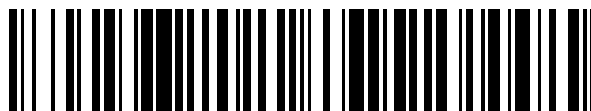


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 330**

51 Int. Cl.:

**A61M 25/00** (2006.01)

**A61B 17/00** (2006.01)

**A61B 18/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2010 E 10719593 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2424606**

54 Título: **Catéter de inyección para administrar un agente terapéutico en un sustrato**

30 Prioridad:

**29.04.2009 BE 200900271**

**10.03.2010 US 312371 P**

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

**26.03.2015**

73 Titular/es:

**CARDIO3 BIOSCIENCES S.A. (100.0%)**

**Rue Edouard Belin 12**

**1435 Mont-Saint-Guibert, BE**

72 Inventor/es:

**LATERE DWAN'ISA, JEAN-PIERRE;**

**HOMSY, CHRISTIAN;**

**BARTUNEK, JOZEF y**

**GORDON-BERESFORD, ROLAND**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 532 330 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

Catéter de inyección para administrar un agente terapéutico en un sustrato

### 5 Campo técnico

La invención se refiere al campo de los catéteres de inyección. Más específicamente, la invención se refiere a un catéter de inyección para administrar un agente terapéutico en un sustrato.

### 10 Descripción del estado de la técnica

15 Las enfermedades cardiovasculares están entre las principales causas de muerte en el mundo. Los ataques al corazón y el infarto de miocardio pueden causar la muerte inmediata o una tasa de morbilidad relativamente alta, teniendo en cuenta el daño irreversible causado al corazón. La prevención y el tratamiento de estas enfermedades son, por lo tanto, un problema importante y se están realizando numerosos esfuerzos clínicos para mejorar la atención y el tratamiento de los trastornos cardíacos.

20 La medicina regenerativa es uno de los métodos actuales de investigación para reducir la disfunción de órganos, como el corazón, por ejemplo (Sherman, Cellular Therapy for Chronic Myocardial Disease: Nonsurgical approaches, Basic Appl. Myol. 13(1) 11-14). Esto implica la inyección de soluciones terapéuticas directamente en el órgano a través de dispositivos. Esta terapia es prometedora, pero requiere algunas optimizaciones. Una de las limitaciones es la baja tasa de retención de las soluciones terapéuticas inyectadas en el órgano, debido a su porosidad. En el caso del músculo del corazón, esta tasa de retención varía pero no supera el 5 y el 10% dependiendo de los métodos de inyección utilizados (Bartunek et al., Delivery of Biologics in Cardiovascular Regenerative Medicine, Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2009). Esta baja tasa de retención por lo tanto implica una eficiencia no-óptima de estas soluciones terapéuticas. Además, durante los ensayos comparativos realizados por los inventores, se evaluó un dispositivo de la técnica anterior, el dispositivo Myostar® desarrollado por Biosense-Webster, y se mostró una retención de alrededor de 25,000 microesferas por gramo (véase la Fig. 8 y su descripción). Este nivel de retención no es óptimo para la administración del agente terapéutico y se puede mejorar notablemente.

30 Las soluciones terapéuticas se administran generalmente con la ayuda de dispositivos médicos tales como catéteres de inyección, por ejemplo, cuya configuración afecta directamente a la eficiencia y la calidad de la inyección. Heldman et al., Cell Therapy for myocardial infarction: Special delivery, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2008, 44, 473-476, describe las desventajas de varios dispositivos de administración enumerados según el tipo de inyección (epicárdica, endocárdica, intracoronaria o intravenosa). En el marco de una inyección endocárdica, el riesgo de perforación del músculo del corazón se acentúa debido a que una complicación de este tipo puede conducir a la muerte del paciente.

40 El documento EP 1 301 228 revela un dispositivo de despliegue previsto para el corazón. El dispositivo es un catéter de inyección cuya punta en contacto con el músculo cardíaco está equipada con un agujero en una de sus caras. El material celular puede entonces ser expulsado en el músculo del corazón a través de dicho agujero. Sin embargo, el material celular se inyecta en un punto aislado preciso en el músculo del corazón lo que no ayuda a su difusión. Por otra parte, cuando se retira la punta, algo del material celular puede ser liberado en el ventrículo. Además de una baja tasa de retención en el tejido del corazón y un riesgo de perforación del músculo del corazón, la inyección en un punto aislado puede promover la formación de edema.

45 El documento US 2007/005018 revela un dispositivo de catéter de inyección directa compuesto por un tubo de inserción de hueco (410) equipado con elementos curvos (310) equipados con aberturas regulares (734) en su punta. Dichos elementos se utilizan para anclar el tubo de inserción en el músculo cardíaco y reducir parcialmente el riesgo de perforación a través de este. Las aberturas regulares colocadas en dichos elementos sirven para inyectar la solución terapéutica a una velocidad baja. Sin embargo, el dispositivo propuesto no permite que sean controladas la presión de inyección y la difusión de la solución terapéutica en el músculo del corazón.

50 El documento WO 01/45548 revela una aguja de inyección directa que comprende una porción distal porosa que crea un gradiente de impedancia hidráulica sobre el líquido que se mueve a través de los poros de la porción distal. La aguja de inyección puede ser conectada a un instrumento quirúrgico. Para lograr la administración del líquido con la impedancia hidráulica, la porción distal porosa tiene, en cualquier caso, la porosidad en el intervalo de 50% a 85%. Sin embargo, una aguja que tiene una porosidad mayor que 20% puede carecer de rigidez para proporcionar un despliegue satisfactorio dentro de un sustrato, tal como un tejido biológico. Por otra parte, la aguja de inyección no está provista de medios para evitar la perforación del sustrato o para el anclaje en el sustrato durante la administración. Por lo tanto, la administración de un líquido no se puede realizar adecuadamente con dicha aguja de inyección, particularmente en un músculo del corazón

que late. Además, la velocidad de inyección está en el rango de 0.1 cc por segundo a 2 cc por segundo. Tal tasa de inyección no es apropiada para la inyección de células que comprenden el agente terapéutico, ya que se dañaría la membrana de las células.

5 El documento US2007/0021730 describe un sistema transvascular para administrar un fármaco a una región de tejido, tal como en el miocardio o una arteria coronaria de un vaso sanguíneo. En una modalidad, el conjunto de aguja 64 se extiende desde un puerto de entrada de la aguja 54 en el mango del catéter 50 a una abertura periférica 34 a través del elemento de desviación o rampa 48 adyacente a la abertura periférica.

10 El documento US 2005/165354 describe un dispositivo médico que tiene una aguja o catéter, la aguja o catéter que tiene una pluralidad de agujeros en un patrón definido para facilitar un patrón de nube de inyectado deseado. La aguja o catéter descritos en el documento US 2005/165354 es recta.

15 El documento US 2007/0255230 describe una cánula con aberturas de diferentes tamaños para permitir a un cirujano controlar selectivamente el patrón de distribución de un material que puede fluir a través de la cánula en un paciente.

20 Por lo tanto, existe una necesidad de un catéter de inyección capaz de suministrar un agente terapéutico en un sustrato como dicho agente terapéutico se difunde en dicho sustrato, mientras no obstante, se minimizan las pérdidas de dicho agente terapéutico cuando se retira la aguja del catéter y el riesgo de perforación de dicho sustrato, mientras que al mismo tiempo, se maximiza la retención de dicho agente terapéutico en dicho sustrato. También hay una necesidad de un catéter de inyección capaz de suministrar un agente terapéutico en un sustrato mientras que no obstante limita el riesgo de edema en el sitio de la inyección.

25 Resumen de la invención

La presente invención supera todos o algunos de los inconvenientes y desventajas de las técnicas convencionales y también puede ofrecer otras ventajas no previstas con los dispositivos convencionales.

