

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 865**

51 Int. Cl.:

A61M 5/148

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2009 E 09743771 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2323716**

54 Título: **Bombas de administración de fármacos**

30 Prioridad:

08.05.2008 US 51422 P
30.10.2008 US 197817 P
30.10.2008 US 197750 P
08.12.2008 US 201197 P
06.02.2009 US 150515 P
03.11.2008 US 198144 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;
JIANG, FUKANG;
SHIH, JASON;
CAFFEY, SEAN;
HUMAYUN, MARK;
TAI, YU-CHONG;
BRENNAN, JEFFREY y
PECK, RAYMOND

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 534 865 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 de administración de fármacos

5 Campo técnico

En diversas realizaciones, la invención se refiere a la administración de fluidos terapéuticos y, más particularmente, a sistemas implantables y métodos para administrar fluidos terapéuticos a una zona de tratamiento dentro de un cuerpo.

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 un riesgo de infección; y los implantes de liberación sostenida normalmente 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 normalmente al paciente por vía intravenosa, lo que puede dar como resultado numerosos efectos secundarios no deseados fuera de la zona diana. Otros ejemplos de regiones anatómicas difíciles de alcanzar para el suministro de fármacos incluyen la rodilla, donde los fármacos generalmente tienen difícil penetrar en el tejido de cartílago avascular para enfermedades tales como osteoartritis, el cerebro y la columna vertebral.

Los métodos que usan un sistema de suministro de fármacos implantable, que pueden incluir un depósito de fármaco rellenable, una cánula para administrar el fármaco, etc., generalmente permiten el suministro controlado de soluciones farmacéuticas a una diana especificada. Esta estrategia puede minimizar la incisión quirúrgica necesaria para implantación y normalmente evita cirugía o procedimientos invasivos futuros o repetidos. En aplicaciones oculares, los dispositivos implantables algunas veces utilizan un mecanismo pasivo para la administración de fármacos, en el que el fármaco es bombeado hacia fuera cuando, por ejemplo, se presiona con un dedo sobre el depósito de fármaco. Esto puede hacer, sin embargo, al control de la dosificación del fármaco administrado problemático. Además, la fabricación de dichos dispositivos puede requerir un trabajo de montaje a mano engorroso y costoso. También son conocidos dispositivos de administración de fármacos MEMS implantables accionados por electrólisis, pero pueden ser rígidos y, por lo tanto, corren el riesgo de dañar la zona de implantación (particularmente donde está implicado tejido delicado (por ejemplo, ocular)).

La Patente US6520936B1 desvela una bomba electrolítica implantable. Un saco expansible puede estar provisto alrededor de una célula electrolítica que produce gas, de modo que a medida que el gas se expande desplaza una parte del volumen originalmente asignado al fluido deseado, y de este modo empuja al fluido fuera de la bomba.

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

55 Sumario de la invención

En diversas realizaciones, la presente invención se refiere a sistemas mejorados para administrar un fármaco a una ubicación diana dentro de un cuerpo. Las bombas de acuerdo con la invención pueden estar conformadas para adaptarse a una región anatómica particular, y pueden estar dimensionadas para cualquiera de diversas zonas anatómicas. Pueden estar hechas de materiales biocompatibles (por ejemplo, parileno) para mejorar la comodidad y seguridad del paciente.

La invención, tal como se define mediante las reivindicaciones, se refiere a bombas electrolíticas y, en particular, diseños y características que alivian la acumulación de presión durante el funcionamiento, evitando de este modo pérdida de potencia y tiempos de accionamiento largos innecesarios. Las implementaciones particulares pueden

incluir, por ejemplo, membranas osmóticas; de hecho, puede usarse un mecanismo osmótico para accionar el funcionamiento de la bomba además de aliviar la presión interna.

Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a una bomba electrolítica implantable, cuyas realizaciones incluyen un primer diafragma expansible y un segundo diafragma flexible y primera y segunda cámaras cada una para contener un fluido. El primer diafragma expansible separa las primera y segunda cámaras y proporciona una barrera al fluido entre ellas, y la segunda cámara se forma entre el primer diafragma expansible y el segundo diafragma flexible. La bomba incluye además una cubierta perforada sobre el segundo diafragma flexible, una cánula para conducir fluido desde la segunda cámara, y electrodos de electrólisis dentro de la primera cámara para causar la generación de un gas (por ejemplo electrólisis) en su interior y para expandir de este modo el diafragma expansible, de modo que el fluido se empuje desde la segunda cámara al interior de la cánula, con lo que el fluido corporal se admite a través de las perforaciones de la cubierta para aliviar la presión de vacío en la segunda cámara. Al menos uno de los diafragmas puede incluir o constar esencialmente de parileno y/o un material compuesto (por ejemplo una combinación de parileno-metal-parileno que incluye platino y parileno).

En una realización, la cubierta perforada es sustancialmente rígida y/o incluye al menos uno de un material plástico o un metal biocompatible. La cubierta perforada puede tener un grosor de más de 0,1 mm. La bomba puede incluir una carcasa, que puede estar formada, al menos en parte, por la cubierta perforada, o ser un elemento independiente. La carcasa puede incluir o constar esencialmente de un material seleccionado entre el grupo constituido por una cerámica, una encapsulación de epoxi, un metal (por ejemplo, titanio (Ti), niobio (Nb), tántalo (Ta)), polietere tercetona (PEEK), polipropileno, polidimetilsiloxano (PDMS) y parileno. La carcasa puede estar al menos parcialmente revestida con parileno. La cubierta perforada puede incluir una o más perforaciones para permitir que un fluido corporal fluya a su través, con las perforaciones dimensionadas y conformadas para permitir que un fluido corporal fluya a su través a una velocidad suficiente para compensar sustancialmente una presión de vacío aplicada al segundo diafragma flexible.

La bomba puede incluir características adicionales incluyendo, aunque sin limitarse a, al menos un orificio de relleno, una válvula de retención, un sensor (por ejemplo un sensor de presión, químico, y/o de flujo), y/o circuitos, dispuestos debajo de la primera cámara y conectados eléctricamente a los electrodos, para hacer funcionar los electrodos. La válvula de retención impide la fuga de un fluido de la segunda cámara cuando la bomba está en reposo o durante un proceso de relleno y/o impide el flujo de fluido hacia atrás a través de la cánula y al interior de la segunda cámara. Al menos uno de la válvula de retención, el sensor de presión, el sensor químico, y/o el sensor de flujo puede estar ubicado dentro de la cánula. Los circuitos pueden usarse, por ejemplo, para controlar de forma ajustable un caudal desde la segunda cámara. Los circuitos pueden incluir un medio de almacenamiento de datos, un medio de transmisión de datos tal como, aunque sin limitarse a, un circuito de telemetría inalámbrica, y/o un medio de recepción de datos. Los circuitos pueden estar fijados a los electrodos mediante epoxi conductor que puede incluir o constar esencialmente de un material biocompatible (por ejemplo, otro o plata). Los circuitos pueden proporcionar una corriente o voltaje ajustable a los electrodos de electrólisis para controlar de forma ajustable el caudal desde la segunda cámara. Los electrodos de electrólisis pueden incluir, o constar esencialmente de, por ejemplo, platino, oro o plata sobre parileno, cerámica, y/o un aislante biocompatible. En una realización, la primera cámara comprende un catalizador de recombinación, por ejemplo, platino. Al menos una de las membranas expansibles puede incluir corrugaciones y/o pliegues en fuelle.

La primera cámara puede contener al menos un fluido que experimenta al menos un cambio de fase parcial desde un estado líquido a un estado gaseoso (o, de forma más general, desprende gas) tras la activación de los electrodos de electrólisis, con el fluido volviendo de un estado gaseoso a un estado líquido tras la desactivación de los electrodos de electrólisis, por ejemplo en presencia de un catalizador. El fluido o fluidos pueden incluir, o constar esencialmente de, una solución salina, una solución que comprende sulfato de magnesio, una solución que comprende sulfato sódico, agua pura, o una solución no tóxica.

En una realización, la bomba incluye un diafragma osmótico entre el segundo diafragma flexible y la cubierta perforada. En una realización, la cubierta perforada forma el diafragma osmótico. Una tercera cámara está formada entre el segundo diafragma flexible y el diafragma osmótico. El diafragma osmótico puede estar al menos parcialmente fijado a la cubierta perforada. La tercera cámara puede contener un fluido de cámara de ósmosis tal como al menos un disolvente y al menos un soluto, y puede incluir un fluido tal como, aunque sin limitarse a, una solución salina, una solución que comprende sulfato de magnesio, o una solución que comprende sulfato sódico. Un orificio de relleno puede estar situado en comunicación fluida con la tercera cámara. En funcionamiento, el diafragma osmótico permite que un fluido corporal circundante fluya al interior de la tercera cámara a una velocidad suficiente para compensar sustancialmente una presión aplicada al segundo diafragma flexible.

La bomba puede incluir una pluralidad de primeras cámaras y/o una pluralidad de segundas cámaras. La bomba también puede incluir orificios de relleno en comunicación con una o más de las cámaras. Al menos una cánula puede estar colocada en comunicación fluida con una o más de la pluralidad de segundas cámaras. Cada una de las primeras cámaras puede incluir electrodos de electrólisis controlables por separado. En una realización, una pluralidad de cánulas están colocadas en comunicación fluida con una única segunda cámara.

Estos y otros objetos, junto con ventajas y características 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.

Estos y otros objetos, junto con ventajas y características de 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.

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 describirán diversas realizaciones de la presente invención con referencia a los siguientes dibujos, en los que:

La figura 1 muestra una vista de sección esquemática de una bomba de administración de fármacos implantada en el ojo de un paciente, de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 2 muestra una vista de sección esquemática de la bomba de la figura 1 con una membrana corrugada;

La figura 3 muestra una vista de sección esquemática de la bomba de la figura 1 con la membrana expandida;

La figura 4A muestra otra vista de sección esquemática de la bomba de la figura 1 implantada en el ojo de un paciente;

La figura 4B muestra una vista de sección esquemática de otra bomba de administración de fármacos implantada en el ojo de un paciente, de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 5 muestra una vista en planta esquemática de otra bomba de administración de fármacos implantable, de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 6 muestra una vista en perspectiva esquemática de otra bomba de administración de fármacos implantable, de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 7 muestra una vista en perspectiva esquemática en despiece ordenado de la bomba de la figura 6;

La figura 8 muestra una vista de sección esquemática de una bomba de administración de fármacos implantable que tiene una cubierta perforada, de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 9 muestra una vista de sección esquemática de una bomba de administración de fármacos implantable accionada por ósmosis, de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 10 muestra una vista de sección esquemática de una bomba de administración de fármacos implantable que tiene una cámara de ósmosis, de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 11 muestra una vista de sección esquemática de la bomba de la figura 10 durante la activación de electrodos de electrólisis;

La figura 12 muestra una vista de sección esquemática de la bomba de la figura 10 después de la desactivación de los electrodos de electrólisis;

La figura 13 muestra una vista en perspectiva esquemática de una cubierta para una bomba, de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 14 muestra una vista en alzado de la bomba de la figura 13;

FIG. 15 muestra una vista en perspectiva de una cubierta para una bomba con ojales de sutura, de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 16 muestra una vista lateral esquemática de la bomba de la figura 15;

La figura 17 muestra otra vista en perspectiva esquemática de la bomba de la figura 15;

La figura 18 muestra una vista en perspectiva esquemática de una cubierta para una bomba con ojales de sutura y una bobina, de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 19 muestra una vista lateral esquemática de la bomba de la figura 18;

La figura 20 muestra una vista en planta esquemática de otra cubierta para una bomba, de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 21 es una vista en planta esquemática de la bomba de la figura 20 con la cánula redirigida;

La figura 22 muestra una vista lateral esquemática de la bomba de la figura 20;

La figura 23 muestra otra vista lateral esquemática de la bomba de la figura 20;

La figura 24 muestra una vista en perspectiva esquemática de sección de una bomba encerrada dentro de una cubierta, de acuerdo con una realización de la invención;

Las figuras 25A-25F muestran etapas en la fabricación de una capa superior de una cámara de fármaco de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 26 muestra una vista en perspectiva de una capa superior de una cámara de fármaco con cánula integrada, tal como se forma usando el proceso de las figuras 25A-25F;

Las figuras 27A-27F muestran etapas en la fabricación de otra capa superior de una cámara de fármaco de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 28 muestra una vista en perspectiva de una cánula que está integrada con una capa superior de una cámara de fármaco usando el proceso de las figuras 27A-27F;

Las figuras 29A-29H muestran etapas en la fabricación de otra capa superior de una cámara de fármaco con cánula integrada de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 30 muestra una vista de sección en perspectiva de una válvula de retención de acuerdo con una realización de la invención;

Las figuras 31A-31J muestran etapas en la fabricación de una cánula con válvula de retención y sensor integrados de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 32A muestra una vista en planta esquemática de una cánula que incorpora una válvula de retención y sensores de flujo;

La figura 32B es una vista en planta esquemática aumentada de la válvula de retención mostrada en la figura 32A;

La figura 32C es una vista de sección frontal de la válvula de retención mostrada en la figura 32B;

Las figuras 33A-33E muestran etapas en la fabricación de una capa de diafragma media de una bomba que tiene corrugaciones de acuerdo con una realización de la invención;

Las figuras 34A-34H muestran etapas en la fabricación de una capa de diafragma media de una bomba que tiene pliegues en fuelle de acuerdo con una realización de la invención;

Las figuras 35A-35E muestran etapas en la fabricación de una capa inferior de una cámara de fármaco que incluye electrodos de electrólisis de acuerdo con una realización de la invención;

Las figuras 36A-36E muestran etapas en la fabricación de una cámara de ósmosis para una bomba de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 37 muestra etapas en la fabricación de una cámara de electrólisis para una bomba de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 38 muestra etapas en la fabricación de un diafragma corrugado para una bomba de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 39 muestra etapas en la fabricación de una cánula con válvula de retención y sensor de flujo integrados de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 40 es un alzado esquemático de una cánula modificada tal como se fabrica usando el proceso de la figura 39; y

La figura 41 es una vista en planta esquemática de un dispositivo de drenaje para glaucoma con bomba de fármacos integrada, 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, accionadas por electrólisis tales como, aunque sin limitarse a, bombas basadas en sistemas microelectromecánicos ("MEMS"). Los dispositivos de acuerdo con la invención pueden, en algunas realizaciones, estar microfabricados de forma monolítica sobre múltiples capas poliméricas. El parileno (un polímero de p-xileno) u otros materiales biocompatibles pueden emplearse para conseguir un dispositivo activo con biocompatibilidad completa. Por ejemplo, un depósito de fármaco, cámara de electrólisis, cánula, válvula de retención, y/o estructura de sutura de una bomba de administración de fármacos implantable pueden estar, cada uno, fabricados, al menos en parte, a partir de parileno. La bomba de administración de fármacos implantable puede usarse para la administración de, por ejemplo, fluido (por ejemplo, un fármaco en forma líquida), células, productos biológicos y/o una suspensión de partículas inorgánicas y/u orgánicas en el cuerpo de sujetos humanos o animales.

En diversas realizaciones de la invención, componentes, tales como electrodos de electrólisis, un circuito integrado de aplicación específica ("ASIC") o chip microcontrolador estándar, una batería, una bobina para la recepción de potencia y transmisión de datos de dos vías, sensores de flujo, químicos y de presión, etc., pueden estar embebidos e integrados en el dispositivo de suministro de fármacos y, por ejemplo, en películas de parileno incorporadas en el dispositivo. En una realización, el dispositivo es flexible y fácil de encajar en una cubierta protectora que tiene una geometría de implantación tridimensional (3D) optimizada.

Una o más partes de la bomba implantable pueden fabricarse a partir de una película de materiales biocompatibles tales como, aunque sin limitarse a, parileno (por ejemplo, parileno C). Las películas de parileno pueden estar formadas a partir de un precursor molecular puro (un vapor monomérico), y generalmente no tienen inclusiones contaminantes, no "desprenden gas", y forman barreras eficaces contra el paso de contaminantes para tanto el cuerpo del paciente como el entorno circundante. Las películas de parileno generalmente pueden ser relativamente finas y libres de poros, no líquidas (sin efectos menisco), no producen fuerzas de endurecimiento (aplicadas a temperatura ambiente), y no contienen sustancialmente aditivos (catalizadores, plastificantes, disolventes). Las películas de parileno también pueden proporcionar una barrera adecuada (contra la humedad, fluidos y gases), ser inertes (es decir, insolubles en la mayoría de los disolventes), lubricantes, altamente dieléctricas, biocompatibles y bioestables, tolerantes a la esterilización, y compatibles con la mayoría de los materiales estables al vacío (tales como, aunque sin limitarse a, silicio, plásticos, metales, cerámica, materiales textiles, papel y materiales granulares). En una realización alternativa, otros polímeros resistentes al agua biocompatibles, tales como, aunque sin limitarse a, polidimetilsiloxano (PDMS), fluoruro de polivinilideno (PVDF), y/o diversos polímeros piezoeléctricos, pueden usarse en lugar de, o además de, películas de parileno. En una realización adicional, materiales compuestos biocompatibles (por ejemplo una combinación parileno-metal-parileno que incluye platino y parileno) pueden usarse en el diafragma en lugar de, o además de, parileno y/u otros polímeros biocompatibles.

Pueden usarse realizaciones de la invención para administrar una dosis de fármaco medida a una zona de tratamiento dentro de una serie de ubicaciones dentro de un cuerpo, tal como, aunque sin limitarse a, el ojo, el cerebro, o la rodilla. Contar con una bomba de fármacos para administrar la dosis al parénquima cerebral directamente, por ejemplo, puede ser útil en el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, cáncer, recuperación de accidente cerebrovascular e hidrocefalia. En una realización ejemplar, puede implantarse una bomba en el espacio subaracnoideo del cerebro para proporcionar quimioterapia o para proporcionar otro tipo de tratamiento para el cerebro, 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 desencadenará la liberación de insulina, o en cualquier otra parte. Análogamente, usar una bomba implantable para inyectar uno o más fármacos, tales como antiinflamatorios (por ejemplo esteroides, S-adenosilmetionina), ácido hialurónico, aminoácidos (por ejemplo calcitonina), directamente a tejidos dentro de la rodilla, puede ayudar a tratar tejidos tales como el cartílago que se sabe que tiene un muy mal suministro vascular. La bomba también puede ser útil en el tratamiento de otras zonas del cuerpo, tales como la columna vertebral, para administrar analgésicos (por ejemplo fentanilo, morfina) y/o antiinflamatorios, donde las terapias convencionales han sido costosas o ineficaces.

Una bomba de administración de fármacos ejemplar, implantada en el ojo de un paciente, se muestra en la figura 1. En esta realización, la bomba de administración de fármacos MEMS implantable **100** incluye un par de cámaras **130**, **140** (por ejemplo, envueltas de parileno) y una cánula **120**. La cámara superior **130** define un depósito de fármaco que contiene uno o más fármacos que se administrarán en forma líquida, y la cámara inferior **140** contiene un fluido (por ejemplo, un fluido electrolítico) que, cuando se somete a electrólisis, desprende un gas que incluye uno o más productos gaseosos (por ejemplo en una realización, la electrólisis del fluido dentro de la cámara de electrólisis produce dos gases, H_2 y O_2). Las dos cámaras están separadas por un diafragma **150**. El diafragma **150** puede ser elástico y/o puede estar corrugado para permitir su expansión en respuesta al cambio de fase del fluido dentro de la cámara inferior **140** de un estado líquido a uno gaseoso. El diafragma **150** puede fabricarse a partir de una o más películas de parileno y/o un material compuesto. Las cámaras **130**, **140** pueden estar situadas dentro de una carcasa o cubierta protectora conformada **160** hecha de un material biocompatible relativamente rígido (por ejemplo, polipropileno de calidad médica, un metal, y/o un plástico biocompatible). La cubierta **160** proporciona una superficie dura contra la cual una pared externa **110** de la cámara del depósito de fármaco **130** ejerce presión y que protege la bomba de fuerzas externas involuntarias. La cubierta **160** puede incluir un material biocompatible macizo, perforado o no perforado revestido en parileno. Circuitos de control **170**, que incluyen, por ejemplo, una batería y una bobina de inducción para la transmisión de potencia y de datos, están embebidos debajo de la cámara inferior **140** (por ejemplo, entre la pared inferior **180** de la cámara de electrólisis inferior **140** y el suelo de la cubierta **160**). En una realización, los circuitos de control **170** están embebidos dentro de una encapsulación protectora **175** tal como, aunque sin limitarse a, una encapsulación de silicio y/o parileno. Los circuitos de control **170** proporcionan potencia a uno o más electrodos de electrólisis **240** situados dentro de la cámara inferior **140**, y pueden estar fijados a los electrodos de electrólisis **240** mediante un material tal como, aunque sin limitarse a, un epoxi conductor que incluye un material biocompatible (por ejemplo oro o plata). Los electrodos de electrólisis **240** pueden estar formados sobre o dentro de una película de parileno que forma la superficie inferior de la cámara de electrólisis **140**. Una capa de adhesión (que por ejemplo incluye o consta de titanio) puede usarse para adherir los electrodos de electrólisis **240** a una superficie inferior de la cámara de electrólisis **140**. Como alternativa, la superficie inferior de la cámara de electrólisis **140** a la que los electrodos de electrólisis **240** están acoplados, o embebidos dentro de ella, puede incluir un sustrato formado de un material que incluye, aunque sin limitarse a, alúmina, óxido de circonio, y/o zafiro. La activación de estos electrodos de electrólisis **240** produce un cambio de fase en el fluido electrolítico dentro de la cámara inferior **140** pasando el fluido de un estado líquido a uno gaseoso (es decir generando un gas a través de electrólisis).

La cánula **120** conecta la cámara de fármaco **130** con una zona de tratamiento **190**. Una válvula de retención **200**, uno o más sensores de flujo (no mostrados), y/o uno o más sensores químicos o de presión (también no mostrados) pueden estar situados dentro de la cánula **120** para controlar y/o monitorizar el flujo de fármaco desde la cámara de fármaco **130**, a través de la cánula **120**, y al interior de la zona de tratamiento **190**. Las válvulas de retención **200** pueden, por ejemplo, impedir la fuga de un fármaco de la cámara de fármaco **130** cuando los electrodos de electrólisis **240** no están activados y/o durante un proceso de relleno y/o impedir el flujo de fluido hacia atrás a través de la cánula al interior de la cámara de fármaco **130**. La zona de tratamiento puede ser un ojo **210** de un paciente, o puede ser cualquier otra parte del cuerpo diana. Por ejemplo, la bomba **100** puede implantarse en el espacio subaracnoideo del cerebro para proporcionar quimioterapia o para proporcionar otro tipo de tratamiento para el cerebro, 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 cualquier otra parte.

Uno o más sensores de flujo, tales como, aunque sin limitarse a, los basados en efectos térmicos, tiempo de vuelo, y/o presión, pueden insertarse en cualquier posición a lo largo de la longitud de la cánula **120** para monitorizar el flujo de fármaco - y permitir de este modo la medición del volumen de fármaco - a través de la cánula **120**. Como alternativa o además, un sensor de presión puede estar integrado en el extremo distal de la cánula **120** para medir la presión en la zona de administración **190** (por ejemplo, la cámara intravítrea, la cápsula del hombro, la cápsula de la rodilla, ventrículos cerebrales, canal medular, etc.). Sensores de presión adicionales pueden integrarse a lo largo de

la cánula **120** o colocarse en cualquier otra parte en la bomba **100**, tal como, aunque sin limitarse a, dentro de la cámara de fármaco **130** y/o la cámara de electrólisis inferior **140**. Pueden usarse sensores químicos, por ejemplo, para monitorizar una o más composiciones químicas dentro de una zona de tratamiento (por ejemplo monitorizar el líquido cefalorraquídeo (CSF) del cerebro para parámetros químicos tales como osmolaridad, azúcar e infección). Los sensores pueden proporcionar suficiente retroalimentación a los circuitos de control **170** para permitir que el flujo de fármacos sea medido mediante un proceso de control en bucle cerrado. Por ejemplo, la presión incrementada ejercida por las zonas circundantes puede hacer que el flujo incrementado de fármaco desde la bomba **100** mantenga el control en bucle cerrado.

En una realización, tal como se ilustra en la figura 2, el diafragma **150** incluye una pluralidad de corrugaciones **230**. Cuando se suministra corriente a los electrodos de electrólisis **240** mediante los circuitos **170**, el fluido electrolítico dentro de la cámara inferior **140** se convierte en un gas. Este cambio de fase incrementa el volumen de la cámara inferior **140**, expandiendo de este modo el diafragma **150**, tal como se muestra en la figura 3, y empujando al líquido fuera del depósito de fármaco **130**, a través de la cánula **120**, y hacia la zona de tratamiento **190**. Cuando la corriente a los electrodos de electrólisis **240** se detiene, el gas dentro de la cámara inferior **140** se disipa de vuelta a su estado líquido, y el diafragma **150** de la cámara de electrólisis recupera sus corrugaciones que ahorran espacio **230**. Las corrugaciones **230** permiten un amplio grado de expansión de la membrana **150** sin sacrificar volumen dentro del depósito de fármaco **130** cuando el diafragma **150** está relajado. En una realización, los circuitos **170** proporcionan una corriente o voltaje ajustable a los electrodos de electrólisis **240** para control de forma ajustable la expansión del diafragma **150** y, por lo tanto, el caudal de fármaco desde la cámara de fármaco **130**.

