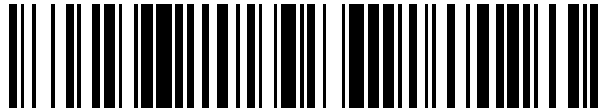


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 698**

21 Número de solicitud: 201730834

51 Int. Cl.:

A61M 27/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

23.06.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.12.2018

71 Solicitantes:

FUNDACIÓN DE NEUROCIENCIAS (100.0%)
Carretera Latores, 14
33196 OVIEDO (Asturias) ES

72 Inventor/es:

MENÉNDEZ GONZÁLEZ, Manuel

74 Agente/Representante:

MOYA ALISES, Hipólito

54 Título: **DISPOSITIVO IMPLANTABLE PARA LA ELIMINACIÓN DE MOLÉCULAS TÓXICAS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO**

57 Resumen:

Dispositivo implantable para la eliminación de moléculas tóxicas del líquido cefalorraquídeo.

El dispositivo está previsto para la eliminación de moléculas tóxicas del líquido cefalorraquídeo, pudiendo utilizarse para el tratamiento de enfermedades neurológicas debidas a moléculas que se encuentran presentes en el LCR. Dicho dispositivo comprende un catéter de doble luz (1) con un extremo libre para acceso y paso de las moléculas del líquido cefalorraquídeo, mientras que el otro extremo presenta una cápsula (3) con dos cámaras (5) y (6) separadas por un tabique intermedio (4) de retención de las moléculas tóxicas que acceden a la primera cámara (5) junto con el líquido cefalorraquídeo, tabique intermedio (4) que permite el paso del líquido cefalorraquídeo sin las moléculas tóxicas a la segunda cámara (6) para su incorporación de nuevo al organismo. Las cámaras (5) y (6) incorporan respectivas ventanas (7) y (8) a través de las cuales es pasante una aguja para permitir tanto la extracción de LCR como la inyección de líquidos en los que se encuentran disueltas nanopartículas funcionalizadas con anticuerpos específicos contra las moléculas diana.

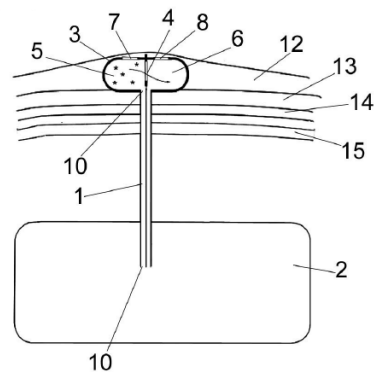


FIG. 2

**DISPOSITIVO IMPLANTABLE PARA LA ELIMINACIÓN DE MOLÉCULAS TÓXICAS DEL
LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO**

DESCRIPCIÓN

5

OBJETO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a un dispositivo implantable para la eliminación de moléculas tóxicas del líquido cefalorraquídeo, dispositivo que está previsto para permitir el acceso al líquido cefalorraquídeo, en adelante denominado para mayor simplicidad como LCR, bien a nivel de los ventrículos laterales bien en el espacio intratecal, con la finalidad de que dicho LCR sea depurado de aquellas moléculas que resultan tóxicas, todo ello en una etapa de funcionamiento constante, es decir de forma ininterrumpida.

15

Es pues objeto de la invención proporcionar al sector sanitario un sistema que permite acceder al LCR para filtrarlo y devolverlo al organismo libre de las moléculas tóxicas.

20 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

25 El sistema nervioso central (SNC) se encuentra rodeado de líquido cefalorraquídeo (LCR) que ocupa el espacio subaracnoideo. Además, en la profundidad del SNC se encuentra el sistema ventricular, que también contiene LCR. El LCR del sistema ventricular está en comunicación con el LCR del espacio subaracnoideo.

Muchas enfermedades neurológicas se deben, o están mediadas, por moléculas que ejercen su efecto patógeno a varios niveles del SNC.

30 Concretamente, en el caso de las enfermedades neurodegenerativas, existen proteínas tóxicas que se depositan en el tejido cerebral, causando la muerte neuronal. Eliminar dichas proteínas supondría una estrategia terapéutica directa para estas enfermedades. Por otro lado, en el caso de las enfermedades de base autoinmune, como la esclerosis múltiple y las encefalitis autoinmunes, el daño celular se produce por una reacción inmunológica. En

ocasiones el antígeno que desencadena esta reacción es conocido y su eliminación podría detener la enfermedad. En otros casos el antígeno no es conocido. En todas ellas se producen anticuerpos que median la reacción inmunológica, de manera que la eliminación de dichos anticuerpos también podría suponer un tratamiento eficaz para estas enfermedades.

