

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 613**

51 Int. Cl.:  
**A61M 5/142** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09251548 .5**  
96 Fecha de presentación: **12.06.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2133108**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **Administración de fármacos mediante flujo pulsátil**

30 Prioridad:  
**12.06.2008 US 137923**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2012**

73 Titular/es:  
**CODMAN & SHURTLEFF, INC.  
325 PARAMOUNT DRIVE RAYNHAM  
MASSACHUSETTS 02767, US**

72 Inventor/es:  
**Keeley, Daniel J.;  
Kapur, Terri A. y  
Schorn, Greg M.**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 378 613 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

Administración de fármacos mediante flujo pulsátil

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a procedimientos de administración de fármacos a base de catéter que son útiles para el tratamiento y la terapia de mamíferos. Más específicamente, el procedimiento comprende utilizar un flujo pulsátil para controlar la geometría de administración mientras se limita el movimiento del tejido local lejos del cuerpo del catéter, impidiendo de este modo el flujo hacia atrás del fluido a lo largo de la pista del catéter. El procedimiento es útil para la administración, específica de órganos, de fluidos terapéuticos, particularmente en el cerebro.

**Antecedentes de la invención**

10 El uso de catéteres para administrar fluidos terapéuticos en los tejidos de mamíferos se conoce bien en el campo de la medicina. Los catéteres se usan para administrar diversos fluidos terapéuticos a diversos tejidos, incluyendo la administración de medicación para el dolor a la médula espinal y el cerebro, la administración de agentes anti-neoplásicos al cerebro, el hígado y otros tejidos, y la administración de diversos agentes bioactivos directamente a la vasculatura. El uso de catéteres para administrar fluidos terapéuticos directamente en un tejido diana proporciona  
15 varios beneficios respecto a vías de administración convencionales, incluyendo la eliminación del metabolismo gástrico que se produce mediante administración oral. Otro beneficio fundamental incluye el uso de un agente menos bioactivo y la posterior minimización de efectos sobre tejidos no diana, cuando los agentes bioactivos tienen efectos secundarios no deseables, tales como agentes anti-neoplásicos altamente tóxicos o proteínas altamente específicas, factores de crecimiento, y agentes de terapia génica.

20 Algunos agentes bioactivos tienen gran dificultad para cruzar la barrera hematoencefálica, requiriendo que se obtengan niveles mucho más altos en la sangre para alcanzar concentraciones terapéuticas eficaces en el cerebro. El uso de catéteres de administración de fármacos implantados directamente en el tejido cerebral ha abierto las posibilidades de usar agentes terapéuticos para muchas enfermedades y afecciones neurológicas que anteriormente eran intratables.

25 La administración mejorada por convección (CED) utiliza finos catéteres intracraneales y bajas tasas de infusión de inyección continua a presión positiva para transmitir fármacos directamente al espacio extracelular del cerebro. Presentada en primer lugar por el *National Institutes of Health* en los años 1990, esta técnica se ha usado solamente recientemente para el tratamiento de cáncer cerebral, y permite una administración de fármacos centrada en una zona diana específica. La CED no depende de la difusión, sino que se basa en el diseño del catéter y una tasa de  
30 infusión controlada de forma precisa para crear un gradiente de presión, junto con el que un agente terapéutico pasa directamente al interior del espacio extracelular. Esto permite una distribución homogénea controlada, incluso para moléculas relativamente grandes, tales como proteínas en grandes volúmenes del cerebro y la médula espinal.

35 La infusión directa al cerebro mediante CED se enfrenta, sin embargo, a una serie de desafíos, siendo el más prominente la imprevisibilidad de la distribución del fármaco. El mayor contribuyente a la imprevisibilidad es el reflujo del agente infundido a lo largo de la pista de inserción del catéter. A medida que el flujo de infundido penetra en el tejido circundante, el tejido que rodea al catéter experimenta gradualmente fenómenos de "arrastré", con lo que el fluido fluye lentamente a lo largo del exterior del catéter, desplazando al tejido circundante hasta que eventualmente el tejido circundante ya no sella la pista del catéter y el fluido alcanza el punto de entrada del catéter en el tejido. Una vez alcanzado el punto de entrada, esta trayectoria de fluido a lo largo del catéter se convierte a continuación en la  
40 trayectoria de menos resistencia y, por lo tanto, la trayectoria primaria de flujo de fluido, creando una distribución de fármaco no deseable a tejidos no diana adyacentes. Para una discusión de CED véase, por ejemplo, Morrison, et al., en *Am J Physiol*. Octubre de 1999. 277 (4 Pt 2): R1218-29.

Otros han intentado superar esta limitación incorporando diversas modificaciones al tamaño, diseño y materiales del catéter. Por ejemplo Krauze, et al., describen el uso de una cánula de diseño escalonado para limitar o impedir el  
45 reflujo (*J. Neurosurg* 103: 923-929, 2005). En la publicación de solicitud PCT WO 2008/02024A2 Gill, et al., describen el uso de un material rígido del cuerpo de catéter para impedir vibraciones y movimiento, e impedir de este modo el reflujo. En el documento USPAP 2007/0276340A1 Poston, et al., describen el uso de endoprótesis hinchables en el cuerpo del catéter para crear un sello en el tejido.

50 Estas modificaciones mecánicas no impiden completamente el reflujo y también añaden complejidad y coste al catéter. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de un método para administrar de forma segura un fluido terapéutico al tejido de un mamífero.

El documento US 2003/204181 divulga procedimientos y sistemas para tratar pacientes que padecen un trastorno alimentario, por ejemplo obesidad, a través del dispensado del fármaco mediante una bomba de infusión implantable (IIP) que administra el fármaco al líquido cefalorraquídeo (LCR) en un punto del espacio intratecal en cantidades y  
55 en momentos eficaces para suprimir el apetito del paciente mediante interacción del fármaco transportado a través del LCR con receptores en el cerebro. La administración de una dosificación de fármaco programada es preferiblemente mediante una de, vencimiento de momento o momentos programados del día, una orden recibida

por parte del paciente, o una señal de activación desarrollada desde una señal detectada del tracto GI que acompaña a la peristalsia.

5 El documento US 2004/215173 divulga un dispositivo para un sistema de administración mejorada por convección portátil que administra líquidos a ubicaciones específicas dentro del cuerpo. El sistema de aplicación comprende una bomba extracorpórea portátil con un depósito de fluido que está conectado mediante un sistema de infusión a un catéter de infusión. El sistema permite la administración de fluidos de cualquier tipo mediante administración mejorada por convección. El sistema puede usarse para administrar diversos fármacos, proteínas, toxinas proteicas, anticuerpos para el tratamiento o la formación de imágenes, proteínas en terapia de sustitución enzimática, factores de crecimiento y virus u oligonucleótidos en terapia génica.

10 Véase además los documentos WO2008/020967 y US2007/106208.

### **Resumen de la invención**

La invención proporciona un aparato de acuerdo con la reivindicación 1. Las reivindicaciones dependientes incluyen características opcionales.

### **Breve descripción de las figuras**

15 La figura 1 representa un catéter de administración de fármacos colocado en el cerebro de un ser humano.  
 La figura 2 representa el montaje experimental de los ejemplos 2-6.  
 La figura 3 representa una vista de sección transversal de un catéter escalonado de orificio único.  
 La figura 4 muestra la zona de distribución de la proteína marcada fluorescente en la sección central del gel de agarosa obtenido usando un catéter de orificio único y un caudal constante de 1,0  $\mu$ l/minuto durante 300  
 20 minutos de infusión, que muestra el reflujo de fluido alrededor de la pista del catéter y hasta la superficie del gel de agarosa.  
 La figura 5 representa la geometría del orificio de un catéter de 8 orificios.  
 Las figuras 6a-e representan diversas realizaciones de regímenes de flujo pulsátil.  
 La figura 7 muestra la zona de distribución de la proteína marcada fluorescente en gel de agarosa obtenida  
 25 usando un catéter de 8 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil de la figura 6b durante 24 horas de infusión.  
 La figura 8 representa la geometría del orificio de un catéter de 15 orificios.  
 La figura 9 muestra la zona de distribución de la proteína marcada fluorescente en gel de agarosa obtenida  
 usando un catéter de 15 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil de la figura 6b durante 24 horas de  
 30 infusión.  
 La figura 10 muestra la zona de distribución de la proteína marcada fluorescente en gel de agarosa obtenida  
 usando un catéter escalonado de 8 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil de la figura 6d durante 24  
 horas de infusión.  
 La figura 11 muestra la zona de distribución de la proteína marcada fluorescente en gel de agarosa obtenida  
 35 usando un catéter escalonado de 15 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil de la figura 6d durante 24  
 horas de infusión.  
 Las figuras 12a y 12b muestran las zonas de distribución de la proteína marcada fluorescente en geles de  
 agarosa obtenida usando dos catéteres escalonados de 15 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil de la  
 figura 6b durante 76 horas de infusión.  
 40 La figura 13 muestra la zona de distribución de la proteína marcada fluorescente en gel de agarosa obtenida  
 usando un catéter escalonado de 8 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil de la figura 6b durante 5  
 días de infusión.

### **Descripción detallada de la invención**

45 El uso de catéteres para administrar fluidos terapéuticos al SNC en particular ha reducido enormemente la cantidad de agente bioactivo requerido para la eficacia en comparación con otras vías de administración. Sin embargo, debido a las impredecibles geometrías de distribución resultantes del reflujo de fluido a lo largo de la pista del catéter, pueden surgir complicaciones a partir de la administración mejorada por convección de agentes terapéuticos.

50 Con el fin de señalar de forma clara y concisa la invención reivindicada, las definiciones de varios términos usados serán útiles. Como se describe y se usa en esta solicitud, se entiende que la expresión administración mejorada por convección, en lo sucesivo en este documento denominada como CED, significa la administración de un fluido terapéutico en un tejido mediante el flujo global resultante de establecer un gradiente de presión positiva de fluido en el tejido.

55 Como se describe y se usa en la presente solicitud, se entiende que el término catéter significa un tubo flexible que tiene una forma sustancialmente cilíndrica, y que tiene además un extremo proximal y un extremo distal conectados mediante un cuerpo que tiene una luz hueca a través de la cual puede fluir el fluido. Se entiende que el término catéter como se usa en este documento incluye todas y cada una de sus variaciones, incluyendo variaciones de la forma que es menos cilíndrica y más oval, variaciones del extremo distal del catéter, tales como variaciones del

tamaño, forma y materiales de construcción del extremo distal, y también variaciones del número, tamaño y ubicación geométrica de agujeros (también llamados orificios) en el extremo distal. El término catéter también incluye variaciones de los materiales de construcción del cuerpo, incluyendo el uso de plásticos, metales, cerámicas, materiales compuestos, fibras, filamentos, polvos y partículas.

5 También se incluyen en el término catéter variaciones del diseño básico del catéter, incluyendo el uso de múltiples  
luces que tienen funciones adicionales tales como para succión, para la administración de fluidos adicionales  
diferentes del fluido administrado en la luz principal, o para alojar uno o más alambres usados para diversas  
funciones, tales como para la navegación usando un alambre de arrastre mecánico, para la conducción y el  
suministro de energía eléctrica para terapia, tal como energía de radiofrecuencia (RF) o corriente DC como podría  
10 aplicarse a un electrodo y directamente al tejido, o corriente AC tal como podría usarse para suministrar energía a un  
transductor en el extremo distal, tal como un transductor ultrasónico piezoeléctrico. Usos adicionales de un  
conductor en una luz múltiple podría ser para la conducción de energía recogida del tejido o de un sensor situado en  
el extremo distal del catéter, tal como una banda de electrodos de platino como se conoce habitualmente en la  
técnica de la electrofisiología.