En una realización alternativa, el diafragma **150** incluye una configuración en fuelle y/o un material altamente elástico además, o en lugar de, las corrugaciones **230**. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 1, las paredes laterales de la membrana **150** tienen pliegues **250** que forman la estructura de fuelle, de modo que la membrana **150** sea sustancialmente plana en su configuración replegada. En esta realización, cuando el gas está formado en la cámara inferior **140**, los pliegues **250** se abren y la membrana **150** se expande. Como resultado, la estructura de fuelle **250** puede conseguir grandes desvíos del diafragma. Debe hacerse hincapié en que puede utilizarse esencialmente cualquier disposición de pliegues expansible que ahorre espacio. El material de la membrana **150** para cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento puede incluir, o constar esencialmente de, parileno y/u otros materiales adecuados.

Con referencia ahora a las figuras 4A y 4B, en una realización, uno o más orificios de relleno **220** se colocan en comunicación fluida con el depósito de fármaco **130**. Tal como se ilustra en la figura 4A, el orificio de relleno **220** puede estar ensamblado con el depósito de fármaco **130** y sellado por un sellante (por ejemplo, un epoxi biocompatible) **225** tanto a la pared **110** que define el depósito de fármaco **130** como a la cubierta protectora **160**. Como alternativa, tal como se ilustra en la figura 4B, un agujero puede estar formado a través de la cubierta protectora **160** y el orificio de relleno **220** incluido en su interior. En otra realización más, el orificio de relleno **220** puede estar formado en cualquier otra parte en la bomba **100** y estar conectado al depósito de fármaco **130** a través de un tubo. Por ejemplo, el orificio de relleno **220** puede estar moldeado a partir de materiales biocompatibles, acoplado a una muesca coincidente en una caja hermética **235** mostrada en la figura 4B y conectada al depósito de fármaco **130** a través del tubo. En una realización, el tubo se inserta a través de un orificio de conexión fluida formado en la pared **110** que rodea al depósito de fármaco **130** y unido a éste por medio de una cola de epoxi biocompatible. En cualquier caso, el orificio de relleno **220** está en comunicación fluida con el depósito de fármaco **130** y permite a un operador de la bomba **100** (por ejemplo, un facultativo) rellenar el depósito de fármaco **130** *in situ* (por ejemplo, mientras la bomba **100** está implantada dentro del ojo del paciente **210**). En general, el depósito de fármaco **130** puede rellenarse insertando una aguja de relleno en y a través del orificio de relleno **220**. Un orificio de relleno de fármaco adicional puede, en ciertas realizaciones ejemplares, colocarse en comunicación fluida con la cámara inferior **140**.

Aún con referencia a las figuras 4A y 4B, la acción de bombeo, incluyendo el proceso de control en bucle cerrado, puede estar controlada por los circuitos de control **170**. En una realización, una bobina de inducción **260** permite comunicación inalámbrica (por ejemplo, por radiofrecuencia (RF)) con un controlador externo (por ejemplo, un auricular de control portátil), que también puede usarse, por ejemplo, para cargar la batería de los circuitos de control **170**. El controlador externo puede usarse para enviar señales inalámbricas a los circuitos de control **170** para programar, reprogramar, accionar, calibrar, o configurar de otro modo el funcionamiento de la bomba **100**. Los circuitos de control **170** pueden, por ejemplo, comunicarse eléctricamente con los electrodos de electrólisis **240** en la cámara de electrólisis inferior **140** por medio de interconexiones metálicas **280** que abarcan la pared inferior de la cámara de electrólisis **140**. En una realización, los electrodos de electrólisis **240** son de platino. Como alternativa, puede usarse cualquier otro material conductor apropiado (por ejemplo, cobre, oro o plata sobre parileno, cerámica o un aislante biocompatible). Elementos catalizadores adicionales **290** (por ejemplo, construidos a partir de platino) pueden estar ubicados dentro de la cámara de electrólisis inferior **140** para actuar como un catalizador de recombinación para fomentar el cambio de fase del electrolito desde su estado gaseoso a su estado líquido cuando los electrodos de electrólisis **240** se apagan. El fluido de electrolito contenido dentro de la cámara de electrólisis inferior **140** puede ser una solución salina (es decir, NaCl y H₂O), una solución que contiene sulfato de magnesio o sulfato sódico, o puede ser agua pura o una solución no tóxica. Durante la recombinación, algunos gases pueden difundirse fuera de la primera cámara.

- En una realización, una pluralidad de agujeros de sutura **295** están incorporados en la cubierta externa **160** de la bomba **100** para proporcionar un medio de sujetar de forma rápida y estable la bomba **100** a una parte del cuerpo en una zona de tratamiento. Los agujeros de sutura **295** pueden incluir bucles de material, tales como, aunque sin limitarse a, parileno, que se extienden desde una o más partes de la cubierta **160** y proporcionan ubicaciones de fijación en las que un cirujano puede suturar la bomba **100** en una zona de tratamiento para fijar de forma estable la bomba **100** en su lugar. En una realización, puede usarse una cola y/u otro método de fijación además, o en lugar de, una disposición de fijación de sutura/agujero de sutura **295** para mantener a la bomba **100** en su lugar en la zona de tratamiento.
- Una vista en planta de una bomba **100** a modo de ejemplo que tiene una cánula **120**, agujeros de sutura **295**, y un acoplador de la válvula de retención **300** para fijar una válvula de retención, se muestra en la figura 5. El acoplador **300** facilita la fijación de la cánula **120** a un conjunto de válvula de retención diferente por medios mecánicos y/o adhesivos. La bomba ilustrada **100** incluye seis agujeros de sutura **295** situados en un borde externo de la cubierta **160** y a lo largo de la longitud de la cánula **120** para facilitar la fijación de la bomba **100** en una zona de tratamiento.
- Los agujeros de sutura **295** pueden tener un diámetro interno, por ejemplo, de 400 μm y un diámetro externo de 800 μm , aunque pueden usarse agujeros de sutura más grandes o más pequeños. Adicionalmente, puede usarse un mayor o menor número de agujeros de sutura **295**, y los agujeros de sutura **295** pueden estar ubicados en cualquier ubicación apropiada en la cubierta **160** y/o cánula **120** de la bomba **100**.
- En una realización ejemplar, las capas de parileno usadas para formar el diafragma **150** y/u otras capas de la bomba tienen un grosor de 20 μm . Tal como se ilustra en la figura 5, las dimensiones externas de la cámara de fármaco **130** pueden formar una forma sustancialmente elíptica que tiene dimensiones de 9 mm x 6 mm, mientras que las dimensiones externas del diafragma corrugado **150** pueden formar una forma elíptica que tiene dimensiones de 7 mm x 6 mm. La cánula de administración **120** puede ser de 6 mm de largo y 400 μm de ancho, con una dimensión del canal interno de 20 μm x 100 μm . En realizaciones alternativas, pueden usarse bombas y/o componentes de las mismas más grandes o más pequeños, y la bomba **100** puede tener cualquier forma geométrica apropiada incluyendo, aunque sin limitarse a, una elipse, un círculo, un cuadrado o un rectángulo.
- Una vista en perspectiva de una bomba implantable ejemplar **310** se muestra en la figura 6, mientras que una vista en perspectiva en despiece ordenado de la bomba **310** se muestra en la figura 7. En esta realización, la bomba **310** incluye una capa superior **320** que incluye una parte abovedada **330** con una cánula **120** sujeta a ella. Una capa de desviación media **340** forma el diafragma **150** que divide la cámara de fármaco de la cámara de electrólisis. Tal como se ha descrito anteriormente, este diafragma **150** puede incluir corrugaciones **350** para facilitar la expansión y la contracción del diafragma **150** en respuesta a electrólisis de gas a partir del fluido electrolítico en la cámara de electrólisis. En una realización alternativa, el diafragma **150** puede tener una estructura de tipo fuelle además, o en lugar de, las corrugaciones **350**. Las capas que forman la bomba **310** pueden incluir, o constar esencialmente de, parileno.
- La bomba **310** incluye además una capa inferior **360** con electrodos de electrólisis **380** acoplados a ella o embebidos en su interior. Los electrodos de electrólisis **380** están acoplados a circuitos de control integrados **370** para proporcionar potencia a los electrodos de electrólisis **380**, y controlar de este modo el bombeo de fluido desde la cámara de fármaco. Los circuitos **370** pueden estar ubicados en el mismo plano que los electrodos de electrólisis **380** o pueden estar situados por debajo de los electrodos de electrólisis **380**. Las tres capas de parileno **320**, **340** y **360** pueden unirse entre sí usando unión térmica, o a través de otras técnicas de unión apropiadas que incluyen, aunque sin limitarse a, unión química, unión con epoxi, y/o unión por presión. Una cámara de fármaco está formada entre la capa superior **320** y la capa de desviación media **340**, mientras que la cámara de electrólisis está formada entre la capa de desviación media **340** y la capa inferior **360**.
- Una o más aberturas (no mostradas) pueden dejarse para cargar electrolito y fármaco por separado en la cámara de electrólisis y la cámara de fármaco. La abertura puede unirse a continuación y las cámaras sellarse, por ejemplo, mediante unión térmica. Como alternativa, tal como se ha descrito anteriormente, uno o más orificios de relleno que utilizan una válvula de una vía pueden incorporarse para permitir el llenado/relleno, lavado, etc., de las cámaras de fármaco y/o electrólisis.
- Una bomba **100**, **310** puede incluir, si se desea, múltiples cánulas **120** dispuestas para extenderse desde una o más ubicaciones en la bomba **100**, **310** hacia múltiples zonas de tratamiento que rodean a la bomba **100**, **310**. En una realización, cada cánula tiene una válvula de retención diferente **220**, sensor de presión, sensor químico, y/o sensor de flujo **205** asociados con ella. En una realización alternativa, puede usarse una válvula de retención **200** para controlar el flujo a través de múltiples cánulas **120**, y/o un único sensor de presión y/o sensor de flujo **205** puede monitorizar condiciones dentro de múltiples cánulas **120**. Por ejemplo, la cánulas **120** pueden rodear la raíz del nervio dorsal de una columna vertebral recientemente fusionada, con la bomba **100**, **310** impulsando esteroides durante un periodo prolongado (por ejemplo, seis meses) después de la cirugía para reducir la inflamación, mejorar el tiempo de curación y rebajar el dolor (y posiblemente la necesidad de otra cirugía). Además, el dispositivo puede colocarse superficialmente justo debajo de la almohadilla grasa, permitiendo que se realice un procedimiento mínimamente invasivo para explantar el dispositivo con riesgo y coste para el paciente limitados (en comparación

con el coste/riesgo de retirar un dispositivo de administración de fármacos más grande o un catéter largo). En una realización alternativa, no se requiere ninguna cánula, con el fármaco siendo bombeado a través de uno o más agujeros/perforaciones en una o más paredes de la cámara de fármaco **130** directamente al interior del cuerpo circundante.

Una realización de la invención incluye una bomba **100** que incluye múltiples cámaras de fármaco **130** cada una de las cuales puede estar asociada con cámaras de electrólisis diferentes **140** o estar accionada para ser una única cámara de electrólisis **140**. Cánulas **120** y/u orificios de relleno **220** independientes pueden estar asociados con cada una de la pluralidad de cámaras de fármaco **130**. Una realización de la invención puede incluir una pluralidad de cámaras de electrólisis **140**, con electrodos de electrólisis **240** independientes asociados con ellas. Orificios de relleno **220** pueden colocarse en comunicación fluida con una o más de las cámaras **130**, **140**.

En una realización, el diafragma **150** se expande de forma controlable hacia una cámara de fármaco **130** usando otros métodos además, o en lugar de, inducir electrólisis de gas a partir de un fluido contenido dentro de una cámara de electrólisis. Dichos métodos pueden incluir, aunque sin limitarse a, medios accionados mecánicamente (por ejemplo, motores de ejes roscados), medios accionados electro-magnéticamente, medios neumáticos, o combinaciones de los mismos.

Con referencia ahora a la figura 8, una realización de la invención incluye una bomba de administración de fármacos implantable **100** que tiene una cámara de fármaco **130** y una cámara de electrólisis **140** con una cubierta perforada **400** situada encima de la cámara de fármaco **130**. La cubierta perforada **400** proporciona protección para los componentes de la bomba mientras permite que un fluido corporal fluya a través de la cubierta perforada **400** para compensar cualquier presión de vacío generada en la superficie de la cámara de fármaco **130** a medida que el volumen de fármaco dentro de la cámara de fármaco **130** se reduce a través del bombeo del fármaco a través de la cánula **120** y al interior de una zona de tratamiento.

Más específicamente, a medida que el fármaco es bombeado desde el depósito de fármaco **130** y queda menos fluido en su interior, una presión de vacío es generada generalmente en la pared externa **110** de la cámara de fármaco **130**. Esta presión resiste el flujo de salida de fluido de la cámara de fármaco **130**, incrementando de este modo la fuerza que debe ser ejercida por la membrana en expansión **150** para expulsar fluido de la cámara de fármaco **130**. Además, debido al volumen de fármaco reducido contenido dentro de la cámara de fármaco **130** después de la administración de la dosis, y la válvula de retención cerrada **200** en la cánula **120** que impide que el fluido vuelva a la cánula **120** arriba hacia la cámara de fármaco **130**, también puede generarse presión de vacío contra la cámara de fármaco **130** a medida que el diafragma **150** de la cámara de electrólisis **140** vuelve a su posición original. Proporcionando la cubierta protectora **400** que tiene una o más perforaciones **410** para permitir la entrada del fluido corporal circundante en el espacio entre la cubierta **400** y la pared externa **110** de la cámara de fármaco **130**, la presión de vacío ejercida sobre la cámara de fármaco **130** es equilibrada automáticamente por el fluido corporal que fluye al interior, manteniendo de este modo un tiempo de accionamiento constante y conservando la carga de la batería.

La cubierta protectora **400** puede ser una cubierta sustancialmente maciza, mientras que las perforaciones **410** pueden ser de cualquier tamaño, forma y/o número necesarios para proporcionar un caudal suficiente desde el fluido corporal circundante al interior de la cavidad entre la cubierta **400** y la cámara de fármaco **130**. Las perforaciones **410** pueden cubrir toda la parte de la cubierta **400** que cubre la cámara de fármaco **130**, o solamente una parte de la misma.

La cubierta **400** puede incluir, o constar esencialmente de, polipropileno. Como alternativa, la cubierta **400** puede incluir, o constar esencialmente de, cualquier otro material apropiado tal como, aunque sin limitarse a, un material plástico biocompatible, un metal (por ejemplo, titanio, niobio, tantaló), u otro material que proporcione suficiente rigidez y resistencia mecánica para proteger a la bomba **100** mientras que muestra suficiente biocompatibilidad para colocarse dentro de un paciente durante un periodo prolongado. En una realización, la cubierta **400**, o una parte de la misma, tiene un grosor mayor de 0,1 mm. La cubierta perforada **400** puede estar al menos parcialmente revestida por un revestimiento tal como, aunque sin limitarse a, un material biocompatible (por ejemplo parileno).

La cubierta perforada **400** tiene tres funciones principales: protección mecánica, equilibrar la presión de vacío en la cámara de fármaco **130**, e integración del orificio de relleno **220**. En particular, la cubierta dura **400** proporciona protección contra el daño mecánico durante la implantación, relleno o en cualquier momento en que la bomba **100** esté expuesta a grandes presiones (que, si son transmitidas a la cámara de fármaco **130**, pueden causar una administración no deseada del fármaco). La resistencia mecánica de la cubierta **400** puede diseñarse y optimizarse seleccionando diferentes materiales, grosores de la cubierta, perfil en 3-D, y geometría (por ejemplo, forma, tamaño, etc.) y distribución de las perforaciones **410**.

Las perforaciones **410** pueden ser lo suficientemente grandes para crear resistencia mínima al flujo de entrada y flujo de salida de fluido, pero lo suficientemente pequeñas para proporcionar una protección adecuada contra el daño mecánico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las perforaciones **410** tienen diámetros más pequeños que el diámetro de una aguja de relleno, impidiendo de este modo su entrada. En otras realizaciones, las perforaciones **410**

son más grandes pero están cubiertas, de modo que un exterior uniformemente macizo se presenta a objetos externos que se aproximan a la bomba **100**. Por ejemplo, cada perforación **410** puede tener una tapa suprayacente, que tiene un diámetro mayor que la perforación **410** y está soportada sobre ella por pilares u otras estructuras apropiadas. Como alternativa, la tapa puede estar soportada sobre una perforación **410** por una malla o tamiz. En una realización, la cubierta **400** comprende una estructura en malla y/o tejida.

Con referencia ahora a la figura 9, una realización de la invención incluye un sistema de administración de fármacos implantable que incluye una bomba **450** accionada por un mecanismo basado en ósmosis pasiva. Sistemas de administración de fármacos implantables que utilizan un mecanismo pasivo para la administración de fármacos pueden eliminar o limitar la necesidad de componentes electrónicos de control y fuentes de energía, reduciendo potencialmente de este modo el tamaño, el coste, la complejidad, la seguridad, las preocupaciones de biocompatibilidad, etc. Dichos sistemas de administración de fármacos pueden colocarse en las inmediaciones de la zona quirúrgica después de un procedimiento quirúrgico, permitiendo el dispensado dirigido de un fármaco a través de una o más cánulas **120** en una región localizada. En particular, bombas osmóticas activas o pasivas pueden ser beneficiosas para aplicaciones oculares rebajando el tamaño, el coste, y los requisitos de potencia respecto a bombas existentes, mientras siguen administrando medicación activa directamente a la cámara anterior o posterior o zona subretiniana.

Además, algunas cánulas de bombeo de fármacos tradicionales pueden estar sometidas a incrustación biológica, o el atascamiento de tejido y células en la cánula, lo que impide el flujo de salida de fármaco particularmente en dispositivos donde transcurre un tiempo considerable entre inyecciones en embolada. Por ejemplo, si una bomba de fármacos solamente impulsa cada 24 horas, está casi siempre inactiva y, por lo tanto, los restos y las células pueden taponar el sistema, haciéndole menos eficaz o taponando el flujo de salida. Proporcionando una bomba osmótica con el flujo de salida continuo de fármaco, puede impedirse que se acumulen restos biológicos debido al funcionamiento continuo del dispositivo.

En una realización, la bomba accionada por ósmosis **450** incluye componentes electrónicos activos, impulsados por una batería o telemetría inductiva, para controlar la apertura y el cierre de una válvula de retorno activa **200**, consiguiendo de este modo el control activo de la administración pulsátil del dispositivo osmótico, mientras se siguen manteniendo los requisitos de potencia globales del sistema por debajo de, por ejemplo, los de bombas basadas en electrólisis.

En la realización ejemplar mostrada en la figura 9, la bomba de administración de fármacos osmótica **450** incluye una cámara/depósito de fármaco **130** que contiene uno o más fármacos u otros agentes de administración terapéuticos. Una cánula **120**, u otro tubo u orificio, está en comunicación fluida con la cámara de fármaco **130** para facilitar la administración precisa de un fármaco contenido dentro de la cámara de fármaco **130** a una zona de tratamiento diana dentro de un paciente. La bomba **450** incluye además una cámara de ósmosis **460** que contiene un disolvente (por ejemplo, agua) y soluto (por ejemplo, NaCl). Una membrana **150** (por ejemplo, una membrana corrugada, elástica, y/o en fuelle) separa la cámara de ósmosis **460** de la cámara de fármaco **130**.

Al menos una parte de una pared externa de la cámara de ósmosis **460** incluye una membrana permeable o semipermeable **470** que, por ejemplo, permite el paso del disolvente pero no es (o es mínimamente) permeable al soluto contenido en la cámara de ósmosis **460**. En una realización, la membrana permeable **470** se fabrica como parte de la cámara de ósmosis **460**. En una realización alternativa, la membrana permeable **470** se fabrica por separado y se integra con la cámara **460** en una etapa independiente.

En funcionamiento, colocar la bomba **450** en un disolvente (por ejemplo, implantar la bomba **450** en el cuerpo, constando el disolvente de fluidos biológicos que rodean a la bomba **450**) da como resultado un flujo neto del disolvente a través de la membrana permeable o semipermeable **470**. La magnitud del flujo se determina en parte por el grado de permeabilidad de la membrana **470** al disolvente. Este flujo neto da como resultado un flujo de disolvente (por ejemplo agua) al interior de la cámara de ósmosis **460** desde el cuerpo circundante, lo que a su vez incrementa la presión en la cámara de ósmosis **460**. El incremento de presión desvía la membrana **150** al interior de la cámara de fármaco **130**, reduciendo de este modo su volumen y empujando al fármaco contenido dentro de la cámara de fármaco **130** a través de la cánula **120** y fuera de la zona de tratamiento diana.

En una realización, la bomba **450** incluye otros componentes (por ejemplo, biocompatibles), tales como una cubierta, carcasa, recinto, o envuelta protectora, que proporcionan protección a, y/o ayudan a conservar la integridad estructural de, la bomba **450**. Otros componentes que pueden estar incorporados en la bomba **450** incluyen orificios de relleno para una o ambas de las cámaras **130**, **460**, uno o más sensores de flujo y/o presión **205**, y/o una o más válvulas de retención **200** para prevenir el reflujo. La bomba **450** también puede incorporar componentes electrónicos activos, por ejemplo, para monitorizar el caudal del fármaco, registrar calendarios de administración de dosis, y/o garantizar la función apropiada.

Tal como se describe adicionalmente a continuación, la bomba de administración de fármacos osmótica **450** puede estar microfabricada monolíticamente utilizando múltiples capas poliméricas que se unen entre sí más tarde usando cualquiera de una serie de técnicas de embalaje habituales (por ejemplo, unión térmica de las capas). En

una realización, la bomba **450** utiliza parileno u otro material biocompatible para conseguir un dispositivo activo con completa biocompatibilidad. Por ejemplo, la cámara de fármaco **130**, la cánula **120**, y la válvula de retención **200** pueden estar todas formadas a partir de una o más láminas de parileno. En una realización, la bomba **450** es flexible y fácil de encajar en una cubierta protectora con geometría en 3D de implantación optimizada.

Con referencia ahora a las figuras 10-12, otra realización de la invención incluye un sistema de administración de fármacos implantable que incluye una bomba **500** que tiene una cámara de ósmosis **510** para impedir, tal como se ha descrito anteriormente, la acumulación de presión de vacío en la cámara de fármaco **130**. Esta cámara de ósmosis **510** puede utilizarse para equilibrar automáticamente una presión de vacío en la cámara de fármaco **130** después de cada dosis de electrólisis, manteniendo de este modo un tiempo de accionamiento constante y conservando la carga de la batería. Tal como se ilustra también en las figuras 10-12, la bomba **500** incluye una cámara de electrólisis **140** y electrodos de electrólisis **240**, tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

La cámara de ósmosis **510** recubre la cámara de fármaco **130** y estas dos cámaras están separadas por una barrera al fluido tal como, aunque sin limitarse a, un diafragma corrugado **520**. La capa superior **530** de la cámara de ósmosis **510** puede incluir una membrana osmótica semipermeable de película fina **540** que puede, en una realización, estar integrada con (por ejemplo, sujeta uniformemente a) una cubierta dura protectora perforada **550**. Las perforaciones dejan expuesta la membrana osmótica **540** al fluido circundante. En una realización alternativa, no se requiere ninguna cubierta dura permeable **550**, con la propia membrana osmótica semipermeable **540** estando estructurada con suficiente resistencia y rigidez para proporcionar una envoltura protectora para la bomba **500**. En una realización, una o más de las cámaras **130**, **140**, **510** incluyen un orificio de relleno en comunicación fluida con ellas. Por ejemplo, un orificio de relleno **560** puede estar acoplado a la cámara de ósmosis **510**, y puede, por ejemplo, estar montado a través de la cubierta dura **550**. La cámara de ósmosis **510** puede estar llena de un fluido tal como, aunque sin limitarse a, un soluto y un disolvente (por ejemplo, NaCl en agua). Los fluidos que pueden usarse en la cámara de ósmosis **510** también incluyen una solución salina, una solución que incluye sulfato de magnesio, una solución que incluye sulfato sódico, agua pura o una solución no tóxica.

De nuevo, en funcionamiento, cuando se suministra corriente a los electrodos de electrólisis **240**, el electrolito genera gas de electrólisis, expandiendo el diafragma **150**, y empujando al líquido fuera de la cámara de fármaco **130** a través de la cánula **120**. Cuando la corriente a los electrodos de electrólisis **240** se detiene, y el gas de disipa de vuelta a su estado líquido dentro de la cámara de electrólisis **140**, el diafragma corrugado **150** por encima de la cámara de electrólisis **140** recupera sus corrugaciones que ahorran espacio. Debido al reducido volumen de fármaco después de la administración de la dosis y la válvula de retención cerrada **200** en la cánula **120**, se genera presión de vacío contra la cámara de fármaco **130** a medida que el diafragma **150** por encima de la cámara de electrólisis **140** vuelva a su posición original.

Para contrarrestar esta presión de vacío, el fluido (por ejemplo, agua) de fluidos corporales circundantes fluye a través de la membrana permeable **540** y al interior de la cámara de ósmosis **510**. Más específicamente, la cámara de ósmosis **510** puede estar cargada inicialmente con un líquido que es hipertónico con respecto al fluido corporal externo. Como resultado, el agua tiende a fluir a través de la membrana osmótica **540** y al interior de la cámara osmótica **510**. El agua entrante iguala la presión a ambos lados de la membrana de la cámara de fármaco superior **520**, con la presión igualada en la cámara de fármaco **130** ayudando a reducir el desvío del diafragma **150** necesario para generar una presión de apertura de flujo de la válvula de retención, ahorrando por lo tanto potencia de funcionamiento de la bomba.

En una realización, cuando la bomba **100** está en estado de reposo, la presión osmótica alcanzará el equilibrio con la presión de la cámara de fármaco **130**, que es menor que una presión de apertura de flujo de la válvula de retención, hasta la siguiente administración de la dosis que crea una presión menor en la cámara de fármaco **130**, después de lo cual se alcanzará un nuevo estado de equilibrio. La concentración de la cámara de ósmosis se selecciona de modo que la presión de equilibrio después de la dosificación final no superará una presión de apertura de flujo de la válvula de retención.

