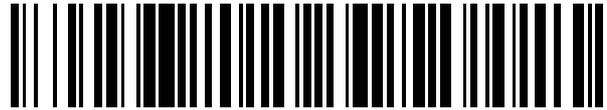


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 304**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/04 (2006.01)
A61N 1/05 (2006.01)
B81B 3/00 (2006.01)
B82B 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2012 E 12720730 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2701586**

54 Título: **Electrodo de interfaz nerviosa con fibras para la inserción entre fascículos nerviosos**

30 Prioridad:

25.04.2011 US 201161478664 P

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

27.11.2015

73 Titular/es:

**CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY
(100.0%)
Technology Transfer Office 10900 Euclid Avenue
Cleveland, OH 44106-7219, US**

72 Inventor/es:

TYLER, DUSTIN, J.

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 552 304 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

Electrodo de interfaz nerviosa con fibras para la inserción entre fascículos nerviosos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La descripción se refiere a interfaces nerviosas, tales como electrodos para nervios periféricos.

ANTECEDENTES

Las interfaces nerviosas, tales como los electrodos para nervios periféricos, 10 permiten registrar y estimular la actividad nerviosa. El documento US 2003/176905 A1 describe un electrodo de interfaz nerviosa con fibras para su inserción entre fascículos de un nervio. Los electrodos pueden utilizarse, por ejemplo, para activar nervios conectados a un músculo en particular. Uno de los aspectos más importantes de las interfaces nerviosas es su capacidad para 15 activar o registrar selectivamente señales nerviosas. Por ejemplo, la activación selectiva de grupos pequeños o individuales de fascículos puede ayudar en la activación pura de ciertos grupos musculares, tales como los músculos extensores de la rodilla, con una activación mínima de otros grupos musculares no sinérgicos, por ejemplo los flexores de la cadera. En algunos casos es 20 deseable la activación selectiva o el registro selectivo de grupos más pequeños o fascículos individuales.

SUMARIO

Se describe un electrodo de interfaz nerviosa que comprende una pluralidad de 25 fibras conductoras. Cada una de las fibras comprende una vaina no conductora que rodea un hilo conductor. Una región conductora del hilo debe quedar expuesta al interior de un nervio. Las fibras están configuradas para la inserción entre fascículos del nervio. Sobre las fibras está dispuesta una capa de material polimérico configurada para conmutar de un estado de alta resistencia/alto módulo de tracción a un estado de baja resistencia/bajo módulo de tracción al 30 introducirse las fibras en el nervio. Esta configuración permite que las fibras estén

rígidas antes de la inserción, pero se vuelvan flexibles tras la inserción en el nervio.

Se describe un procedimiento para implantar un electrodo de interfaz nerviosa. Se selecciona un electrodo con múltiples fibras conductoras configuradas para dispersarse de manera flexible en un nervio en la región situada entre los fascículos. Las fibras se insertan a través del epineurio y dentro del nervio. A
5 continuación, las fibras pueden utilizarse para estimular eléctricamente los fascículos o para registrar actividad eléctrica dentro del nervio.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

10 En las figuras adjuntas y la descripción siguiente, las piezas similares se indican en todas las figuras y la descripción con los mismos números de referencia. Las figuras pueden no estar dibujadas a escala y las proporciones de ciertas piezas se han exagerado para mayor claridad en la ilustración.

Figura 1: muestra un ejemplo de interfaz nerviosa 100.

15 Figura 2: muestra una interfaz nerviosa 100 insertada a través del epineurio 202 de un nervio 200.

Figura 3: muestra una vista en sección transversal a lo largo del nervio 200 tras la inserción de fibras 104.

20 Figura 4: muestra una vista lateral en sección transversal a lo largo del nervio 200 tras la inserción de fibras 104.

Figura 5: muestra un ejemplo de un procedimiento para implantar la interfaz nerviosa 100.

Figura 6: muestra una interfaz nerviosa 100 insertada a través del epineurio 202 del nervio 200 mediante una guía 600.

25 Figura 7: muestra un gráfico de una simulación de ordenador para un único contacto colocado dentro del nervio a diversas distancias del fascículo diana.

Figura 8: muestra secciones transversales de un nervio simulado con diversas colocaciones del contacto y diversos niveles de activación.

30 Figura 9: muestra un gráfico de selectividad subfascicular con ciertos niveles de porcentaje de amplitud de selectividad.

Figura 10: muestra lugares de activaciones para contactos 1000, 1002.

Figuras 11-13: muestran un gráfico de los resultados de estimulaciones con múltiples puntos de contacto en un único nervio ciático de conejo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la descripción siguiente se utilizará cierta terminología para facilitar la descripción de las figuras. Se entiende que los términos "hacia arriba", "hacia abajo" y otros términos direccionales aquí utilizados tienen sus significados normales.

La Figura 1 muestra una interfaz nerviosa 100 según la presente descripción. La interfaz 100 mostrada tiene una carcasa 102 desde la que se extienden fibras 104. En el caso mostrado, las fibras 104 tienen una vaina no conductora 108 que cubre un núcleo de hilo conductor 106 acoplado a la unidad de control 112. La vaina no conductora 108 cubre una parte importante de la superficie del hilo 106, exponiendo sólo una parte del hilo 106, que corresponde a la región conductora 105, a través de la abertura de vaina 114. La abertura 114 puede tener diversas formas y tamaños, pero preferentemente expone una región conductora 105 que debe mirar hacia un subconjunto del interior del nervio 200, haciendo que la fibra 104 sea capaz, por ejemplo, de emitir corriente en la dirección en que mira la región conductora 105, mientras que minimiza la corriente emitida en otras direcciones. Como se muestra en la Figura 1, la abertura de vaina 114 expone sólo una pequeña parte del hilo 106, lo que permite a las fibras 104 ser direccionalmente sensibles a las señales eléctricas recibidas y direccionalmente selectivas a la hora de transmitir señales eléctricas. A lo largo de esta descripción puede hacerse referencia a las fibras 104 como estimuladoras de nervios, mientras que en otros casos las fibras 104 pueden describirse como registradoras de señales nerviosas. Hay que señalar que, aunque la interfaz nerviosa preferente está destinada a estimular y registrar eléctricamente, la interfaz nerviosa no debe estar necesariamente así limitada según la presente descripción. Las fibras pueden estar configuradas para detectar, por ejemplo, diferentes formas de transferencia de energía que reflejen la actividad y la comunicación neuronal, tales como detectar concentraciones de sustancias químicas concretas. Hay que señalar también que la colocación de la interfaz nerviosa 100 aquí descrita con

respecto a la estimulación nerviosa también será aplicable para registrar señales nerviosas.

