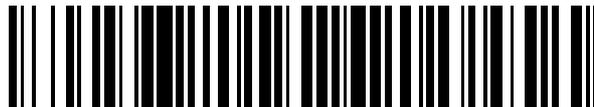


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 482**

51 Int. Cl.:

A61M 25/01 (2006.01)

A61M 25/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2008 E 08755793 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2152346**

54 Título: **Catéter de entrega mejorada por convección con un miembro de rigidización eliminable**

30 Prioridad:

17.05.2007 US 930721 P

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

26.01.2016

73 Titular/es:

**MEDGENESIS THERAPEUTIX INC. (100.0%)
730 View Street Suite 730
Victoria, British Columbia V8W 3Y7, CA**

72 Inventor/es:

**GRAHN, AMY y
LUZ, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 557 482 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Catéter de entrega mejorada por convección con un miembro de rigidización eliminable

La presente invención se relaciona con catéteres y más particularmente con catéteres de entrega mejorada por convección.

5 Antecedentes

10 La entrega mejorada por convección, o CED, es una técnica de entrega local para la distribución de compuestos de infusión. La CED utiliza el flujo a granel para entregar moléculas grandes o pequeñas a sitios objetivo, por ejemplo en el cerebro, a través de catéteres situados estereotácticamente. Evitando la barrera sangre cerebro, la CED puede exponer tumores y otros tejidos objetivo a agentes terapéuticos, minimizando la exposición sistémica dando como resultado por lo tanto menos efectos secundarios sistémicos.

15 Se cree que un número de factores impacta significativamente el éxito de la entrega local de fármacos por medio de la CED. Tal primer factor es el reflujo a lo largo de la superficie externa del catéter de infusión, lo cual ocurre típicamente con los catéteres de diámetros más grandes e índices de infusión más altos. El segundo factor es la intrusión de aire y picos de presión que pueden surgir por desconectar y reconectar el sistema después de que el catéter ha sido colocado. El tercer factor es la precisión anatómica de la colocación del catéter y la prevención de fugas al compartimento de líquido cefalorraquídeo del infundido.

La Patente de Estados Unidos 2003/0088212 revela un sistema de acceso para proveer acceso subcutáneo a un órgano contenedor o cavidad corporal. El aparato comprende una aguja y un tunelador rígido dispuesto coaxialmente, de tal forma que la aguja se mueve de lado a lado dentro del tunelador.

20 La WO96/00597 revela un aparato de disección de balón para formar un espacio de trabajo anatómico junto a un vaso alargado en el cuerpo. El aparato incluye un mango tunelador que lleva un balón alargado flexible.

La Patente de Estados Unidos 5382238 revela un ensamblaje de catéter que tiene un dilatador y un cable de rigidización modificado que son usados en combinación para asistir con la inserción de un catéter relativamente suave dentro del paciente.

25 Resumen de la invención

30 De acuerdo con un primer aspecto de la invención se provee un catéter que entrega un agente desde un suministro a un tejido objetivo del cuerpo de un mamífero que comprende un primer miembro tubular alargado que tiene una apertura proximal y una pared al extremo distal, un segundo miembro tubular alargado para acoplarse con el suministro, el segundo miembro tubular alargado tiene una porción que se extiende a través del primer miembro tubular alargado y un extremo distal que se extiende más allá de la pared final, el primero y segundo miembros tubulares forman una cavidad anular dentro del primer miembro tubular, y un miembro de rigidización que tiene por lo menos una porción dispuesta dentro de la cavidad anular para facilitar la colocación exacta del extremo distal con respecto al tejido objetivo en el cuerpo del mamífero y ser eliminado de la cavidad anular después de tal colocación sin eliminar el segundo miembro tubular alargado del cuerpo del mamífero.

35 De acuerdo a un segundo aspecto de la invención se provee un catéter para entregar un agente desde un suministro a un tejido objetivo del cuerpo de un mamífero que comprende un primer miembro tubular alargado que tiene una apertura proximal y una pared del extremo distal, un segundo miembro tubular alargado adaptado para acoplarse al suministro, el segundo miembro tubular alargado tiene una porción que se extiende a través del primer miembro tubular alargado y un extremo distal que se extiende más allá de la pared final, y un miembro de rigidización eliminable llevado por al menos uno del primero o del segundo miembro tubular alargado para facilitar la colocación exacta del extremo distal relativo con el tejido objetivo y separable del primero y segundo miembros tubulares alargados después de tal colocación sin desacoplar el segundo miembro tubular alargado del suministro para mejorar la entrega del agente al tejido objetivo.

45 También se revela un catéter para entregar un agente a un tejido objetivo del cuerpo de un mamífero que incluye un primer miembro tubular alargado que tiene una apertura proximal y una pared al extremo distal. Un segundo miembro tubular alargado que tiene una porción que se extiende a través del primer miembro tubular alargado y un extremo distal que se extiende más allá de la pared final. El primero y segundo miembros tubulares forman una cavidad anular dentro del primer miembro tubular. Un miembro de rigidización que tiene por lo menos una porción dispuesta dentro de la cavidad anular para facilitar la colocación exacta del extremo distal con respecto al tejido objetivo en el cuerpo del mamífero y se elimina de la cavidad anular después de tal colocación sin eliminar el segundo miembro tubular alargado del cuerpo del mamífero. Se provee un método.

50

Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1 es una vista plana de un sistema de catéter que tiene un catéter de entrega mejorada por convección de la presente invención.

5 La FIGURA 2 es una vista plana del miembro de rigidización del catéter de entrega mejorada por convección de la FIGURA 1.

La FIGURA. 3 es una vista del final del miembro de rigidización de la FIGURA 2 tomada a lo largo de la línea 3-3 de la FIGURA 2.

La FIGURA 4 es una vista esquemática del sistema de catéter de la FIGURA 1 con el miembro de rigidización en una primera posición u operacional dentro del catéter de entrega mejorada por convección.

10 La FIGURA 5 es una vista esquemática, similar a la FIGURA 4, con el miembro de rigidización en una segunda posición eliminado del catéter de entrega mejorada por convección.

La FIGURA 6 es una vista esquemática, similar a la FIGURA 4, con el miembro de rigidización en una tercera posición o dividida eliminada del catéter de entrega mejorada por convección.

La FIGURA 7 es una vista esquemática, similar a la FIGURA 4, sin el miembro de rigidización.

15 La FIGURA 8 es otra realización del miembro de rigidización de la presente invención.

La FIGURA 9 es una vista plana de otra realización del catéter de entrega mejorada por convección de la presente invención.

La FIGURA 10 es una vista agrandada del extremo distal del catéter de entrega mejorada por convección de la FIGURA 9.

20 La FIGURA 11 es una vista en sección transversal del catéter de entrega mejorada por convección de la FIGURA 9 tomada a lo largo de la línea 11-11 de la FIGURA 10.

La FIGURA 12 es una vista en sección transversal del catéter de entrega mejorada por convección de la FIGURA 9 tomada a lo largo de la línea 12-12 de la FIGURA 10.