La presión osmótica que impulsa el flujo depende de la concentración de soluto en la cámara osmótica **510** (con respecto al fluido circundante) y el grado de permeabilidad de la membrana **540**. En una realización, la concentración de soluto en la cámara osmótica **510** es lo suficientemente baja para mantener la presión osmótica muy por debajo de la presión de apertura de flujo de la válvula de retención de la cánula **200** (de modo que el fluido no es expulsado nunca de forma inapropiada de la cámara de fármaco **130**).

A medida que el agua llena la cámara de ósmosis **540**, sustituyendo en efecto el volumen de fármaco bombeado fuera de la cámara de fármaco **130** después de cada dosificación, la concentración de soluto osmótico disminuye. Por consiguiente, aunque la concentración de soluto inicial no puede ser tan elevada como para hacer que el fluido sea impulsado fuera de la cámara de fármaco **130**, debe ser lo suficientemente alta para que, a pesar de su dilución gradual, siga siendo adecuada para arrastrar líquido a través de la membrana osmótica **540** hasta que el suministro de fármaco ha sido dispensado completamente. En ese momento, la cámara de fármaco **130** puede rellenarse a través del orificio de relleno **220**, y la cámara de ósmosis **510** se purga y se rellena con el líquido hipertónico a través

del orificio de relleno de la cámara de ósmosis **560**. En una realización, llenar la cámara de fármaco **130** con el orificio de relleno de la cámara de ósmosis **560** abierto puede conseguir el purgado necesario de la cámara de ósmosis **510**.

En otra realización, la invención incluye un embalaje externo para proporcionar un recinto protector para al menos una parte de la bomba. Embalajes ejemplares **600** se muestran en las figuras 13 a 19. El embalaje **600** puede estar fabricado, al menos en parte, de materiales tales como, aunque sin limitarse a, un metal (por ejemplo titanio, tántalo, o niobio), una aleación (por ejemplo nitinol (TiNi)) polipropileno, poliimida, polieterecetona (PEEK), vidrio, cerámica, y/o epoxi. Dependiendo del material usado y la forma deseada, la cubierta puede fabricarse usando técnicas tales como, aunque sin limitarse a, fresado de control numérico por ordenador (CNC), troquelado, extrusión, y/o moldeo por inyección. El embalaje **600** puede estar al menos parcialmente revestido por un revestimiento tal como, aunque sin limitarse a, un material biocompatible (por ejemplo parileno).

Un primer embalaje ejemplar **600** para una bomba de administración de fármacos implantable se muestra en las figuras 13 y 14. En esta realización, el embalaje **600** incluye un recinto hermético **635** y una cubierta protectora en forma de cúpula **160** que tiene una forma ahuecada (que incluye una parte inferior cóncava **610**) que puede obtenerse a través de, por ejemplo, troquelado hidráulico o maquinado por CNC. Las dimensiones y la altura del dispositivo dependen de la función, ubicación, tamaño de los componentes electrónicos y la fuente de energía, etc., y pueden diseñarse a medida para una aplicación y/o paciente específico. En una realización, el embalaje **600** está diseñado para despliegue intraocular y tiene dimensiones de aproximadamente 14 mm (largo) x 10 mm (ancho) x 4 mm (alto). En realizaciones alternativas, pueden utilizarse cubiertas más pequeñas, más grandes o de proporciones diferentes. El recinto hermético **635** puede proporcionar una carcasa que contiene elementos que incluyen, aunque sin limitarse a, los componentes electrónicos de control, una fuente de energía, y/o un medio de comunicación, tal como se describe en el presente documento. Elementos tales como los componentes electrónicos y la fuente de energía pueden estar dispuestos dentro del recinto hermético **635** en una configuración apilada para proporcionar una superficie ocupada más pequeña, o lado a lado para proporcionar un coeficiente de forma menos profundo.

En una realización, el recinto hermético **635** incluye una placa terminal **620** que encierra a la zona ahuecada, que puede sujetarse a ella de una manera adecuada para el material, por ejemplo, soldadura o unión, para proporcionar una junta hermética. El recinto hermético **635** (u otra superficie del recinto) puede incluir elementos de alimentación a su través para permitir que conexiones eléctricas crucen los componentes electrónicos internos y elementos externos accesibles fuera de la bomba sellada herméticamente. Estos elementos externos pueden incluir, por ejemplo, una bobina para carga inalámbrica/enlace por telemetría, las conexiones de electrodos de electrólisis y el sensor en la bomba, y/o los electrodos en un dispositivo de estimulación, etc. La retirada de la placa terminal **620** facilita el acceso a estos componentes "externos". La bobina puede estar moldeada para el embalaje **600**. Como alternativa, el recinto hermético **635** puede estar fabricado a partir de plástico moldeado por inyección o epoxi encapsulado, de modo que todos los componentes electrónicos y la fuente de energía estén encerrados herméticamente dentro del recinto hermético **635** tal como se fabrica, de modo que no es necesaria ninguna placa terminal independiente. Por ejemplo, en una realización, el recinto hermético **635** incluye una superficie superior y una inferior que se sellan herméticamente entre sí después de colocar los circuitos **170** y/u otros componentes en su interior.

Una o más cánulas **120** pueden extenderse a través de la cubierta y estar en comunicación fluida con una o más cámaras de fármaco alojadas dentro del embalaje **600**. La cánula o cánulas **120** pueden ser de cualquier longitud, diámetro y curvatura apropiados según se requiera para administración un fármaco a una zona de tratamiento particular. En una realización, un tubo de silicona o similar se añade alrededor de la cánula **120** (y puede estar relleno con un adhesivo de tipo silicona) para una resistencia/durabilidad añadidas y/o para crear bordes redondeados para minimizar la irritación al tejido circundante y la incisión/punto de entrada (por ejemplo, en la cavidad vítrea).

La forma y el tamaño del embalaje **600** vienen dictadas por su función y pueden estar diseñadas para adecuarse a cualquier geometría particular. Por ejemplo, en una realización, el embalaje **600** aloja una bomba de fármacos intraocular y está conformado para coincidir con la curvatura de un globo ocular sobre el que se montará quirúrgicamente. Esto puede conseguirse mediante fresado, moldeo por inyección (en el caso de polímeros tales como polipropileno), o abovedando la estructura, por ejemplo, con una prensa hidráulica y herramientas (en el caso de un metal tal como titanio). La placa terminal **620** puede estar conformada para coincidir con la curvatura del embalaje **600** de modo que el volumen interior del embalaje **600** permanezca constante. En otra realización, el grosor y/o la anchura del embalaje **600** se ahúsan, proporcionando una forma de lágrima. El perfil y los bordes del embalaje **600** pueden estar redondeados para minimizar el riesgo de daño a las estructuras tisulares en contacto directo con ellos, así como para maximizar la comodidad para el paciente y facilitar la implantación para el cirujano. Por ejemplo, las esquinas y bordes redondeados (en solitario o junto con la forma de lágrima mencionada anteriormente) en una bomba de fármacos intraocular puede facilitar la implantación quirúrgica cuando se inserta en una incisión en la conjuntiva o la esclerótica del ojo, o el parénquima del cerebro, y también reducir la irritación o inflamación en la zona de implantación.

En una realización, el dispositivo es una bomba de fármacos pequeña con una cubierta protectora **160** que cubre un

depósito de fármaco y una cámara de electrólisis. La cubierta **160** puede estar hecha de un material duradero tal como, aunque sin limitarse a, titanio, nitinol, tantalio, niobio, polipropileno, poliimida, vidrio, cerámica, PEEK y/o epoxi, tal como se ha descrito anteriormente, y puede añadirse para proteger componentes de la bomba, tales como, aunque sin limitarse a una o más cámaras de fármaco. La cubierta **160** puede tener perforaciones o agujeros para permitir el flujo de entrada de un fluido para igualación de la presión de la cámara de fármaco de la bomba.

Una cubierta **160** (con una cámara de fármaco **130** y cámara de electrólisis **140** encerradas bajo ella) puede acoplarse a, y asentarse sobre, el recinto hermético **635**, encerrando a los componentes electrónicos y la batería. La cámara de fármaco **130**, la cámara de electrólisis, y/o la cubierta protectora **160** puede estar sujeta de manera adecuada al material del recinto hermético **635**, tal como, aunque sin limitarse a, medios adhesivos. En una realización alternativa, la cubierta **160**, y elementos de la bomba (por ejemplo la cámara de fármaco **130** y la cámara de electrólisis), pueden estar ubicados adyacentes al recinto hermético **635** en oposición a encima del recinto hermético **635**, reduciendo de este modo la altura global. Un embalaje ejemplar **600** que tiene una cubierta **160** (con la cámara de fármaco **130** y la cámara de electrólisis **140** encerradas bajo ella) adyacente a los subconjuntos de componentes electrónicos y la fuente de energía **660** se muestra en las figuras 20 a 23. La fijación usando un adhesivo tiene la ventaja, por ejemplo, de permitir un proceso de esterilización en dos etapas. Por ejemplo, puede no ser posible exponer el embalaje **600** a radiación gamma (por ejemplo, dado que encierra componentes electrónicos vulnerables o está él mismo sujeto a daños), pero puede esterilizarse con, por ejemplo, óxido de etileno gaseoso. La cubierta **160** y los elementos de la bomba, sin embargo, puede ser insensibles al óxido de etileno gaseoso pero susceptibles a la esterilización con radiación gamma. En dichas implementaciones, es posible esterilizar la cubierta **160** y los elementos de la bomba con radiación gamma, sujetarla al recinto hermético **635** en un entorno estéril, y a continuación esterilizar todo el embalaje **600** usando óxido de etileno.

En una realización, la cánula **120** es alimentada a través de la cubierta **160** y la interfaz entre la cánula **120** y la cubierta **160** se sella con una silicona u otro material adecuado, por ejemplo, epoxi. Esta configuración puede ser beneficiosa para proporcionar protección a la estructura de la bomba sin requerir una cubierta adicional por encima de la cúpula de la bomba para añadir soporte estructural. Análogamente, la cubierta **160** puede estar encerrada con los otros subconjuntos en recinto de epoxi moldeado por inyección o encapsulado. La cánula **120** puede estar contenida dentro de un manguito tubular hecho, por ejemplo, de silicona o un material similar, para proporcionar integridad estructural y protección adicionales a la cánula **120**. Este manguito puede rellenarse con una silicona o adhesivo similar.

En el caso de una bomba de fármacos rellenable, en la que el depósito de fármaco se rellena mediante una aguja, el recinto rígido también puede servir como "tope" de seguridad para impedir que la aguja llegue demasiado lejos y dañe el dispositivo o lesione al paciente y/o para ayudar a guiar la aguja al interior del orificio de relleno. Tal como se muestra en las figuras 18 y 19, la cubierta externa puede contener un orificio de relleno **690** fabricado a partir de silicona o un material similar. El orificio de relleno **690** puede estar ubicado en cualquier posición adecuada en el embalaje **600** y proporcionar fácil acceso por un cirujano después de la implantación, usando la cubierta rígida para impedir la sobreinserción de la aguja o, como alternativa, para guiar a la aguja (por ejemplo, un canal en la cubierta rígida).

Tal como se muestra en las figuras 15-19, la cubierta puede incluir ojales **670**, u otras estructuras que se extienden desde el recinto hermético **635**, para fijar el dispositivo a una zona de tratamiento usando suturas. En una realización, los ojales **670** están redondeados para impedir la irritación o el daño al tejido circundante, y están ubicados en la parte superior del dispositivo para ayudar a implantar y fijar el dispositivo contra el ojo. Esto también puede ser útil en el cerebro, la columna vertebral y la rodilla. En una realización alternativa, uno o más ojales de sutura **670** pueden estar situados en cualquier ubicación alrededor de un exterior de un embalaje **600** para permitir que el dispositivo sea fijado en su lugar fácilmente por el cirujano. Tal como se ha descrito anteriormente, en una realización, el embalaje **600** puede incluir una parte que incluye una o más perforaciones para permitir que un flujo de fluido pase a través de la cubierta a una parte interior de la misma para proporcionar igualación de la presión, penetración de disolvente en una bomba osmótica, etc.

En una realización, tal como se ilustra en las figuras 18 y 19, la cubierta se fabrica con una o más bobinas **680** integrada en su interior para proporcionar telemetría y/o recarga inalámbrica. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante moldeo por inyección del embalaje **600** con la bobina **680** en su lugar.

La figura 24 representa una vista de sección esquemática de otra bomba **100** materializada que tiene un embalaje **600** que incluye un recinto hermético **635** que contiene los componentes electrónicos y la batería. En este caso, una cabecera de cerámica **675** con alimentaciones eléctricas **685** se suelda con latón a la parte superior de la caja de metal biocompatible (por ejemplo titanio, niobio, tantalio o nitinol) para formar el recinto hermético. Sin embargo, el metal o cerámica en solitario puede formar todo el recinto hermético **635** con alimentaciones aisladas **685** soldadas con latón sobre él. Las alimentaciones **685** son para el control del electrodo de electrólisis, los sensores y/o para la conexión a la bobina/antena de telemetría (no mostrada) que está moldeada sobre la cubierta **160**. El chip de electrólisis de cerámica **665** que contiene los electrodos de electrólisis está ubicado encima del recinto hermético **635**. Un separador **670** con un grosor establecido puede colocarse alrededor y debajo del borde del diafragma **150** para crear volumen. En una realización, hay una abertura formada en el separador **670** para crear un agujero de

llenado para la cámara de electrólisis **140** que puede sellarse después de llenar la cámara de electrólisis **140** con un electrolito. Un tubo de llenado puede acoplarse al agujero de llenado y sellarse después del llenado. El separador **670** puede estar formado de un material tal como, aunque sin limitarse a, un metal (por ejemplo Titanio), cerámica, plástico, y/u otro material biocompatible. La pared superior del depósito de fármaco **160** puede tener dos orificios de fluido. Un orificio **655** es para acoplarse con una cánula para administración de fármacos y el otro **220** para conectarse con un orificio de relleno a través de un tubo (no mostrado).

A. Subsistemas electrónicos para bombas implantables

La energía para el dispositivo puede proporcionarse mediante varias tecnologías diferentes incluyendo baterías de base química convencionales y/o condensadores que almacenan una carga en un campo eléctrico. También es posible proporcionar energía mediante un enlace inductivo en lugar de capacidades de almacenamiento de energía incorporadas. (Como alternativa, tal como se describe a continuación, el enlace inductivo puede usarse para cargar/recargar una batería o condensador incorporado). La fuente de energía puede incluir una bobina en un enlace inductivo, que puede incluir un núcleo de ferrita.

En algunas realizaciones, la fuente de energía es proporcionada por una batería a base de litio primaria (es decir, no recargable) o secundaria (es decir, recargable) (por ejemplo, una batería de iones de litio, litio-polímero, u oxinitruro de fósforo y litio (LiPON)). En una realización, el dispositivo utiliza una batería es estado sólido de película fina de LiPON, que ofrece una elevada densidad de carga en coeficientes de forma extremadamente finos y pequeños. Además, la estructura en estado sólido de LiPON es inherentemente más segura que muchas otras baterías a base de litio y líquida/química que pueden sufrir emisión de gases, fugas, e incluso explosión. Proporcionar una fuente de energía extremadamente fina permite, por ejemplo, un diseño flexible que puede ajustarse a la curvatura de una cubierta diseñada para el ojo, el cerebro y la columna vertebral. Para incrementar la capacidad de almacenamiento, es posible aplicar varias capas de baterías de película fina dentro de una cubierta.

Debido a preocupaciones de seguridad, baterías de litio recargables y otras, especialmente las utilizadas en dispositivos médicos implantables, están normalmente encerradas en una caja metálica para protección y biocompatibilidad. En una realización, un recinto o cubierta externa rígida (formada, por ejemplo, de un material biocompatible tal como, aunque sin limitarse a, titanio, tántalo, nitinol o niobio) puede encerrar componentes de la bomba para proporcionar protección para los componentes. Dado que la cubierta protectora puede alojar tanto componentes de la bomba como componentes electrónicos tales como, aunque sin limitarse a, la batería, los componentes electrónicos del dispositivo y la tecnología de la batería pueden estar encerrados en una única cubierta sellada herméticamente sin necesidad de proporcionar cubiertas independientes para diferentes componentes. En una realización, la batería y los componentes electrónicos impulsan y controlan una bomba de fármacos hecha de parileno. En una realización relacionada, una batería de LiPON se deposita sobre una capa o lámina de parileno que puede o no estar integrada con la estructura de la bomba de parileno.

Una fuente de almacenamiento de energía adecuada para uso junto con una bomba de fármacos puede incluir una batería y/o condensador integrado en el dispositivo implantable. En una realización, la batería utiliza una película fina de LiPON como un electrolito de litio. LiPON puede ser ventajoso, por ejemplo, proporcionando tamaño/geometría, seguridad, y/o capacidad de carga mejoradas que ciertas otras tecnologías. Usando la tecnología LiPON, por ejemplo, es posible conseguir una elevada densidad de carga en un coeficiente de forma pequeño, que puede ser crítica para dispositivos implantables. Las baterías de LiPON también pueden hacerse extremadamente finas, permitiendo un diseño flexible que pueda ajustarse a la curvatura de un dispositivo implantable diseñado para descansar plano contra el ojo o el cerebro, por ejemplo. Dado que son inherentemente finas, varias células individuales pueden apilarse para incrementar el voltaje (conectando las células en serie) o para incrementar la capacidad (conectándolas en paralelo) mientras siguen manteniendo un perfil fino.

Las baterías de LiPON pueden fabricarse depositando capas finas de diferentes materiales sobre un sustrato para formar el ánodo, cátodo, y electrolito. Después de la deposición, las capas se sellan normalmente (por ejemplo, por medio de un laminado) para impedir reacciones químicas causadas por interacción con el aire circundante que acortarían significativamente la vida de la batería. La vida útil de la batería puede prolongarse adicionalmente instalando la batería en un recinto sellado herméticamente que contiene un entorno inerte (por ejemplo, argón). En una realización de una bomba de fármacos implantable, el sustrato comprende, o consta esencialmente de, una lámina de poliimida (por ejemplo, KAPTON). La ventaja de depositar la batería sobre una lámina de poliimida es que este sustrato puede servir adicionalmente como placa de circuitos para los componentes electrónicos, que proporciona interconexiones eléctricas entre diferentes componentes que están montados sobre la estructura de poliimida a través de técnicas de fabricación de componentes electrónicos convencionales (soldadura, epoxi conductor, etc.). Por lo tanto, la batería y los componentes electrónicos son todos portados por un único sustrato monolítico. Por ejemplo, el lado inferior de una lámina de poliimida puede soportar múltiples capas de batería mientras que los componentes electrónicos y circuitos integrados pueden estar montados sobre el lado superior.

En un ejemplo relacionado, las capas de batería se depositan sobre una fina lámina de parileno, a partir de la cual puede formarse el mecanismo de bombeo mecánico. Este enfoque también presenta el beneficio de proporcionar una única estructura integrada para la batería y otro componente del implante (en este caso, el mecanismo de

bombeo). En realizaciones alternativas, las capas de batería pueden depositarse sobre una lámina de parileno que no se usa para ninguna otra función. El parileno también puede depositarse sobre las estructuras de la batería expuestas (por ejemplo, ánodo, electrolito, cátodo) en grosores suficientes (por ejemplo, 3 μm o más) para garantizar juntas libres de poros que protegen la las estructuras de la batería de la exposición al aire circundante.

En dispositivos médicos a menudo es deseable incluir una fuente de energía de reserva, tal como una segunda batería, en caso de que la primera batería falle. La segunda batería puede servir como una sustitución total para la primera (de modo que siga impulsando todas las funciones) o puede existir simplemente para proporcionar suficiente energía para apagar apropiadamente el dispositivo, alertar al usuario, o realizar alguna otra función crítica en el caso de un fallo de la fuente de energía principal. Las baterías de LiPON, por ejemplo, son muy adecuadas para esta tarea, al menos debido a su naturaleza apilable. En una realización, la batería es en realidad dos (o más) elementos de batería apilados uno encima de otro. La capacidad de la batería de reserva puede coincidir con la de la batería principal, o puede almacenar solamente una fracción de la energía almacenada en la batería principal (por ejemplo, el 20 % de la capacidad de la batería principal). Los circuitos incorporados en el subconjunto de componentes electrónicos del dispositivo implantable, o incluso dentro del propio subconjunto de la batería, pueden detectar un fallo (tal como un cortocircuito o carga agotada) y cambiar a la batería de reserva si fuera necesario.

Una realización de la invención puede incluir una fuente de alimentación que incluye una batería recargable, tal como, aunque sin limitarse a, una batería de LiPON recargable. Esto puede ser altamente deseable en un dispositivo implantado, dado que obvia o al menos aplaza la necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales para cambiar baterías, etc. En una realización, la recarga se consigue a través de la utilización de un enlace de potencia inalámbrico acoplado a RF y, por ejemplo, un enlace de campo cercano (por ejemplo, acoplado de forma inductiva), que normalmente emplea bobinas en el transmisor y receptor, o un enlace de campo lejano, que puede emplear antenas en el receptor y la bobina. La frecuencia de funcionamiento puede seleccionarse para adecuarse a la aplicación; frecuencias más elevadas (por ejemplo, 10 MHz) normalmente facilitan el uso de componentes electrónicos más pequeños, así como permiten una mayor penetración en el tejido y mayores eficiencias en el acoplamiento de energía, mientras que las frecuencias más bajas (por ejemplo, 400 kHz) normalmente ofrecen un consumo de energía más bajo y menos calentamiento tisular potencial debido a la absorción.

En una realización, el sustrato sobre el que se deposita la batería también incluye circuitos de recarga tales como, aunque sin limitarse a, una bobina y un condensador conectados para formar un circuito resonante para acoplamiento inductivo, una fase de rectificación que convierte la corriente alterna resultante (CA) en corriente continua (CC) y filtra la CC resultante (por ejemplo, a través de una fase de filtro de paso bajo) y una fase de regulación de voltaje que mantiene el voltaje de carga apropiado independientemente de influencias externas (movimiento de la bobina, etc.) durante el proceso de carga. Estos componentes pueden ser discretos o pueden fabricarse usando técnicas semiconductoras bien conocidas durante el mismo proceso de fabricación global que crea las capas de batería.

En otra realización, la capacidad de recarga se consigue usando una célula fotovoltaica sobre el mismo sustrato que la batería de LiPON. Para implantes que están cerca de la superficie de la piel, (por ejemplo, una aplicación intraocular con lo que la bomba es implantada quirúrgicamente justo por debajo de la conjuntiva del ojo, una aplicación intracraneal con lo que la bomba es implantada quirúrgicamente justo por debajo del cráneo, o una aplicación neuroquirúrgica con lo que la bomba es implantada a lo largo de la raíz del nervio), la energía puede acoplarse al dispositivo mediante la célula fotovoltaica y una fuente de luz, por ejemplo, un láser enfocado sobre la ubicación del implante.

Los componentes electrónicos adecuados pueden proporcionar capacidades de control y monitorización así como cualesquiera funciones requeridas adicionales para el dispositivo. En una realización ejemplar, los componentes electrónicos controlan el mecanismo de bombeo y miden la cantidad de fármaco administrado. La complejidad de los componentes electrónicos depende de la funcionalidad requerida, pero puede incluir funcionalidad altamente compleja e integrada que puede embalarse en formas pequeñas. En una realización, los componentes electrónicos incluyen componentes ya disponibles tales como, aunque sin limitarse a, microcontroladores, amplificadores operacionales, transistores, resistencias, y/o condensadores encerrados en pequeños embalajes. Estos componentes pueden estar montados sobre una placa de circuitos impresos que proporciona interconectividad eléctrica. En una realización, esta placa de circuitos impresos es de la variedad de circuitos flexibles (sobre un sustrato de poliimida, por ejemplo, KAPTON) para minimizar el grosor y también proporcionar flexibilidad para que los componentes electrónicos puedan coincidir con la curvatura de la cubierta (que está diseñada, a su vez, para coincidir con la curvatura del ojo, la rodilla o el cerebro).

En una realización, para minimizar el tamaño y la dimensión, los componentes son embalados conjuntamente en una configuración de sistema en un chip (SoC), por ejemplo, usando embalaje a escala de chip o nivel de pastilla/chip y conjunto interconectado por cables "wirebond". En otra realización, las funciones de los componentes electrónicos pueden diseñarse de forma personalizada en un circuito integrado de aplicación específica (ASIC).

Los componentes electrónicos pueden estar revestidos con un revestimiento de conformación fino (tal como, aunque sin limitarse a, epoxi o parileno) para prevenir la posibilidad de un cortocircuito en el caso de una cubierta externa

conductora. Como alternativa, el interior de la cubierta conductora puede estar revestida para impedir los cortocircuitos. Los componentes electrónicos también pueden estar encapsulados en epoxi con la cubierta, o el encapsulado en epoxi puede servir como la propia cubierta. Los componentes electrónicos pueden estar alojados (por ejemplo, en forma de chip o pastilla) en una estructura de parileno que forma una parte del sistema de la bomba. Los componentes electrónicos pueden estar interconectados por cables entre sí, o pueden integrarse restos conectivos en el parileno.

