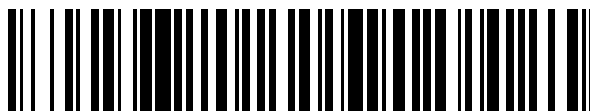


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 251**

51 Int. Cl.:

A61M 27/00 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61M 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2007** **E 07760583 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014** **EP 2019699**

54 Título: **Derivación de líquido cefalorraquídeo con administración de agente antioclusión prolongada**

30 Prioridad:

25.04.2006 US 380157

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.03.2015

73 Titular/es:

MEDTRONIC PS MEDICAL, INC. (100.0%)
125 CREMONA DRIVE
BOLETA CA 93117, US

72 Inventor/es:

KOULLICK, EDOUARD A. y
TRESCONY, PAUL V.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 531 251 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

Derivación de líquido cefalorraquídeo con administración de agente antioclusión prolongada

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivaciones y técnicas para evitar el bloqueo o la oclusión de una derivación de este tipo. Un modo de realización de la invención se refiere a una derivación de líquido cefalorraquídeo.

Antecedentes de la invención

10 Las derivaciones hidrocefálicas están diseñadas para retirar el exceso de líquido de la región ventricular del cerebro a una localización interna diferente, tal como a la cavidad peritoneal. De forma alternativa, las derivaciones de líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden tener un extremo proximal situado en la región ventricular del paciente y un extremo distal que está conectado de forma externa respecto del paciente. En cualquier configuración, un problema común implica la respuesta inmunitaria y/o una respuesta inflamatoria del paciente o respuesta inflamatoria a la inserción del cuerpo extraño, es decir, el catéter, en el mismo. Adicionalmente, a menudo se produce la oclusión de las luces del catéter e impide un drenaje eficaz del líquido LCR. Se estima que un 40 % de las derivaciones hidrocefálicas implantadas fallan en 5 años debido a la proliferación de tejido en la luz de la derivación.

15 La patente de los EE. UU. N.º 6.110.155, concedida a Baudino, y comúnmente propiedad del solicitante de la presente solicitud, muestra una punta distal de catéter cargada con agente antiinflamatorio y un procedimiento para evitar la fibrosis tisular. El dispositivo y el procedimiento utilizan, en un modo de realización, agente fosfato sódico de dexametasona en una punta de catéter ventricular para evitar la encapsulación del catéter. La patente de los EE. UU. N.º 6.348.042 B1, concedida a Warren, Jr., divulga un dispositivo de derivación bioactivo y un procedimiento por el que se recubre la superficie de luz interior de una derivación con un sistema formador de matriz que tiene al menos una enzima configurada para incitar la actividad de impedir el crecimiento de material celular de obstrucción. En un modo de realización, la superficie interior de la luz del catéter se impregna con proteasas o una matriz que contiene proteasas que se impregna sobre la pared de la luz para degradar el material celular incluyendo células del plexo coroideo y peritoneo.

25 La publicación de patente de los EE. UU. N.º US 2004/0220510, de cesión común, divulga una derivación resistente a la oclusión para su implantación en un paciente para tratar la hidrocefalia. Las derivaciones están construidas para incluir uno o más materiales resistentes a la oclusión. Las derivaciones para el tratamiento de hidrocefalia pueden permanecer implantadas durante toda la vida de un paciente, por tanto, existe una necesidad de obtener una duración prolongada de la administración local de agentes para limitar o evitar la oclusión.

30 El documento US 2002/0026138 divulga una derivación para drenar el líquido cefalorraquídeo del cerebro.

El documento US 2005/208092 se refiere a la administración local y al tratamiento de una enfermedad vascular.

El documento WO 2006/015091 divulga un procedimiento, técnica y sistema para la administración de agentes terapéuticos.

El documento EP 1614442 divulga una derivación para hidrocefalia que tiene capacidades fotocatalíticas.

35 El documento US 2003/0208160 se refiere a catéteres implantables y dispositivos similares que están recubiertos con o compuestos de un agente antineoplásico.

Breve resumen de la invención

40 Se proporciona una derivación médica resistente a la oclusión (reivindicación 1), en particular una derivación hidrocefálica, para su implantación en un mamífero. La derivación tiene una estructura de pared alargada configurada como un tubo que tiene una luz a través del mismo y un extremo proximal para la recepción de fluidos corporales. Los fluidos corporales, tales como líquido cefalorraquídeo, fluyen a través de la derivación hasta un extremo distal para la descarga de los fluidos corporales. En general, la estructura de pared de la derivación incluye un material de dispositivo médico biocompatible. Las derivaciones de la presente invención representan una administración prolongada de uno o más materiales resistentes a la oclusión para resistir a la oclusión del paso luminal de la derivación.

45 Una derivación médica totalmente implantada de la invención para su uso como dispositivo de derivación para hidrocefalia tiene una construcción que controla la respuesta inmunológica que el receptor puede experimentar después de la recepción de la derivación dentro del cuerpo del receptor, y a través de la vida útil de la implantación, que a menudo es toda la vida del paciente. En varios modos de realización de la presente invención, la derivación comprende una estructura de pared alargada configurada como un tubo que tiene una luz a través del mismo y un extremo proximal para la recepción de fluidos corporales y un extremo distal para la descarga de dichos fluidos corporales en otra parte del cuerpo del receptor. En un modo de realización, el extremo proximal está situado en la región ventricular del cerebro y el extremo distal está situado en la estructura peritoneal en el abdomen. En otro modo de realización, el extremo proximal está situado en la región ventricular del cerebro y el extremo distal está situado de

forma externa respecto del paciente. En general, la estructura de pared incluye un material elastómero biocompatible, tal como silicona, y una fuente de uno o más materiales resistentes a la oclusión en uno o ambos de los extremos proximal y distal. Además de, o de forma alternativa, el extremo distal puede tener propiedades materiales diferentes del extremo proximal con el fin de optimizar la resistencia tanto a la oclusión y/o infección.

5 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1A es una vista esquemática de un ejemplo de un catéter de derivación.

La FIG. 1B es una sección transversal plana de la parte de la derivación representada en la FIG. 1A que es distal del eje A.

