser un agente antiinfeccioso incluyendo, sin limitación, un agente antibacteriano, un agente antivírico, un agente antiparasitario, un agente antifúngico y un agente antimicobacteriano. Los agentes antibacterianos pueden ser, sin limitación, antibióticos β-lactámicos, penicilinas (tales como penicilinas naturales, aminopenicilinas, penicilinas resistentes a la penicilinas, carboxipenicilinas, ureido penicilinas), cefalosporinas (primera generación, segunda generación y tercera generación) cefalosporinas), otros β-lactámicos (tales como imipenem, monobactams), inhibidores de β-lactamasa, vancomicina, aminoglucósidos y espectinomicina, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, lincomicina, clindamicina, rifampina, metronidazol, polimixinas, sulfonamidas y trimetoprim o quinolinas.

Otros antibacterianos pueden ser, sin limitación, Acedapsona; Acetosulfona sódica; Alamecina; Alexidine; Amdinocilina; Amdinocilina Pivoxil; Amiclina; Amifloxacina; Mesilato de amifloxacina; Amicacina; Sulfato de amicacina; Ácido aminosalicílico; Aminosalicilato sódico; Amoxicilina; Amfomicina; Ampicilina; Ampicilina sódica; Apalcilina sódica; Apramicina; Aspartocina; Sulfato de astromicina; Avilamicina; Avoparcina; Azitromicina; Azlocilina; Azlocilina sódica; Clorhidrato de bacampicilina; Bacitracina; Disalicilato de metileno de bacitracina; Bacitracina de cinc; Bambermicinas; Benzoylpas cálcico; Beritromicina; Sulfato de betamicina; Biapenem; Biniramicina; Clorhidrato de bifenamina; Bispiritiona Magsulfex; Buticacina; Sulfato de butirosina; Sulfato de capreomicina; Carbadox; Carbenicilina disódica; Carbenicilina indanil sódica; Carbenicilina fenil sódica; Carbenicilina potásica; Carumonam sódico; Cefaclor; Cefadroxilo; Cefamandol; Cefamandol Nafate; Cefamandol sódico; Cefaparol; Cefatrizina; Cefazafur sódico; Cefazolina; Cefazolina sódica; Cefbuperazona; Cefdinir; Cefepima; Clorhidrato de Cefepima; Cefetecol; Cefixima; Clorhidrato de cefmenoxima; Cefmetazol; Cefmetazol sódico; Cefonicid monosódico; Cefonicid sódico; Cefoperazona sódica; Ceforanida; Cefotaxima sódica; Cefotetan; Cefotetan disódico; Clorhidrato de cefotiam; Cefoxitina; Cefoxitina sódica; Cefpimizol; Cefpimizol sódico; Cefpiramida; Cefpiramida sódica; Sulfato de Cefpirome; Cefpodoxime Proxetil; Cefprozil; Cefroxadina; Cefsulodina sódica; Cef tazidime; Cefbuten; Cefitoxime sódico; Ceftriaxona sódica; Cefuroxime; Cefuroxime Axetil; Cefuroxime Pivoxetil; Cefuroxime sódico; Cefátrico

sódico; Cefalexina; Clorhidrato de cefalexina; Cefalogigicina; Cefaloridina; Cefalotina sódica; Cefapirina sódica; Cefradina; Clorhidrato de cetociclina; Cetofenicol; Cloranfenicol; Palmitato de cloramfenicol; Complejo de pantotenato de cloranfenicol; Succinato sódico de cloranfenicol; Fosfanilato de clorhexidina; Cloroxilenol; Bisulfato de clortetraciclina; Clorhidrato de clortetraciclina; Cinoxacina; Ciprofloxacina; Clorhidrato de ciprofloxacina; 5  
Cirolemicina; Claritromicina; Clorhidrato de clinafloxacina; Clindamicina; Clorhidrato de clindamicina; Clorhidrato de palmitato de clindamicina; Fosfato de clindamicina; Clofazimina; benzatina de cloxacilina; Cloxacilina sódica; Cloxiquina; Colistimetato sódico; Sulfato de colistina; Coumermicina; Coumermicina sódica; Ciclacilina; Cicloserina; Dalfopristina; Dapsona; Daptomicina; Demeclociclina; Clorhidrato de demeclociclina; Demeciclina; Denofungina; Diaveridina; Dicloxacilina; Dicloxacilina sódica; Sulfato de dihidroestreptomicina; Dipiritiona; Diritromicina; Doxiciclina; 10  
Doxiciclina cálcica; Doxiciclina Fosfatex; Doxiciclina Hiclato; Droxacina sódica; Enoxacina; Epicilina; Clorhidrato de epitetraciclina; Eritromicina; acistrato de Eritromicina; Estolato de eritromicina; Etilsuccinato de eritromicina; Gluceptato de eritromicina; Lactobionato de eritromicina; Propionato de eritromicina; Estearato de eritromicina; Clorhidrato de etambutol; Etionamida; Fleroxacina; Floxacilina; Fludalanina; Flumequina; Fosfomicina; Fosfomicina 15  
Trometamina; Fumoxicilina; Cloruro de furazolio; Tartrato de furazolio; Fusidato sódico; Acido fusídico; Sulfato de gentamicina; Gloximonam; Gramicidina; Haloprogina; Hetacilina; Hetacilina potásica; Hexedina; Ibafloracina; Imipenem; Isoconazol; Iseparmicina; Isoniacida; Josamicina; Sulfato de kanamicina; Kitasamicina; Levofuraltadona; Levopropilcilina potásica; Lexitromicina; Lincomicina; Clorhidrato de lincomicina; Lomefloxacina; Clorhidrato de lomefloxacina; Mesilato de lomefloxacina; Loracarbef; Mafenida; Meclociclina; Subsalicilato de meclociclina; Fosfato 20  
potásico de megalomicina; Mequidox; Meropenem; Metaciclina; Clorhidrato de metaciclina; Metenamina; Hipurato de metenamina; Mandelato de metenamina; Methicilina sódica; Metioprím; Clorhidrato de metronidazol; Fosfato de metronidazol; Mezlocilina; Mezlocilina sódica; Minociclina; Clorhidrato de minociclina; Clorhidrato de mirincamicina; Monensina; Monensina sódica; Nafcilina sódica; Nalidixato sódico; Ácido nalidíxico; Natamicina; Nebramicina; Palmitato de neomicina; Sulfato de neomicina; Undecilenato de neomicina; Sulfato de netilmicina; Neutramicina; 25  
Nifuradene; Nifuraldezone; Nifuratel; Nifuratróna; Nifurdazil; Nifurimida; Nifurpirinol; Nifurquinazol; Nifutariazol; Nitroclina; Nitrofurantoína; Nitromuro; Norfloxacina; Novobiocina sódica; Ofloxacina; Ormetoprim; Oxacilina sódica; Oximonam; Oximonam sódico; Ácido oxolínico; Oxitetraciclina; Oxitetraciclina cálcica; Clorhidrato de oxitetraciclina; Paldimicina; Paraclorofenol; Paulomicina; Pefloxacina; Mesilato de pefloxacina; Penamecilina; Penicilina G 30  
Benzatina; Penicilina G potásica; Penicilina G Procaína; Penicilina G sódica; Penicilina V; Penicilina V Benzatina; Penicilina V hidrabamina; Penicilina V potásica; Pentizidona sódica; Fenil-aminosalicilato; Piperacilina sódica; Pirbenicilina sódica; Piridicilina sódica; Clorhidrato de pirlimicina; Clorhidrato de pivampicilina; Pamoato de pivampicilina; Probenato de pivampicilina; Sulfato de polimixina B; Porfiromicina; Propicacina; Pirazinamida; Piritona 35  
de cinc; Acetato de quindecamina; Quinupristina; Racefenicol; Ramoplanina; Ranimicina; Relomicina; Repromicina; Rifabutina; Rifametano; Rifamexil; Rifamida; Rifampina; Rifapentina; Rifaximina; Rolitetraciclina; Nitrato de rolitetraciclina; Rosaramicina; butirato de rosaramicina; Propionato de rosaramicina; Fosfato sódico de rosaramicina; 40  
Estearato de rosaramicina; Rosoxacina; Roxarsona; Roxitromicina; Sanciclina; Sanfetriném sódico; Samoxicilina; Sarpicilina; Escopafungina; Sisomicina; Sulfato de Sisomicina; Esparfloxacina; Clorhidrato de espectinomina; Espiramicina; Clorhidrato de estalimicina; Estefimicina; Sulfato de estreptomicina; Streptonicozid; Sulfabenz; Sulfabenzamida; Sulfacetamida; Sulfacetamida sódica; Sulfacitina; Sulfadiazina; Sulfadiazina sódica; Sulfadoxina; Sulfaleno; Sulfamerazina; Sulfametro; Sulfametazina; Sulfamethizol; Sulfametoxazol; Sulfamonometoxina; 45  
Sulfamoxol; Sulfanilato de cinc; Sulfanitrán; Sulfasalazina; Sulfasomizol; Sulfatiazol; Sulfazamet; Sulfisoxazol; Sulfisoxazol acetilo; Diolamina de sulfisoxazol; Sulfomixina; Sulopenem; Sultamicilina; Suncilina sódica; Clorhidrato de talampicilina; Teicoplanina; Clorhidrato de temafloxacina; Temocilina; Tetraciclina; Clorhidrato de tetraciclina; Complejo de fosfato de tetraciclina; Tetroxoprim; Tiamfenicol; Tifencilina potásica; Ticarcilina Cresil sódica; 50  
Ticarcilina disódica; Ticarcilina monosódica; Ticlatona; Cloruro de tiodonio; Tobramicina; Sulfato de tobramicina; Tosufloxacina; Trimetoprim; Sulfato de trimetoprim; Trisulfapirimidinas; Troleandomicina; Sulfato de trospectomicina; Tirotricina; Vancomicina; Clorhidrato de vancomicina; Virginiamicina; o Zorbamicina.