En una realización, las bombas implantables pueden incluir medios de comunicación con, y/o cargar, la bomba después de la implantación en un cuerpo. Esto puede ser ventajoso, por ejemplo, donde las conexiones mediante cables duros a una funcionalidad de potencia de suministro y/o comunicación de datos es impráctica para un dispositivo implantado. Como resultado, realizaciones de la presente invención pueden utilizar una configuración de telemetría inalámbrica, con lo que la energía y los datos son transferidos a y desde el implante usando radiación electromagnética a través de medios que incluyen, aunque sin limitarse a, un enlace de RF. En dichas realizaciones, el dispositivo implantable microelectrónico puede estar acoplado a un dispositivo externo (un "lector/cargador"). Este dispositivo externo puede proporcionar funciones tales como, aunque sin limitarse a, una fuente de alimentación, recarga de batería, y/o telemetría directa e inversa. Por ejemplo, para dispositivos que no incorporan capacidades de almacenamiento de energía internas (es decir, batería o condensador), el dispositivo externo puede usarse para proporcionar energía cuando está en las inmediaciones del dispositivo implantado, mientras que para dispositivos que incorporan una batería interna u otro dispositivo de almacenamiento de energía, el dispositivo externo puede usarse para recargar el dispositivo de almacenamiento de energía. El dispositivo externo también puede usarse para transmitir datos al dispositivo implantado y/o recibir datos enviados por el dispositivo implantado. Estos datos pueden incluir, aunque sin limitarse a, datos de rendimiento de la bomba, información de almacenamiento del fármaco, y/o lecturas médicas. Estas funciones pueden estar integradas en un único dispositivo externo, o pueden dividirse entre múltiples dispositivos. Por ejemplo, un dispositivo puede proporcionar energía y capacidades de recarga mientras que un dispositivo diferente puede proporcionar funcionalidad de telemetría de datos.

En una realización, el lector/cargador (que puede ser un único dispositivo o múltiples dispositivos) está controlado por un microcontrolador, microprocesador, FPGA, u otros dispositivo lógico digital así como circuitos auxiliares (por ejemplo, memoria de acceso aleatorio, regulación de energía, etc.) para permitir almacenamiento de programas y permitir de otro modo al procesador realizar su función, y una fuente de energía tal como baterías recargables o un transformador y regulador para facilitar conexión al voltaje en línea (110 V CA/220 V CA). El lector/cargador también puede incorporar memoria no volátil tal como una memoria Flash para almacenar datos de diversos tipos. El lector/cargador puede tener USB u otras capacidades de interfaz para permitir descarga de datos, actualizaciones de firmware, etc. Además, el lector/cargador también puede incorporar una interfaz del usuario, con una pantalla (por ejemplo, una LCD) que muestra información, y botones o un teclado que permiten al usuario o facultativo interactuar con el lector/cargador (y, de este modo, el dispositivo implantado). Además, el lector/cargador incluye una bobina o antena y circuitos controladores que incluyen una fase de amplificación de potencia (por ejemplo, clase C o clase E) diseñada específicamente para acoplarse a circuitos resonantes (es decir, una bobina y condensador ajustados a la frecuencia resonante) en el dispositivo implantable. La bobina/antena puede estar ubicada dentro del mismo recinto que aloja a los otros componentes, o puede ser externa al recinto, por ejemplo, para facilitar la carga y la transferencia de datos.

En un ejemplo, el dispositivo implantable es una bomba de fármacos intraocular configurada para implantación quirúrgica por debajo de la conjuntiva en el ojo o en el cerebro. En esta realización, la bobina/antena puede estar separada del resto del lector/cargador e instalada en un par de gafas, un parche ocular para el ojo, una cinta de cabeza para el cerebro, una rodillera para la rodilla, o incluso un sombrero, y conectado a los circuitos principales del lector/cargador mediante un cable (o, en algunos casos, de forma inalámbrica). Deseablemente, la bobina está ubicada estratégicamente en un aparato que se puede llevar puesto de modo que, con el aparato situado de forma apropiada y natural en un usuario, el alineamiento óptimo entre la bobina del implante y la bobina del lector/cargador es ejecutado. Esto maximiza la transferencia de energía y, por lo tanto, minimiza el tiempo de recarga. En una configuración de gafas, por ejemplo, la montura, cuando se lleva puesta, tendrá un alineamiento coherente con la anatomía que no varía sustancialmente entre usuarios. Esta configuración permite al paciente llevar las gafas cómodamente durante el ciclo de recarga (que, dependiendo de múltiples factores, puede requerir de decenas de minutos a unas pocas horas). El grueso del lector/cargador puede estar ubicado en cualquier otro lugar, tal como, aunque sin limitarse a, en una unidad que puede estar sujeta al cinturón de un paciente.

En una realización, el dispositivo implantable puede comunicarse con un lector/cargador que incluye un componente audiovisual, tal como, aunque sin limitarse a, un par de "gafas de video" o gafas de realidad virtual. Las gafas pueden, si se desea, tener pantallas LCD integradas similares a las gafas de realidad virtual o las "gafas de video" que actualmente están a la venta para establecer interfaces con dispositivos audiovisuales tales como iPods. Estas gafas son capaces de presentar imágenes de video. El paciente puede ver cómodamente una película o programa de televisión, por ejemplo, o un video informativo o educativo relevante para su tratamiento. La pantalla también puede estar diseñada para presentar información respecto al ciclo de carga/telemetría de datos, tal como tiempo transcurrido/restante, porcentaje cargado, etc.

Además, las pantallas pueden estar desplazadas con respecto a la línea de visión del paciente de modo que el

paciente está obligado a ver la pantalla en un ángulo, por ejemplo girando sus ojos a izquierda o derecha. Esto puede ser útil para conseguir el acoplamiento óptimo a un implante en uno de los ojos del paciente (por ejemplo, de modo que el acoplamiento se produzca a través del aire, lo que causa una menor atenuación de la potencia de la señal que el acoplamiento a través de la carne y el hueso cerca de la sien).

En una realización, sistemas de bomba implantables de acuerdo con la invención pueden incluir un sistema de telemetría de potencia y/o datos. Por ejemplo, un sistema de telemetría de potencia puede convertir las señales de Ca recibidas transmitidas por la bobina del dispositivo externo en un voltaje de CC, que puede impulsar la bomba y/o recargar la fuente de alimentación interna de la bomba. La transmisión de potencia es unidireccional y puede conseguirse acoplando de forma inalámbrica potencia procedente de una bobina externa a una bobina interna integrada con el embalaje del dispositivo de bomba. En una realización, la bobina interna incluye o consta esencialmente de una única o de múltiples hebras (por ejemplo, Litz) de alambre con aislamiento polimérico formado térmicamente mediante tratamiento con calor en una forma específica. En particular, la bobina puede estar conformada para adaptarse a una superficie anatómica, por ejemplo, el ojo, a la que está sujeta la bomba. En otra realización, la bobina se fabrica mediante la deposición y el grabado de una película conductora (por ejemplo, de oro o plata). En otra realización más, la bobina se fabrica a través de un proceso litográfico. De forma más general, la bobina puede fabricarse de acuerdo con cualquier enfoque conveniente para el proceso de fabricación global; numerosas alternativas (por ejemplo, usando alambre Litz) son bien conocidas en la técnica. En una realización ejemplar, una bobina de oro implantable, que tiene un diámetro de 1 cm, puede conseguir >100 mW de potencia de acoplamiento usando una bobina externa que se puede llevar puesta, portátil.

Un enlace de telemetría de datos puede usar el mismo conjunto de bobinas que el enlace de telemetría de potencia, o puede usar una bobina diferente. Además, la bobina implantada puede servir como la bobina tanto de transmisión como de recepción. La funcionalidad de telemetría de datos puede usarse, por ejemplo, para programar parámetros del dispositivo antes o después de la implantación, verificar la programación o funcionalidad apropiadas, y descargar alertas de estado, programas de administración de dosis, y otra información relevante almacenada por la bomba (por ejemplo, en memoria no volátil). En diversas realizaciones, antenas y/o bobinas pueden estar ubicadas dentro de o integradas con un material de cubierta para un sistema de bomba (en el caso de materiales no atenuantes tales como polipropileno) o en el exterior (en el caso de metales y otros materiales de protección). Dependiendo de la ubicación del dispositivo, también es posible ubicar la bobina o antena a distancia del recinto del dispositivo, por ejemplo, un dispositivo implantado en profundidad con una bobina ubicada cerca de la superficie de la piel. En una realización, una bobina de telemetría/recarga puede estar integrada en una estructura de parileno que forma una parte del sistema de la bomba.

Si la aplicación no requiere telemetría de potencia o telemetría de datos después de la implantación, una bomba implantable de acuerdo con la invención también puede incorporar un sistema de telemetría de datos óptico, unidireccional sencillo y económico (que normalmente requiere menos componentes, y menos coste y espacio, que un enlace de telemetría por radiofrecuencia o inductiva) utilizando, por ejemplo, un fotodiodo o fototransistor. En una realización, un dispositivo externo transmite señales lumínicas (por ejemplo mediante un láser o LED) que han sido moduladas con datos; estas señales son detectadas por el fotodiodo o fototransistor e interpretadas por el microcontrolador portado por la bomba u otros circuitos de control. En una realización, el fototransistor y los componentes electrónicos del dispositivo están ubicados en un recinto hecho de un material tal como, aunque sin limitarse a, polipropileno, que es transparente a la longitud de onda de las señales ópticas. En otra realización, los componentes electrónicos y el fototransistor están ubicados en un recinto opaco (por ejemplo, de titanio) que contiene una ventana transparente (por ejemplo, de zafiro) sellada herméticamente (por ejemplo, a través de un proceso de soldadura con latón o soldadura). Un beneficio de esta ventana de zafiro es permitir que una fuente de luz LED, sujeta a y controlada por los componentes electrónicos, dentro del recinto señale al paciente u otro usuario algún tipo de mensaje, tal como una luz de error o señal de batería baja. Otros indicadores, además de la luz, incluyen vibración, señales audibles, o choque (tal como estimulación neural transcutánea).

Diversas técnicas de modulación y métodos de detección/corrección de errores pueden implementarse. En una realización ejemplar, la telemetría óptica se usa para programar ajustes de la bomba (por ejemplo, la fecha y hora actuales, el caudal deseado, el programa de administración de dosis, etc.) inmediatamente antes de la implantación, sin retirar el dispositivo de su embalaje (suponiendo que el material de embalaje es penetrable por la longitud de onda de la fuente de luz particular).

La comunicación óptica puede hacerse bidireccional (permitiendo de este modo que la bomba transmita datos también) añadiendo un diodo emisor de luz (LED) a los circuitos de la bomba. El LED puede emitir en el espectro infrarrojo o visible; por ejemplo, puede usarse un LED indicador para funciones de comunicación además de para visualización. La comunicación bidireccional permite a la bomba comunicarse con un dispositivo externo, por ejemplo, para verificar la programación y los ajustes apropiados antes de la implantación. El LED también puede usarse como fotodiodo en modo fotovoltaico o modo de fotocorriente, ahorrando de este modo coste y espacio usando un único componente para las funciones tanto de transmisión como de recepción.

En una realización, los circuitos de control descritos en el presente documento pueden usarse para detectar fallos eléctricos y, por ejemplo, cambiar a una batería de reserva, si fuera necesario. De forma más general, el circuito de

control puede estar configurado para detectar cualquier número de condiciones de fallo y para emprender una acción mejoradora apropiada. Por ejemplo, si se detecta un estado de malfuncionamiento o avería en el mecanismo de bombeo, los circuitos de control pueden activar una alerta para el paciente. La alerta puede asumir la forma de una señal óptica (a partir de los LED descritos anteriormente, por ejemplo, que será inmediatamente visible en despliegues oculares); vibración; neuroestimulación eléctrica transcutánea (por ejemplo proporcionando un choque eléctrico al ojo); o una señal audible. En una realización, la alerta puede incluir una o más luces que parpadean desde un LED en la superficie de la bomba para alertar a un paciente en un espejo, o LED sobre una superficie inferior de una bomba para alertar al ojo del paciente a través de endo-iluminación. Pueden usarse alertas para notificar a un paciente de acontecimientos tales como, aunque sin limitarse a, malfuncionamiento, batería baja, fármaco bajo. Los circuitos de control pueden comunicar detalles del estado de fallo al lector inalámbrico cuando éste se sitúa en las inmediaciones. Otras alertas tales como señales audibles (por ejemplo pitidos), ruidos, vibración, y choque eléctrico también pueden usarse además, o en lugar de, una señal óptica, tal como se ha descrito anteriormente.

B. Métodos de fabricación

En una realización de la invención, una bomba de administración de fármacos implantable, o componentes de la misma, puede fabricarse usando técnicas que incluyen, aunque sin limitarse a, unión (por ejemplo, unión térmica), grabado litográfico, y/u otras técnicas de fabricación adecuadas. Técnicas ejemplares para fabricar diversos componentes de las bombas descritas en el presente documento se describen a continuación. Debe observarse que los métodos de fabricación descritos a continuación se presentan como ejemplos representativos, y cualquiera de las bombas y/o componentes de las mismas pueden formarse usando cualquiera de los métodos de fabricación descritos, según sea apropiado, y otros métodos adecuados.

B.1 Método de fabricación de la capa superior de la cámara de fármaco y la cánula

Un método ejemplar de fabricación de una cámara de fármaco **130** con cánula integrada **120** para una bomba **100** usando procesos de fabricación litográficos se muestra en las figuras 25A-25F. En esta realización, una bomba **100** que tiene una cámara de fármaco **130**, una cámara de electrólisis **140**, y una cánula integrada **120** está formada a partir de una pluralidad de capas de parileno modeladas. El flujo del proceso de fabricación incluye las etapas de:

- (a) Aplicar mediante revestimiento por rotación una capa de resina fotosensible fina (por ejemplo, de 1 μm) sobre un sustrato de silicio como una capa sacrificial para liberar el dispositivo terminado del sustrato.
- (b) Depositar una primera capa de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 20 μm). Esta capa forma la parte superior de la cámara de fármaco y la cánula de suministro.
- (c) Aplicar mediante revestimiento por rotación una capa de resina fotosensible gruesa (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 20 μm) como una capa sacrificial que define las dimensiones interiores de la cámara de fármaco **130** y la cánula **120**. El modelado litográfico por exposición diferencial puede usarse para crear corrugaciones en la superficie de resina fotosensible (por ejemplo, con un paso de 10 μm).
- (d) Depositar una segunda capa de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 20 μm), que forma la parte inferior y el lado de la cámara de fármacos y la cánula de suministro **120**.
- (e) Modelar las capas de parileno en un plasma de oxígeno RIE usando una capa de resina fotosensible gruesa como máscara.
- (f) Retirar las capas de resina fotosensible sacrificiales mediante sometimiento a un decapante de resina fotosensible tal como, aunque sin limitarse a, acetona. Esto permite que el dispositivo sea retirado del sustrato de silicio.

En una realización, formando los componentes de la bomba **100** a partir de un material biocompatible flexible tal como, aunque sin limitarse a, parileno, la cámara de fármaco **130** y la cánula **120** son ambas apropiadas para implantación en un cuerpo para un uso prolongado seguro. Análogamente, múltiples capas de parileno pueden procesarse para fabricar otras capas de una bomba **100**, tal como, aunque sin limitarse a, una capa inferior de una cámara de electrólisis **140**.

En una realización, una bomba **100** puede fabricarse formando por separado las capas discretas de la bomba **100** (por ejemplo, una superficie superior de una cámara de fármaco **130** con cánula integrada **120**, un diafragma **150** que divide la cámara de fármaco **130** y la cámara de electrólisis **140**, y/o una superficie inferior de una cámara de electrólisis **140**), y uniéndolas seguidamente estas capas entre sí a través de, por ejemplo, unión térmica y/o química.

Una capa superior **700** de una cámara de fármaco **130** que incluye una cánula integrada **120** (tal como se muestra en la figura 26) puede fabricarse a través de métodos que incluyen, aunque sin limitarse a, técnicas de moldeo y/o grabado litográfico. Un método ejemplar de formación de una capa superior **700** se describe a continuación. La capa superior **700** puede tener dimensiones tales como, aunque sin limitarse a, 9 mm de diámetro y 4 mm de altura, con una cánula **120** de 9 mm con un microcanal (9 mm de longitud, 150 μm de anchura y 20 μm de altura).

En una realización, la capa superior **700** se forma extendiendo una capa de material, tal como, aunque sin limitarse

a, parileno, de un grosor predeterminado sobre un molde (por ejemplo, un molde de metal formado, por ejemplo, a partir de aluminio). Después de que el revestimiento de parileno se ha endurecido, la estructura de cúpula de parileno resultante puede retirarse simplemente desprendiéndola por pelado del molde mecánico. Una cánula **120** puede insertarse a continuación en, y/o unirse a, la estructura de parileno a través de un agujero formado previamente. El agujero formado previamente en la capa superior **700** puede formarse después de moldear la capa superior, por ejemplo perforando la capa superior **700** con un objeto afilado, o puede formarse durante el propio proceso de moldeo (con la característica de agujero creada por el molde).

En una realización, una capa superior **700** se fabrica usando un molde maquinado por CNC. En este caso, una capa de liberación se aplica al molde usando métodos de revestimiento por pulverización, inmersión y/u otros. A continuación se deposita parileno sobre el molde. Seguidamente, los moldes se empapan en una solución que disolverá la capa de liberación.

En otra realización, la capa superior **700** se forma colocando una lámina de material (por ejemplo, parileno) entre una superficie de emparejamiento opuesta de un molde formado previamente. Las superficies de emparejamiento opuestas pueden estar formadas de un metal (por ejemplo, aluminio), un plástico, caucho, u otro material que muestra la resistencia, propiedades térmicas y estabilidad química requeridas. La estructura de cúpula de parileno para la capa superior **700** se fabrica a continuación presionando una lámina de parileno plana entre las partes del molde, y recociendo en un horno de vacío (por ejemplo, a una temperatura tal como, aunque sin limitarse a, por debajo de 180 °C a 200 °C), después de lo cual el molde puede separarse y la pieza completada retirarse.

B.2 Método de formación e integración de una cánula usando unión con epoxi

Una cánula de parileno **120** que incorpora un microcanal puede fabricarse mediante un proceso de litografía usando dos capas de parileno, tal como se muestra en las figuras 27A-27F. Las etapas incluyen:

(a) Aplicar mediante revestimiento por rotación una capa de resina fotosensible fina (por ejemplo, 1 µm) sobre un sustrato de silicio como una capa sacrificial para liberar el dispositivo terminado del sustrato. La primera capa de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 10 µm) se deposita a continuación sobre ella. Esta capa forma la parte inferior de la cánula de administración.

(b) Grabar un agujero pasante (que tiene un diámetro, por ejemplo, de aproximadamente 140 µm) a través de la primera capa de parileno. Puede usarse plasma de grabado iónico reactivo (RIE) para grabar el parileno y se usa una resina fotosensible gruesa como máscara de grabado.

(c) Aplicar mediante revestimiento por rotación una resina fotosensible gruesa (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 20 µm) como una capa sacrificial que define las dimensiones interiores del canal;

(d) Depositar una segunda capa de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 10 µm) sobre la resina fotosensible. Esta capa forma la capa superior y el lado de la cánula de administración.

(e) Modelar las capas de parileno en un plasma de oxígeno RIE usando resina fotosensible gruesa como máscara.

(f) Retirar las capas de resina fotosensible sacrificiales mediante sometimiento un decapante de resina fotosensible. Esto permite que el dispositivo sea retirado del sustrato de silicio.

Después de formar la cánula, una estructura de cúpula de parileno **730** puede unirse a la cánula **120**, tal como se muestra en la figura 28. Se crea un agujero pasante, por ejemplo, con una sonda metálica caliente, en el borde de la cúpula **730** y la cánula de parileno **120** se une a la cúpula de parileno **730**, por ejemplo, usando un epoxi biocompatible, mientras se garantiza que los agujeros pasantes en la estructura de cúpula y la cánula de parileno están alineadas apropiadamente.

B.3 Método de formación e integración de una cánula usando litografía

En una realización ejemplar, tal como se muestra en las figuras 29A-29H, una cánula **120** y la capa superior de una cámara de fármaco **130** pueden formarse usando un proceso de litografía. Además de dos capas de parileno para la cánula y su microcanal, otra capa de parileno (por ejemplo, de 20 µm de grosor), que se usa para fabricar la estructura de cúpula (mediante moldeo térmico después de la fabricación básica) y unir el área bajo la cánula, se incorpora en el proceso de fabricación. En comparación con el método de unión por epoxi descrito anteriormente, este método integra la cánula de parileno **120** y la estructura de cúpula usando litografía. Como resultado, el trabajo de alineamiento y unión por epoxi no es necesario. Evitando el posible alineamiento erróneo o fallo de epoxi (por ejemplo, bloqueo del microcanal o fuga por la unión por epoxi), el método de fabricación por litografía puede incrementar la fiabilidad del dispositivo. Las etapas incluyen:

(a) Aplicar mediante revestimiento por rotación una capa de resina fotosensible fina (por ejemplo, de 1 µm) sobre un sustrato de silicio como una capa sacrificial para liberar el dispositivo terminado del sustrato. La primera capa de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 20 µm) se deposita. Esta capa forma la lámina plana de parileno para fabricar la estructura de cúpula usando el proceso de moldeo térmico y la lámina de parileno para unión bajo la cánula.

(b) Aplicar mediante revestimiento por rotación otra capa de resina fotosensible fina (por ejemplo, de 1 μm) sobre la primera capa de parileno y un área para adhesión a la cánula de parileno **120** se abre por litografía.

(c) La segunda capa de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 10 μm) se deposita a continuación para formar la parte inferior de la cánula **120**.

(d) Un agujero a través de la primera y la segunda capas de parileno se graba mediante plasma de oxígeno RIE y se enmascara mediante resina fotosensible gruesa.

(e) Una resina fotosensible gruesa (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 20 μm) para la capa sacrificial del canal se aplica como revestimiento por rotación y se modela.

(f) La tercera capa de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 10 μm) se aplica como un revestimiento para formar la parte superior y los lados del canal de parileno.

(g) El canal de parileno se modela por grabado a través de la tercera y la segunda capas de parileno. El proceso de grabado se detiene antes de alcanzar la primera capa de parileno.

(h) Todas las capas de resina fotosensible se retiran empapando en decapante de resina fotosensible.

B.4 Método de fabricación de una cánula integrada con válvula de retención y sensor de flujo

Un método de fabricación incluye un proceso de litografía para integrar una válvula de retención **200** y el sensor de flujo **205** dentro de una cánula con microcanal de parileno **120**. La válvula de retención **200** se usa para impedir fuga de fármaco de la cámara de fármaco cuando la bomba **100** esté en reposo y durante el relleno. La válvula de retención **200** también impide el reflujo debido a presión intraocular después de la implantación, tal como durante el estornudo de un paciente o presurización en un avión. Una válvula de retención ejemplar **200** es una válvula de retención de paso de banda.

La presión de apertura de flujo de la válvula de retención impide la fuga cuando la bomba está en reposo (y durante el proceso de relleno), pero la válvula se abrirá para permitir el flujo hacia delante cuando la acción de bombeo de electrólisis está funcionando normalmente para generar una presión que supera la presión de apertura de flujo. Sin embargo, cuando la cámara de fármaco **130** experimenta una presión extremadamente alta (es decir, anormal), debido, por ejemplo, al relleno de fármaco, una fuerza inesperada sobre la cámara de fármaco **130** durante la operación de implantación, etc., la válvula de retención **200** cortará el flujo hacia delante. Además, la válvula de retención **200** impedirá el flujo hacia atrás resultante de la presión intraocular. En una realización, una válvula de retención de paso de banda puede fabricarse combinando una válvula de retención normalmente cerrada y una normalmente abierta, tal como se muestra en la figura 30.

Un sensor capacitivo de tiempo de vuelo, térmico u otro tipo de sensor de flujo **205** puede usarse en la cánula con microcanal **120**. El sensor de flujo **205** puede estar agua arriba o aguas abajo de la válvula de retención para monitorizar la velocidad y/o el volumen total de bombeo del fármaco. En una realización, el sensor de flujo incluye dos partes: un calentador en el lado aguas arriba para generar un pulso de calor en el flujo, y un sensor térmico u otro tipo de sensor para detectar y captar el pulso. Monitorizando el tiempo exacto entre la aplicación del pulso de calor y su detección por el sensor, el caudal puede establecerse de forma precisa y, usar un microcontrolador, puede calcularse un volumen total de fármaco bombeado.

Un proceso ejemplar para fabricar una cánula con microcanal **120** con válvula de retención **200** y sensor de flujo **205** integrados se muestra en las figuras 31A-31J. Las etapas de fabricación incluyen:

(a) Aplicar mediante revestimiento por rotación una capa de resina fotosensible fina (por ejemplo, 1 μm) sobre un sustrato de silicio como una capa sacrificial para liberar el dispositivo terminado del sustrato. La primera capa de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 10 μm) se deposita. Esta capa forma la lámina plana de parileno para fabricar la estructura de cúpula usando a proceso de moldeo térmico y la lámina de parileno para unión bajo la cánula.

(b) Una capa de Cr/Au, Ti/Au, o Pt (100 Å / 2000 Å) se evapora, y se usa un proceso de separación vertical o grabado en húmedo para modelar la capa metálica para el anillo de la válvula de retención. Otra capa metálica fina (por ejemplo, 500 Å de Au o Pt) se deposita y se modela para el sensor de flujo **205**.

(c) Se graba una "vía" a través de la primera capa de parileno mediante grabado con plasma de oxígeno RIE usando resina fotosensible como máscara de grabado.

(d) Una capa sacrificial de resina fotosensible (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 10 μm) se extiende y se modela para la cámara de la válvula de retención **200**.

(e) La segunda capa de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 5 μm) se extiende para mover el diafragma de la válvula de retención **200** y la capa protectora para el sensor de flujo **205**.

(f) Las ataduras de la válvula de retención **200** se modelan mediante grabado con plasma de oxígeno RIE usando resina fotosensible como máscara de grabado.

(g) La segunda capa sacrificial de resina fotosensible (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 20 μm) se extiende y se modela para la cámara y el microcanal de la válvula de retención **200**.

(h) La tercera capa de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 10 μm) se aplica como un revestimiento para formar la parte superior y los lados del canal de la cánula de parileno.

