

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 405**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00	(2006.01)
A61N 1/39	(2006.01)
A61B 5/042	(2006.01)
A61M 37/00	(2006.01)
A61M 5/14	(2006.01)
A61N 1/362	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2012 PCT/US2012/066156**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2013 WO13078256**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2012 E 12852050 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2782632**

54 Título: **Aparato y métodos de administración de medicamentos miocárdicos**

30 Prioridad:

21.11.2011 US 201161629599 P
21.11.2011 US 201161629609 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2017

73 Titular/es:

INCUBE LABS, LLC (100.0%)
2051 Ringwood Avenue
San José, CA 95131, US

72 Inventor/es:

IMRAN, MIR y
SPEHR, PAUL

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 611 405 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

Aparato y métodos de administración de medicamentos miocárdicos

5 REFERENCIA CRUZADA

10 [0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de las Solicitudes Provisionales Nos. 61/629,599 y 61/629,609 ambas tituladas "Aparato de administración de fármacos de miocardio para el tratamiento de los trastornos del ritmo cardiaco" y ambas presentadas el 21 de Noviembre del 2011; las cuales se incorporan por referencia aquí en su totalidad a los efectos oportunos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0002] Campo de la invención. Las realizaciones de la invención se refieren a dispositivos de administración de medicamentos. Más específicamente, las realizaciones de la invención se refieren a un aparato de administración de medicamentos para la administración de medicamentos en estado sólido y otros agentes terapéuticos. Aún más específicamente, las realizaciones de la invención se refieren a un aparato de administración de medicamentos para la administración de medicamentos en estado sólido al miocardio con el fin de tratar la fibrilación auricular.

20 [0003] El corazón contiene cuatro cámaras, las aurículas derecha e izquierda y los ventrículos derecho e izquierdo. Las aurículas actúan como bombas de cebado para los ventrículos, que a su vez bombean sangre a los pulmones (ventrículo derecho) o a la aorta y el resto del cuerpo (ventrículo izquierdo). El corazón es esencialmente una bomba electromecánica que se contrae y bombea sangre por medio de una onda de despolarización que se extiende desde las aurículas a los ventrículos de una manera sincronizada a través de una serie de vías de conducción. La arritmia
25 cardíaca es una enfermedad que afecta al corazón y se caracteriza por patrones de conducción anormal en el tejido cardíaco. Estos patrones de conducción anormales pueden, a su vez, afectar la eficacia de bombeo en una o varias cámaras del corazón. Puede producirse en las aurículas, los ventrículos o en ambos. Tipos específicos de arritmia auricular pueden causar una enfermedad conocida como la fibrilación auricular (FA), en la que la eficacia de bombeo de las aurículas se ve comprometida. En lugar de contraerse de forma coordinada, la aurícula izquierda o derecha
30 titilan con poca o ninguna eficacia de bombeo.

[0004] Durante un episodio de fibrilación auricular, los impulsos eléctricos normales generados por el nodo sinoauricular (nódulo SA), el marcapasos natural del corazón, se ven abrumados por impulsos eléctricos desorganizados, conocidos como focos ectópicos que pueden tener su origen en las aurículas o las venas
35 pulmonares, lo que tiene como consecuencia la conducción de impulsos irregulares a las aurículas y los ventrículos. Esto puede tener como resultado un latido irregular del corazón, conocido como una arritmia, que puede producirse en episodios que duran desde minutos a semanas o años. Si no se somete a un control, la fibrilación auricular con frecuencia evoluciona hasta convertirse en una enfermedad crónica.

40 [0005] La fibrilación auricular es a menudo asintomática, y aunque no representa un peligro inmediato para la vida, puede tener como consecuencia palpitaciones, desmayos, dolor de pecho (angina de pecho) o insuficiencia cardíaca congestiva. Los pacientes con fibrilación auricular presentan un riesgo significativamente mayor de accidente cerebrovascular y embolia pulmonar debido a la tendencia de la sangre a acumularse y formar coágulos o émbolos
45 en las aurículas que tienen dificultades de contracción; dichos coágulos o émbolos a continuación son enviados a los pulmones, en el caso de la aurícula derecha, causando una embolia pulmonar, o al cerebro causando un accidente cerebrovascular.

