

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 864**

51 Int. Cl.:

A61M 31/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2009 E 09743766 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2320989**

54 Título: **Bombas implantables y cánulas para las mismas**

30 Prioridad:

03.11.2008 US 198090 P

03.11.2008 US 198131 P

08.05.2008 US 51422 P

30.10.2008 US 197751 P

30.10.2008 US 197769 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2015

73 Titular/es:

MINIPUMPS, LLC (100.0%)

319 30th Street

Manhattan Beach CA 90266, US

72 Inventor/es:

PANG, CHANGLIN;

SHIH, JASON;

JIANG, FUKANG;

CAFFEY, SEAN;

HUMAYUN, MARK y

TAI, YU-CHONG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 534 864 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

Bombas implantables y cánulas para las mismas

5 Campo técnico

En diversas realizaciones, la invención se refiere a bombas implantables y a cánulas para dichas bombas.

10 Antecedentes

El tratamiento médico a menudo requiere la administración de un agente terapéutico (por ejemplo, medicamento, fármacos, etc.) a una parte particular del cuerpo de un paciente. A medida que los pacientes viven más tiempo y se les diagnostican dolencias crónicas y/o debilitantes, el resultado probable será una necesidad incrementada de colocar aún más productos terapéuticos de proteínas, fármacos de pequeña molécula y otros medicamentos en zonas diana en todo el cuerpo del paciente. Algunas enfermedades, sin embargo, son difíciles de tratar con las terapias disponibles actualmente y/o requieren administración de fármacos a regiones anatómicas a la que es difícil de conseguir acceso.

El ojo de un paciente es un ejemplo excelente de una región anatómica difícil de alcanzar, y muchas enfermedades que suponen un riesgo para la visión, incluyendo retinitis pigmentaria, degeneración macular asociada a la edad (AMD), retinopatía diabética y glaucoma, son difíciles de tratar con muchas de las terapias disponibles actualmente. Por ejemplo, los medicamentos orales pueden tener efectos secundarios sistémicos; las aplicaciones tópicas pueden escocer y generar mal cumplimiento terapéutico del paciente; las inyecciones generalmente requieren una visita médica, pueden ser dolorosas y tienen un riesgo de infección; y los implantes de liberación sostenida generalmente deben ser retirados después de que su suministro se ha agotado (y generalmente ofrecen capacidad limitada de cambiar la dosis en respuesta al cuadro clínico).

Otro ejemplo es el cáncer, tal como cáncer de mama o meningiomas, donde grandes dosis de quimioterapias altamente tóxicas, tales como rapamicina, bevacizumab (por ejemplo, Avastin), o irinotecano (CPT-11), se administran generalmente al paciente por vía intravenosa, lo que puede dar como resultado numerosos efectos secundarios no deseados fuera de la zona diana. Otro ejemplo más es la administración de fármacos a la rodilla, donde los fármacos a menudo tienen difícil penetrar en el tejido de cartílago avascular para enfermedades tales como osteoartritis.

Los dispositivos de administración de fármacos implantables, que pueden tener un depósito de fármaco rellenable, una cánula para administrar el fármaco, etc., generalmente permiten la administración controlada de soluciones farmacéuticas a una diana especificada. Los dispositivos pueden estar controlados de forma pasiva o de forma activa. En un dispositivo controlado de forma pasiva, el fármaco se bombea cuando, por ejemplo, se presiona un dedo sobre el depósito de fármaco. En un dispositivo controlado de forma activa, el fármaco puede bombearse automáticamente, por ejemplo, a intervalos regulares o de forma continua a lo largo del tiempo. En cualquier caso, a medida que se agota el fármaco que se encuentra dentro del depósito de fármaco, el facultativo puede rellenar el depósito, por ejemplo, con una jeringa, al mismo tiempo que deja el dispositivo implantado dentro del cuerpo del paciente. Esta estrategia puede minimizar la incisión quirúrgica necesaria para la implantación y generalmente evita cirugía o procedimientos invasivos futuros o repetidos.

Diversos desafíos, sin embargo, están asociados a dispositivos de administración de fármacos rellenables. Una limitación de los dispositivos de administración de fármacos convencionales es que generalmente son incapaces de responder de forma dinámica a cambios dentro del dispositivo (por ejemplo, averías, bloqueos, etc.) o a cambios en la diana de administración de fármacos. Por ejemplo, el crecimiento tisular en la salida de un dispositivo implantado (por ejemplo, en la salida de la cánula) puede crear una restricción fluidica. En este caso, los dispositivos de administración de fármacos pasivos y activos sin control por retroalimentación probablemente no administrarían el caudal o dosis deseada del fármaco. Análogamente, sin retroalimentación, el caudal o dosis deseada puede no ser administrada en presencia de fluctuaciones de temperatura, donde existen variaciones en el dispositivo de administración de fármacos debido a procesos de fabricación variables, donde se administran diferentes formulaciones de fármacos, etc.

El documento WO9962576 desvela un dispositivo de administración de fármacos subcutáneo que comprende una carcasa que tiene un depósito interno en comunicación con una aguja de administración de fármacos mediante una trayectoria de fluido. Una cámara expansible está dispuesta adyacente al depósito e impulsa al fármaco desde el depósito hasta la aguja cuando se le suministra un gas. El documento WO9962576 constituye el preámbulo de la reivindicación 1.

Existe una necesidad, por lo tanto, de dispositivos de administración de fármacos implantables mejorados.

Sumario de la invención

En diversas realizaciones, la presente invención presenta una bomba de administración de fármacos implantable que es capaz de responder a cambios que se producen dentro de la bomba y/o en la diana de administración de fármacos. Esta capacidad de la bomba mejora su valor terapéutico, y también incrementa la seguridad del paciente. Por ejemplo, realizaciones de las bombas descritas en el presente documento incluyen uno o más sensores de flujo para monitorizar el flujo de líquido (por ejemplo, fármaco) a través de una cánula de la bomba. Donde, por ejemplo, el caudal se desvía de una velocidad deseada, los circuitos dentro de la bomba pueden emprender una acción correctora. Como alternativa o además, las bombas descritas en el presente documento pueden incluir uno o más sensores de presión para monitorizar la presión en al menos una parte de la bomba. Si fuera necesario o deseable, los circuitos dentro de la bomba pueden ajustar de nuevo el funcionamiento de la bomba basándose en la presión monitorizada. En diversas realizaciones, el sensor o sensores de flujo está/están situados dentro de la cánula de la bomba. Del mismo modo, el sensor o sensores de presión pueden estar colocados así, o estar colocados en otras ubicaciones dentro de la bomba.

Diversos componentes más también pueden estar presentes dentro de, por ejemplo, la cánula de la bomba para garantizar adicionalmente la seguridad del paciente. Por ejemplo, la cánula puede incluir un filtro para impedir el paso de partículas grandes y posibles burbujas de aire a su través y al paciente, y/o una válvula de retención para impedir el reflujo desde una zona diana hasta un depósito de fármaco de la bomba.

En general, en un aspecto, realizaciones de la invención presentan una bomba implantable que incluye un depósito de fármaco, una cánula para conducir líquido desde el depósito, un medio para impulsar líquido desde el depósito a través de la cánula, un sensor para monitorizar un parámetro (tal como caudal o presión) relacionado con el líquido que fluye a través de la cánula, y circuitos para ajustar el medio impulsor basándose en el parámetro monitorizado. El sensor puede estar fabricado, al menos en parte, de parileno, y puede estar conectado eléctricamente a los circuitos mediante cables metálicos que discurren a lo largo de la cánula.

Los circuitos pueden estar programados para administrar una dosis de fármaco predeterminada a través de la cánula, y el sensor puede ser un sensor de flujo. Por ejemplo, el sensor de flujo puede ser un sensor de flujo térmico. Un sensor de flujo térmico de acuerdo con el presente puede incluir un único elemento, físicamente asociado a la cánula, que funciona como calentador y como sensor de temperatura. Como alternativa, el sensor de flujo térmico puede incluir tanto un calentador como un sensor de temperatura independiente que están físicamente asociados a la cánula. El sensor de temperatura puede estar ubicado aguas abajo del calentador. En otra alternativa más, el sensor de flujo térmico incluye un calentador y primero y segundo sensores de temperatura, todos los cuales están físicamente asociados a la cánula. El primer sensor de temperatura puede estar ubicado aguas abajo del calentador y el segundo sensor de temperatura puede estar ubicado aguas arriba del calentador.

En otra realización, el sensor de flujo es un sensor de tiempo de vuelo. Un sensor de tiempo de vuelo puede incluir un calentador y un primer sensor de temperatura que están ambos físicamente asociados a la cánula. El primer sensor de temperatura puede estar ubicado aguas abajo del calentador, y los circuitos pueden causar (i) que un pulso discreto de potencia sea aplicado al calentador y (ii) la detección, por el primer sensor de temperatura, de líquido calentado por el calentador. En algunos casos, un segundo sensor de temperatura está físicamente asociado a la cánula y ubicado aguas arriba del calentador. Como alternativa, uno o más segundos sensores de temperatura pueden estar físicamente asociados a la cánula y ubicados aguas abajo del calentador.

En otra realización más, el sensor de tiempo de vuelo incluye dos electrodos aguas arriba y dos electrodos aguas abajo que están todos físicamente asociados a la cánula. Los circuitos pueden causar (i) que un pulso discreto de voltaje se aplique a través de los dos electrodos aguas arriba y (ii) la detección, por los dos electrodos aguas abajo, de un pulso electroquímico generado en el líquido que fluye a través de la cánula.

En otras realizaciones más, el sensor de flujo incluye un sensor de presión en el depósito y/o uno o más sensores de presión en la cánula. Asimismo, además del sensor de flujo, la bomba puede incluir además un sensor de temperatura que no está en las inmediaciones del líquido que fluye y que facilita la compensación de fluctuaciones de una temperatura ambiente.

En diversas realizaciones, el medio impulsor incluye una cámara de electrolito, un diafragma expansible que separa la cámara y el depósito de fármaco y que proporciona una barrera al fluido entre ellos, y electrodos de electrólisis para causar desprendimiento de un gas en la cámara de electrolito para expandir de este modo el diafragma de modo que el líquido sea impulsado desde el depósito de fármaco al interior de la cánula.

Como alternativa o además de un sensor de flujo, un sensor de presión puede estar incluido para monitorizar la presión dentro de la cánula. En una realización, el sensor de presión está ubicado en un extremo distal de la cánula (dentro o fuera de la cánula) para medir la presión en la zona diana. Los circuitos pueden ajustar, a continuación, el funcionamiento de la bomba basándose en la presión monitorizada en la zona diana. En otra realización, la bomba incluye una válvula de retención en la cánula, y el sensor de presión está ubicado dentro de la cánula y aguas abajo de la válvula de retención. En otra realización más, el sensor de presión está colocado en el depósito de fármaco o

en las inmediaciones de una interfaz entre la cánula y el depósito de fármaco.

Realizaciones que incluyen un sensor de presión también pueden incluir un sensor de flujo para monitorizar un caudal del líquido a través de la cánula. Los circuitos pueden detectar a continuación un malfuncionamiento de la bomba basándose en la presión monitorizada y/o la presión monitorizada.

En general, en otro aspecto más, realizaciones de la invención presentan una cánula para una bomba implantable. La cánula puede incluir un cuerpo alargado que tiene un canal a su través y que se estrecha en un extremo distal del mismo, un filtro que constituye una sola pieza con el cuerpo en un extremo proximal del mismo, y medios para conectar el extremo proximal del cuerpo a un orificio de conexión de la bomba implantable. El filtro puede tener una sección transversal mayor que la sección transversal de flujo del canal, y puede definir aberturas que tienen, cada una, una altura no mayor de 2 μm . Por ejemplo, el filtro puede incluir una matriz de postes de parileno que definen las aberturas.

En diversas realizaciones, la cánula incluye además un sensor de flujo para detectar el flujo fluido dentro del canal, un sensor de presión para detectar la presión en la zona en la que la cánula es insertada, un sensor electroquímico acoplado a un extremo distal del cuerpo alargado y sobre una superficie externa del mismo, y/o una válvula de retención para impedir un reflujo de fluido en el canal. El cuerpo alargado de la cánula puede estar fabricado, al menos en parte, de parileno, y al menos una parte del cuerpo puede estar rodeada por una estructura de silicona.

En una realización, la válvula de retención de la cánula está normalmente cerrada y tiene una presión de apertura de flujo que está gobernada por una fuerza precargada aplicada a la válvula de retención. La fuerza precargada puede ser causada por fricción estática ("adherencia estática") y una diferencia de altura entre dos componentes de la válvula de retención. La válvula de retención puede estar fabricada, al menos en parte, a partir de capas de parileno. Además, un agente de unión puede aplicarse a la válvula de retención, y/o la válvula de retención puede incluir al menos un microcalentador, para mantener la fuerza precargada.

Estos y otros objetos, junto con ventajas y características de las realizaciones de la presente invención desvelada en el presente documento, se volverán más evidentes mediante la referencia a la siguiente descripción, los dibujos adjuntos y las reivindicaciones. Además, debe entenderse que las características de las diversas realizaciones descritas en el presente documento no son mutuamente excluyentes y pueden existir en diversas combinaciones y permutaciones, incluso aunque no se haga explícito en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos, caracteres de referencia similares generalmente se refieren a las mismas partes en todas las diferentes vistas. Además, los dibujos no son necesariamente a escala, haciéndose énfasis en su lugar en la ilustración de los principios de la invención. En la siguiente descripción, se describen diversas realizaciones de la presente invención con referencia a los siguientes dibujos, en los que:

La figura 1A ilustra esquemáticamente, en sección transversal, una bomba de administración de fármacos implantable de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 1B ilustra esquemáticamente, en sección transversal, un dispositivo de administración de fármacos implantable de acuerdo con otra realización de la invención;

La figura 2A ilustra esquemáticamente una realización generalizada de un sensor de flujo que funciona basándose en efectos térmicos o tiempo de vuelo;

La figura 2B ilustra esquemáticamente un sensor de flujo basado en detección de presión capacitivo de acuerdo con una realización de la invención;

Las figuras 3-5 ilustran esquemáticamente sensores de flujo de efecto térmico de acuerdo con diversas realizaciones de la invención;

Las figuras 6-9 ilustran esquemáticamente sensores de flujo basados en tiempo de vuelo de acuerdo con diversas realizaciones de la invención;

Las figuras 10A y 10B ilustran esquemáticamente sensores de flujo basados en detección de presión de acuerdo con diversas realizaciones de la invención;

La figura 11 ilustra esquemáticamente la colocación de diversos sensores de presión en una bomba de administración de fármacos implantable de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 12 es un gráfico que ilustra la relación, en condiciones operativas normales, entre la caída de presión a través de una cánula para una bomba de administración de fármacos implantable típica y la velocidad de flujo de fluido a su través;

La figura 13 es una vista de sección esquemática de una cánula de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 14 es una vista de sección esquemática de una cánula, que tiene un filtro integrado en uno de sus extremos, de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 15 es una vista de sección transversal esquemática del filtro representado en la figura 14, a lo largo de la línea A-A;

La figura 16 es una vista lateral de sección esquemática de una válvula de retención antes del secado, de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 17 es una vista lateral de sección esquemática de la válvula de retención de la figura 16 después del secado;

La figura 18 es una vista en planta esquemática de la válvula de retención de la figura 17;

La figura 19 es una vista de sección esquemática de una cánula que incluye una válvula de retención de paso de banda de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 20A es una vista en planta de sección esquemática de una cánula que incluye una válvula de retención de acuerdo con otra realización de la invención;

La figura 20B es una vista en planta de sección esquemática de la válvula de retención de la figura 20A;

La figura 20C es una vista lateral de sección esquemática de la válvula de retención de la figura 20A;

La figura 21 es una vista de sección esquemática de una cánula que incluye una válvula de retención de acuerdo con otra realización más de la invención;

La figura 22 es una vista lateral de sección esquemática una cánula que incluye una válvula de retención de acuerdo con aún otra realización de la invención; y

La figura 23 ilustra esquemáticamente un sensor electroquímico acoplado a un extremo distal de una cánula de acuerdo con una realización de la invención.