30 De acuerdo con la invención, se provee un catéter de inyección para administrar un agente terapéutico en un sustrato. Dicho catéter de inyección comprende al menos un lumen que tiene un extremo distal abierto y un elemento de administración curvado que es capaz de extenderse en el interior del sustrato, dicho al menos un lumen que sirve como guía para dicho elemento de administración, cuando se encuentra fuera del sustrato, dicho elemento de administración que comprende un tubo hueco con una abertura distal y que tiene al menos dos aberturas en su punta distal, siendo dicha punta distal compuesta de una zona distal y una zona proximal en donde la superficie específica de dichas aberturas en dicha zona distal de dicha punta distal de dicho elemento de administración curvado es mayor que la superficie específica de dichas aberturas de dicha zona proximal de dicha punta distal de dicho elemento de administración curvado, en donde el elemento de administración (2) toma su forma curvada cuando se despliega en el sustrato, y en donde la profundidad de penetración del elemento de administración curvado en el sustrato está controlada por su curvatura, la curvatura de dicho elemento de administración curvado (2) está definida por un ángulo de entre 60 ° y 120 ° entre el eje longitudinal que pasa a través del centro del lumen (14), cuando el catéter de inyección (1) se coloca sobre el sustrato en uso y el eje longitudinal que pasa por el centro de la abertura distal (22) después del despliegue de dicho elemento de administración curvado (2) en el sustrato. Una superficie específica creciente entre dicha zona proximal y dicha zona distal permite una mejor retención del agente terapéutico en el sustrato debido a la distribución óptima de dicho agente terapéutico en dicho sustrato.

45 Se describe un procedimiento para administrar un agente terapéutico en un sustrato a través de un catéter de inyección de acuerdo con la invención. Dicho procedimiento comprende las etapas de:

- colocar de la punta distal de dicho catéter de inyección en la superficie del sustrato,
- 50 - deslizar el elemento de administración curvado dentro de dicho uno o más lúmenes y extenderlo en el interior del sustrato,
- inyectar el agente terapéutico en el sustrato a través de dicho elemento de administración curvado.

55 También se describe, el uso del catéter de inyección, de acuerdo con la invención, para administrar un agente terapéutico en un sustrato.

Breve descripción de los dibujos

60 La FIG. 1A representa una vista esquemática de un catéter de inyección, de acuerdo con una modalidad particular de la presente invención.

La FIG. 1B representa una sección transversal de un elemento de administración, de acuerdo con una modalidad particular de la presente invención.

5 La FIG. 2 representa una vista de un elemento de administración que comprende hendiduras con una superficie cada vez mayor en la dirección distal.

La FIG. 3 representa una vista de un elemento de administración que comprende aberturas circulares con un diámetro que aumenta en la dirección distal.

10 La FIG. 4 representa una vista de un elemento de administración que comprende aberturas romboidales con una superficie cada vez mayor en la dirección distal.

15 La FIG. 5 representa una vista de un elemento de administración que comprende aberturas rectangulares con una superficie cada vez mayor en la dirección distal.

La FIG. 6 representa una vista de un elemento de administración que comprende aberturas en forma de ranura.

20 La FIG. 7 representa una vista esquemática de un elemento de administración cuya punta distal está formada por dos zonas que tienen diferentes densidades de aberturas.

La FIG. 8 representa un gráfico que muestra la capacidad de retención de una solución modelo del agente terapéutico en un sustrato en un sitio de inyección. Las microesferas se inyectaron mediante diversos dispositivos médicos.

25 La FIG. 9 representa un gráfico que muestra la retención de células-GFP por gramo en los sitios de inyección para tres catéteres de inyección.

La FIG. 10 representa una vista de un elemento de administración que comprende siete aberturas circulares con un diámetro que aumenta en la dirección distal.

30 Descripción detallada de la invención

35 El término "catéter", como se usa en este documento, se refiere a un dispositivo médico tubular para la inserción en un conducto, una cavidad del cuerpo, las venas o arterias con el fin de permitir la inyección o extracción de fluidos o para mantener una vía abierta.

El término "lumen" se refiere a la abertura o el espacio interior de un elemento tubular hueco para facilitar la inserción de un segundo elemento o la inyección de un líquido en un conducto, una cavidad del cuerpo, las venas o arterias.

40 El término "elemento de administración" tal como se usa en este documento, se refiere a un tubo con una abertura distal; una abertura proximal en la cual una tapa también llamada "luer lock" puede adaptarse. Esta tapa sirve para cerrar la abertura proximal del elemento de administración de una manera segura.

45 El término "superficie específica" se refiere a la suma de las superficies de las aberturas presentes en una zona predefinida de la punta distal de un elemento de administración, en relación a la unidad de longitud del elemento de administración. En lo sucesivo, las superficies específicas se expresan en  $\text{mm}^2$  de abertura por  $\text{mm}$  de longitud del elemento de administración.

50 El sustrato tiene un espesor E. Haciendo referencia a la FIG. 1A, el elemento de administración curvado 2 penetra el sustrato 12 a una profundidad que varía de acuerdo con el punto P del elemento de administración que se considera. La distancia más corta posible entre el punto P que se considera y la superficie del sustrato es la profundidad D. La profundidad máxima  $D_{\text{max}}$  se encuentra en el punto  $P_{\text{max}}$  para el cual la distancia D es la más grande. El término "profundidad de penetración" se refiere a la relación, expresada como un porcentaje, entre la profundidad máxima  $D_{\text{max}}$  y el espesor del sustrato E.

55 La FIG. 1A representa una vista esquemática de la punta distal 4 del elemento de administración curvado 2. El catéter de inyección 1 está colocado sobre el sustrato 12 y comprende un lumen 14 en el cual se despliega un elemento de administración 2. La punta distal 4 del elemento de administración 2 comprende las aberturas 6 en al menos un lado. El elemento de administración es curvo. La punta distal 4 comprende una zona proximal 8 y una zona distal 10. Dicha zona distal 10 está compuesta de al menos una abertura 6. Dicha zona distal 10 puede estar situada en cualquier lugar a lo largo de la punta distal 4, con la condición de que esté más cerca de la abertura distal 22 de dicha zona proximal 8. La abertura

60

distal 22 no se considera que sea una abertura 6 de acuerdo con la presente invención. Dicha zona distal 10 y dicha zona proximal 8 tienen dimensiones idénticas. La longitud de la punta distal 4 corresponde a la distancia entre la abertura más cercana a la abertura distal 22 y la abertura más lejana de dicha abertura distal 22. La punta distal puede no exceder tres centímetros.

5

La FIG. 1 B representa una sección transversal del elemento de administración curvado 2 en el nivel de la punta distal 4. Dicho elemento de administración curvado tiene un diámetro interior ID y un diámetro exterior OD. Dicho elemento de administración se compone de una abertura 6. La abertura 6 tiene una forma tridimensional con una superficie exterior 24 y una superficie interior 26, y se extiende a una altura H. El término "superficie" utilizado en la presente invención se refiere a la superficie exterior 24 de la abertura 6. La abertura puede tener una superficie interior 26 que es igual a, mayor que o menor que la superficie exterior 24. La forma de la abertura como se describe en la invención es la forma en el nivel del exterior superficie 24 de dicho elemento de administración 2.

10

15

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere a un catéter de inyección 1, para administrar un agente terapéutico en un sustrato 12 que comprende al menos un lumen 14 que tiene un extremo distal abierto y un elemento de administración curvado 2, que es capaz de extenderse dentro del sustrato, al menos un lumen que sirve como guía para dicho elemento de administración curvado 2, cuando se encuentra fuera del sustrato 12, dicho elemento de administración curvado 2 que comprende un tubo hueco con una abertura distal 22, y que tiene al menos dos aberturas 6 en su punta distal 4, dicha punta distal 4 que se compone de una zona distal 10 y una zona proximal 8, en donde la superficie específica de dichas aberturas 6 en dicha zona distal 10 de dicha punta distal 4 de dicho elemento de administración curvado 2 es más alta que la superficie específica de dichas aberturas 6 en dicha zona proximal 8 de dicha punta distal 4 de dicho elemento de administración curvado 2, en donde el elemento de administración (2) toma su forma curvada cuando se despliega en el sustrato, y en donde la profundidad de penetración del elemento de administración curvado en el sustrato está controlada por su curvatura, la curvatura de dicho elemento de administración curvado (2) está definida por un ángulo de entre 60 ° y 120 ° entre el eje longitudinal que pasa por el centro del lumen (14), cuando el catéter de inyección (1) se coloca sobre el sustrato en uso y el eje longitudinal que pasa por el centro de la abertura distal (22) después del despliegue de dicho elemento de administración curvado (2) en el sustrato. Una superficie específica de dichas aberturas 6, aumenta entre dicha zona proximal 8 y dicha zona distal 10, hace que sea posible establecer una distribución controlada del agente terapéutico en el interior del sustrato, que se traducirá en una mejor retención de dicho agente terapéutico en el sustrato. Dicho elemento de administración curvado comprende una pluralidad de aberturas en su punta distal. El número de aberturas puede variar entre 2 y 100, preferiblemente entre 2 y 50 y más preferiblemente entre 2 y 20. El número de aberturas puede ser 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, o un valor comprendido en el intervalo fijado por dos de cualquiera de los valores mencionados anteriormente. Preferiblemente, el catéter de inyección puede comprender un lumen. Cuando el elemento de administración 2 está contenido en el catéter de lumen 14, el elemento de administración se mantiene bajo una forma sustancialmente recta. Cuando se utiliza despliega en el sustrato, el elemento de administración 2 toma su forma curvada.