25 La FIGURA 13 es una vista en sección transversal del catéter de entrega mejorada por convección de la FIGURA 9 tomada a lo largo de la línea 13-13 de la FIGURA 10.

La FIGURA 14 es una vista en sección transversal del catéter de entrega mejorada por convección de la FIGURA 9 tomada a lo largo de la línea 14-14 de la FIGURA 10.

La FIGURA 15 es una vista plana esquemático del catéter de entrega mejorada por convección de la FIGURA 9, con el miembro de rigidización eliminado, siendo utilizado con un sistema de infusión.

30 Descripción de la invención

El catéter de la presente invención sirve como un catéter CED dedicado para la implantación temporal o permanente en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el cerebro. Una realización del sistema 21 del catéter de la presente invención, mostrado en la FIGURA 1, comprende un catéter 22 que tiene un tubo 23 de catéter principal o primer miembro tubular alargado guiando un tubo 24 de catéter de microinfusión o segundo miembro tubular alargado dentro del lumen 26, preferiblemente su lumen central alargado o corredor, del tubo principal del catéter. El tubo de microinfusión del catéter 24 también es provisto con un lumen central o corredor 27. El tubo 23 principal tiene un extremo 28 distal que tiene por lo menos una pared 29 final que es preferiblemente plana y que se extiende perpendicularmente del eje longitudinal del tubo principal. El extremo 31 distal del tubo de microinfusión se extiende a través del tubo principal y está preferiblemente dispuesta concéntricamente relativa al tubo principal, el diámetro interno del lumen 26 central del tubo 23 principal siendo más ancho o más grande que el diámetro externo del tubo del catéter 24 de microinfusión para formar una cavidad anular o espacio entre el tubo principal y el extremo distal del tubo de microinfusión. Ambos tubos 23 y 24 de único lumen son conectados en el extremo 28 distal del tubo 23 del catéter principal para que los lúmenes de los tubos 23 y 24 no se comuniquen y el lumen 26 del tubo del catéter principal termine ciegamente en el lugar de conexión de los tubos 23 y 24. El extremo distal del tubo de microinfusión se extiende a través y más allá del extremo distal del tubo de catéter principal para crear un hombro o

paso 32 en la punta del catéter adecuada para reducir el reflujo de fluido a lo largo de la superficie externa del catéter. Más específicamente, el extremo distal o extremo 31 del tubo 24 de microinfusión es asegurado a la pared 29 final del tubo 23 principal, por cualquier medio adecuado tal como un adhesivo o soldadura, y se extiende distalmente de tal pared final.

5 El tubo 23 principal del catéter puede hacerse de cualquier material adecuado tal como plástico y más preferiblemente amida de poliéter de bloque o poliuretano alifático de poliéter. El tubo principal tiene una longitud tal que cuando el extremo 28 distal del tubo principal se encuentre alrededor del tejido a ser tratado la extremidad proximal o extremo 33 del tubo principal esté afuera del cuerpo y accesible al operador del catéter. En una modalidad preferida, el tubo 23 principal tiene una longitud que oscila entre 200 y 300 milímetros y preferiblemente aproximadamente 270 milímetros, un grosor de la pared nominal que oscila entre 0.15 a 1.0 milímetros y preferiblemente aproximadamente 0.5 milímetros, un diámetro interno que oscila desde 0.5 a 1.25 milímetros y preferiblemente aproximadamente 1.00 milímetros y un diámetro externo que oscila desde 1.00 a 1.75 milímetros, y preferiblemente aproximadamente 1.50 milímetros. El tubo principal puede ser de cualquier dureza apropiada y en una realización preferida tiene una dureza que oscila desde 83 Shore A a 40 Shore D. El tubo 24 de microinfusión puede ser hecho de cualquier material apropiado tal como plástico y más preferiblemente poliimida y puede ser de cualquier tamaño adecuado. En una realización preferida, el tubo de microinfusión tiene una longitud de aproximadamente 600 milímetros, un grosor de la pared nominal que oscila entre 0.05 a 0.60 milímetros y preferiblemente aproximadamente 0.48 milímetros, un diámetro interno que oscila desde 0.08 a 0.25 milímetros y preferiblemente aproximadamente 0.12 milímetros y un diámetro externo que oscila desde 0.30 a 0.70 milímetros y preferiblemente aproximadamente 0.60 milímetros. En una realización preferida, el extremo distal o extremo 31 del tubo de microinfusión se extiende más allá del extremo 28 distal del tubo 23 principal una distancia que oscila desde cuatro a 15 milímetros y preferiblemente aproximadamente cinco milímetros.

25 Se provee preferiblemente una escala (no mostrada) en la superficie 36 externa del tubo 23 principal para permitir que el cirujano u otro operador coloque el catéter 22 en la profundidad correcta en el tejido a ser tratado, tal como el tejido cerebral de un cuerpo de mamífero. Adicionalmente, el material del catéter principal es preferiblemente apropiado para ser marcado con un marcador estéril para marcar la profundidad planeada de avance antes de tal colocación.

30 Para mejorar la estabilidad del catéter durante la colocación y ayudar a mantener el catéter en la trayectoria deseada durante tal colocación, el catéter incluye adicionalmente un miembro 41 de rigidización (véase las FIGURAS 1-3). El miembro o elemento de rigidización es preferiblemente eliminado después de la colocación del catéter para tratamiento. En una realización preferida, el miembro de rigidización o cánula 41 dividida es de la forma de un miembro 42 tubular que está dispuesto de forma eliminable dentro de la cavidad anular provista entre el tubo 23 principal y el extremo distal del tubo 24 de microinfusión. El miembro de rigidización es mostrado en los dibujos como una cánula dividida la cual es circular en una sección transversal, como se muestra en la FIGURA 3, y más específicamente tiene una sección transversal que aproxima el corte transversal de la cavidad anular en el tubo principal. En una realización, el miembro 42 tubular de la cánula dividida tiene dos líneas 43 de corte longitudinal predeterminada a un ángulo de 180° de cada uno, mostrado en las FIGURAS 2-3, donde el material es afinado para permitir la separación del miembro 42 tubular en dos partes, que son la primera y segunda porciones 46 y 47 alargadas. Cada una de las porciones alargadas, como se muestra en la FIGURA 3 tiene una sección transversal semicircular. En otra realización, que no es mostrada, el miembro tubular de la cánula 41 dividida es hecho de cinta metálica formada en un tubo con una abertura muy pequeña que separa los lados longitudinales de la cinta. Opuesto a la abertura se elabora en la cinta una línea de rotura predeterminada.