15 Como se describe y se usa en la presente solicitud, se entiende que el término cánula significa un tubo no flexible  
que tiene una forma sustancialmente cilíndrica, y que tiene además un extremo proximal y un extremo distal  
conectados por una luz hueca a través de la cual puede fluir el fluido. Se entiende que el término cánula incluye  
todas y cada una de sus variaciones, incluyendo variaciones en la parte distal de la cánula, tales como variaciones  
de la forma de la punta, y también variaciones del número, tamaño y ubicación geométrica de agujeros en la punta  
20 distal, y también variaciones de materiales, incluyendo el uso de plásticos, metales, cerámicas, materiales  
compuestos, fibras, filamentos, polvos y partículas.

La principal diferencia entre un catéter y una cánula es una de rigidez. En el uso común un catéter es flexible y está  
hecho de uno o más materiales poliméricos, opcionalmente reforzados con alambres de acero inoxidable o una  
camisa trenzada embebida entre capas de polímeros, proporcionando de este modo un tubo flexible resistente. En el  
25 uso común, una cánula esta hecha de metal y es sustancialmente rígida, proporcionando poca o ninguna flexibilidad  
en comparación con un catéter. Un facultativo especialista apreciará que algunas aplicaciones pueden hacer a la  
elección de un catéter o cánula superior al otro para un procedimiento particular, sin embargo cualquier instrumento  
puede usarse para administrar un fluido terapéutico en el método de la presente invención sin restarle valor a los  
principios de la invención.

30 La principal diferencia entre una aguja y una cánula es lo afilado de la punta distal. En el uso común, una cánula  
está hecha de metal proporcionando un tubo rígido a través del cual el fluido puede administrarse o aspirarse, y  
típicamente tiene una punta distal roma, cuadrada o redondeada para impedir traumatismos al tejido, mientras que  
una aguja tiene una punta afilada para perforar el tejido. En general, una aguja es típicamente de diámetro más  
pequeño que una cánula, sin embargo cualquier instrumento puede usarse para administrar un fluido terapéutico en  
35 el método de la presente invención sin restarle valor a los principios de la invención.

Análogamente, un trócar está constituido por una cánula de metal en la que encaja un obturador con una punta de  
tres filos puntiaguda, que se retira una vez que el instrumento ha sido insertado en un tejido. Por lo tanto, los  
términos catéter, aguja, cánula y trócar pueden usarse de forma intercambiable para los fines de los presentes  
ejemplos con el término catéter siendo el término preferido. Un especialista en la técnica entenderá que las sutiles  
40 diferencias en el tamaño y la rigidez de estos dispositivos no afectan a la utilidad de los presentes aparatos.

Se entiende que la expresión pista del catéter, como se usa en la presente solicitud, significa la trayectoria creada en  
un tejido al insertar un catéter en el tejido y al desplazar el tejido a la pared externa del catéter. Como se ha descrito  
anteriormente, la expresión pista del catéter y la expresión pista de la aguja son sinónimos en el contexto de la  
presente invención. El tejido que rodea a la pared externa del catéter puede yuxtaponerse directamente contra la  
45 pared externa del catéter, sellando eficazmente la pista del catéter, o el tejido puede estar alejado cierta distancia de  
la pared externa de dicho catéter, creando eficazmente un espacio anular libre alrededor de la pared externa del  
catéter. El vacío que queda en el tejido inmediatamente después de la retirada del catéter sigue denominándose  
como la pista del catéter. Después de un periodo de tiempo la pista del catéter en el tejido puede permanecer como  
un espacio abierto, pero más típicamente cicatrizará y se llenará con tejido circundante nativo, o con un tejido  
50 remodelado, tal como tejido cicatricial.

Se entiende que el término flujo, como se usa en la presente solicitud, significa el movimiento de un volumen de  
fluido por unidad de tiempo, y tiene las unidades de microlitros por minuto ( $\mu\text{l}/\text{minuto}$ ). El término flujo, como se usa  
en la presente solicitud, se entiende como la cantidad de material que fluye a través de una unidad de área por  
unidad de tiempo. Por lo tanto, en el flujo de un fluido terapéutico que tiene una concentración de agente terapéutico  
55 en  $\text{mg}/\text{ml}$  a través de una superficie bidimensional en  $\text{mm} \times \text{mm}$ , el flujo tiene las unidades de miligramos por minuto  
por milímetro cuadrado ( $\text{mg}/\text{min} \times \text{mm}^2$ ). Se entiende que la expresión flujo pulsátil, como se usa en esta solicitud,  
significa un flujo por unidad de tiempo que está compuesto por una serie de periodos alternos de flujo positivo y flujo  
sustancialmente nulo. Se entiende que los periodos de flujo nulo no son necesariamente un flujo absolutamente  
nulo, sino que en su lugar pueden estar constituidos solamente por un flujo secundario, debido a la presión residual

en el sistema, como se conseguiría apagando la bomba o fuente de presión. Como alternativa, un flujo pulsátil podría estar constituido por una serie de periodos alternos de flujo positivo elevado y flujo positivo bajo.

5 Se entiende que el término reflujo, como se usa en la presente solicitud, significa el flujo de fluido no deseado desde el extremo distal de un catéter a lo largo de la pista del catéter hacia el extremo proximal del catéter, dando como resultado la administración de fluido a una región no diana del tejido. Como se describe y se usa en esta solicitud, el término reflujo es sinónimo del término contraflujo, y los términos pueden usarse de forma intercambiable.

10 Se entiende que el término régimen, como se usa en la presente solicitud, significa las series y secuencias de modulaciones de presión de un fluido en un catéter durante un periodo de tiempo para crear un flujo pulsátil del fluido en el extremo distal del catéter. El término régimen es equivalente a la expresión "régimen de dosificación" como se usa en este documento.

Se entiende que la expresión fluido terapéutico, como se usa en la presente solicitud, significa un líquido administrado a un mamífero para proporcionar un beneficio médico. Dichos fluidos terapéuticos pueden contener o no agentes bioactivos, por ejemplo la solución salina isotónica puede considerarse un fluido terapéutico que carece de agente bioactivo alguno.

15 Se entiende que la expresión agente bioactivo, como se usa en la presente solicitud, significa un material que estimula una respuesta biológica en un órgano, tejido o célula huésped. Los ejemplos de agentes bioactivos incluyen, aunque no se limitan a, fármacos, productos químicos, productos farmacéuticos, hormonas, péptidos, proteínas, factores de crecimiento, factores de señalización, ácidos desoxirribonucleicos (ADN), y ácido ribonucleicos (ARN, ARNi).

20 La CED hace posible distribuir grandes volúmenes de fluidos y agentes terapéuticos a regiones diana en el sistema nervioso central. Esta estrategia alivia muchos desafíos que surgen a partir del tratamiento de diversas enfermedades y afecciones que, en caso contrario, responden mal a la administración sistémica de estos agentes, o son quirúrgicamente difíciles de acceder o quirúrgicamente inoperables.

25 El bombeo de fluido durante la CED puede conseguirse de forma manual tal como con una jeringa, pero más preferiblemente se realiza de forma automática, tal como con una bomba de jeringa, bomba peristáltica, o una bomba de fármaco implantable. Las bombas de fármaco implantables se conocen en la técnica y típicamente están constituidas por bombas accionadas de forma piezoeléctrica, por diafragma, fuelle, pistón, mecanismos de bombeo de tipo rodillo y tubo peristálticos, todos los cuales están contemplados por la presente invención. Las variaciones en el extremo distal de catéteres se conocen bien en la técnica, teniendo múltiples orificios de diversos tamaños y ubicaciones para modificar y afectar a la salida de fluido del catéter y la zona de distribución del agente terapéutico en el tejido diana. Desafortunadamente, excepto a un flujo muy bajo, el gradiente de presión que se establece en el tejido usando el método de CED es finalmente suficiente para desplazar al tejido en la pista del catéter y causar el reflujo del fluido terapéutico. Al usar el aparato de flujo pulsátil de la presente invención para administrar el fluido terapéutico, se sigue formando un gradiente de presión que es suficiente para administrar una molécula grande, tal como una proteína. Esto permite utilizar un flujo relativamente más elevado que métodos de administración continua y con el beneficio de impedir el reflujo.

El flujo puede resultar afectado por la modificación de la concentración de agente contenido en el infundido, el caudal de infundido, y/o el área de superficie relativa de la salida de flujo de fluido. Alternado estas variables de forma individual o en combinación, puede conseguirse una geometría controlable de la administración de fármacos.

40 En referencia ahora a las figuras, la figura 1 es una vista de sección que muestra un catéter de administración de fármacos (100) colocado en el cerebro (111) de un ser humano (110), y conectado a una bomba de fármacos (120) que contiene un fluido terapéutico (130). El catéter de administración de fármacos (100) pasa a través del punto de entrada en el cráneo (112) y a través de tejido cerebral no diana (114), creando una pista del catéter (región rayada 101) en el tejido cerebral no diana adyacente (114). El extremo distal (102) del catéter (100) se sitúa profundamente dentro del cerebro, dentro de y adyacente al tejido diana circundante (115). Durante la administración mejorada por convección, la bomba de fármacos (120) bombea fluido terapéutico (130) a través de la luz del catéter (100) y fuera del extremo distal (102) del catéter al tejido cerebral diana circundante (115). Después de un periodo de tiempo, el tejido cerebral no diana (114) se aleja del catéter (100), agrandando de este modo la pista del catéter (101) y permitiendo que el fluido terapéutico (130) fluya hacia atrás a lo largo de la pista del catéter (101) al interior del tejido cerebral no diana adyacente (114), como se indica mediante las flechas (150) y eventualmente hacia arriba y fuera del punto de entrada en el cráneo (112), como se indica mediante las flechas (151).

55 En referencia ahora a la figura 2, que representa una vista de sección del montaje experimental de los ejemplos. Un vaso de precipitados (200) contiene gel de agarosa (201), en el que un catéter (210) se inserta a una profundidad de aproximadamente 38 mm desde la superficie (202) del gel de agarosa, creando una pista del catéter (región rayada 203) en el gel de agarosa (201). El extremo distal (211) se sitúa dentro de la zona diana (204) del gel de agarosa (201). Un soporte de plástico (220) en forma de un disco que tiene un agujero (221) en el centro se coloca sobre la superficie (202) del gel de agarosa, en el que el catéter (210) pasa a través del agujero (221), estabilizando de este modo la posición del extremo distal (211) del catéter (210) en el gel de agarosa (201). El extremo proximal (212) del

catéter (210) está conectado a una jeringa (230) que contiene una solución de proteína marcada fluorescente (231). La jeringa (230) está montada en un bomba de jeringa programable (240), y todo el montaje constituido por el vaso de precipitados (200) que contiene gel de agarosa (201), el catéter (210), la jeringa (230) y la bomba de jeringa programable (240), está contenido dentro de un horno (250). La bomba de jeringa programable (240) está programada para proporcionar un régimen de dosificación de flujo pulsátil de la solución de proteína marcada fluorescente (231) de acuerdo con un método ejemplar, bombeando la solución de proteína marcada fluorescente (231) a través del catéter (210) hasta el extremo distal del catéter (211) y fuera de los orificios del catéter (no se muestra) y al interior de la zona diana (204) del gel de agarosa (201) que rodea al extremo distal del catéter. La aparición de reflujo se observaría mediante la presencia de solución de proteína marcada fluorescente (231) en la zona no diana (205) que rodea a la pista del catéter (203) y también en la superficie (202) del gel de agarosa.

La figura 3 representa una vista de sección transversal de un catéter escalonado de orificio único (300), que tiene un extremo distal (301), un extremo proximal (302), y un cuerpo (303) que tiene una luz (304) a través de la cual puede fluir el fluido. El extremo distal (301) tiene una única abertura u orificio (305) a través del cual el fluido puede salir de la luz (304) y fluir a la zona circundante (307). Opcionalmente como se muestra, la luz (304) y también opcionalmente el cuerpo del catéter (303) puede tener un escalón (306) en su interior, en el que el diámetro se reduce para mejorar las características de flujo de fluido del catéter.