Descripción

En general, realizaciones de la presente invención se refieren a bombas de administración de fármacos implantables dentro del cuerpo de un paciente, tal como, por ejemplo, dentro del ojo o el cerebro del paciente. En ciertas realizaciones, las bombas de administración de fármacos implantables combinan pequeño tamaño y un depósito de fármaco rellenable. El pequeño tamaño minimiza la incomodidad causada por la bomba de administración de fármacos al paciente, mientras que el depósito rellenable permite que la bomba sea rellenable in situ, en lugar de tener que sustituirla. Por lo tanto, un fluido, tal como una solución de un fármaco, puede ser suministrado al paciente durante periodos de tiempo prolongados.

Realizaciones de la invención pueden emplearse en relación con diversos tipos de bombas de administración de fármacos implantables. Las figuras 1A y 1B ilustran esquemáticamente dos variaciones de una dicha bomba de administración de fármacos implantable 100 (concretamente, una bomba electrolítica ejemplar 100) implantada dentro del ojo de un paciente 104. La bomba 100 puede en su lugar, sin embargo, estar implantada en otras partes del cuerpo de un paciente. Por ejemplo, puede estar implantada en el espacio subaracnoideo del cerebro para proporcionar quimioterapia o para proporcionar otro tipo de tratamiento para el cerebro (por ejemplo, administrando la dosis al parénquima cerebral directamente), o cerca de un tumor en cualquier parte del cuerpo del paciente para proporcionar quimioterapia, o en un páncreas que no responde bien a la glucosa para proporcionar agentes (por ejemplo, proteínas, vectores virales, etc.) que desencadenarán la liberación de insulina, o en la rodilla para proporcionar fármacos que tratarán la osteoartritis u otras enfermedades del cartilago, o cerca de la columna vertebral para proporcionar analgésicos o antiinflamatorios, o en cualquier otra parte. Tal como se ilustra en las figuras 1A y 1B, realizaciones de la bomba 100 pueden incluir dos componentes principales: un par de cámaras 108, 112 rodeadas, al menos en parte, por una pared 115, y una cánula 120. Tal como se ilustra en la figura 1A, la pared 115 que rodea a las cámaras 108, 112 puede incluir o constar de una película de parileno independiente 116 y, sobre ella, una cubierta de protección separada 128 hecha de un material biocompatible relativamente rígido (por ejemplo, polipropileno de calidad médica). Como alternativa, tal como se ilustra en la figura 1B, la pared 115 puede corresponder solamente a la cubierta protectora 128, que puede estar revestida con parileno. La cámara superior 108 define un depósito de fármaco que, cuando se usa para tratar a un paciente, puede contener el fármaco que se administrará en forma líquida. Por su parte, la cámara inferior 112 puede contener un líquido que, cuando se somete a electrólisis, desprende un producto gaseoso. Por ejemplo, ese líquido puede ser agua, que puede separarse de forma electrolítica, mediante un voltaje aplicado, en hidrógeno gaseoso y oxígeno gaseoso. Como alternativa, como otros ejemplos, el líquido de electrolito puede ser una solución salina (es decir, NaCl y H₂O) o una solución que contiene sulfato de magnesio o sulfato sódico. En una realización, las dos cámaras 108, 112 están separadas por un diafragma corrugado 124. En otras palabras, el diafragma 124 proporciona una barrera al fluido entre las dos cámaras 108, 112. Al igual que la película independiente 116, el diafragma 124 puede estar construido de, por ejemplo, parileno.

Tal como se ilustra en la figura 1A, la película independiente 116 puede actuar como una barrera externa para el depósito de fármaco 108, y la cubierta protectora 128 puede proporcionar una superficie dura contra la que la película 116 ejerce presión. En tal caso, la cubierta 128 puede estar perforada para permitir movimiento de fluido del ojo, cerebro o cualquier otro fluido corporal. Como alternativa, tal como se ilustra en la figura 1B, la propia cubierta protectora 128 puede actuar como la barrera externa para el depósito de fármaco 108 y puede estar sin perforar. En ambas realizaciones representadas en las figuras 1A y 1B, la cubierta protectora 128 puede impedir que sea ejercida presión externa sobre el depósito de fármaco 108. Tal como se ilustra en la figura 1A, una parte inferior 126 (es decir, un suelo 126) de la cubierta protectora 128 puede incluir agujeros de sutura 130. Análogamente, aunque no se muestra en la figura 1A o la figura 1B, la cánula 120 también puede incluir agujeros de sutura a lo largo de sus lados. Los agujeros de sutura 130 pueden emplearse para suturar (es decir, sujetar) la bomba 100 en su lugar en el cuerpo del paciente.

Tal como se ilustra también en la figura 1A, para proporcionar potencia a la bomba 100 y para permitir la transmisión de datos con ella, una batería y circuitos de control 132 pueden estar embebidos (por ejemplo, sellados herméticamente) debajo de las cámaras 108, 112 (es decir, entre una parte inferior de la película de parileno independiente 116 del depósito de fármaco 108 y el suelo 126 de la cubierta protectora 128), y una bobina de inducción 136 puede estar integrada en la cubierta protectora 128 (por ejemplo, mediante moldeo por inyección). La figura 1B ilustra más claramente una caja hermética 135 para alojar la batería y circuitos de control convencionales 132 pero, por sencillez, no representa los componentes alojados en su interior. La caja hermética 135 puede estar hecha de metales biocompatibles (por ejemplo, titanio) o aleaciones metálicas. La parte inferior de la caja hermética 135 puede ser plana, o puede ser cóncava para ayudar a la bomba implantable 100 a encajar sobre el ojo del paciente 104.

En una realización, la bobina de inducción 136 permite comunicación inalámbrica (por ejemplo, por radiofrecuencia) con un dispositivo externo (por ejemplo, un terminal portátil). El terminal portátil puede usarse para enviar señales inalámbricas a los circuitos de control 132 para programar, reprogramar, hacer funcionar, calibrar o configurar de otro modo la bomba 100. En una realización, los circuitos de control 132 se comunican eléctricamente con electrodos de electrólisis 134 en la cámara de electrolito 112 por medio de interconexiones metálicas (vías) 138 que abrazan una parte inferior del depósito de electrolito 112. Los electrodos de electrólisis 134 pueden estar hechos de, por ejemplo, platino, oro, y/u otro metal o metales. Tal como se describe adicionalmente a continuación, los circuitos de control 132 también controlan la acción de bombeo de la bomba 100, incluyendo el proceso de control en bucle cerrado descrito a continuación.

En una realización, tal como se ilustra en la figura 1A, la cánula 120 conecta la cámara de fármaco 108 a una válvula de retención 140 insertada en la zona de administración. Como alternativa o además, tal como se ilustra en la figura 1B, la válvula de retención 140 puede formar una pieza con y estar ubicada en un extremo proximal de la cánula 120 (es decir, en el extremo más cercano al depósito de fármaco 108). De forma más general, sin embargo, la válvula de retención 140 puede estar ubicada en cualquier lugar a lo largo de la cánula 120. Además, uno o más sensores de flujo 144 para monitorizar el flujo del fármaco - y permitir de este modo la medición del volumen de fármaco - a través de la cánula 120 pueden estar asociados a uno o más de una parte proximal, media o distal de la cánula 120. Opcionalmente, tal como se ilustra en la figura 1A, un sensor de presión 148 también puede estar integrado en un extremo distal de la cánula 120 (es decir, en el extremo más alejado del depósito de fármaco 108) para medir la presión en la zona de administración (por ejemplo, la cámara intravítrea, la cápsula del hombro, la cápsula de la rodilla, ventrículos cerebrales, el canal medular, etc.). En una realización, el sensor de presión 148 proporciona retroalimentación a los circuitos de control 132 de modo que el flujo de fármaco puede medirse mediante un proceso de control en bucle cerrado. Por ejemplo, una presión incrementada en la región diana del fármaco puede causar una disminución en el flujo de fármaco desde la bomba 100. Sensores de presión adicionales 148 pueden estar integrados a lo largo de la cánula 120 o colocados en cualquier otro lugar en la bomba 100, por ejemplo tal como se describe a continuación con referencia a la figura 11. Además, tal como se describe adicionalmente a continuación con referencia a las figuras 14 y 15, la cánula 120 también puede incluir, por ejemplo en su extremo proximal, un filtro para impedir el paso de partículas grandes y posibles burbujas de aire a través de la cánula 120 a la zona de administración.

Tal como se ilustra en la figura 1A, la cánula 120 puede ser una prolongación de la película de parileno independiente 116. Como alternativa, tal como se ilustra en la figura 1B, la cánula 120 puede ser un componente diferente (por ejemplo, un componente de parileno) que está acoplado a la cubierta protectora 128. Por ejemplo, un extremo proximal de la cánula 120 puede insertarse a través de un orificio de conexión fluida formado en la cubierta protectora 128 y unirse a ésta por medio de, por ejemplo, una cola de epoxi biocompatible 150. Una vaina de silicona 154 puede colocarse alrededor de una parte de la cánula 120 (véase la figura 1B), pero esto es opcional (véase la figura 1A).

En una realización, tal como se ilustra en la figura 1A, un orificio de llenado 152 está ensamblado con el depósito de fármaco 108 y sellado mediante un sellante (por ejemplo, un epoxi biocompatible) 156 a la película independiente 116 y la cubierta protectora 128. En otra realización más, tal como se ilustra en la figura 1B, un agujero puede estar formado a través de la cubierta protectora 128 y el orificio de llenado 152 incluido en su interior. En otra realización más, el orificio de llenado 152 puede estar formado en cualquier otro lugar en la bomba 100 y estar conectado al depósito de fármaco 108 a través de un tubo. Por ejemplo, el orificio de llenado 152 puede estar moldeado de materiales biocompatibles, acoplado a una muesca coincidente en la caja hermética 135, y conectado al depósito de fármaco 108 a través del tubo. En una realización, el tubo se inserta a través de un orificio de conexión fluida formado en una pared que rodea al depósito de fármaco 108 y se une a éste por medio de una cola de epoxi biocompatible. En cualquier caso, el orificio de llenado 152 está en comunicación fluida con el depósito de fármaco 108 y permite a un operador de la bomba 100 (por ejemplo, un facultativo) rellenar el depósito de fármaco 108 *in situ* (por ejemplo, mientras la bomba 100 está implantada dentro del ojo del paciente 104). En general, el depósito de fármaco 108 puede rellenarse insertando una aguja de relleno en y a través del orificio de llenado 152.

En diversas realizaciones, las partes principales de la bomba 100 (es decir, el par de cámaras 108, 112 y la cánula 120) son susceptibles a microfabricación monolítica e integración usando procesos con múltiples capas de parileno. El orificio de llenado 152, la cubierta protectora 128, y otros componentes pueden ensamblarse con la bomba 100

después de las etapas de microfabricación.

En funcionamiento, cuando se suministra corriente a los electrodos de electrólisis 134, el electrolito desprende gas, expandiendo el diafragma corrugado 124 (es decir, moviendo el diafragma 124 hacia arriba en las figuras 1A y 1B) y empujando líquido (por ejemplo, fármaco) que debe ser conducido fuera del depósito de fármaco 108, al interior y a través de la cánula 120, y fuera del extremo distal de la misma a la zona de administración diana. Las corrugaciones u otros pliegues en el diafragma expansible 124 permiten un gran grado de expansión, sin sacrificar volumen dentro del depósito de fármaco 108 cuando el diafragma 124 se relaja. Cuando se detiene la corriente, el electrolito gaseoso se condensa de vuelta a su estado líquido, y el diafragma 124 recupera sus corrugaciones que ahorran espacio.

A. Sensores de flujo

Tal como se describe en el presente documento, cualquiera de varios sensores de flujo 144, incluyendo sensores de flujo basados en efectos térmicos, tiempo de vuelo y/o presión, pueden usarse en la bomba implantable 100. En general, el sensor o sensores de flujo 144 están ubicados dentro de la cánula 120, tal como se representa en las figuras 1A y 1B, y se emplean para detectar el flujo fluido dentro de la cánula 120.

En una realización, los sensores de flujo 144 están fabricados, al menos en parte, de parileno, que es un polímero de película fina biocompatible. Ventajosamente, esto permite que los sensores de flujo 144 estén completamente integrados en una bomba de fármacos a base de parileno 100. Con referencia a la figura 2A, que representa una parte de una cánula a base de parileno 120, los sensores 144 basados en efectos térmicos y tiempo de vuelo también pueden incluir elementos metálicos de película fina 158 embebidos en un canal fluido de parileno 160 de la cánula 120. Tal como se describe adicionalmente a continuación, estos elementos metálicos de película fina 158 pueden usarse para crear dispositivos tales como calentadores y dispositivos de detección de temperatura resistivos ("RTD").

Los sensores de flujo 144 basados en detección de la presión pueden funcionar de diversas maneras. Por ejemplo, técnicas capacitivas, piezorresistivas y piezoeléctricas, entre otras conocidas por los expertos en la materia, pueden emplearse todas por conveniencia. Un ejemplo de un sensor de presión capacitivo basado en parileno 144, situado dentro del canal del flujo 160 de la cánula 120, se muestra en la figura 2B. En este caso, el sensor de flujo 144 incluye una cámara de aire 164 encerrada entre dos placas o membranas capacitivas 168A, 168B. Las membranas 168A, 168B pueden fabricarse a partir de, por ejemplo, un material compuesto de parileno/metal. La cámara de aire encerrada 164 puede estar sellada o ventilada a presión atmosférica. A continuación, los incrementos de presión por encima del sensor 144 (debido a un incremento de la velocidad del flujo en el canal 160) hacen que la membrana superior 168A se flexione hacia abajo, lo que indica un cambio de capacitancia entre las membranas superior e inferior 168A, 168B. Análogamente, disminuciones de presión por encima del sensor 144 (debido a disminuciones en la velocidad de flujo en el canal 160) hacen que la membrana superior 168A se flexione hacia arriba, lo que indica de nuevo un cambio de capacitancia entre las membranas superior e inferior 168A, 168B.