45 Un lumen 48 central se extiende a través de la cánula dividida y tiene un tamaño y forma para recibir una porción del extremo 31 distal del tubo 24 de microinfusión. En una modalidad preferida, la cánula 41 dividida tiene una longitud que oscila desde 250 a 350 milímetros y preferiblemente aproximadamente 305 milímetros, un grosor de la pared nominal de aproximadamente 0.2 milímetros, y un diámetro interno que oscila desde 0.40 a 0.80 milímetros, y preferiblemente aproximadamente 0.70 milímetros y un diámetro externo de aproximadamente 0.9 milímetros. El extremo 51 proximal de la cánula dividida se extiende proximalmente al extremo 33 proximal del tubo principal y la abertura de la cavidad anular en el tubo principal para poder ser accesible por el operador cuando el catéter 22 ha sido colocado apropiadamente dentro del cuerpo del mamífero para tratamiento. El extremo proximal de la cánula dividida tiene un tamaño y forma para permitir que sea sujetado fácilmente por el operador y en una realización preferida el extremo 51 proximal tanto de la primera como de la segunda porciones 46 y 47 alargadas de la cánula 41 dividida es provista con una aleta o mango 52 que se extiende proximalmente y radialmente hacia afuera desde las porciones semicircular central y proximal de tal porción alargada. Cada una de la primera y segunda porciones 55 alargadas de la cánula dividida pueden ser hechas de cualquier material adecuado tal como una aleación de cobalto-cromo-níquel conocida como Phynox. Las aletas o alas 42 pueden ser hechas de cualquier material apropiado como plástico.

El sistema 21 de catéter además incluye un suministro de un agente apropiado para entregar a o cerca de un tejido objetivo. Tal suministro puede ser en la forma de una jeringa 56 que es acoplada fluidamente al extremo proximal del tubo 24 del catéter de microinfusión, por ejemplo por medio de un adaptador de cierre tipo Luer 57.

5 En la operación y el uso del catéter 22 en un procedimiento craneal, el extremo 28 distal del catéter es avanzado a través del tejido cerebral hasta que el extremo 31 distal del tubo de microinfusión es dispuesto en el tejido objetivo a ser tratado. El tubo 24 de microinfusión se extiende a través de tejido adyacente o intermedio al centro del tejido objetivo. La pared final o paso contacta el tejido intermedio. Después de la colocación del catéter 22, las aletas o mangos 52 localizados en los extremos 51 proximales de las porciones 46 y 47 alargadas de la cánula 41 dividida son halados proximalmente por el operador mientras que el tubo principal del catéter es mantenido en su posición por la otra mano del operador o por otros medios apropiados. Una vez la cánula 41 dividida ha sido completamente halada proximalmente afuera de la cavidad anular del tubo 23 principal, como se muestra en la FIGURA 5, la cánula dividida es rota o cortada por la mitad, como se muestra en la FIGURA 6, para que cada una de la primera y segunda porciones 46 y 47 alargadas de la cánula dividida pueden ser haladas radialmente lejos del tubo 24 de microinfusión y por lo tanto eliminadas del catéter 22, como se muestra en la FIGURA 7. El tubo 24 de microinfusión del catéter permanece conectado a la jeringa 56 u otra fuente de infusión apropiada, por ejemplo a través del adaptador 57 tipo cierre de Luer que está conectado al extremo proximal del tubo de microinfusión del catéter.

20 El agente es entregado desde una jeringa u otro suministro a través de un pasaje central o lumen 27 del tubo 24 de microinfusión al tejido objetivo. El engranaje de la pared 29 final del tubo 23 principal del catéter con el tejido objetivo forma una barrera que inhibe que cualquier agente que pueda viajar hacia atrás o proximalmente a lo largo del exterior del extremo 31 distal del tubo 24 de microinfusión que se extiende distalmente de la pared final de viajar más lejos que proximalmente a lo largo de la superficie exterior cilíndrica o superficie 35 externa del tubo 23 principal del catéter 22.

25 Usando la cánula 41 dividida como se describe permite colocar un sistema 21 de catéter completamente preparado, que puede incluir una jeringa 56, sin procedimientos de reconexión entre la jeringa 56 u otras fuentes de infusión y el catéter 22, por lo tanto reduciendo el riesgo de intrusión de aire y picos de presión en el sistema 21. De esta forma reduciendo la probabilidad de intrusión de aire dentro del tubo 24 de microinfusión, el catéter 22 y el método inhiben la formación de burbujas de aire en el tejido objetivo. Tales burbujas de aire pueden reducir indeseablemente la entrega del agente al tejido objetivo, por ejemplo bloqueando el acceso del agente al tejido objetivo y causando reflujo del agente a lo largo de la superficie 36 exterior del catéter 22 lejos del tejido objetivo.

30 Después que el procedimiento de colocación del catéter 22 ha sido completado y la cánula 41 dividida ha sido retirada del catéter 22, el extremo 28 distal del catéter, incluyendo el tubo 23 principal y el extremo 31 distal del tubo 24 de microinfusión, es flexible. Esto minimiza el riesgo de la dislocación del catéter y permite la fijación subcutánea del catéter 22 sobre el cráneo del paciente.

35 Otra realización del miembro de rigidización de la presente invención es ilustrada en la FIGURA 8. El miembro de rigidización o cánula 61 dividida ilustrada en la FIGURA 8 incluye la primera y segunda porciones 62 y 63 alargadas substancialmente similares a las porciones 46 y 47 alargadas de la cánula 41 dividida. El primero y segundo tubos 66 y 67 protectores, que sirven como mangos, son pegados o de otra forma asegurados al extremo proximal de las respectivas primera y segunda porciones 62 y 63 alargadas de la cánula dividida. Los tubos o mangos 66 y 67 son hechos cada uno de cualquier material adecuado como plástico.

40 Otra realización del sistema de catéter de la presente invención se muestra en las FIGURAS 9-15. Un catéter 76 de entrega mejorada por convección que tiene un tubo de catéter de microinfusión o un segundo miembro 77 tubular alargado, y un tubo de catéter guía o primer miembro 78 tubular alargado afuera de la superficie cilíndrica exterior del catéter 77 de microinfusión, son provistos como es ilustrado en las FIGURAS 9 y 10. El catéter 77 de microinfusión tiene un extremo 81 proximal y un extremo 82 distal y un lumen central o pasaje 83 que se extiende longitudinalmente desde el extremo proximal al distal. De la misma manera, el tubo 78 de catéter guía tiene un extremo 86 proximal y un extremo 87 distal y un lumen central o pasaje 88 que se extiende longitudinalmente desde el extremo 86 proximal hasta el extremo 87 distal. El tubo 88 de catéter de microinfusión está preferiblemente dispuesto concéntricamente relativo al tubo 78 de catéter guía cuyo diámetro interno es más ancho o grande que el diámetro externo del tubo de catéter de microinfusión para formar una cavidad o espacio anular, ilustrado en la FIGURA 14, entre el tubo de catéter de microinfusión y el tubo del catéter guía. Ambos tubos 77 y 78 de lumen único están conectados en el extremo o extremo 87 distal del tubo 78 del catéter guía de tal forma que los lúmenes de los tubos 77 y 78 no se están comunicando y el lumen 88 del tubo del catéter guía termina ciegamente en una pared 89 final distal para formar el sitio de conexión. Más específicamente, el extremo 82 distal del tubo de microinfusión es asegurado a la pared 89 final del tubo del catéter guía por medio de cualquier material 91 de relleno adecuado tal como tecoflex como se muestra en las FIGURAS 10 y 11. El relleno 91 distal se extiende sobre una longitud adecuada de por ejemplo dos milímetros. Una primera porción 91a del relleno distal se extiende sobre una longitud adecuada, por ejemplo aproximadamente un milímetro, y asegura el catéter de microinfusión al catéter guía,

y una segunda porción 91b del relleno distal se extiende distalmente más allá del catéter 78 guía, como se muestra en la FIGURA 10.