La interfaz 100 está conectada a la unidad de control 112 por un conductor 110. Las fibras 104 están conectadas cada una a la unidad de control 112, que puede
5 incluir circuitería de monitorización, circuitería generadora de señales eléctricas y una interfaz de usuario. En el estado actual de la técnica son ya bien conocidas diversas alternativas de implementación para la unidad de control 112 y los conductores 110, que no se describirán aquí en detalle. Las fibras 104 tienen una
10 extensión longitudinal mucho mayor que el espesor de las fibras esencialmente cilíndricas 104 aquí mostradas. Hay que señalar que las fibras 104 aquí mostradas no están dibujadas a escala y preferentemente serán mucho más delgadas en relación con, por ejemplo, el nervio 200 mostrado en la Figura 2. Las fibras 104 pueden tener diferentes secciones transversales, tales como elíptica, poligonal o una combinación de múltiples formas. En tales casos, la longitud de
15 las fibras 104 será mucho mayor que el espesor característico de las fibras 104 que tengan tales formas en su sección transversal.

Como se muestra en la Figura 2, las fibras 104 se insertan en el nervio 200 a través de la membrana epineurio 202. Como se describe más abajo en relación con la Figura 3, la inserción de las fibras 104 a través del epineurio 202 expone la
20 parte de las fibras 104 que ha atravesado el epineurio 202, que incluye la región conductora 105 de las fibras 104, al interior del nervio 200. Las fibras 104 pueden utilizarse para perforar el epineurio 202. En tales casos, las fibras 104 pueden configurarse con puntas agudas para facilitar la perforación del epineurio 202. La delgadez de las fibras 104 ayudará a la inserción de las fibras 104 y minimizará la
25 perturbación del nervio 200. Alternativamente, antes de insertar las fibras 104 pueden realizarse incisiones separadas a través de las cuales se inserten las fibras 104. Como ejemplos de procedimientos de implantación de fibras 104 pueden mencionarse la endoscopia y la implantación mínimamente invasiva.

La Figura 3 muestra una sección transversal de un nervio periférico 200 tras la
30 inserción de fibras 104. Aunque con fines ilustrativos se utiliza un nervio periférico 200, la interfaz 100 será aplicable también a otros tipos de tejido nervioso, tales como el tejido nervioso del sistema nervioso central. El nervio 200 está rodeado

por la membrana epineurio 202, o simplemente el epineurio. El nervio 200 contiene varios fascículos 204, que comprenden haces de axones. Cada fascículo 204 está rodeado por la membrana perineurio 206, o simplemente el perineurio. La Figura 3 muestra también la colocación de fibras 104 por todo el interior del
5 nervio 200. Las fibras 104 que se hallan dentro del nervio 200 son flexibles y, de este modo, se dispersan, distribuyéndose por todo el interior del nervio 200 en el área que queda entre los fascículos 204. Las fibras 104 no atraviesan la membrana perineurio 206, lo que minimiza el traumatismo causado al nervio 200. La distribución de las fibras 104 entre los fascículos 204 permite una selectividad
10 mejorada en el control y la medición de fascículos 204 individuales y su actividad eléctrica.

Como se muestra en la Figura 3, varias regiones conductoras 105 de las fibras 104 entran en contacto con las membranas perineurio 206 de los fascículos 204, mientras que otras regiones conductoras 105 están dispuestas adyacentes a los
15 fascículos 206, pero no en contacto con los mismos. En tal disposición, las fibras 104 pueden conducir la corriente eléctrica de manera dirigida, en la dirección en que miran las regiones conductoras 105. Esto permite una densidad de corriente relativamente elevada en la dirección en la que mira la región conductora 105. Esta disposición permite también a las fibras 104 ser direccionalmente sensibles a
20 la hora de registrar la actividad eléctrica. Las fibras 104 serán más sensibles a la actividad eléctrica recibida desde la dirección en la que mira la región conductora 105. Además, en la configuración mostrada, las fibras 104 pueden hallarse cerca de fascículos 204 situados de forma central dentro del nervio 200. La activación de una fibra 104 individual puede estimular un único fascículo 204 o múltiples
25 fascículos 204. Esto a su vez puede tener como resultado un reclutamiento de fascículos 204 adicionales, dependiendo de la distribución de fascículos 204 en el nervio. Igualmente, pueden activarse múltiples fibras 104, lo que puede tener como resultado la estimulación de múltiples fascículos 204.

Adicionalmente a la estimulación dirigida de fascículos 204 individuales, las fibras
30 104 pueden generar un campo eléctrico deseado (conformación de campo) dentro del nervio 200 si se aplica de manera selectiva el nivel adecuado de corriente eléctrica a cada una de las fibras 104, las fibras 104 pueden crear un campo

eléctrico que puede activar selectivamente uno o más fascículos 204, incluyendo fascículos 204 que no son adyacentes a una fibra 104 o no están en contacto directo con la misma.

Con el fin de que se dispersen por los espacios que quedan entre los fascículos 204, las fibras 104 son preferentemente flexibles. La flexibilidad permite a las
5 fibras 104 dispersarse dentro del nervio 200, lo que permite una distribución más amplia de las fibras 104 y, por tanto, un control o registro más selectivo de los fascículos 204. Sin embargo, la flexibilidad puede hacer más difícil la inserción de las fibras 104 a través del epineurio 202. Según la invención, la fibra 104 está
10 revestida con una capa de un nanomaterial polimérico compuesto que conmuta desde una resistencia y un módulo de tracción altos a una resistencia y un módulo bajos en respuesta a su introducción en el interior del nervio 200. Esta capa puede formar parte de la vaina no conductora 108 o ser una capa separada. En el estado de alto módulo de tracción/alta resistencia, el nanocompuesto polimérico
15 hace las fibras 104 suficientemente rígidas para perforar el epineurio 202. Materiales de este tipo y su forma de fabricación se describe en las solicitudes de patente publicadas en Estados Unidos nº 2009/0318590 y 2008/0242765. Por ejemplo, un nanocompuesto tal como óxido de etileno-epiclorhidrina (EO-EPI) combinado con una matriz de celulosa puede tener una gran resistencia a la
20 tracción en ausencia de disolvente. Cuando se introduce en el nanocompuesto un disolvente adecuado, preferiblemente un disolvente que forme enlaces de hidrógeno, las interacciones que dan al nanocompuesto su resistencia se ven interrumpidas por el enlace competitivo del disolvente. Entre otros polímeros o copolímeros anfitriones se incluyen, sin limitación, diversos polímeros y
25 copolímeros de óxido de alquileo, tales como óxido de etileno, óxido de propileno, copolímeros de óxido de etileno y epiclorhidrina y/u otros monómeros; (co)polímeros vinil aromáticos, como copolímeros de estireno y poliestireno; polímeros o copolímeros de poliolefina, como polietileno y polipropileno; polímeros y copolímeros de dieno, tales como cis-polibutadieno; copolímeros de acrilato y
30 poliacrilatos, como metacrilato de metilo; poliamidas; y polímeros o copolímeros de poliéster, tales como acetato de polivinilo o policaprolactona.

La Figura 4 muestra una vista lateral en sección transversal de una única fibra 104 insertada a través del epineurio 202 y dispuesta adyacente a un fascículo 204. En el caso mostrado, la fibra 104 está insertada a través del epineurio 202 en un ángulo agudo en relación con la dirección del nervio 200. Esta configuración
5 permite a las fibras 104 orientarse ellas mismas paralelamente a los fascículos 204. Como se muestra en la Figura 4, la región conductora 105 está dispuesta adyacente a la membrana perineurio 206 del fascículo 204.