20

25

30

35

En una modalidad, la superficie específica de dichas aberturas 6 en dicha zona distal 10 y en dicha zona proximal 8 de dicha punta distal 4 puede ser entre 0.01 mm<sup>2</sup>/mm y 0.25 mm<sup>2</sup>/mm, y más preferiblemente entre 0.015 mm<sup>2</sup>/mm y 0.1 mm<sup>2</sup>/mm.

40

En una modalidad preferida, la superficie específica aumenta entre dicha zona proximal 8 y dicha zona distal 10 a través del aumento de la media de la superficie de las aberturas 6 entre dicha zona proximal 8 y dicha zona distal 10 de la punta distal 4 de dicho elemento de administración curvado 2. El término "media de la superficie" se refiere a la suma de las superficies de dichas aberturas 6, en una zona bajo consideración dividida por el número de dichas aberturas 6 en la zona en cuestión, es decir, la zona proximal 8 o la zona distal 10 de dicha punta distal 4 del elemento de administración curvado 2. Preferiblemente, la media de la superficie de dichas aberturas 6 puede estar entre 0.001 mm<sup>2</sup> y 0.06 mm<sup>2</sup>. Más preferiblemente, la media de la superficie de dichas aberturas 6 puede estar entre 0.007 mm<sup>2</sup> y 0.02 mm<sup>2</sup>.

45

En otra modalidad preferida, la superficie específica aumenta entre dicha zona proximal 8 y dicha zona distal 10, a través del aumento en la densidad de dichas aberturas 6 entre dicha zona proximal 8 y dicha zona distal 10. El término "densidad" se refiere al número de aberturas por mm<sup>2</sup> de la superficie del elemento de administración curvado 2 en una zona predefinida, es decir, la zona proximal 8 o la zona distal 10. Por lo tanto, la densidad de dichas aberturas 6 en dicha zona distal 10 y en dicha zona proximal 8 puede ser entre 0.04 aberturas/mm<sup>2</sup> y 25 aberturas/mm<sup>2</sup>.

50

En otra modalidad preferida, la superficie específica aumenta entre dicha zona proximal 8 y dicha zona distal 10 a través del aumento en la densidad y la media de la superficie de dichas aberturas 6 en dichas zonas proximales 8 y zonas distales 10.

55

En otra modalidad preferida, la superficie específica aumenta entre dicha zona proximal 8 y dicha zona distal 10 a través del aumento de la superficie total de las aberturas 6. La superficie total de las aberturas se refiere a la suma de las superficies de cada abertura 6 en dicha zona en consideración, tal como dicha zona distal 10 y dicha zona proximal 8, por ejemplo. La

60

superficie total de las aberturas en una zona, como la zona proximal 8 y la zona distal 10, por ejemplo, puede ser entre 0.001 mm<sup>2</sup> y 1.5 mm<sup>2</sup>. En dichas zonas distal 10 y proximal 8, la superficie de las aberturas puede ser regular, aumentando o disminuyendo en una dirección distal sobre la totalidad o parte de dichas zonas con la condición de que la superficie específica de dichas aberturas en dicha zona distal 10 sea mayor que las de dichas aberturas en dicha zona proximal 8.

5

En una modalidad preferida, dichas aberturas 6 pueden tener diversas formas, tales como ovalada, cuadrada, circular, rectangular, triangular, elipsoide o también pueden estar en forma de ranura, romboidal, espiral o helicoidal. Dichas aberturas 6 pueden estar situadas en cualquier lugar a lo largo de todas las caras de la punta distal 4 de dicho elemento de administración curvado 2. Además, dichas aberturas pueden permitir que las células con un diámetro de 10 a 60 µm pasen completamente.

10

En otra modalidad preferida, el catéter de inyección 1 también incluye un medio de controlar la profundidad de penetración de dicho elemento de administración en el sustrato. La presencia de dichos medios de control ha hecho posible evitar y eludir los problemas relacionados con el riesgo de perforación del sustrato. Así, dichos medios de control hacen que sea posible, de una manera controlada, mantener la profundidad de penetración de entre 25% y 75% del espesor de dicho sustrato. Por lo tanto, el agente terapéutico puede ser inyectado en el sustrato con total seguridad.

15

En particular, dichos medios para controlar la profundidad de penetración pueden ser un elemento curvado con memoria de forma, un elemento equipado con una parada o un elemento detectable por ultrasonido o técnicas radiodetectables tales como la fluoroscopia, por ejemplo. Teniendo en cuenta su configuración, el catéter de inyección, de acuerdo con la invención, puede penetrar en el sustrato a una distancia significativa, de hecho el aumento de la superficie del sustrato tratado con el agente terapéutico. El aumento de la superficie del sustrato en contacto con el agente terapéutico ha hecho posible aumentar su disponibilidad en el sustrato y por lo tanto afecta a la retención total de dicho agente terapéutico en el sustrato.

20

25

Preferiblemente, dichos medios de control de la profundidad de penetración pueden ser un elemento curvado con memoria de forma. En particular, dicho elemento curvo con memoria de forma puede ser dicho elemento de administración curvado 2 compuesto de aberturas 6 en su extremo distal 4, dicha punta distal 4 consta de una zona distal 10 y una zona proximal 8, dicho elemento de administración curvado 2, que se caracteriza en que la superficie específica de dichas aberturas 6 de dicha zona distal 10 es mayor que la superficie específica de dichas aberturas 6 de dicha zona proximal 8. Por lo tanto, la profundidad de penetración de dicho elemento de administración curvado 2 en el sustrato está controlada por su curvatura. La curvatura de dicho elemento de administración curvado 2 se define por el ángulo entre el eje longitudinal que pasa por el centro de dicho lumen cuando el catéter de inyección se coloca sobre el sustrato y el eje longitudinal que pasa por el centro de la abertura distal 22 después del despliegue de dicho elemento de administración curvado 2 en el sustrato. Preferiblemente, el ángulo puede ser entre 60 ° y 120 °, más preferiblemente entre 80 ° y 120 °. En particular, el ángulo puede ser entre 85 ° y 100 °. Preferiblemente, la curvatura de la punta distal 4 puede ser constante.

30

35

Dichos medios de controlar la profundidad de penetración pueden comprender además un elemento equipado con una parada, no se muestra en las figuras. En particular, dicho elemento equipado con una parada puede ser dicho elemento de administración curvado 2. Por lo tanto, dicho elemento de administración curvado 2 puede estar equipado con una parada situada en su extremo proximal para determinar su profundidad de penetración en el sustrato.

40

Dichos medios de controlar la profundidad de penetración puede comprender además un elemento detectable por ultrasonido o técnicas radiodetectables tales como la fluoroscopia, por ejemplo. En particular, dicho elemento detectable puede ser dicho elemento de administración curvado 2 compuesto de aberturas 6 en su extremo distal 4, dicha punta distal 4 consta de una zona distal 10 y una zona proximal 8, dicho elemento de administración curvado 2 se caracteriza porque la superficie específica de dichas aberturas 6, de dicha zona distal 10 es mayor que la superficie específica de dichas aberturas 6, de dicha zona proximal 8.