El tubo del catéter guía puede fabricarse de cualquier material adecuado tal como plástico y más preferiblemente tecoflex. El tubo de microinfusión del catéter puede fabricarse de cualquier material adecuado tal como plástico. En una realización preferida, la pared del tubo 77 del catéter de microinfusión es una estructura en capas, como se muestra en las FIGURAS 11-14, que incluye una primera o capa interna o revestimiento 92 fabricado de cualquier material adecuado tal como poliimida y una segunda capa o capa interna 93, también llamada el tubo protector, fabricado de cualquier material tal como polietiramida. El revestimiento 92 tubular interno extiende la longitud del catéter de microinfusión desde el extremo 82 proximal hasta el extremo distal de la punta 94 del catéter. La capa externa o tubo 93 protector se extiende distalmente a través de la pared 89 final del tubo del catéter guía hasta el extremo distal de la porción de relleno 91b distal, como se ilustra en la FIGURA 10. El espacio anular entre las dos capas 92 y 93 es llenado con una tercera capa fabricada de poliimida, conocido también como el relleno proximal y no es mostrado en los dibujos, extendiéndose sobre una longitud apropiada oscilando desde diez a 30 milímetros y más preferiblemente aproximadamente 15 milímetros en el extremo 81 proximal del tubo de microinfusión 77 del catéter. La porción central o parte principal del tubo del catéter de microinfusión, entre los dos extremos 81 y 82, no tiene una tercera capa adicional para ser un espacio anular (no es mostrado). En el extremo distal o extremo 82 del catéter de microinfusión, un material adecuado como uno fusionado con sílice es insertado como una tercera capa o tubo 96 entre las capas internas y externas 92 y 93. La capa 96 central puede extenderse sobre una longitud total que oscila desde cinco a 20 milímetros y más preferiblemente aproximadamente 12 milímetros. Aproximadamente la mitad de la longitud de la capa 96 central se extiende distalmente del extremo distal de la capa externa 93 para formar la punta 94 del catéter del tubo 77 del catéter de microinfusión como se muestra en las FIGURAS 9 y 10. El uso de sílice fusionada como la capa 96 central en el extremo 82 distal del tubo del catéter de microinfusión provee suficiente rigidización a la punta del catéter para permitir que penetre tejidos altamente compactos o elásticos.

El extremo 82 distal del tubo 77 de microinfusión, junto con el relleno 91 distal, se extiende a través del extremo 87 distal del tubo 78 del catéter guía. Al terminar antes del extremo distal tanto del tubo 77 del catéter de microinfusión como del relleno 91 distal, el tubo del catéter guía crea un primer paso o primera superficie del extremo 97 anular una distancia que oscila desde cinco a 15 milímetros y más preferiblemente aproximadamente seis milímetros desde el extremo distal de la punta 94 del catéter del tubo 77 del catéter de microinfusión. La primera superficie 97 del extremo anular tiene una dimensión radial medida desde la superficie cilíndrica externa del relleno 91 distal a la superficie cilíndrica externa del tubo 78 del catéter guía que oscila desde 0.50 a 0.70 milímetros y preferiblemente aproximadamente 0.61 milímetros. La punta 94 del catéter del tubo 77 de microinfusión se extiende a través del extremo distal común del relleno 91 distal y el tubo 93 protector como se muestra en la FIGURA 10. Al terminar antes del extremo distal del tubo del catéter de microinfusión, el relleno distal y tubo protector crean juntos un segundo paso o segunda superficie 98 del extremo anular una distancia que oscila desde cuatro a 14 milímetros y más preferiblemente aproximadamente cinco milímetros desde el extremo distal del tubo 77 del catéter de microinfusión. La segunda superficie 98 del extremo anular tiene una dimensión radial medida desde la superficie cilíndrica externa de la capa 96 central a la superficie cilíndrica externa del relleno 91 distal que oscila desde 0.40 a 0.60 milímetros y preferiblemente aproximadamente 0.53 milímetros. Ambos, el primero y segundo pasos en la punta del catéter son diseñados para reducir o eliminar el reflujo de fluido a lo largo de la superficie exterior del catéter 76 y simultáneamente minimizar trauma al tejido. El diseño completo de dos pasos de la punta del catéter 76 es mostrado en las FIGURAS 9 y 10.

El catéter 76 tiene una longitud de tal forma que cuando el extremo 82 distal del tubo del catéter de microinfusión está cerca del tejido a ser tratado, el extremo proximal del catéter 76 está afuera del cuerpo de tal forma que el extremo 86 proximal del tubo 78 del catéter guía y el extremo 81 proximal del tubo 77 del catéter de microinfusión son fácilmente accesibles por el operador del catéter. En una realización preferida, el tubo 77 del catéter de microinfusión tiene una longitud de aproximadamente 312 milímetros, un grosor total de la pared nominal de aproximadamente 0.48 milímetros, un diámetro interno de aproximadamente 0.12 milímetros y un diámetro externo de aproximadamente 0.60 milímetros. En una realización preferida, la longitud total del tubo 93 protector del tubo del catéter de microinfusión oscila desde 302 a 308 milímetros, dejando la punta 94 del catéter desprotegida por el tubo 93 sobre una distancia que oscila desde cuatro a diez milímetros y preferiblemente aproximadamente cinco milímetros. En una realización preferida, el tubo protector tiene un grosor de la pared nominal de aproximadamente 0.24 milímetros, un diámetro interno de aproximadamente 0.12 milímetros y un diámetro externo de aproximadamente 0.36 milímetros. El tubo 78 del catéter guía puede ser de cualquier tamaño adecuado. En una realización preferida, el tubo del catéter guía tiene una longitud de aproximadamente 270 milímetros, un grosor de la pared nominal de aproximadamente 0.5 milímetros, un diámetro interno de aproximadamente 1.00 milímetros y un diámetro externo de aproximadamente 1.50 milímetros. El grosor de la pared de los elementos de la pared o capas del tubo del catéter de microinfusión y el tubo del catéter guía son mostrados en una sección transversal en las FIGURAS 11-14.

Una escala 101 radioopaca está preferiblemente provista sobre la superficie exterior del tubo 78 del catéter guía, como se muestra en las FIGURAS 11 y 14, para permitir que el cirujano u otro operador coloque el catéter 76 en la

profundidad correcta en el tejido a ser tratado, tal como el tejido cerebral del cuerpo de un mamífero. Adicionalmente, el material del tubo 78 del catéter guía es preferiblemente adecuado a ser marcado con un marcador estéril para marcar la profundidad planeada del avance antes de tal colocación. La escala radioopaca puede ser visualizada haciendo imágenes de tomografía computarizada (CT) del tejido cerebral después de la implantación del catéter permitiendo que el cirujano u operador determinen la localización exacta del catéter 76.