La figura 4 muestra la zona de distribución de proteína marcada fluorescente en un vaso de precipitados de gel de agarosa obtenida usando el catéter escalonado de orificio único de la figura 3 y un caudal constante de 1,0  $\mu\text{l}/\text{minuto}$  durante 300 minutos de infusión. El gel de agarosa (401) se seccionó en secciones de aproximadamente 2 mm para proporcionar una sección transversal de la pista del catéter (450). El gel de agarosa (401) contiene una zona diana (415) y una zona no diana (414) en base a la posición y colocación del extremo distal del catéter, y contiene un punto de inserción (412) donde el catéter se insertaba en la superficie (402) del gel de agarosa. La imagen muestra la distribución de proteína marcada fluorescente en la zona diana (415), así como el reflujo a lo largo de la pista del catéter (450) situada en la zona no diana (414) y en el gel de agarosa circundante (451) y hasta el punto de entrada (412).

La figura 5 es una vista de sección transversal que representa la geometría del orificio de un catéter escalonado de 8 orificios (500), que tiene un extremo distal (501), un extremo proximal (502), y un cuerpo (503) que tiene una luz (504) a través de la cual puede fluir el fluido. El extremo distal (501) tiene 8 orificios (505), de los cuales se muestran cuatro en la vista de sección con los cuatro restantes situados a 180 grados opuestos de los mostrados, a través de los cuales el fluido puede salir de la luz (504) y fluir a la zona circundante (507). Opcionalmente, la luz (504) y también opcionalmente el cuerpo del catéter (503) pueden tener un escalón (506) en su interior, en el que el diámetro se reduce para mejorar las características de flujo de fluido del catéter. Opcionalmente, la luz de la punta distal del catéter (508) puede estar sellada.

Las figuras 6a-d muestran diversos regímenes de flujo pulsátil de la presente invención. En una realización ejemplar, el flujo pulsátil está compuesto por tres intervalos de tiempo distintos, denominados en este documento como etapas. En referencia ahora a la figura 6a, el eje de abscisas indica el caudal en  $\mu\text{l}/\text{minuto}$  y se fija a 2,7  $\mu\text{l}/\text{minuto}$ . La Etapa 1 se indica en la escala de tiempo de ordenadas para 25 segundos. De este modo, la bomba se enciende durante un periodo de 25 segundos de flujo 2,7  $\mu\text{l}/\text{minuto}$ . La bomba se apaga a continuación durante un periodo de tiempo de 375 segundos, como se indica mediante la etapa 2. Por lo tanto, las etapas 1 y 2 juntas constituyen un intervalo de tiempo de 400 segundos que tiene un funcionamiento intermitente de la bomba. Las etapas 1 y 2 se repiten, en las que el flujo se enciende de nuevo durante un periodo de tiempo de 25 segundos y se apaga de nuevo durante un periodo de tiempo de 375 segundos. En referencia ahora a la figura 6b, los ciclos temporales periódicos de las etapas 1 y 2 que comprenden 25 segundos de encendido y 375 segundos de apagado se repiten durante varias repeticiones durante un periodo de una hora. Después de una hora de funcionamiento intermitente de la bomba, la bomba se apaga durante una hora, como se indica mediante la etapa 3. La secuencia periódica de etapas 1, 2 y 3 se repite durante el curso de la terapia para generar un flujo pulsátil que tiene un régimen de 25/375/1 que indica periodos de tiempo de 25 segundos de encendido para la etapa 1, 375 segundos de apagado para la etapa 2, y la etapa 3 que indica una hora de repetición y una hora completamente apagado.

De manera análoga, las figuras 6c y 6d representan las etapas 1, 2 y 3 de un régimen de flujo pulsátil 40/360/1, en el que la etapa 1 es de 40 segundos de encendido a 2,7  $\mu\text{l}/\text{minuto}$ , la etapa 2 es de 360 segundos de apagado, y la etapa 3 es 1 de hora.

La figura 6e representa un régimen de caudal variable para las etapas 1 y 2 en el que el caudal se enciende a 3,0  $\mu\text{l}/\text{minuto}$  al comienzo de la primera etapa en la serie, y a continuación disminuye gradualmente hasta un flujo nulo durante 32 segundos, después de lo cual el flujo se eleva de nuevo hasta 3,0  $\mu\text{l}/\text{minuto}$  y después disminuye de nuevo hasta cero, y la secuencia se repite durante cinco minutos, seguida por un periodo de tres minutos de flujo nulo.

Estas combinaciones se dan como ejemplos ilustrativos solamente, y sería obvio para un especialista en la técnica que existen incontables números de permutaciones y complejas combinaciones de etapas, ciclos de encendido y apagado, caudales, y ciclos en rampa que serían útiles para generar un flujo pulsátil.

La figura 7 muestra la zona de distribución de proteína marcada fluorescente en una sección de gel de agarosa obtenida usando un catéter escalonado de 8 orificios (véase la figura 5) y el régimen de presión de flujo pulsátil 25/375/1 de la figura 6b durante 24 horas de infusión. El gel de agarosa (701) contiene una zona diana (715) y una zona no diana (714) en base a la posición y colocación del extremo distal del catéter, y contiene un punto de inserción (712) donde el catéter se insertaba en la superficie (702) del gel de agarosa. La imagen muestra la distribución de proteína marcada fluorescente en la zona diana (715). La presencia de proteína marcada fluorescente a lo largo de la pista del catéter (750) se debe a un artefacto generado a partir de la retirada del catéter. Nótese que, en comparación con la figura 4 y también con la zona diana (715), hay poca o ninguna proteína marcada fluorescente situada en el gel de agarosa que rodea a la pista del catéter (750) o en la zona no diana (714) o en el gel de agarosa circundante (751) cerca del punto de entrada (712).

La figura 8 es una vista de sección transversal que muestra la geometría del orificio de un catéter escalonado de 15 orificios (800), que tiene un extremo distal (801), un extremo proximal (802), y un cuerpo (803) que tiene una luz (804) a través de la cual puede fluir el fluido. El extremo distal (801) tiene 15 orificios (805), de los cuales se muestran cinco en la vista de sección con los diez restantes desviados a 60 y 120 grados opuestos de los mostrados, a través de los cuales el fluido puede salir de la luz (804) y fluir a la zona circundante (807). Opcionalmente, la luz (804) y también opcionalmente el cuerpo del catéter (805) pueden tener un escalón (806) en su interior, en el que el diámetro se reduce para mejorar las características de flujo de fluido. Opcionalmente, la luz de la punta distal del catéter (508) puede estar sellada.

La figura 9 muestra la zona de distribución de proteína marcada fluorescente en una sección de gel de agarosa obtenida usando un catéter escalonado de 15 orificios (véase la figura 8) y el régimen de presión de flujo pulsátil 25/375/1 de la figura 6b durante 24 horas de infusión. El gel de agarosa (901) contiene una zona diana (915) y una zona no diana (914) en base a la posición y colocación del extremo distal del catéter, y contiene un punto de inserción (912) donde el catéter se insertaba en la superficie (902) del gel de agarosa. La imagen muestra la distribución de proteína marcada fluorescente en la zona diana (915). La presencia de proteína marcada fluorescente a lo largo de la pista del catéter (950) se debe a un artefacto generado a partir de la retirada del catéter. Nótese que, en comparación con la figura 4 y también con la zona diana (915), hay poca o ninguna proteína marcada fluorescente situada en el gel de agarosa que rodea a la pista del catéter (950) o en la zona no diana (914) o en el gel de agarosa circundante (951) cerca del punto de entrada (912).

La figura 10 muestra la zona de distribución de proteína marcada fluorescente en una sección de gel de agarosa obtenida usando un catéter escalonado de 8 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil 40/360/1 de la figura 6d durante 24 horas de infusión. El gel de agarosa (1001) contiene una zona diana (1015) y una zona no diana (1014) en base a la posición y colocación del extremo distal del catéter, y contiene un punto de inserción (1012) donde el catéter se insertaba en la superficie (1002) del gel de agarosa. La imagen muestra la distribución de proteína marcada fluorescente en la zona diana (1015). La presencia de proteína marcada fluorescente a lo largo de la pista del catéter (1050) se debe a un artefacto generado a partir de la retirada del catéter. Nótese que, en comparación con la figura 4 y también con la zona diana (1015), hay poca o ninguna proteína marcada fluorescente situada en el gel de agarosa que rodea a la pista del catéter (1050) o en la zona no diana (1014) o en el gel de agarosa circundante (1051) cerca del punto de entrada (1012).

La figura 11 muestra la zona de distribución de proteína marcada fluorescente en una sección de gel de agarosa obtenida usando un catéter escalonado de 15 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil 40/360/1 de la figura 6d durante 24 horas de infusión. Aunque el gel de agarosa (1101) se seccionaba análogamente en secciones de aproximadamente 2 mm para proporcionar una sección transversal de la pista del catéter (1150), la ubicación del seccionamiento en este ejemplo no proporcionaba una indicación clara del espacio vacío de la pista del catéter. El gel de agarosa (1101) contiene una zona diana (1115) y una zona no diana (1114) en base a la posición y colocación del extremo distal del catéter, y un punto de inserción (1112) donde el catéter se insertaba en la superficie (1102) del gel de agarosa. La imagen muestra la distribución de proteína marcada fluorescente en la zona diana (1115). Nótese que, en comparación con la figura 4 y también con la zona diana (1115), hay poca o ninguna proteína marcada fluorescente situada en el gel de agarosa que rodea a la pista del catéter (1150) o en la zona no diana (1114) o en el gel de agarosa circundante (1151) cerca del punto de entrada (1112).

Las figuras 12a y 12b muestran las zonas de distribución de proteína marcada fluorescente en secciones de gel de agarosa obtenidas usando dos catéteres escalonados de 15 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil 25/375/1 de la figura 6b durante 76 horas de infusión. Los geles de agarosa (1201a, b) se seccionaron en secciones de aproximadamente 2 mm para proporcionar secciones transversales de las pistas del catéter (1250 a, b). Los geles de agarosa (1201 a, b) contienen zonas diana (1215 a, b) y zonas no diana (1214 a, b) en base a la posición y colocación de los extremos distales de los catéteres, y contienen puntos de inserción (1212 a, b) donde se insertaban los catéteres en la superficie (1202 a, b) de los geles de agarosa. Las imágenes muestran las distribuciones de proteína marcada fluorescente en las zonas diana (1215 a, b).

La figura 13 muestra la zona de distribución de proteína marcada fluorescente en una sección de gel de agarosa obtenida usando un catéter escalonado de 8 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil 25/375/1 de la figura 6b durante 5 días de infusión. El gel de agarosa (1301) se seccionó en secciones de aproximadamente 2 mm para proporcionar una sección transversal de la pista del catéter (1350). El gel de agarosa (1301) contiene una zona

diana (1315) y una zona no diana (1314) en base a la posición y colocación del extremo distal del catéter, y un punto de inserción (1312) donde el catéter se insertaba en la superficie (1302) del gel de agarosa. La imagen muestra la distribución de proteína marcada fluorescente en la zona diana (1315). La presencia de proteína marcada fluorescente a lo largo de la pista del catéter (1350) se debe a un artefacto generado a partir de la retirada del catéter. Nótese que, en comparación con la figura 4 y también con la zona diana (1315), hay poca o ninguna proteína marcada fluorescente situada en el gel de agarosa que rodea a la pista del catéter (1350) o en la zona no diana (1314) o en el gel de agarosa circundante (1351) cerca del punto de entrada (1312).

Es un objeto adicional de la invención determinar el tamaño y el número de orificios en un catéter de administración para crear un flujo predeterminado y una geometría de distribución controlable.

En un ejemplo se inserta un catéter en el cerebro de un mamífero, pasando a través de un tejido no diana y al interior de un tejido diana. El catéter está conectado de forma operativa a una bomba de fármacos y la bomba de fármacos es accionada de forma intermitente para generar un flujo pulsátil, en el que la bomba de fármacos es accionada a un caudal constante durante un ciclo periódico repetitivo de secuencias de encendido-apagado durante la duración de la terapia requerida, en el que el flujo pulsátil impide el reflujo de fluido terapéutico a lo largo de la pista del catéter al interior del tejido no diana.