45

De acuerdo con una modalidad preferida, dicho catéter de inyección puede comprender medios de anclaje para evitar la eliminación del elemento de administración curvado durante la administración del agente terapéutico. Dichos medios de anclaje pueden ser el elemento de administración curvado.

50

El elemento de administración puede ser retráctil. El elemento de administración puede retraerse cuando la fuerza no se ejerce sobre el botón pulsador, dispuesto alrededor del luer lock, debido a una fuerza opuesta ejercida por un resorte situado distalmente del luer lock.

55

De acuerdo con una modalidad preferida, dicho elemento de administración curvado 2 puede ser una aguja hueca o un manguito colocado alrededor de un elemento de perforación. Dicho elemento de administración curvado puede tener un diámetro exterior entre calibre 20 y calibre 34, preferiblemente entre calibre 25 y calibre 32. Por lo tanto, el diámetro exterior

60

de dicho elemento de administración puede ser 0.184 mm y 0.908 mm. Preferiblemente, el diámetro exterior de dicho elemento de administración puede ser entre 0.235 mm y 0.514 mm. Generalmente, el diámetro interior de dicho elemento de administración puede ser entre 0.0826 mm y 0.603 mm; preferiblemente, el diámetro interior puede ser entre 0.108 mm y 0.260 mm. La longitud del elemento de administración puede ser mayor que 100 cm de su abertura distal 22 hasta su extremo proximal. Por ejemplo, la longitud del elemento de administración puede ser de aproximadamente 120 cm. El diámetro interior y exterior de la sección del elemento de administración que penetra en el sustrato puede ser uniforme.

De acuerdo con una modalidad preferida, la superficie total de las aberturas 6 en la punta distal 4 de dicho elemento de administración curvado 2 puede ser entre 0.002 mm<sup>2</sup> y 3.0 mm<sup>2</sup>. El término "superficie total de las aberturas 6 en la punta distal 4" se refiere a la suma de las superficies de cada abertura comprendida en la punta distal del elemento de administración. Más preferiblemente, la superficie total de las aberturas 6 de la punta distal 4 puede ser entre 0.2 mm<sup>2</sup> y 3.0 mm<sup>2</sup>, más preferiblemente entre 0.3 mm<sup>2</sup> y 2.0 mm<sup>2</sup>. Alternativamente, la superficie total de las aberturas 6 de la punta distal 4 puede ser entre 0.02 mm<sup>2</sup> y 3.0 mm<sup>2</sup>. Gracias a estos valores de la media de la superficie de dichas aberturas, el agente terapéutico se distribuye regularmente dentro del sustrato, lo que permite una mejor asimilación de dicho agente terapéutico en el sustrato y evitar así la formación del edema al nivel del sitio de inyección.

De acuerdo con una modalidad preferida, el elemento de administración curvado 2 puede ser una aguja hueca. Dicha aguja hueca puede comprender una punta afilada para penetrar en el sustrato 12. Dicha aguja hueca puede ser un material con memoria de forma. El término "material con memoria de forma" se refiere a un material que tiene la capacidad de recordar su forma inicial y para volver a ella, incluso después de la deformación. El material con memoria de forma puede ser una aleación de níquel y titanio, una aleación a base de cobre, a base de cobalto, a base de cromo, a base de hierro. Preferiblemente, el material con memoria de forma puede ser una aleación de níquel y titanio tal como el NiTiNOL, por ejemplo. La aleación de níquel y titanio puede contener también una pequeña cantidad de cobre, hierro, niobio, paladio o platino. De acuerdo con una modalidad preferida, la punta distal de dicha aguja hueca se compone de dichas aberturas. Preferiblemente, la punta distal de dicha aguja hueca tiene una superficie abierta de entre 0.5% y 30%; más preferiblemente, la punta distal de dicha aguja hueca tiene una superficie abierta de entre 2% y 20%. El término "superficie abierta" corresponde al porcentaje de la superficie total de dichas aberturas en comparación con la superficie total de la punta distal de dicho elemento de administración. Dicha superficie abierta permite un uso óptimo del catéter de inyección, de acuerdo con la invención. Dicha aguja hueca sigue siendo suficientemente rígida para ser capaz de penetrar el sustrato al tiempo que maximiza la introducción del agente terapéutico en este. Más allá del 20%, dicha aguja pierde rigidez y evita su despliegue satisfactorio dentro del sustrato. Por debajo del 2%, la pequeña superficie específica de las aberturas no permite la distribución controlada del agente terapéutico y reduce su retención al mínimo dentro del sustrato.

De acuerdo con otra modalidad preferida, el elemento de administración puede ser un manguito colocado alrededor de un elemento de perforación. Dicho elemento de perforación sirve para perforar el sustrato y para guiar el manguito dentro del sustrato. Dicho elemento de perforación puede ser un material con memoria de forma como se define anteriormente. En esta configuración, dichas aberturas se colocan en la punta distal de dicho manguito. La punta distal de dicho manguito es por lo tanto igual a dicha punta distal 4 de dicho elemento de administración curvado 2 como se define anteriormente. Dicho manguito puede estar hecho de un material polímero, un material compuesto, un metal o una aleación. Por ejemplo, dicho manguito puede ser de, pero no limitado a, poliimida, polieteretercetona o acero inoxidable. Preferiblemente, dicho manguito puede tener una superficie abierta mayor que 2%. Más preferiblemente, dicho manguito puede tener una superficie abierta de entre 2% y 50%. Dicho manguito puede por lo tanto tener una superficie abierta mayor que 20%. En efecto, gracias a su configuración, cuando el elemento de administración es un manguito colocado en un elemento de perforación, se evitan los inconvenientes asociados con la falta de rigidez de un elemento de administración que tiene una superficie abierta mayor que 20%.

El catéter de inyección puede estar equipado con una bomba de control de la presión de inyección del agente terapéutico. La presencia de dicha bomba hace que sea posible mantener una presión constante en la punta proximal del catéter de inyección. La presión constante durante la inyección y la distribución controlada del agente terapéutico a través de dichas aberturas presentes en la punta distal del elemento de administración hacen que sea posible para reducir al mínimo, limitar e incluso evitar el riesgo de edema localizado en el nivel de los puntos de inyección. Además, la tasa de flujo de inyección del agente terapéutico a través del catéter no puede ser demasiado alta. Así, de acuerdo con una modalidad preferida, la tasa de flujo de inyección puede ser de menos de 6 ml por minuto; Preferiblemente, la velocidad de flujo de inyección puede ser inferior a 3 ml por minuto.

De acuerdo con otra modalidad preferida, la superficie específica de las aberturas puede aumentar de una manera lineal. Preferiblemente, el despliegue de las aberturas en dicha punta distal puede ser homogéneo. El término "homogéneo" se refiere a la separación idéntica entre dos aberturas. La separación entre dos aberturas se calcula entre los centros de dichas dos aberturas.

También se describe un proceso para la administración de un agente en un sustrato a través de un catéter de inyección de acuerdo con la invención, dicho proceso comprende las siguientes etapas:

5 - colocar la punta distal 4 de dicho catéter de inyección 1 en la superficie del sustrato 12,

- deslizar dicho elemento de administración curvado 2 de dicho catéter de inyección 1 dentro del lumen 14 y su despliegue en el interior del sustrato 12,

10 - inyectar el agente terapéutico en el sustrato 12 a través de dicho elemento de administración curvado 2.

15 El catéter de inyección puede estar equipado con una bomba de control de la presión de la inyección del agente terapéutico. La presencia de dicha bomba hace que sea posible mantener una presión constante en la punta distal del elemento de administración curvado. La presión ejercida por la bomba en el extremo proximal del catéter para administrar el agente terapéutico es sustancialmente constante durante la duración de la administración curvada de dicho agente terapéutico. La presión constante de la inyección y distribución controlada del agente terapéutico hace que sea posible reducir al mínimo, limitar e incluso evitar el riesgo de edema localizado en el nivel de los puntos de inyección. Además, la tasa de flujo de inyección del agente terapéutico a través del catéter no puede ser demasiado alta. Por lo tanto, la tasa de flujo de inyección puede ser de menos de 6 ml por minuto; preferiblemente, la velocidad de flujo de inyección puede ser inferior a 3 ml por minuto. La tasa de flujo de inyección puede ser constante.