Muchas de estas moléculas son solubles y difunden al LCR, encontrándose en equilibrio constante entre el fluido intersticial del parénquima cerebral y el LCR. De este modo, si se consigue una depleción sostenida de la concentración licuoral de estas moléculas, se estaría reduciendo también su concentración en el fluido intersticial, previniendo así su efecto tóxico.

Son conocidos medios y sistemas de acceso al LCR que se utilizan en la práctica clínica rutinaria tales como el "Reservorio de Ommaya", que una vez colocados, permiten disponer de acceso directo al LCR. De este modo, puede extraerse LCR o inyectar fármacos en el LCR sin necesidad de realizar una punción lumbar u otro tipo de procedimientos invasivos.

No obstante, por parte del inventor se desconoce la existencia de dispositivos implantables para la eliminación continua de moléculas tóxicas de líquido cefalorraquídeo (LCR) con las características y prestaciones que ofrece la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El dispositivo implantable para la eliminación de moléculas tóxicas del líquido cefalorraquídeo que se preconiza resuelve de forma plenamente satisfactoria la problemática anteriormente expuesta, previsto para poder acceder al LCR puede implantarse tanto a nivel de los ventrículos laterales, como en el espacio intratecal, con la finalidad de depurarlo de aquellas moléculas que resultan tóxicas, es decir, que permite acceder al LCR para filtrar éste y devolverlo al organismo libre de las moléculas tóxicas.

Más concretamente, el dispositivo de la invención se implanta por su extremo central alguno de los espacios que contienen LCR, extremo que está abierto, que permite rellenar automáticamente el interior del dispositivo con el LCR, basándose en que el dispositivo

comprende un catéter de doble luz, con sendas vías bien en paralelo bien concéntricas, con válvulas antirretorno unidireccionales para asegurar que el LCR fluya siempre en el mismo sentido, con el ya referido extremo central abierto al LCR y que se continúa por su otro extremo en una cápsula que con un tabique intermedio la divide en dos cámaras, una a la que accede el LCR con las moléculas tóxicas y la otra para el LCR depurado, como consecuencia de que éstas han sido impedidas de pasar de la cámara primera a la cámara segunda por medio de un tabique divisor.

El divisor puede actuar a modo de filtro, materializándose mediante una membrana con distintas propiedades y composición, en función del método utilizado para la eliminación de las moléculas tóxicas.

Dicho dispositivo, que puede ser implantado tanto en la cabeza, en cuyo caso el extremo central accedería al líquido cefalorraquídeo en el sistema ventricular, como en la región lumbar, en cuyo caso el extremo central accedería al líquido cefalorraquídeo a nivel del espacio subaracnoideo intratecal, tiene su extremo superficial localizado a nivel subcutáneo o incluso fuera del cuerpo, y se puede acceder a su interior a través de ventanas establecidas en las cámaras de la cápsula, ventanas que están obtenidas en un material flexible y elástico que pueda ser atravesado con una aguja desde el exterior para extraer LCR o inyectar otros fluidos.

La cúpula también tiene la función de distenderse y contraerse por acción de los cambios de presión del LCR generados de forma fisiológica durante los ciclos cardiacos (“efecto globo”), de modo que facilita que se genere un flujo de LCR en el interior del dispositivo. Así, además de las moléculas que alcanzarían el filtro del dispositivo por difusión simple, el flujo del LCR dentro del dispositivo se produciría de forma pasiva, por la propia pulsatilidad del LCR en condiciones fisiológicas. Adicionalmente, la cúpula podría ser pulsada manualmente de modo que ejerza un efecto de inyección cuando se presiona y de succión cuando se libere la presión. El flujo también podría provocarse activamente mediante una micro-bomba que produzca un flujo forzado del LCR en el interior del dispositivo. Esta micro-bomba puede ser colocada en cualquier punto del dispositivo, siendo preferible situarla en el extremo distal, ya que el mismo podrá ser desacoplado del resto del dispositivo mediante conectores, de modo que para el remplazo del mismo no sea necesario retirar el catéter.