En un ejemplo se inserta un catéter en el cerebro de un mamífero, pasando a través de un tejido no diana y al interior de un tejido diana. El catéter está conectado de forma operativa a una bomba de fármacos y la bomba de fármacos es accionada de forma intermitente para generar un flujo pulsátil, en el que la bomba de fármacos es accionada a un caudal constante durante un ciclo periódico repetitivo de secuencias de encendido-apagado de 25 segundos de encendido y 375 segundos de apagado durante un periodo de tiempo de una hora, después del cual la bomba de fármacos se apaga durante un periodo de tiempo de una hora, después del cual el ciclo periódico repetitivo de secuencias de encendido-apagado de 25 segundos de encendido y 375 segundos de apagado durante un periodo de tiempo de una hora se repiten, después de lo cual la bomba de fármacos se apaga de nuevo durante un periodo de tiempo de una hora, y toda la secuencia se repite durante la duración de la terapia requerida, en la que el flujo pulsátil impide el reflujo de fluido terapéutico a lo largo de la pista del catéter al interior del tejido no diana.

En otro ejemplo se inserta un catéter en el cerebro de un mamífero, pasando a través de un tejido no diana y al interior de un tejido diana. El catéter está conectado de forma operativa a una bomba de fármacos y la bomba de fármacos se acciona para generar un flujo pulsátil, en el que la bomba de fármacos se acciona a caudales variables que varían entre un caudal elevado y uno bajo durante el funcionamiento de la bomba de fármacos durante un ciclo periódico repetitivo de caudales más elevados o más bajos durante la duración de la terapia requerida, en el que el flujo pulsátil creado mediante los caudales variables impide el reflujo de fluido terapéutico a lo largo de la pista del catéter al interior del tejido no diana.

En otro ejemplo se inserta un catéter en el cerebro de un mamífero, pasando a través de un tejido no diana y al interior de un tejido diana. El catéter está conectado de forma operativa a una bomba de fármacos y la bomba de fármacos se acciona para generar un flujo pulsátil, en el que la bomba de fármacos se acciona a caudales variables que varían entre un caudal elevado y uno bajo durante el funcionamiento de la bomba de fármacos durante un ciclo periódico repetitivo de caudales más elevados o más bajos durante un periodo de tiempo de una hora, después del cual la bomba de fármacos se apaga durante un periodo de tiempo de una hora, después del cual el ciclo periódico repetitivo de caudales más elevados o más bajos durante un periodo de tiempo de una hora se repite, después de lo cual la bomba de fármacos se apaga de nuevo durante un periodo de tiempo de una hora, y toda la secuencia se repite durante la duración de la terapia requerida, en la que el flujo pulsátil creado mediante los caudales variables impide el reflujo de fluido terapéutico a lo largo de la pista del catéter al interior del tejido no diana.

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar diversas realizaciones de la invención, y no pretenden limitar de ninguna manera el ámbito de la invención. Un especialista en la técnica apreciará que modificaciones y variaciones de estas realizaciones específicas para obtener resultados similares están dentro del ámbito de la invención.

### **Ejemplo 1 Preparación de gel de agarosa y proteína marcada fluorescente**

Se preparó gel de agarosa para los cuatro estudios de acuerdo con el método de Chen, et al. (J Neurosurg 101: 314-322, 2004), con la excepción de que se usó PBS (solución salina tamponada con fosfato) como disolvente en lugar de TBE (Tris 89 mM; ácido bórico 89 mM; EDTA 2 mM; y pH 8,4). De este modo, un litro de PBS y 6 gramos de agarosa se combinaron en un vaso de precipitados de un litro y se calentaron durante 5 minutos hasta que la solución se volvió transparente. Se dejó enfriar a la solución y a continuación se vertió en cuatro vasos de precipitados de 250 ml diferentes y se tapó con Parafilm hasta su posterior uso.

Una solución madre de proteínas de albúmina marcada fluorescente se preparó usando Molecular Probes número de catálogo A13101 (conjugado de BSA y Alexa Fluor® 594). 5 mg de la albúmina marcada fluorescente se colocaron en un mililitro de solución salina y se agitó para crear una solución madre de 5 mg/ml, que se mantuvo refrigerada a 2-4°C hasta que fuera necesaria. La solución madre se diluyó adicionalmente para su uso colocando



350  $\mu$ l de la solución madre en un vaso de precipitados que contenía 35 ml de solución salina y se agitó para crear una solución de 50  $\mu$ g/ml.

### Ejemplo 2 - Régimen de flujo constante con catéter escalonado de orificio único

5 Un vaso de precipitados de 250 ml de gel de agarosa, como se preparó en el ejemplo 1, se usó como medio de ensayo para imitar al tejido distensible. También se usó un infundido fluorescente de acuerdo con el ejemplo 1. El extremo distal del catéter escalonado de orificio único (véase la figura 3) hecho de GE Ultem 1000F que tiene un diámetro externo de 0,800 mm, un diámetro interno de 0,630 mm, y una parte distal que tiene un diámetro externo de 0,500 mm y un diámetro interno de 0,330 mm con un escalón de 0,630 mm a 0,330 mm, se insertó en un vaso de precipitados de 250 ml del gel de agarosa y se insertó a una profundidad de aproximadamente 38 mm desde la superficie. Se fabricó un soporte de plástico en forma de un disco que tiene un agujero en el centro y se colocó sobre la superficie del gel de agarosa para mantener la posición del catéter. El extremo proximal de cada catéter se conectó a una jeringa de 1,0 ml, que se colocaron en una bomba de jeringa programable (Harvard Apparatus modelo PHD-200). Todo el montaje incluyendo la bomba de jeringa se colocó en un horno a 37°C y se dejó calentar a esa temperatura. Véase la figura 2.

15 La bomba de jeringa se encendió y se dejó funcionar durante 300 minutos a un caudal de 1  $\mu$ l por minuto, de este modo el volumen total de la solución de proteína marcada fluorescente infundida se calculó para ser 300  $\mu$ l. Después de 300 minutos, el catéter se retiró del gel de agarosa y el gel de agarosa se retiró del vaso de precipitados. El gel de agarosa se cortó en secciones de 2 mm de grosor usando una cuchilla de microtomo, y la distribución de proteína marcada fluorescente se caracterizó fotografiando las secciones de gel usando un analizador de imágenes luminiscentes LAS-3000 (FujiFilm Life Science). El tiempo de exposición era de 1/8 segundo para todas las imágenes, y la imagen de la sección central se seleccionó para examen y análisis adicional.

25 En referencia ahora a la figura 4, que muestra la zona de distribución de proteína marcada fluorescente en un vaso de precipitados de gel de agarosa obtenida usando el catéter escalonado de orificio único de la figura 3 y un caudal constante de 1,0  $\mu$ l/minuto durante 300 minutos de infusión. El gel de agarosa (401) se seccionó en secciones de aproximadamente 2 mm para proporcionar una sección transversal de la pista del catéter (450). El gel de agarosa (401) contiene una zona diana (415) y una zona no diana (414) en base a la posición y colocación del extremo distal del catéter, y contiene un punto de inserción (412) donde el catéter se insertaba en la superficie (402) del gel de agarosa. La imagen muestra la distribución de proteína marcada fluorescente en la zona diana (415), así como el reflujó a lo largo de la pista del catéter (450) situada en la zona no diana (414) y en el gel de agarosa circundante (451) y hasta el punto de entrada (412).

### Ejemplo 3 - Régimen de flujo pulsátil 25/375/1 durante 24 horas

35 El montaje experimental era idéntico al ejemplo 2, sin embargo se usaron diferentes catéteres y un régimen de flujo diferente en este ejemplo. Un catéter escalonado de 8 orificios (véase la figura 5) estaba hecho de GE Ultem 1000F que tiene un diámetro externo de 0,800 mm, un diámetro interno de 0,630 mm, y una parte distal que tiene un diámetro externo de 0,500 mm y un diámetro interno de 0,330 mm con orificios de 0,25 mm, y que tiene adicionalmente un escalón de diámetro interno de 0,630 mm a 0,330 mm. La luz distal se selló usando epoxi Loctite Hysol M-31 CL de modo que solamente los orificios dejaban salir al fluido del catéter. El extremo distal del catéter se insertó en un vaso de precipitados de 250 ml del gel de agarosa hasta una profundidad de aproximadamente 38 mm desde la superficie. Un soporte de plástico como en el ejemplo 2 se colocó sobre la superficie del gel de agarosa para mantener la posición del catéter. El vaso de precipitados de gel con el catéter se colocó en un horno a 37°C y se dejó calentar a esa temperatura, con el extremo proximal del catéter conectado a una jeringa de 1,0 ml en una bomba de jeringa programable, también contenida dentro del horno.

45 El régimen de dosificación de flujo pulsátil se seleccionó para tener tres etapas diferentes. En la primera etapa la bomba de jeringa se enciende durante 25 segundos a un caudal de 2,7  $\mu$ l por minuto, a continuación para la segunda etapa la bomba de jeringa se apaga durante 375 segundos (flujo nulo). La etapa 3 consiste en repetir las etapas uno y dos durante una hora y a continuación apagar la bomba de jeringa (flujo nulo) durante una hora entera, de ahí la designación de 25/375/1 para describir el régimen de flujo pulsátil. Esta secuencia de eventos se repite durante las 24 horas y se muestra en la figura 6b. Todo el montaje y el experimento se replicó usando un catéter escalonado de 15 orificios (véase la figura 8) en lugar del catéter escalonado de 8 orificios. Por lo tanto, un catéter escalonado de 15 orificios (véase la figura 8) también estaba hecho de GE Ultem 1000F que tiene un diámetro externo de 0,800 mm, un diámetro interno de 0,630 mm, y una parte distal que tiene un diámetro externo de 0,500 mm y un diámetro interno de 0,330 mm con orificios de 0,25 mm, y que tiene además un escalón de diámetro interno de 0,630 mm a 0,330 mm. La luz distal se selló usando epoxi Loctite Hysol M-31 CL de modo que solamente los orificios dejaban salir al fluido del catéter. El extremo distal del catéter también se insertó en un vaso de precipitados de 250 ml de gel de agarosa hasta una profundidad de aproximadamente 38 mm desde la superficie, y un soporte de plástico como en el ejemplo 2 también se usó para mantener la posición del catéter. El vaso de precipitados de gel con el catéter se colocó en un horno a 37°C y se dejó calentar a esa temperatura, con el extremo proximal del catéter conectado a una jeringa de 1,0 ml en una bomba de jeringa programable, todo dentro del horno.

Después de 24 horas de funcionamiento del régimen de flujo pulsátil los catéteres se retiraron de los geles de agarosa y los geles de agarosa se retiraron de los vasos de precipitados. El volumen total de la solución de proteína marcada fluorescente infundida se calculó para ser 121,5 µl para ambos experimentos. Los geles de agarosa se cortaron en secciones de 2 mm de grosor usando una cuchilla de microtomo y la distribución de proteína marcada fluorescente se caracterizó fotografiando las secciones de gel usando un analizador de imágenes luminiscentes LAS-3000 (FujiFilm Life Science). El tiempo de exposición era de 1/8 segundo para todas las imágenes, y las imágenes de la sección central se seleccionaron para examen y análisis adicionales.

En referencia ahora a la figura 7, que muestra la zona de distribución de proteína marcada fluorescente en una sección de gel de agarosa obtenida usando el catéter escalonado de 8 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil 25/375/1 durante 24 horas de infusión. El gel de agarosa (701) contiene una zona diana (715) y una zona no diana (714) en base a la posición y colocación del extremo distal del catéter, y contiene un punto de inserción (712) donde el catéter se insertaba en la superficie (702) del gel de agarosa. La imagen muestra la distribución de proteína marcada fluorescente en la zona diana (715). La presencia de proteína marcada fluorescente a lo largo de la pista del catéter (750) se debe a un artefacto generado a partir de la retirada del catéter. Nótese que, en comparación con la figura 4 y también con la zona diana (715), hay poca o ninguna proteína marcada fluorescente situada en el gel de agarosa que rodea a la pista del catéter (750) o en la zona no diana (714) o en el gel de agarosa circundante (751) cerca del punto de entrada (712). Por lo tanto, la figura 7 demuestra la ausencia de reflujo cuando se usa el régimen de flujo pulsátil 25/375/1 con un catéter escalonado de 8 orificios durante 24 horas.