La FIG. 1C es una vista esquemática de la parte de la derivación representada en la FIG. 1A que es distal del eje A.

10 La FIG. 2A es una sección transversal plana de otro ejemplo de un catéter de derivación de acuerdo con la invención.

La FIG. 2B es una sección transversal de la parte de la derivación representada en la FIG. 2A que es distal del eje B.

Descripción detallada de la invención

15 Se puede usar una derivación de acuerdo con la invención en cualquier aplicación médica cuando sea necesario mover un líquido de una parte del cuerpo a otra. Los ejemplos de tipos de derivaciones en los que se puede utilizar la invención incluyen, pero no se limitan a, derivaciones cardíacas, derivaciones cerebrales, derivaciones para glaucoma, sondas urinarias, y sondas de drenaje para aplicaciones postquirúrgicas y de traumatismos.

20 Las derivaciones para el tratamiento de hidrocefalia son bien conocidas y han evolucionado durante muchas décadas. Típicamente, una derivación hidrocefálica incluye tubo con un extremo proximal situado en el tejido cerebral y un extremo distal situado dentro del paciente en otra localización externa al cerebro o bien de forma totalmente externa con respecto del paciente. Típicamente, dichas derivaciones también incluyen una estructura de válvula diseñada para acomodar y/o controlar el flujo basado en la presión intracraneal y la posición del paciente u otros factores. Un ejemplo incluye una válvula que está configurada para una regulación de flujo apropiada cuando el paciente está tumbado frente a cuando está de pie.

25 Una derivación se puede ocluir en tres localizaciones diferentes. En primer lugar, en un punto de entrada tal como la localización proximal en el cerebro, en segundo lugar, en o cerca del sistema de válvula, denominado comúnmente "obstrucción de válvula", y en tercer lugar, en el extremo distal, denominado oclusión de catéter distal. Las derivaciones de acuerdo con un modo de realización de la presente invención se centran en las oclusiones distal o proximal en vez de las obstrucciones de válvula, aunque las obstrucciones de válvula pueden ser una secuela de las oclusiones o de la infección que migra desde los extremos distal o proximal.

30 Las oclusiones proximales son, en general, más comunes que las oclusiones distales, y a menudo resultan de restos sanguíneos o celulares que bloquean la luz y los orificios distales en los catéteres ventriculares. Este crecimiento puede depender de propiedades artificiales (química y geometría) así como de la distancia entre el catéter y los tejidos en el ventrículo (colocación del catéter y síndrome de ventrículos en hendidura). Se han propuesto algunos diseños de puntas de catéter ventricular para mantener los orificios del catéter ventricular lejos de las paredes de los ventrículos y el plexo coroideo con el fin de resolver este problema. Sin embargo, probablemente dichos dispositivos no pueden evitar totalmente que se produzca la oclusión proximal o pueden presentar otros problemas. Además, los conocidos como catéteres con reborde en realidad promueven la unión firme de tubo del catéter al plexo coroideo. Aunque las obstrucciones distales no son tan frecuentes como las de extremo proximal, los catéteres de tipo derivación se pueden obstruir en la cavidad peritoneal por el crecimiento infiltrante de células y fibroblastos mesoteliales.

40 Las derivaciones de la invención proporcionan la administración prolongada de uno o más agentes resistentes a la oclusión. La administración prolongada de uno o más agentes resistentes a la oclusión se proporciona a través de una fuente prolongada de uno o más agentes resistentes a la oclusión. Como se usa en el presente documento, la expresión fuente prolongada quiere decir que la derivación puede liberar al menos un agente resistente a la oclusión durante al menos 1 año. En otro modo de realización, la expresión fuente prolongada quiere decir que la derivación puede liberar al menos un agente resistente a la oclusión durante al menos 5 años. Aún en otro modo de realización, la expresión fuente prolongada quiere decir que la derivación puede liberar al menos un agente resistente a la oclusión durante todo el periodo en el que esté implantada la derivación en el paciente, o durante toda la vida del paciente. Se puede proporcionar la fuente prolongada del agente resistente a la oclusión teniendo una vía de recarga, o se puede proporcionar desde dentro de la propia derivación.

El al menos un agente resistente a la oclusión se puede liberar a un nivel, tasa o concentración que sea eficaz para reducir, disminuir o evitar la oclusión. La concentración particular para la que el agente resistente a la oclusión es eficaz dependerá al menos en parte de la identidad del agente resistente a la oclusión. Muchos agentes resistentes a la oclusión son eficaces a una concentración entre aproximadamente 1 nanomolar (nM) y aproximadamente 1 milimolar

(mM). En un modo de realización, en el que el al menos un agente resistente a la oclusión es rapamicina, la concentración a la que rapamicina es eficaz es una concentración de aproximadamente 1 nM o mayor.

La Fig. 1A muestra un ejemplo de una derivación hidrocefálica o LCR 10 en la que la derivación 10 incluye un conducto alargado 11 que tiene una parte proximal 12, uno o más vías 13, una o más válvulas 14, una parte central 15 y una parte distal 16. El conducto alargado 11 puede ser de cualquier conformación o tamaño, pero, en general, estará en forma de tubo fabricado de material elastómero. Como se indica anteriormente, se sitúa la parte proximal 12 en la cabeza del paciente en la región de los ventrículos mientras que se desvía por vía subcutánea la parte central 15 a lo largo del cuello y tronco del paciente. Se puede situar la parte distal 16 para el drenaje del líquido cefalorraquídeo en la cavidad peritoneal donde a continuación se reabsorbe el líquido por los procesos corporales normales o se puede extender fuera del cuerpo de los pacientes para su drenaje externo. Se conecta la parte distal 16 de la derivación 20 a un catéter distal que drena el líquido cefalorraquídeo (por ejemplo) en otra parte del cuerpo.