Como se muestra en la Figura 5, en un procedimiento de estimulación y/o registro de la actividad eléctrica de nervios periféricos, se selecciona en el paso 500 una
10 interfaz 100 que tiene múltiples fibras conductoras 104 configuradas para dispersarse de manera flexible en el nervio 200, en la región que queda entre los fascículos 204. En otro procedimiento se selecciona una interfaz 100 que tiene cualidades adicionales, tales como que las fibras 104 tengan en cada caso una vaina 108 configurada para conmutar desde una resistencia y un módulo de
15 tracción altos a una resistencia y un módulo de tracción relativamente bajos al insertarla en el nervio 200, permitiendo así a las fibras 104 dispersarse de manera flexible en la región del nervio 200 que queda entre los fascículos 204. En otro procedimiento alternativo más se selecciona una interfaz 100 configurada para la inserción en un nervio periférico. En el procedimiento mostrado, el electrodo se
20 inserta a continuación a través del epineurio 202 y dentro del nervio en el paso 510. El paso 510 puede realizarse bajo diversos enfoques, tales como un procedimiento de cirugía abierta o, como alternativa, un enfoque mínimamente invasivo. En el paso 520, tras la dispersión de las fibras 104 en el nervio 200 y entre los fascículos 204, las fibras 104 registran y/o estimulan la actividad del
25 nervio 200.

La Figura 6 ilustra una interfaz nerviosa 100 alternativa, que tiene una guía 600 que ayuda en la inserción de las fibras 104. La guía proporciona rigidez adicional a las fibras 104 cuando se insertan éstas, por ejemplo cuando se utilizan las fibras 104 para atravesar el epineurio 202. La guía 600 reduce la longitud de las fibras
30 104 que debe mantenerse rígida para la inserción en el nervio 200. La guía 600 puede colocarse adyacente a la membrana epineurio 202 antes de la inserción de las fibras 104.

Las Figuras 7 y 8 muestran los resultados de una simulación de ordenador que demuestra la selectividad de un único contacto colocado dentro del nervio y a diversas distancias del fascículo diana. El trazado mostrado en la Figura 7 ilustra la selectividad para contactos directamente junto al fascículo mostrada como línea 702, a 10 μm del fascículo diana mostrada como línea 704, a 50 μm del fascículo diana mostrada como línea 706 y a 100 μm del fascículo diana mostrada como línea 708, comparada con un contacto en la superficie del nervio que se muestra como línea 710. Un valor de selectividad de 100 refleja una selectividad perfecta para el fascículo diana y puede lograrse si el contacto se halla en contacto directo con el fascículo. La selectividad disminuye, pero aún es deseable, según aumenta la distancia entre el fascículo y el contacto. La Figura 8 muestra las áreas de activación en el punto indicado por la escala de grises 800 para dos separaciones contacto-fascículo. Las dos columnas corresponden a una colocación del contacto adyacente al fascículo diana y a 100 μm del fascículo diana, que en todas las simulaciones de la Figura 8 es el fascículo superior derecho 802. Las tres filas corresponden a una activación del fascículo diana de más de un 20%, de un 60% y de un 100%.

Las Figuras 9 y 10 muestran los resultados de una simulación para la selectividad subfascicular. La Figura 9 muestra un gráfico de selectividad subfascicular con ciertos niveles de porcentaje de amplitud de selectividad. La línea 900 representa la colocación interfascicular, mientras que la línea 902 representa la colocación intrafascicular. Las Figuras 9 y 10 demuestran que cada uno de los contactos 1000, 1002 fuera del nervio 1001 excita aproximadamente un 80% de las fibras en la mitad más cercana del fascículo, sin activar ninguna fibra en el otro lado. La Figura 10 muestra los puntos de activación, mostrándose las fibras activadas con una x, mientras que las fibras no activadas se muestran con una forma ovalada. Por ejemplo, las fibras 1004 activadas por el contacto 1000 se hallan en el lado derecho del nervio 1001, mientras que las fibras 1006 activadas por el contacto 1002 están aisladas en el lado izquierdo del nervio 1001. Las simulaciones demuestran también que dos electrodos fuera del fascículo son tan selectivos como dos contactos colocados directamente dentro del fascículo.

Las Figuras 11 a 13 muestran los resultados de una estimulación de múltiples puntos de contacto en un único nervio ciático de conejo. Los músculos afectados son el músculo tibial anterior, abreviado "TA", el músculo gastrocnemio lateral, abreviado "LG", el músculo gastrocnemio medial, abreviado "MG" y el músculo

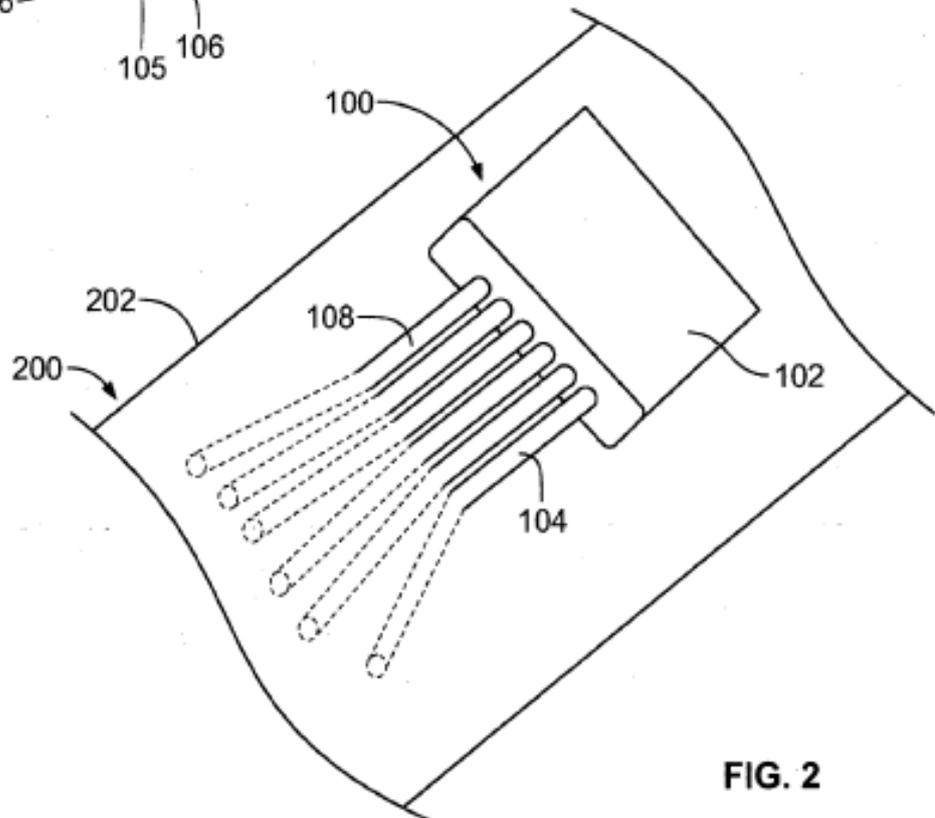
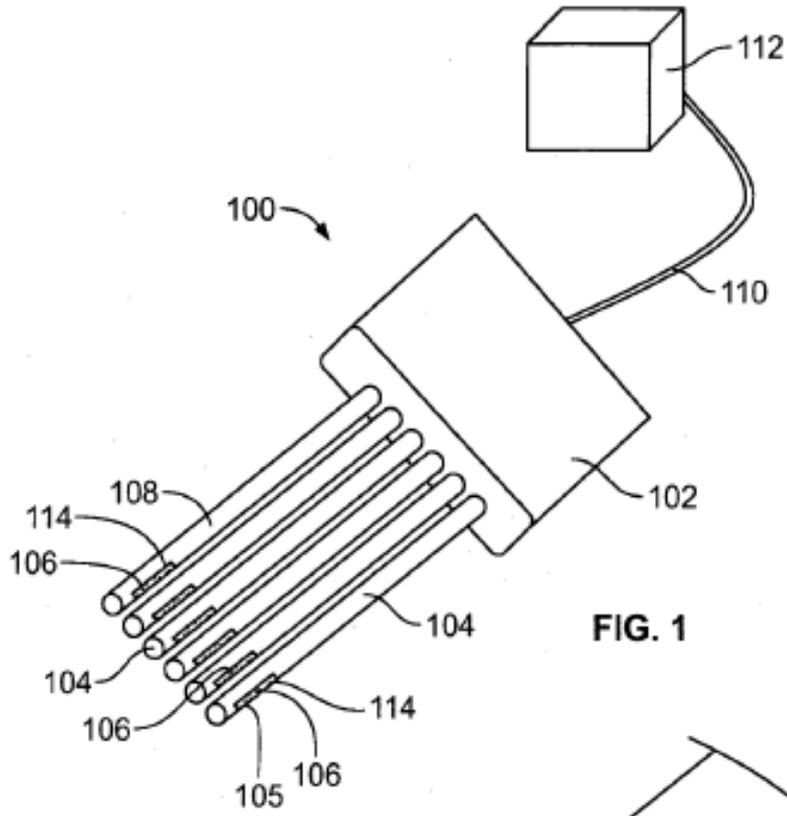
5 sóleo. Como se muestra en las Figuras 11 a 13, son posibles tres reclutamientos completamente diferentes. Así, múltiples fuentes puntuales dentro del nervio pueden producir múltiples resultados diferentes.