Puede ser deseable que el parileno sea el único material en contacto con fluido corporal o el fármaco que fluye a través del canal 160 de la cánula 120 (por ejemplo, para garantizar la biocompatibilidad y también para proteger a los elementos metálicos de película fina 158 y los electrodos metálicos 168A, 168B de la degradación a lo largo del tiempo). Por consiguiente, tal como se ilustra en las figuras 2A y 2B, los sensores 144 pueden estar encapsulados dentro de una o más capas de parileno 172. Además, para reforzar la estructura global y para impedir daños mecánicos, los sensores 144 también pueden estar encapsulados dentro de silicona o epoxi biocompatible.

En general, los sensores de flujo 144 establecen una interfaz con los circuitos de control 132 (véase la figura 1A) de la bomba 100. Los circuitos de control 132 se implementan generalmente en una placa de circuitos impresos ("PCB"), y pistas metálicas de los sensores de flujo 144 a los circuitos de control 132 pueden discurrir paralelas al canal fluido 160 de la cánula 120. En la verdadera interconexión con los circuitos 132, la capa o capas de parileno 172 que cubren el metal pueden eliminarse mediante grabado. Las almohadillas metálicas expuestas pueden unirse a continuación a la PCB usando epoxi conductora, soldadura, u otro agente de unión apropiado.

A.1. Sensores de flujo térmicos

En una realización, un sensor de flujo térmico 144 usa un calentador resistivo para calentar localmente el fluido que fluye en las inmediaciones del sensor 144. A continuación, tal como se explica adicionalmente a continuación, la temperatura del fluido que fluye, que puede medirse usando uno o más RTD en miniatura, proporciona una indicación del caudal. Uno o más RTD pueden ser adyacentes al calentador, o en algunos casos el propio calentador puede usarse simultáneamente como RTD.

A.1.a. Sensor de flujo térmico de calentador único

Con referencia a la figura 3, en esta configuración del sensor de flujo térmico 144 hay solamente un único calentador (indicado como "H" en la figura 3 y en algunas de las figuras que siguen) físicamente asociado a la cánula 120. En

este caso, el calentador también se usa como sensor de temperatura. El calentador puede ser accionado por los circuitos de control 132 usando potencia constante o corriente constante. A continuación, la caída de voltaje en el calentador indica el caudal. Más específicamente, la caída de voltaje en el calentador disminuye con caudales en aumento a través del canal fluido 160, dado que el flujo creciente rebaja la resistencia efectiva de la bobina de calentamiento conduciendo lejos el calor más rápidamente. Aunque no se muestra, otro sensor de temperatura fuera del canal de fluido 160 (por ejemplo, fuera de la cánula 120 y lejos del fluido que fluye) puede ser usado por los circuitos de control 132 para compensar las fluctuaciones de la temperatura ambiente.

A.1.b. Sensor de flujo térmico, de único sensor de temperatura, de único calentador

Con referencia a la figura 4, en esta configuración del sensor de flujo térmico 144 hay un calentador (H) y un único sensor de temperatura (indicado como "TS1" en la figura 4 y en algunas de las figuras que siguen) situado aguas abajo del calentador. En esta realización, los circuitos de control 132 aplican potencia al calentador aguas arriba para calentar el fluido que fluye pasado el calentador, y la temperatura detectada por el sensor de temperatura aguas abajo se incrementa con caudales directos cada vez más elevados. Más específicamente, con caudales directos cada vez más elevados para el fluido que fluye en el canal 160, el fluido calentado tiene menos tiempo para disipar el calor antes de alcanzar el sensor de temperatura aguas abajo. De nuevo, aunque no se muestra, otro sensor de temperatura fuera del canal de fluido 160 (por ejemplo, fuera de la cánula 120 y lejos del fluido que fluye) puede ser usado por los circuitos de control 132 para compensar las fluctuaciones de la temperatura ambiente.

A.1.c. Sensor de flujo térmico, de doble sensor de temperatura, de único calentador

Con referencia a la figura 5, en esta configuración del sensor de flujo térmico 144 hay un único calentador (H), un primer sensor de temperatura (TS1) situado aguas abajo del calentador, y un segundo sensor de temperatura (indicado como "TS2" en la figura 5 y en algunas de las figuras que siguen) situado aguas arriba del calentador. Una vez más, los circuitos 132 aplican potencia al calentador. El uso de dos sensores de temperatura permite detección de flujo direccional. Por ejemplo, con un flujo directo (es decir, flujo en la dirección de la flecha de flujo 176 representada en la figura 5), la temperatura medida por el sensor de temperatura aguas abajo TS1 se incrementará mientras que la temperatura medida por el sensor de temperatura aguas arriba TS2 disminuirá. Lo opuesto es cierto para un flujo inverso (es decir, flujo en la dirección opuesta a la de la flecha de flujo 176). Además, aunque no se muestra, otro sensor de temperatura fuera del canal de fluido 160 (por ejemplo, fuera de la cánula 120 y lejos del fluido que fluye) también puede ser usado por los circuitos de control 132 para compensar las fluctuaciones de la temperatura ambiente.

Como alternativa, usando la configuración mostrada en la figura 5, en lugar de midiendo las temperaturas de los dos sensores de temperatura individualmente, los circuitos de control 132 puede medir en su lugar una temperatura diferencial entre los dos sensores para calcular el caudal. Más específicamente, si el primer sensor de temperatura TS1 mide una temperatura más elevada que el segundo sensor de temperatura TS2, el fluido está fluyendo en la dirección de la flecha de flujo 176. Si lo contrario es cierto, entonces el fluido está fluyendo en una dirección opuesta a la de la flecha de flujo 176. Para caudales cada vez más elevados, la medición de temperatura diferencial se incrementa. Una medición de temperatura diferencial puede dar mejor sensibilidad para mediciones del caudal, dado que cambios en la temperatura ambiente causados por medios diferentes del calentador afectarán a ambos sensores de temperatura de aproximadamente la misma manera y serán, por lo tanto, cancelados.

El calentador (H) en cada una de las realizaciones representadas en las figuras 3-5 pueden ser accionados de forma continua o, como alternativa, pueden ser pulsados por los circuitos de control 132. El pulsado del calentador puede causar ahorros de energía dado que tanto el calentador como los sensores de temperatura no necesitan estar activos entre mediciones de flujo. Por ejemplo, con referencia a la figura 5, los circuitos de control 132 pueden aplicar un pulso de potencia al calentador durante aproximadamente 20 ms para llevarlo a una temperatura de aproximadamente 10 °C por encima de la ambiente. A continuación, la temperatura diferencial entre los sensores de temperatura aguas abajo y aguas arriba TS1, TS2 puede promediarse durante aproximadamente 60 ms, empezando a partir del comienzo del pulso de calor. Esta temperatura diferencial promedio puede correlacionarse directamente a continuación con el caudal a través del canal 160 de la cánula 120.

A.2. Sensores de flujo de tiempo de vuelo

En una realización, un sensor de flujo de tiempo de vuelo 144 genera un pulso indicador en el fluido que fluye dentro del canal 160 de la cánula 120, y a continuación mide el tiempo que tarda este pulso en recorrer cierta distancia. Este tiempo medido se define como el "tiempo de vuelo" y corresponde a la velocidad lineal del fluido, que puede traducirse en un caudal volumétrico. Algunas de las realizaciones descritas que comprende usan un pulso de líquido calentado como indicador. En estas realizaciones, como antes, el pulso de líquido calentado puede detectarse usando un RTD en miniatura. La magnitud del tiempo de vuelo depende de la separación de los calentadores y los sensores de temperatura, así como las dimensiones del canal fluido 160. En otra realización descrita a continuación, se emplea un pulso electroquímico como indicador. En esta realización, pueden usarse un par de electrodos para detectar el pulso electroquímico.

A.2.a. Sensor de flujo de tiempo de vuelo de calentador único con único sensor de temperatura aguas abajo

Con referencia a la figura 6, en esta configuración del sensor de flujo de tiempo de vuelo 144 hay un único calentador (H) y un único sensor de temperatura (TS1) situado aguas abajo del calentador. Los circuitos de control 132 pueden hacer que un pulso discreto de potencia sea aplicado al calentador aguas arriba. El calentador puede transferir a continuación un pulso de calor al fluido que fluye en el canal 160 de la cánula 120 en las inmediaciones del calentador. A medida que este pulso de fluido calentado se desplaza aguas abajo, es detectado por el sensor de temperatura aguas abajo. El retardo entre el momento de la generación del pulso y la detección aguas abajo del fluido calentado es el tiempo de vuelo. A medida que el caudal se incrementa, el tiempo de vuelo disminuye.

A.2.b. Sensor de flujo de tiempo de vuelo de calentador único con sensores de temperatura aguas abajo y aguas arriba

Con referencia a la figura 7, en esta configuración del sensor de flujo de tiempo de vuelo 144 hay un único calentador (H), un primer sensor de temperatura (TS1) situado aguas abajo del calentador, y un segundo sensor de temperatura (TS2) situado aguas arriba del calentador. Una vez más, los circuitos de control 132 pueden hacer que un pulso discreto de potencia sea aplicado al calentador. Los dos sensores de temperatura pueden ser usados a continuación para detectar el pulso de fluido calentado. Más específicamente, el uso de los dos sensores de temperatura permite la capacidad de detección de flujo bidireccional. Para flujos directos (es decir, flujos en la dirección de la flecha de flujo 176), el sensor de temperatura aguas abajo detectará un pulso térmico mientras que el sensor agua arriba no lo detectará. Lo opuesto es cierto para flujos inversos (es decir, flujos en la dirección opuesta a la de la flecha de flujo 176).

Además, aparte de medir la señal en los dos sensores de temperatura independientemente, el circuito de control 132 puede medir, en su lugar, una señal diferencial entre los dos. Esto puede producir una detección más precisa de la dirección del flujo, y el tiempo de vuelo para él, eliminando fluctuaciones de temperatura no causadas por el pulso indicador (por ejemplo, las fluctuaciones de la temperatura ambiente causadas por uno diferente del pulso indicador deben afectar a cada sensor de temperatura por igual, y de este modo cancelarse).

A.2.c. Sensor de flujo de tiempo de vuelo de calentador único con múltiples sensores de temperatura aguas abajo

Con referencia a la figura 8, en esta configuración del sensor de flujo de tiempo de vuelo 144 hay un único calentador (H) y dos (TS1, TS2) o más sensores de temperatura situados aguas abajo del calentador. Una vez más, los circuitos de control 132 pueden aplicar un pulso discreto de potencia al calentador. A medida que el pulso térmico de fluido resultante se desplaza aguas abajo en la dirección de la flecha de flujo 176, éste es inicialmente detectado por el primer sensor de temperatura TS1 y a continuación por el segundo TS2. Cada uno de los tiempos de retardo entre la generación del pulso de potencia y la detección del pulso de fluido calentado resultante por el sensor de temperatura aguas abajo respectivo puede usarse como una indicación del caudal. Además, un tiempo de retardo entre el pulso térmico que pasa por el primer sensor de temperatura y que a continuación pasa por el segundo sensor de temperatura también puede usarse para determinar el caudal. Además, el uso de múltiples sensores de temperatura aguas abajo permite que el intervalo del sensor de flujo se extienda, dado que los sensores de temperatura más cercanos al calentador son más adecuados para caudales más lentos (dado que el pulso de calor puede dispersarse del fluido antes de alcanzar los sensores aguas abajo más alejados), aunque los sensores de temperatura más aguas abajo son más adecuados para caudales más rápidos (dado que el pulso de calor probablemente seguirá estando presente en el fluido cuando alcanza esos sensores más aguas abajo).

A.2.d. Sensor de flujo de tiempo de vuelo que emplea un pulso electroquímico

Con referencia a la figura 9, en esta configuración del sensor de flujo de tiempo de vuelo 144 hay dos electrodos aguas arriba 174A, 174B y dos electrodos aguas abajo 178A, 178B. Cada uno de los electrodos 174A, 174B, 178A, 178B pueden estar en contacto con el fluido que fluye en el canal 160 de la cánula 120. En esta realización, los circuitos de control 132 pueden crear un pulso electroquímico en el fluido usando los dos electrodos aguas arriba 174A, 174B. Más específicamente, un pulso discreto de voltaje puede aplicarse a través de los electrodos aguas arriba 174A, 174B para cambiar de forma electroquímica el fluido en las inmediaciones de estos electrodos 174A, 174B. Generalmente, estos cambios electroquímicos son pequeños cambios en la concentración iónica o el pH del fluido. El pulso electroquímico puede desplazarse a continuación aguas abajo con el flujo de fluido y ser detectados por los dos electrodos aguas abajo 178A, 178B. En particular, los circuitos de control 132 pueden medir la impedancia a través de los electrodos aguas abajo 178A, 178B. En una realización, para impedir la electrólisis, se usa una medición de impedancia de CA. Un cambio de impedancia indica la presencia del pulso electroquímico. El retardo entre el momento de la generación del pulso y la detección aguas abajo del pulso electroquímico es el tiempo de vuelo. De nuevo, a medida que el caudal se incrementa, el tiempo de vuelo disminuye.

A.3. Sensores de flujo basados en presión

Pueden emplearse sensores de flujo basados en presión 144 en diversas ubicaciones de la bomba implantable 100 para medir la presión en puntos clave en el sistema fluido, y deducir de este modo el caudal de fluido a través de la

cánula 120. Más específicamente, los regímenes de flujo encontrados en, por ejemplo, bombas de fármacos oculares 100 son habitualmente laminares. Por lo tanto, existe una relación casi lineal (es decir, directamente proporcional) bien comprendida entre la presión medida y el caudal de fluido.

5 A.3.a. Sensor de flujo basado en presión en el depósito de fármaco

Con referencia a la figura 10A, en esta configuración un único sensor de flujo basado en presión 144 está ubicado dentro del depósito de fármaco 108. Por ejemplo, con referencia de nuevo a las figuras 1A y 1B, el sensor de presión 144 puede estar integrado con el suelo del depósito de fármaco 108 justo antes del punto de entrada de la cánula 120. Dado que el flujo a través de la cánula 120 es laminar, la presión medida en el depósito de fármaco 108 será directamente proporcional al caudal de fluido a través de la cánula 120, suponiendo que la presión en la salida de la cánula 120 no cambia. Más específicamente, presiones más elevadas medidas dentro del depósito de fármaco 108 son indicativas de caudales de fluido más rápidos a través de la cánula 120, y presiones más bajas medidas dentro del depósito de fármaco 108 son indicativas de caudales de fluido más lentos a través de la cánula 120.

15 A.3.b. Sensores de flujo basados en presión en el depósito de fármaco y en la cánula

Con referencia a la figura 10B, en esta configuración un primer sensor de flujo basado en presión 144A está ubicado en el comienzo (es decir, justo fuera del punto de entrada) de la cánula 120, y un segundo sensor de flujo basado en presión 144B está ubicado en el extremo de la cánula 120 o dentro de la longitud de la cánula 120. Por ejemplo, tal como se representa en la figura 10B, el primer sensor de presión 144A está ubicado dentro del depósito de fármaco 108 justo antes del punto de entrada de la cánula 120, y el segundo sensor de presión 144B está ubicado aproximadamente a medio camino de la longitud de la cánula 120. De nuevo, dado que el flujo a través de la cánula 120 es laminar, la diferencia en las presiones medidas por los dos sensores de presión 144A, 144B será, tal como se describe adicionalmente a continuación con referencia a la figura 12, directamente proporcional al caudal de fluido a través de la cánula 120. Ventajosamente, en esta configuración, la relación entre la medición de presión diferencial y el caudal de fluido a través de la cánula 120 no resulta afectada por la presión en la salida de la cánula 120.