La unidad funcional formada por el tabique separador de las dos cámaras y los mecanismos de filtrado, se materializa en unos componentes variables creando distintas versiones, a saber:

- 5
 - Tabique con membrana consistente en polímeros funcionalizados con anticuerpos específicos contra las moléculas tóxicas, con la especial particularidad de que al ir situada dicha membrana entre ambas cámaras, a la segunda cámara llegaría LCR sin moléculas tóxicas, ya que estas quedarían capturadas en el interior de la citada membrana. Esta versión tiene la ventaja de que no requiere necesariamente un catéter de doble luz ni válvulas antirretorno para generar un flujo unidireccional, ya que el dispositivo funcionaría con flujo en cualquiera de los sentidos.
- 10
 - Una columna de paso interpuesta perpendicularmente en el tabique, columna cuyo interior está funcionalizado con anticuerpos específicos contra las moléculas tóxicas, con la especial particularidad de que al ir situada dicha columna entre ambas cámaras, a la segunda cámara llegaría LCR sin moléculas tóxicas, ya que estas quedarían capturadas en el interior de la columna comentada. Esta versión tiene la ventaja de que no requiere necesariamente un catéter de doble luz ni válvulas antirretorno para generar un flujo unidireccional, ya que el dispositivo funcionaría con flujo en cualquiera de los sentidos.
- 15
 - Membrana porosa con un poro de tamaño que permite el paso de todas las moléculas presentes de forma natural en el LCR salvo aquellas de tamaño excepcionalmente grandes, como pueden ser agregados de proteínas o anticuerpos.
- 20
 - Membrana con un tamaño de poro ligeramente inferior al tamaño de nanopartículas de mayor diámetro que ninguna otra molécula existente en el LCR (por ejemplo nanopartículas (por ejemplo nanopartículas de oro) funcionalizadas con anticuerpos
- 25
 - específicos contra la molécula diana, contenidas en una solución líquida que es inyectada en la cámara primera, de manera que el tamaño de poro de la membrana, permitirá el paso de todos los componentes del LCR salvo el inmunocomplejo formado por la nanopartícula funcionalizada unida a la molécula diana. Esta versión permite prolongar la vida útil del dispositivo mediante reemplazo desde el exterior de
- 30
 - las nanopartículas funcionalizadas cuando hayan saturado mediante aspiración del LCR contenido en la cámara primera con una jeringa e inyección de nueva carga de nanopartículas funcionalizadas en la misma.
- Membrana con una altura notablemente inferior a la de la propia capsula, con comunicación libre entre ambas cámaras, de manera que en los extremos de éstas

5 irán situados unos imanes de polaridad inversa para la creación de una corriente magnética constante hacia la primera cámara. En la cápsula se inyectan nanopartículas magnéticas funcionalizadas con anticuerpos específicos contra la molécula diana. En este caso las moléculas tóxicas quedarían recluidas en la primera cámara por la acción de la corriente magnética producida por los imanes presentes en el extremo de cada una de las cámaras. Esta versión también permite prolongar la vida útil del dispositivo mediante reemplazo desde el exterior de las nanopartículas funcionalizadas cuando hayan saturado, mediante aspiración del LCR contenido en la cámara primera con una jeringa e inyección de nueva carga de nanopartículas funcionalizadas en la misma.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

15 Para complementar la descripción que seguidamente se va a realizar y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características del invento, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica del mismo, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de planos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

25 La figura 1.- Muestra una vista esquemática de un dispositivo implantable para la eliminación de moléculas tóxicas del líquido cefalorraquídeo implantado en una cabeza, dejando ver la cápsula situada en el tejido celular sub-cutáneo y en donde el dispositivo está implantado en un sistema ventricular, todo ello realizado de acuerdo con el objeto de la invención.

30 La figura 2.- Muestra una vista como la de la figura anterior, donde se combina una solución inmunológica con una solución de filtrado por tamaño, siendo el anti-cuerpo funcionalizado con una nano-partícula de tamaño superior al resto de las moléculas existentes en el LCR, es decir que la membrana es de poro ligeramente menor a tamaño de la nano-partícula, permitiendo eliminar del LCR las moléculas tóxicas.

35 La figura 3.- Muestra una vista como la de la figura anterior, pero correspondiente a una variante de realización en la que entre las cámaras se establece una membrana con

polímeros funcionalizados con anticuerpos específicos contra la molécula diana.

La figura 4.- Muestra un detalle esquemático de la implantación del dispositivo en el sistema ventricular, con carga de anti-cuerpos bioconjugados en la primera cámara de la cápsula.

5

La figura 5.- Muestra, una vista esquemática como la de las figuras 1 y 2, en donde la membrana divisoria de las cámaras incorpora una columna de paso interpuesta entre ambas cámaras.