[0006] La fibrilación auricular puede ser tratada con medicación, desfibriladores ventriculares implantados o procedimientos quirúrgicos. Las medicaciones actuales que se utilizan disminuyen el ritmo cardíaco o devuelven el
50 ritmo cardíaco a la normalidad. Sin embargo, los pacientes deben continuar con la medicación de por vida y un gran número de pacientes no puede ser tratado con éxito con fármacos. Se pueden utilizar desfibriladores ventriculares implantados para administrar una serie de descargas eléctricas de alta tensión y transformar la fibrilación auricular en un ritmo normal del corazón en una técnica conocida como cardioversión eléctrica sincronizada. No obstante, estas descargas son sumamente dolorosas y pueden hacer que el paciente se desmaye o, literalmente, se caiga al
55 suelo de la conmoción. También se pueden utilizar terapias quirúrgicas y basadas en catéteres para realizar una ablación o destruir partes de las aurículas y venas pulmonares que contienen partes ectópicas y otros focos responsables de la generación de arritmias que causan una fibrilación auricular; sin embargo, estas requieren una cirugía a corazón abierto, una cateterización cardíaca o ambas técnicas, y estas prácticas han tenido un éxito limitado. Aunque existen medicamentos para el tratamiento de la fibrilación auricular, estos deben ser administrados
60 rápidamente y requieren una administración intravenosa u otra forma rápida de administración, que el paciente no es capaz de administrar cuando se encuentra en buen estado de salud, y mucho menos cuando se encuentra bajo los efectos de un episodio de fibrilación auricular. Por consiguiente, existe la necesidad de métodos mejorados para el tratamiento de la fibrilación auricular.

65 [0007] En WO 2011/106502 se describen materiales y métodos relacionados con la administración de medicamentos a lugares deseados dentro de un mamífero. Por ejemplo, se dan a conocer materiales y métodos para la

implantación de un alambre guía y un implante liberador de medicamentos en un mamífero.

[0008] La tendencia actual en un gran número de tratamientos médicos requiere la administración de un medicamento a un sitio de destino específico con el fin de evitar la toxicidad para otros tejidos y, más precisamente, para controlar el momento exacto de administración y la cantidad de medicamento administrada en ese sitio. En muchos casos, esto puede requerir una bomba de medicamentos implantable. Sin embargo, debido al tamaño y los requisitos de potencia de las actuales bombas disponibles, estas no pueden utilizarse en todas las aplicaciones médicas, especialmente por lo que respecta a la administración de medicamentos en el cerebro y otros tejidos, donde puede resultar necesario controlar de una forma muy precisa las dosis de los medicamentos. Asimismo, los dispositivos actuales pueden requerir la reposición frecuente del medicamento, debido al tamaño limitado del depósito y/o el periodo de caducidad limitado del fármaco. Por lo tanto, existe la necesidad de mejorar los dispositivos de administración de medicamentos implantables y los métodos asociados en la administración de medicamentos *in vivo*.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0009] Las realizaciones de la invención dan a conocer un aparato de administración de medicación en estado sólido a la superficie del corazón de un paciente. Una realización preferida se refiere a un aparato de administración de medicación a un sitio de administración en la superficie del corazón de un paciente. El aparato comprende un dispositivo de almacenamiento de medicamentos, un miembro flexible de administración, un miembro de avance y una cámara de recepción. El dispositivo de almacenamiento de medicamentos está configurado para ser implantado dentro del cuerpo del paciente, y está configurado para almacenar una pluralidad de elementos de medicación en estado sólido, comprendiendo cada elemento de medicación un medicamento. El miembro flexible de administración posee un extremo proximal y un extremo distal, estando el extremo proximal acoplado al dispositivo de almacenamiento de medicamentos, y el miembro de administración también incluye un lumen para el avance del elemento de medicación a través del miembro de administración. El miembro de avance está configurado para hacer avanzar el elemento de medicación a través del lumen del miembro de administración; y la cámara de recepción está acoplada al extremo distal del miembro de administración e incluye un alojamiento que posee un volumen interior para recibir el elemento de medicación. El alojamiento incluye al menos una sección porosa que permite la entrada y salida de fluidos tisulares de la cámara, estando la cámara configurada para retener un elemento de medicación recibido desde el miembro de administración, disolver el elemento de medicación en fluidos tisulares dentro del volumen interior con el fin de formar una solución de medicamento y administrar el medicamento disuelto a través de al menos una sección porosa de la cámara de recepción al sitio de administración. Al menos una sección porosa también incluye una sección porosa que entra en contacto con el tejido configurada para entrar en contacto con una superficie del corazón y administrar la solución de medicamento al sitio de administración; y la sección porosa que entra en contacto con el tejido está configurada para doblarse y flexionarse con el fin de no impedir el movimiento de las paredes del corazón cuando late. El aparato comprende medios para disolver o suspender al menos un elemento de medicación en estado sólido con un fluido corporal o una mezcla de fluidos corporales con el fin de formar una solución o suspensión líquida de medicamentos. Sin embargo, en lo sucesivo se utilizarán indistintamente los términos "disolver" y "suspender", y a efectos de esta aplicación el término "solución" también comprende una suspensión. Del mismo modo, se utilizarán indistintamente los términos "solución" y "suspensión". En otra realización, el sitio de administración comprende un tejido sólido diferente a la superficie de un corazón.