Se puede fabricar el conducto alargado 11 a partir de varios materiales, como es conocido para un experto en la técnica que haya leído esta memoria descriptiva. Los ejemplos de dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, poli(ácido L-láctico), poli(láctido-co-glucólido), poli(hidroxibutirato-co-valerato), siliconas, poliuretanos, poliésteres, homopolímeros y copolímeros de vinilo, homopolímeros y copolímeros de acrilato, poliéteres, polietileno, polipropileno, policarbonato, polisulfona, celulósicos, polidimetilsiloxanos, copolímeros de metilhidrosiloxano-dimetilsiloxano, polimetilhidrosiloxanos, polietilhidrosiloxanos, polifenil-(dimetilhidrosiloxi)siloxanos terminados en hidruro, copolímeros de metilhidrosiloxano-fenilmetilsiloxano, copolímeros de N-vinilpirrolidona/metacrilato de metilo, acrilato de 2-hidroxiethyl (por ejemplo, polymacon), varios copolímeros de metacrilato de 2-hidroxiethyl (por ejemplo, hafilcon A y B, vifilcon A, tetrafilcon, dimefilcon, bufilcon, perfilcon, etc), copolímeros de N-vinilpirrolidona (por ejemplo, lidofilcon A y B, scafilcon A, surfilcon, vifilcon, filcon YA, etc.), poliamidas, poliimidas, fluoropolímeros, politetrafluoroetilenos, caucho natural y poliisopreno.

Como se representa en la FIG. 1A, la vía 13 puede proporcionar una administración prolongada de uno o más agentes o materiales resistentes a la oclusión para resistir a la oclusión del paso luminal de la derivación. Se puede construir la al menos una vía 13 como es conocido por los expertos en la técnica que hayan leído esta memoria descriptiva.

La vía 13 puede incluir una vía de carga percutánea convencional que incluye una membrana que se puede penetrar por una aguja hipodérmica y es autosellante después de que se retire la aguja. En un modo de realización, el líquido que se inyecta desde la aguja por una estructura que funciona como un embudo hasta un depósito. El líquido, que en general comprende uno o más agentes resistentes a la oclusión, fluye desde un depósito hasta la una o más partes de la derivación en las que se va a minimizar la oclusión. En un modo de realización, una vía de carga percutánea también incluye una válvula para controlar la tasa a la que viaja el líquido desde el depósito hasta la una o más partes de la derivación en las que se va a minimizar la oclusión. Un ejemplo de vía de carga percutánea que puede funcionar como la vía 13 se puede encontrar en la patente de los EE. UU. N.º 5.697.951. Otros ejemplos de tipos de estructura que se podrían utilizar como vía 13 incluyen, pero no se limitan a, las vías de carga de depósito de centro del sistema de infusión MEDTRONIC SYNCHROMED® y el sistema de infusión de flujo constante MEDTRONIC ISOMED®.

La válvula 14 puede ser, aunque no necesariamente, parte de la derivación 20. La válvula 14 es un componente separado que está configurado para conectarse a y trabajar con una derivación 20. Un experto en la técnica, que haya leído esta memoria descriptiva, entenderá los tipos de válvulas particulares que se pueden utilizar. En modos de realización de la invención que se van a usarse para el drenaje del líquido cefalorraquídeo desde el cerebro hasta otra parte del cuerpo, se pueden utilizar válvulas comercialmente disponibles, incluyendo, pero sin limitarse a, válvula PS Medical Strata®, y válvula PS Medical Delta®.

Como se representa en las FIG. 1B y 1C, el extremo proximal 12 es al menos una de las áreas en las que se va a minimizar la oclusión. Una derivación 10 incluye aberturas 17 que permiten la recepción de fluidos corporales, tales como LCR en la derivación 10. En general, la pared 18 se fabrica de un material absorbente. Como se usa en el presente documento, el término "material absorbente" se refiere a un material que puede absorber alguna cantidad de al menos un agente resistente a la oclusión. La pared 18 se puede construir de un tipo de material absorbente, más de un tipo de material absorbente, o uno o más tipos de material absorbente y uno o más de otros materiales. Por ejemplo, al menos la parte proximal 12 se puede construir de un tipo de material absorbente y puede tener aberturas 17 formadas en la misma. Al menos la parte proximal 12 se puede construir de materiales que son comúnmente conocidos por los expertos en la técnica para la construcción de derivaciones, y el material absorbente se puede añadir a la parte proximal. El material absorbente se podría unir a los materiales de derivación usados comúnmente. Los ejemplos de procedimientos de unión incluyen, pero no se limitan a, unión con disolvente, unión térmica, adhesivos, y otros procedimientos conocidos por los expertos en la técnica que hayan leído esta memoria descriptiva.

En un modo de realización, los materiales absorbentes pueden incluir cualquier material que pueda absorber al menos alguno de al menos un agente resistente a la oclusión. En un modo de realización, un material absorbente puede incluir un material que tenga una afinidad por el agente resistente a la oclusión debido al menos en parte por el hecho de que se libera en solución. En otro modo de realización, los materiales absorbentes pueden tener una afinidad selectiva por al menos un agente resistente a la oclusión. Las afinidades selectivas pueden incluir propiedades químicas brutas, tales como atracción hidrófoba, atracción hidrófila o atracción iónica, o afinidades más específicas tales como afinidad basada en inmunidad y afinidad basada en sellado molecular. Otros modos de realización pueden incluir materiales

absorbentes que tienen afinidades basadas en propiedades químicas brutas, afinidades específicas o cualquier combinación de las mismas. Los ejemplos de tipos de materiales absorbentes incluyen, pero no se limitan a, alúmina, carbón activado con sílice, perlas de poliestireno reticulado, geles de peso molecular alto tales como polietilenglicol (PEG), poliuretanos de silicona, y espumas de células abiertas. Un ejemplo particular de una espuma de célula abierta que puede ser útil en modos de realización de la invención es una espuma de calidad médica hidrófila disponible de Avitar Technologies (Canton, MA). Estos materiales ejemplares o materiales como ellos se podrían modificar para proporcionar una o más afinidades selectivas como se analiza anteriormente. Un experto en la técnica, que haya leído esta memoria descriptiva, entenderá y será capaz de modificar dichos materiales con el fin de alterar las afinidades de los mismos de forma que los haga más o menos selectivos por uno o más agentes resistentes a la oclusión.