20 El agente terapéutico se administra durante un período de entre 20 segundos y 3 minutos para una cantidad de 1 ml de agente.

25 El proceso de la presente invención también puede incluir una etapa para controlar la profundidad de penetración de dicho elemento de administración 2, en dicho sustrato 12. Preferiblemente, dicha profundidad de penetración puede ser entre 25% y 75% del espesor del sustrato 12. El control de la profundidad de penetración en el sustrato hace que sea posible evitar y eludir los problemas asociados con el riesgo de perforación del sustrato. El agente terapéutico puede de ese modo ser inyectado en el sustrato con total seguridad

30 Dicho elemento de administración utilizado en el proceso de administración, comprende aberturas en su punta distal. Dicha punta distal incluye una zona distal y una zona proximal, dicho elemento de administración está en donde la superficie específica en dicha zona distal de la punta distal es más alta que la superficie específica en dicha zona proximal de dicha punta distal. Una superficie específica de dichas aberturas, que aumenta entre dicha zona proximal y dicha zona distal, hace posible imponer una distribución controlada del agente terapéutico en el interior del sustrato, que se traducirá en una mejor retención de dicho agente terapéutico en el sustrato. La superficie específica en dicha zona distal 10 y en dicha zona proximal 8 de la punta distal puede ser entre 0.01 mm<sup>2</sup>/mm y 0.25 mm<sup>2</sup>/mm.

35 La media de la superficie de una abertura puede aumentar entre dicha zona proximal y dicha zona distal de la punta distal de dicho elemento de administración. Preferiblemente, la media de la superficie de dicha abertura puede ser entre 0.001 mm<sup>2</sup> y 0.06 mm<sup>2</sup>. Más preferiblemente, la media de la superficie de dichas aberturas puede ser entre 0.007 mm<sup>2</sup> y 0.02 mm<sup>2</sup>. La densidad de dichas aberturas puede aumentar entre dicha zona proximal y dicha zona distal. Por lo tanto, la densidad de dichas aberturas en dicha zona distal y en dicha zona proximal puede ser entre 0.04 aberturas/mm<sup>2</sup> y 25 aberturas/mm<sup>2</sup>.

40 La superficie total de las aberturas en la punta distal de dicho elemento de administración puede ser entre 0.002 mm<sup>2</sup> y 3.0 mm<sup>2</sup>. El término "superficie total" se refiere a la suma de las superficies de cada abertura comprendida en la punta distal del elemento de administración. Más preferiblemente, la superficie total de las aberturas de la punta distal puede ser entre 0.2 mm<sup>2</sup> y 3.0 mm<sup>2</sup>, más preferiblemente entre 0.3 mm<sup>2</sup> y 2.0 mm<sup>2</sup>. Alternativamente, la superficie total de las aberturas 6 de la punta distal 4 puede ser entre 0.02 mm<sup>2</sup> y 3.0 mm<sup>2</sup>. El aumento de la superficie del sustrato en contacto con el agente terapéutico ha hecho posible mejorar su disponibilidad en el sustrato y por lo tanto afectar la retención total de dicho agente terapéutico en el sustrato.

45 Dichas aberturas 6 pueden tener varias formas tales como ovalada, cuadrada, rectangular, triangular, elipsoide, o también puede ser en forma de hendidura, romboidal o espiral. Dichas aberturas pueden estar situadas en cualquier lugar de todas las caras de la punta distal de dicho elemento de administración.

50 La profundidad de penetración de dicho elemento de administración en dicho sustrato puede ser controlado por un elemento curvado con memoria de forma, un elemento equipado con una parada o un elemento detectable por ultrasonido u otra técnica radiodetectable tal como la fluoroscopia, por ejemplo.



5 Preferiblemente, la profundidad de penetración puede ser controlada por un elemento curvado con memoria de forma. En particular, dicho elemento curvo con memoria de forma puede ser dicho elemento de administración compuesto de aberturas en al menos una de las caras de la punta distal, caracterizado porque las aberturas que tienen una superficie específica creciente en la dirección distal sobre al menos una porción de dicha punta distal de dicha aguja. Por lo tanto, la profundidad de penetración de dicho elemento de administración en el sustrato está controlada por su propia curvatura. La curvatura de dicho elemento de administración curvado 2, se define por el ángulo entre el eje longitudinal que pasa por el centro de dicho lumen, cuando el catéter de inyección se coloca sobre el sustrato y el eje longitudinal que pasa por el centro de la abertura distal 22 después del despliegue de dicho elemento de administración curvado 2 en el sustrato. Preferiblemente, el ángulo puede ser entre 60 ° y 120 °; más preferiblemente, entre 80 ° y 120 °. En particular, el ángulo puede ser entre 85 ° y 100 °. Preferiblemente, la curvatura de la punta distal 4 puede ser constante.

15 La profundidad de penetración se puede controlar además por un elemento equipado con una parada. En particular, dicho elemento equipado con una parada puede ser dicho elemento de administración compuesto de aberturas en al menos una de las caras de la punta distal, en donde las aberturas que tienen una superficie específica creciente en la dirección distal en al menos una sección de dicha punta distal de dicho elemento de administración. Por lo tanto, dicho elemento de administración está equipado con una parada colocada en su punta proximal para determinar la profundidad de su penetración en el sustrato.

20 La profundidad de penetración puede controlarse además por un elemento detectable por ultrasonido o técnicas radiodetectables (por ejemplo rayos X, fluoroscopia o formación de imágenes por resonancia magnética). En particular, dicho elemento detectable tal vez dicho elemento de administración compuesto de aberturas en al menos una de las caras de la punta distal, en donde las aberturas tienen una superficie específica creciente en la dirección distal en al menos una sección de dicha punta distal de dicho elemento de administración .

25 Dicho elemento de administración utilizado en el proceso, puede ser una aguja o un manguito colocado alrededor de un elemento de perforación. Si el elemento de administración es una aguja, dicha aguja puede tener una superficie abierta de entre 0.5% y 30%, preferiblemente entre 2 y 20%. Además, dicha aguja puede ser un material con memoria de forma como se define anteriormente. Alternativamente, el elemento de administración puede ser un manguito colocado alrededor de un elemento de perforación. Dicho elemento de perforación sirve para perforar el sustrato y para guiar el manguito dentro del sustrato. Dicho elemento de perforación puede ser un material con memoria de forma como se define anteriormente. Dicho manguito puede estar hecho de un material polímero, un material compuesto, un metal o una aleación. Por ejemplo, dicho manguito puede ser de, pero no limitar a, poliimida, polieteretercetona o acero inoxidable. Preferiblemente, dicho manguito puede tener una superficie abierta mayor que 2%. Más preferiblemente, dicho manguito puede tener una superficie abierta de entre 2% y 50%. Dicho manguito puede por lo tanto tener una superficie abierta mayor que 20%. De hecho, gracias a su configuración, cuando el elemento de administración es un manguito colocado en un elemento de perforación, se eluden las desventajas asociadas con la falta de rigidez de un elemento de administración con una superficie abierta mayor que 20%. Si el elemento de administración es un manguito colocado alrededor de un elemento de perforación, el proceso, de acuerdo con la invención, también puede incluir una etapa de retirar dicho elemento de perforación antes de la inyección de dicho agente terapéutico en el sustrato.

40 Se describe el uso de un catéter de inyección, de acuerdo con la invención, para administrar un agente terapéutico en un sustrato. El sustrato puede ser un órgano. Preferiblemente, el sustrato puede ser el miocardio, el hígado, el riñón, el páncreas, la médula espinal o el cerebro. Más preferiblemente, el sustrato puede ser el miocardio. El agente terapéutico puede ser una solución compuesta de un elemento que tiene un efecto terapéutico sobre dicho sustrato. Por ejemplo, el agente terapéutico puede ser, pero no limitar a, una solución que contiene células o macromoléculas tales como proteínas, por ejemplo, hormonas de crecimiento, fármacos, micro o nano-partículas naturales o sintéticas. Por ejemplo, las células utilizadas como agente terapéutico pueden tener un diámetro de 10 a 60 µm. Alternativamente, el agente terapéutico puede ser cualquier agente conocido en la técnica. Preferiblemente, el agente terapéutico es una solución que contiene células o células madre.