10

La figura 6.- Muestra, finalmente, una vista como la de las figuras 1 y 2, pero en este caso con una membrana de altura inferior a la que presenta la cápsula, permitiendo la comunicación libre entre ambas cámaras e incorporando en los extremos de éstas sendos imanes para producir una corriente magnética en el seno de la cápsula del dispositivo.

15

REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION

A la vista de las figuras reseñadas, puede observarse como el dispositivo de la invención está previsto para poderse implantar en la cabeza o en un la región lumbar, de manera que en los ejemplos mostrados el dispositivo está implantado en la cabeza, comprendiendo un catéter de doble luz (1) insertado por su extremo libre en el correspondiente ventrículo cerebral (2), , mientras que el extremo opuesto de dicho catéter de doble luz (1) presenta una cápsula (3) con un tabique intermedio (4) materializado por una membrana con las características que a continuación se expondrán, estableciéndose en dicha cápsula (3) dos cámaras independientes (5) y (6), dotada cada cámara de una ventana (7) y (8) para acceso a las cámaras (5) y (6) respectivamente, estableciéndose superiormente una cúpula (9).

La cápsula (3) queda accesible desde el exterior, al quedar implantada fuera del organismo o a nivel del tejido celular subcutáneo (12) que se muestra en las figuras, dejándose ver las líneas que delimitan lo que es considerado como cráneo (13), meninges (14) y corteza cerebral (15).

Las ventanas (7-8) estarán materializadas en un material flexible y elástico que pueda ser atravesado por una aguja desde el exterior para extraer LCR o inyectar fluidos, con la

especial particularidad de que la cúpula (9) puede ser presionada manualmente de modo que en dicho presionado ejerza un efecto de inyección, mientras que cuando se deja de presionar hará un efecto de succión, aumentando con ello el flujo a través del dispositivo, ya que el LCR se encontrará fluyendo de un modo natural por acción de la propia pulsatilidad del LCR facilitada por la elasticidad de la cúpula (9).

Los extremos del catéter de doble luz (1) incorporan sendas válvulas unidireccionales (10), pudiendo incorporar en cualquier punto interior del dispositivo una micro-bomba (11). La micro-bomba (11) está prevista para potenciar el flujo de forma forzada del LCR al interior del dispositivo, es decir al interior de la cámara primera (5) de la cápsula (3), y de ésta (5) a la segunda (6) a través del tabique (4).

La micro-bomba (11) está prevista para potenciar el flujo de forma forzada del LCR al interior del dispositivo, es decir al interior de la cámara primera (5) de la cápsula (3), y de ésta (5) a la segunda (6) a través del tabique (4).

El tabique (4) podrá estar materializado por una membrana de poro parcialmente ocupado por materiales funcionalizados con anticuerpos específicos contra la molécula diana (17).

De esta forma, implantando el dispositivo como se muestra en las figuras, con el extremo abierto del catéter de doble luz (1) en el ventrículo (2), el LCR rellenará automáticamente la cámara (5), conteniendo moléculas tóxicas, de manera que el tabique (4) retendrá dichas moléculas tóxicas, dejando pasar únicamente LCR sin moléculas tóxicas a la cámara (6), devolviendo dicho líquido, libre ya de moléculas tóxicas, de nuevo al organismo.

En la figura 3 se muestra el dispositivo implantado en el cerebro con el catéter de doble luz insertado en el ventrículo (2) con LCR, quedando la cápsula (3) a nivel de cuero cabelludo, es decir de lo que es considerado como tejido celular subcutáneo, de manera que esa cápsula (3) estará dotada de las dos cámaras ya referidas separadas por un tabique intermedio (4), viéndose una jeringa con aguja de inyección (16) para el inyectado de una solución líquida conteniendo nanopartículas bio-conjugadas con anticuerpos específicos contra las moléculas tóxicas, concretamente en la cámara (5) de la cápsula (3), quedando retenidas las moléculas tóxicas en dicha cámara (5) y pasando el LCR sin moléculas tóxicas a la cámara (6).

- El tabique (4) puede estar materializado por una membrana de polímeros funcionalizados con anticuerpos específicos contra las moléculas tóxicas, con la especial particularidad de que esos polímeros funcionalizados con anticuerpos específicos también podrían estar
- 5 implantados en una columna de paso (17), la cual se situará interpuesta en el tabique (4), entre ambas cámaras (5) y (6), de modo que a la cámara (6) llegará solamente LCR sin moléculas tóxicas, que quedarían capturadas en el interior de la propia columna de paso (17).
- 10 Otra variante del dispositivo consiste en que la cápsula (3) presente sus cámaras (5) y (6) intercomunicadas libremente como consecuencia de que la membrana que constituye el tabique divisor intermedio (4) tenga menor altura que la propia cápsula (3), de manera que en este caso se inyectarían en la cápsula (3) nanopartículas magnéticas funcionalizadas y sometidos a la corriente magnética originada por dos imanes (18) de polaridades inversas y
- 15 situados en los extremos de las propias cámaras (5) y (6), como se representa en la figura 5, de manera que las nanopartículas quedarían recluidas en la cámara (5) por una selección basada en la acción de la corriente magnética producida por los comentados imanes (18), que crearán una corriente magnética constante hacia la cámara (5).