Una sección transversal de un modo de realización de la invención puede proporcionar una administración prolongada de uno o más agentes resistentes a la oclusión se representa en la FIG. 2A. En este modo de realización, el conducto alargado 11 de la derivación 20 incluye al menos dos lúmenes, el conducto de líquido 21 y el conducto de drenaje 22. El conducto de drenaje 22 también se denomina en el presente documento como el conducto de drenaje de LCR 22, debido a que en algunos modos de realización sirve como conducto para el LCR desde las aberturas 17 de la parte proximal 12 a través de la parte central 15 (no mostrado) hasta la parte distal (tampoco mostrado) donde se drena en otro espacio corporal o bien de forma externa con respecto del paciente. El conducto de líquido 21 está en comunicación fluida con la vía 13. El líquido que se inyecta en la vía 13 puede viajar desde la vía 13 en el conducto de líquido 21. A continuación, el líquido, que contiene el agente resistente a la oclusión puede penetrar a través de la superficie del conducto de líquido 21 de modo que el agente resistente a la oclusión se libera en el espacio alrededor de la derivación 20 en el espacio ventricular, los volúmenes dentro de las aberturas 17, y el volumen dentro del conducto de LCR 22 en al menos la parte proximal 12 de la derivación de LCR 20. Aunque no se representa necesariamente en la FIG. 2A, se puede usar el conducto de líquido 21 para la comunicación entre la vía 13 y la parte proximal 12 de la derivación 20. Por lo tanto, el conducto de líquido 21 puede permitir la comunicación fluida en toda la longitud de la derivación 20.

Por lo tanto, en un modo de realización de este tipo, el material que forma el conducto de líquido 21 es al menos de algún modo permeable al uno o más agente resistente a la oclusión. Los ejemplos de material que se puede usar para construir el conducto de líquido 21 incluyen, pero no se limitan a caucho de silicona y poliuretano. En un modo de realización, el conducto de líquido 21 se fabrica de caucho de silicona.

El conducto de líquido 21 puede tener propiedades variables a lo largo de su longitud. Por ejemplo, puede ser ventajoso tener paredes más gruesas en algunos puntos a lo largo del conducto de líquido 21 con el fin de proporcionar una integridad estructural a partes particulares de la parte proximal 12 de la derivación 20 o para ralentizar el paso del agente resistente a la oclusión a través de algunas partes del conducto de líquido 21. También puede ser ventajoso tener paredes más finas en algunos puntos a lo largo del conducto de líquido 21 con el fin de incrementar la tasa y/o la cantidad de agente resistente a la oclusión que se libera al espacio alrededor de algunas partes de derivación 20. Por lo tanto, en un modo de realización de la invención, el grosor de la pared del conducto de líquido 21 puede variar a lo largo de su longitud. El grosor particular, y las localizaciones de los diferentes grosores se pueden elegir en base a un número de factores, incluyendo pero sin limitarse a, la integridad estructural de la derivación 20, un deseo de paso lento o disminución en la cantidad del uno o más agente resistente a la oclusión para algunas partes del área alrededor o dentro de la derivación 20, un deseo de acelerar el paso o incrementar la cantidad del uno o más agente resistente a la oclusión para algunas partes del área alrededor o dentro de la derivación 20, o alguna combinación de los mismos.

Un modo de realización ejemplar de la invención incluye una derivación 20 con un conducto de líquido 21 de grosor de pared variable. Un ejemplo incluye un conducto de líquido 21 que tiene una pared que es más fina en la superficie externa de la derivación 20 de lo que es en la superficie interna (la superficie orientada al conducto de LCR 22) de la derivación 20. También cabe destacar que se podrían modificar otras propiedades del material que compone la pared del conducto de líquido 21 con el fin de cambiar la tasa y/o la cantidad de agente resistente a la oclusión que penetra en el conducto de líquido 21.

La FIG. 2B ilustra cómo podría funcionar una derivación de acuerdo con este modo de realización de la invención tanto para drenar el LCR de los ventrículos como para liberar el agente resistente a la oclusión. En esta descripción, el flujo de LCR se representa por las flechas finas, de las que algunas se designan 23. El LCR fluye desde el espacio alrededor de la derivación 20 a través de las aberturas 17 y dentro del conducto de LCR 22. El flujo del agente resistente a la oclusión se representa por las flechas gruesas, de las que algunas se designan 25. El agente resistente a la oclusión penetra en las paredes del conducto de líquido 21 y fluye dentro del espacio alrededor de la derivación 20 (ejemplificado por la flecha 25a), el espacio dentro del conducto de LCR 22 (ejemplificado por la flecha 25b), y en el volumen dentro de las aberturas 17 (ejemplificado por la flecha 25c). Cabe destacar que una cualquiera o más de las direcciones de flujo del agente resistente a la oclusión se podría controlar o modificar al menos en parte cambiando el grosor de la pared a través de la que se produce ese flujo particular. Por ejemplo, para configurar una derivación que haga fluir preferencialmente el agente resistente a la oclusión al espacio alrededor de la derivación 20 al contrario que hacer fluir el agente resistente a la oclusión al área dentro del conducto de LCR 22, las paredes externas del conducto de líquido 21 se podrían fabricar más finas que las paredes internas (las orientadas al conducto de LCR 22). Un modo de realización de este tipo puede funcionar para minimizar el flujo representado por la flecha 25b. También se podrían obtener otros resultados variando el grosor de pared de diferentes áreas del conducto de líquido 21.

Otro modo de realización posible que es similar al representado en la FIG. 2B es el de tener una configuración espiral para las aberturas en el conducto de líquido 21. Una configuración de este tipo puede proporcionar un equilibrio entre el volumen de abertura total y la integridad estructural que puede ser ventajoso o deseable.

Otro modo de realización de la invención incluye una derivación 20 que incluye un conducto de LCR 22, un conducto de líquido 21, y material absorbente dentro del conducto de líquido 21. En un modo de realización de este tipo, el material absorbente se puede incluir en todo el conducto de líquido 21, o en alguna parte del mismo. En un modo de realización, el material absorbente se incluye en una parte proximal del conducto de líquido 21. En un modo de realización de este tipo, el líquido que se inyecta en el conducto de líquido 21 por medio de la vía 13 podría alcanzar el material absorbente por medio del conducto de líquido 21 y el agente resistente a la oclusión se podría absorber al menos en parte por el material absorbente.