50 Ejemplos

55 Los términos y las descripciones utilizados en este documento se proponen sólo para fines ilustrativos y no constituyen limitaciones. Expertos en la técnica reconocerán que son posibles numerosas variaciones en el espíritu y el alcance de la invención como se describe en las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes; en ellos, todos los términos deben entenderse en su sentido más amplio, a menos que se indique lo contrario.

60 La FIG. 2 representa una vista esquemática de la punta distal 4 del elemento de administración curvado 2, que comprende aberturas 6 con la superficie creciente en la dirección distal de acuerdo con una modalidad de la invención. El elemento de administración curvado 2 es una aguja hueca 16. Las aberturas son en la forma de hendiduras con la superficie creciente en la dirección distal.

La FIG. 3 representa una vista esquemática de la punta distal 4 del elemento de administración curvado 2, que comprende aberturas circulares 6 con un diámetro cada vez mayor en la dirección distal de acuerdo con una modalidad de la invención. El elemento de administración curvado es una aguja hueca 16.

5

La FIG. 4 representa una vista esquemática de la punta distal 4 del elemento de administración curvado 2, que comprende aberturas romboidales 6 con el aumento de la superficie en la dirección distal, de acuerdo con una modalidad de la invención. El elemento de administración curvado 2 es una aguja hueca 16.

10

La FIG. 5 representa una vista esquemática de la punta distal 4 del elemento de administración curvado 2, de acuerdo con una modalidad de la invención. El elemento de administración curvado 2 es un manguito 20 situado por encima de un elemento de perforación 18. Dicho manguito 20 comprende aberturas rectangulares inclinadas 6 cuya superficie aumenta en la dirección distal.

15

La FIG. 6 representa una vista esquemática de la punta distal 4 del elemento de administración curvado 2, de acuerdo con una modalidad de la invención. El elemento de administración curvado 2 es un manguito 20 situado por encima de un elemento de perforación 18. Dicho manguito 20 se compone de aberturas en forma de ranura 6.

20

La FIG. 7 representa una vista esquemática de la punta distal 4 del elemento de administración curvado 2, de acuerdo con una modalidad de la invención. El elemento de administración curvado 2 es una aguja hueca 16 que comprende aberturas 6 cuya punta distal está compuesta de dos zonas con una densidad diferente de aberturas. La densidad de las aberturas 6 aumenta en la dirección distal. La superficie específica de las aberturas 6 en la zona proximal 8 es menor que la superficie específica de las aberturas 6 en la zona distal 10.

25

La FIG. 10 representa una vista esquemática de la punta distal de un elemento de administración que comprende siete aberturas circulares con un diámetro que aumenta en la dirección distal. Las aberturas 6a-g están dispuestos en el extremo distal 4 del elemento de administración curvado 2. El tamaño de abertura (en el presente documento el diámetro) aumenta de manera lineal desde la abertura de 6a a 6g y es, respectivamente, 100  $\mu\text{m}$ , 107  $\mu\text{m}$ , 114  $\mu\text{m}$ , 121  $\mu\text{m}$ , 127  $\mu\text{m}$ , 133  $\mu\text{m}$  y 140  $\mu\text{m}$ . La curvatura del elemento de administración es alrededor de 90°. La profundidad de penetración es de alrededor de 3.0 mm. La zona proximal 8 comprende los orificios 6a, 6b y 6c. La zona distal 10 comprende los orificios 6e, 6f y 6g. La longitud de la punta distal es de aproximadamente 4 mm. La longitud de la zona proximal y la distal es 1.133 mm cada una. La suma de la superficie de las aberturas en la zona proximal es 0.027 mm<sup>2</sup>. La superficie específica en la zona proximal es 0.024 mm<sup>2</sup>/mm. La suma de la superficie de las aberturas en la zona distal es 0.0419 mm<sup>2</sup>. La superficie específica de la zona distal es 0.037 mm<sup>2</sup>/mm.

35

Ejemplo comparativo 1

La FIG. 8 representa un gráfico que muestra la retención de microesferas en el sitio, cuando se inyectan en el corazón. Las microesferas se inyectaron a través de tres diferentes catéteres de inyección. El primer catéter **A** es el dispositivo de administración Myostar® compuesto por, como un elemento de administración, una aguja hueca recta compuesta de sólo una abertura en su punta distal. El segundo catéter **B** es un catéter de inyección, de acuerdo con la invención. El catéter **B** comprende, como un dispositivo de administración, una aguja hueca cuya punta distal se compone de cinco aberturas desplegadas radialmente. Las aberturas, de forma circular, tienen un diámetro que aumenta en la dirección distal. La aguja tiene una forma curva. El ángulo entre el eje longitudinal que atraviesa el centro del lumen y el eje longitudinal que pasa por el centro de la abertura distal es aproximadamente 90°. En otra modalidad, el ángulo puede ser alrededor de 100°. El tercer catéter **C** (sacacorchos) se compone de, como un elemento de administración, una aguja hueca, en forma de sacacorchos. La aguja se compone de cinco aberturas circulares en su punta distal, teniendo cada una un diámetro de 0.1 mm. La FIG. 8 representa un gráfico que muestra la capacidad de retención de las microesferas. La retención se expresa en el número de microesferas (/10<sup>3</sup>) retenidas por gramo de sustrato, y luego el elemento de administración del catéter de inyección utilizado. En este ejemplo, el sustrato es un miocardio. Las microesferas utilizadas son bolas de plástico de 15  $\mu\text{m}$  de diámetro.

50

Las pruebas se llevaron a cabo en un miocardio de porcino ex-vivo. El corazón fue montado en el dispositivo PhysioHeart (HemoLab, Eindhoven, Países Bajos), que hace posible reanimar el corazón y mantenerlo latiendo regularmente (80 a 110 latidos por minuto) durante varias horas mientras la perfusión de sangre oxigenada que contiene glucosa. La punta distal del catéter de inyección se colocó sobre la superficie del sustrato, y luego el elemento de administración del catéter de inyección se deslizó dentro del lumen y se desplegó en el interior del sustrato. Se inyectó una solución de microesferas. Las microesferas se utilizaron como modelo de un agente terapéutico estándar. La solución de microesferas (2 ml que contenían 5 millones de microesferas) se inyectó durante 1 minuto a una velocidad constante.

55

Utilizando el catéter **A**, la tasa de retención no excedió de  $30 \cdot 10^3$  microesferas por gramo de sustrato, que es ligeramente mayor que la retención obtenida con el catéter de inyección **C**, con el que se alcanzó una tasa de retención de  $18 \cdot 10^3$  microesferas por gramo. Gracias al catéter de inyección **B**, de acuerdo con la invención, la retención de microesferas por gramo de sustrato alcanzó  $105 \cdot 10^3$  microesferas por gramo de sustrato. La tasa de retención es entonces aproximadamente 30% en los tejidos aislados. La retención de un agente terapéutico en el sustrato se mejora claramente gracias al catéter de inyección, de acuerdo con la invención.

Ejemplo comparativo 2

Este ejemplo comparativo tiene como objetivo comparar un catéter comercialmente disponible (Myostar suministrado por Biologics Delivery System BDS-Johnson & Johnson) y dos catéteres de inyección de acuerdo con la presente invención. El estudio se basó en la evaluación de la retención de células fluorescentes en el miocardio de la especie porcina. Todos los cerdos recibieron una inyección transepicárdica en la pared del ventrículo izquierdo anterior, después de que una toracotomía izquierda ha dejado al descubierto el corazón. Una inyección de 50 millones de células (proporcionadas por Transgenic Services, Charleroi, Bélgica) en 0.5 ml se llevó a cabo en cada ventrículo izquierdo del cerdo. Las células son marcadas con GFP (GFP significa proteína verde fluorescente). El procedimiento experimental se llevó a cabo de la siguiente manera:

- T0-1h y 30: premedicación
- T0-1h y 15: evaluación física y electrocardiograma
- T0-1h: anestesia
- T0-0.5h: toracotomía izquierda
- T0: una inyección transepicárdica en el ventrículo izquierdo anterior
- T0+1h: toma de muestras de sangre y eutanasia

Después de la eutanasia, se extirpó el corazón y se analizaron las muestras de tejido tomadas de la superficie epicárdica en el sitio de inyección (la pared del ventrículo izquierdo anterior medio). El análisis se llevó a cabo por recuento, utilizando la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS), las células marcadas con GFP retenidas en dicho tejido. También se observa que durante el procedimiento no se observaron arritmias y que todos los cerdos sobrevivieron.