Los agentes antimicobacterianos pueden ser, sin limitación, Miambutol (Clorhidrato de etambutol), Dapsona (4,4'-diaminodifenilsulfona), Gránulos Paser (gránulos de ácido aminosalicílico), Priftina (rifapentina), Pirazinamida, 50  
Isoniacida, Rifadina (Rifampina), Rifadina IV, Rifamato (Rifampina e isoniácida), Rifater (Rifampina, Isoniacida y Pirazinamida), Sulfato de estreptomicina o Trecator-SC (Etionamida).

Los agentes antivíricos pueden ser, sin limitación, amantidina y rimantadina, ribivarina, aciclovir, vidarabina, 55  
trifluorotimidina, ganciclovir, zidovudina, retinóvir e interferones.

Los agentes antivíricos pueden ser, sin limitación, además Acemannan; Aciclovir; Aciclovir sódico; Adefovir; 60  
Alovudina; Alvircept Sudotox; Clorhidrato de amantadina; Aranotina; Arildona; Mesilato de atevirdina; Avridina; Cidofovir; Cipamflina; Clorhidrato de citarabina; Mesilato de delavirdina; Desciclovir; Didanosina; Disoxaril; Edoxudina; Enviradena; Enviroxima; Famciclovir; Clorhidrato de famotina; Fiacitabina; Fialuridina; Fosarilato; Foscarnet sódico; Fosfonet sódico; Ganciclovir; Ganciclovir sódico; Idoxuridina; Kethoxal; Lamivudina; Lobucavir; Clorhidrato de memotina; Metisazona; Nevirapina; Penciclovir; Pirodávir; Ribavirina; Clorhidrato de rimantadina; Mesilato de saquinavir; Clorhidrato de aomantadina; Sorivudina; Estatolon; Estavudina; Clorhidrato de tilorona; Trifluridina; Clorhidrato de valaciclovir; Vidarabina; Fosfato de Vidarabina; Fosfato sódico de vidarabina; Viroxime; 65  
Zalcitabina; Zidovudina; Inhibidores de zinviroxima o integrasa.

- Los agentes antifúngicos pueden ser, sin limitación, imidazoles y triazoles, antibióticos polieno-macrólidos, griseofulvina, anfotericina B y flucitosina. Los antiparasitarios incluyen metales pesados, quinolinas antimaláricas, antagonistas de folatos, nitroimidazoles, bencimidazoles, avermectinas, praxiquantel, inhibidores de ornitina descarboxilasa, fenoles (por ejemplo, bitionol, niclosamida); alcaloide sintético (por ejemplo, deshidroemetina);
- 5 piperazinas (por ejemplo, dietilcarbamazina); acetanilida (por ejemplo, furonato de diloxanida); quinolinas halogenadas (por ejemplo, yodoquinol) (diyodohidroxiquina)); nitrofuranos (por ejemplo, nifurtimox); diamidinas (por ejemplo, pentamidina); tetrahidropirimidina (por ejemplo, pamoato de pirantel); o naftilamina sulfatada (por ejemplo, suramina).
- 10 Otros agentes antiinfecciosos pueden ser, sin limitación, Clorhidrato de difloxacin; Bromuro de lauril-isoquinolinio; Moxalactama disódica; Ornidazol; Pentisomicina; Clorhidrato de sarafloxacin; Inhibidores de proteasa del VIH y otros retrovirus; Inhibidores de la integrasa del VIH y otros retrovirus; Cefaclor (Ceclor); Aciclovir (Zovirax); Norfloxacin (noroxina); Cefoxitina (Mefoxina); Cefuroxima axetil (Ceftina); Ciprofloxacina (Cipro); Clorhidrato de aminacrina; Cloruro de bencetonio; Bitionolato sódico; Bromcloretona; Peróxido de carbamida; Cloruro de Cetalconio; Cloruro de cetilpiridinio; Clorhidrato de clorhexidina; Cloroquinol; Bromuro de domifeno; Fenticlor; Cloruro de fludazonio; Fuchsin, Básico; Furazolidona; Violeta Gentian; Halquinols; Hexaclorofeno; Peróxido de hidrógeno; Ichthammol; Imidecilo de yodo; Yodo; Alcohol isopropílico; Acetato de mafenida; Meraleina sódica; Cloruro de mercurfenol; Mercurio, Amoniado; Cloruro de metilbenzetonio; Nitrofurazona; Nitromersol; Clorhidrato de octenidina; Oxicloroseno; Oxicloroseno sódico; Paraclorofenol, alcanforado; Permanganato de potasio; Povidona yodada;
- 15 Cloruro de Sepazonio; Nitrato de plata; Sulfadiazina, Plata; Simcoseno; Timerfonato sódico; Timerosal; o Troclosen potásico.