Otro modo de realización de la invención incluye una derivación 20 que incluye un conducto de LCR 22, un conducto de líquido 21, y una solución saturada que contiene uno o más agentes resistentes a la oclusión. En un modo de realización, la solución saturada incluye al menos un vehículo líquido, y al menos un agente resistente a la oclusión en forma sólida. En un modo de realización, el al menos un agente resistente a la oclusión está a una concentración que es mayor que su solubilidad en el vehículo líquido. En un modo de realización, el vehículo líquido es agua, solución salina, solución salina tamponada. En un modo de realización, el al menos un agente resistente a la oclusión es un compuesto hidrófobo con una solubilidad en agua relativamente baja. En un modo de realización, el al menos un agente resistente a la oclusión es un compuesto hidrófobo con una solubilidad en agua de menos de aproximadamente 1 miligramo/mililitro (mg/ml).

En un modo de realización que incluye una solución saturada que contiene uno o más agentes resistentes a la oclusión con el agente resistente a la oclusión a una concentración que es mayor que su solubilidad, se mantendrá un equilibrio entre el agente resistente a la oclusión en la solución saturada en el conducto de líquido 21 y la pared externa del conducto de líquido 21. Este equilibrio permite que la propia solución saturada actúe como una fuente prolongada del al menos un agente resistente a la oclusión. El equilibrio del agente resistente a la oclusión y la difusión del agente resistente a la oclusión a través de la pared del conducto de líquido 21 permitirá que la derivación 20 libere una concentración casi constante del agente resistente a la oclusión en el área alrededor y dentro de la derivación 20.

Debido a que se puede almacenar una gran cantidad del agente resistente a la oclusión en el conducto de líquido 21 usando una solución saturada, la solución saturada puede ser su propia fuente prolongada para el agente resistente a la oclusión, y por tanto una derivación 20 que utiliza una solución saturada no tiene que incluir necesariamente una vía 13.

La inclusión de un agente resistente a la oclusión en una derivación 20 se puede utilizar en cualquier región de la derivación. Un experto en la técnica, que haya leído esta memoria descriptiva, entendería cómo utilizar, por ejemplo, una parte de conducto de líquido en una región distinta de la parte proximal 12 de la derivación 20. Otras regiones que se podrían configurar para liberar agentes resistentes a la oclusión en una base prolongada incluyen la parte proximal 12, la parte distal 18, parte de válvula 14, o cualquier combinación de las mismas. En general, el agente resistente a la oclusión se libera a través de las partes de la derivación en las que la coagulación o el crecimiento de tejido tiende a ocluir la luz de la derivación.

Los agentes resistentes a la oclusión pueden incluir varios tipos de agentes diferentes que se pueden seleccionar de múltiples clases. Dichas clases incluyen fármacos antiinflamatorios, fármacos inmunosupresores, fármacos antineoplásicos, fármacos antiproliferativos, antimigratorios, antiangiogénicos, material radioactivo o emisor de radiación. Dichas clases pueden incluir además antineoplásicos, anticoagulantes, antitrombogénicos, antioxidantes, inhibidores de la ciclooxigenasa, bloqueantes de la entrada de calcio, antineoplásicos, antimitóticos, antimicrobianos, dadores de óxido nítrico, inhibidores del ciclo celular, agentes antiartritis, agentes antidiabéticos, inhibidores de trombina, trombolíticos, antibióticos, agentes antivíricos, antiproliferativos, antitrombogénicos, antioxidantes, inhibidores de la ciclooxigenasa, bloqueantes de la entrada de calcio, antimitóticos, antimicrobianos, dadores de óxido nítrico, inhibidores del ciclo celular, agentes antineoplásicos y agentes de tratamiento génico.

Las siguientes clases de agentes antioclusión con ejemplos en cada clase son agentes resistentes a la oclusión ejemplares que se pueden utilizar en la invención. Por ejemplo, las clases de agentes antioclusión que se pueden utilizar en los modos de realización de la invención incluyen inmunosupresores, antiinflamatorios, antineoplásicos, antiangiogénicos, anticoagulantes, analgésicos, antipiréticos, antiproliferativos, antitrombogénicos, antioxidantes, inhibidores de la ciclooxigenasa, bloqueantes de la entrada de calcio, antineoplásicos, antimitóticos, antimicrobianos, antifúngicos, dadores de óxido nítrico, inhibidores del ciclo celular, agentes antineoplásicos, agentes antiartritis, agentes antidiabéticos, inhibidores de trombina, trombolíticos, antibióticos, agentes antivíricos y agentes de tratamiento génico. La siguiente lista proporciona ejemplos adicionales de agentes resistentes a la oclusión que se pueden utilizar en la invención.

Los agentes antiinflamatorios que se pueden utilizar en la invención incluyen, pero no se limitan a, moduladores de NF-kappaB selectivos, moduladores de NF-kappaB (no específicos), esteroides, inhibidores de citocinas inflamatorias, inhibidores de P38/inhibidores de cinasas activadas por estrés, inhibidores específicos de IL-1, inhibidores específicos

de TNF, inhibidores de adhesión, inhibidores de quimiocinas y sus receptores, inhibidores de MMP o inhibidores de otras proteasas, moduladores de NO, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de COX.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos incluyendo sus mezclas racémicas o enantiómeros individuales en caso aplicable, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, aclofenac, diclofenac, aloxiprin, aproxeno, aspirina, diflunisal, fenoprofeno, indometacina, ácido mefenámico, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, salicilamida, ácido salicílico, sulindaco, desoxisulindaco, tenoxicam, tramadol, ketorolaco, flufenisal, salsalato, salicilato de trietanolamina, aminopirina, antipirina, oxifenbutazona, apazona, cintazona, ácido flufenámico, clonixerl, clonixin, ácido meclofenámico, flunixin, colchicina, demecolcina, alopurinol, oxipurinol, bencidamina clorhidrato, dimefadano, indoxol, intrazol, mimbane clorhidrato, paranileno clorhidrato, tetridamina, bencindopirina clorhidrato, fluprofeno, ibufenac, naproxol, fenbufeno, cincofeno, diflumidona sodio, fenamole, flutiazin, metazamida, letimida clorhidrato, nexeridina clorhidrato, octazamida, molinazol, neocincofeno, nimazol, proxazol citrato, tesicam, tesimida, tolmetina, triflumidato, nepafenac, etodolac, rebamipida y zaltoprofeno.