Para mejorar la estabilidad del catéter 76 durante la colocación y ayudar a mantener el catéter en la trayectoria deseada durante tal colocación, el catéter puede además incluir un miembro 106 de rigidización que tiene un extremo proximal o extremo 107. El miembro de rigidización o elemento 106 es preferiblemente eliminado después de la colocación del catéter para tratamiento. En una realización preferida, el miembro de rigidización tiene una forma de miembro tubular que está dispuesta de forma eliminable dentro de la cavidad anular provista entre el tubo 77 del catéter de microinfusión y el tubo 78 del catéter guía, como se muestra en las FIGURAS 9, 10 y 14. El miembro de rigidización o estilete 106 hueco es circular en una sección transversal y más específicamente tiene una sección transversal que aproxima la sección transversal del lumen 88 del tubo 78 del catéter guía. En una realización, el estilete 106 hueco está fabricado de acero inoxidable u otros materiales similares formados en un tubo, el cual inhibe que el estilete 106 se doble y por lo tanto provee rigidez al catéter 76. Un lumen central (no es mostrado) se extiende a través del estilete 106 hueco y tiene un tamaño y forma para recibir una porción del tubo 77 de microinfusión. El diámetro externo del estilete hueco permite que el tubo del catéter 78 guía reciba de forma deslizante una porción del estilete hueco que provee una cavidad que mantiene el estilete hueco en su lugar por medio de un encaje de fricción durante la colocación del catéter. En una realización preferida, el estilete hueco tiene una longitud de aproximadamente 305 milímetros, un grosor de la pared nominal de aproximadamente 0.2 milímetros, un diámetro interno de aproximadamente 0.7 milímetros y un diámetro externo de aproximadamente 0.9 milímetros. El extremo 107 proximal del estilete hueco se extiende proximalmente aproximadamente 25 milímetros del extremo 86 proximal del tubo 77 del catéter guía, que está desde el extremo proximal de la apertura de la cavidad anular entre el catéter de microinfusión y el tubo del catéter guía, para ser accesible por el operador cuando el catéter 76 ha sido adecuadamente colocado dentro del cuerpo del mamífero para tratamiento. El extremo 107 proximal del estilete 106 hueco tiene una forma y tamaño que permite que sea fácilmente sujetado por el operador.

Durante la operación y uso del catéter 76 en un procedimiento craneal, después de llenar el catéter con solución salina para remover cualquier aire y conectando el catéter 77 de microinfusión y el estilete 106 hueco como se muestra en la FIGURA 15 con un conector adecuado cerrado con una tapa 108, tal como un conector Perifix® fabricado por B Braun Medical Inc. de Bethlehem, Pennsylvania, el extremo distal del catéter es avanzado a través del tejido cerebral hasta que el extremo 82 distal del tubo 77 de microinfusión está dispuesto en el tejido objetivo a ser tratado. La punta 94 del catéter del tubo de microinfusión se extiende a través del tejido adyacente o intermedio al centro del tejido objetivo. La primera y segunda superficies de los extremos 97 y 98 en el extremo distal del catéter 76 apoyan el tejido intermedio. Después de la colocación del catéter, el conector 108 de opresión para cierre es abierto y eliminado para que el estilete 106 hueco pueda ser halado proximalmente sobre el tubo 77 del catéter de microinfusión por el operador mientras que el tubo 78 del catéter guía del catéter es mantenido en posición por otra mano del operador o por otros medios adecuados. Una vez el estilete hueco haya sido completamente extraído proximalmente de la cavidad anular entre el tubo 78 del catéter guía y el tubo 77 del catéter de microinfusión, el estilete hueco es extraído lejos del tubo del catéter de microinfusión y por lo tanto eliminado del catéter. El tubo de microinfusión del catéter es reconectado al conector 108 preparado con solución salina y tapado, previniendo la introducción de aire. La fijación de tres puntos permite fijar subcutáneamente el catéter 76 sobre el cráneo del paciente y el área es adecuadamente vendada hasta que se inicia la infusión del fármaco.

Una fuente de infusión adecuada o suministro en la forma de una jeringa 111, y un sistema 112 de infusión adecuado para usar con el catéter 76 son mostrados en la FIGURA 15. En una realización preferida, un sistema 112 de infusión adecuado preparado con un fármaco es preparado en la farmacia formado por un conector 108 adjunto a una tubería 112 microperforada de infusión que está conectada a la jeringa 111 con un conector hermético adecuado 113 tal como un conector microCLAVE® fabricado por ICU Medical Inc, de San Clemente, California. El sistema 112 es preparado usando un sistema de bolo en una bomba de microinfusión adecuada (no es mostrada). Una vez preparado, el sistema 112 de infusión es conectado al catéter 76 eliminando el conector de opresión para cierre existente 108 y remplazando tal conector con el conector 108 de opresión para cierre preparado con un fármaco adjunto al sistema 112 de infusión.

Un agente adecuado es entregado desde la jeringa 111 a través del pasaje central o lumen 83 del tubo 77 de microinfusión al tejido objetivo. El diseño de dos pasos de la primera y segunda superficies de los extremos 97 y 98 en el extremo distal del catéter 76 forma una barrera que inhibe cualquier agente que pueda viajar hacia atrás o proximalmente a lo largo de la punta 94 del catéter de que viaje aún más proximalmente a lo largo de la superficie exterior del tubo del catéter 78 guía del catéter.

El uso del estilete 106 hueco de la forma descrita arriba permite colocar un catéter 76 completamente preparado conectado a un conector 108 de opresión para cierre preparado en la posición cerrada por lo tanto reduciendo el riesgo de la intrusión de aire y picos de presión en el sistema. La eliminación del conector 108 después de que el

catéter 76 ha sido adecuadamente posicionado puede realizarse sin aumentar significativamente el riesgo de intrusión de aire porque la presión capilar en el pequeño lumen del catéter 77 de microinfusión es alta y la punta del catéter 77 de microinfusión está ocluida por tejido. De esta forma se reduce la probabilidad de intrusión de aire en el tubo 77 de microinfusión, el catéter 76 y el método inhiben la formación de burbujas de aire en el tejido objetivo.

5 Tales burbujas de aire pueden reducir indeseablemente la entrega del agente al tejido objetivo, por ejemplo bloqueando el acceso del agente al tejido objetivo y causando reflujo del agente a lo largo de la superficie exterior del catéter 76 lejos del tejido objetivo.

10 Después de que el procedimiento de colocación del catéter 76 ha sido completado y el estilete 106 hueco ha sido eliminado del catéter, el tubo de microinfusión es flexible. Esto minimiza el riesgo de la dislocación del catéter y permite la fijación subcutánea del catéter sobre el cráneo del paciente sin encontrar el riesgo de que el catéter se retuerza o se rompa.