Otros agentes. El agente puede ser, sin limitación, agente adrenérgico; esteroide adrenocortical; supresor adrenocortical; disuasivo del alcohol; antagonista de aldosterona; amoniaco desintoxicante; aminoácidos; agente de esclerosis lateral amiotrófica; anabólico; analéptico; analgésico; andrógeno; anestésico; anoréxico; activador pituitario anterior; supresor pituitario anterior; vermífugo; agente contra el acné; antiadrenérgico; antialérgico; antiamebiano; antiandrógeno; antianémico; antianginal; antiangustia; antiartrítico; antiasmático, incluyendo agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, metilxantinas, agentes estabilizadores de mastocitos, anticolinérgicos, esteroides adrenocorticales tales como glucocorticoides; antiaterosclerótico; anticoleléptico; anticolelitogénico; anticolinérgico;

25 anticoagulante; anticoccidial, anticonvulsivo; antidepresivo; antidiabético; antidiarreico; antidiurético; antídoto; antidisquinético; antiemético; antiepiléptico; antiestrógeno; antifibrinolítico; antiglaucoma; antihemorrágico; antihemorreológico; antihistamínico; antihiperlipidémico; antihiperlipoproteínico; antihipertensivo; antihipotensivo; antiinfeccioso; antiinflamatorio; agente antitumorígeno; antimigraña; antimitótico; antimicótico; antináuseas; antineutropénico; agente antiobsesional; antioxidante; antiparkinsoniano; antiperistáltico; antineumoquístico; agente de hipertrofia antiprostática; antiprotazoal; antiprurítico; antipsoriático; antipsicótico; antirreumático; antiesquistosomal; antiseborreico; antisecretor; antiespasmódico; antitrombótico; antitumorígeno; antitumorígeno; antiulcerativo; antiulcerativo; supresor del apetito; regulador de la glucosa en sangre; inhibidor de la resorción ósea; broncodilatador; inhibidor de la anhidrasa carbónica; depresor cardíaco; cardioprotector; cardiotónico; agente cardiovascular; agente de isquemia cerebral; colerético; colinérgico; agonista colinérgico; desactivador de colinesterasa; coccidiostático;

30 adyuvante cognitivo; potenciador de la cognición; agente de conjuntivitis; agente de contraste; depresor; adyuvante de diagnóstico; diurético; agente dopaminérgico; ectoparasiticida; emético; inhibidor enzimático; estrógeno; agonista del receptor de estrógeno; fibrinolítico; agente fluorescente; secuestrante de radicales libres de oxígeno; supresor del ácido gástrico; efector de la motilidad gastrointestinal; agente geriátrico; glucocorticoide; principio estimulante de las gónadas; estimulante del crecimiento del cabello; hemostático; agente activo herbal; antagonistas del receptor H<sub>2</sub> de histamina; hormonas; hipocolesterolémico; hipoglucémico; hipolipidémico; hipotensor; Inhibidor de HMGCoA reductasa; adyuvante de terapia para la impotencia; agente de la enfermedad intestinal inflamatoria; queratolítico; agonista de LHRH; agente de trastorno hepático; luteolisina; adyuvante de la memoria; potenciador del rendimiento mental; mineral; regulador del estado de ánimo; mucolítico; agente protector de la mucosa; agente de esclerosis múltiple; midriático; descongestivo nasal; neuroléptico; agente bloqueante neuromuscular; neuroprotector;

35 antagonista de NMDA; derivado de esteroide no hormonal; nutriente; oxiótico; agente de la enfermedad de Paget; activador de plasminógeno; antagonista del factor activador de plaquetas; inhibidor de la agregación plaquetaria; agentes post-apoplejía y post-traumatismo de cabeza; progestina; prostaglandina; inhibidor del crecimiento prostático; protirotopina; psicotrópico; agente radiactivo; relajante; agente para la rinitis; escabicida; agente esclerosante; sedante; sedante hipnótico; antagonista selectivo de adenosina A<sub>1</sub>; agentes secuestrantes;

40 antagonista de serotonina; inhibidor de la serotonina; antagonista del receptor de la serotonina; esteroide; estimulante; supresor; hormona tiroidea; inhibidor de tiroides; tiromimético; tranquilizante; agente de angina inestable; uricosúrico; vasoconstrictor; vasodilatador; vulnerable; agente de curación de heridas; o inhibidor de xantina oxidasa.

60 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un aparato (como se muestra en la FIG. 3) que comprende el dispositivo expansible **10** de cualquiera de las realizaciones anteriores y un miembro de soporte **52**. Un miembro de soporte **52** como se usa en el presente documento, es un elemento flexible que está conectado en un extremo al dispositivo expansible y, opcionalmente, en el otro extremo a un elemento de guía **58**. El miembro de soporte se usa para guiar el dispositivo expansible hacia y desde la luz corporal durante el proceso de muestreo. El miembro de soporte debe ser flexible para navegar por el interior del cuerpo del individuo de manera que pueda

65 entregar el dispositivo expansible al sitio de muestreo.

El dispositivo expansible puede estar unido fijamente (no extraíble) al miembro de soporte, mientras que, en otras realizaciones, es extraíble. El miembro de soporte puede estar hecho de cualquier material que tenga una suficiente resistencia a la tracción para soportar el movimiento del dispositivo expansible a través de las luces corporales. Los ejemplos de material útil en la construcción de un miembro de soporte incluyen, pero sin limitación, un hidrogel, silicón, polietileno, polipropileno, poliuretano, policaprolactona, politetrafluoroetileno (PTFE), copolímeros o una combinación de los mismos. El miembro de soporte puede ser un catéter o un estilete. En algunas realizaciones, el miembro de soporte puede ser o puede comprender un hilo guía. En algunas realizaciones, el miembro de soporte tiene una región del extremo proximal y una región del extremo distal, y el dispositivo expansible (por ejemplo, globo) está ubicado en la región del extremo distal. En otras realizaciones, el miembro de soporte comprende una guía en la región del extremo distal.