REIVINDICACIONES

1. Electrodo de interfaz nerviosa (100), que comprende:
 - una pluralidad de fibras (104) configuradas para la inserción entre fascículos (204) de un nervio (200), comprendiendo cada una de las fibras de esta pluralidad:
 - un hilo conductor (106);
 - una vaina no conductora (108) que esencialmente rodea el hilo conductor; y
 - una región conductora (105) del hilo, que está expuesta mediante una abertura (114) en la vaina no conductora,
 - estando la región conductora configurada para ser expuesta al interior de un nervio y estando cada fibra revestida con una capa de material polimérico,
 - caracterizado porque el polímero es un nanomaterial compuesto configurado para conmutar desde un estado de alta resistencia o alto módulo de tracción a un estado de baja resistencia o bajo módulo de tracción al introducirse las fibras en el nervio.
2. Electrodo de interfaz nerviosa según la reivindicación 1, caracterizado porque las fibras están configuradas para la inserción entre fascículos de un nervio periférico.
3. Electrodo de interfaz nerviosa según la reivindicación 1, caracterizado porque la vaina no conductora comprende la capa de nanomaterial polimérico compuesto.
4. Electrodo de interfaz nerviosa según la reivindicación 1, caracterizado porque la capa de nanomaterial polimérico compuesto comprende un compuesto de óxido-epiclorhidrina y una matriz de celulosa.
5. Electrodo de interfaz nerviosa según la reivindicación 1, caracterizado porque la capa de nanomaterial polimérico compuesto comprende un polímero de óxido de alquileno o un copolímero de óxido de alquileno.
6. Electrodo de interfaz nerviosa según la reivindicación 5, caracterizado porque la capa de nanomaterial polimérico compuesto comprende al

menos uno de óxido de etileno, óxido de propileno, copolímero de óxido de etileno, y epiclorhidrina.

- 5
7. Electrodo de interfaz nerviosa según la reivindicación 1, caracterizado porque la capa de nanomaterial polimérico compuesto comprende un polímero vinil aromático o un copolímerovinil aromático.
8. Electrodo de interfaz nerviosa según la reivindicación 7, caracterizado porque la capa de nanomaterial polimérico compuesto comprende como mínimo uno de copolímero de estireno y poliestireno.
9. Electrodo de interfaz nerviosa según la reivindicación 1, caracterizado porque la capa de nanomaterial polimérico compuesto comprende un polímero de poliolefina o un copolímero de poliolefina.
- 10
10. Electrodo de interfaz nerviosa según la reivindicación 1, caracterizado porque la capa de nanomaterial polimérico compuesto comprende un polímero de dieno o un copolímero de dieno.
- 15
11. Electrodo de interfaz nerviosa según la reivindicación 1, caracterizado porque el nanomaterial polimérico compuesto presenta un estado de alta resistencia o alto módulo de tracción antes de que la pluralidad de fibras se haya insertado entre los fascículos del nervio y un estado de baja resistencia o bajo módulo de tracción después de que la pluralidad de fibras se haya insertado entre los fascículos del nervio.
- 20
12. Interfaz nerviosa (100) para transmitir o recibir señales eléctricas a y desde un nervio, que comprende
- 25
- una carcasa (102) y un electrodo de interfaz nerviosa según una de las reivindicaciones 1-11, donde la pluralidad de fibras (104) se extiende desde la carcasa.