REIVINDICACIONES

- 1^a.- Dispositivo implantable para la eliminación de moléculas tóxicas del líquido cefalorraquídeo, caracterizado porque comprende un catéter de doble luz (1), con un extremo libre para acceso y paso de las moléculas del líquido cefalorraquídeo, mientras que el otro extremo presenta una cápsula (3) con dos cámaras (5) y (6) separadas por un tabique intermedio (4) de retención de las moléculas tóxicas que acceden a la primera cámara (5) junto con el líquido cefalorraquídeo, tabique intermedio (4) que permite el acceso del líquido cefalorraquídeo sin las moléculas tóxicas a la segunda cámara (6) para su incorporación de nuevo al organismo; con la particularidad de que tanto en el extremo libre del catéter de doble luz (1) como en el extremo de conexión con la cápsula (3), se incluyen respectivas válvulas unidireccionales (10) de flujo del líquido cefalorraquídeo en un único sentido.
- 2^a.- Dispositivo implantable para la eliminación de moléculas tóxicas del líquido cefalorraquídeo, según reivindicación 1^a, caracterizado porque las cámaras (5) y (6) de la cápsula (3) presentan sendas ventanas (7) y (8) de acceso para la extracción y/o inyección de líquido cefalorraquídeo y/o fluidos, respectivamente.
- 3^a.- Dispositivo implantable para la eliminación de moléculas tóxicas del líquido cefalorraquídeo, según reivindicación 2^a, caracterizado porque las ventanas (7) y (8) de las cámaras (5) y (6) de la cápsula (3) se establecen sobre una cúpula (9) de naturaleza flexible y elástica tal que permita en su deformación generar un efecto de inyección/succión en su presionado y suelta.
- 4^a.- Dispositivo implantable para la eliminación de moléculas tóxicas del líquido cefalorraquídeo, según reivindicación 1^a, caracterizado porque incorpora una micro-bomba (11) conectada en cualquier punto del interior del dispositivo.
- 5^a.- Dispositivo implantable para la eliminación de moléculas tóxicas del líquido cefalorraquídeo, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el tabique (4) separador de las cámaras (5) y (6) está constituido por una membrana de material poroso, con un tamaño de poro apto para permitir el paso de las moléculas naturales presentes en el líquido cefalorraquídeo, salvo las de tamaño excepcionalmente grandes.

6^a.- Dispositivo implantable para la eliminación de moléculas tóxicas del líquido cefalorraquídeo, según reivindicación 5^a, caracterizado porque la membrana en la que se materializa el tabique (4) separador de las cámaras (5) y (6) presenta un tamaño de poro ligeramente inferior al tamaño de nanopartículas funcionalizadas con anticuerpos específicos contra la molécula diana, presentes en una solución inyectable sobre la cámara (5).

7^a.- Dispositivo implantable para la eliminación de moléculas tóxicas del líquido cefalorraquídeo, según reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la membrana en la que se materializa el tabique (4) separador de las cámaras (5) y (6) incorpora un polímero funcionalizado con anti-cuerpos específicos contra las moléculas tóxicas.

8^a.- Dispositivo implantable para la eliminación de moléculas tóxicas del líquido cefalorraquídeo, según reivindicación 7^a, caracterizado porque el polímero funcionalizado con anticuerpos específicos contra las moléculas tóxicas, está revistiendo el interior de una columna de paso (17) interpuesta en el tabique separador (4).

9^a.- Dispositivo implantable para la eliminación de moléculas tóxicas del líquido cefalorraquídeo, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el tabique separador (4) es de menor altura que la cápsula (3), definiendo una comunicación libre entre ambas cámaras (5) y (6), con la particularidad de que en los extremos de dichas cámaras (5) y (6) van montados sendos imanes de polaridad inversa generadores de una corriente magnética constante hacia la cámara (5).