En ciertas realizaciones, el miembro de soporte supera la longitud del dispositivo expansible. Por ejemplo, el miembro de soporte puede extenderse más allá de los extremos proximal y distal del dispositivo (FIG. 3A, panel de la izquierda). En algunas realizaciones, el dispositivo expansible se une (fija o extraíblemente) al extremo proximal del miembro de soporte, de manera que el extremo distal **60** del miembro de soporte se extiende más allá del dispositivo expansible (FIG. 3A, panel superior derecho). Como alternativa, el dispositivo expansible se puede unir (fija o extraíblemente) al extremo distal del miembro de soporte, de manera que ese extremo proximal **62** del miembro de soporte **52** se extienda más allá del dispositivo expansible **10** (FIG. 3A, panel inferior izquierdo). La distancia entre la región del extremo proximal y la región del extremo distal del miembro de soporte (longitud) puede variar mucho, siempre que esté dentro de un intervalo que se pueda usar en el cuerpo humano. Por ejemplo, la longitud puede ser de aproximadamente 2 cm a 40 cm, de 5 a 20 cm o de 5 cm a 15 cm. En realizaciones particulares, la distancia es de aproximadamente 10 cm.

El dispositivo tiene una configuración expandida (inflada) y una configuración contraída (desinflada). El dispositivo también puede adoptar una configuración intermedia. Cuando se implanta en un sitio de recogida de tejido, el dispositivo puede expandirse parcialmente o expandirse por completo. En su estado completamente expandido, los pliegues interiores y exteriores ya no están plegados. Aparte de los dispositivos de autoexpansión, el aparato implicará un mecanismo para expandir el dispositivo. Por lo general, se expande usando un gas o un líquido.

Para lograr esto, el miembro de soporte puede incluir un compartimiento hueco **28** para transferir un gas o un líquido al dispositivo para expandir el dispositivo (FIG. 4). Los ejemplos de gases usados en el presente documento incluyen oxígeno, nitrógeno, dióxido de carbono y vapor de agua. Los ejemplos de líquidos incluyen líquidos a base de agua, a base de alcohol o gelatinosos. En ciertas realizaciones, el gas o líquido se transfiere a través del compartimiento hueco al centro del dispositivo, expandiendo así el dispositivo a medida que el volumen del gas o del líquido aumenta para llenar el dispositivo.

En algunas realizaciones, el aparato comprende un accionador en la región del extremo proximal. Un accionador se refiere a un dispositivo para mover o controlar el movimiento del dispositivo expansible o de todo el aparato. El accionador puede ser mecánico o eléctrico. Por ejemplo, un accionador puede usarse para hacer avanzar el dispositivo expansible hasta el sitio de recogida de tejido. El accionador también se puede usar para inflar y desinflar el dispositivo expansible. En algunas realizaciones en las que se usa una cubierta protectora, el accionador se usa para desplegar el dispositivo expansible desde la cubierta protectora. En ciertas realizaciones, el accionador es una jeringa. Se puede usar una jeringa para suministrar un líquido o un gas al dispositivo expansible, expandiendo de ese modo el dispositivo, total o parcialmente. La jeringa puede estar conectada con el dispositivo expansible a través del miembro de soporte, un catéter u otro tubo flexible. Como alternativa, el movimiento del dispositivo expansible puede ser manual, y no emplea un accionador.

La FIG. 1 ilustra varias realizaciones del dispositivo expansible. El dispositivo expansible **10** se muestra en su configuración desinflada (FIG. 1A) y en su configuración inflada (FIG. 1B). En ciertas realizaciones, el dispositivo expansible tiene una abertura interior **26** a través de la que, por ejemplo, se introduce un miembro de soporte o tubo flexible (por ejemplo, un catéter). En algunas realizaciones, la abertura está en el extremo proximal **30**, mientras que, en otras realizaciones, hay una abertura en los extremos **32** proximal y distal. El dispositivo expansible puede tener múltiples pliegues, por ejemplo, 6 pliegues **16**, 8 pliegues **18**, 12 pliegues **20**, 24 pliegues **22** o más. En su configuración desinflada (contraída), los pliegues interiores **14** del dispositivo se introducen y alejan de la superficie del dispositivo, mientras que los pliegues exteriores **12** permanecen expuestos en la superficie. En su configuración inflada (expandida), los pliegues interiores **14** del dispositivo se fuerzan hacia afuera (desplegados) para permitir el contacto con el tejido de la pared de la luz.

La FIG. 2 ilustra una realización del dispositivo expansible **10** que tiene una superficie de recogida de tejido **60** en la superficie de cada pliegue interior **14**. En su configuración desinflada, los pliegues interiores **14** están metidos entre los pliegues exteriores **12**, y la superficie de recogida de tejido **60** está protegida de la exposición a la pared de la luz corporal **100** y al entorno circundante **102** (FIG. 2A). Cuando el dispositivo **10** se expande (por ejemplo, completamente expandido), los pliegues interiores **14** se fuerzan hacia afuera, colocando la superficie de recogida de tejido **60** en contacto directo con la pared interior (tejido) de la luz corporal **100** (FIG. 2B). A medida que el dispositivo expansible se mueve (por ejemplo, gira o se mueve de un lado a otro), el tejido se desprende de la pared de la luz y queda atrapado en o dentro de la superficie de recogida de tejido **60**. El dispositivo expansible se desinfla

(contrae) en su configuración corrugada original, de modo que el tejido recogido queda atrapado en los pliegues interiores y protegido de la exposición al entorno exterior (FIG. 2A). En caso de que la superficie de recogida de tejido **60** sea más gruesa que el material del dispositivo expansible **10**, por ejemplo, cuando el dispositivo está recubierto/cargado con un agente para su administración, los pliegues interiores **14** permanecen remetidos entre los pliegues exteriores **12**, y los pliegues exteriores **12** se unen formando una costura. De este modo, el agente que se va a administrar se sella dentro de los pliegues interiores **14** del dispositivo expansible durante la prolongación del dispositivo hasta el sitio de tejido de interés. En el sitio del tejido, el dispositivo se expande, separando así los pliegues exteriores **12** y liberando el agente.

La FIG. 3 ilustra una realización del dispositivo expansible **10** que tiene un miembro de soporte **52** unido al dispositivo (fijado de manera fija o extraíble). El miembro de soporte **52** puede ser una estructura sólida (FIG. 3A) o puede estar perforado **54** (FIG. 3B) para permitir la administración de un gas o líquido directamente a través del miembro de soporte. En ciertas realizaciones, la administración de un gas o líquido al dispositivo **10** es a través de un tubo flexible **56** adyacente al miembro de soporte (FIG. 3A). Como alternativa, en algunas realizaciones, el tubo flexible **56** pasa por el centro del miembro de soporte. El tubo flexible puede estar perforado para permitir la salida del gas o líquido, o el tubo flexible puede estar abierto dentro del dispositivo. Como se ha descrito anteriormente, el miembro de soporte puede colocarse en cualquier lugar a lo largo del miembro de soporte, por ejemplo, en el extremo proximal (FIG. 3A, panel superior izquierdo) o distal (FIG. 3A, panel inferior izquierdo).