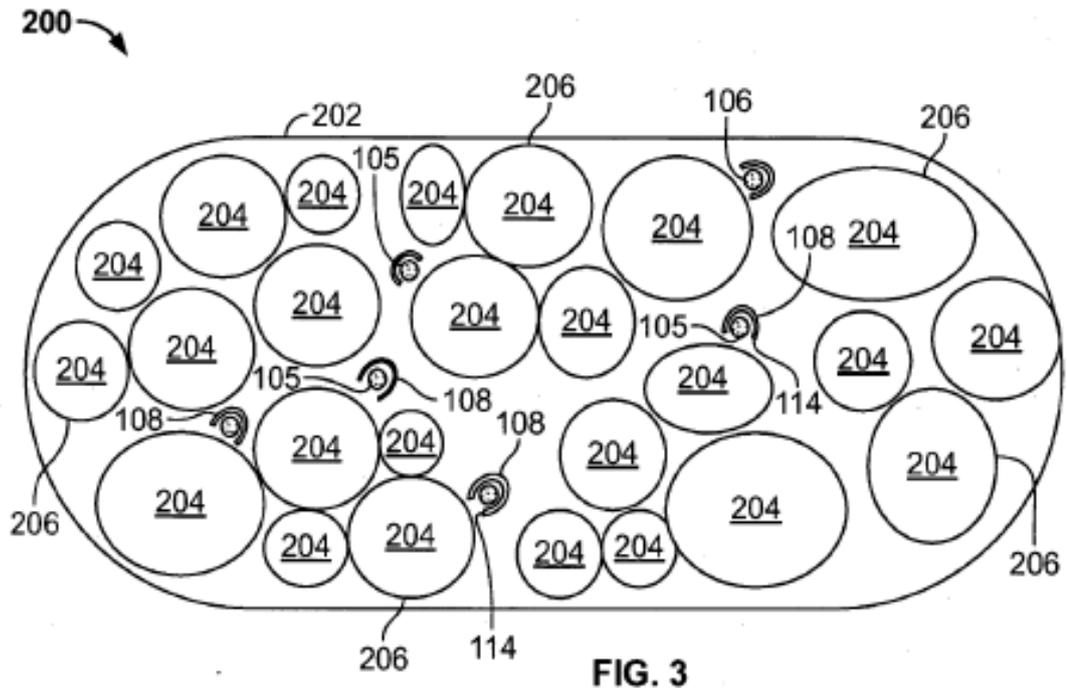


FIG. 3

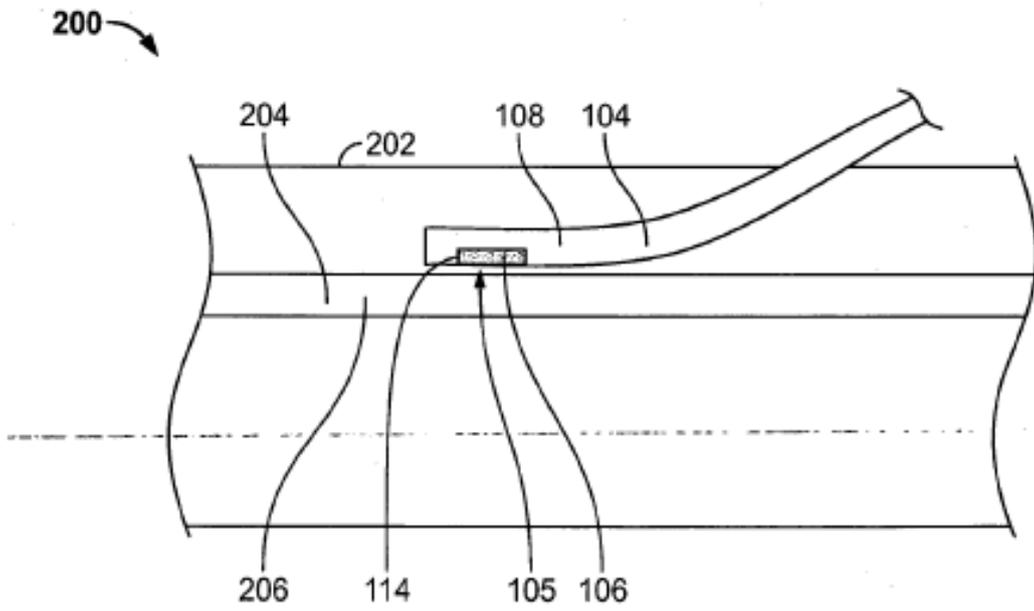


FIG. 4

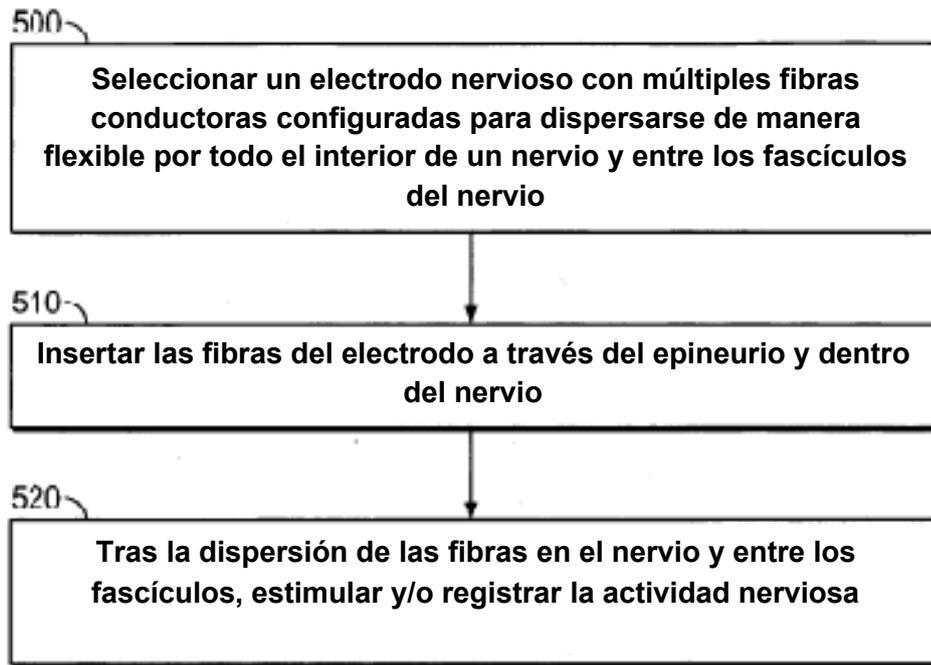
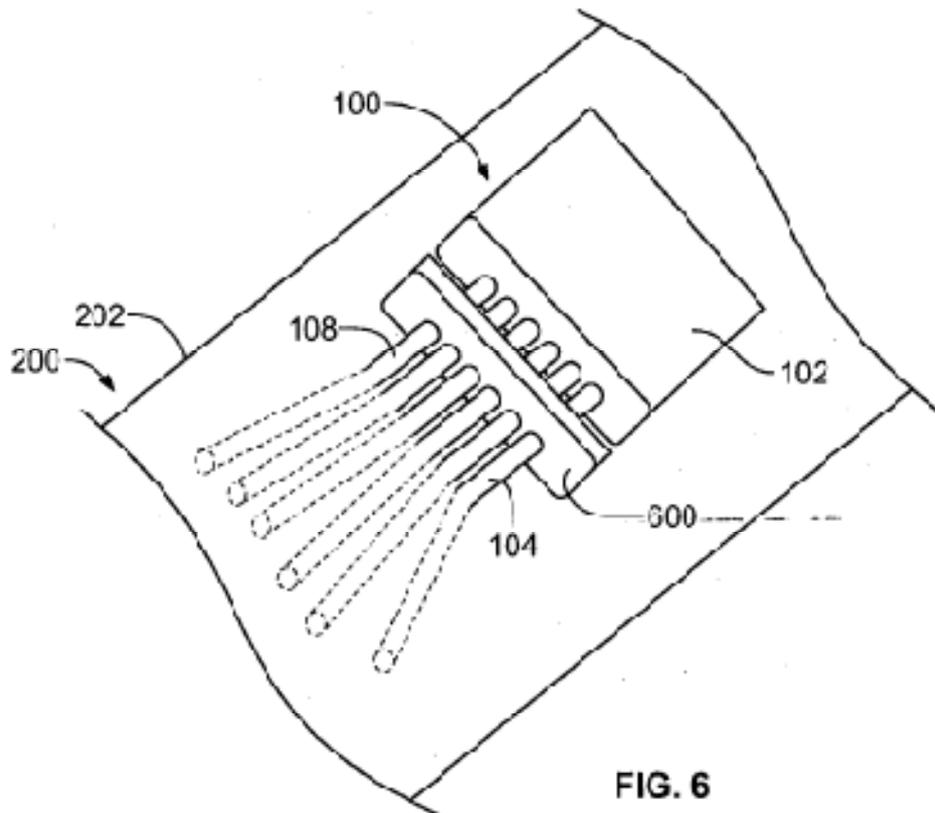