30 A.4. Respuesta a los caudales medidos

En respuesta a los caudales medidos, los circuitos de control 132 pueden emprender una acción correctora para garantizar que una dosis correcta de fármaco sea administrada a través del canal 160 de la cánula 120 a lo largo del tiempo. Por ejemplo, donde los circuitos de control 132 determinan que se necesita un caudal de fármaco más elevado, puede incrementar la corriente a los electrodos de electrólisis 134 para desprender más gas en la cámara de electrolito 112, expandiendo de este modo adicionalmente el diafragma 124 e incrementando el caudal de fluido a través de la cánula 120. Como alternativa, donde los circuitos de control 132 determinan que se necesita un caudal de fármaco más bajo, pueden disminuir la corriente a los electrodos de electrólisis 134 para desprender menos gas en la cámara de electrolito 112, rebajando de este modo la expansión en el diafragma 124 y disminuyendo el caudal de fluido a través de la cánula 120. Dependiendo de la aplicación particular para la que se emplea la bomba 100, los requisitos de caudal para el fluido que fluye a través de la cánula 120 pueden variar entre las escalas de nl/min y $\mu\text{l/min}$.

45 B. Sensores de presión

En otro aspecto, realizaciones de la invención se refieren a la colocación de uno o más sensores de presión 148 en la bomba de fármacos implantable 100 para los fines de monitorizar la zona diana del fármaco y la salud de la bomba 100. Por ejemplo, con referencia a la figura 11, uno o más sensores de presión 148 pueden colocarse en el depósito de fármaco 108, dentro de la cánula 120, o en ambas áreas simultáneamente para fines de monitorización. En cada caso, los circuitos de control 132 dentro de la bomba 100 pueden recibir (por ejemplo, mediante pistas metálicas que conectan cada sensor de presión 148 con los circuitos de control 132) y procesar los datos de presión. Además, basándose en los datos de presión, los circuitos de control 132 pueden ajustar el cánula de la bomba 100 para evitar el exceso de presión, mantener una presión o intervalo de presión óptimo, impedir el daño al paciente en caso de avería de la bomba 100, y/o compensar cambios ambientales o cambios en el régimen de fármaco o la diana anatómica. Tal como se ilustra adicionalmente en la figura 11, la cánula 120 de la bomba 100 también puede contener una o más de las válvulas de retención 140 y los sensores de flujo 144 descritos en el presente documento.

B.1. Monitorización de la zona diana

Un sensor de presión 148 ubicado en o sobre la cánula 120 puede usarse para medir y monitorizar la presión local en la zona de inyección. Por ejemplo, si se requiere el conocimiento de la presión en la zona de inyección durante la infusión, entonces el sensor de presión 148 puede colocarse en cualquiera de dos lugares: (i) dentro de la cánula 120 y en su punta distal (tal como se ilustra mediante la colocación del sensor de presión 148C en la figura 11), o (ii) fuera de la cánula 120 y en su punta distal (tal como se ilustra mediante la colocación del sensor de presión 148B en la figura 11). Ventajosamente, la colocación de un sensor de presión 148B, 148C en la punta distal de la cánula 120 impide que caídas de presión relacionadas con el flujo dentro de la cánula 120 causen un error en la lectura de

presión.

Por otro lado, si el conocimiento de la presión de la zona de inyección solamente se necesita cuando la bomba implantable 100 está en estado apagado, entonces el sensor 148 puede colocarse (i) dentro de la cánula 120 y aguas abajo de la válvula de retención 140 (tal como se ilustra mediante la colocación de sensores de presión 148C y 148D en la figura 11), o (ii) fuera de la cánula 120 y en su punta distal (tal como se ilustra mediante la colocación del sensor de presión 148B en la figura 11). La colocación de un sensor de presión 148 antes de la válvula de retención 140 (tal como se ilustra mediante la colocación del sensor de presión 148A en la figura 11) puede proporcionar una medición de la presión en el depósito de fármaco 108.

Tal como se ha indicado anteriormente, las lecturas del sensor de presión pueden ser usadas por los circuitos de control 132 para desencadenar respuestas por parte de la bomba 100. Por ejemplo, para una bomba de administración de fármacos ocular 100 que contiene medicamento para glaucoma, la bomba 100 puede activarse, si la presión intraocular (PIO) supera cierto valor, para administrar una dosis calculada de fármaco que reduce la PIO. Las mediciones de presión pueden ser promediadas en el tiempo por los circuitos 132 para eliminar la posibilidad de falsas alarmas (por ejemplo, presión externa aplicada al ojo, estornudo, flexión de rodilla, etc.). El posterior descenso de la PIO también puede monitorizarse mediante el sensor de presión 148. Dicha configuración es especialmente adecuada para casos agudos, donde el fármaco es administrado inmediatamente al producirse máximos de PIO. En casos crónicos, donde la presión es monitorizada en el transcurso de varios días, el calendario y el volumen de administración de dosis del fármaco administrado por la bomba 100 pueden modificarse, para un valor terapéutico óptimo, basándose en los datos de presión.

B.2. Monitorización de la salud de la bomba

Sensores de presión 148 ubicados en el depósito de fármaco 108 y/o dentro de la cánula 120 también pueden ser usados por los circuitos de control 132 para monitorizar la salud de la bomba 100 (por ejemplo, para detectar malfuncionamiento de una bomba 100). Los circuitos de control 132 pueden hacer esto considerando solamente datos de los sensores de presión 148 o, como alternativa, analizando datos de presión de los sensores de presión 148 junto con lecturas de uno o más de los sensores de flujo 144 descritos anteriormente.

Justos, los sensores de presión y de flujo 148, 144 forman un sistema de detección de averías multipunto. Más específicamente, con referencia a la figura 12, en condiciones operativas normales, la caída de presión a través de la cánula 120 ($\Delta P = P_1 - P_2$ o $P_1 - P_3$ o $P_1 - P_4$, en la figura 11) seguirá una relación conocida con el caudal (Q) a través de la cánula 120, según lo medido por el sensor de flujo 140. Esta relación puede expresarse como la función $Q_{normal}(\Delta P)$. Debe observarse también que, en una situación en la que la magnitud de la presión en la salida de la bomba 100 es significativamente más pequeña que la presión dentro de la bomba 100, solamente se necesita un único sensor de presión 148A dentro el depósito de fármaco 108. En este caso, $\Delta P \approx P_1$ (véase la figura 11).

Cualquier desviación de la relación esperada ($Q_{normal}(\Delta P)$) generalmente indica un problema con uno o más de los componentes de la bomba. Es posible definir un intervalo aceptable de estados de la bomba durante los cuales la bomba 100 sigue funcionando normalmente. Por ejemplo, la figura 12 ilustra lo que constituye un estado de la bomba aceptable. Los estados de la bomba inaceptables, por otro lado (es decir, estados fuera del intervalo aceptable en cada lado de la línea $Q_{normal}(\Delta P)$), deben desencadenar acción en la bomba 100. Estas acciones, que pueden implementarse por los circuitos de control 132 de la bomba, pueden incluir proporcionar notificación al paciente y/o médico de malfuncionamiento de una bomba y/o situar la bomba 100 en un modo de espera. La notificación puede tener lugar a través de una transmisión inalámbrica, tal como se ha descrito anteriormente, a un dispositivo de mano, mediante un sonido audible, o mediante un sistema de señalización óptica incorporado en la bomba 100.

Además de comparar el estado de la bomba con una función conocida ($Q_{normal}(\Delta P)$), otro enfoque para los circuitos de control 132 es comparar el estado de la bomba que varía con el tiempo durante una dosis que está en evolución con el estado o estados de la bomba registrados por los circuitos de control 132 para dosis previas. En tal caso, cualquier desviación significativa indica que algo está fuera de lo común con la bomba 100 y proporciona una base para poner a la bomba 100 en el modo en espera y/o notificar al paciente/médico.

Para fines ejemplares, a continuación se describen varios posibles escenarios de avería y su detección.

B.2.a. Fuga en la cánula

Si existe una fuga en la cánula 120, el caudal medido por el sensor de flujo 144 será menor de lo esperado, dado el diferencial de presión medido.

B.2.b. Bloqueo de la cánula

Si hay un bloqueo dentro o en la salida de la cánula 120, el caudal medido por el sensor de flujo 144 será menor de

lo esperado dado el diferencial de presión medido.

B.2.c. Avería de la válvula de retención

- 5 Si la válvula de retención 140 se atasca en la posición cerrada, el sensor de flujo 144 no registrará flujo alguno incluso a presiones que superan la presión de apertura de flujo de la válvula de retención. A la inversa, si la válvula de retención 140 se atasca en la posición abierta, el sensor de flujo 144 registrará un caudal incluso a presiones extremadamente bajas.

10 B.2.d. Avería del accionador de la bomba

- Si la bomba 100 está siendo accionada (por ejemplo, mediante funcionamiento de los electrodos de electrólisis 134 en la cámara de electrolito 112), pero no hay ningún incremento de la presión en el depósito de fármaco 108 y ningún flujo registrado, entonces se indica un problema con el accionador de la bomba. Análogamente, si la bomba 15 100 está siendo accionada a una velocidad elevada y hay un incremento menor de lo esperado de la presión diferencial (ΔP) y/o el caudal, esto también señala un problema potencial con el accionador de la bomba.

- Por supuesto, incluso con múltiples sensores de presión y/o flujo 148, 144, puede seguir siendo difícil distinguir entre todos los posibles mecanismos de avería. Esto puede, sin embargo, carecer de importancia desde una perspectiva práctica, dado que a menudo es la existencia de un problema - que puede inferirse a partir de cualquier estado de la bomba fuera del intervalo aceptado - lo que es de mayor importancia que su naturaleza precisa.

C. Filtros, válvulas de retención y sensores electroquímicos para la cánula

- 25 Tal como se describe en el presente documento, la cánula 120 puede ser un componente multifuncional de la bomba de administración de fármacos 100. Ésta puede, tal como ya se ha descrito anteriormente, incluir sensores de flujo 144 y/o sensores de presión 148 integrados. Componentes funcionales integrados adicionales que la cánula 120 puede presentar incluyen un filtro para impedir el paso de partículas grandes y posibles burbujas de aire a través de la cánula 120 al interior de la zona de administración (por ejemplo, el ojo de un paciente 104), una válvula de 30 retención 140 para impedir el reflujo de fluido desde la zona diana al interior del canal de la cánula 160, y un sensor electroquímico 312 (véase la figura 23) fuera de la cánula 120 en un extremo distal de la misma.

- La figura 13 representa una vista de sección esquemática de una cánula 120 de acuerdo con una realización de la invención. Tal como se ilustra, en esta realización, la cánula 120 incluye un cuerpo alargado 180 que define un canal 160 a su través. Cada uno del cuerpo 180 y el canal 160 se estrechan hacia un extremo distal 184 de los mismos. La punta de inserción de pequeño diámetro de la cánula 120 ayuda a reducir el daño quirúrgico a la región diana (por ejemplo, el ojo del paciente 104). Tal como se ha mencionado anteriormente, el cuerpo alargado 180 de la cánula 120 puede incluir o constar esencialmente de parileno. Además, tal como se ha descrito con referencia a la figura 1B (aunque no se muestra en la figura 13, por sencillez), silicona (por ejemplo, una vaina de silicona 154, un revestimiento de silicona, etc.) puede rodear al menos una parte del cuerpo de parileno de la cánula 180 para 40 proporcionar una capa protectora.

- En una realización, la anchura interna del canal 160 es de aproximadamente 100 μm , y la anchura total w del cuerpo alargado 180 es de aproximadamente 400 μm . De esta manera, la anchura del canal es lo suficientemente grande 45 para facilitar la integración de uno o más sensores de flujo 140, sensores de presión 148, y/o válvulas de retención 140. Los bordes del cuerpo 180 pueden usarse para encaminar conexiones eléctricas desde cada sensor de flujo, presión y/o electroquímico 144, 148, 312 a los circuitos de control 132, tal como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, usando pistas conductoras depositadas sobre los bordes del cuerpo 180 y selladas, por ejemplo, mediante dos capas de parileno). En una realización, en la parte distal 184 de la cánula 120, la anchura interna del canal 160 50 se contrae a aproximadamente 20 μm - 50 μm , mientras que la anchura del cuerpo alargado 180 se contrae a alrededor de aproximadamente 100 μm .

C.1. Filtro para la cánula

- 55 Pequeñas burbujas de gas pueden introducirse en el depósito de fármaco 108 durante el llenado o rellenado de la bomba de administración de fármacos implantable 100 a través del orificio de llenado 152, o pueden generarse mediante desgasificación del fármaco. Aunque las pequeñas burbujas de gas son generalmente inocuas si se inyectan en, por ejemplo, el ojo del paciente 104, pueden afectar a las funciones de la válvula de retención 140, el sensor o sensores de flujo 144, y/o el sensor o sensores de presión 148 presentes en el canal 160 de la cánula 120. 60 Por consiguiente, impedir que las burbujas de gas entren en el canal 160 es altamente deseable. Tal como se ilustra en la figura 14, un filtro 188 puede estar integrado con el extremo proximal 192 del cuerpo alargado de la cánula 180 para este fin. Más específicamente, el filtro 188, que puede ser una malla de parileno, puede unirse al extremo proximal 192 del cuerpo alargado de la cánula 180 usando, por ejemplo, una cola de epoxi biocompatible. Como alternativa, el filtro 188 puede fabricarse e integrarse con la cánula 120 usando las mismas capas de parileno que se 65 usan para formar el canal de la cánula 160.

Tal como se ilustra en la figura 14, el filtro 188 puede tener una sección transversal mayor que una sección transversal de flujo del canal 160 para reducir la resistencia al flujo en el filtro 188. En una realización, tal como se ilustra en la figura 15, el filtro 188 define aberturas (por ejemplo, canales) 196 que tienen, cada uno, una dimensión de sección transversal (por ejemplo, una altura) no mayor de 2 μm (por ejemplo, las aberturas 196 puede ser de 1 μm a 2 μm de altura en sección transversal) para impedir el paso de partículas más grandes y burbujas de gas al interior del canal 160 de la cánula 120. Las aberturas 196 pueden definirse, tal como se ilustra en las figuras 14 y 15, mediante una matriz de postes de parileno 200 en el filtro 188. Además, la matriz de postes de parileno 200 puede impedir la unión entre sí de las capas de parileno superior e inferior del filtro 188.

C.2. Válvula de retención para la cánula

En una realización, una fuerza precargada proporciona una presión de apertura de flujo preestablecida (por ejemplo, mayor de 4 psi) para la válvula de retención 140 de la cánula 120. Además, la fuerza precargada ayuda a proporcionar una junta efectiva en la válvula de retención 140, impidiendo de este modo un reflujo de fluido a través de la cánula 120.