(i) El canal de parileno se modela por grabado a través de las tres capas de parileno.

(j) Todas las capas de resina fotosensible se retiran empapando en decapante de resina fotosensible. Una cánula **200** que resulta del uso del método anterior, y que incluye una válvula de retención **200** y un sensor de flujo **205**, se muestra en la figura 32.

5 B.5 Método de fabricación de un diafragma de la capa de desviación media con corrugaciones

En una realización, un diafragma **150** con corrugaciones puede formarse extendiendo una capa de material tal como, aunque sin limitarse a, parileno, sobre un molde. Como alternativa, el diafragma 150 con corrugaciones puede formarse colocando una lámina de parileno entre dos partes del molde complementarias, y recociendo el molde y la lámina a una temperatura establecida para formar la estructura requerida.

En una realización alternativa, un diafragma **150** con corrugaciones puede formarse mediante un proceso litográfico, tal como se muestra en las figuras 33A-33E. Las etapas de fabricación incluyen:

- 15 (a) Aplicar mediante revestimiento por rotación y modelar una capa de resina fotosensible gruesa (por ejemplo, de 60 μm) sobre un sustrato de silicio.
- (b) Usar un RIE profundo (proceso de Bosch) para grabar silicio (por ejemplo, en canales profundos de 100 μm a 200 μm), usando una capa de resina fotosensible como máscara.
- 20 (c) Retirar la capa de resina fotosensible empapando en decapante de resina fotosensible. Una capa de liberación de resina fotosensible se aplica sobre la estructura de trinchera de silicio mediante revestimiento por pulverización.
- (d) Aplicar como revestimiento una capa de parileno con cierto grosor (por ejemplo, 10 μm) sobre el molde de silicio.
- 25 (e) Liberar la capa de parileno empapando en decapante de resina fotosensible.

25 B.6 Método de fabricación de un diafragma de capa de desviación media con fuelle

En una realización, un diafragma **150** con fuelle puede formarse extendiendo una capa de material tal como, aunque sin limitarse a, parileno, sobre un molde. Como alternativa, el diafragma 150 con fuelle puede formarse colocando una lámina de parileno entre dos partes del molde complementarias, y recociendo el molde y la lámina a una temperatura establecida para formar la estructura requerida.

En una realización, un diafragma **150** con fuelle puede formarse mediante un proceso litográfico, tal como se muestra en las figuras 34A-34H. Las etapas de fabricación incluyen:

- 35 (a) Aplicar mediante revestimiento por rotación una capa de resina fotosensible fina (por ejemplo, de 1 μm) sobre un sustrato de silicio como una capa sacrificial para liberar el dispositivo terminado del sustrato. La primera capa de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 10 μm) se deposita. Esta capa forma la primera capa del fuelle.
- 40 (b) Otra capa de resina fotosensible fina (por ejemplo, de 1 μm) se aplica como revestimiento por rotación sobre la primera capa de parileno y un área para adhesión a la segunda capa de parileno se abre por litografía.
- (c) La segunda capa de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 10 μm) se deposita a continuación para formar la segunda capa del fuelle.
- 45 (d) Un agujero a través de la primera y la segunda capas de parileno se graba usando plasma de oxígeno RIE y se enmascara mediante resina fotosensible gruesa.
- (e) Una resina fotosensible gruesa (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 20 μm) para la capa sacrificial del canal se aplica como revestimiento por rotación y se modela.
- (f) La tercera capa de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 10 μm) se aplica como revestimiento para formar la tercera capa del fuelle.
- 50 (g) La hoja del fuelle se modela por grabado a través de la tercera y la segunda capas de parileno. El proceso de grabado se detiene antes de alcanzar la primera capa de parileno.
- (h) Todas las capas de resina fotosensible se retiran empapando en decapante de resina fotosensible.

55 B.7 Método de fabricación de una capa inferior de una bomba que incluye electrodos de electrólisis

En una realización, una capa inferior de una cámara de electrólisis **140** dentro de los electrodos de electrólisis **240** sujetos a ella puede formarse mediante un proceso litográfico, tal como se muestra en las figuras 35A-35E. En una realización, el electrodo de electrólisis **240** es una estructura en sándwich con una capa de platino entre dos capas de parileno. La capa de platino se deposita y se modela sobre una capa de sustrato de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 20 μm), y una capa superior de parileno se aplica como revestimiento y se modela para abrir el área central del electrodo de platino, formando una capa protectora para el electrodo durante la electrólisis. Las etapas de fabricación incluyen:

- 65 (a) Aplicar mediante revestimiento por rotación una capa de resina fotosensible fina (por ejemplo, de 1 μm) sobre un sustrato de silicio como una capa sacrificial para liberar el dispositivo terminado del sustrato. La primera capa

de parileno (normalmente de 20 μm) se deposita.

(b) Depositar un metal (por ejemplo, de 0,2 μm de platino) mediante evaporación por haz de electrones (u otro método de deposición apropiado) y modelado mediante un proceso de separación vertical o proceso de grabado convencional.

5 (c) La segunda capa de parileno (que tiene un grosor, por ejemplo, de aproximadamente 10 μm) se deposita a continuación.

(d) La segunda capa de parileno se graba mediante plasma de oxígeno RIE y se enmascara mediante resina fotosensible gruesa para abrir el área de los electrodos.

10 (e) Todas las capas de resina fotosensible se retiran empapando en decapante de resina fotosensible. Un proceso de recocido (por ejemplo, 200 °C en horno de vacío) se lleva a cabo a continuación para mejorar la adhesión entre las capas de parileno y platino.

B.8 Método de fabricación de una cámara de ósmosis que tiene una membrana permeable

15 En una realización, una cámara de ósmosis para una bomba **100** puede fabricarse a través de fabricación basada en litografía. La parte permeable puede formarse, por ejemplo, usando capas de parileno; áreas con múltiples capas de parileno son sustancialmente impermeables, mientras que áreas con una única capa de parileno son permeables o semipermeables. Una capa fina puede abovedarse para crear la cámara de solución salina. Como alternativa, una membrana puede estar hecha a partir de una película plana de parileno y sujetarse posteriormente a una capa de base. Las etapas de fabricación, tal como se muestra en las figuras 36A-36E, incluyen:

25 (a) Aplicar mediante revestimiento por rotación una capa de resina fotosensible fina (por ejemplo, de 1 μm) sobre un sustrato de silicio como una capa sacrificial para liberar el dispositivo terminado del sustrato. La primera capa de parileno (normalmente de menos de 1 μm) se deposita a continuación sobre ella. Esta capa forma las áreas de parileno permeables finas.

(b) Aplicar mediante revestimiento por rotación y modelar una segunda capa de resina fotosensible (por ejemplo, de 4 μm). Esta capa forma la capa de detención de grabado para la segunda capa de parileno.

(c) Depositar una segunda capa de parileno (por ejemplo, de 20 μm).

30 (d) La segunda capa de parileno se modela mediante grabado con plasma de oxígeno RIE, usando una capa de resina fotosensible como máscara de grabado. El grabado se monitoriza y se detiene después de alcanzar la capa de detención de grabado resina fotosensible bajo la segunda capa de parileno.

(e) Todas las capas de resina fotosensible se retiran mediante sometimiento un decapante de resina fotosensible. Esto permite que el dispositivo sea retirado del sustrato de silicio.

B.9 Método de fabricación de una cámara de electrólisis

En una realización, una cámara de electrólisis **140** puede formarse uniéndolos térmicamente los bordes de una película de parileno con electrodos de platino con un diafragma de parileno corrugado **150**. El diafragma **150** puede tener un escalón (por ejemplo, de 0,4 mm de alto) en el borde, de modo que cuando está colocado boca arriba, el hueco pueda llenarse con electrolito y los bordes se unan térmicamente a continuación (a través de, por ejemplo, calentamiento local solamente) para sellar el electrolito dentro de la cámara. Un proceso ejemplar para fabricar una película de parileno con electrodos de platino se muestra en la figura 37. En una primera etapa, una capa de resina fotosensible fina (por ejemplo, de 1 μm) se aplica como revestimiento por rotación sobre un sustrato de silicio como una capa sacrificial para liberar el dispositivo terminado del sustrato. Una capa de parileno se deposita a continuación sobre ella, y una capa de platino se deposita sobre la capa de parileno. La capa de platino se modela por grabado. Una segunda capa de parileno se deposita sobre el platino modelado, y esta capa se modela a su vez por grabado. Finalmente, la capa de resina fotosensible se retira mediante sometimiento un decapante de resina fotosensible, y el lado posterior de la capa de parileno revelada se graba para abrir regiones de contacto usando una máscara perforada. El recocido se lleva a cabo a, por ejemplo, 200 °C en un horno de vacío durante 10 horas.

En algunas realizaciones, hay dos contactos del lado posterior en la película de modo que las derivaciones eléctricas no pasen a través del borde de unión (lo que puede, por ejemplo, hacerles vulnerables a los daños del proceso de unión térmica). Por lo tanto, en realizaciones que tienen al menos 10 μm de parileno en todas partes sobre la película para minimizar la penetración de líquido, el grosor de parileno total en la mayoría de las áreas será de aproximadamente 20 μm . El material del electrodo de electrólisis puede ser platino puro sin ninguna capa de adhesión (dado que una capa de adhesión típica generalmente no sobreviviría a la electrólisis). La adhesión entre platino tal como se deposita y parileno es suficiente para sobrevivir al proceso de fabricación. Sin embargo, incluso con otra capa de parileno aplicada como revestimiento para cubrir el lado y modelada para dejar expuesta la superficie superior parcialmente, la electrólisis podría seguir delaminando el platino y el parileno en tan solo 10 min. Una estrategia para resolver este problema es recocer la película terminada a 200 °C en un horno de vacío durante 10 horas.

B.10 Método de fabricación un diafragma corrugado

65 Una realización de una bomba utiliza un diafragma circular de 10 mm de diámetro con corrugaciones de 100 μm de

profundidad y 100 µm de ancho. El desplazamiento vertical máximo es de 2 mm a una presión diferencial de 1,2 psi. El incremento del grosor de parileno disminuye la penetración de líquido de forma lineal, pero rigidificará el diafragma. Puede ser útil para bloquear la penetración que una capa fina de platino se deposite sobre el lado de electrolisis. Este platino también ayuda a la recombinación del gas después de la electrolisis. Sin embargo, el platino no puede estirarse tanto como el parileno. Un proceso ejemplar para fabricar un diafragma corrugado 150 se muestra en la figura 38. Una pastilla de silicio desnuda se modela usando grabado iónico reactivo profundo. Una capa de resina fotosensible (por ejemplo, SU-8) se aplica de forma selectiva a la pastilla de silicio modelada fuera del área de modelado para elevar el perfil, y una capa fina de resina fotosensible se extiende a continuación por pulverización sobre toda la superficie. Una capa de parileno (por ejemplo, de 10 µm) se aplica sobre la resina fotosensible. Si fuera necesario, puede aplicarse platino usando una máscara perforada para cubrir áreas fuera de las corrugaciones. El diafragma de parileno resultante puede cortarse y liberarse a continuación.

En una realización alternativa, las corrugaciones pueden formarse mediante modelado de resina fotosensible (*photopatering*) una capa de resina fotosensible gruesa sobre una pastilla de silicio. El parileno se deposita a continuación directamente sobre la resina fotosensible. Una vez más, los diafragmas pueden revestirse con platino si fuera necesario. Los diafragmas se cortan y se liberan a continuación, como antes. Como resultado, se usa resina fotosensible para crear las características del molde en lugar de silicio grabado de forma iónica. El uso de resina fotosensible como estructura del molde también niega la necesidad de pulverizar una capa de liberación de resina fotosensible fina antes de la deposición de parileno.

B.11 Método de fabricación de un depósito de fármaco

Un depósito de fármaco 130 puede formarse uniendo una cubierta dura revestida de parileno al borde de la película de parileno con electrodos de platino, por ejemplo, usando unión por láser. Dado que la temperatura de unión puede superar los 290 °C, un material adecuado para la cubierta puede incluir, o constar esencialmente de, una cerámica. Un orificio de relleno, formado, por ejemplo, de silicona NU-SIL, puede estar integrado dentro de la cubierta.

También puede fabricarse un depósito de fármaco 130 donde la estructura de cúpula se fabrica proporcionando un molde que tiene una forma abovedada, revistiendo de forma que pueda ajustarse una capa de material sobre el molde, y después de que el material se ha endurecido, retirando por pelado la estructura de cúpula resultante del molde. Como alternativa, la estructura de cúpula puede fabricarse de acuerdo con etapas que incluyen proporcionar un primer elemento del molde que tiene una forma abovedada, proporcionar un segundo elemento del molde complementario, que dispone de forma que pueda ajustarse una lámina de material entre el primer elemento del molde y el segundo elemento del molde complementario, calentar el primer elemento del molde, el segundo elemento del molde complementario, y la lámina de material ajustada para recocer la lámina de material, y retirar el primer elemento del molde y el segundo elemento del molde complementario de la lámina de material recocida.

B.12 Método alternativo de fabricación de una cánula con válvula de retención y sensor de flujo integrados

En una realización, una cánula 120 puede estar formada como canal de parileno largo (que tiene dimensiones, por ejemplo, de 10 µm de alto, 100 µm de ancho y más de 1 cm de largo) con una válvula de retención 200 cerrada normalmente cerca de la entrada y un sensor de flujo de tiempo de vuelo 205 en algún lugar en el medio. Un proceso ejemplar para fabricar la cánula 120, similar al proceso ilustrado en las figuras 31A-31J, se muestra en la figura 39.

Una capa de resina fotosensible fina (por ejemplo, de 1 µm) se aplica a un sustrato de silicio como una capa sacrificial para liberar el dispositivo terminado del sustrato. La primera capa de parileno se deposita a continuación. Una capa de platino se deposita y se modela, y una segunda capa de parileno se extiende sobre ella.

Una capa de Ti/Au se deposita a continuación y se modela. Las capas de parileno se modelan para abrir la entrada a la válvula, y una monocapa autoensamblada (SAM) se aplica sobre ella. Dos etapas sucesivas de aplicar como revestimiento y modelar una capa de resina fotosensible, seguido por depositar una capa de parileno sobre ella, se realizan a continuación. Todas las capas de resina fotosensible se retiran empapando en decapante de resina fotosensible y la cánula liberada de este modo. Los contactos del lado posterior se abren usando una máscara perforada.

El diseño puede modificarse ligeramente añadiendo otra capa de parileno, tal como se muestra en la figura 40. En esta realización, la entrada es horizontal y puede tener una longitud larga. Después de las pruebas, la entrada puede cortarse antes de que la válvula de retención 200 y el dispositivo sean reutilizados.

La bomba 100, o componentes de la misma, pueden estar configurados para permitir la producción de volumen semiautomatizada. Por ejemplo, puede usarse un conjunto de plantilla para alinear las múltiples capas de parileno y facilitar la unión térmica. En una realización que automatiza el proceso de llenado de la bomba, las cámaras de parileno están alineadas entre sí, con pequeños tubos de descarga (por ejemplo, tubos hipodérmicos) insertados en cada cámara durante el proceso de alineamiento y antes de que se produzca la unión térmica. Las capas de parileno se unen a continuación térmicamente, se dispensan electrolito y fármaco mediante los tubos de descarga al interior

de sus respectivas cámaras, los tubos de descarga se retraen y los agujeros de llenado se sellan térmicamente a continuación.

En otra realización, un orificio de relleno se alinea con las tres capas de parileno antes de la unión térmica y se une permanentemente a las cámaras de fármaco y/o de electrólisis durante el proceso de unión. Las cámaras de electrolito y de fármaco pueden llevarse durante el proceso de unión, tal como se ha descrito anteriormente, o seguidamente mediante el orificio de relleno. Las múltiples capas de parileno de la bomba, que incluyen, por ejemplo, la capa superior de parileno con estructura de cúpula y la cánula, la capa de desviación media con corrugación o fuelle, y la capa inferior de parileno con electrodos de electrólisis, pueden unirse entre sí para sellar la cámara de fármaco y la cámara de electrólisis al mismo tiempo que se usa la unión térmica.

C. Esterilización de los componentes de la bomba de administración de fármacos

Una realización de la invención incluye métodos de esterilización de una bomba de administración de fármacos, o componentes de la misma. Pueden usarse técnicas de esterilización para esterilizar cualquiera de las bombas, o componentes, descritos en el presente documento. Por ejemplo, la esterilización puede incluir un proceso de esterilización de dos etapas con radiación gamma sobre justamente la estructura de parileno seguida por esterilizar la exposición a gas en todo el dispositivo ensamblado.

Una técnica de esterilización ejemplar incluye la esterilización de una bomba de administración de fármacos que tiene al menos dos cámaras selladas, es decir, una cámara de electrólisis llena con un fluido de trabajo y un depósito de fármaco lleno con un fármaco. La bomba también puede tener un recinto sellado que contiene componentes eléctricos para el control y/o monitorización de la bomba. Las membranas que forman al menos una pared de al menos una de las cámaras selladas pueden ser, por ejemplo, diafragmas de parileno corrugados.

En una realización ejemplar, la técnica de esterilización esteriliza una bomba de una manera que no dañe componentes sensibles al calor. Esto puede conseguirse, por ejemplo, sometiendo a partes de la bomba a esterilización por radiación (por ejemplo, exposición a radiación de haz de electrones o radiación gamma) y/o exponiendo a la bomba a un gas esterilizante tal como, aunque sin limitarse a, óxido de etileno (EtO).

La esterilización de una bomba, de acuerdo con esta realización de la invención, puede incluir las siguientes etapas. En primer lugar, una o más membranas usadas para construir las cámaras de la bomba se someten a esterilización por radiación o a un gas esterilizante. Las membranas esterilizadas se unen a continuación al recinto sellado para formar las cámaras selladas sobre él.

Las propias cámaras selladas se esterilizan a continuación, por ejemplo, introduciendo un gas esterilizante (por ejemplo, EtO) a través de sus respectivos orificios de relleno. Dado que las cámaras están desprovistas de contenido después del ensamblaje, no hay gas o líquido que desplazar, y el gas esterilizante llena las cámaras a sus volúmenes de trabajo. Sin embargo, si éste no es el caso, las cámaras se someterán en primer lugar a presión negativa a través de sus orificios de relleno para crear un vacío en su interior, después de lo cual puede introducirse el gas esterilizante. Después de la esterilización de cada cámara, las cámaras se llenan con sus líquidos de trabajo respectivos (por ejemplo, un fármaco, un fluido de electrólisis, etc.).

Antes o después de que las cámaras se llenen con sus líquidos de trabajo, toda la estructura (que incluye, por ejemplo, el recinto sellado y las cámaras selladas, y que también incluye cualquier pared del depósito montada sobre la membrana del depósito de fármaco) se somete a una técnica de esterilización, tal como exposición a un gas esterilizante que no daña los componentes sensibles al calor. El dispositivo puede embalsarse ahora herméticamente en forma esterilizada.

En otras realizaciones, las técnicas de esterilización pueden incluir métodos adicionales o diferentes de esterilizar componentes de las bombas, y/o incluir procesos de esterilización adicionales u ordenados de forma diferente, dependiendo de la construcción y el uso de la bomba particulares.

Una realización de la invención incluye la incorporación de las bombas de suministro de fármacos descritas en el presente documento en dispositivos de tratamiento médico tales como, aunque sin limitarse a, un dispositivo de drenaje para glaucoma. Un dispositivo de drenaje para glaucoma ejemplar **800** que incluye una bomba **810** se muestra en la figura 41. En esta realización, la bomba de fármacos **810** está acoplada a una placa terminal del dispositivo de drenaje para glaucoma **820** y simultáneamente actúa para dispar fluido acuoso. Dos cánulas paralelas **830**, **840** se extienden desde la estructura de bomba de fármacos **810** / placa terminal **820** con, una cánula **830** sirviendo como trayectoria para el flujo de salida acuoso desde el ojo hasta la placa terminal **820**, y la otra cánula **840** sirviendo como trayectoria para que el fármaco sea suministrado al interior de la cámara anterior desde la bomba **810**. Válvulas de retención **850**, **860** están ubicadas con la cánulas **830**, **840** para controlar el flujo de fluido a su través. La válvula de retención **850** en la cánula de la bomba de administración de fármacos **840** solamente permite que el líquido fluya desde la cámara de fármaco de la bomba **810** al interior de la zona de tratamiento diana en el ojo. Una cánula diferente **830** (con una válvula de retención inversa **860**) también está en comunicación fluida con la zona de tratamiento diana pero se abre cuando la presión Intraocular (PIO) asciende por encima de cierta

cantidad tal como 17 mm HG (en glaucoma de fase temprana a media) y 12 mm HG (para glaucoma de fase tardía). Esto permite que el fluido fluya hacia atrás a través de la cánula **830** al interior del dispositivo de drenaje para glaucoma **800** cuando la presión supera el límite establecido. Las dos cánulas **830, 840** pueden ensamblarse en un único manguito de cánula **870**, requiriendo de este modo solamente un corte para insertar la cánulas **830, 840** durante la implantación.

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 electrolítica implantable (100) que comprende:

- 5 un primer diafragma expansible (150) y un segundo diafragma flexible;
primera y segunda cámaras cada una para contener un fluido, en donde el primer diafragma expansible separa
las primera y la segunda cámaras y proporciona una barrera al fluido entre ambas, y la segunda cámara está
formada entre el primer diafragma expansible y el segundo diafragma flexible;
una cubierta perforada (160) sobre el segundo diafragma flexible;
- 10 una cánula para conducir líquido desde la segunda cámara; y
electrodos de electrólisis (240) dentro de la primera cámara para causar la generación de un gas en su interior y
para expandir de este modo el diafragma expansible, de modo que el fluido es empujado desde la segunda
cámara al interior de la cánula, con lo que el fluido corporal es admitido a través de las perforaciones de la
cubierta para aliviar la presión de vacío en la segunda cámara.
- 15 2. La bomba de la reivindicación 1, en la que los diafragmas comprenden o constan esencialmente de parileno o un
material compuesto.
3. La bomba de la reivindicación 2, en la que el material compuesto es platino y parileno.
- 20 4. La bomba de la reivindicación 1, en la que la primera cámara contiene al menos un fluido que desprende gas tras
la activación de los electrodos de electrólisis y en la que el gas vuelve a un estado líquido tras la desactivación de
los electrodos de electrólisis.
- 25 5. La bomba de la reivindicación 4, en la que el al menos un fluido comprende una solución salina, una solución que
comprende sulfato de magnesio, una solución que comprende sulfato sódico, o agua pura.
6. La bomba de la reivindicación 1, en la que la primera cámara comprende un catalizador de recombinación.
- 30 7. La bomba de la reivindicación 6, en la que el catalizador de recombinación comprende platino.
8. La bomba de la reivindicación 1, que comprende además un diafragma osmótico entre el segundo diafragma
flexible y la cubierta perforada.
- 35 9. La bomba de la reivindicación 8, en la que una tercera cámara está formada entre el segundo diafragma flexible y
el diafragma osmótico.
10. La bomba de la reivindicación 9, en la que el diafragma osmótico está al menos parcialmente fijado a la cubierta
perforada.
- 40 11. La bomba de la reivindicación 9, que comprende además al menos un fluido de cámara de ósmosis dentro de la
tercera cámara.
12. La bomba de la reivindicación 11, en la que el al menos un fluido de cámara de ósmosis comprende al menos un
disolvente y al menos un soluto.
- 45 13. La bomba de la reivindicación 11, en la que el fluido comprende una solución salina, una solución que
comprende sulfato de magnesio o una solución que comprende sulfato sódico.
- 50 14. La bomba de la reivindicación 9, que comprende además un orificio de relleno (220) en comunicación fluida con
la tercera cámara.
15. La bomba de la reivindicación 9, en la que el diafragma osmótico permite que un fluido corporal circundante fluya
al interior de la tercera cámara a una velocidad suficiente para compensar sustancialmente una presión aplicada al
segundo diafragma flexible.
- 55