FIG. 5



Dependencia de la selectividad de la distancia para fascículo de 650 μm de diámetro

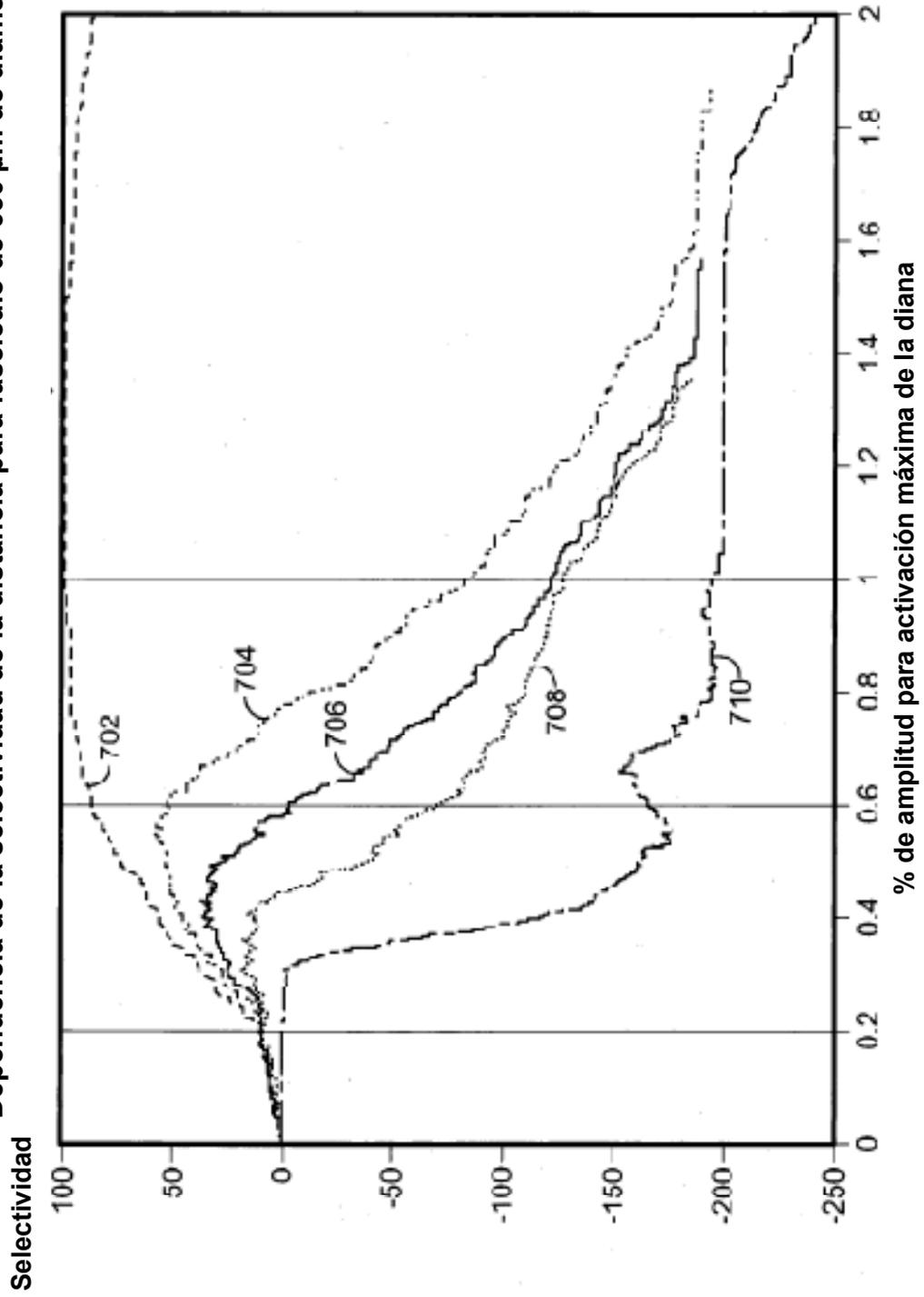


FIG. 7