Una válvula de retención 140 que tiene una fuerza precargada aplicada a ella se muestra en las figuras 16-18 en diversas fases de fabricación. Más específicamente, la figura 16 representa la válvula de retención 140 antes de que sea secada (por ejemplo, en el aire), mientras que las figuras 17 y 18 representan la válvula de retención 140 después de que se ha secado. En una realización, la válvula de retención 140 está construida a partir de tres capas de parileno (por ejemplo, una primera capa para un disco de sellado 204, una segunda capa para un asiento de válvula 208, y una tercera capa para un diafragma de fricción estática 220), aunque en realizaciones alternativas también pueden usarse otros materiales en lugar, o además de, parileno. Preferente (aunque no necesariamente), el material o materiales usados para las tres capas son flexibles, resistentes al agua y biocompatibles.

Tal como se ilustra en las figuras 16-18, la estructura principal de la válvula de retención 140 incluye un disco de sellado circular 204 situado encima de un asiento de válvula de retención 208. El asiento de válvula de retención 208 puede estar construido a partir de, por ejemplo, una capa de parileno de 20 μm de grosor, y un escalón inicial 212 (por ejemplo, de 10 μm de grosor) puede crearse en la capa de asiento 208. En una realización, ataduras 216 rodean al disco de sellado 204 y están fijadas 224 al centro del diafragma de fricción estática 220 para mantener al disco de sellado 204 en su lugar. Las ataduras 216 pueden estar construidas a partir de, por ejemplo, parileno, y cada atadura 216 puede tener un grosor de aproximadamente 5 μm . Por su parte, el diafragma de fricción estática 220 está fijado 228 al nivel más bajo de la capa de asiento de válvula 208. La válvula de retención 140 puede crearse mediante litografía (por ejemplo, usando capas de resina fotosensible sacrificiales) o mediante cualquier otro medio apropiado.

Dado que el parileno se adhiere mal al metal, una capa metálica (por ejemplo, Pt / Au 500 Å / 2500 Å, u otros metales con diferentes grosores) pueden depositarse y emplearse para reducir la adhesión inicial entre el disco de sellado 204 y el asiento de válvula de retención 208. De esta manera, la presión requerida para abrir inicialmente la válvula de retención 140 se reduce.

En una realización, después de liberar todas las capas sacrificiales de resina fotosensible en disolvente como última etapa de fabricación, el diafragma de fricción estática 220 se deja flotando en su posición original, que está al mismo nivel que el asiento de sellado de válvula de retención 208, tal como se muestra en la figura 16. Sin embargo, después de secar la válvula de retención 140 (por ejemplo, al aire), se produce fricción estática (debido en parte a las fijaciones 228 y ataduras blandas 236 del diafragma de fricción estática 220) entre el nivel inferior de la capa del asiento de válvula de retención 208 y el diafragma de fricción estática 220. Una fuerza hacia abajo hacia el asiento de válvula 208 (por ejemplo, una fuerza precargada) se crea por lo tanto sobre el disco de sellado 204 mediante las ataduras 216, tal como se muestra mediante la flexión en las ataduras 216 en la figura 17. Después de establecer esta fuerza precargada, un agente de unión 232 (por ejemplo, epoxi) puede aplicarse para mantener permanentemente la posición de fricción estática y para impedir la delaminación entre las fijaciones de atadura 224 y el diafragma de fricción estática 220. Múltiples agujeros pasantes pueden formarse en la fijación del disco de sellado 224 y el diafragma de fricción estática 200 antes de la aplicación del agente de unión 232 para que el agente de unión 232 alcance las tres capas de parileno.

En una realización, microcalentadores de resistencia metálicos están embebidos entre las tres capas de parileno. Después de que se produce la fricción estática y la fuerza se carga sobre el contacto de sellado de la válvula de retención, puede aplicarse corriente a los microcalentadores para fundir las tres capas de parileno y pegarlas entre sí permanentemente.

En funcionamiento, la válvula de retención 140 proporciona una válvula unidireccional para la cánula 120 que permite que un fármaco, u otro fluido, fluya a través de la cánula 120 desde el depósito de fármaco 108 hasta la zona de tratamiento, mientras impide que el fluido procedente de la zona de tratamiento fluya a través de la cánula 120 y al interior del depósito de fármaco 108. Más particularmente, el disco de sellado flexible 204 está atado de modo que pueda topar contra, o extenderse de forma flexible desde, el asiento de válvula 208 dependiendo de la

presión diferencial por encima y por debajo del disco de sellado 204. Por ejemplo, el fluido que fluye a través del asiento de válvula 208 hacia el disco de sellado 204 impulsará al disco de sellado 204 para que se extienda de forma flexible desde el asiento de válvula 208 (cuando se supera la presión de apertura de flujo), permitiendo de este modo que el fluido pase a través de la válvula de retención 140. En contraste, el fluido que fluye en la dirección opuesta crea una presión diferencial que impulsa al disco de sellado 204 para topar de forma que pueda sellarlo contra el asiento de válvula 208, impidiendo de este modo que el fluido fluya a través de la válvula de retención 140. Como resultado, la válvula de retención 140 proporciona un sistema de válvula de una vía sencillo y eficaz para la cánula 120.

La figura 19 representa una realización alternativa de la válvula de retención 140, concretamente una válvula de retención 140 que tiene una estructura de paso de banda. La válvula de retención 140 presenta dos partes de válvula de diafragma 244, 248 atadas en una ubicación de atadura 252. La válvula de retención 140 puede usarse, por ejemplo, para controlar el flujo de fluido a través de la cánula 120 (por ejemplo, permitiendo que el fluido fluya en una dirección hacia delante solamente cuando una presión de bombeo establecida se aplica al fluido, y/o impidiendo que reflujo de fluido en una dirección hacia atrás).

En funcionamiento, la presión de apertura de flujo de la válvula de retención 140 impide la fuga a través de partes de sellado 246 cuando la bomba 100 está en reposo, pero la válvula 140 se abrirá para permitir el flujo hacia delante cuando una acción de bombeo genera una presión que supera la presión de apertura de flujo. Cuando el fluido experimenta una presión extremadamente alta (es decir, anormal) (por ejemplo, debido a una fuerza inesperada durante el funcionamiento o la implantación, etc.), la válvula de retención 140 cortará el flujo hacia delante. Además, la válvula de retención 140 impedirá el flujo hacia atrás resultante de la presión intraocular.

En más detalle, la válvula de retención 140 incluye una primera válvula, normalmente cerrada 244 y una segunda válvula, normalmente abierta 248. Si una presión hacia delante por debajo de la presión de apertura de flujo de la primera válvula 244 es aplicada al fluido en la cánula 120, la primera válvula 244 permanecerá cerrada y ningún fluido fluirá. Si, sin embargo, una presión hacia delante por encima de la presión de apertura de flujo de la primera válvula 244 es aplicada al fluido en la cánula 120, la primera válvula 244 se abrirá, y el fluido fluirá a través de tanto la primera como la segunda válvulas 244, 248. Además, si la presión hacia delante supera una presión de apertura de flujo de la segunda válvula 248, la segunda válvula 248 se cerrará, impidiendo de este modo el flujo de fluido a su través. Finalmente, si una presión hacia atrás es aplicada al fluido en la cánula 120, la primera válvula 244 se cerrará, impidiendo de este modo el reflujo a lo largo de la cánula 120.

Con referencia ahora a las figuras 20A-20C, una realización de una única válvula de retención, normalmente cerrada 140, que tiene por ejemplo una presión de apertura de flujo mayor de 14 kPa (2 psi) está integrada en una cánula 120 aguas arriba de un sensor de flujo 144. Como antes, la válvula de retención 140 de esta realización se abre solamente cuando la presión aplicada a un fluido en la cánula 120 es mayor que la presión de apertura de flujo. Con referencia a las figuras 20B y 20C, una capa de parileno para un anillo de sellado de válvula de retención 276 de la válvula de retención 140 puede depositarse directamente sobre una capa de oro de un asiento de válvula 280 (con, por ejemplo, un revestimiento monocapa autoensamblado adicional sobre la superficie de oro). Debido a la débil adhesión entre oro y el parileno, esta unión se libera fácilmente, permitiendo de este modo que la válvula de retención 140 se abra cuando la presión de apertura de flujo es superada. Dado que no hay ningún espacio inicial entre el anillo de sellado 276 y el asiento de válvula 280, no se permite ninguna fuga de flujo hacia atrás.

Realizaciones alternativas de válvulas de retención 140A, 140B se muestran en las figuras 21 y 22, respectivamente. Las válvulas de retención 140A, 140B incluyen partes de válvula de diafragma 286, 300, ataduras 292, 304, y partes de sellado 296, 308 que se liberan en el momento en que una presión de apertura de flujo es ejercida. La presión de apertura de flujo (es decir, la presión hacia delante mínima para abrir cada válvula 286, 300) puede ser de aproximadamente 27 kPa (200 mmHg o 4 psi). Como alternativa, pueden usarse presiones de apertura de flujo que sean mayores o menores.

C.3. Sensor electroquímico para la cánula

En una realización, tal como se ilustra en la figura 23, un sensor electroquímico 312 se coloca sobre la cánula 120 (por ejemplo, fuera de la cánula 120 sobre su punta distal) para proporcionar monitorización in vivo de, por ejemplo, la concentración de fármaco en la zona diana, tal como el espacio intraocular, el líquido cefalorraquídeo, o la columna vertebral. Tal como se ilustra en la figura 23, el sensor 312 puede colocarse sobre la cánula 120 de modo que esté completamente sumergido en el fluido intraocular después de la implantación de la cánula 120 en el ojo del paciente 104. El sensor 312 puede funcionar, por ejemplo, basándose en principios de detección electromecánica bien conocidos tales como voltametría lineal, voltametría cíclica, voltametría pulsada y otras técnicas. Estas técnicas generalmente implican la aplicación de formas de onda de voltaje variables para activar electrodos 316 del sensor 312. La oxidación y reducción de moléculas sobre las superficies del electrodo 316 generan corriente, que puede medirse y usarse para determinar la concentración de ciertas moléculas electroquímicamente activas en el fluido de trabajo.

En una realización, el sensor 312 requiere un mínimo de dos electrodos 316. Los materiales que pueden usarse para formar los electrodos 316 incluyen, aunque sin limitarse a, carbono, platino y oro. Como antes, pistas metálicas pueden abarcar la longitud de la cánula 120 para conectar eléctricamente los electrodos 316 a los circuitos de control 132. Las pistas metálicas pueden aislarse del entorno usando parileno, mientras que los electrodos 316 del sensor 312 pueden estar en contacto directo con el fluido en la zona diana del fármaco. Como alternativa, estas películas o moléculas también pueden aplicarse a los electrodos 316 para modificar sus propiedades y mejorar su especificidad de detección para ciertas moléculas.

En diversas realizaciones, el sensor electroquímico 312 se usa para detectar factores de crecimiento, tal como el factor de crecimiento endotelial vascular ("VEGF") y todos los derivados de VEGF (tales como VEGF A, etc.), citoquinas (tales como TNF alfa), el nivel de concentración del fármaco bombeado por la bomba 100 o de un fármaco que fue administrado de otro modo (por ejemplo, por vía tópica), proteínas y/o azúcares (tales como glucosa). Además, el sensor electroquímico 312 puede emplearse para poner a prueba niveles de ácido ascórbico y oxígeno, y/o para poner a prueba la osmolaridad, los niveles de azúcar y otros productos químicos del líquido cefalorraquídeo.

Habiendo descrito ciertas realizaciones de la invención, será evidente para los expertos en la materia que pueden usarse otras realizaciones que incorporen los conceptos desvelados en el presente documento sin alejarse del alcance de la invención. Por consiguiente, las realizaciones descritas deben considerarse, a todos los efectos, solamente ilustrativas y no restrictivas.

REIVINDICACIONES

1. Una bomba implantable (100) que comprende:

un depósito de fármaco (108),
una cánula (120) para conducir líquido desde el depósito;
un medio (112, 124, 134) para impulsar al líquido desde el depósito a través de la cánula, **caracterizado por**
un sensor (148) para monitorizar al menos un parámetro indicativo de que el líquido fluye a través de la cánula; y
circuitos (132) para ajustar el medio impulsor basándose en los parámetros monitorizados.

2. La bomba de la reivindicación 1, en la que el medio impulsor comprende:

una cámara de electrolito (112);
un diafragma expansible (124) que separa la cámara y el depósito y que proporciona una barrera al fluido entre
ambos; y
electrodos de electrólisis (134) para causar desprendimiento de un gas en la cámara de electrolito para expandir
de este modo el diafragma de modo que el líquido sea impulsado desde el depósito al interior de la cánula.

3. La bomba de la reivindicación 1, en la que el sensor está fabricado, al menos en parte, de parileno.

4. La bomba de cualquier reivindicación anterior, en la que el sensor es un sensor de flujo térmico, que
preferentemente comprende un único elemento, físicamente asociado a la cánula, que funciona como calentador y
como sensor de temperatura.

5. La bomba de la reivindicación 4, en la que el sensor de flujo comprende un calentador y un sensor de
temperatura, ambos físicamente asociados a la cánula, estando el sensor de temperatura ubicado aguas abajo del
calentador.

6. La bomba de la reivindicación 4, en la que el sensor de flujo comprende un calentador y primero y un segundo
sensores de temperatura, todos físicamente asociados a la cánula, estado el primer sensor de temperatura ubicado
aguas abajo del calentador y estando el segundo sensor de temperatura ubicado aguas arriba del calentador.

7. La bomba de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el sensor es un sensor de flujo de tiempo de vuelo
que comprende un calentador y un sensor de temperatura, ambos físicamente asociados a la cánula, estando el
sensor de temperatura ubicado aguas abajo del calentador, y en la que los circuitos causan que un pulso discreto de
potencia sea aplicado al calentador y la detección, por el sensor de temperatura, de líquido calentado por el
calentador.

8. La bomba de la reivindicación 7, que comprende además un segundo sensor de temperatura físicamente
asociado a la cánula y ubicado aguas arriba del calentador o aguas abajo del calentador.

9. La bomba de la reivindicación 7, en la que el sensor de flujo comprende dos electrodos aguas arriba y dos
electrodos aguas abajo, cada uno físicamente asociado a la cánula, y en la que los circuitos causan que un pulso
discreto de voltaje sea aplicado a través de los dos electrodos aguas arriba y la detección, por los dos electrodos
aguas abajo, de un pulso electroquímico generado en el líquido que fluye a través de la cánula.

10. La bomba de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el sensor comprende un sensor de presión en el
depósito o en las inmediaciones de una interfaz entre la cánula y el depósito de fármaco, y/o al menos un sensor de
presión en la cánula.