También se pueden usar otros tipos de agentes antiinflamatorios no categorizados previamente en la invención, los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tranilast, rituximab, piroxicam, loxoprofeno, doxiciclina, drotrecogina alfa y tretinoína. Antineoplásicos/antiangiogénicos -- agentes antimetabolitos, agentes alquilantes, antibióticos citotóxicos, alcaloides de la Vinca, inhibidores de la mitosis, compuestos de platino, inhibidores del factor de crecimiento tisular, cisplatino y etopósido

Agente inmunosupresor -- ciclosporina A, ácido micofenólico, tacrolimus, rapamicina, análogos de rapamicina, tales como análogo de rapamicina ABT-578 producido por Abbott Laboratories, azatioprina, anticuerpos monoclonales o recombinantes para interleucinas, linfocitos T, linfocitos B y/o sus receptores.

Factores antitrombogénicos - Anticoagulantes, tales como heparina y sulfato de condroitina; inhibidores de plaquetas tales como ticlopidina; vasodilatadores tales como ciclandelato, isoxsuprina, papaverina, dipiridamol, dinitrato de isosorbida, fentolamina, alcohol nicotínico, codergocrina, ácido nicotínico, trinitrato de glicerilo, tetranitrato de pentaeritritol y xantanol; y agentes trombolíticos, tales como estreptocinasa, urocinasa y activadores de plasminógeno tisular.

Agentes antiproliferativos -- paclitaxel, actinomicina D, rapamicina, tacrolimus, everolimus, dexametasona y análogo de rapamicina (ABT-578) producido por Abbott Laboratories;

Analgésicos y antipiréticos -- los analgésicos opioides tales como buprenorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, hidromorfona, metadona, morfina, oxicodona, papaveretum, pentazocina, petidina, fenopetidina, codeína dihidrocodeína; ácido acetilsalicílico (aspirina), paracetamol y fenazona;

Antimicrobianos -- las cefalosporinas tales como cefalexina, cefoxitina y cefalotina,

Antifúngicos -- amorolfina, isoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, nistatina, terbinafina, bifonazol, anfotericina, griseofulvina, ketoconazol, fluconazol y flucitosina, ácido salicílico, fezationa, ticlatona, tolnaftato, triacetina, piritona cálcica y piritona sódica;

Agentes antivíricos -- aciclovir y profármacos de aciclovir, famciclovir, zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, saquinavir, indinavir, ritonavir, n-docosanol, tromantadina e idoxuridina;

Anestésicos locales - benzocaína, bupivacaína, ametocaína, lignocaína, lidocaína, cocaína, cincocaína, dibucaína, mepivacaína, prilocaína, etidocaína, veratridina (bloqueante de fibras C específico) y procaína;

Otros antibióticos misceláneos -- cloranfenicol, clindamicina, eritromicina, carbonato de etileritromicina, estolato de eritromicina, gluceptato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, roxitromicina, lincomicina, natamicina, nitrofurantoína, espectinomina, vancomicina, aztreonam, colistina IV, metronidazol, tinidazol, ácido fusídico, trimetoprim y N-óxido de 2-tiopiridina; compuestos de halógeno, en particular yodo y compuestos de yodo tales como complejo yodo-PVP y diyodohidroquinina, hexaclorofeno; clorhexidina; compuestos de cloroamina; y peróxido de benzilo;

Otros agentes farmacéuticos -- isótopos emisores de radiación beta, beclometasona, fluorometolona, tranilast, ketoprofeno, curcumina, ciclosporina A, desoxiespergualina, FK506, sulindac, miriocina, 2-aminocromona (U-86983), colchicinas, pentosano, oligonucleótidos antisentido, ácido micofenólico, etopósido, actinomicina D, camptotecina, carmustina, metotrexato, adriamicina, mitomicina, cisplatino, inhibidores de la mitosis, alcaloides de la Vinca, inhibidores del factor de crecimiento tisular, compuestos de platino, inhibidores citotóxicos, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, tacrolimus, azatioprina, anticuerpos monoclonales o recombinantes para interleucinas, linfocitos T, linfocitos B, y receptores, bisantreno, ácido retinoico, tamoxifeno, compuestos que contienen plata, doxorubicina, azacitidina, homoharringtonina, compuestos de selenio, superóxido-dismutasa, interferonas, heparina, análogos, homólogos, y derivados del grupo anterior.

Los modos de realización de la invención pueden incluir uno o más de los agentes resistentes a la oclusión ejemplificados anteriormente. Los modos de realización de la invención también pueden utilizar cualquier combinación

de los agentes resistentes a la oclusión anteriores. Los modos de realización de la invención también pueden incluir otros agentes, incluyendo pero sin limitarse a, agentes estabilizantes tales como antioxidantes, agentes radiopacos, agentes detectables por MRI y agentes detectables por ultrasonidos.

5 Un ejemplo del uso de uno de los agentes resistentes a la oclusión se ilustra en el presente documento. En un modo de realización que incluye una solución saturada, un ejemplo de un agente resistente a la oclusión que se puede utilizar incluye rapamicina. Rapamicina es un agente antiproliferativo que puede ser eficaz a una concentración de aproximadamente 1 nM.