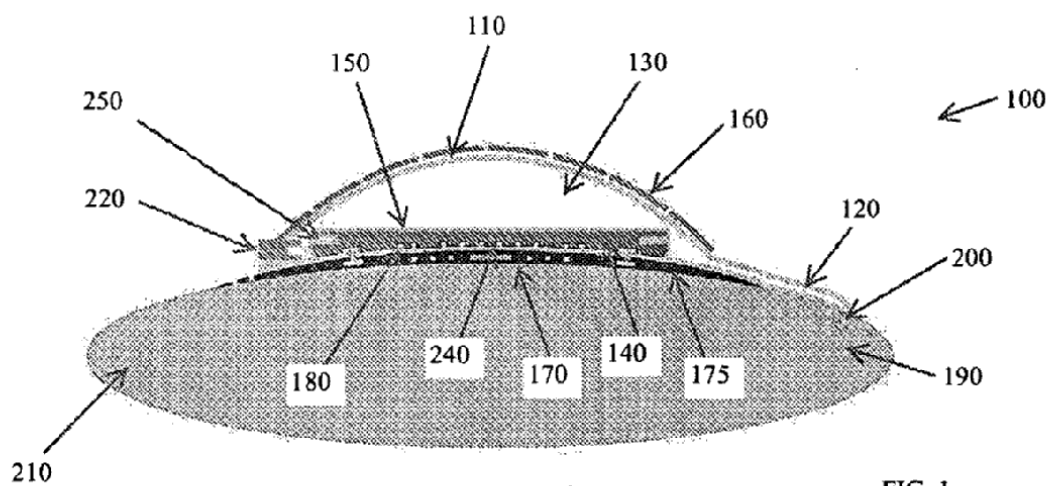


FIG. 1

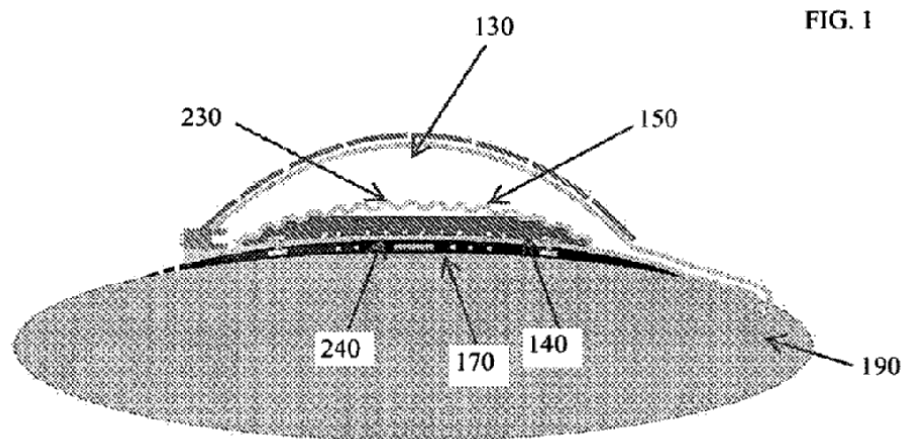


FIG. 2

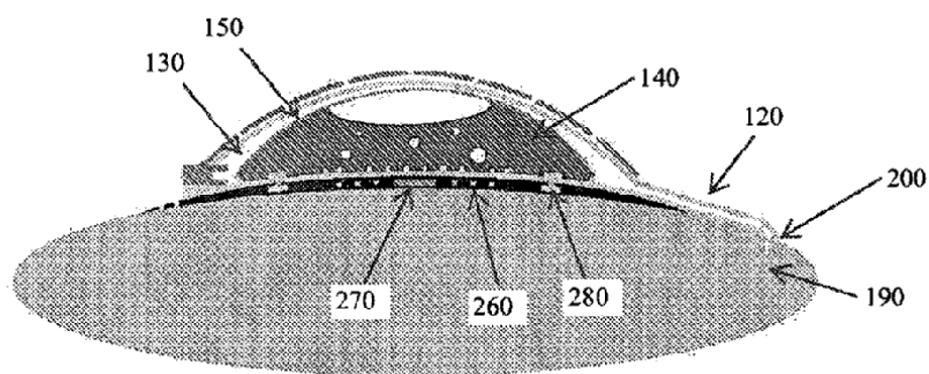
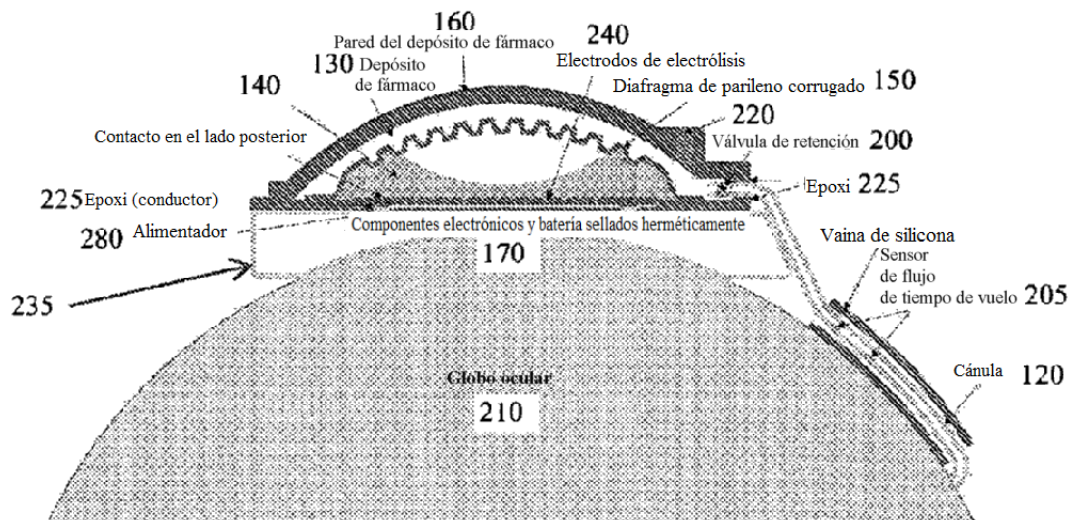
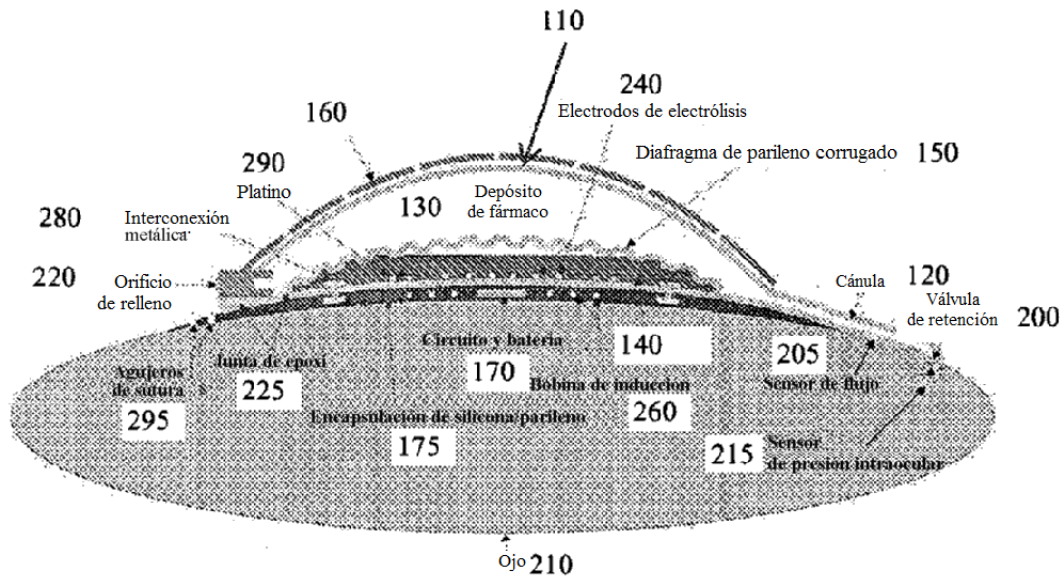