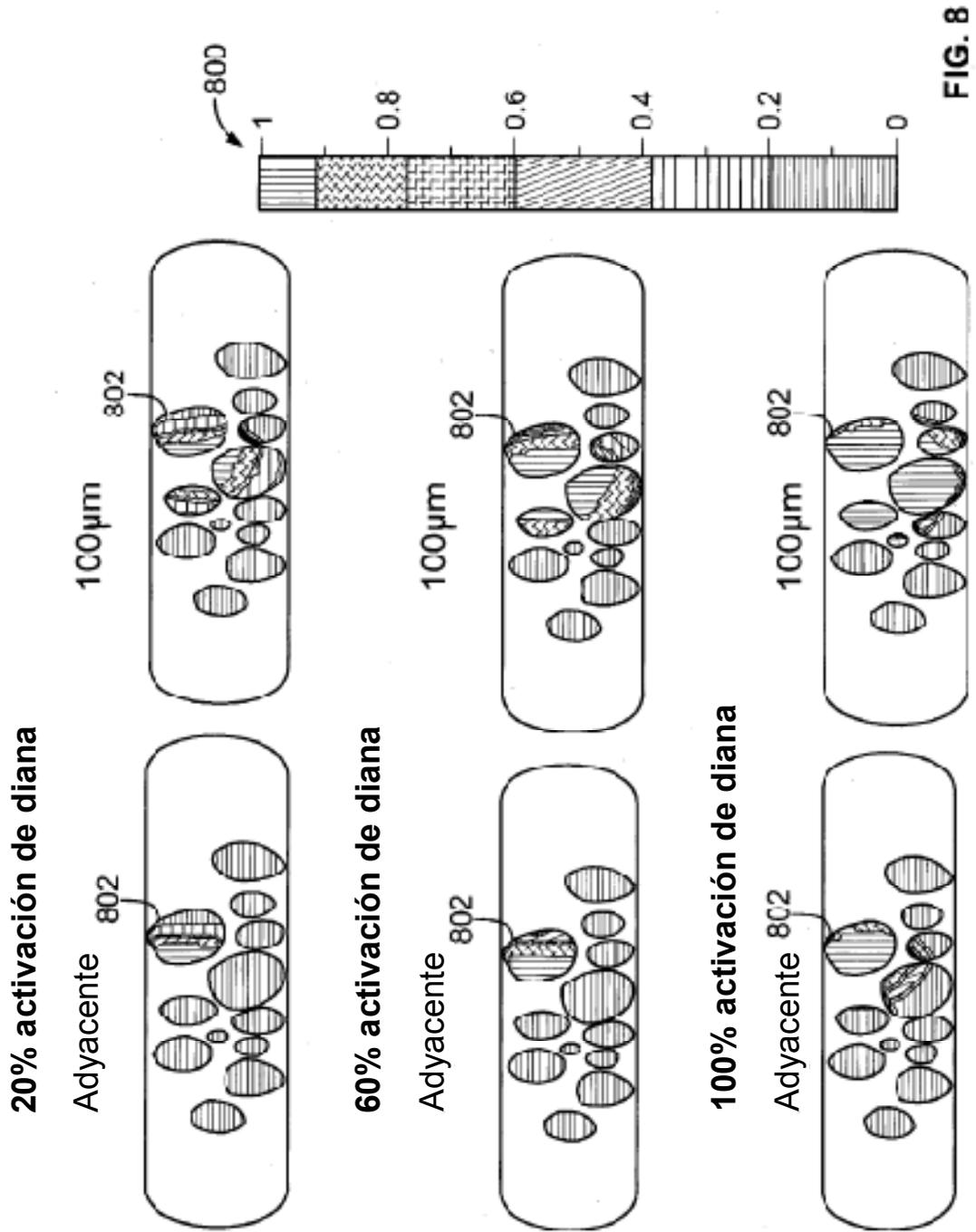


FIG. 8

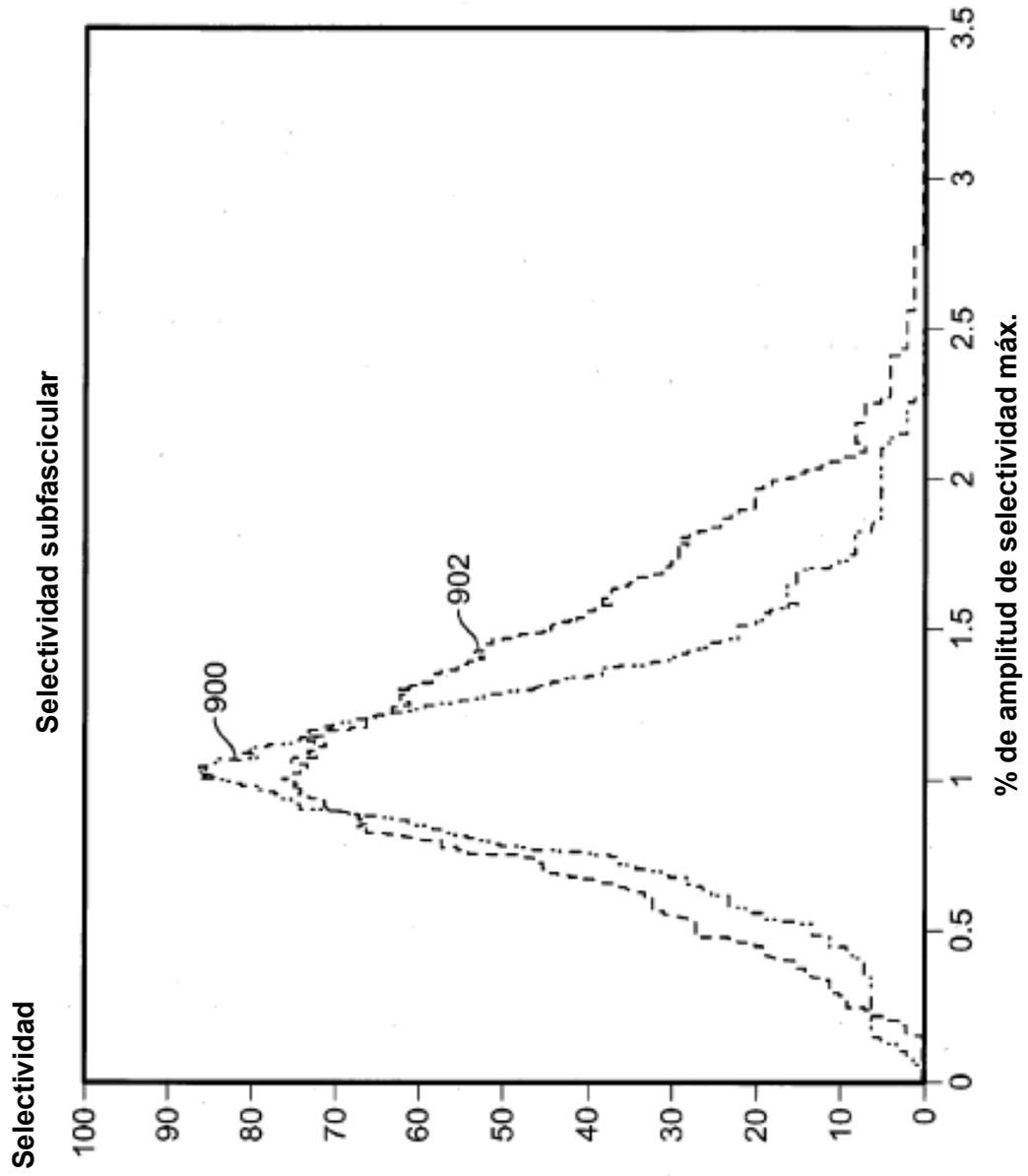
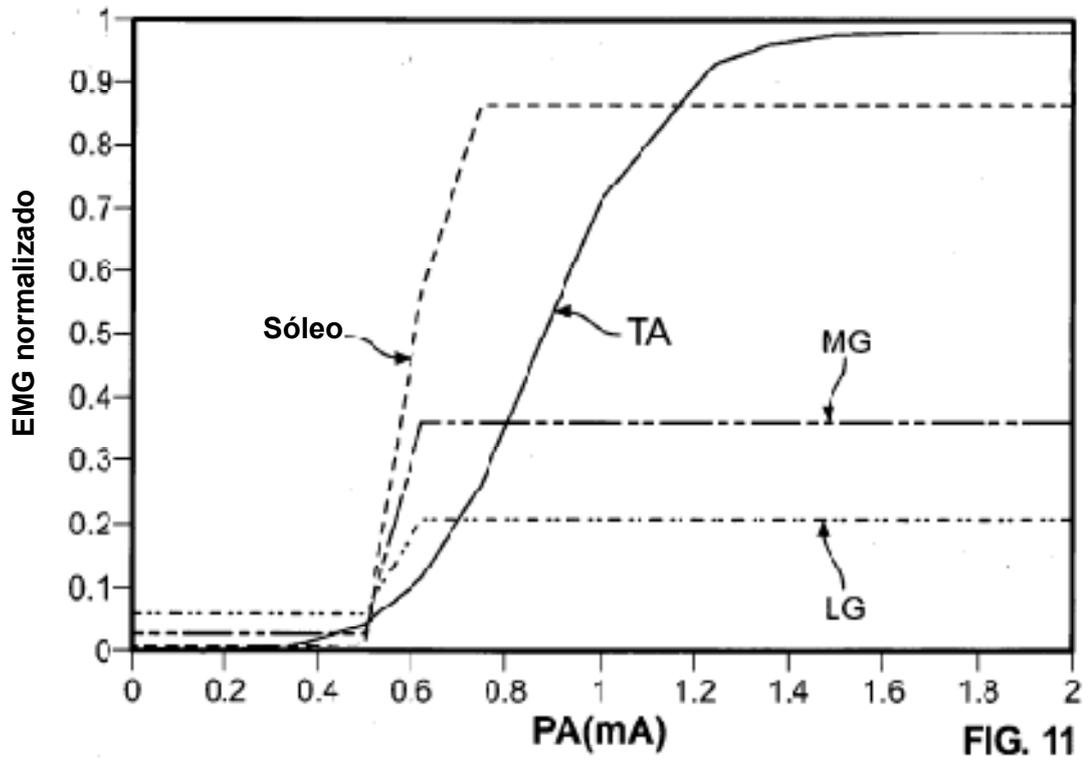
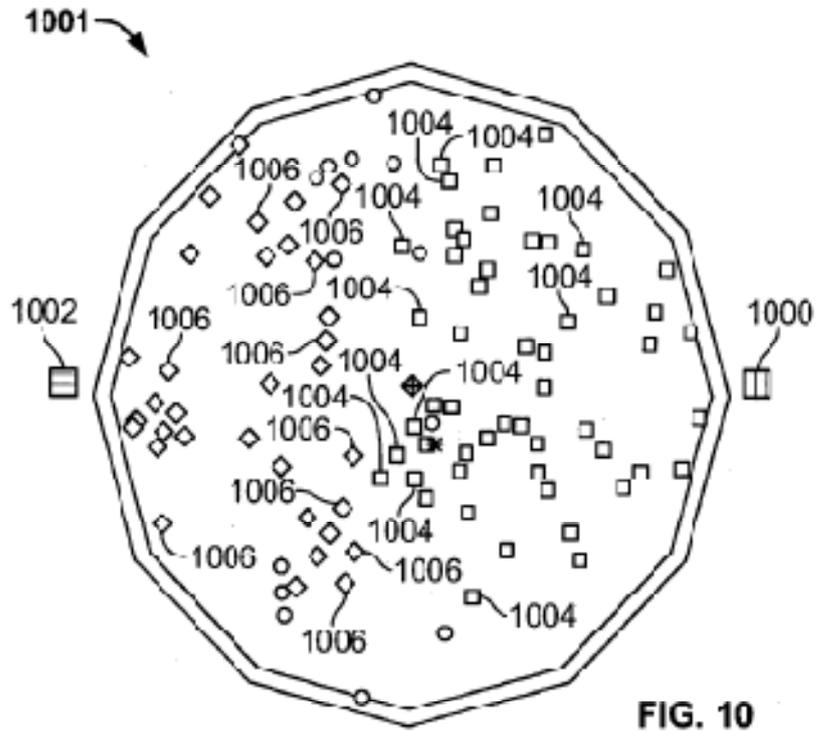