10 En general, el caudal de LCR en un paciente joven (media de 28,7 años de edad) es de $26,6 \pm 14,4$ ml/h; y en un paciente mayor (media de 77,1 años edad) es de $11,4 \pm 4,2$ ml/h. Por lo tanto, el caudal más alto probable sería de $26,6 + 14,4$ ml/h o aproximadamente 41 ml/h. Si un experto en la técnica quiere una derivación de LCR con una solución saturada para liberar una concentración eficaz de rapamicina durante un periodo de 10 años (como ejemplo), la cantidad de rapamicina que tendría que cargarse en la derivación de LCR sería de aproximadamente 0,033 g.

$$\frac{914 \text{ g}}{1 \text{ mol}} \times \frac{10 \times 10^{-9} \text{ mol}}{1 \text{ l}} \times \frac{0,041 \text{ l}}{1 \text{ hora}} \times \frac{24 \text{ horas}}{1 \text{ día}} \times \frac{365 \text{ días}}{1 \text{ año}} \times 10 \text{ años} = 32.827.224 \times 10^{-9} \text{ g} \approx 0,033 \text{ g}$$

15 Otro procedimiento de cálculo de la cantidad de rapamicina que se necesitaría para una derivación de LCR que contiene una solución saturada para liberar una concentración eficaz durante el periodo de 10 años (un periodo de tiempo ejemplar) sigue:

Si la tasa de formación de LCR es de aproximadamente 500 ml/día, entonces:

$$10 \text{ años} \times \frac{365 \text{ días}}{1 \text{ año}} \times \frac{500 \text{ ml}}{\text{día}} \cong 1.825.000 \text{ ml} \cong 1.825 \text{ litros de CSF formados en 10 años}$$

Si se asume que la concentración de rapamicina mínima (por ejemplo, CI_{50}) de rapamicina debería ser de aproximadamente 1×10^{-8} M, entonces:

$$\frac{10 \times 10^{-9} \text{ moles}}{1 \text{ litro}} \times \frac{914 \text{ g}}{1 \text{ mol}} = \frac{9.140 \times 10^{-9} \text{ g}}{1 \text{ litro}}$$

Entonces, la cantidad de rapamicina necesaria para 10 años es:

$$1.825 \text{ litros CSF} \times \frac{9.140 \times 10^{-9} \text{ g}}{1 \text{ litro}} = 0,01668 \text{ gramos rapamicina} \cong 0,017 \text{ gramos rapamicina}$$

20 Si la solución saturada contenía rapamicina sólida al 50 %; estabilizantes antioxidantes al 10 %; agentes de radiopacidad al 20 %; y líquido al 20 % (solución salina, agua, etc.), entonces el volumen de la solución saturada que sería necesario sería de aproximadamente 0,066 ml (asumiendo que la densidad de la solución saturada era de aproximadamente 1,0 g/ml). Un experto en la técnica, que haya leído esta memoria descriptiva, será capaz de ajustar la concentración de los componentes para lograr una fuerza isoosmótica con relación al líquido LCR para minimizar la
25 distensión o contracción debido al transporte impulsado osmótico de agua a través de la pared del dispositivo.

La invención también incluye kits que incluyen al menos una derivación de la invención. En un modo de realización, un kit incluye una derivación de acuerdo con la invención, una válvula y un catéter distal.

30 Un experto en la técnica apreciará que la presente invención se puede practicar con modos de realización distintos a los divulgados. Los modos de realización divulgados se presentan por propósitos de ilustración y no para limitación, y la presente invención está limitada sólo por las reivindicaciones que siguen.

REIVINDICACIONES

1. Una derivación para su implantación al menos parcial en un paciente que comprende:
 un conducto alargado (11) que tiene al menos dos luces a través del mismo, en el que las al menos dos luces comprenden un conducto de líquido y un conducto de drenaje, en el que dicho conducto de drenaje comprende un extremo proximal (12) para la recepción de fluidos corporales para el flujo a través de dicha derivación y un extremo distal (16) para la descarga de dichos fluidos corporales desde dicha derivación; y
 una fuente prolongada de al menos un agente resistente a la oclusión acoplado de forma fluida al conducto de líquido, de modo que el conducto de líquido (21) funciona como conducto a través del que fluye el al menos un agente resistente a la oclusión; y el conducto de drenaje (22) funciona como un conducto para el drenaje de líquido cefalorraquídeo; y en el que el conducto de líquido comprende una superficie (18) a través de la que puede penetrar al menos un agente resistente a la oclusión.
2. La derivación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la fuente prolongada comprende una vía de recarga (13) que está en comunicación fluida con el conducto de líquido (21).
3. La derivación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la vía de recarga (13) incluye una vía de acceso percutánea.
4. La derivación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos una parte del conducto de líquido (21) contiene al menos un material absorbente.
5. La derivación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el material absorbente es alúmina, sílice, carbón activado, perlas de poliestireno reticulado, geles de peso molecular alto, poliuretanos de silicona, espumas de células abiertas o alguna combinación de los mismos.
6. La derivación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos una parte del conducto de líquido (21) contiene una solución saturada que incluye el al menos un agente resistente a la oclusión.
7. La derivación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el al menos un agente resistente a la oclusión tiene una solubilidad de menos de 1 mg/ml en agua.
8. La derivación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el al menos un agente resistente a la oclusión es rapamicina.
9. La derivación de cualquier reivindicación anterior en la que el agente resistente a la oclusión comprende un inmunosupresor, un antiinflamatorio, un antineoplásico, un material emisor de radiación, un antiangiogénico, un anticoagulante, un antiproliferativo, un antitrombogénico, un antioxidante, un inhibidor de ciclooxigenasa, un bloqueante de la entrada de calcio, un antineoplásico, un antimitótico, un antimicrobiano, un dador de óxido nítrico, un inhibidor del ciclo celular, un agente antineoplásico, un agente antiartritis, un agente antidiabético, un inhibidor de trombina, un trombolítico, un antibiótico, un agente antivírico, un agente de tratamiento génico, o alguna combinación de los mismos, o en la que el material resistente a la oclusión incluye un material seleccionado del grupo que consiste en isótopos emisores de radiación beta, dexametasona, beclometasona, cortisona, hidrocortisona, prednisona, metilprednisona, fluorometolona, tranilast, ketoprofeno, curcumina, ciclosporina A, desoxiespergualina, FK506, sulindac, miriocina, 2-aminocromone (U-86983), colcicinas, pentosano, oligonucleótidos antisentido, ácido micofenólico, paclitaxel, etopósido, actinomicina D, camptotecina, carmustina, metotrexato, adriamicina, mitomicina, cisplatino, inhibidores de la mitosis, alcaloides de la Vinca, inhibidores del factor de crecimiento tisular, compuestos de platino, inhibidores citotóxicos, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, tacrolimus, rapamicina, azatioprina, anticuerpos monoclonales o recombinantes para interleucinas, linfocitos T, linfocitos B, y receptores, bisantreno, ácido retinoico, tamoxifeno, compuestos que contienen plata, doxorubicina, azacitidina, homoharringtonina, compuestos de selenio, superóxido-dismutasa, interferones, heparina, rapamicina ABT-578 y análogos, homólogos, derivados o combinaciones del grupo anterior, o en la que el material resistente a la oclusión incluye un material seleccionado del grupo que consiste en ácido micofenólico, rapamicina, rapamicina ABT-578, derivados o combinaciones de los mismos, o en la que el material resistente a la oclusión incluye una combinación de ácido micofenólico y rapamicina o rapamicina ABT-578.
10. La derivación de la reivindicación 9, en la que el agente resistente a la oclusión penetra a diferentes tasas en diferentes partes de la derivación.
11. La derivación de cualquier reivindicación anterior que comprende además al menos una válvula (14).
12. Un kit que comprende:
 una derivación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, una válvula; y un catéter distal.