FIG. 3



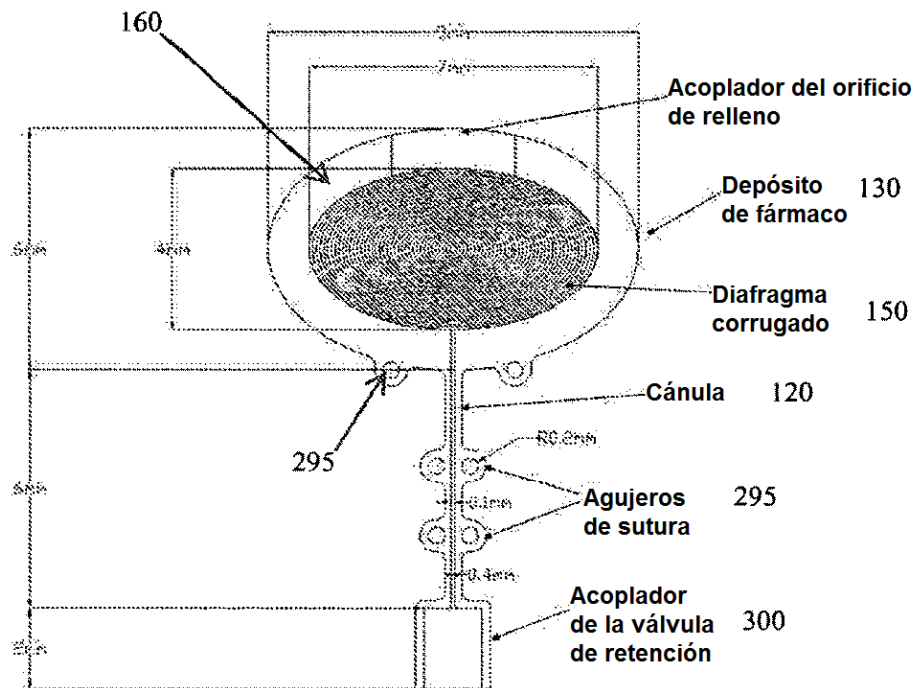


FIG. 5

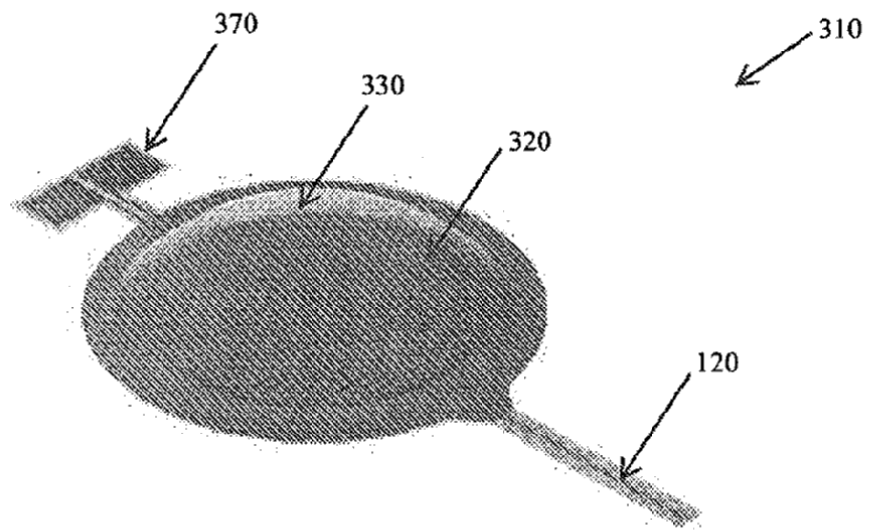


FIG. 6

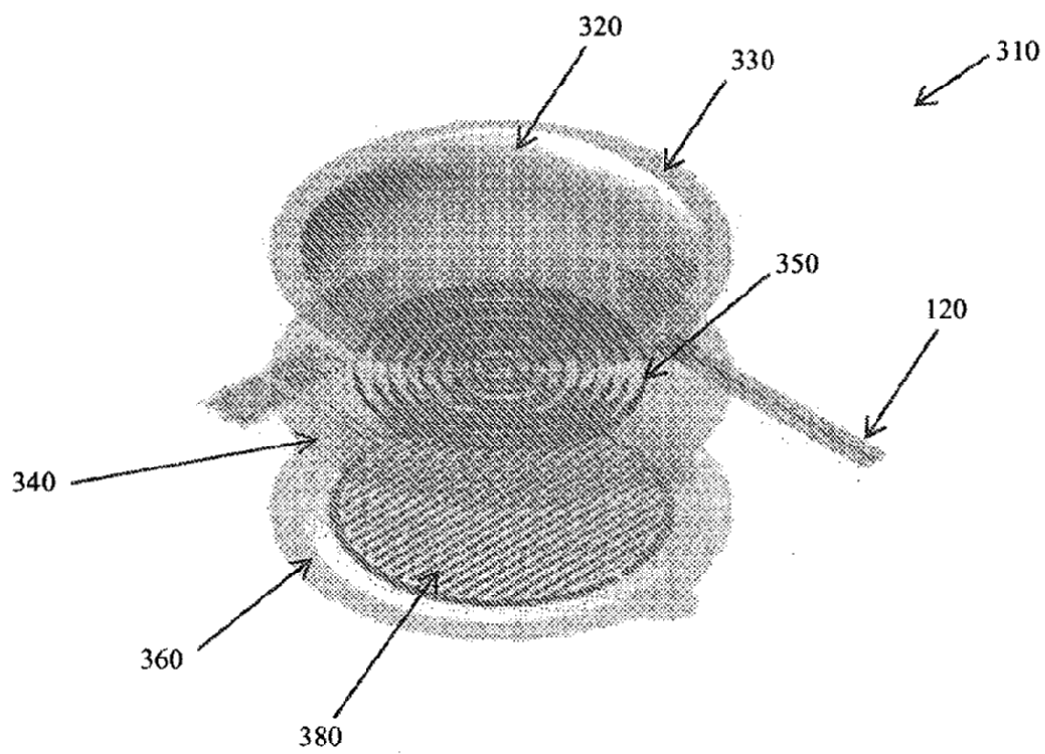


FIG. 7

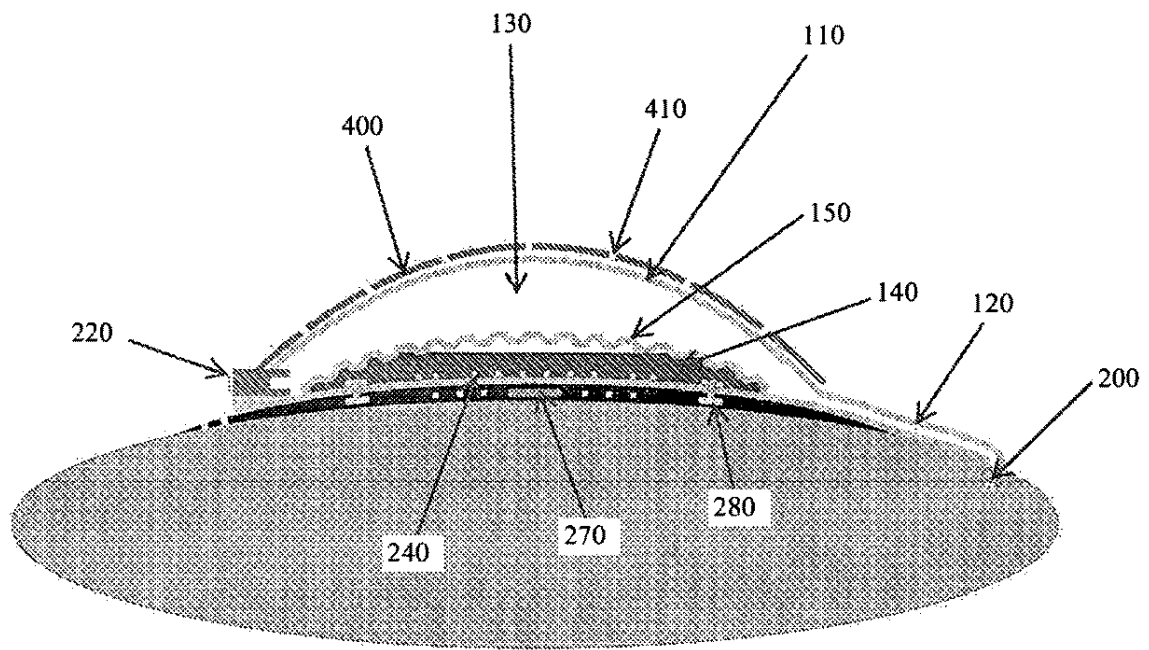


FIG. 8

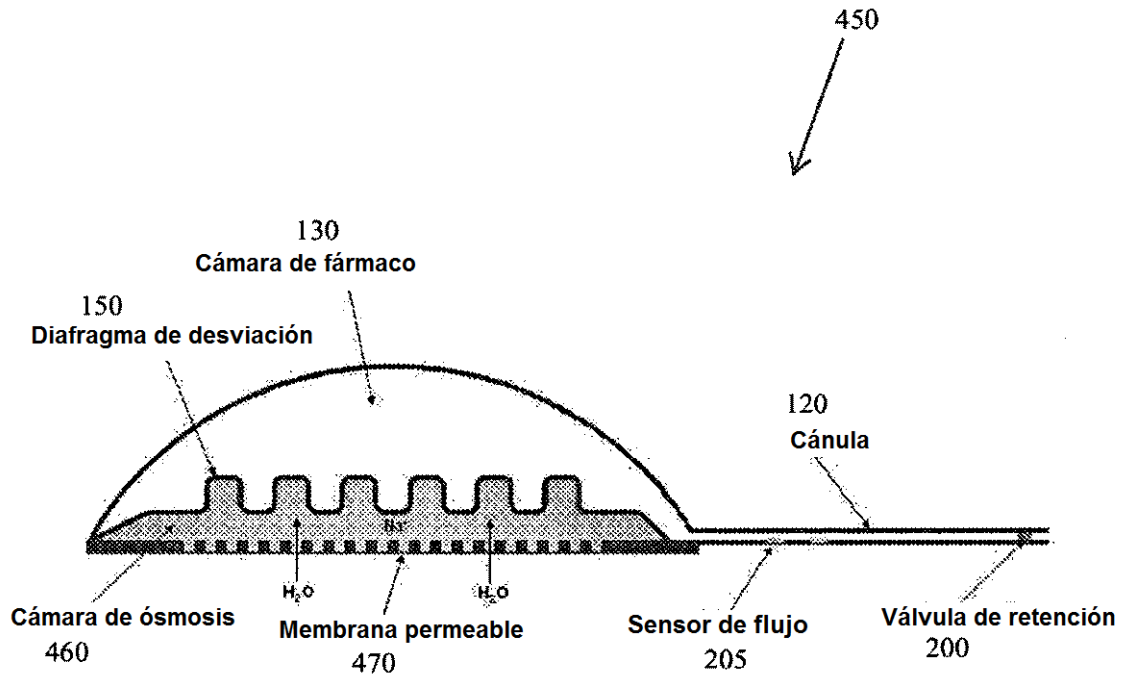


FIG. 9

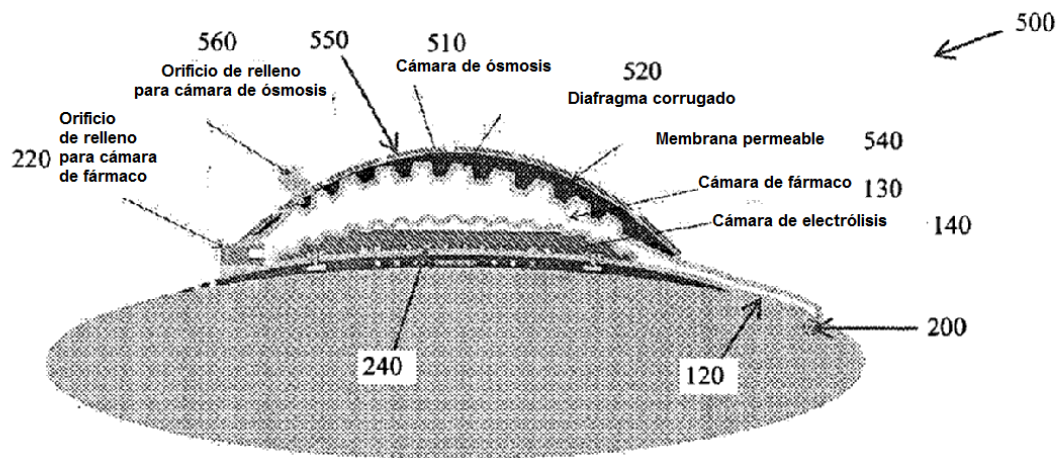


FIG. 10

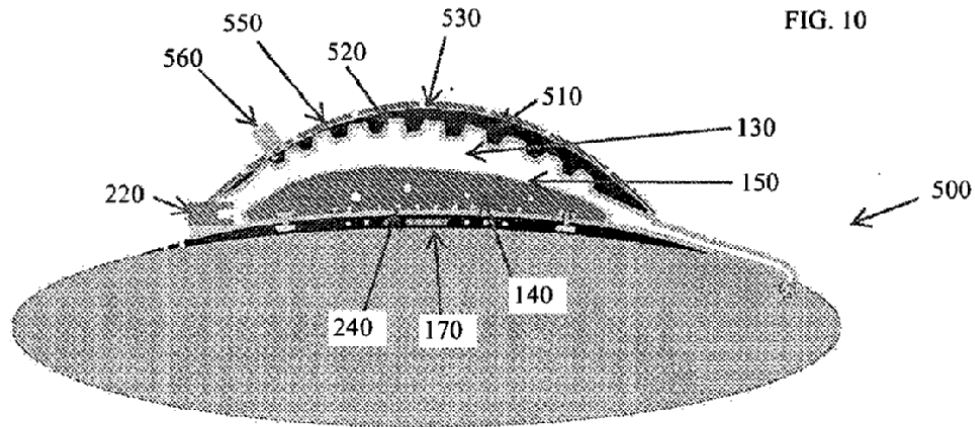


FIG. 11

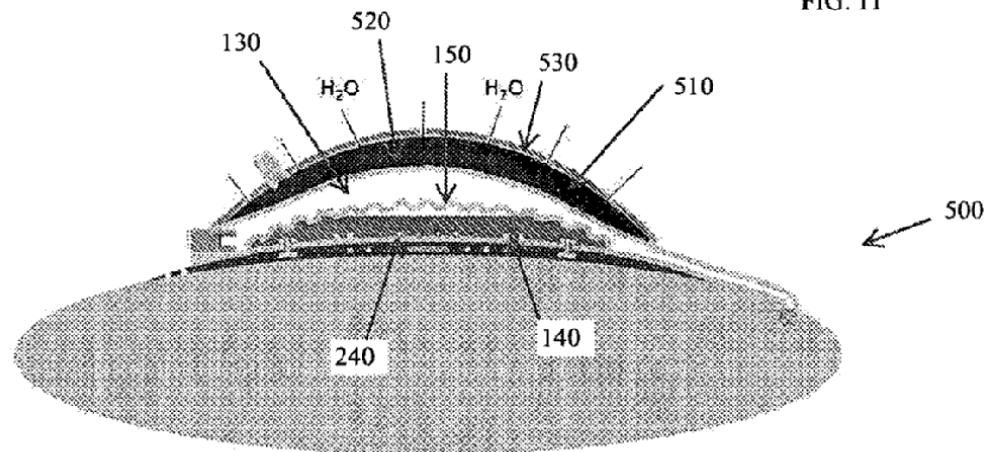


FIG. 12

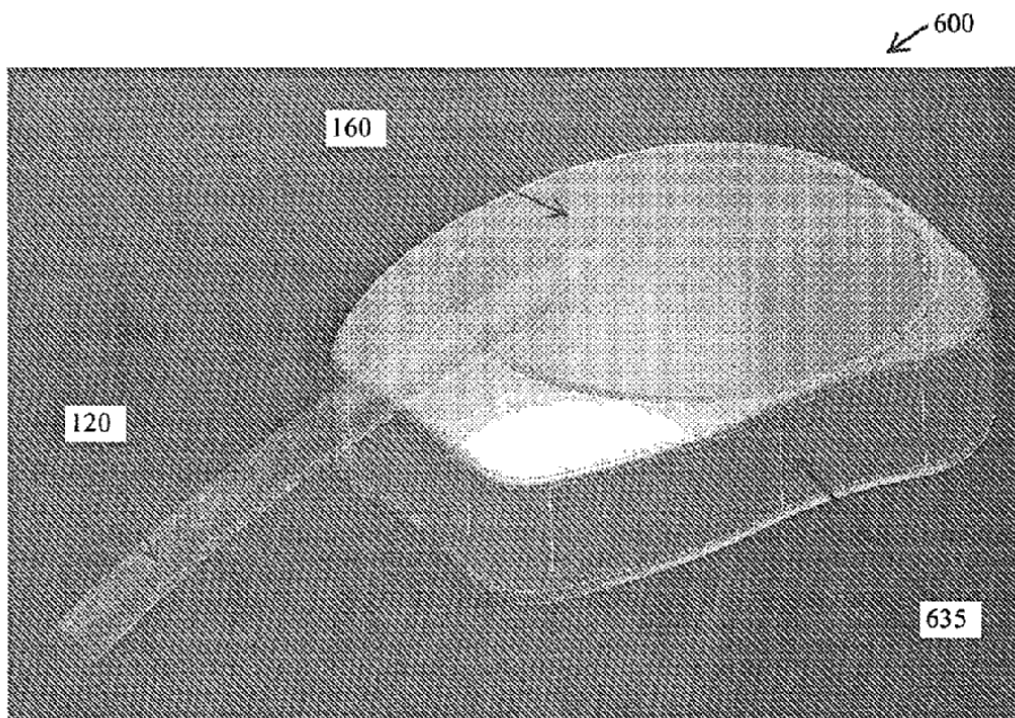


FIG. 13

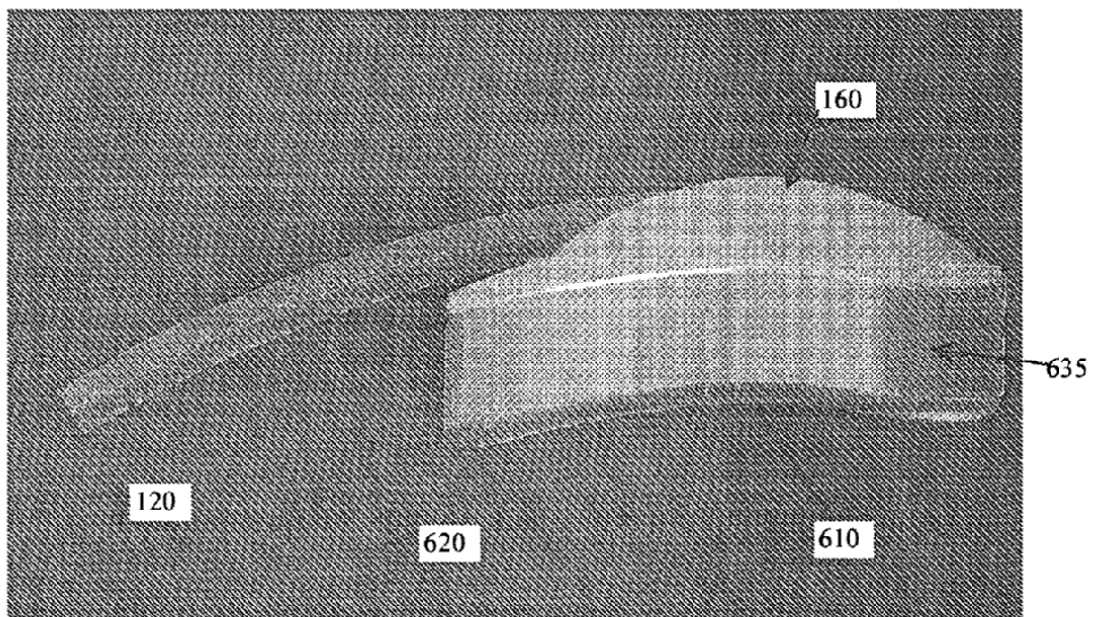


FIG. 14

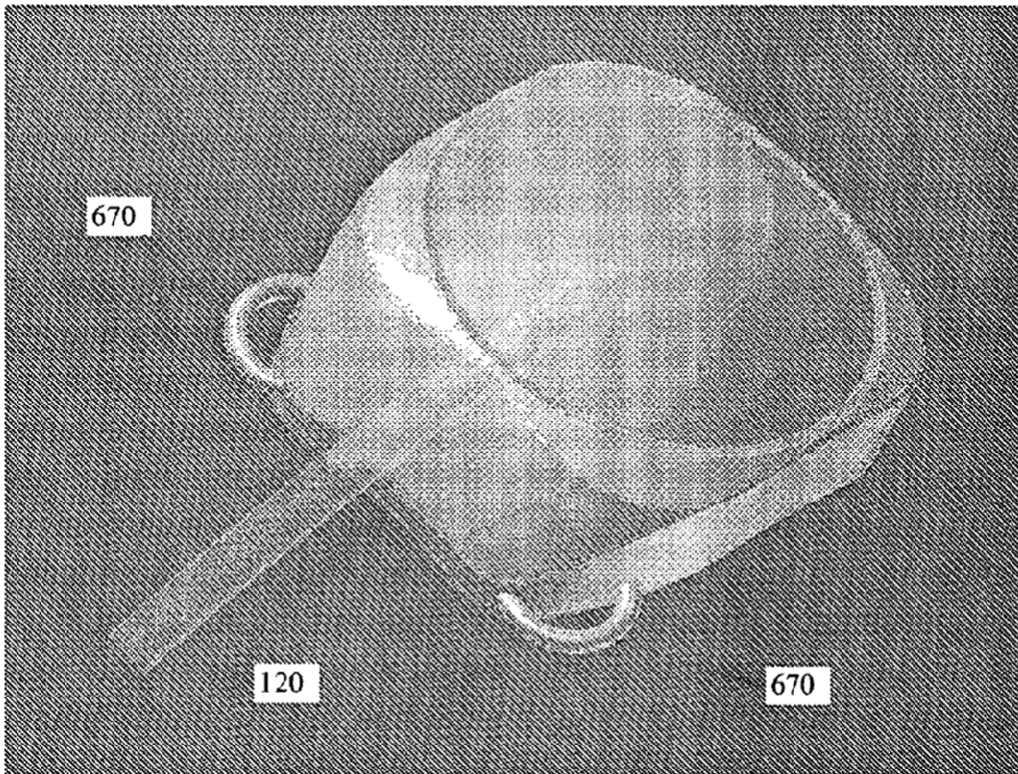


FIG. 15

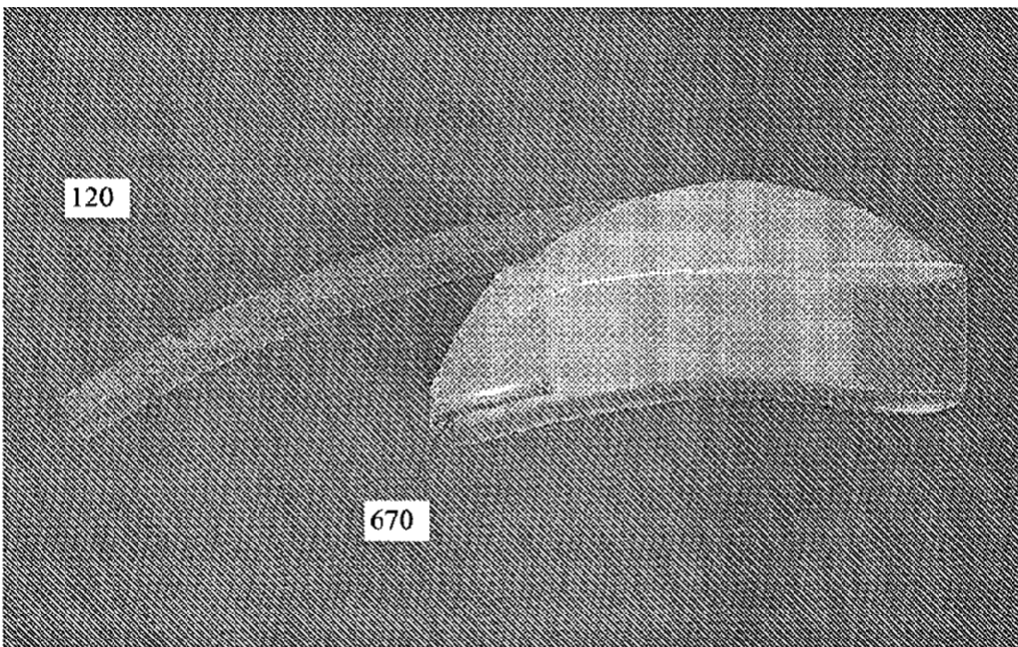


FIG. 16

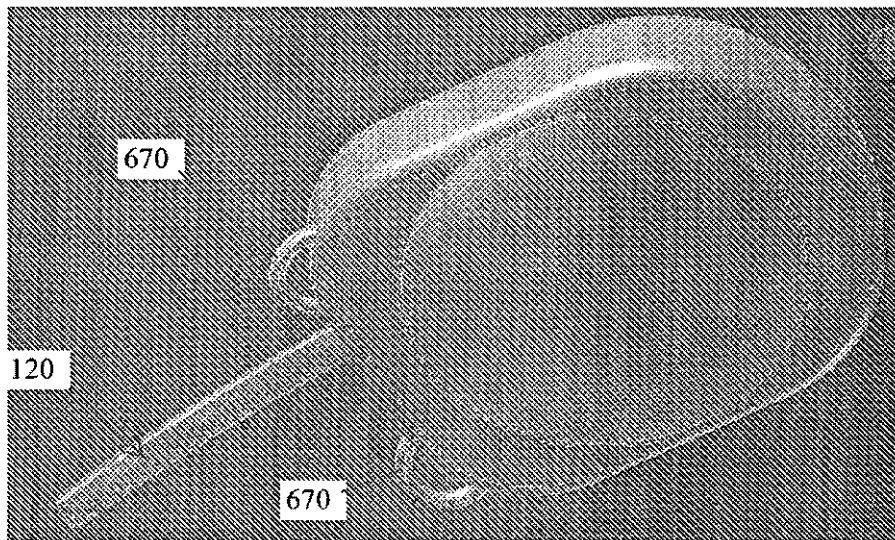


FIG. 17

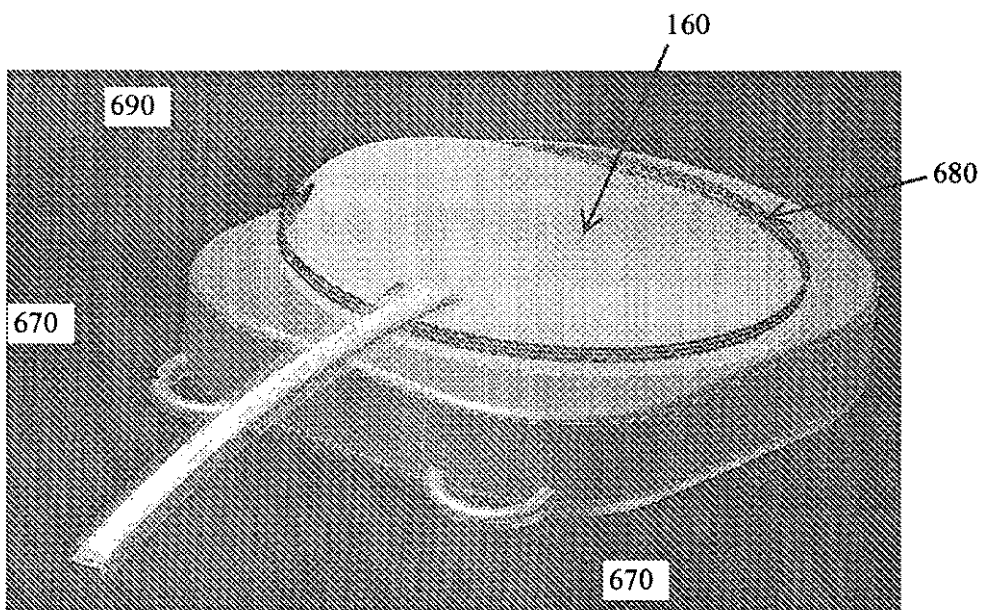


FIG. 18

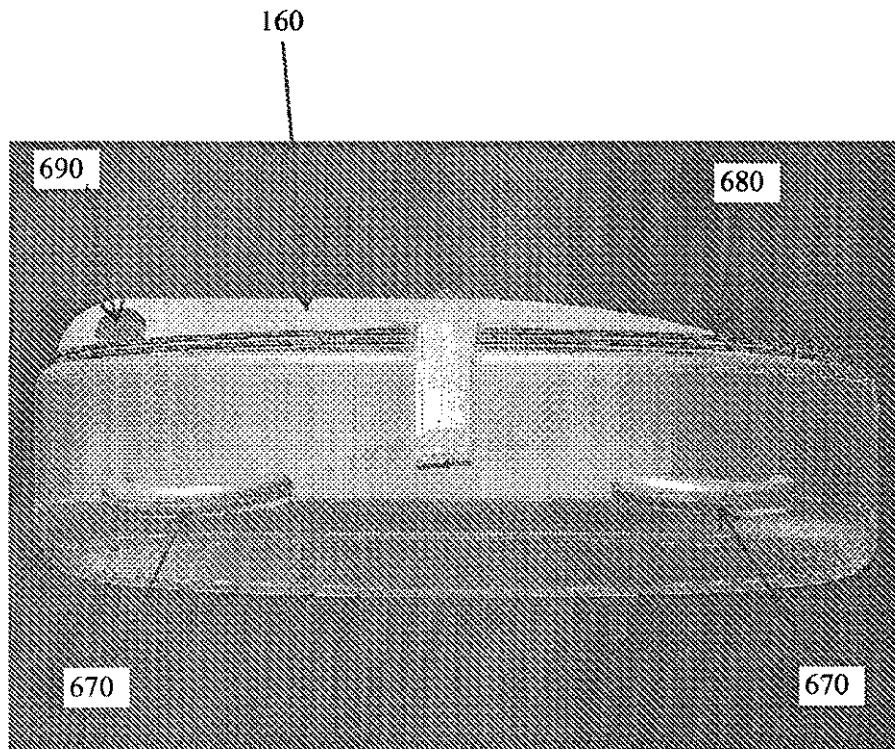


FIG. 19

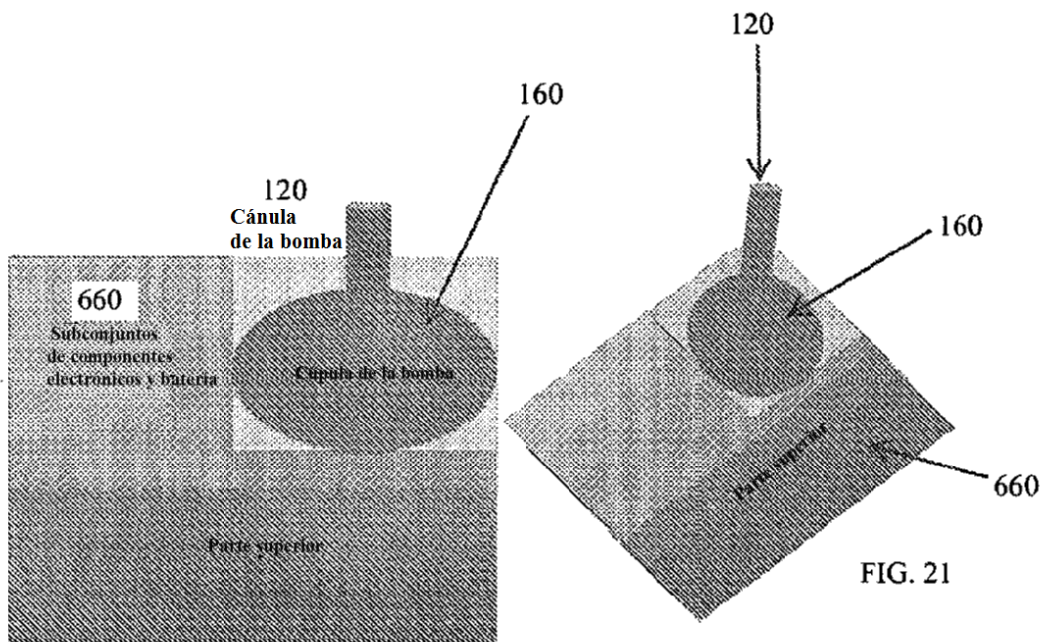
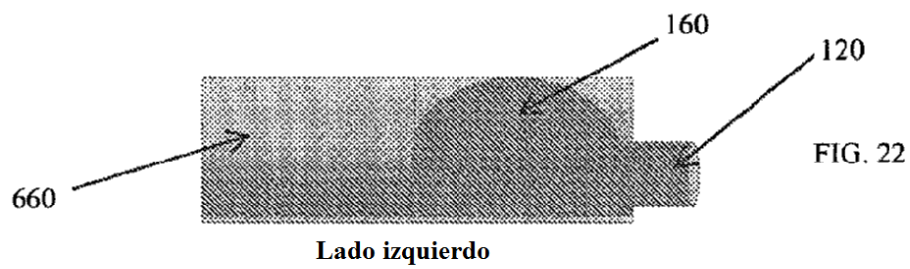