[0010] En algunas realizaciones, el medio para disolver o suspender al menos un elemento de medicación en estado sólido con un fluido corporal comprende un miembro flexible de administración que posee un extremo proximal y un extremo distal, y el extremo proximal está acoplado al dispositivo de almacenamiento de medicamentos. El miembro de administración también incluye un lumen para el avance del elemento de medicación a través del miembro de administración. Este medio para disolver o suspender el elemento de medicación puede comprender adicionalmente un miembro de avance configurado para hacer avanzar el elemento de medicación a través del lumen del miembro de administración, y un miembro de recepción acoplado al extremo distal del miembro de administración. La cámara de recepción incluye un alojamiento que posee un volumen interior para recibir el elemento de medicación; el alojamiento también puede incluir al menos una sección porosa que permite a los fluidos tisulares entrar y salir de la cámara. La cámara está configurada para retener el elemento de medicación recibido del miembro de administración y disolver o suspender el elemento de medicación en los fluidos tisulares dentro del volumen interior para formar una solución de medicamentos. Un gran número de realizaciones preferidas comprenden además un medio para administrar la solución o suspensión de medicamentos al sitio de administración. Los medios para administrar la solución o suspensión de medicamentos al sitio de administración comprenden al menos una sección porosa de la cámara de recepción configurada para administrar la solución de medicamentos al sitio de administración. La sección porosa permite a la solución de medicamentos pasar desde la cámara de recepción al sitio de administración. Para facilitar esta administración, en muchas realizaciones preferidas, al menos una sección porosa incluye una sección porosa que entra en contacto con el tejido configurada para ponerse en contacto con el tejido a fin de administrar la solución de medicamentos al sitio de administración. En algunas realizaciones, al menos una sección porosa puede comprender adicionalmente una sección porosa que no entra en contacto con el tejido. La sección que entra en contacto con el tejido puede tener una primera porosidad y la sección que no entra en contacto con el tejido puede tener una segunda porosidad.

[0011] Muchas realizaciones dan a conocer un aparato implantado para administrar al corazón medicación en estado sólido que incluye uno o varios medicamentos para el tratamiento de enfermedades tales como diversas formas de arritmia (por ejemplo, la fibrilación auricular) u otros trastornos de la conducción cardíaca. Realizaciones específicas dan a conocer un aparato implantado para administrar medicación en estado sólido, como por ejemplo pastillas u otro elemento de medicación en estado sólido, a un sitio de administración miocárdico en la superficie del corazón con el fin de tratar la fibrilación auricular.

[0012] En una realización, la invención da a conocer un aparato para el tratamiento de la arritmia cardíaca u otro trastorno de la conducción cardíaca que comprende un miembro de administración de medicamentos acoplado a un dispositivo de almacenamiento de medicamentos. El dispositivo de almacenamiento de medicamentos está configurado para almacenar un medicamento y avanzarlo a través del miembro de administración de medicamentos a un sitio tisular de destino en el corazón o en otra ubicación. En muchas realizaciones, incluye un medio para hacer avanzar medicamentos, como por ejemplo un estilete que es avanzado por rodillos accionados eléctricamente o por otros medios de accionamiento. El dispositivo de almacenamiento de medicamentos puede ser implantado por vía subcutánea en la región pectoral o en otra región del torso del paciente. También puede ser incorporado a un alojamiento de marcapasos o al alojamiento de otro dispositivo utilizado para enviar señales eléctricas al corazón. Alternativamente, puede contar con su propio alojamiento, el cual puede ser colocado en la misma ubicación o en una ubicación diferente que la del dispositivo de marcapasos.