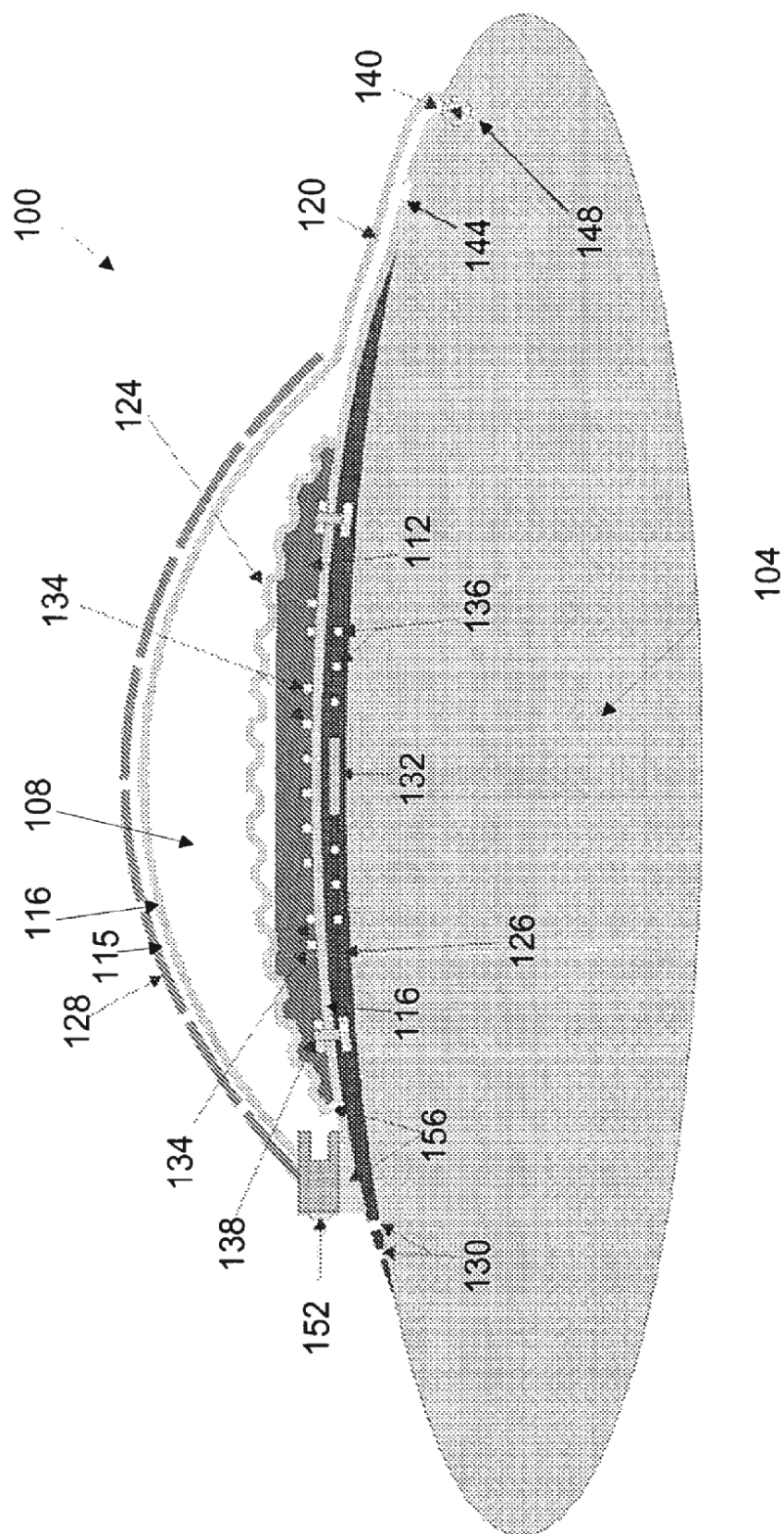
11. La bomba de la reivindicación 10, en la que el sensor de presión está ubicado en un extremo distal de la cánula
para medir la presión en una zona diana, y preferentemente en la que los circuitos ajustan el funcionamiento de la
bomba basándose en la presión monitorizada en la zona diana.

12. La bomba de la reivindicación 10, que comprende además una válvula de retención en la cánula, estando el
sensor de presión ubicado dentro de la cánula y aguas abajo o aguas arriba de la válvula de retención.

13. La bomba de la reivindicación 10, que comprende además un sensor de flujo para monitorizar un caudal del
líquido.

14. La bomba de cualquier reivindicación anterior, que comprende además un sensor de temperatura no en las
inmediaciones del líquido que fluye para facilitar la compensación de fluctuaciones en una temperatura ambiente.

15. La bomba de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en la que los circuitos detectan un mal funcionamiento
de la bomba basándose en la presión monitorizada y, donde la bomba comprende un sensor de flujo, el caudal
monitorizado.



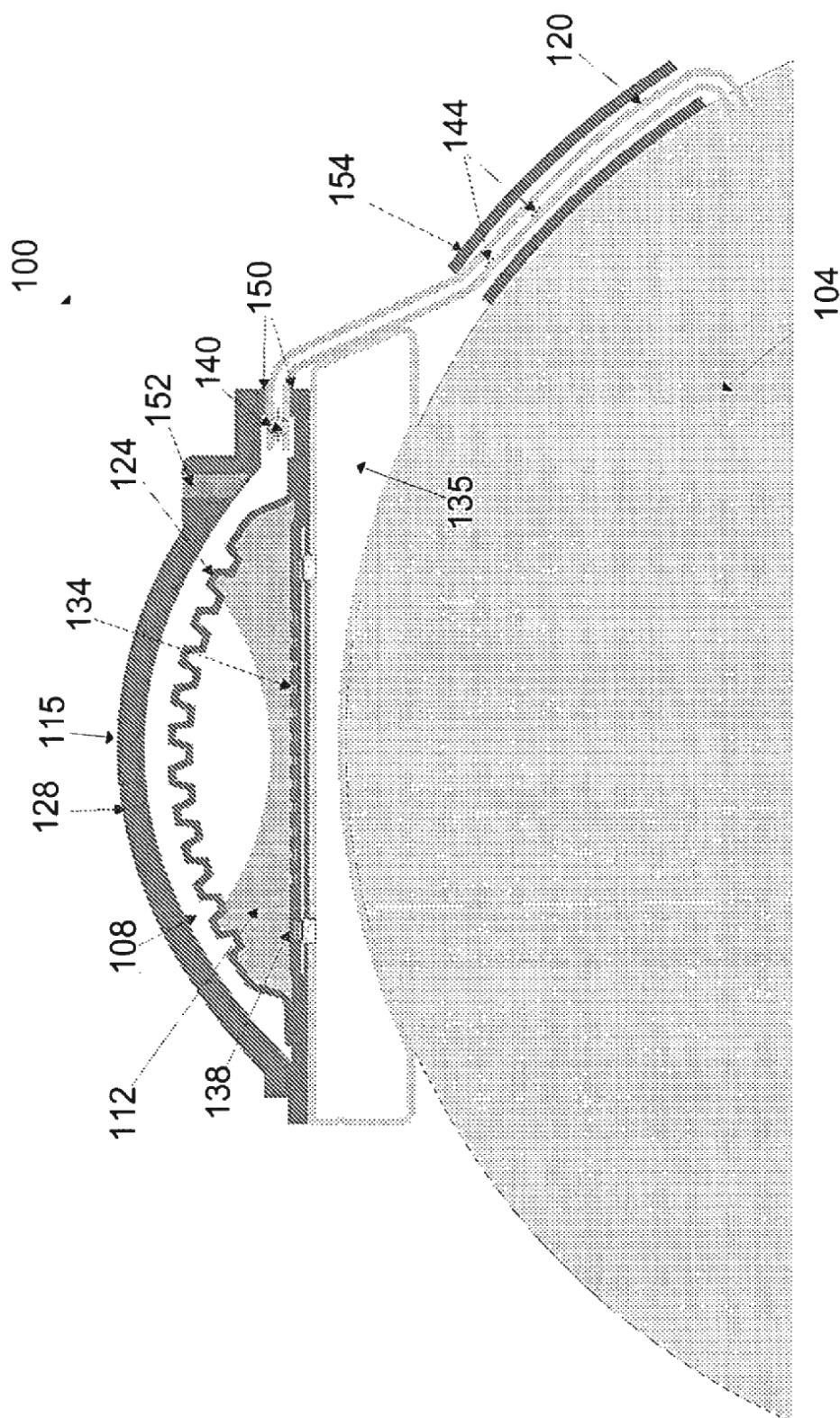
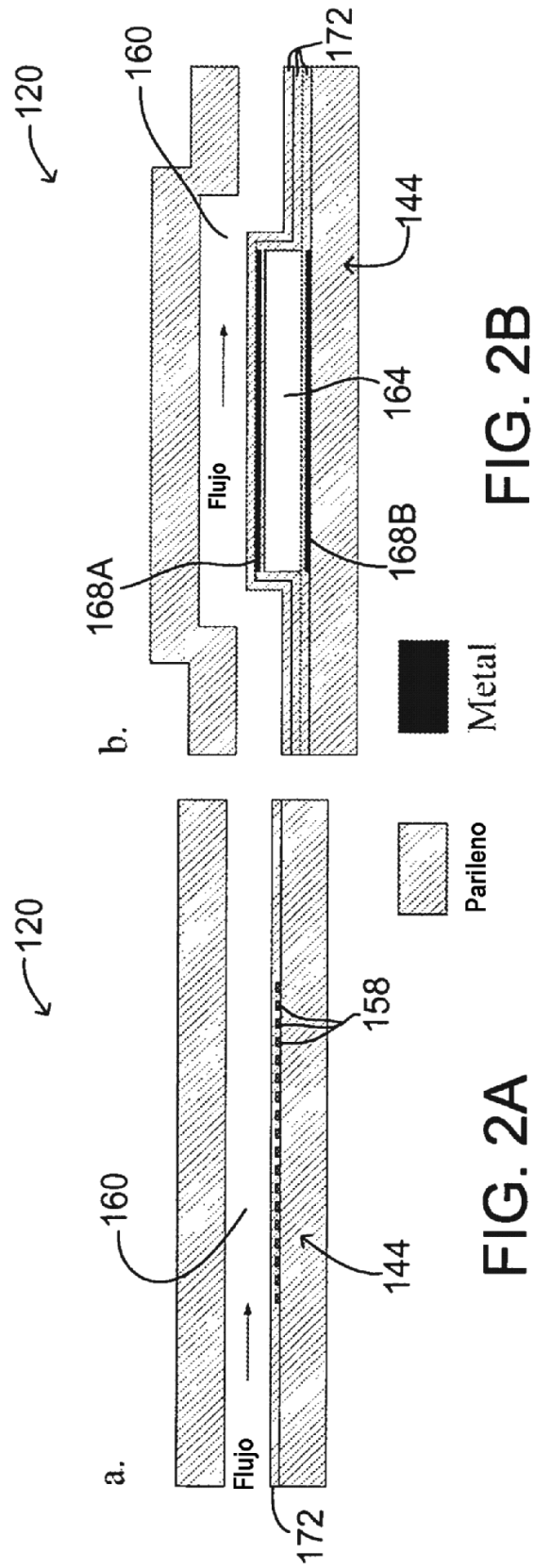