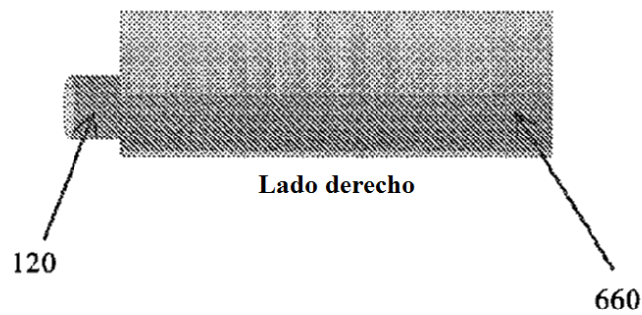
FIG. 20

FIG. 21



Lado izquierdo

FIG. 22



Lado derecho

FIG. 23

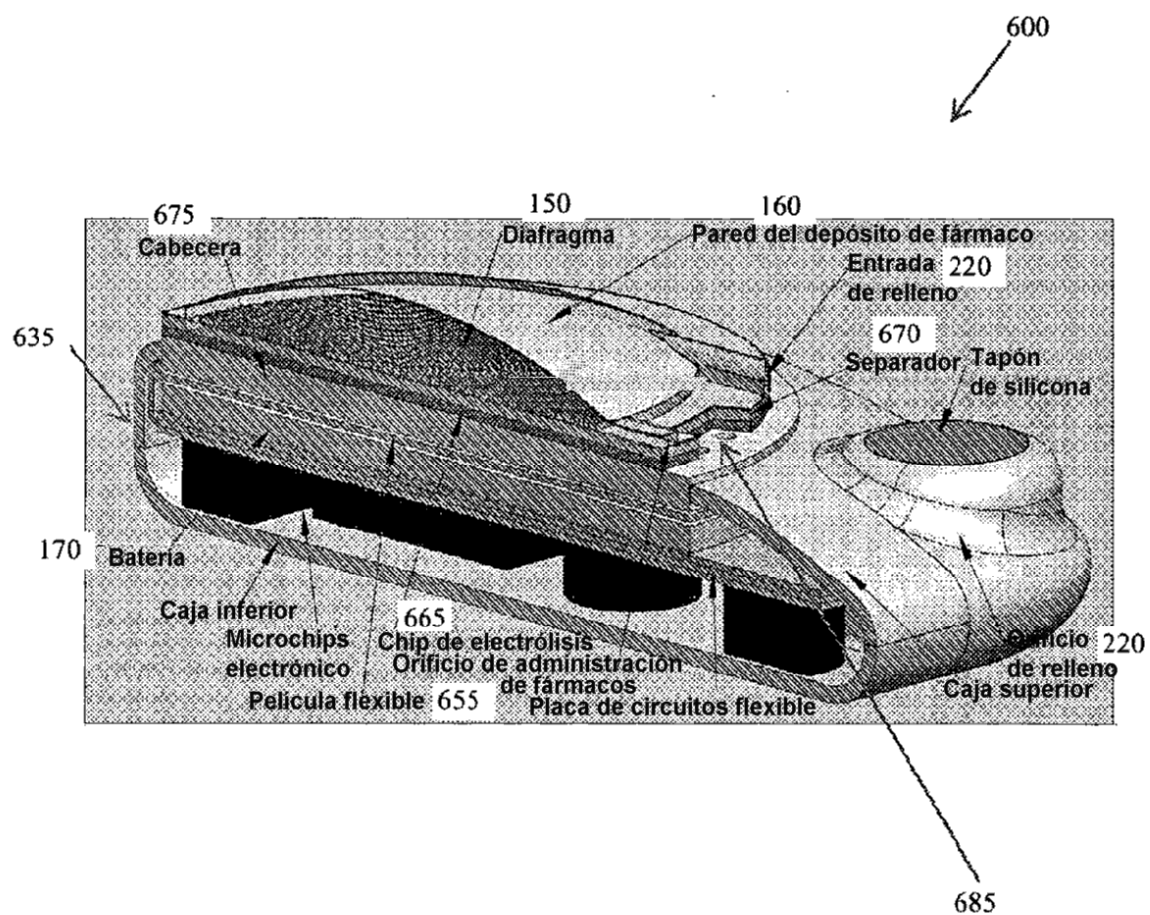


FIG. 24

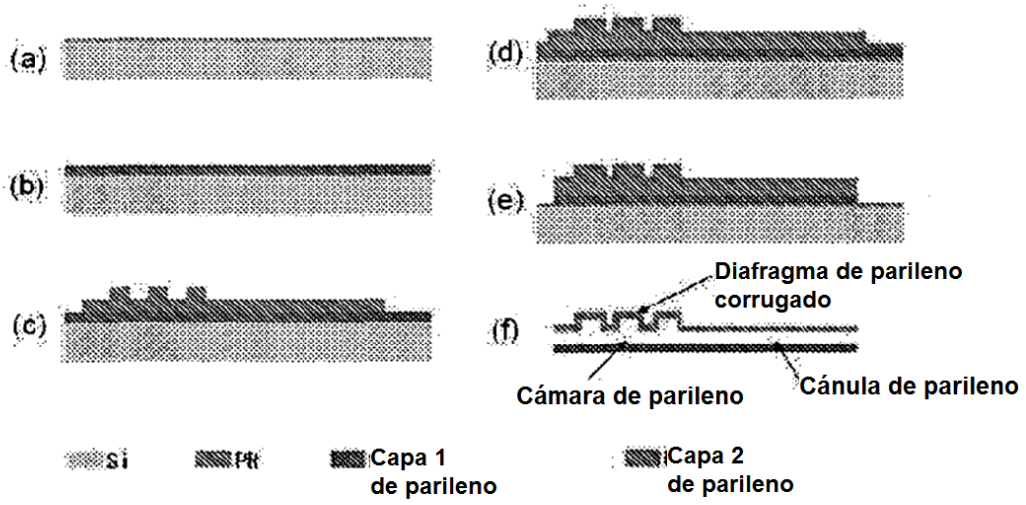


FIG. 25

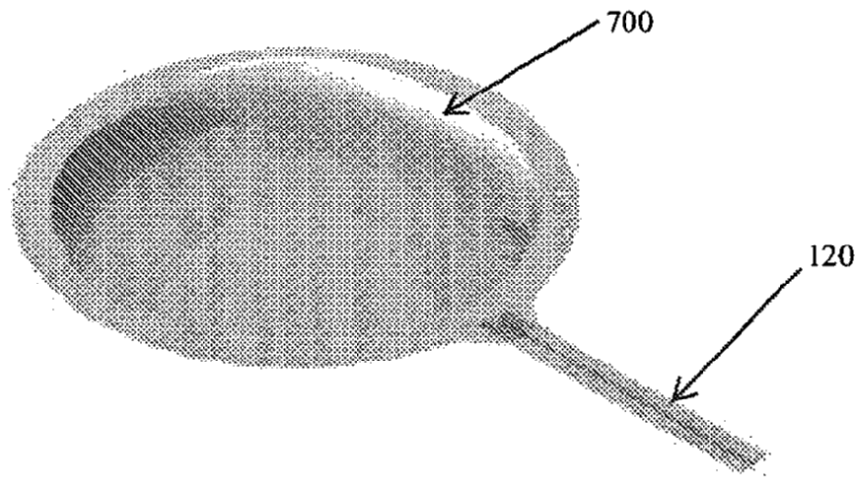


FIG. 26

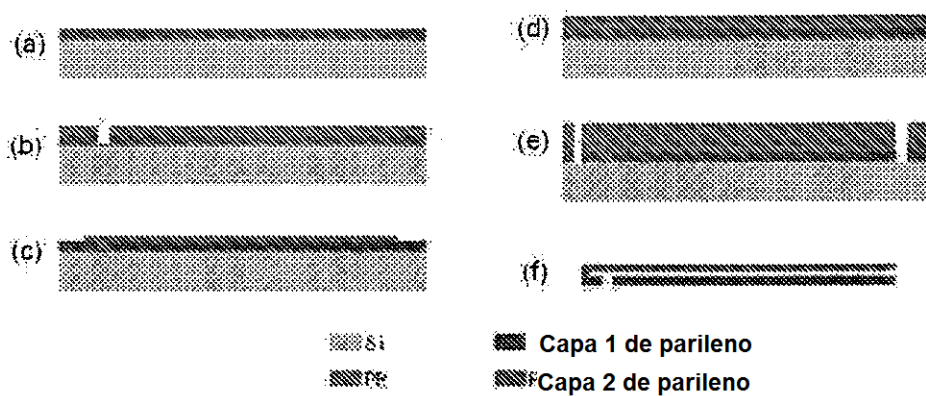


FIG. 27

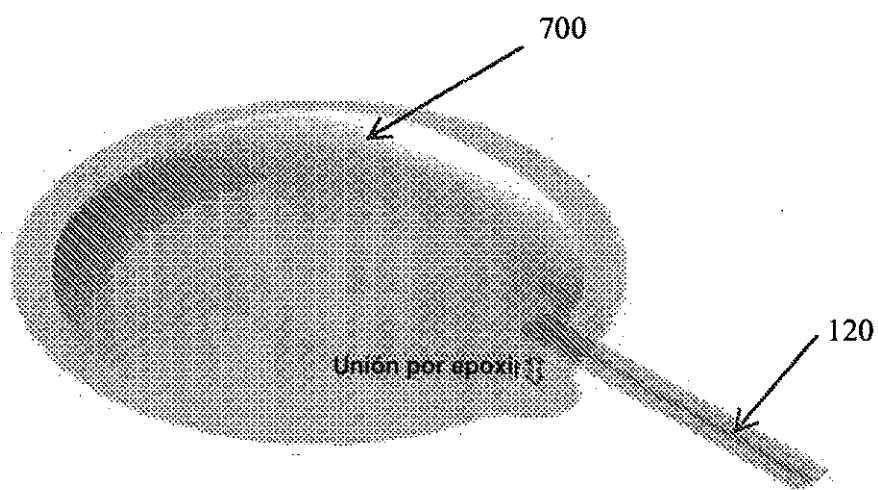


FIG. 28

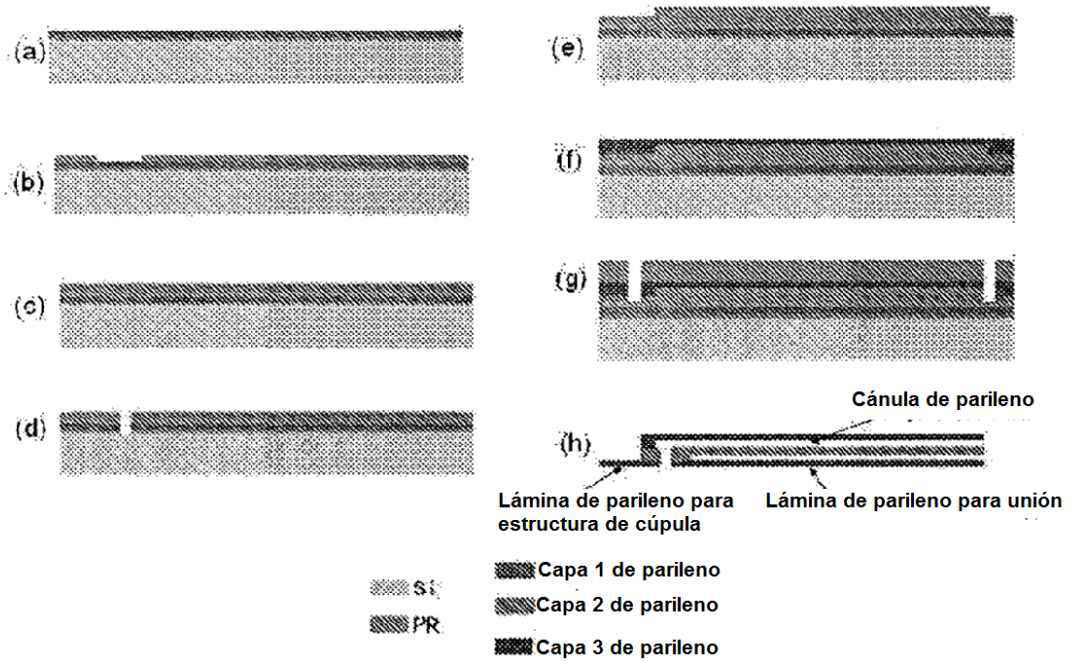


FIG. 29

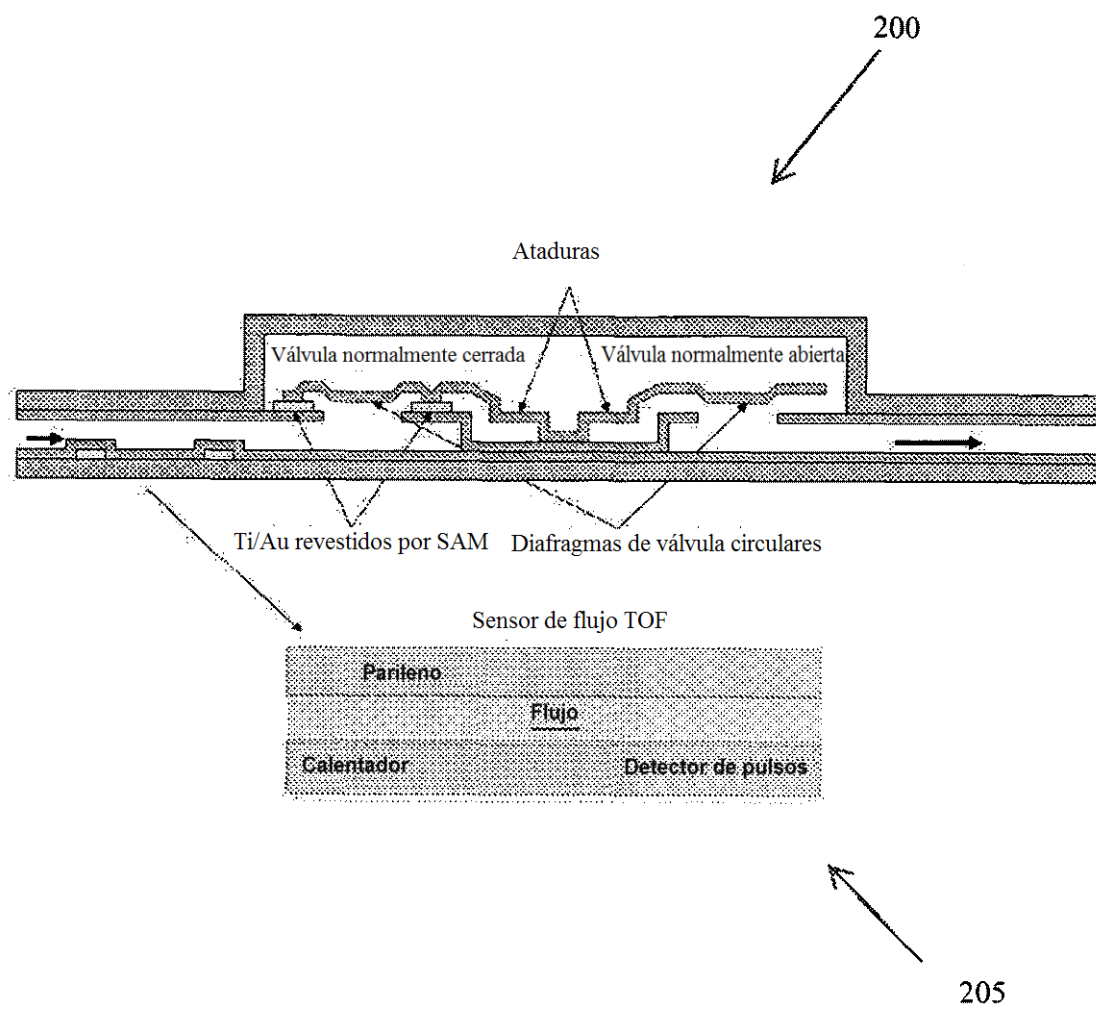


FIG. 30

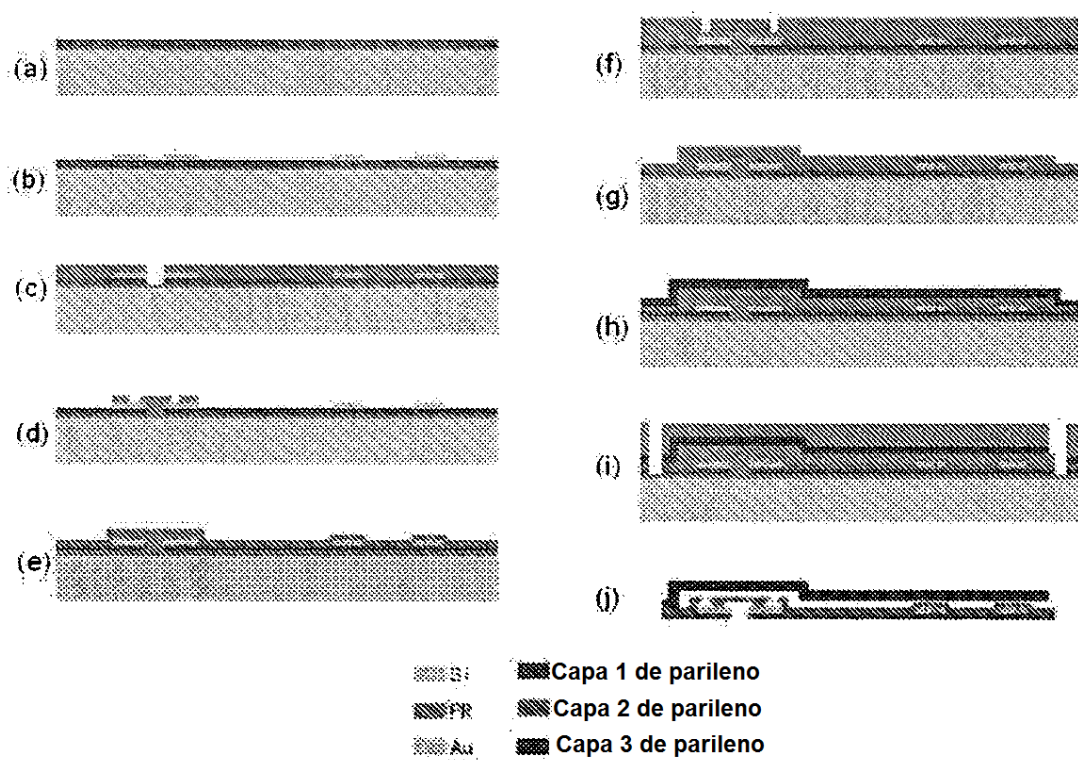


FIG. 31

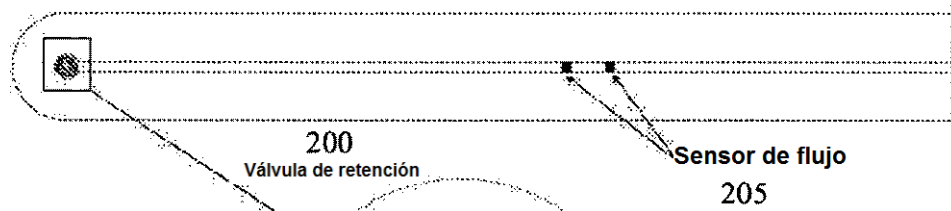


FIG. 32A

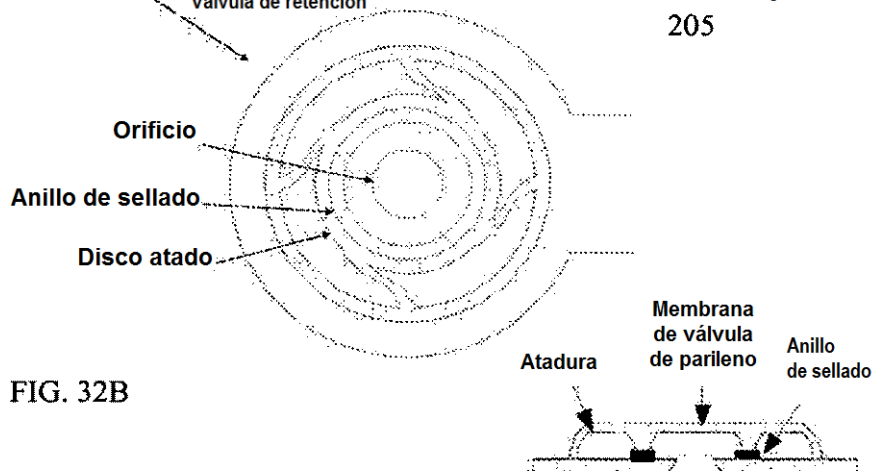


FIG. 32B

FIG. 32C

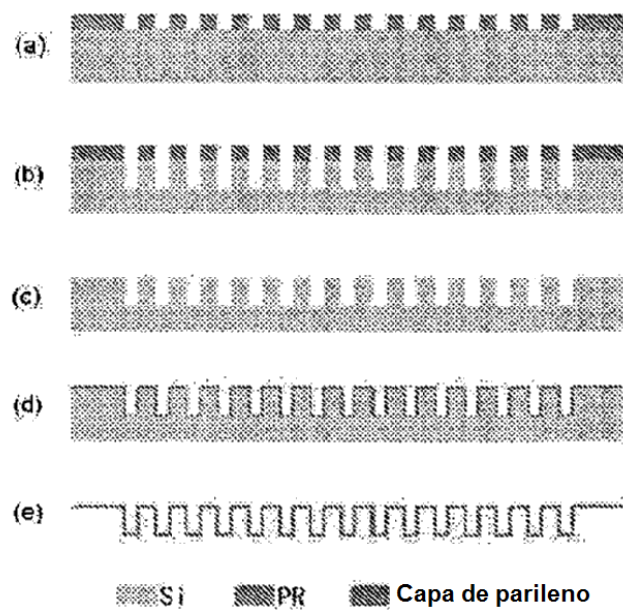


FIG. 33

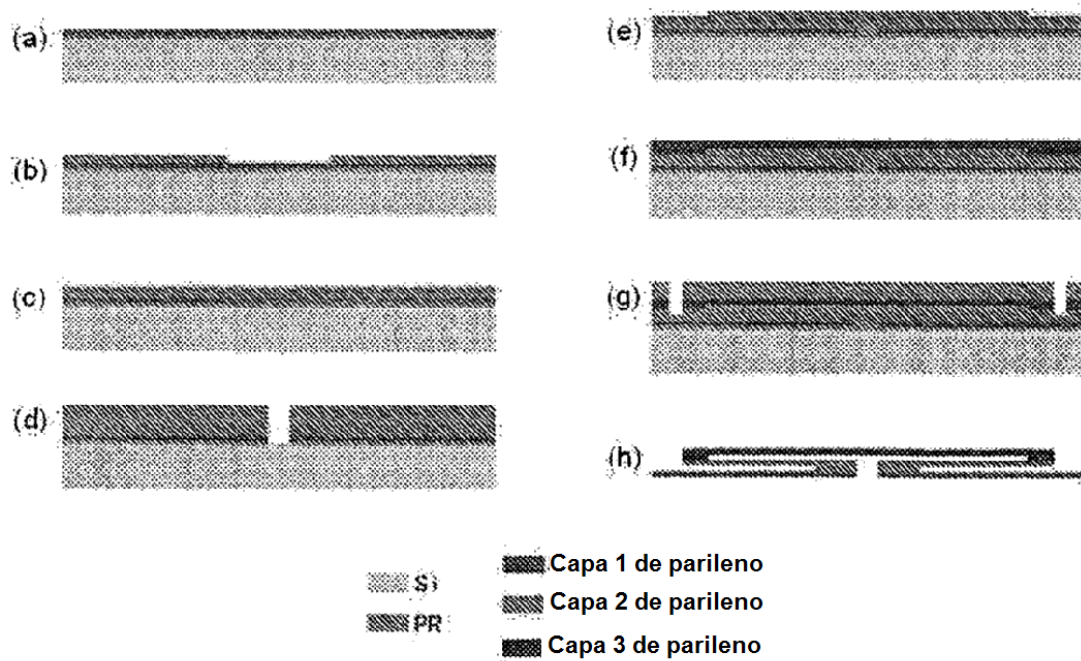


FIG. 34

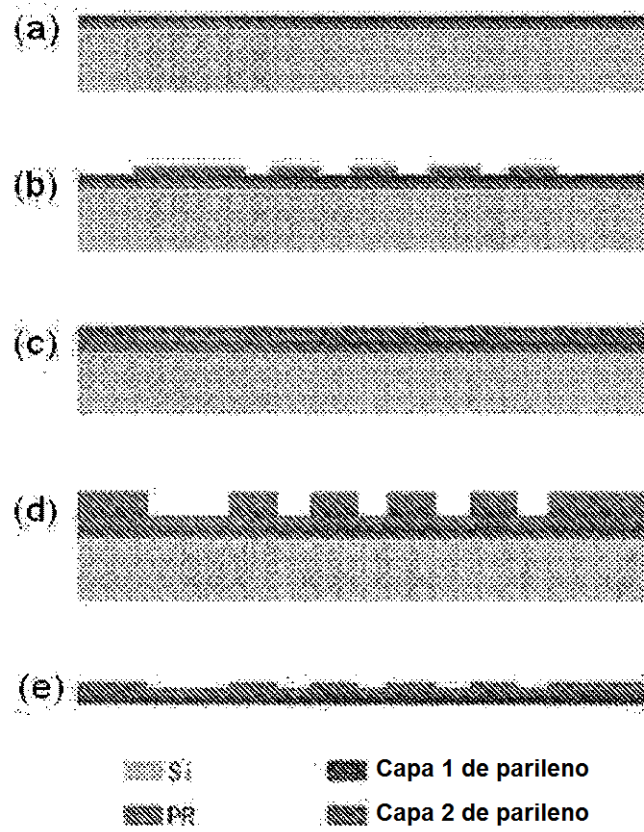


FIG. 35

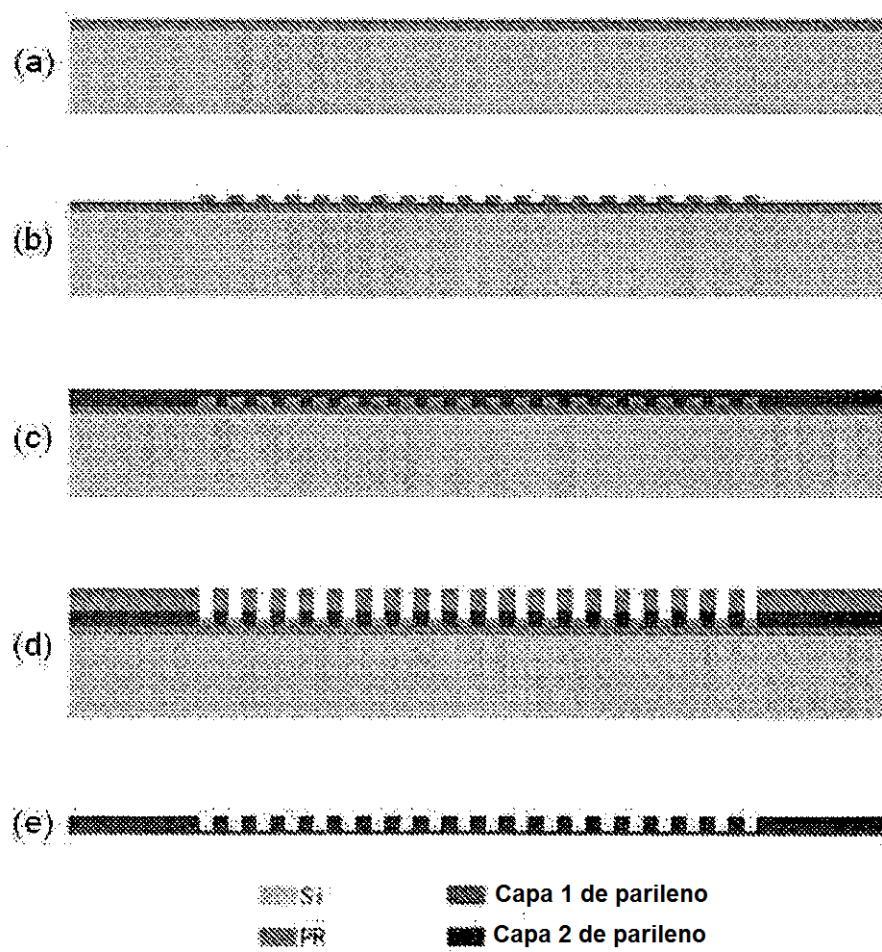
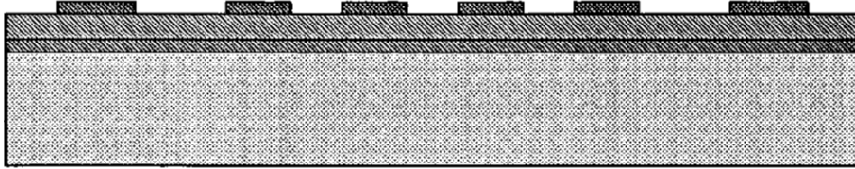
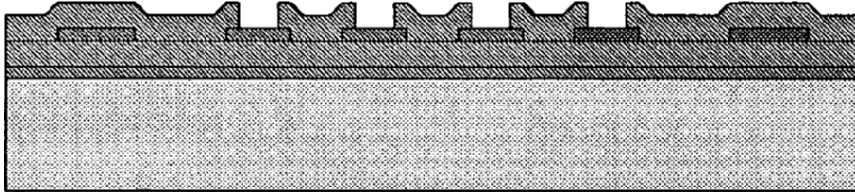


FIG. 36



1. Aplicar revestimiento de resina fotosensible, parileno y platino sobre pastilla de Si.
Modelar el platino

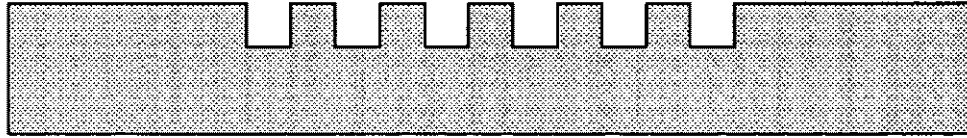


2. Depositar y modelar la 2ª capa de parileno

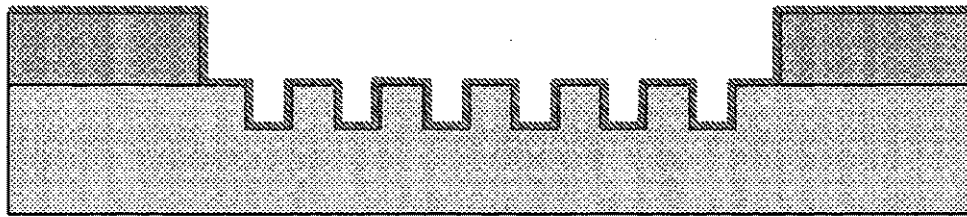


3. Cortar y liberar la película. Grabar el parileno del lado posterior para abrir contactos usando una máscara perforada. Recocer a 200 °C en horno de vacío durante 10 h.

FIG. 37



1. Modelar Si desnudo en DRIE

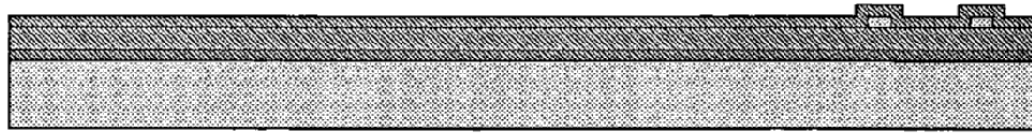


2. Aplicar como revestimiento y modelar resina fotosensible SU-8 de 0,4 mm de grosor. Aplicar por pulverización un revestimiento de resina fotosensible normal. Depositar parileno de 10 μm de grosor



3. Si fuera necesario, depositar platino usando una máscara perforada para cubrir las áreas planas a izquierda y derecha. Cortar y liberar el diafragma.

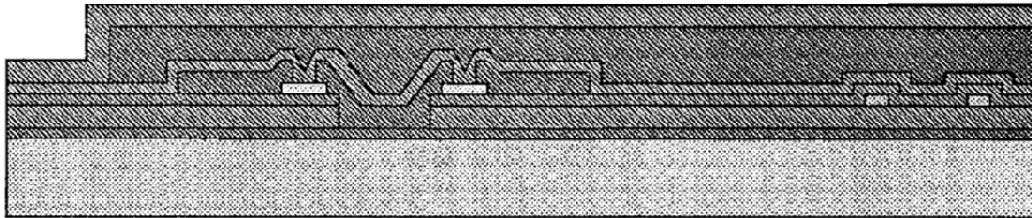
FIG. 38



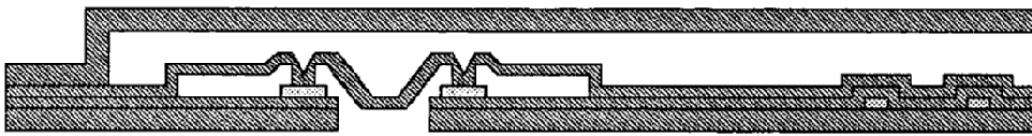
1. Aplicar revestimiento de resina fotosensible y parileno. Depositar y modelar platino.
Aplicar como revestimiento la 2ª capa de parileno



2. Depositar y modelar Ti/Au. Modelar parileno para abrir la entrada. Aplicar como revestimiento la capa de SAM



3. Aplicar y modelar la resina fotosensible. Depositar y modelar la 3ª capa de parileno
Aplicar y modelar la resina fotosensible. Depositar y modelar la 4ª capa de parileno



4. Liberar la cánula. Abrir los contactos del lado posterior usando una máscara perforada

FIG. 39

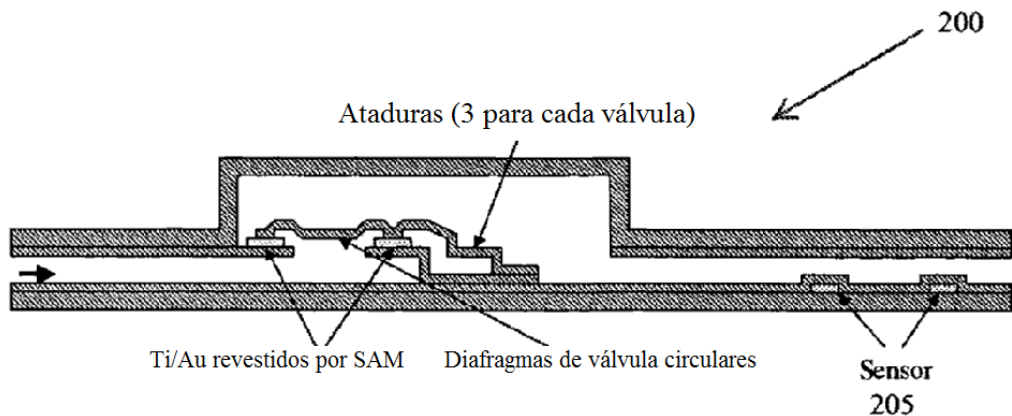


FIG. 40

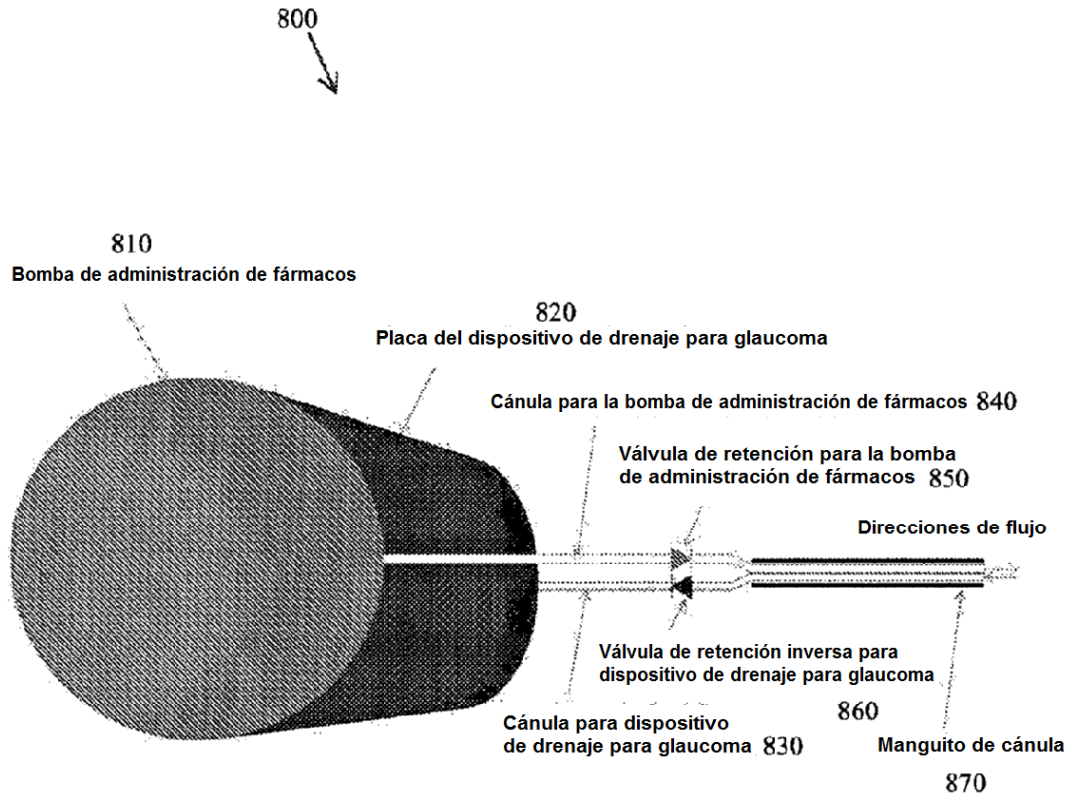


FIG. 41