En referencia ahora a la figura 9, que muestra la zona de distribución de proteína marcada fluorescente en una sección de gel de agarosa obtenida usando el catéter escalonado de 15 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil 25/375/1 durante 24 horas de infusión. El gel de agarosa (901) contiene una zona diana (915) y una zona no diana (914) en base a la posición y colocación del extremo distal del catéter, y contiene un punto de inserción (912) donde el catéter se insertaba en la superficie (902) del gel de agarosa. La imagen muestra la distribución de proteína marcada fluorescente en la zona diana (915). La presencia de proteína marcada fluorescente a lo largo de la pista del catéter (950) se debe a un artefacto generado a partir de la retirada del catéter. Nótese que, en comparación con la figura 4 y también con la zona diana (915), hay poca o ninguna proteína marcada fluorescente situada en el gel de agarosa que rodea a la pista del catéter (950) o en la zona no diana (914) o en el gel de agarosa circundante (951) cerca del punto de entrada (912). Por lo tanto, la figura 9 demuestra la ausencia de reflujo cuando se usa el régimen de flujo pulsátil 25/375/1 con un catéter escalonado de 15 orificios durante 24 horas.

#### 30 **Ejemplo 4 - Régimen de flujo pulsátil 40/360/1 durante 24 horas**

En este estudio se replicó el montaje experimental de los ejemplos 2 y 3, pero en su lugar se usó el régimen de presión de flujo pulsátil mostrado en la figura 6d. Por lo tanto, en lugar de usar 25 segundos de encendido y 375 segundos de apagado para las etapas 1 y 2, respectivamente, se usaron 40 segundos de encendido y 360 segundos de apagado. La etapa 3 se mantuvo en una hora, y la duración del experimento también se mantuvo en 24 horas. Los catéteres escalonados de 8 orificios y 15 orificios del mismo tipo también se usaron en este experimento. El volumen total de infundido se calculó para ser 194,4 µl para ambos catéteres en este ejemplo.

La figura 10 muestra la zona de distribución de proteína marcada fluorescente en una sección de gel de agarosa obtenida usando un catéter escalonado de 8 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil 40/360/1 de la figura 6d durante 24 horas de infusión. El gel de agarosa (1001) contiene una zona diana (1015) y una zona no diana (1014) en base a la posición y colocación del extremo distal del catéter, y contiene un punto de inserción (1012) donde el catéter se insertaba en la superficie (1002) del gel de agarosa. La imagen muestra la distribución de proteína marcada fluorescente en la zona diana (1015). La presencia de proteína marcada fluorescente a lo largo de la pista del catéter (1050) se debe a un artefacto generado a partir de la retirada del catéter. Nótese que, en comparación con la figura 4 y también con la zona diana (1015), hay poca o ninguna proteína marcada fluorescente situada en el gel de agarosa que rodea a la pista del catéter (1050) o en la zona no diana (1014) o en el gel de agarosa circundante (1051) cerca del punto de entrada (1012). Por lo tanto, la figura 10 demuestra la ausencia de reflujo cuando se usa el régimen de flujo pulsátil 40/360/1 y un catéter escalonado de 8 orificios durante 24 horas.

La figura 11 muestra la zona de distribución de proteína marcada fluorescente en una sección de gel de agarosa obtenida usando un catéter escalonado de 15 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil 40/360/1 durante 24 horas de infusión. Aunque el gel de agarosa (1101) se seccionaba análogamente en secciones de aproximadamente 2 mm para proporcionar una sección transversal de la pista del catéter (1150), la ubicación del seccionamiento en este ejemplo no proporcionaba una indicación clara del espacio vacío de la pista del catéter. El gel de agarosa (1101) contiene una zona diana (1115) y una zona no diana (1114) en base a la posición y colocación del extremo distal del catéter, y un punto de inserción (1112) donde el catéter se insertaba en la superficie (1102) del gel de agarosa. La imagen muestra la distribución de proteína marcada fluorescente en la zona diana (1115). Nótese que, en comparación con la figura 4 y también con la zona diana (1115), hay poca o ninguna proteína marcada fluorescente situada en el gel de agarosa que rodea a la pista del catéter (1150) o en la zona no diana (1114) o en el gel de agarosa circundante (1151) cerca del punto de entrada (1112). Por lo tanto, la figura 11 también demuestra la ausencia de reflujo cuando se usa el régimen de flujo pulsátil 40/360/1 y un catéter escalonado de 15 orificios durante 24 horas.

**Ejemplo 5 - Régimen de flujo pulsátil 25/375/1 durante 76 horas**

En este estudio se replicó el montaje del ejemplo 3 usando el régimen 25/375/1, pero en su lugar se aumentó la duración del experimento a 76 horas usando un par de catéteres escalonados de 15 orificios (no se empleó ningún catéter de 8 orificios en este experimento). El volumen total de infundido se calculó para ser 384  $\mu$ l para ambos catéteres en este ejemplo.

Las figuras 12a y 12b muestran las zonas de distribución de proteína marcada fluorescente en secciones de gel de agarosa obtenidas usando dos catéteres escalonados de 15 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil 25/375/1 de la figura 6b durante 76 horas de infusión. Los geles de agarosa (1201 a, b) se seccionaron en secciones de aproximadamente 2 mm para proporcionar secciones transversales de las pistas del catéter (1250 a, b). Los geles de agarosa (1201 a, b) contienen zonas diana (1215 a, b) y zonas no diana (1214 a, b) en base a la posición y colocación de los extremos distales de los catéteres, y contienen puntos de inserción (1212 a, b) donde se insertaban los catéteres en la superficie (1202 a, b) de los geles de agarosa. Las imágenes muestran las distribuciones de proteína marcada fluorescente en las zonas diana (1215 a, b). La presencia de proteína marcada fluorescente a lo largo de las pistas del catéter (1250 a, b) se debe a un artefacto generado a partir de la retirada de los catéteres. Nótese que, en comparación con la figura 4 y también con las zonas diana (1215 a, b), hay poca o ninguna proteína marcada fluorescente situada en el gel de agarosa que rodea a las pistas del catéter (1250 a, b) o en zonas no diana (1214 a, b) o en el gel de agarosa circundante (1251 a, b) cerca de los puntos de entrada (1212 a, b). Por lo tanto las figuras 12a y 12b demuestran la ausencia de reflujo cuando se usa el régimen de flujo pulsátil 25/375/1 y catéteres escalonados de 15 orificios durante 76 horas.

**Ejemplo 6 - Régimen de flujo pulsátil 25/375/1 durante 5 días**

En este estudio se replicó el montaje experimental del ejemplo 3 usando un catéter escalonado de 8 orificios y la duración aumentada a 5 días. El volumen total de infundido se calculó para ser 607  $\mu$ l en este ejemplo.

La figura 13 muestra la zona de distribución de proteína marcada fluorescente en una sección de gel de agarosa obtenida usando un catéter escalonado de 8 orificios y el régimen de presión de flujo pulsátil 25/375/1 durante 5 días de infusión. El gel de agarosa (1301) se seccionó en secciones de aproximadamente 2 mm para proporcionar una sección transversal de la pista del catéter (1350). El gel de agarosa (1301) contiene una zona diana (1315) y la zona no diana (1314) en base a la posición y colocación del extremo distal del catéter, y el punto de inserción (1312) donde el catéter se insertaba en la superficie (1302) del gel de agarosa. La imagen muestra la distribución de proteína marcada fluorescente en la zona diana (1315). La presencia de proteína marcada fluorescente a lo largo de la pista del catéter (1350) se debe a un artefacto generado a partir de la retirada del catéter. Nótese que, en comparación con la figura 4 y también con la zona diana (1315), hay poca o ninguna proteína marcada fluorescente situada en el gel de agarosa que rodea a la pista del catéter (1350) o en la zona no diana (1314) o en el gel de agarosa circundante (1351) cerca del punto de entrada (1312). Por lo tanto, la figura 13 demuestra la ausencia de reflujo cuando se usa el régimen de flujo pulsátil 25/375/1 y un catéter escalonado de 8 orificios durante el curso de 5 días.

Estos ejemplos se incluyen para demostrar diversas realizaciones de la invención, y no pretenden limitar de ninguna manera el ámbito de la invención. Un especialista en la técnica apreciará que modificaciones y variaciones de estas realizaciones específicas para obtener resultados similares están dentro del ámbito de la invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Un aparato para tratar a un mamífero que comprende:

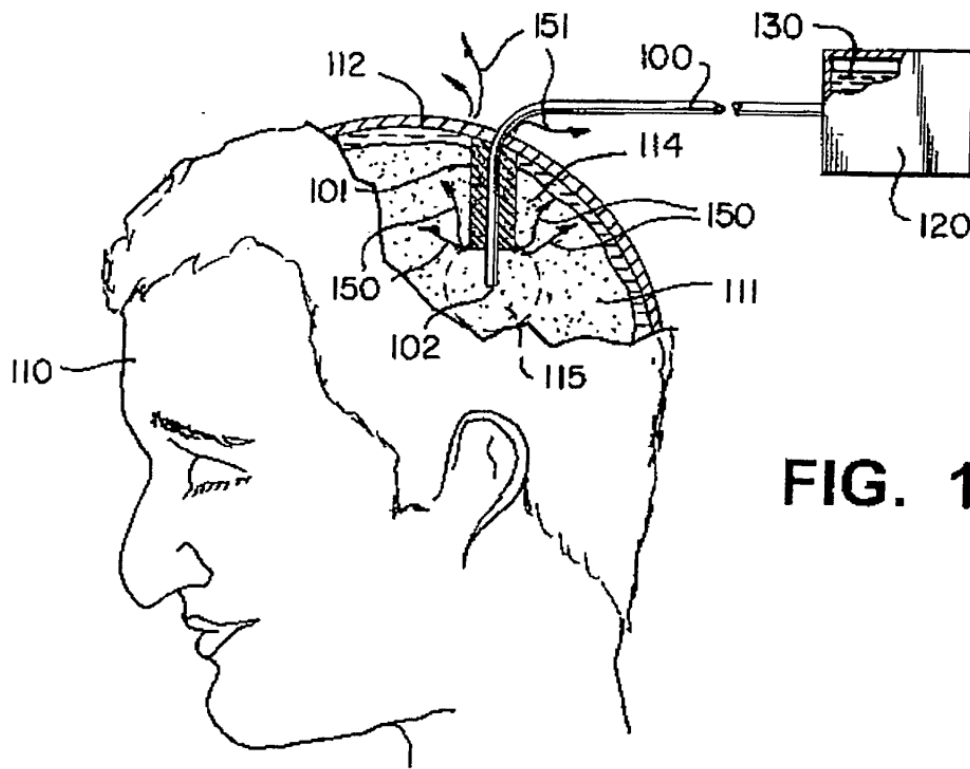
5 un catéter (100; 210; 300; 500; 800) adaptado para insertarlo en un tejido distensible de un mamífero; y una bomba de administración de fármacos (120; 240) conectada de forma operativa al catéter; en el que la bomba de administración de fármacos está configurada para funcionar de forma intermitente durante uno o más intervalos de tiempo predeterminados para generar un flujo pulsátil de fármacos a través de dicho catéter en el interior de dicho tejido, en el que la bomba de administración de fármacos está configurada para funcionar a un caudal constante durante un ciclo periódico repetitivo de secuencias de encendido-apagado de 25 segundos de encendido y 375 segundos de apagado o 40 segundos de encendido y 360 segundos de apagado, durante un periodo de tiempo de una hora, después del cual la bomba de administración de fármacos está configurada para apagarse durante un periodo de tiempo de una hora, y en el que la bomba de administración de fármacos está configurada para repetir esta secuencia durante la duración de la terapia requerida; en el que dichos intervalos de tiempo de funcionamiento intermitente de la bomba permiten el tiempo suficiente para que dicho tejido distensible se retraiga alrededor de dicho catéter, reduciendo de este modo el reflujo de dicho fármaco a lo largo de una pared externa de dicho catéter.