25

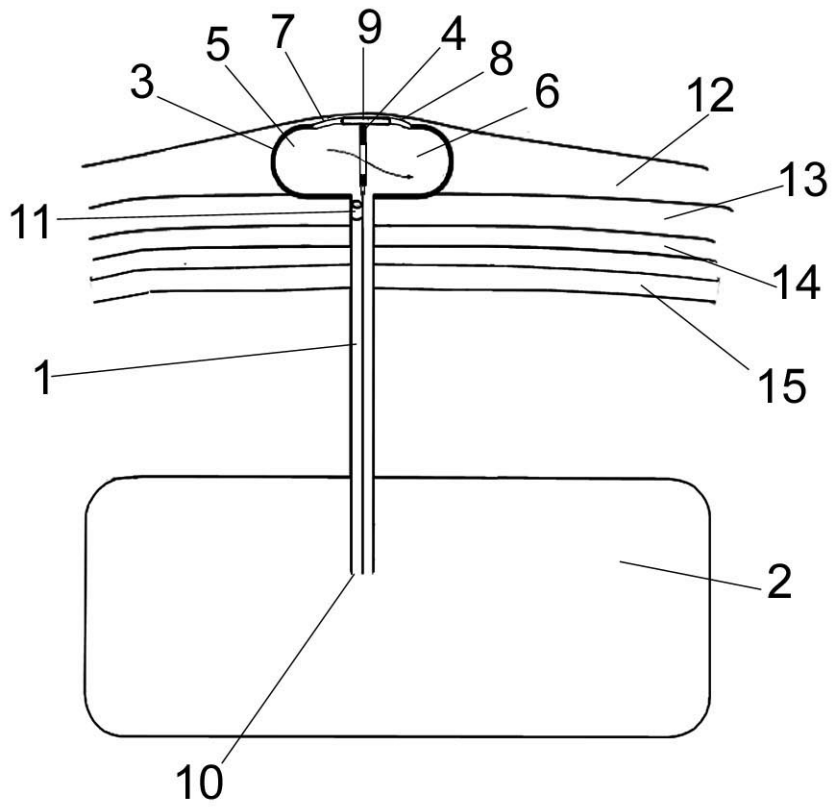


FIG. 1

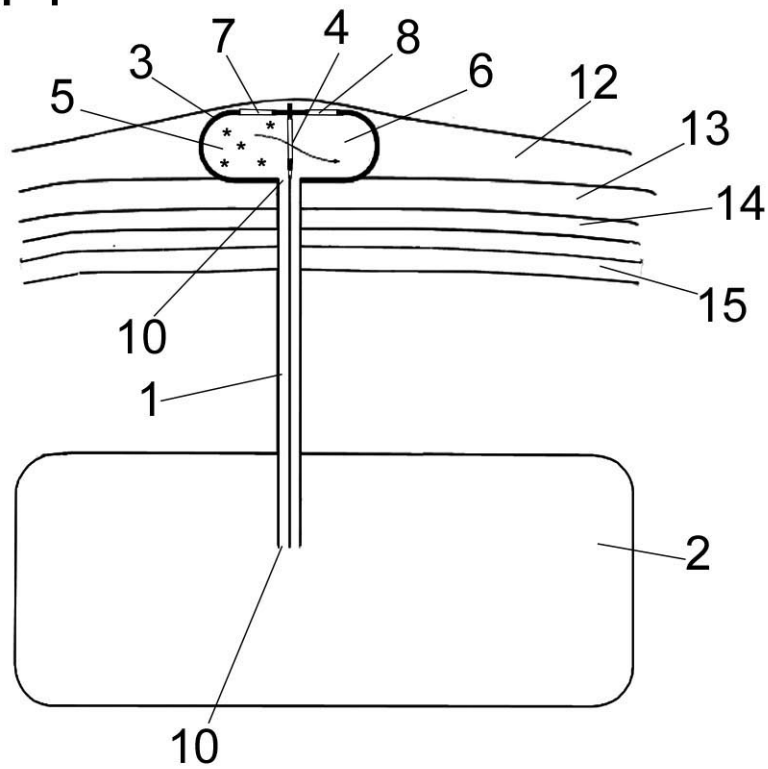


FIG. 2

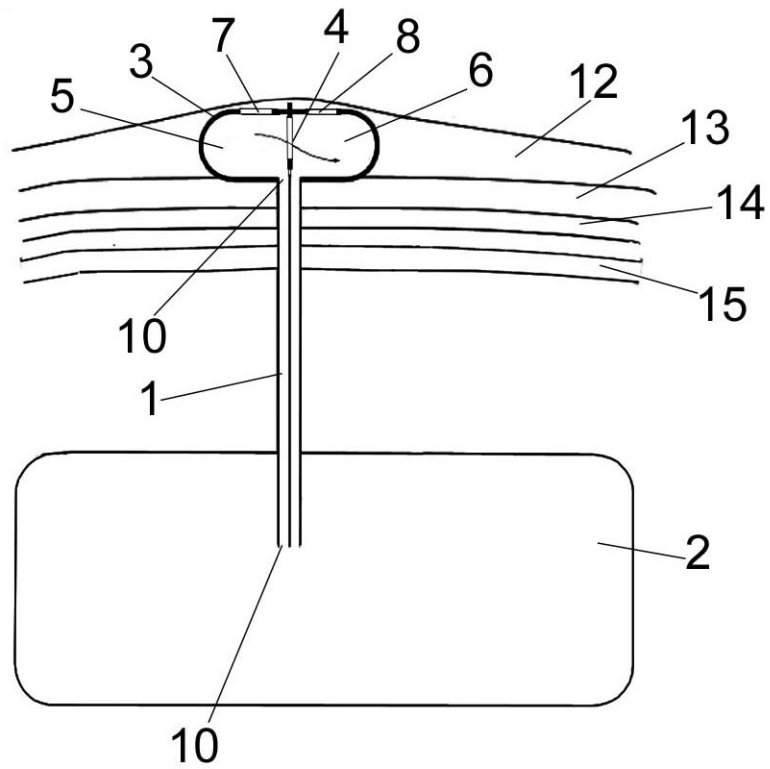


FIG. 3

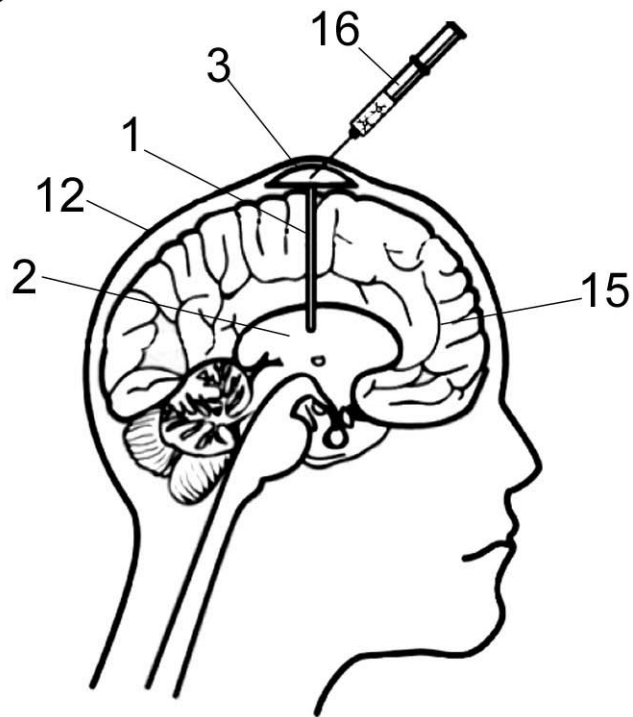


FIG. 4

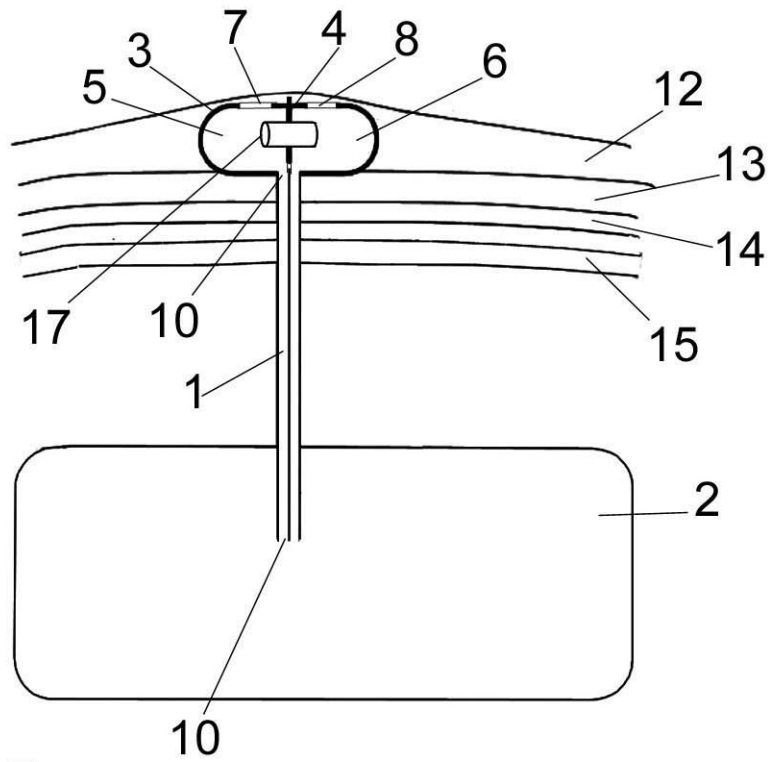


FIG. 5

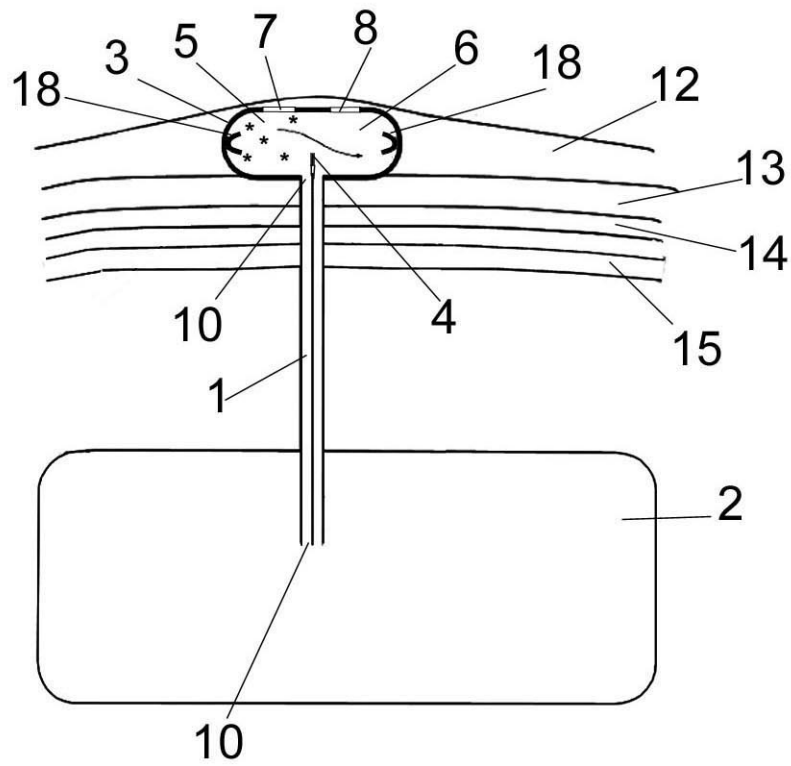


FIG. 6



- ⑰ N.º solicitud: 201730834
⑱ Fecha de presentación de la solicitud: 23.06.2017
⑳ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.: **A61M27/00** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2010030196 A1 (MEDTRONIC, INC.) 04/02/2010, párrafos [1]; [3-4]; [6]; [27-57]; [74]; [99-100]; [106-108]; figuras.	1-9