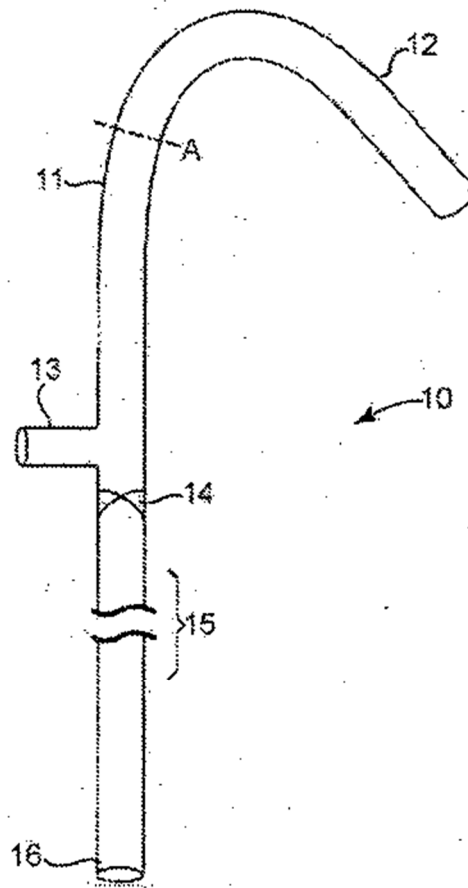


Fig. 1A

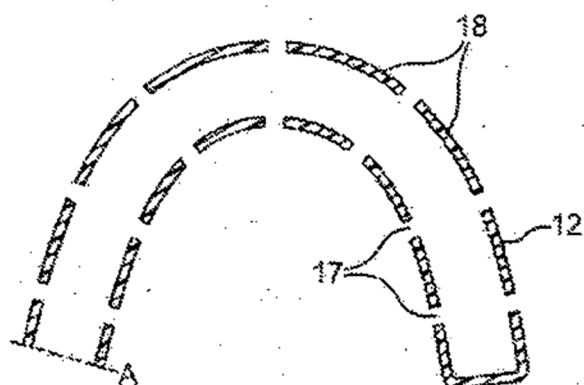


Fig. 1B

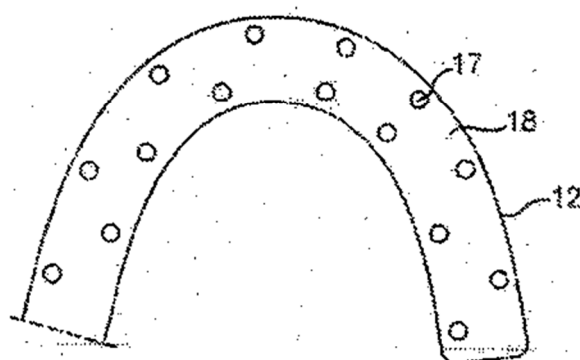


Fig. 1C

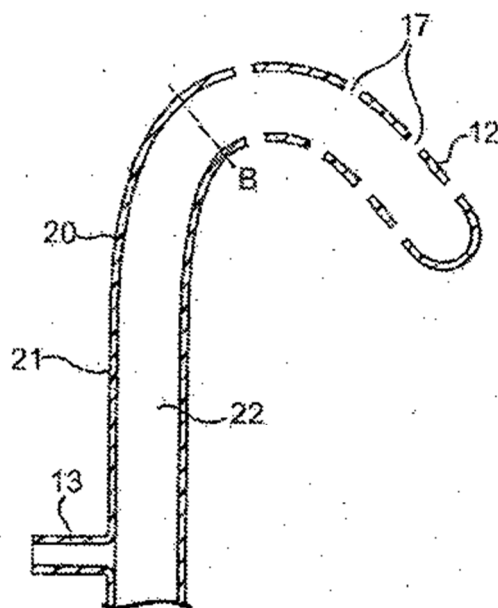


Fig. 2A

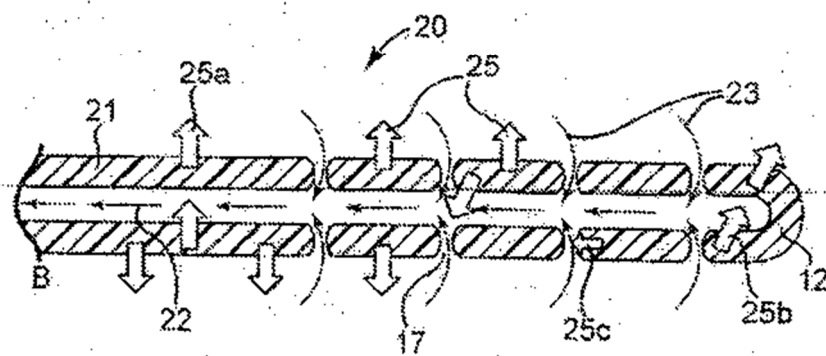


Fig. 2B