FIG. 1B



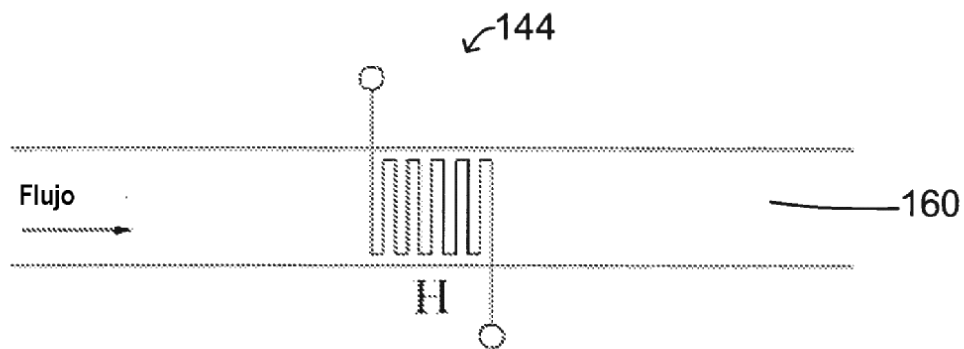


FIG. 3

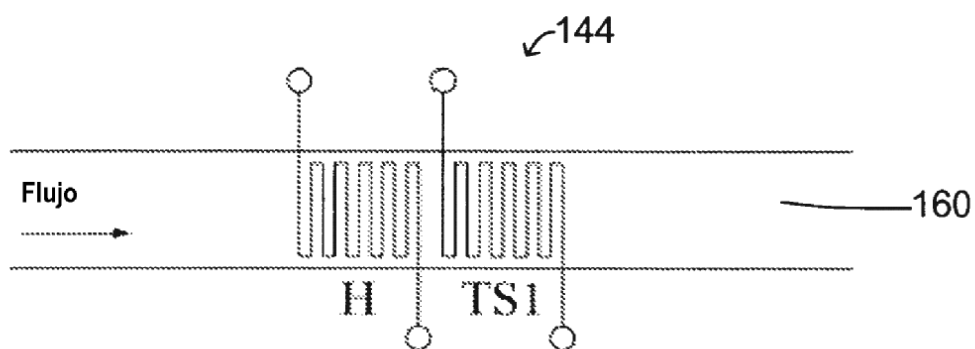


FIG. 4

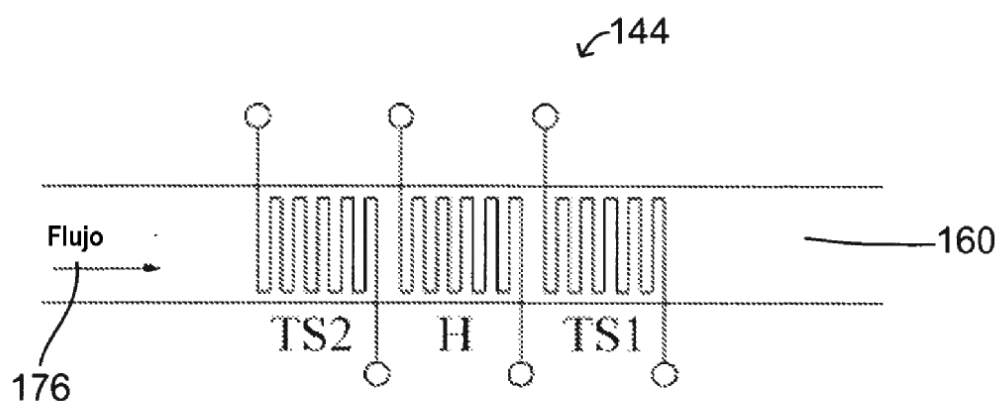


FIG. 5

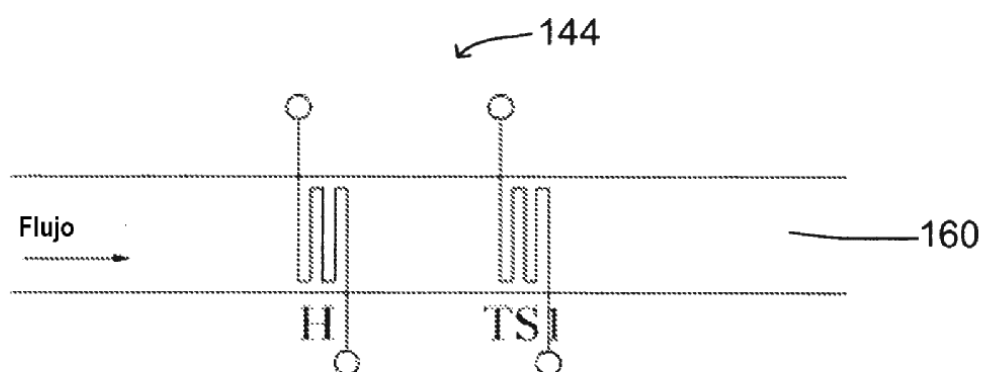


FIG. 6

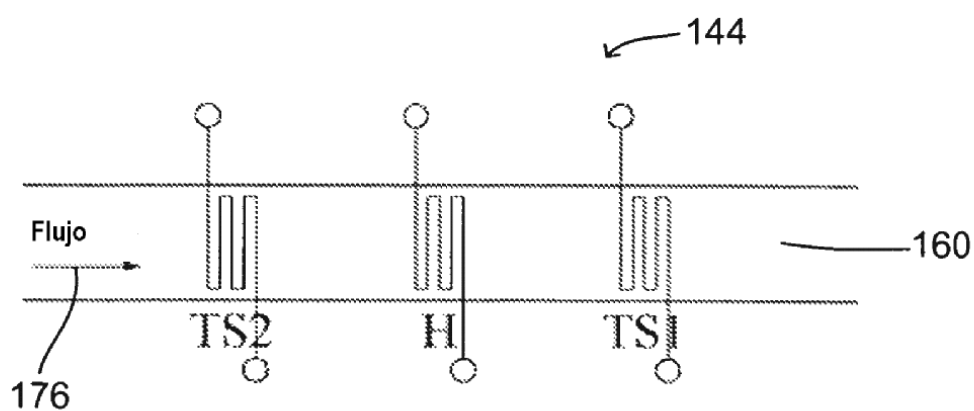


FIG. 7

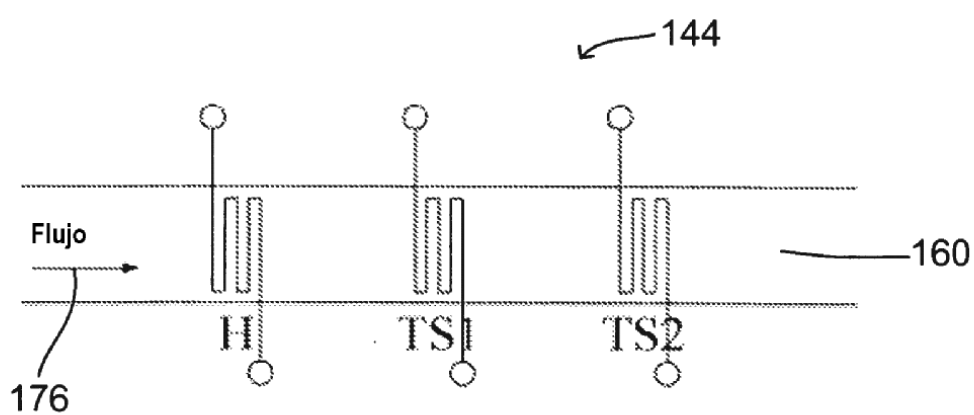


FIG. 8

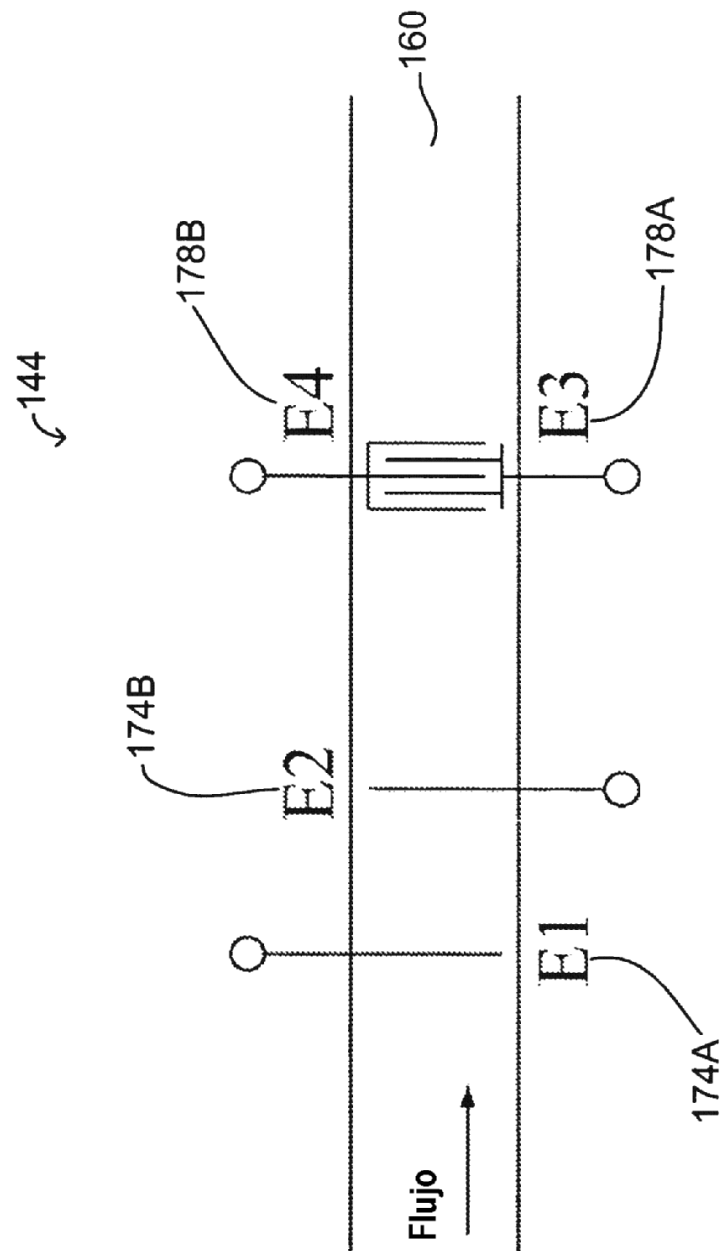


FIG. 9

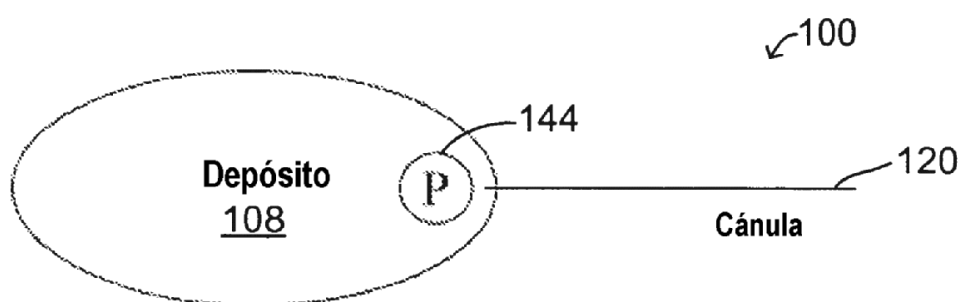


FIG. 10A

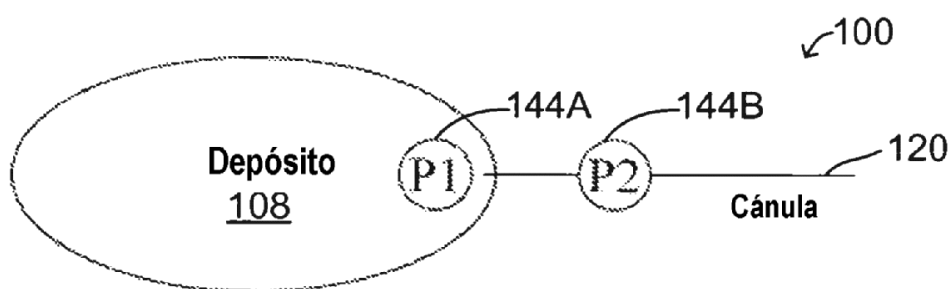


FIG. 10B

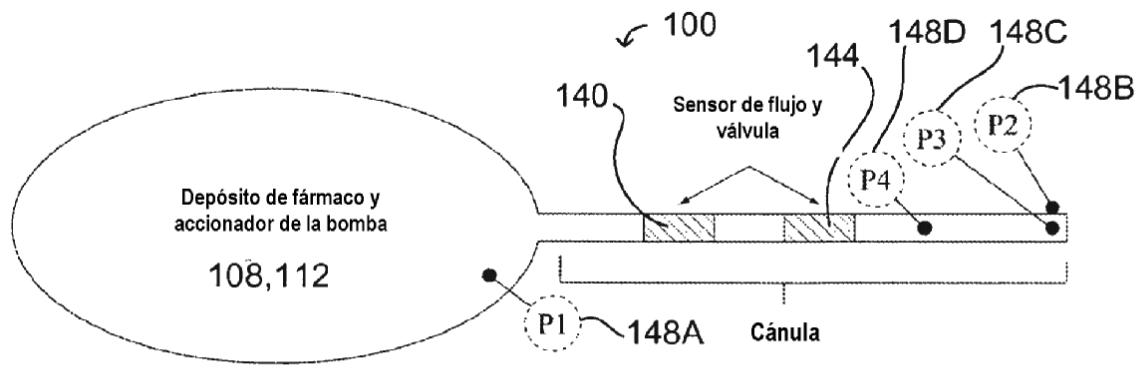


FIG. 11

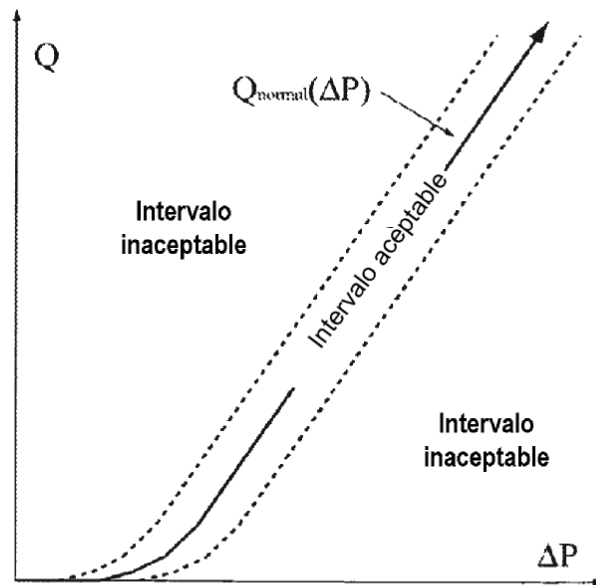


FIG. 12

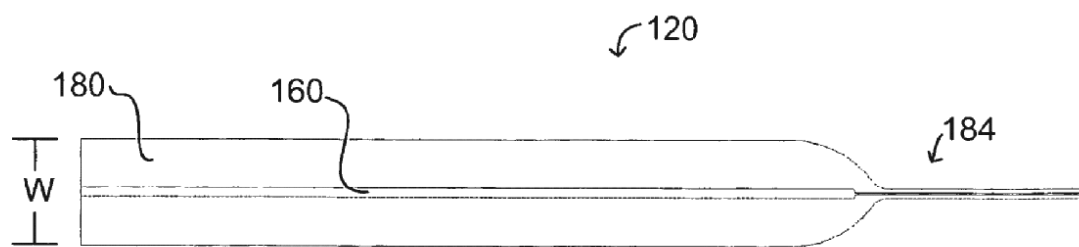