A	WO 9802202 A1 (CSFLUIDS, INC.) 22/01/1998, resumen; página 11, línea 33 – página 13, línea 2; página 14, Línea 34 - página 16, línea 26; figuras 5a-5b, 6, 9.	1-2, 4-7
A	US 2009131850 A1 (GEIGER MARK) 21/05/2009, párrafos [1]; [9]; [21-27]; figuras 3-5.	1-2, 4-5
A	WO 2008105959 A2 (NEUROFLUIDICS, INC.) 04/09/2008, párrafos [2]; [11-14]; [24]; [27-40]; [42-45]; [66]; [78-79]; [81-83]; [89]; [95-98]; [100-106]; [109-110]; [112-114]; [117]; figuras 6a-6c, 8a, 9.	1, 4-9
A	US 2015094644 A1 (MD START SA) 02/04/2015, párrafos [2-3]; [15-16]; [19]; [21]; [23]; [41]; [67-70]; [76-77]; figura 7.	1, 4-5
A	US 2010312084 A1 (RADOJICIC MILAN) 09/12/2010, párrafos [10]; [69-70]; [74]; [76-78]; [84]; figuras 4-6, 11.	1-5
A	Menéndez González M. (February 10, 2017) Implantable Systems for Continuous Liquorpheresis and CSF Replacement. Cureus 9(2): e1022. DOI 10.7759/cureus.1022.10/02/2017. Páginas 1-9.	1, 4-9

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
14.02.2018

Examinador
J. Cuadrado Prados

Página
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61M

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, PAJ