[0013] El miembro de administración de medicamentos comprenderá normalmente un catéter con uno o varios lúmenes para la administración de la pastilla de medicamento al miocardio. El catéter puede comprender cualquier número de polímeros biocompatibles conocidos en la técnica. En muchas realizaciones, el catéter incluirá también al menos un primer y segundo cables eléctricos para detectar la actividad eléctrica del corazón. Los cables comprenden cualquier metal conductor y están preferentemente aislados en la mayor parte de su longitud. Pueden estar enrollados alrededor del perímetro del catéter y/o situados dentro de un lumen del catéter independiente del lumen de administración de medicamentos. En realizaciones preferidas, la totalidad o parte del catéter puede comprender un primer miembro tubular (interior) y un segundo miembro tubular (exterior) (que también se denominan catéteres interior y exterior) dispuestos concéntricamente con los cables situados entre los dos miembros tubulares. Preferentemente, se utiliza esta configuración para al menos la parte central del catéter, pero se puede utilizar para prácticamente toda la longitud del catéter. En una realización específica preferida, los cables están enrollados alrededor del perímetro exterior del primer miembro tubular, y el segundo miembro tubular cubre a continuación los cables y el miembro interior. Los cables enrollados también pueden estar dispuestos para proporcionar un apoyo de torsión al catéter con el fin de mantener la permeabilidad del lumen de administración de medicamentos si el catéter se coloca en una posición doblada, torcida u ondulada. En otra realización para apoyar el lumen de administración de medicamentos con el fin de mantener la permeabilidad, el lumen puede incluir una bobina de soporte, como por ejemplo un alambre trifilar de 0,127 mm (0,005 pulgadas) enrollado alrededor de la superficie interior del lumen. Los miembros tubulares pueden comprender goma de silicona (u otro material elástico biocompatible conocido en la técnica) con el fin de permitir que el catéter se doble y flexione, de tal manera que tenga una sección distal situada en varias ubicaciones en la pared del corazón y esté conectado al dispositivo de almacenamiento de medicamentos.

[0014] El catéter tiene un extremo (el extremo proximal) acoplado al dispositivo de almacenamiento de medicamentos y el otro extremo (el extremo distal) acoplado a una cámara de recepción de medicamento descrita más adelante, la cual puede estar situada adyacente a una sección del miocardio. En algunas realizaciones, el aparato no incluye la cámara de recepción y, por consiguiente, el extremo distal del catéter puede estar situado adyacente al miocardio. El catéter está configurado para permitir que las pastillas de medicamento sólido avancen desde el dispositivo de almacenamiento de medicamentos, a través del lumen del catéter, y después sean expulsadas directamente en o cerca de la superficie del corazón, o sean expulsadas a una cámara de recepción que está situada en las proximidades de una pared (por ejemplo, de las aurículas) del corazón (por ejemplo, la pared miocárdica). En muchas realizaciones, el catéter está configurado para colocar la pastilla en las proximidades de la superficie epicárdica del corazón. Sin embargo, también se prevé la colocación en otras ubicaciones, incluida la superficie endocárdica dentro de las cámaras auriculares o ventriculares izquierda o derecha. La pastilla de medicamento está configurada para disolverse cuando se coloca de esta forma y administra una cantidad terapéuticamente eficaz de medicamento para la terminación y/o mitigación del episodio de fibrilación auricular u otras enfermedades relacionadas. La pastilla de medicamento es transportada a través de un lumen interior del catéter u otra estructura similar (por ejemplo, un hipotubo) por medio de un estilete que puede avanzar o un miembro de avance que un motor eléctrico u otro medio de avance hace avanzar desde el dispositivo de almacenamiento de medicamentos. De conformidad con una o varias realizaciones, el estilete puede comprender un alambre o cinta de metal que está enrollado, por ejemplo en un carrete, y luego se desenrolla por medios de accionamiento, como por ejemplo rodillos de presión propulsados eléctricamente. El estilete tendrá típicamente una punta de bola con las dimensiones necesarias para empujar la pastilla de medicamento a través del lumen de administración de medicamento y fuera del tabique; sin embargo, también se prevén otras formas, como por ejemplo la forma de perrito caliente, o una punta de forma cóncava que posee una concavidad del tamaño apropiado para acoplarse al diámetro de la pastilla de medicamento. Asimismo, la punta del estilete puede estar configurada para detectar el contacto con la pastilla de medicamento con el fin de determinar que se avanza la pastilla y que esta ha sido expulsada. Esto se puede lograr mediante la configuración de la punta y/o el estilete para acoplarse capacitivamente

a la pastilla de medicamento, de tal manera que pueda detectar los cambios de capacitancia cuando la punta entra en contacto y se separa de la pastilla de medicamento.