15 El principal objetivo del catéter intracerebral de la presente invención es proveer una distribución de un fármaco predecible y reproducible en un área objetivo dentro del tejido cerebral. Una alta precisión en términos de colocación del catéter como también un diseño dedicado para minimizar reflujo a lo largo de la superficie exterior del catéter facilita el logro de tal objetivo. Para evitar burbujas de aire dentro de la línea de infusión que llevaría a una distribución impredecible del fármaco, la línea de infusión es preparada antes del procedimiento de colocación del catéter. Ya que la posición real del catéter postcolocación es típicamente verificada, por ejemplo por CT o imagen de resonancia magnética (MRI), los materiales del catéter son elegidos para que sean visibles en tales estudios como CT o MRI. El sistema incluye tubos del catéter, preferiblemente un tubo de catéter principal y un tubo del catéter de microinfusión, un miembro de rigidización para propósitos de colocación y un conector Perifix® u otro adaptador adecuado en el extremo proximal del sistema de catéter. La jeringa de infusión u otra fuente de infusión, los conectores y cualquier tubería asociada son preferiblemente disponibles comercialmente. El catéter es colocado estereotácticamente en base a que se planea realizar un estudio de MRI antes de la colocación. Para facilitar la colocación exacta, se puede usar planeación estereotáctica y software de navegación.

25 Como puede verse por lo anterior, el catéter preferido tiene una configuración escalonada distal que inhibe el reflujo a lo largo del catéter. Adicionalmente, el catéter preferido tiene un sistema de infusión de circuito cerrado o circuito casi cerrado que puede ser llenado y preparado antes de la colocación del catéter para evitar la introducción de aire. Adicionalmente, el catéter de la presente invención mejora la exactitud anatómica de la colocación del catéter, usando un miembro de rigidización durante la colocación. La exactitud de colocación puede ser adicionalmente mejorada usando un software de planeación estereotáctica adecuado que permite visualizar el volumen de distribución esperado alrededor de cada catéter basado en la anatomía local y propiedades del tejido del paciente. Además, la incorporación de un rastreador de MRI, tal como gadodiamida, al terapéutico activo, por ejemplo topotecan, permite la vigilancia activa de la distribución del fármaco en tiempo real. En un método particularmente preferido, una formulación liposómica de topotecan (y gadodiamida) está asociada con un tiempo de residencia extendido en el cerebro y por lo tanto, una exposición al fármaco en el tumor marcadamente más prolongada, relativo al topotecan libre.

Reivindicaciones

- 5 1. Un catéter (22) para entregar un agente desde un suministro a un tejido objetivo del cuerpo de un mamífero que comprende un primer miembro (23) tubular alargado, un segundo miembro (24) tubular alargado adaptado para acoplarse con el suministro, el primero y segundo miembros (23, 24) tubulares formando una cavidad anular dentro del primer miembro (23) tubular, un miembro (41) de rigidización que tiene por lo menos una porción dispuesta dentro de la cavidad anular para facilitar la colocación precisa del extremo (31) distal del segundo miembro (24) tubular con respecto al tejido objetivo en el cuerpo del mamífero y que puede ser eliminado de la cavidad anular después de tal colocación sin eliminar el segundo miembro (24) tubular alargado del cuerpo del mamífero, caracterizado porque el primer miembro (23) tubular alargado tiene una apertura proximal y una pared (29) del extremo distal y el segundo miembro (24) tubular alargado tiene una porción que se extiende a través del primer miembro (23) tubular alargado y un extremo (31) distal que se extiende más allá de la pared (29) de extremo.
10
2. El catéter de la reivindicación 1 donde el extremo (31) distal se extiende más allá de la pared (29) de extremo una distancia que oscila desde 5 a 15 milímetros.
- 15 3. El catéter de la reivindicación 1 donde el miembro (41) de rigidización está formado de la primera y segunda porciones (46, 47) alargadas que pueden separarse la una de la otra para permitir la eliminación del miembro (41) de rigidización del primero y segundo miembros (23, 24) tubulares alargados sin desacoplar el segundo miembro (24) tubular alargado del suministro para mejorar la entrega del agente al tejido objetivo.
4. El catéter de la reivindicación 1 donde el extremo (31) distal del segundo miembro (24) tubular alargado es rígido.