2. El aparato de la reivindicación 1, en el que el flujo que sale del catéter (100; 210; 300; 500; 800) se controla alterando el número y el tamaño de los orificios (305; 505; 805) en dicho catéter.

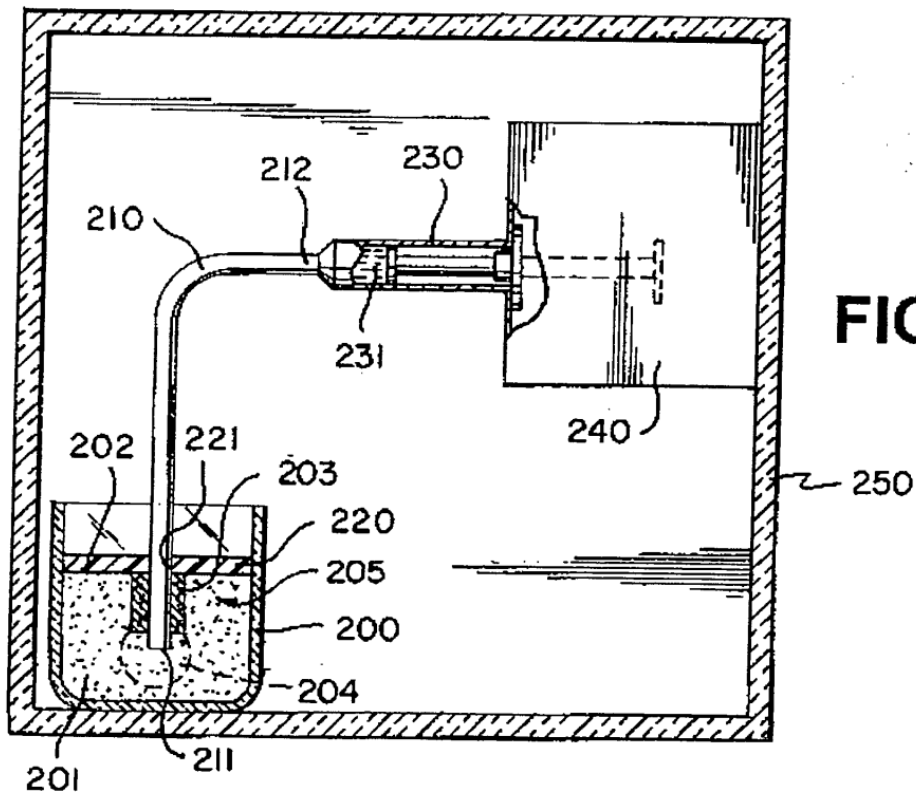
3. El aparato de la reivindicación 1, en el que dicho tejido distensible se selecciona entre el grupo que consiste en tejido cerebral, hepático, renal, pulmonar, esplénico y pancreático.

4. El aparato de la reivindicación 3, en el que dicho tejido distensible es tejido cerebral.

5. El aparato de cualquier reivindicación anterior, en el que la bomba de administración de fármacos (120; 240) es una bomba de administración de fármacos programable.

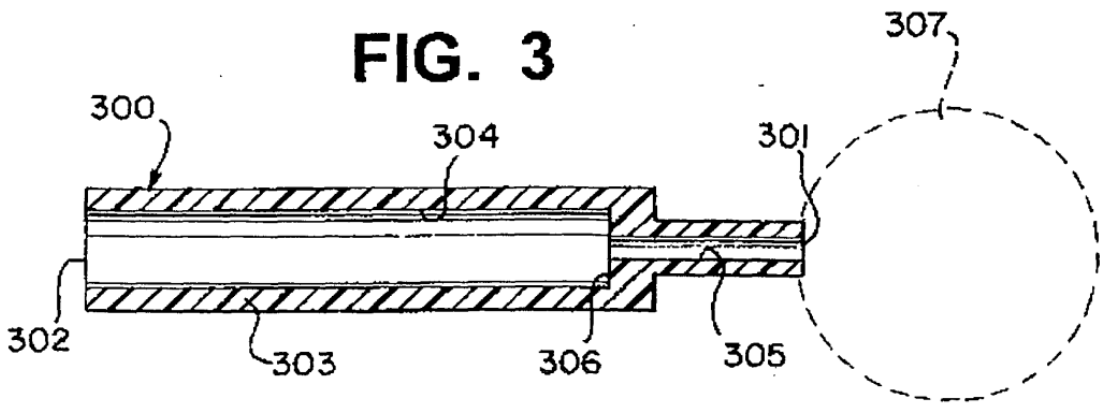


**FIG. 1**

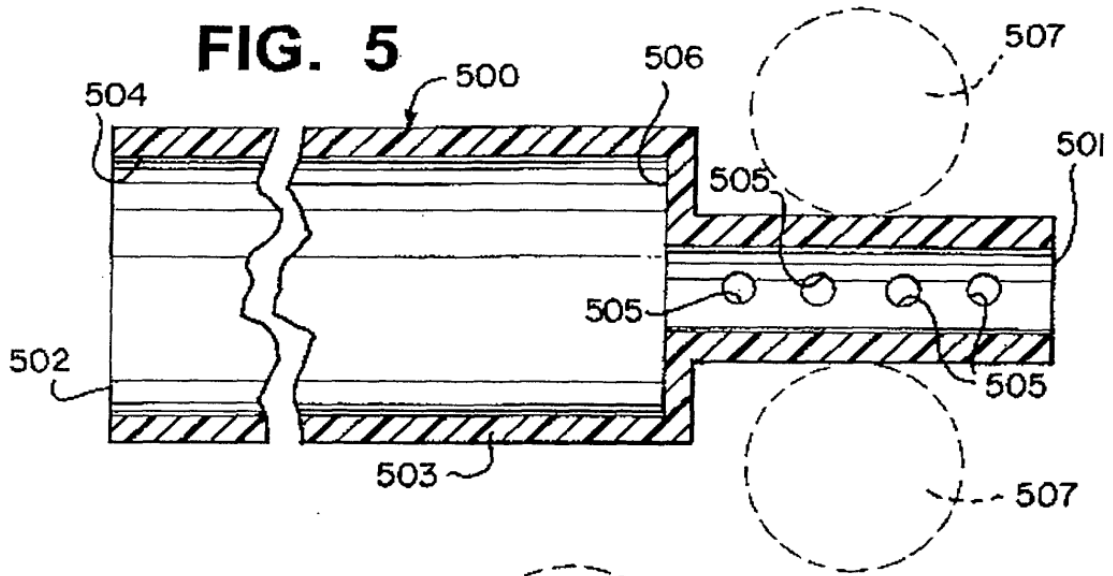


**FIG. 2**

**FIG. 3**



**FIG. 5**



**FIG. 8**

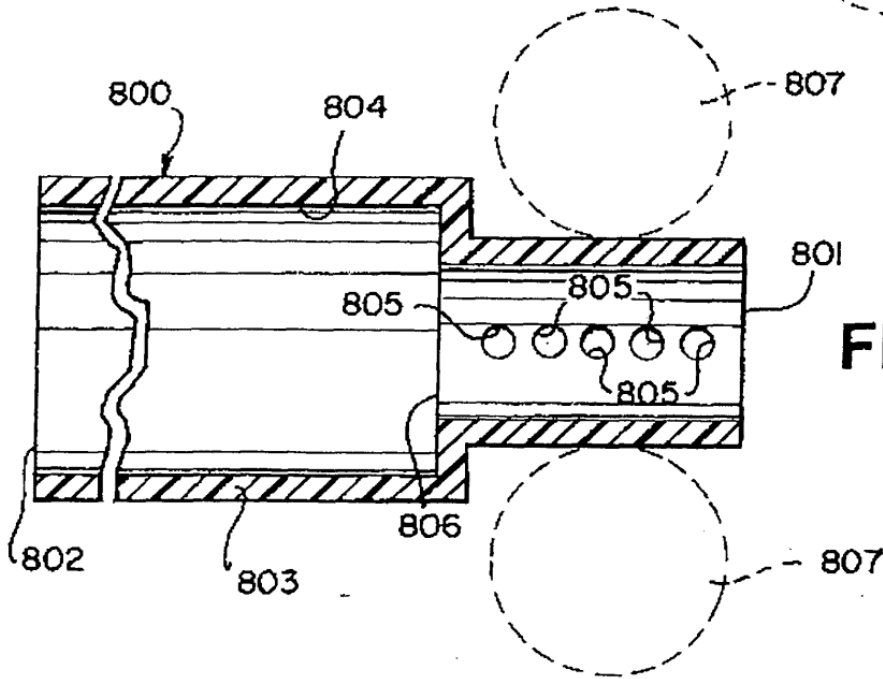
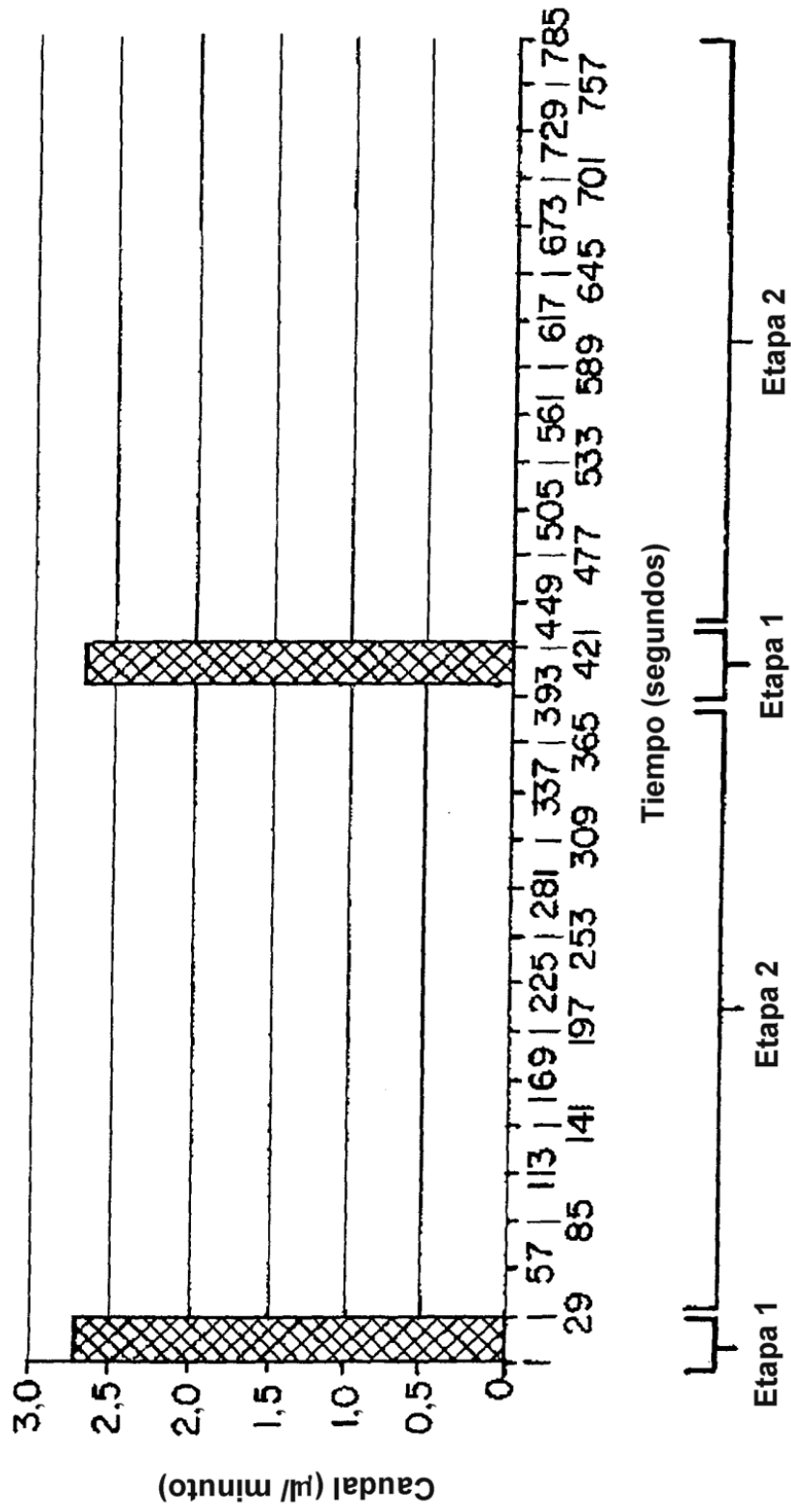
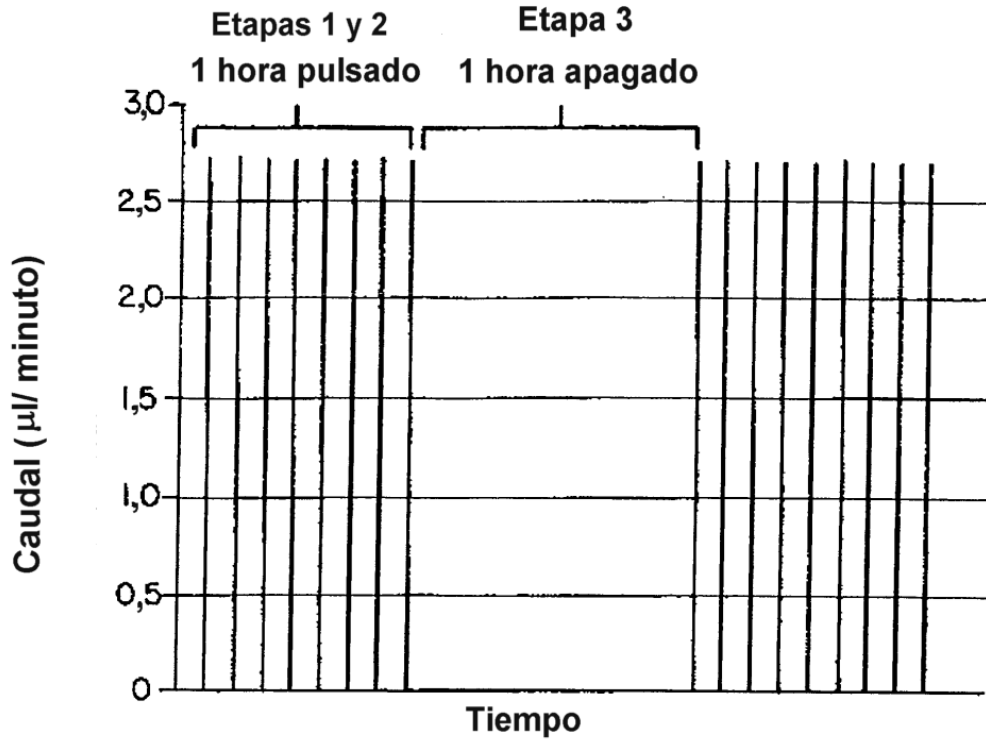