[0015] En muchas realizaciones, la punta distal del catéter está acoplada a una cámara de recepción configurada para contener la pastilla de medicamento mientras que se permite que la sangre u otros fluidos fluyan o se filtren hacia el interior de la cámara, y después fluyan o se filtren hacia el exterior. Esto permite la disolución del medicamento por la sangre (u otros fluidos) que fluyen o se filtran hacia el interior de la cámara y después se administra al miocardio a medida que la sangre u otro fluido fluye o se filtra hacia el exterior. La cámara de recepción comprenderá normalmente una sección no porosa y una sección porosa. En algunas realizaciones, prácticamente la totalidad de la cámara de recepción puede ser porosa. Las secciones no porosas del alojamiento pueden comprender diversos polímeros biocompatibles conocidos en la técnica, y sus superficies de contacto con la sangre pueden comprender uno o varios materiales no trombogénicos conocidos en la técnica, como por ejemplo la silicona, el poliuretano y el politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), uno de cuyos ejemplos incluye el TEFLON. Asimismo, una o ambas de las secciones no porosas y porosas pueden incluir un revestimiento liberador de medicamento configurado para liberar un medicamento con el fin de reducir la formación de trombos y la adhesión de plaquetas. Dichos recubrimientos pueden incluir paclitaxel y otros recubrimientos antitrombogénicos conocidos en la técnica.

[0016] Normalmente, la sección porosa comprende una parte (por ejemplo, la parte inferior) del alojamiento situada en contacto con una pared miocárdica o cerca de la misma. Sin embargo, en algunas realizaciones se pueden fabricar todas o múltiples partes (por ejemplo, la parte inferior y los laterales) de la cámara de recepción con materiales porosos. Se puede fabricar la sección porosa a partir de cualquier número de biomateriales porosos, como por ejemplo diversos materiales de fibras poliméricas como el tereftalato de polietileno (PET) o nailon. En realizaciones preferidas se puede fabricar la cámara a partir de DACRON poroso, por ejemplo una malla de DACRON, que puede ser tejida o entrelazada. Se pueden seleccionar el tamaño y la porosidad de la sección porosa para permitir que la sangre (u otro fluido tisular) se filtre hacia el interior o el exterior de la cámara a una velocidad seleccionada para, a su vez, lograr una velocidad seleccionada de desintegración de la pastilla de medicamento. En algunas realizaciones, se pueden fabricar las secciones porosas de la cámara de recepción a partir de materiales porosos que poseen una porosidad variable. Por ejemplo, para realizaciones en las que la mayor parte de la cámara es porosa, se pueden fabricar la parte superior y los laterales de la cámara a partir de un material que tiene una primera porosidad, mientras que se puede fabricar la parte en contacto con la pared miocárdica (la parte inferior) a partir de un material que tiene una segunda porosidad, por lo general superior a la primera porosidad, con el fin de retener la sangre u otro fluido que contiene el medicamento disuelto dentro de la cámara, permitiéndole transmitir el líquido fácilmente en la superficie en contacto con la pared miocárdica con el fin de bañar el miocardio contactado con una solución (sangre u otro fluido corporal) que contiene el medicamento. Durante su uso, las realizaciones de la cámara que tienen una porosidad que varía direccionalmente de esta forma sirven para mejorar la administración del medicamento a la pared miocárdica, tanto en términos de cantidad como de velocidad de administración.

[0017] La cámara de recepción está situada preferentemente en una posición adyacente o cercana a la pared miocárdica con el fin de retener una solución de sangre-medicamento adyacente a la pared y después transportar el medicamento al interior del miocardio mediante una administración transdérmica, por ejemplo, por difusión al interior de la pared miocárdica. En un gran número de realizaciones, la cámara de recepción está fijada a la pared miocárdica por medio de un alambre helicoidal (acoplado a la cámara) u otro dispositivo de fijación que se ancla a la pared del corazón. Las realizaciones de la invención prevén una serie de configuraciones para el alambre helicoidal que tienen un paso y un número de espirales variables. En muchas realizaciones, el alambre helicoidal comprende una sección de punta aislada de uno de los cables eléctricos (la sección de punta también sirve como electrodo para realizar un contacto eléctrico con el tejido miocárdico). También se prevén otros medios de anclaje.