La FIG. 4 ilustra una realización del dispositivo expansible **10** que tiene una cubierta protectora **120**. Durante la administración del dispositivo **10** a una luz corporal, el dispositivo está en su configuración desinflada, situada dentro de una cubierta protectora **120** (FIG. 4A). En el sitio de recogida de tejido, la cubierta protectora **120** se retrae, o como alternativa, el dispositivo **10** se hace avanzar, separando el dispositivo **10** de la cubierta **120**. En ciertas realizaciones, el dispositivo es autoexpansible, de modo que, cuando se retira de la cubierta protectora, se expande, forzando así los pliegues interiores **14** hacia afuera y en contacto con el tejido de la pared de la luz. En otras realizaciones, cuando el dispositivo se separa de la cubierta protectora, el dispositivo **10** se infla mediante el suministro de un gas o líquido. El suministro del gas o líquido puede ser directamente a través de un miembro de soporte **52** o a través de un tubo flexible **56**, como se ha descrito anteriormente.

La FIG. 5 ilustra una realización particular de un aparato de citología descrito en el presente documento. El aparato incluye un dispositivo expansible **10** unido a un miembro de soporte **52**, un tubo flexible **56** unido al miembro de soporte **52** en su extremo proximal (con respecto a la abertura de la luz corporal) y, opcionalmente, a un conector (por ejemplo, válvula) **84** en su extremo proximal, y una jeringa **80** y un émbolo **82** unidos al tubo flexible **56** a través del segundo conector **86**. Antes del avance, se usa el émbolo **82** para rellenar la jeringa **80** con un gas o líquido, luego la jeringa se fija al tubo flexible **56** a través del conector **86**. Antes del avance del dispositivo **10** en una luz corporal, el extremo distal del tubo flexible **56** se une al extremo proximal del miembro de soporte **52** a través de un conector **84**. Como alternativa, el tubo flexible está conectado al miembro de soporte, deslizando la abertura del extremo proximal del miembro de soporte **52** sobre el extremo distal del tubo flexible **56** para formar un precinto, o deslizando la abertura del extremo distal del tubo flexible **56** sobre la abertura del extremo proximal del miembro de soporte **52**.

El dispositivo **10** conectado y el tubo flexible **56** se hacen avanzar luego en la luz hasta el sitio de recogida de tejido, guiados por el extremo distal del miembro de soporte **52** o por un cable guía (o por el propio dispositivo **10**). El experto en la materia puede usar cualquier método de determinación de la posición del sitio de recogida de tejido conocido en la técnica (por ejemplo, mediante fibra óptica, formación de imágenes basadas en colorante). Una vez que el dispositivo **10** está situado en el sitio de recogida de tejido, se acciona lentamente el émbolo **82**, liberando de este modo el gas o líquido de manera que se desplace a través del tubo flexible **56** hacia el miembro de soporte **52**. En ciertas realizaciones, el miembro de soporte **52** está perforado, permitiendo que el gas o líquido se libere en el dispositivo expansible **10**, llenando e inflando así el dispositivo **10** de manera que los pliegues interiores **14** se desplieguen permitiendo el contacto de la superficie de recogida de tejido con la pared de la luz. El dispositivo **10** se mueve luego (por ejemplo, gira o se mueve hacia adelante y hacia atrás), desplazando y recogiendo una muestra de tejido de la pared de la luz. Una vez recogida la muestra, se desinfla el dispositivo **10** mediante la retracción del émbolo **82**, sacando así el gas o aire usado para inflar el dispositivo. El dispositivo **10** y el tubo flexible **56** se retiran cuidadosamente de la luz.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de citología de globo (10) configurado para tomar una muestra en una luz corporal aerodigestiva de un paciente, que comprende un globo que tiene una superficie exterior dimensionada para caber dentro de un esófago, teniendo una o más regiones de la superficie exterior una superficie de recogida de tejido; y un miembro de soporte (52) que tiene una región del extremo proximal (30) y una región del extremo distal (32), en donde el miembro de soporte está conectado al globo en la región del extremo distal y en donde la longitud mínima del miembro de soporte entre la región del extremo proximal y la región del extremo distal es de 10 cm, en donde el miembro de soporte incluye un compartimiento hueco para transferir un gas o un líquido al globo para inflarlo, en donde, cuando el globo se desinfla, la superficie exterior se pliega formando regiones interiores y regiones exteriores, en donde las regiones interiores contienen la superficie de recogida de tejido y no están expuestas al esófago.
2. El dispositivo de citología de globo de la reivindicación 1, en donde el dispositivo es un globo, opcionalmente, estando el globo hecho de látex, elastómero de silicona, copolímeros de butadieno/acrilonitrilo, copoliésteres, polímeros de etileno y vinilacetato (EVB), copolímeros de etileno/acrílico, copolímeros de etileno/propileno, polímeros de poliacrilato de alquilo, polibutadieno, polibutileno, polietileno, poliisobutileno, poliisopreno, poliuretano, copolímeros de estireno-butadieno, y estireno-etileno/butileno-estireno, poliésteres, poliolefinas, poliamidas, poli(cloruro de vinilo), o una combinación de los mismos, opcionalmente, teniendo el globo uno o más compartimentos inflables, opcionalmente, teniendo el globo una forma seleccionada del grupo que consiste en redonda, cónica, oblonga y específica del tejido y, opcionalmente, en donde la forma específica del tejido es una forma que es una imagen especular aproximada de una luz corporal.
3. El dispositivo de citología de globo de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la superficie de recogida de tejido es una superficie abrasiva, opcionalmente, en el que la superficie abrasiva es un recubrimiento de partículas, opcionalmente, en donde las partículas están hechas de sílice, un plástico biocompatible, un biopolímero o una combinación de los mismos y, opcionalmente, en donde la superficie de recogida de tejido está sobre pliegues interiores alternos (14).
4. El dispositivo de citología de globo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la superficie de recogida de tejido forma un patrón sobre la superficie exterior del dispositivo de citología de globo inflado, opcionalmente, en el que la superficie de recogida de tejido no está presente sobre ningún pliegue exterior (12), opcionalmente, en el que la superficie de recogida de tejido está presente sobre todos los pliegues interiores, opcionalmente, teniendo el dispositivo de citología de globo una configuración expandida y una configuración contraída, y estando los pliegues interiores y exteriores plegados cuando el dispositivo está en la configuración contraída y, opcionalmente, estando el dispositivo de citología de globo unido a un tubo o un canal.
5. El dispositivo de citología de globo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, estando el dispositivo de citología de globo recubierto con un agente, opcionalmente, en donde el agente recubre los pliegues interiores del dispositivo de citología de globo y, opcionalmente, en donde el agente es un agente terapéutico, un agente de diagnóstico o un agente de formación de imágenes.
6. El dispositivo de citología de globo de la reivindicación 1, estando el dispositivo de citología de globo unido a un tubo o un canal, opcionalmente, estando el dispositivo de citología de globo recubierto con un agente, opcionalmente, en donde el agente recubre los pliegues interiores del dispositivo de citología de globo y, opcionalmente, en donde el agente es un agente terapéutico, un agente de diagnóstico o un agente de formación de imágenes.
7. El dispositivo de citología de globo de la reivindicación 1, en el que la luz aerodigestiva se selecciona del grupo que consiste en faringe, laringe, orofaringe, nasofaringe, cavidad nasal, nariz, garganta, tráquea y esófago.
8. El dispositivo de citología de globo de la reivindicación 1, que comprende una superficie exterior dimensionada para caber dentro de una luz corporal, en el que una o más regiones de la superficie exterior tienen una superficie de recogida de tejido y, cuando el dispositivo de citología de globo se desinfla, la superficie exterior se pliega formando regiones exteriores y regiones interiores, en donde las regiones interiores contienen la una o más superficies de recogida de tejido y no están expuestas al tejido de la luz corporal, estando el dispositivo de citología de globo configurado para su uso en un método de recogida de tejido de un individuo, que comprende:
- (a) hacer avanzar el dispositivo de citología de globo desinflado hasta un sitio de recogida situado dentro de una luz corporal de un individuo;
  - (b) expandir el dispositivo de citología de globo en el sitio de recogida para desplegar al menos algunos de los pliegues de modo que la superficie de recogida de tejido entre en contacto con el tejido de la una luz corporal;
  - (c) recoger tejido en la superficie de recogida de tejido del dispositivo de citología de globo;
  - (d) contraer el dispositivo de citología de globo; y
  - (e) retirar el dispositivo de citología de globo contraído del individuo, opcionalmente, en donde la luz corporal se selecciona del grupo que consiste en faringe, laringe, orofaringe, nasofaringe, cavidad nasal, nariz, garganta,