FIG. 6 a



**FIG. 6 b**



**FIG. 6 d**

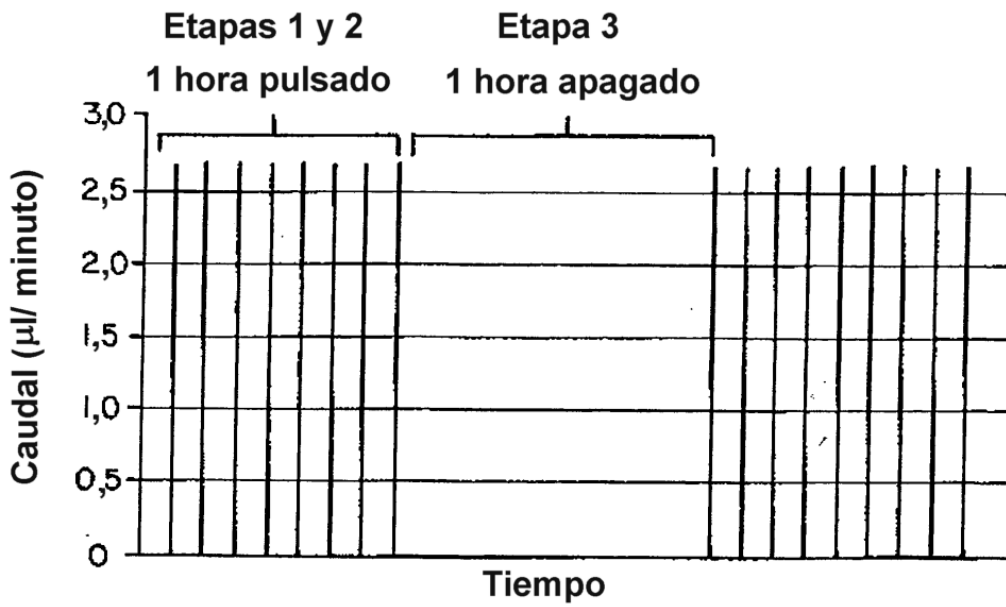
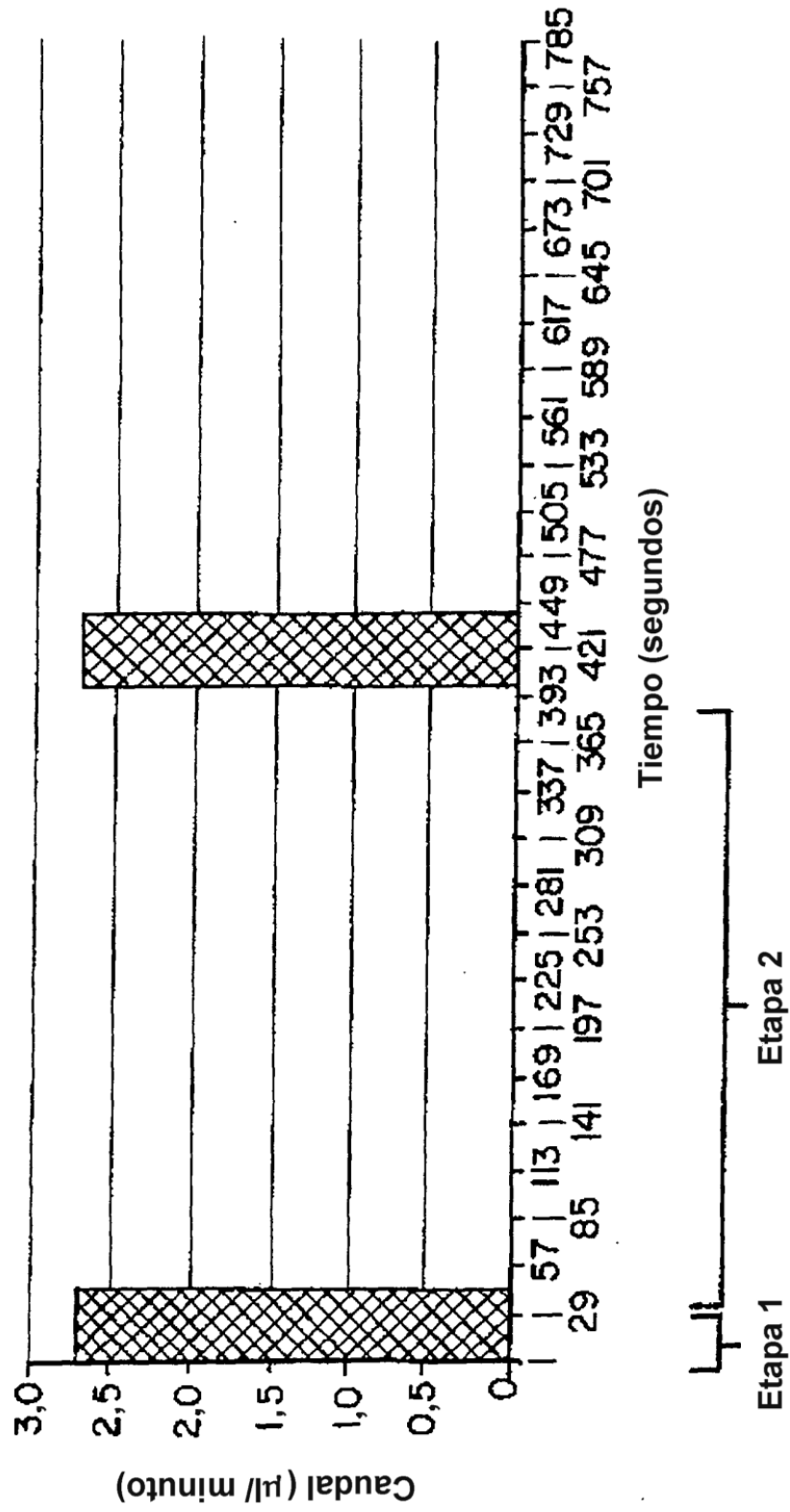
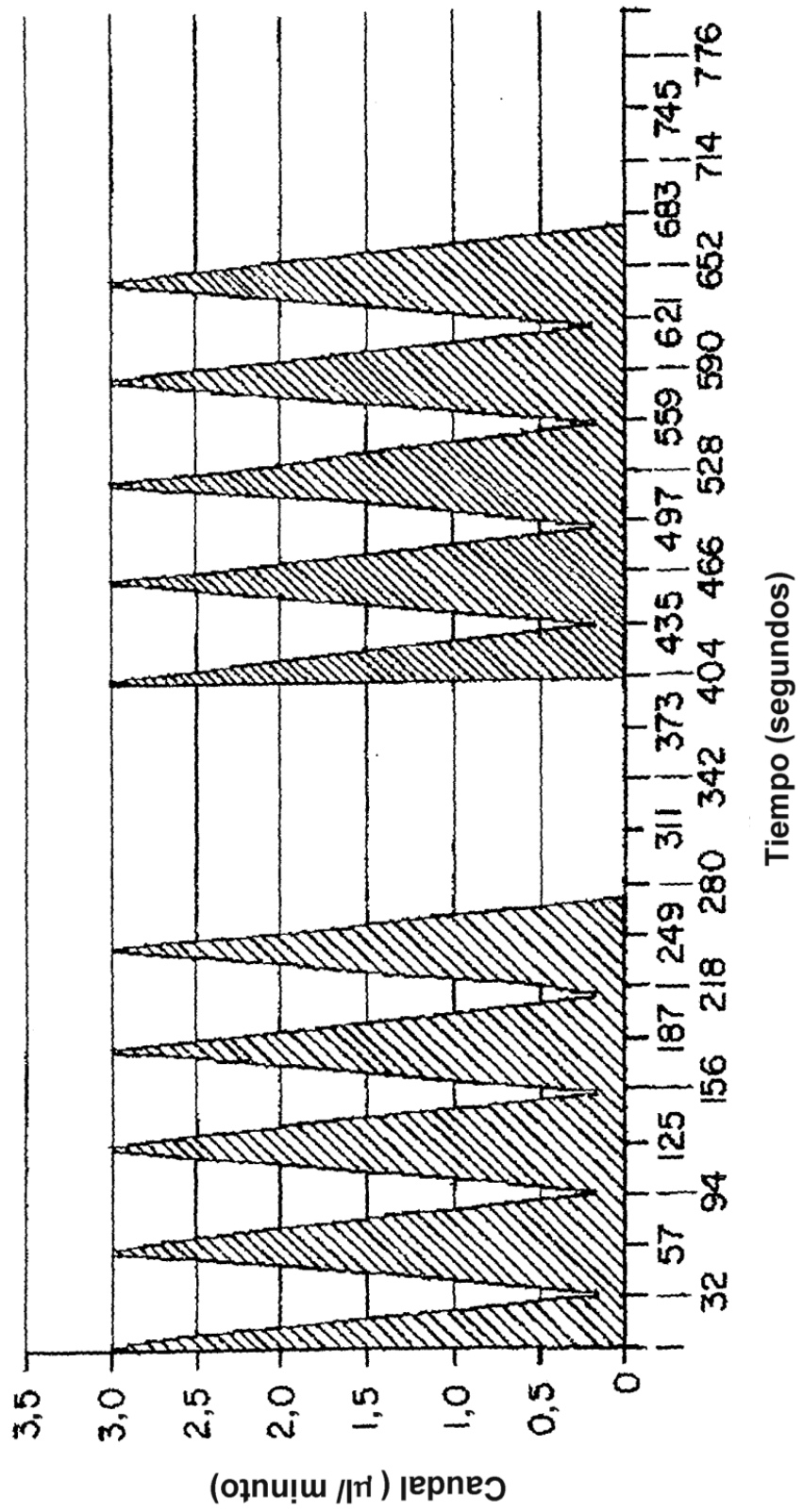