Se compararon tres catéteres y tuvieron la siguiente configuración:

- Catéter D fue el Myostar con la aguja recta y no hay orificios laterales.
- Catéter E era un catéter de acuerdo con la presente invención. La aguja Nitinol tiene punta distal curvada de  $100^\circ$  y está provisto de 4 orificios laterales.
- Catéter F era un catéter de acuerdo con la presente invención. La aguja de Nitinol tiene punta distal curvada de  $100^\circ$  y una funda de poliamida que contiene 4 orificios laterales dispuesto sobre el mismo.

El análisis de las muestras de tejidos permitió la determinación de la retención de las células en el sitio de inyección. La tabla 1 muestra los resultados promedio del análisis FACS de tejidos recogidos en el sitio de inyección. La FIG. 9 es un gráfico que muestra el número de células-GFP por gramo para los catéteres de inyección probados.

Tabla 1

Catéter	Células GFP por 100000 células	células GFP por gramo
D	48.2	295790
E	653.2	4004388
F	175.8	1077691

Estos datos ponen de manifiesto claramente que los catéteres de inyección de acuerdo con la presente invención pueden sorprendente y radicalmente mejorar la retención de las células en el miocardio. Esta mejora es proporcionada por el aumento en la superficie específica en la dirección distal como se reivindica en la actualidad.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un catéter de inyección (1), para administrar un agente terapéutico en un sustrato (12), dicho catéter de inyección que comprende al menos un lumen (14) que tiene un extremo distal abierto y un elemento de administración curvado (2) que es capaz de extender en el interior del sustrato, dicho lumen (14) que sirve como una guía para dicho elemento de administración curvado (2) cuando se encuentra fuera del sustrato (12), dicho elemento de administración (2) que comprende un tubo hueco con una abertura distal (22), y que tiene al menos dos aberturas (6) en su punta distal (4), dicha punta distal (4) se compone de una zona distal (10) y una zona proximal (8), en donde la superficie específica de dichas aberturas (6) en dicha zona distal (10) de dicha punta distal (4) de dicho elemento de administración curvado (2) es mayor que la superficie específica de dichas aberturas en dicha zona proximal (8) de dicha punta distal (4) de dicho elemento de administración curvado (2), en donde el elemento de administración (2) toma su forma curvada cuando se despliega en el sustrato, y en donde la profundidad de penetración del elemento de administración curvado en el sustrato está controlada por su curvatura, la curvatura de dicho elemento de administración curvado (2) está definida por un ángulo de entre 60 ° y 120 ° entre el eje longitudinal que pasa por el centro del lumen (14), cuando el catéter de inyección (1) se coloca sobre el sustrato en uso y el eje longitudinal que pasa por el centro de la abertura distal (22) después del despliegue de dicho elemento de administración curvado (2) en el sustrato.
- 20 2. El catéter de inyección de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la superficie específica en dicha zona distal (10) y en dicha zona proximal (8) de la punta distal (4) está entre 0.01 mm<sup>2</sup>/mm y 0.25 mm<sup>2</sup>/mm.
3. El catéter de inyección de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** la superficie específica aumenta entre dicha zona proximal (8) y dicha zona distal (10) por el aumento de la media de la superficie de dichas aberturas (6).
- 25 4. El catéter de inyección de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** la superficie específica aumenta entre dicha zona proximal (8) y dicha zona distal (10) por el aumento de la superficie total de las aberturas (6).
5. El catéter de inyección de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** la superficie específica aumenta entre dicha zona proximal (8) y dicha zona distal (10) por el aumento en la densidad de dichas aberturas (6).
- 30 6. El catéter de inyección de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la curvatura de dicho elemento de administración curvado (2) está definida por un ángulo de entre 80 ° y 120 ° entre el eje longitudinal que pasa por el centro del lumen (14), cuando el catéter de inyección (1) se coloca sobre el sustrato en uso y el eje longitudinal que pasa por el centro de la abertura distal (22) después del despliegue de dicho elemento de administración curvado (2) en el sustrato.
- 35 7. El catéter de inyección de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la curvatura de dicho elemento de administración curvado (2) está definida por un ángulo de entre 85 ° y 100 ° entre el eje longitudinal que pasa por el centro del lumen (14), cuando el catéter de inyección (1) se coloca sobre el sustrato en uso y el eje longitudinal que pasa por el centro de la abertura distal (22) después del despliegue de dicho elemento de administración curvado (2) en el sustrato.
- 40 8. El catéter de inyección de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** el control de la profundidad de penetración de dicho elemento de administración curvado (2) en el sustrato (12) es por medio de uno del grupo que consiste en: un elemento curvado con forma de memoria; un elemento equipado con una parada; o un elemento detectable por ultrasonido u otra técnica radiodetectable.
- 45 9. El catéter de inyección de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** dicho elemento de administración curvado (2) es una aguja hueca (16).
- 50 10. El catéter de inyección de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado porque** la superficie abierta de la punta distal de dicha aguja hueca (16) es entre 2% y 20%.
11. El catéter de inyección de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** dicho elemento de administración curvado (2) es un manguito (20) colocado alrededor de un elemento de perforación (18).
- 55 12. El catéter de inyección de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado porque** la superficie abierta de la punta distal de dicho manguito (20) es mayor que 2%.
13. El catéter de inyección de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** comprende además una bomba para controlar la presión de inyección en la punta proximal del catéter de inyección.