tráquea y esófago.

- 5 9. El dispositivo de citología de globo de la reivindicación 8, en el que la etapa de recogida de tejido implica hacer girar el dispositivo de citología de globo, preferentemente, un globo, opcionalmente, estando el globo parcialmente inflado o totalmente inflado en el sitio de recogida, opcionalmente, en donde la etapa de recogida de tejido implica inflar y desinflar el globo, hacer girar el globo totalmente inflado y/o mover el globo totalmente inflado hacia arriba y hacia abajo y, opcionalmente, en donde el dispositivo de citología de globo contraído se retira del individuo sin un estent o una cubierta protectora.
- 10 10. El dispositivo de citología de globo de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, estando el dispositivo de citología de globo unido a un tubo o un canal, opcionalmente, en donde el método comprende hacer avanzar un instrumento a través del tubo o del canal antes, al mismo tiempo o después de contraer el dispositivo de citología de globo y, opcionalmente, en donde se administra un agente al individuo a través del tubo o del canal; opcionalmente, en donde el instrumento es una fibra láser, un cepillo de citología, un aplicador, una aguja, pinzas o una cuchilla.
- 15 11. El dispositivo de citología de globo de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el método comprende administrar un agente al individuo antes, al mismo tiempo o después de contraer el dispositivo de citología de globo y, opcionalmente, en donde se recubre con el agente la superficie del dispositivo de citología de globo, opcionalmente, en donde se recubren con el agente los pliegues interiores del dispositivo de citología de globo y, opcionalmente, en donde el agente es un agente terapéutico, un agente de diagnóstico o un agente de formación de imágenes.
- 20