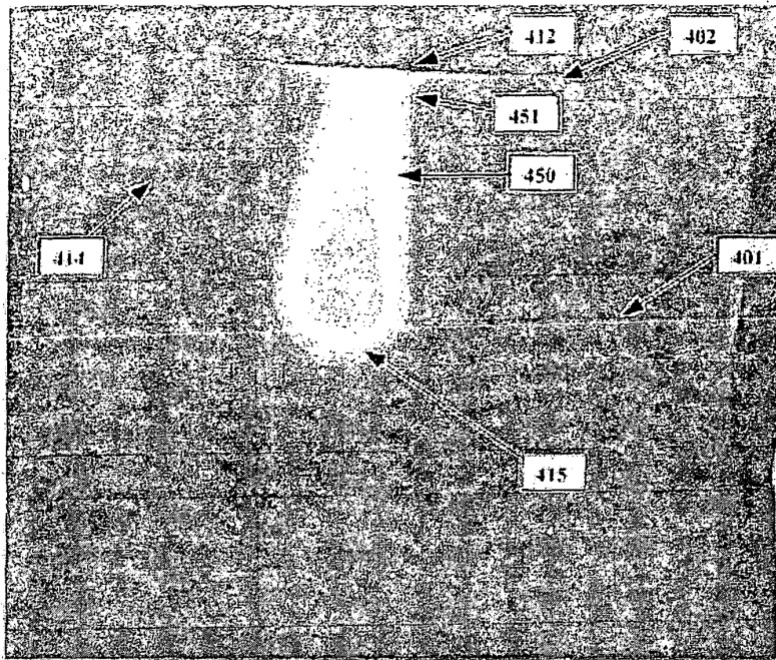
FIG. 6C



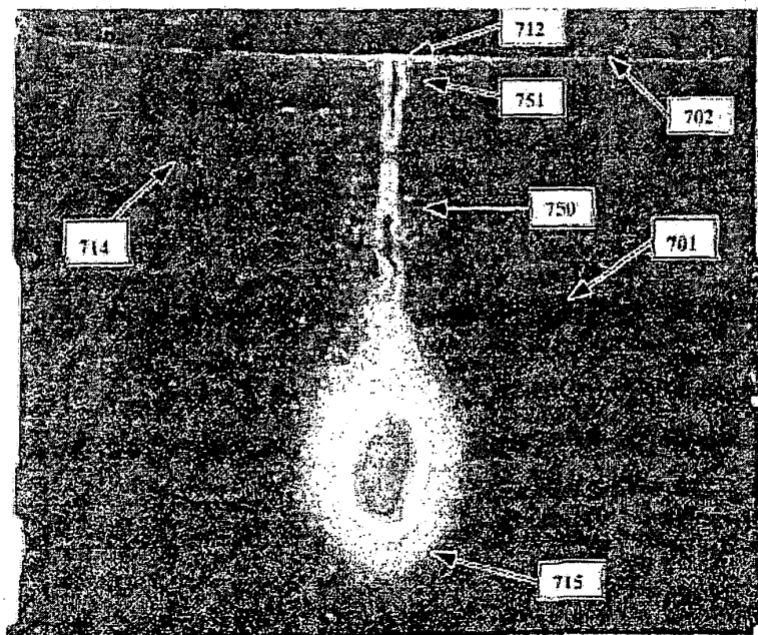
**FIG. 6 e**



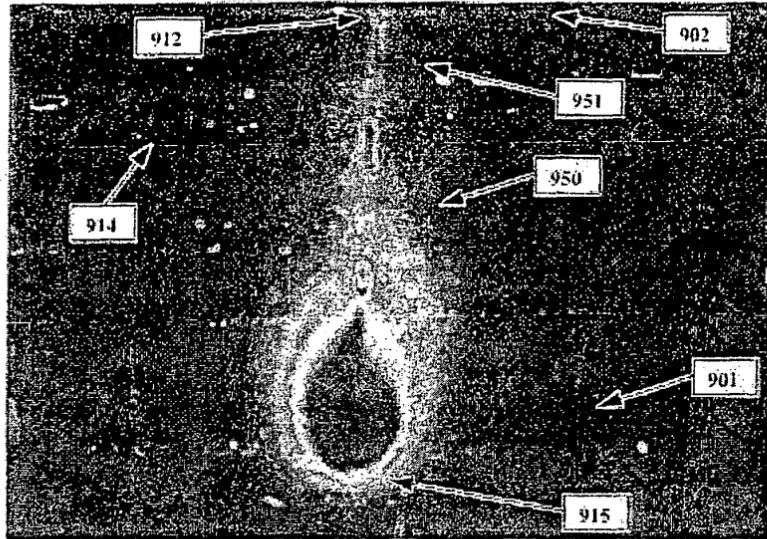
**FIG. 4**



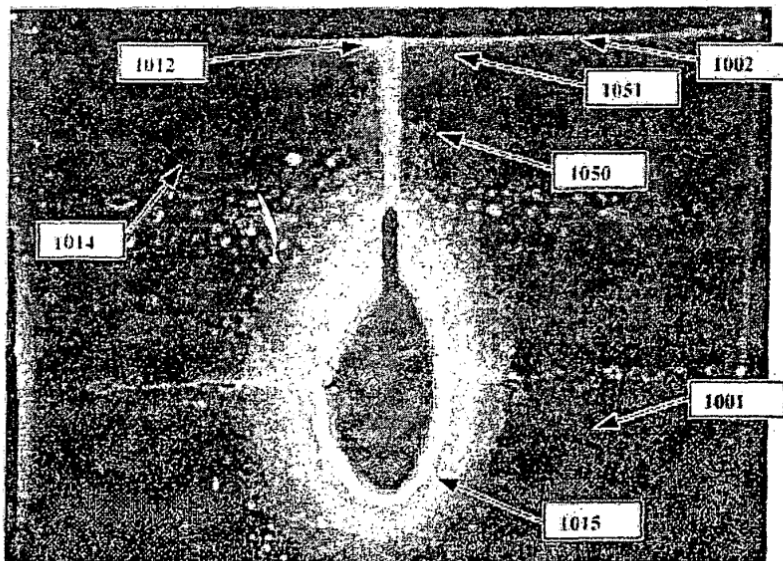
**FIG. 7**



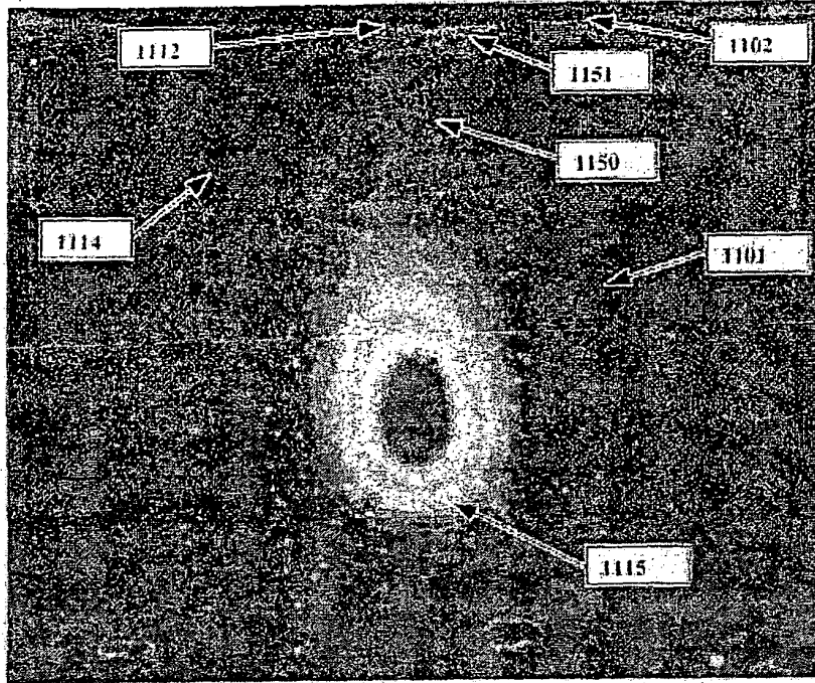
**FIG. 9**



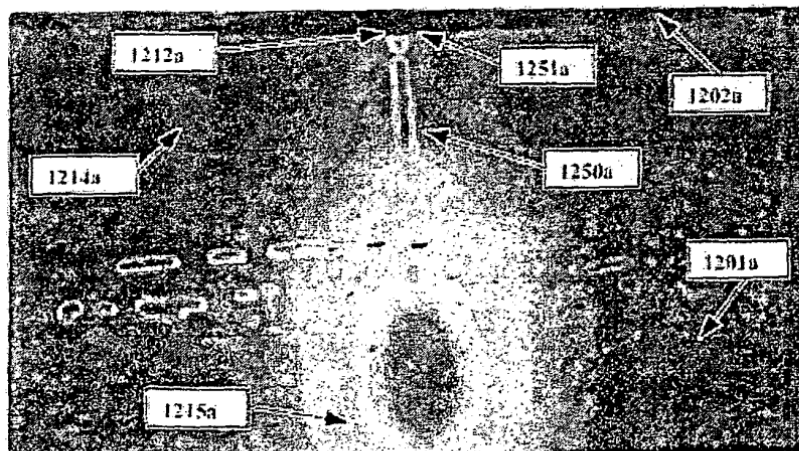
**FIG. 10**



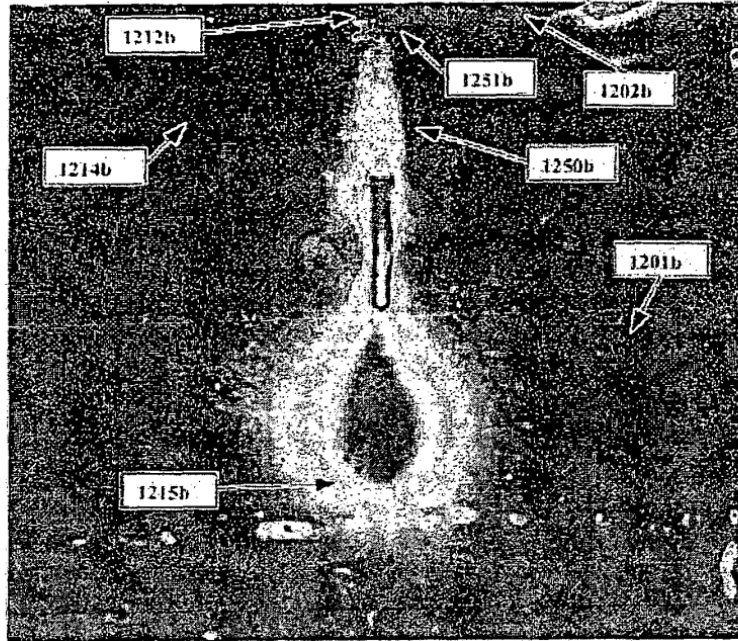
**FIG. 11**



**FIG. 12A**



**FIG. 12B**



**FIG. 13**