FIG. 13

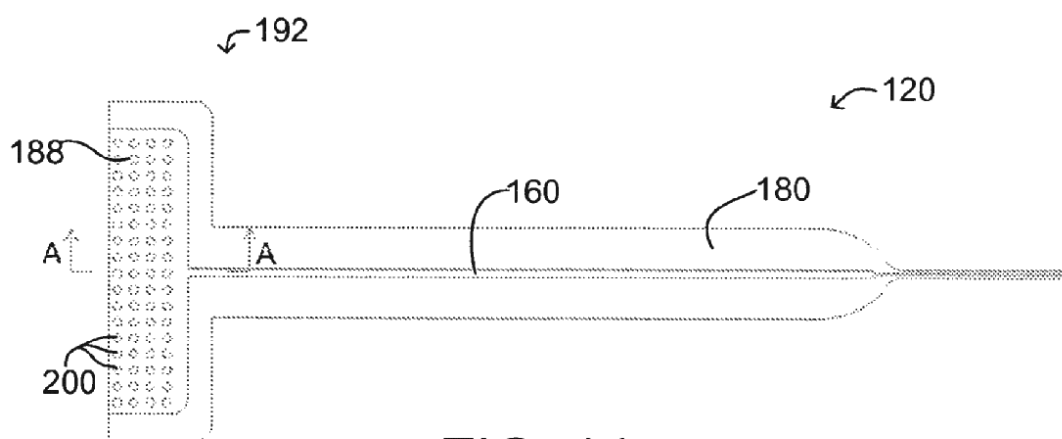


FIG. 14

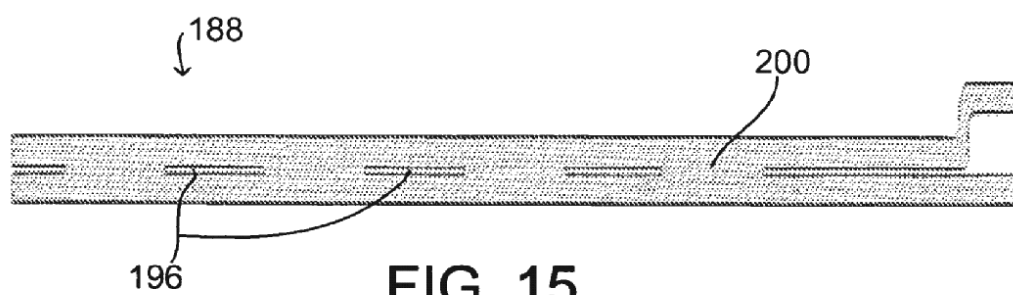


FIG. 15

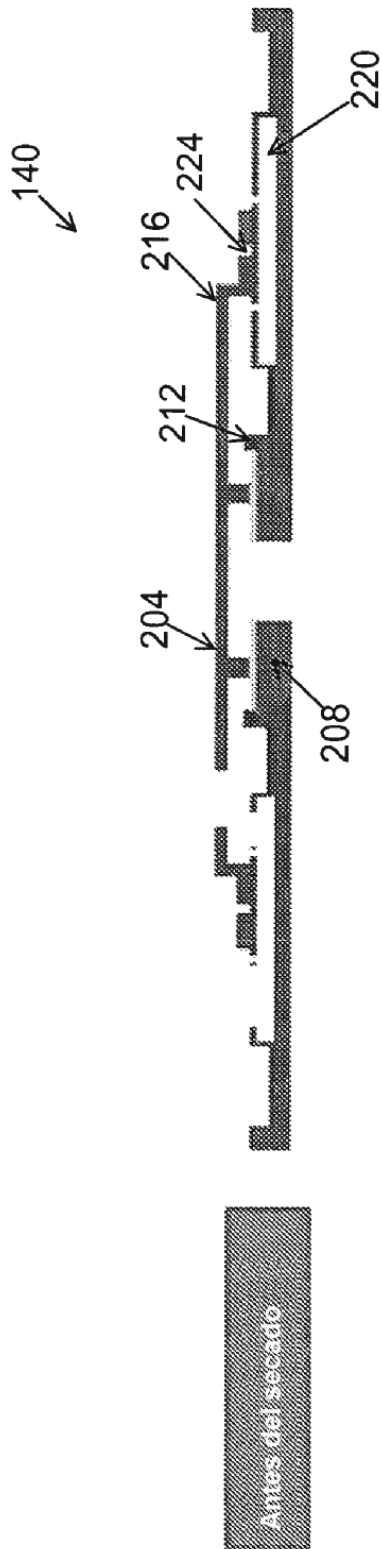


FIG. 16

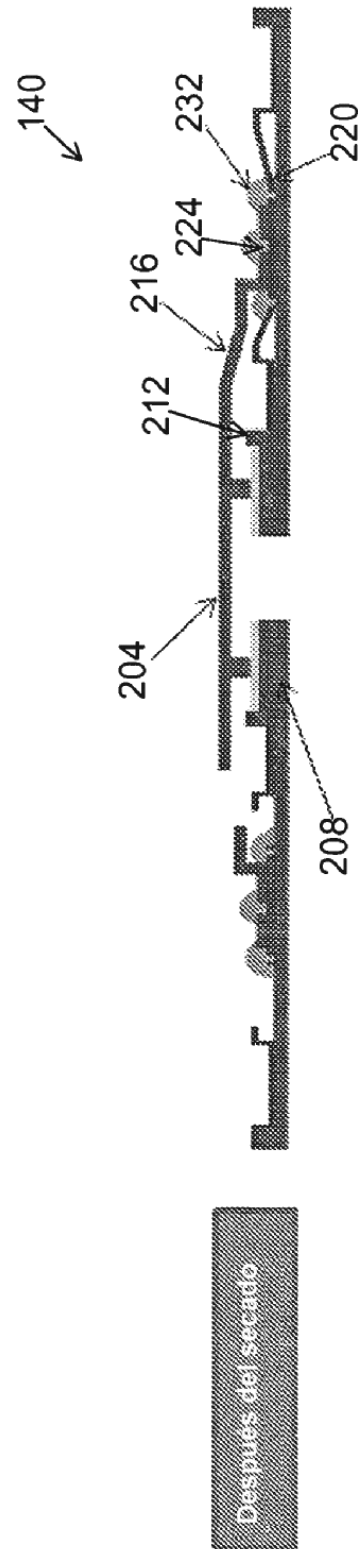


FIG. 17

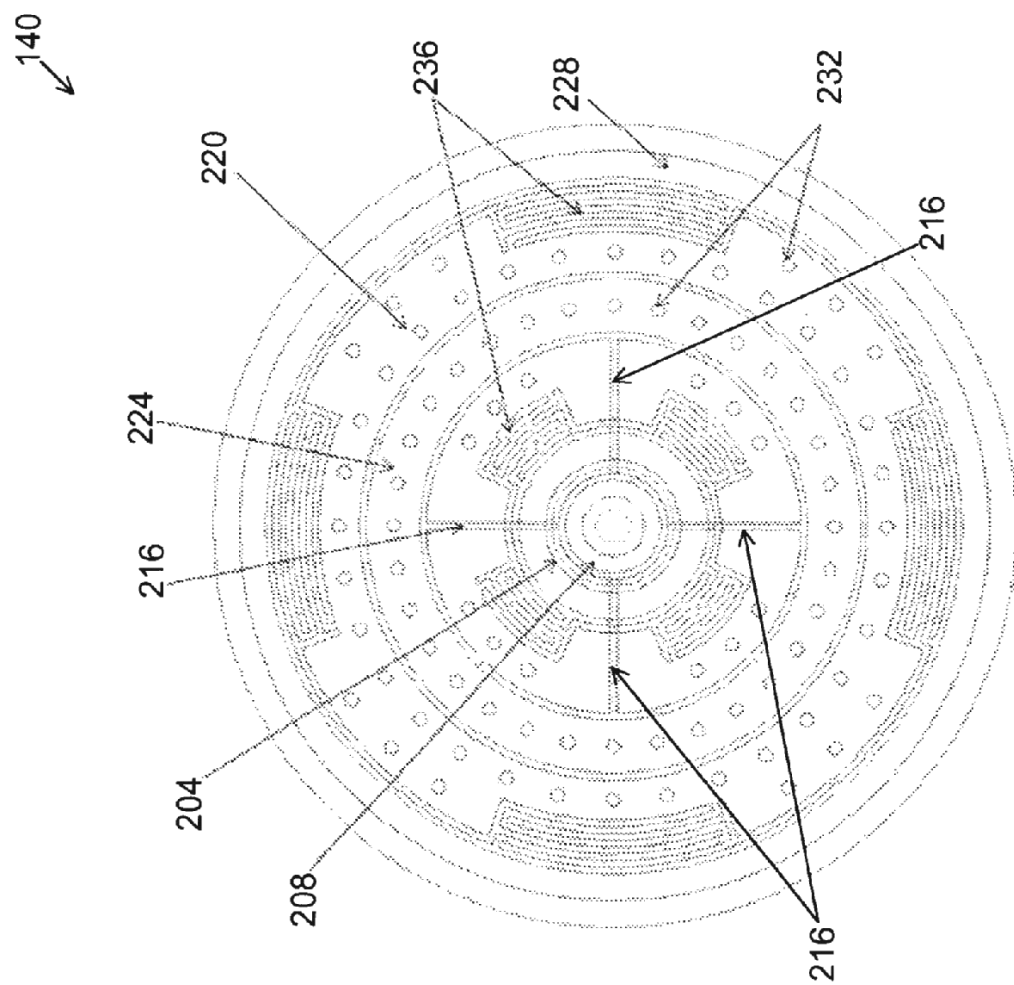


FIG. 18

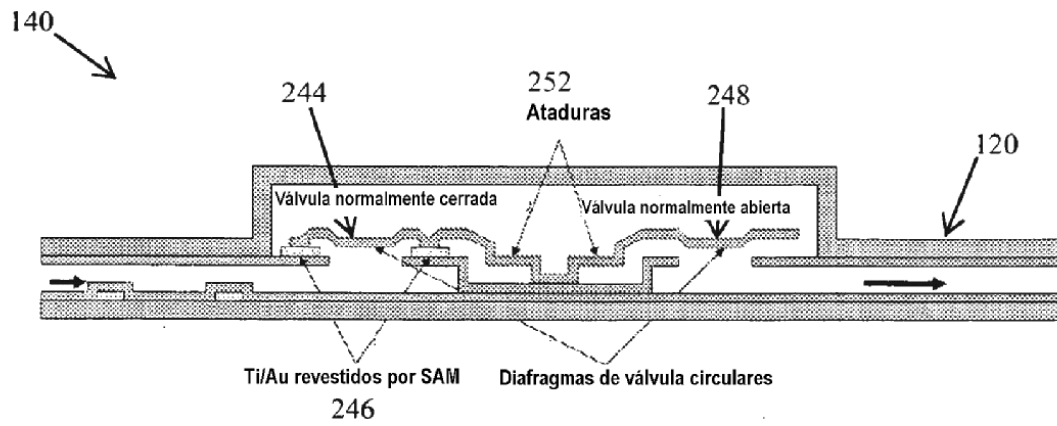
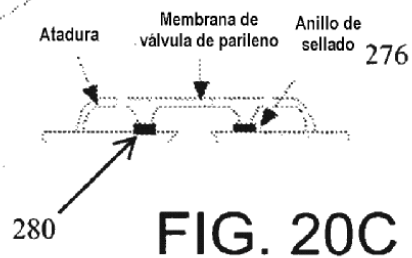
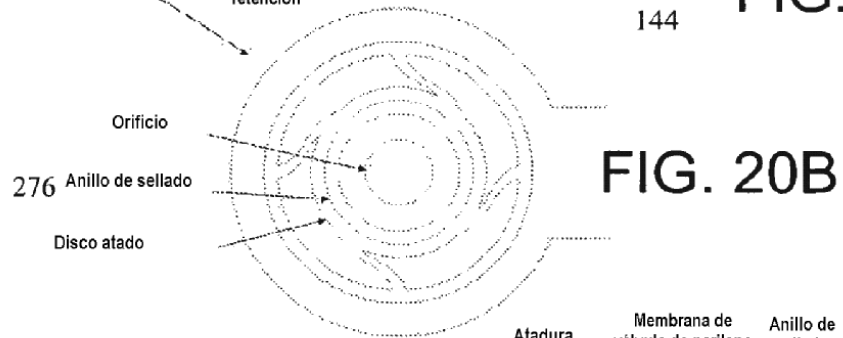
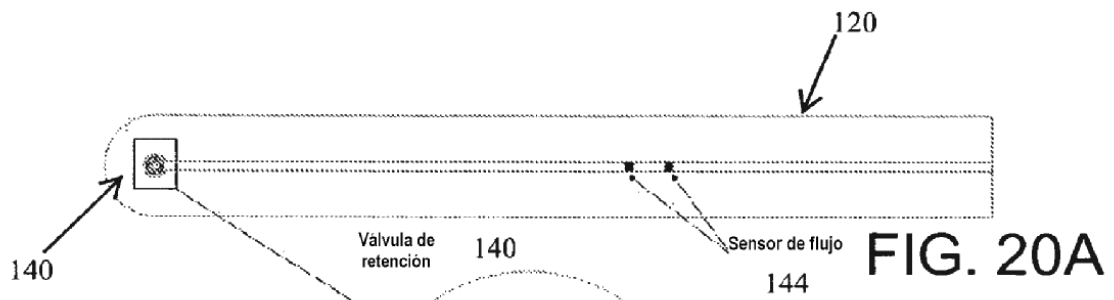
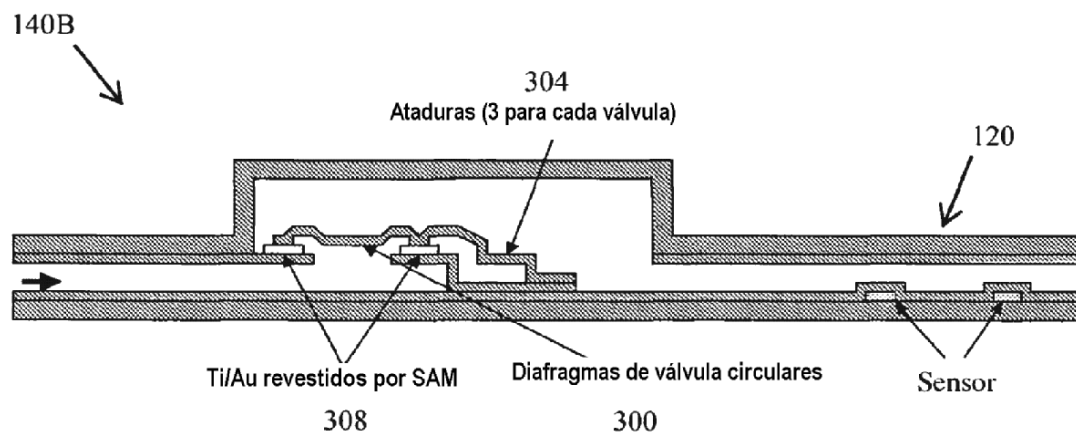
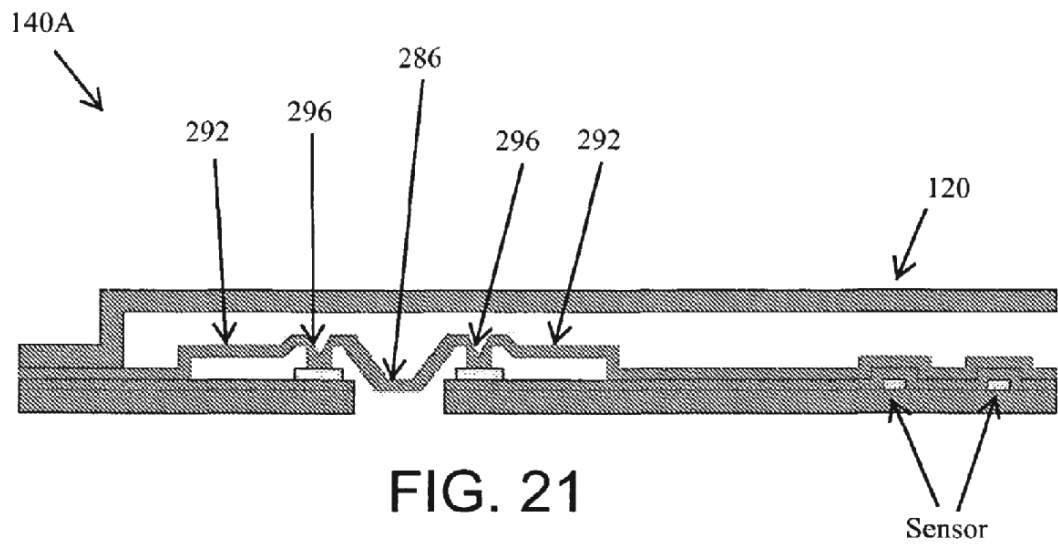


FIG. 19





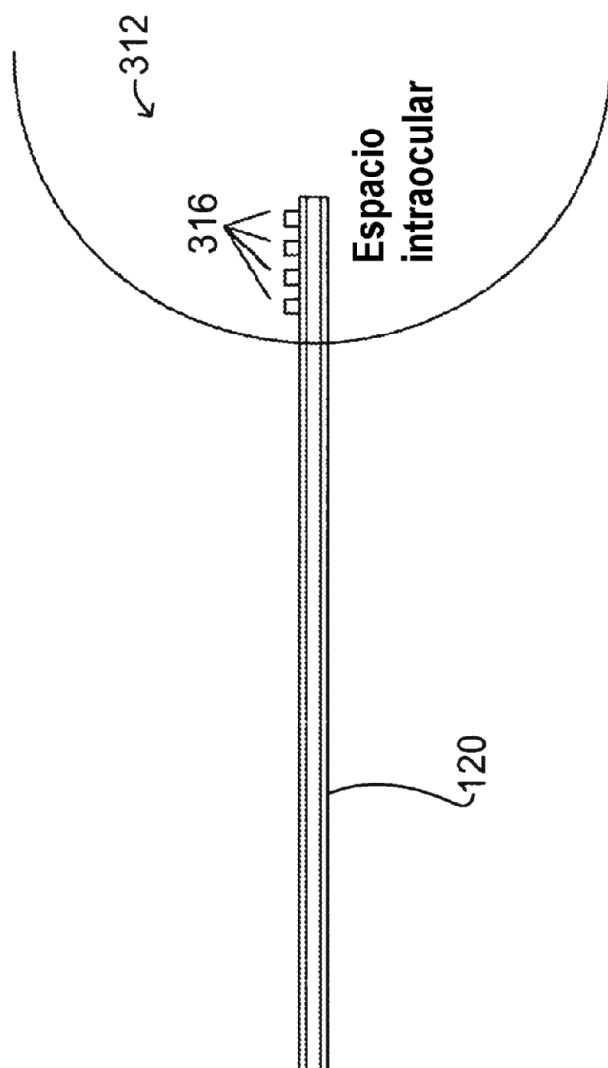


FIG. 23