FIG. 9



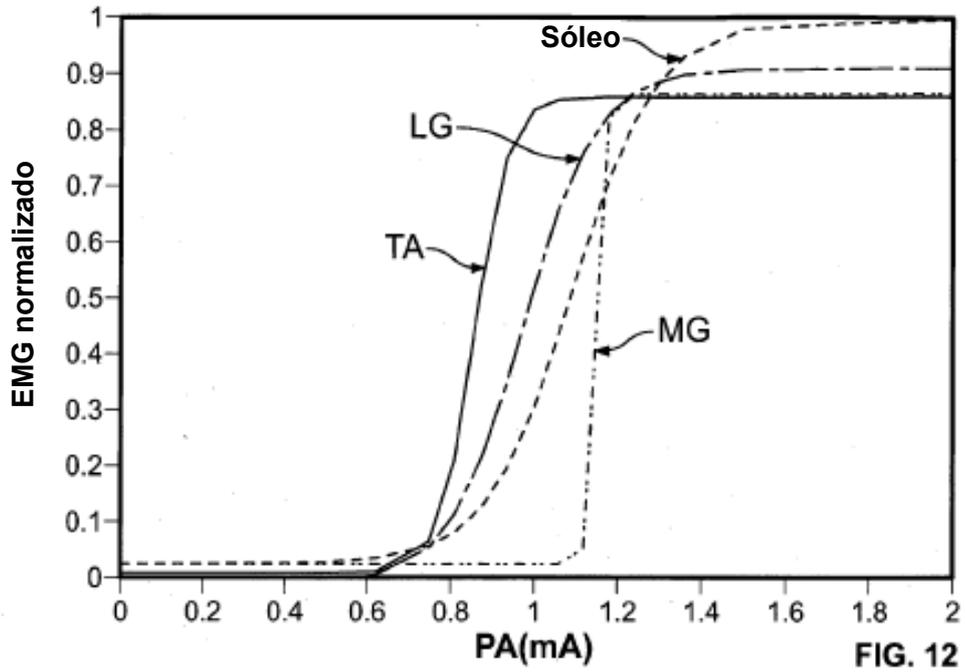


FIG. 12

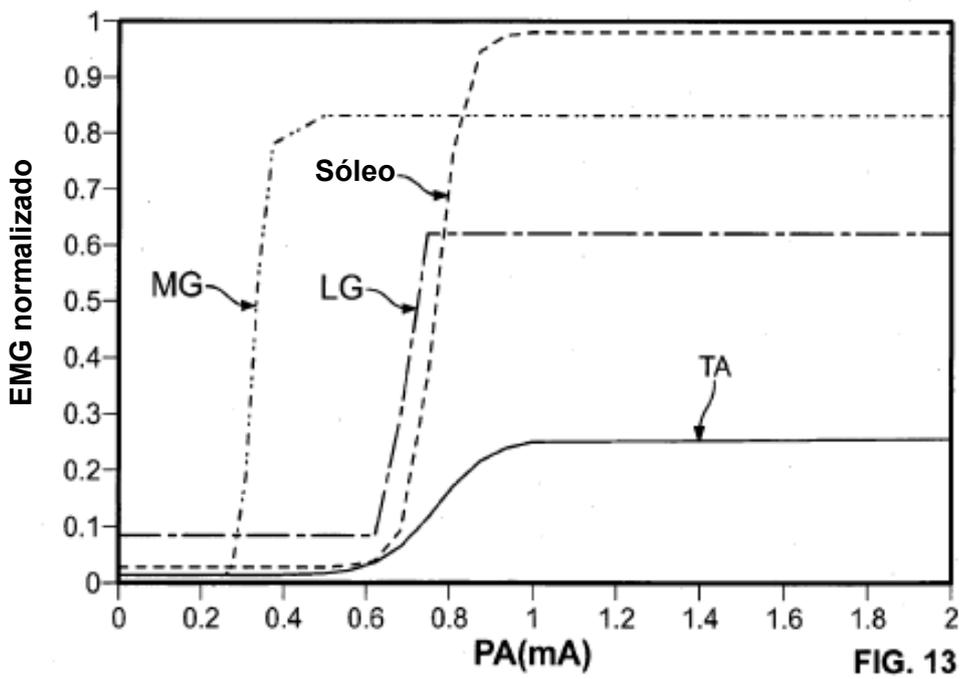


FIG. 13