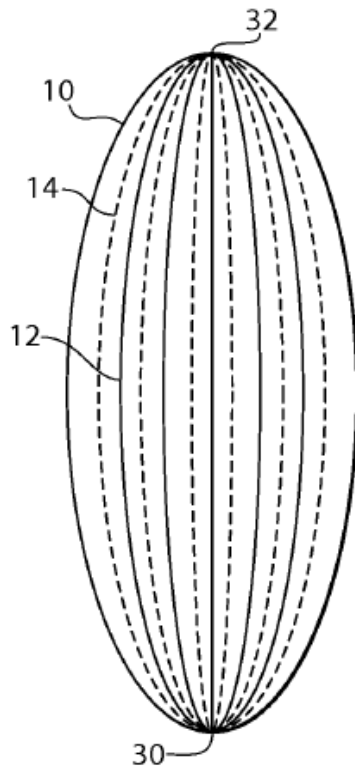


Fig. 1A-1

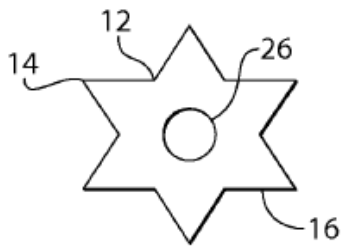


Fig. 1A-2

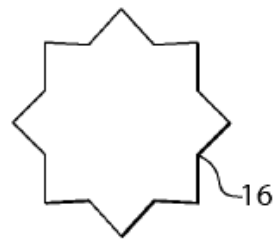


Fig. 1A-2

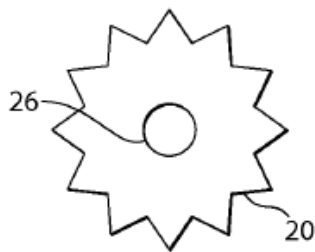


Fig. 1A-2

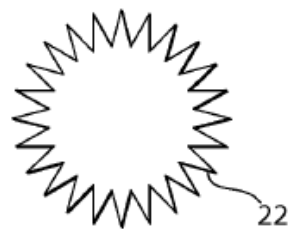


Fig. 1A-2

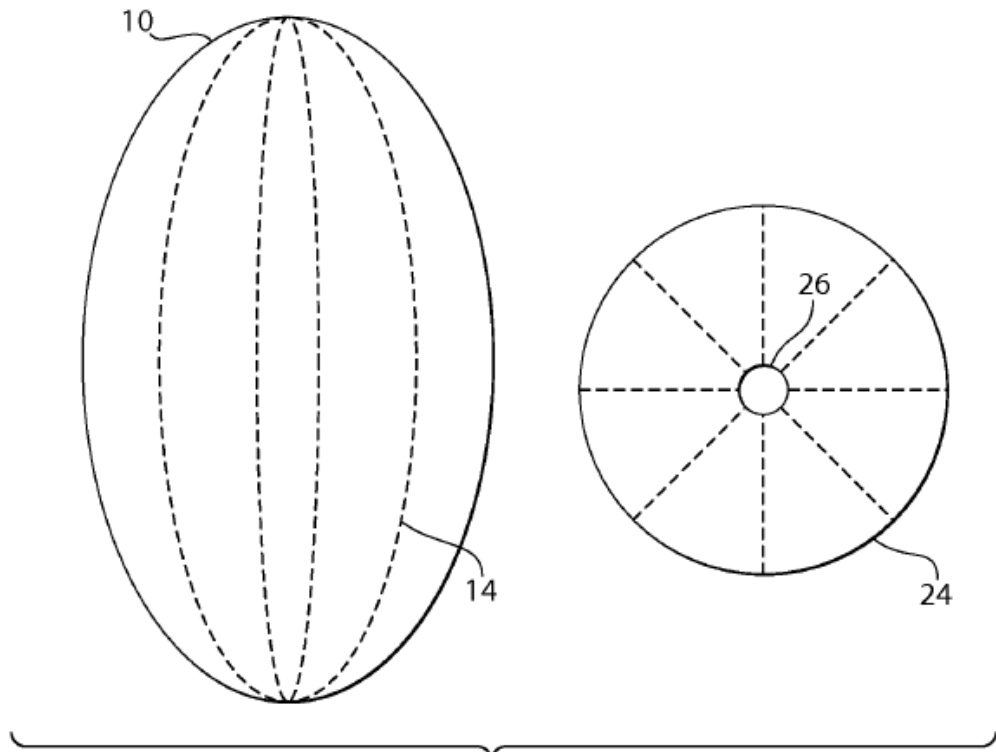


Fig. 1B