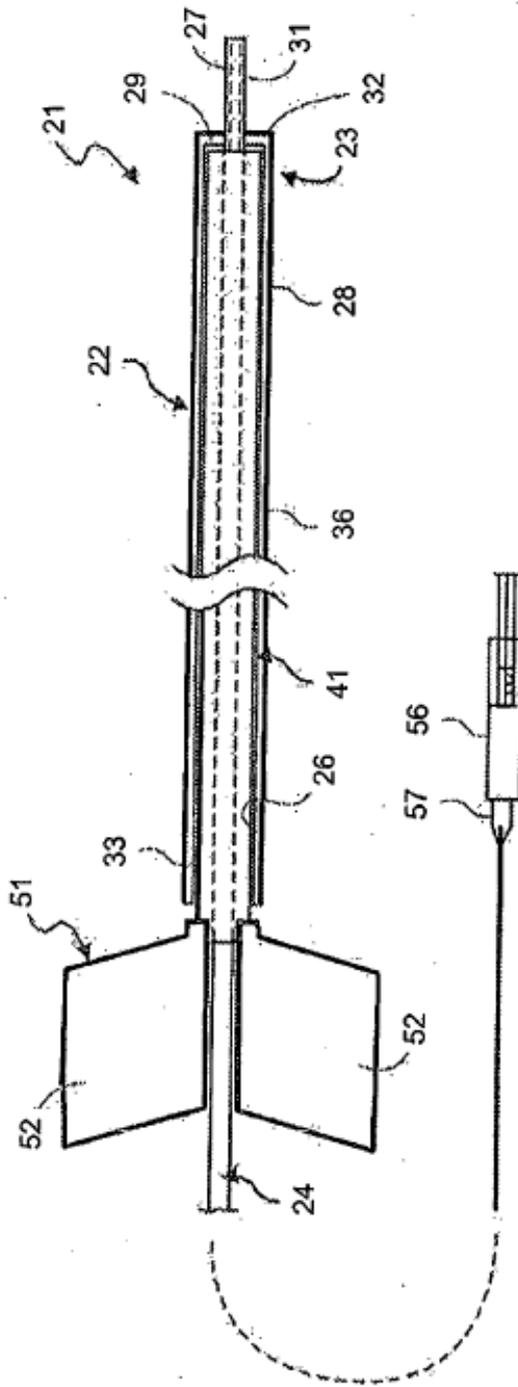


FIG. 1

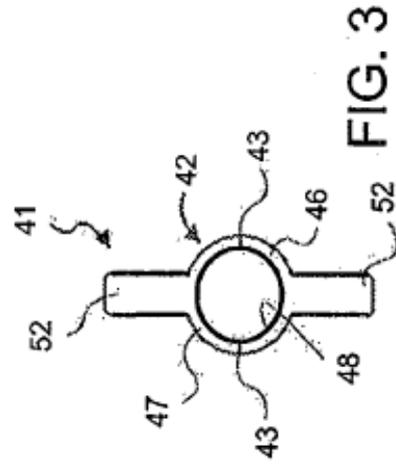


FIG. 3

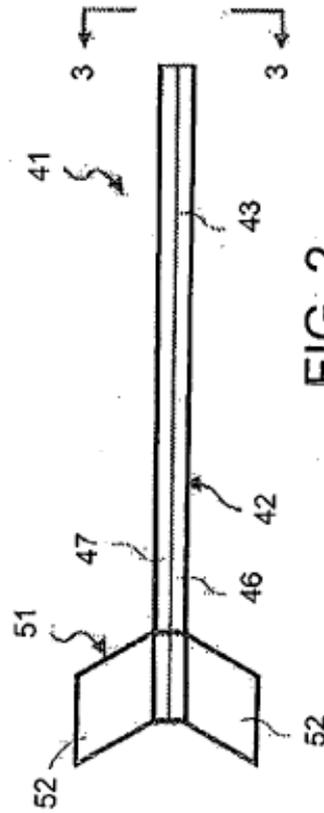


FIG. 2

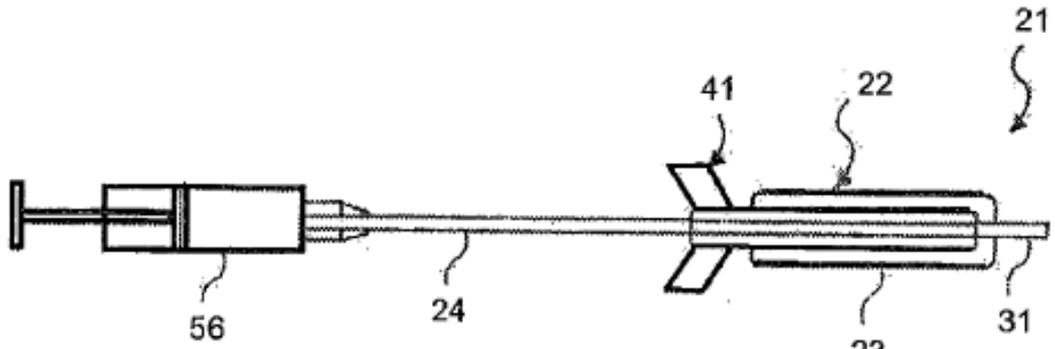


FIG. 4

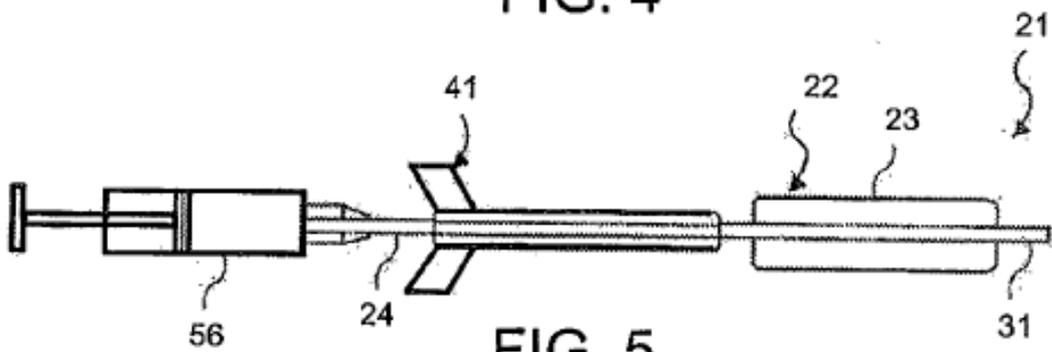


FIG. 5

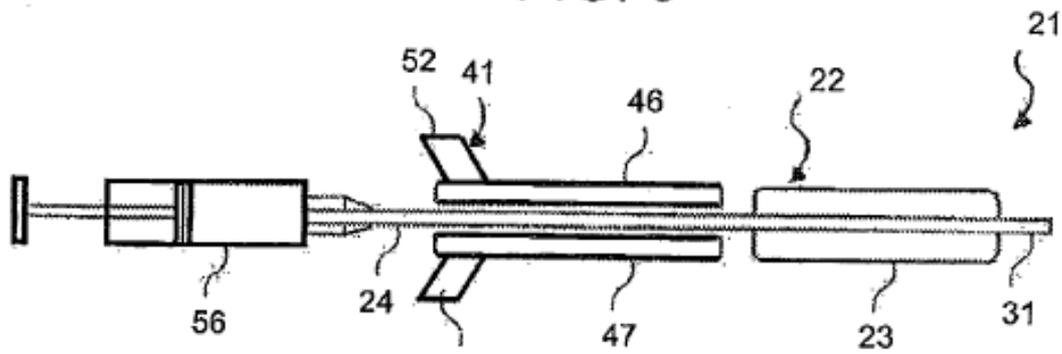


FIG. 6