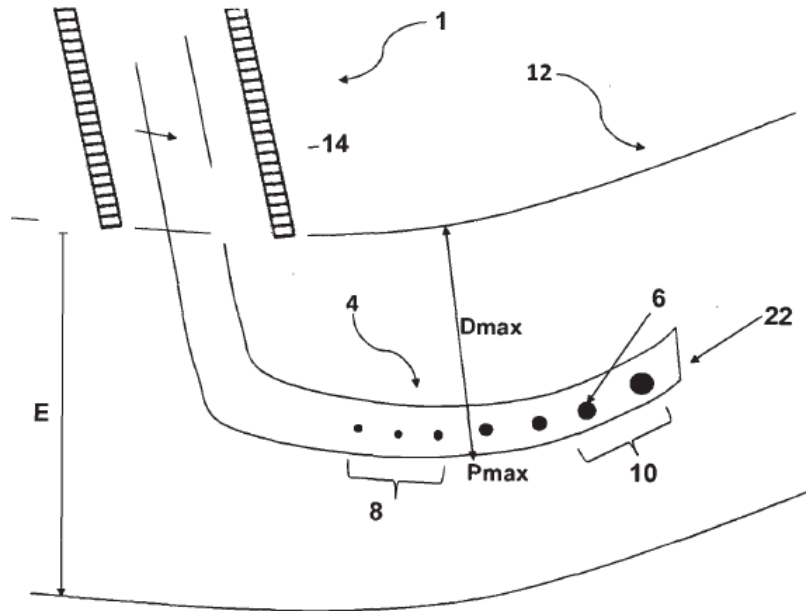


FIG. 1A

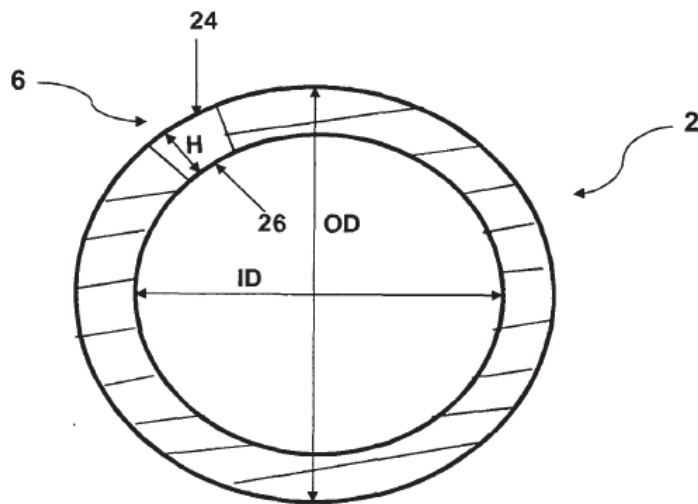


FIG. 1B

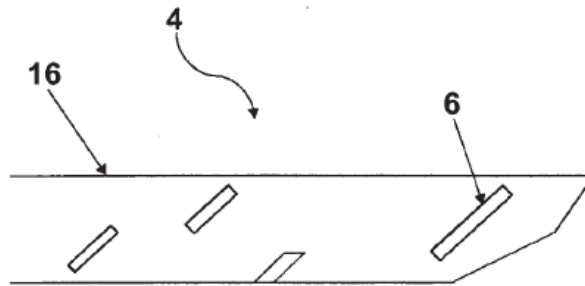


FIG. 2

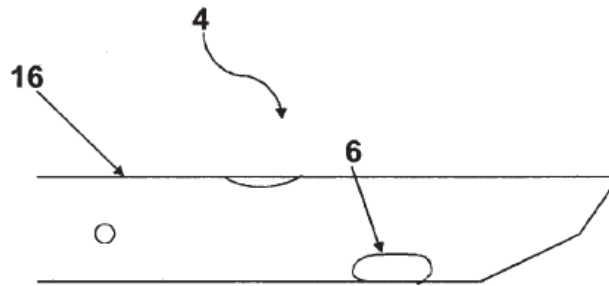


FIG. 3

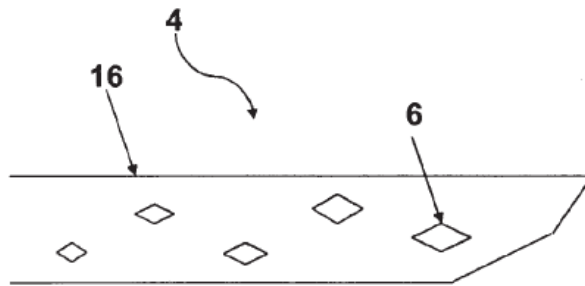


FIG. 4

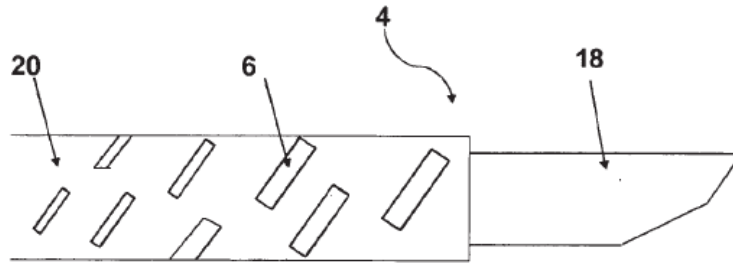


FIG. 5

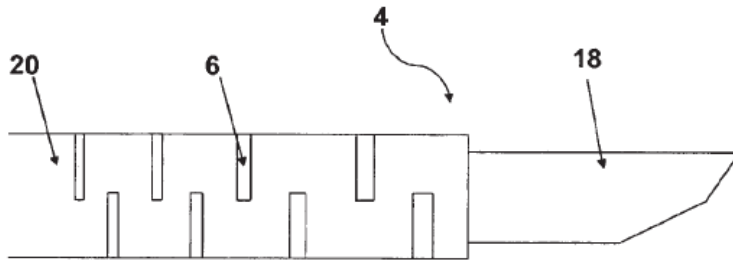


FIG. 6

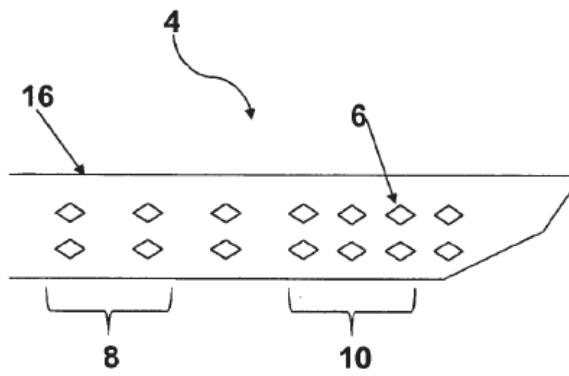
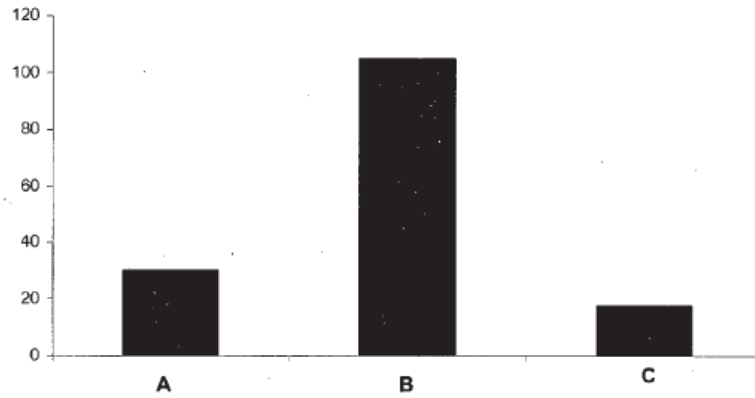
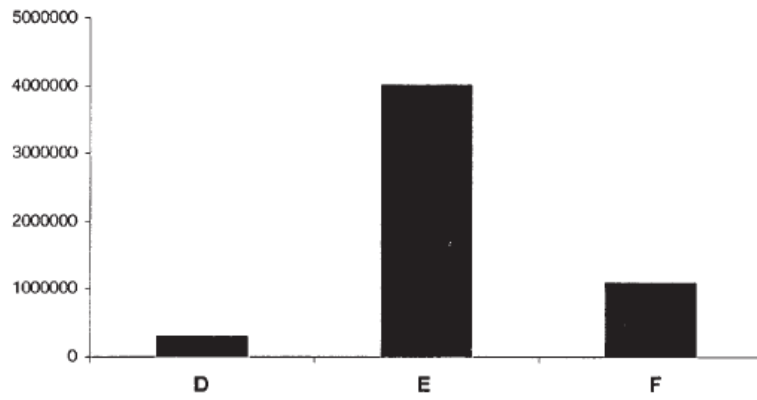


FIG. 7

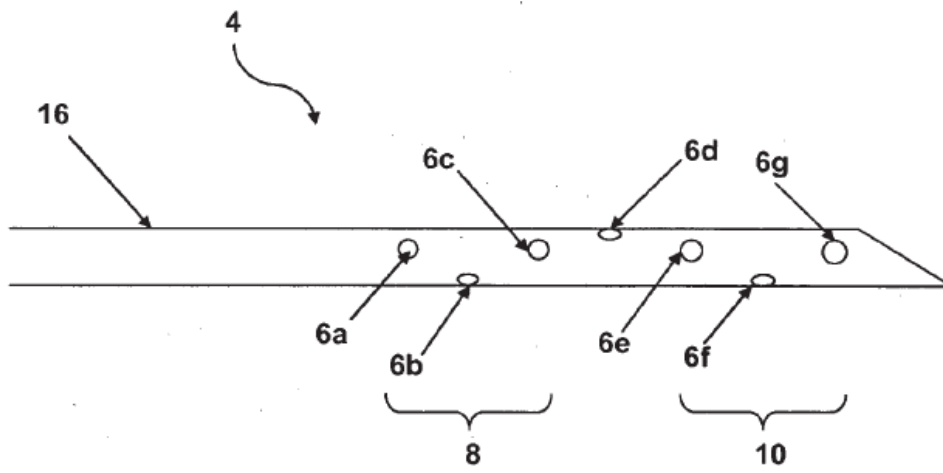




**FIG. 8**



**FIG. 9**



**FIG. 10**