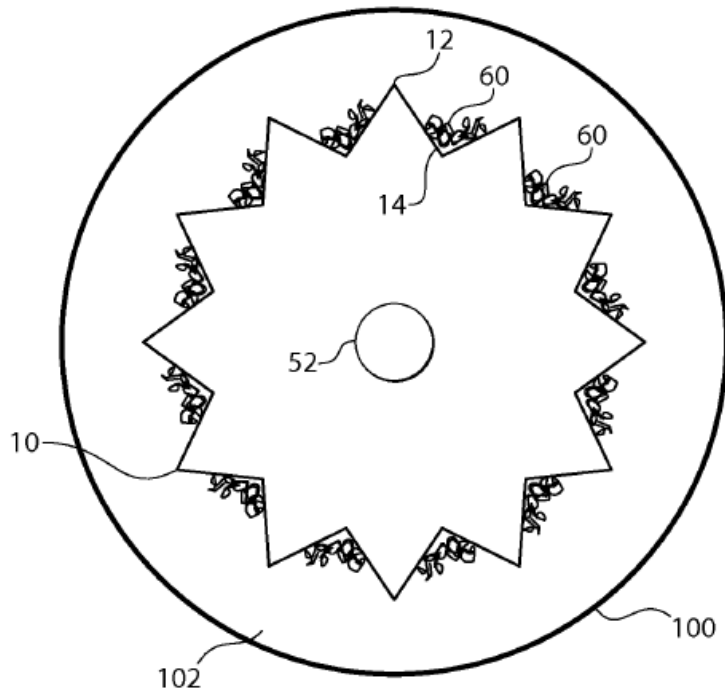


Fig. 2A

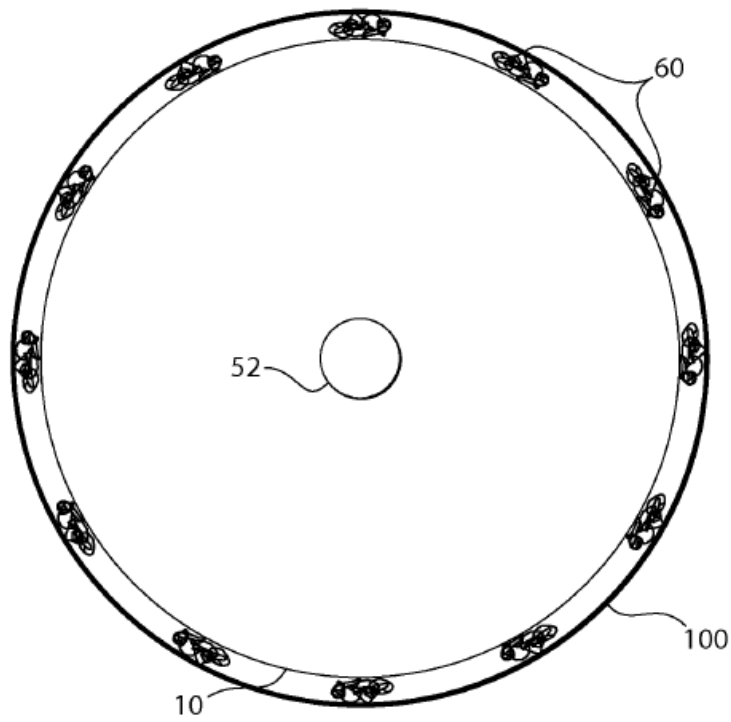


Fig. 2B

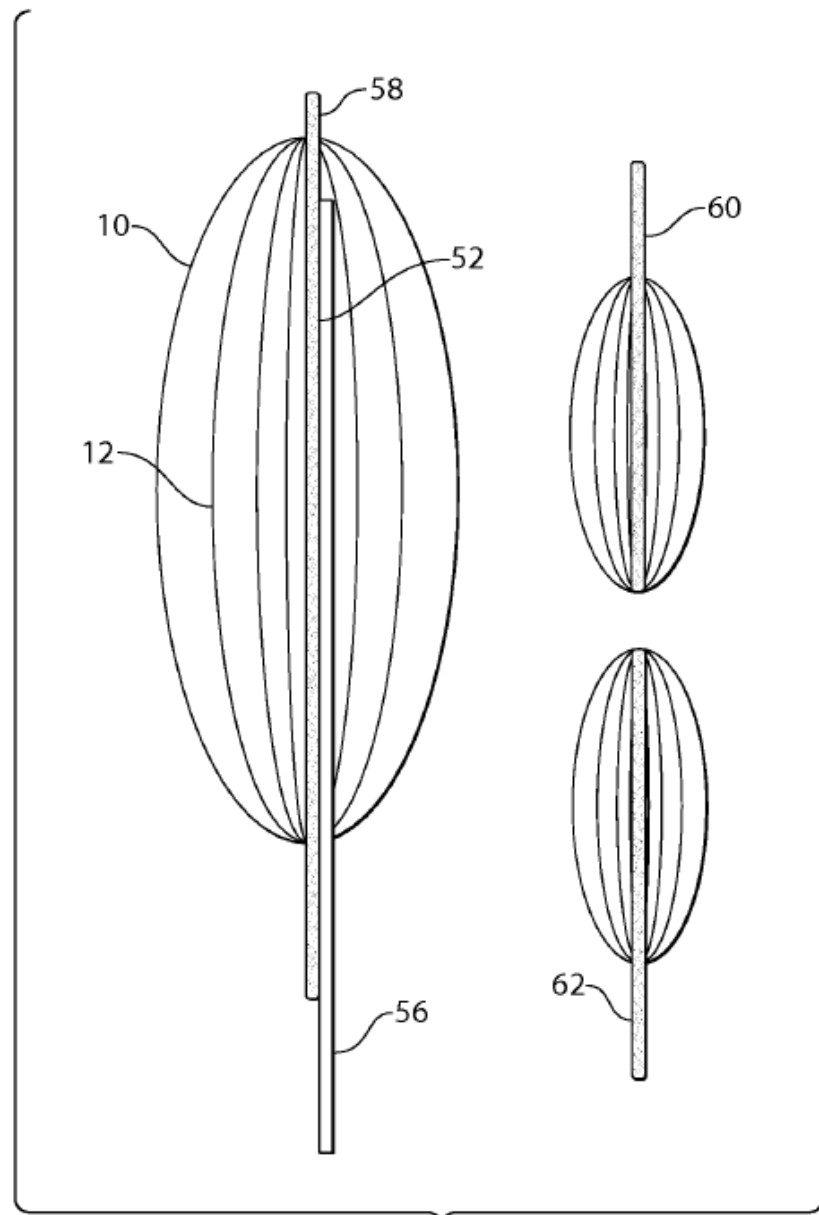


Fig. 3A

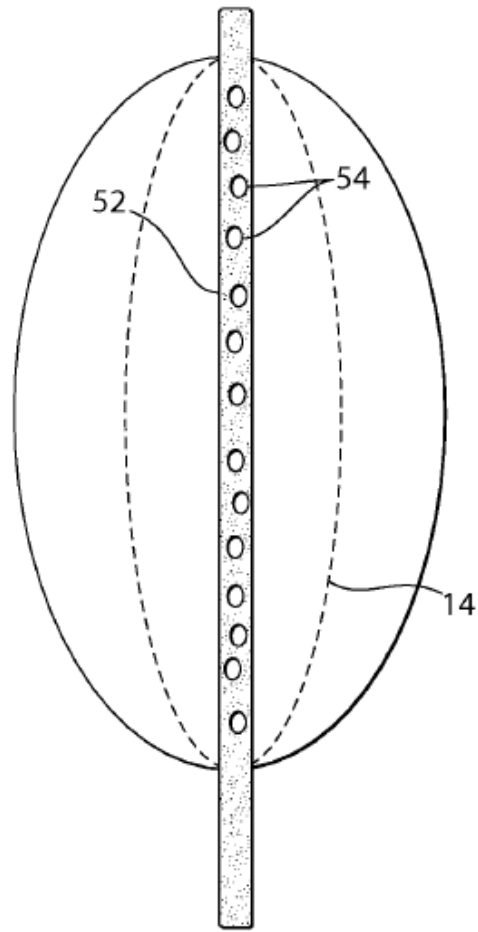


Fig. 3B

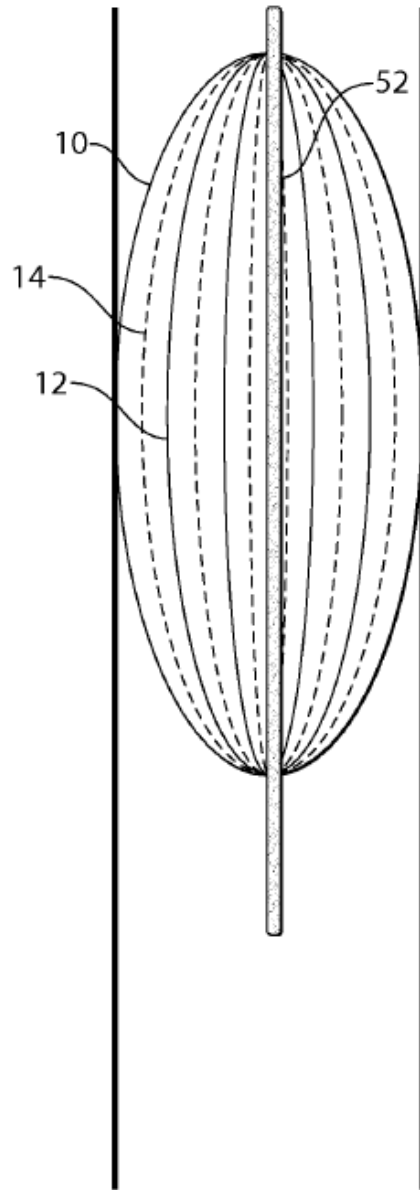


Fig. 4A

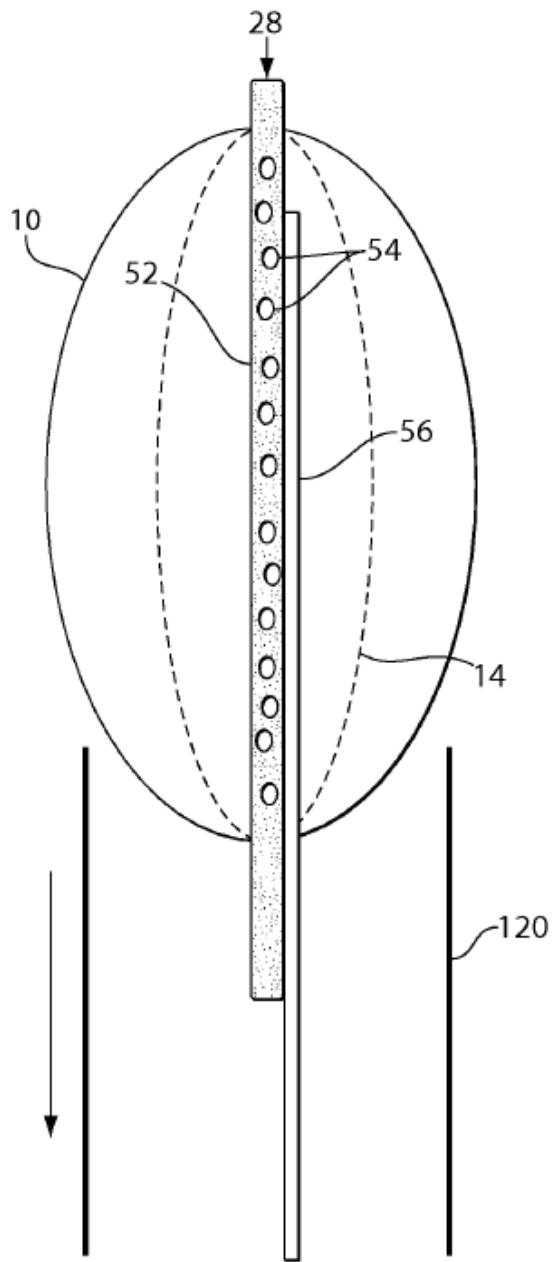


Fig. 4B



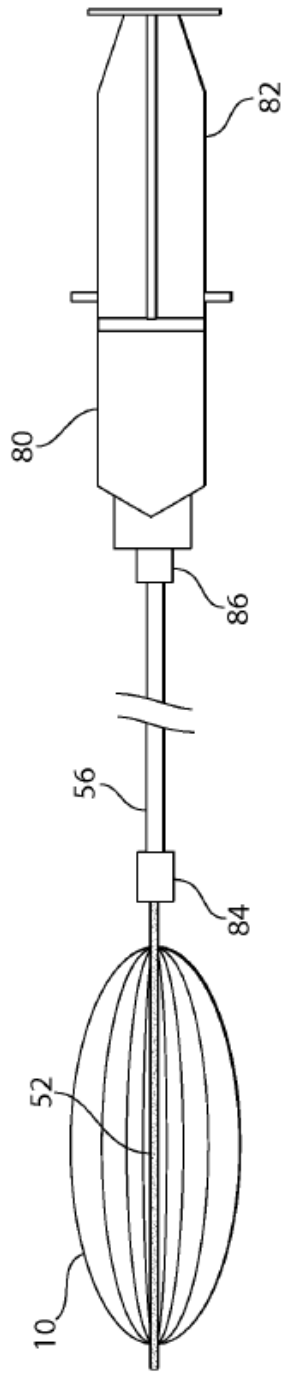


Fig. 5