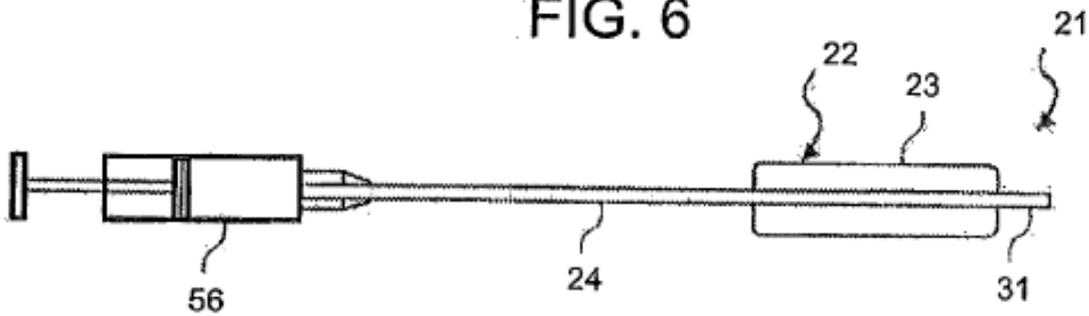


FIG. 7

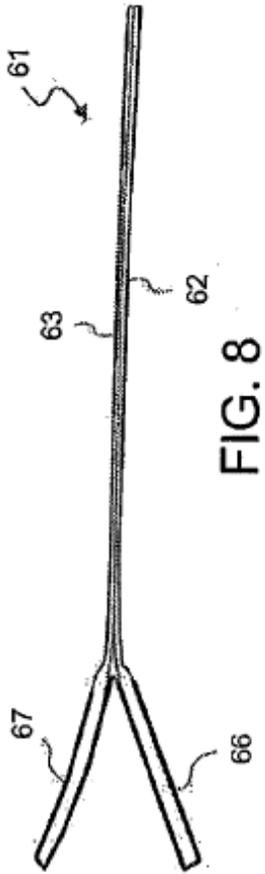


FIG. 8

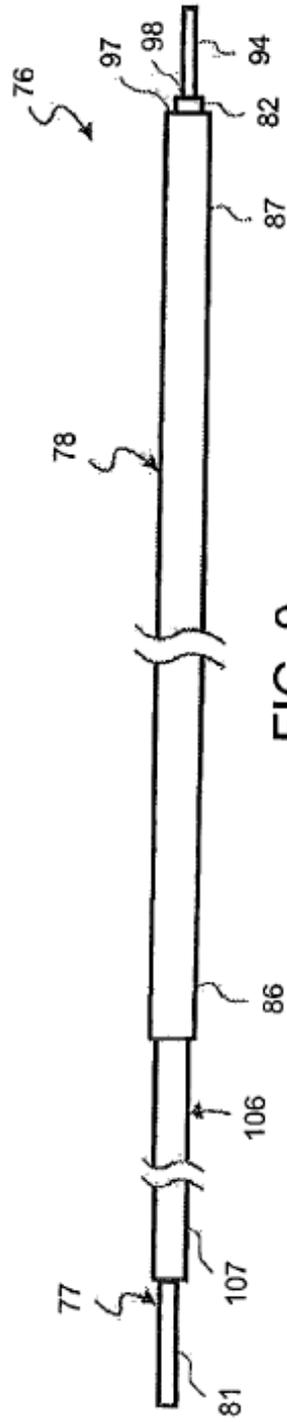


FIG. 9

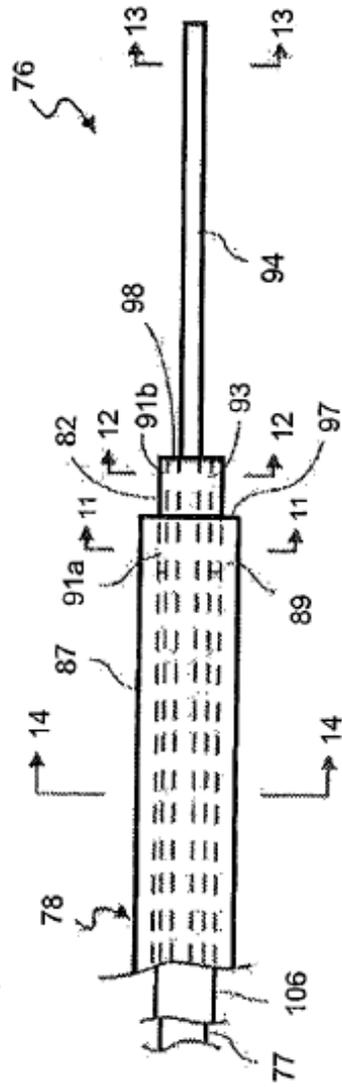


FIG. 10

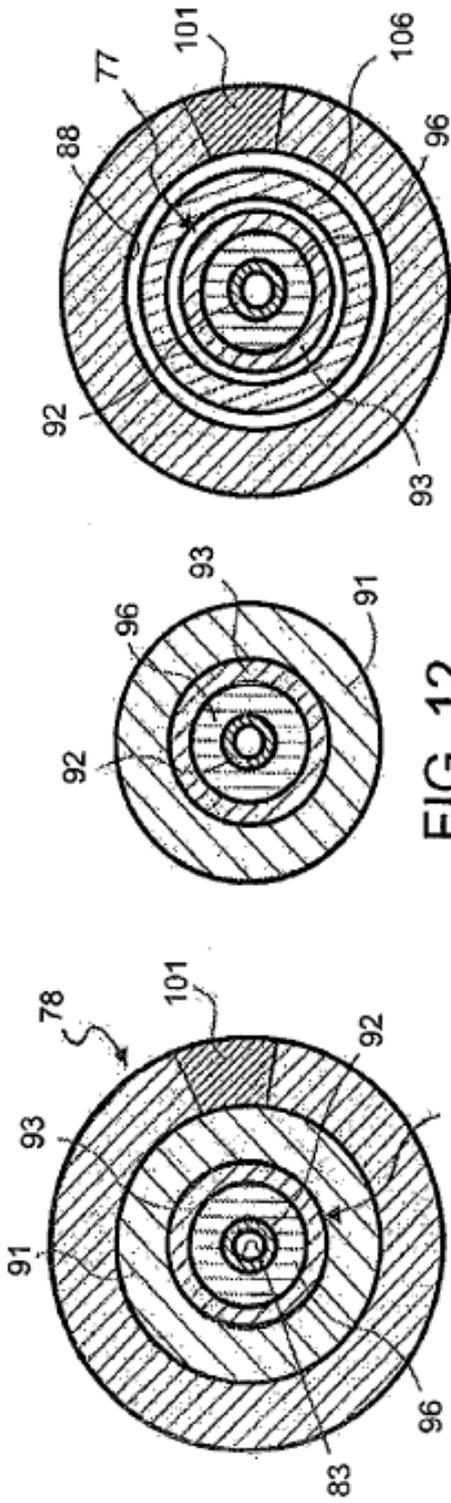


FIG. 14

FIG. 12

FIG. 11

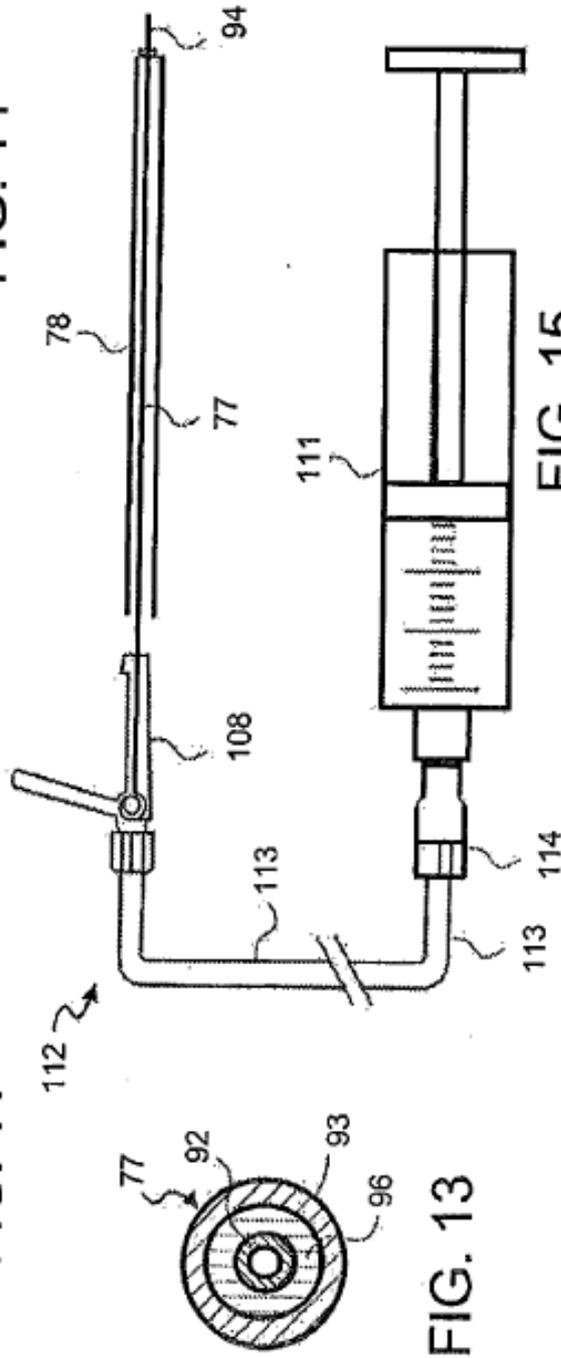


FIG. 15

FIG. 13