[0018] La punta distal del catéter se extiende al interior de la cámara de recepción y puede incluir un tabique elástico de cierre automático para la prevención de la intrusión de líquido en el lumen interior. El tabique incluye una ranura que se configura para estar abierta cuando la pastilla de medicamento avanza contra la ranura con el fin de permitir el paso de la pastilla de medicamento a través del tabique y para después cerrarse con el fin de impedir que la sangre u otro fluido entre en el lumen del catéter.

[0019] En muchas realizaciones, el aparato está acoplado a un controlador para controlar uno o varios aspectos del proceso de administración de medicación, incluidos el accionamiento y el control de la fuente de propulsión para administrar una pastilla de medicación al miocardio o a otra ubicación. Se puede programar el controlador para incluir un régimen de administración en el que se administre la medicación a intervalos regulares (por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, etc.) durante un periodo prolongado. También se puede configurar para recibir una señal (por ejemplo, inalámbrica o de otro tipo) para iniciar la administración de medicación o cambiar el régimen de administración (por ejemplo, de una vez al día a dos veces al día). De esta manera, el paciente o un profesional médico pueden controlar la administración de la medicación en respuesta a un evento específico (por ejemplo, un episodio de arritmia) o los cambios a largo plazo en la enfermedad o diagnóstico del paciente.

[0020] El controlador puede ser acoplado al marcapasos o a un sensor, o recibir datos de entrada desde los mismos de otra forma. Cuando el controlador recibe desde el sensor una entrada indicativa de una enfermedad, como por ejemplo un episodio de arritmia, inicia la administración de una o varias pastillas de medicación al corazón o a otro

sitio tisular de destino con el fin de tratar la afección médica. Las entradas iniciales y posteriores del sensor pueden ser utilizadas para dosificar la administración de pastillas de medicación durante un período prolongado hasta que el trastorno se disipe o sea tratada de otra forma. El controlador también puede recibir entradas de otros sensores configurados para medir la concentración en el tejido del medicamento administrado. También se pueden utilizar estas entradas para dosificar la administración de medicación con el fin de alcanzar una concentración seleccionada de medicamento (por ejemplo, en el plasma, el tejido, etc.). Se pueden colocar los sensores de medicamento en las partes distales del dispositivo de administración de medicamentos, como por ejemplo en el catéter o el exterior de la cámara porosa o el así como en otras partes del cuerpo (por ejemplo, una vena o arteria) a fin de desarrollar un modelo farmacocinético de la distribución del medicamento en múltiples lugares del cuerpo. El aparato también puede incluir un sensor acoplado al controlador que indica cuándo se han agotado las pastillas de medicación y/o cuántas quedan exactamente. El controlador, a su vez, puede emitir una señal con estos datos a un dispositivo de comunicación externo, como por ejemplo un teléfono móvil, un monitor portátil o un monitor remoto (por ejemplo, en la consulta del médico). De esta manera, el paciente y/o el profesional médico pueden tomar las medidas oportunas antes de que el aparato se quede sin medicación.

[0021] Se administran las pastillas u otras formas sólidas de medicación a un sitio de administración, como por ejemplo la superficie endocárdica o epicárdica del corazón, donde su configuración hace que se descompongan, desintegren y sean absorbidas por los fluidos de tejido corporal para producir una concentración deseada del medicamento en un sitio tisular de destino, como por ejemplo la pared miocárdica. En algunas aplicaciones, el sitio de administración puede ser el mismo que el sitio de destino, por ejemplo el corazón. En otras aplicaciones, el sitio de destino puede ser diferente del sitio de administración, por ejemplo, el sitio de administración puede ser tejido intramuscular en el pecho y el sitio de destino puede ser el corazón o el hígado. El sitio de administración puede ser adyacente al sitio de destino, por ejemplo tejido adiposo para administrar al tejido muscular subyacente, o puede ser colocado en un sitio que no sea de oposición, por ejemplo una administración intramuscular para llegar al sitio del corazón. En cada caso, la pastilla de medicación puede incluir una dosis seleccionada de medicamento y estar configurada para desintegrarse y ser disuelta por los fluidos de los tejidos corporales con el fin de producir una concentración terapéuticamente eficaz del medicamento en el sitio tisular de destino, como por ejemplo la superficie endocárdica o epicárdica del corazón. En muchas aplicaciones, esto supone la disolución de la pastilla por acción de los fluidos de los tejidos corporales en el sitio de administración (por ejemplo, los fluidos intersticiales que bañan el epicardio o la sangre que baña el endocardio), en donde el medicamento se difunde a continuación en la pared miocárdica. En consecuencia, en estas y otras aplicaciones, se puede ajustar la dosis del medicamento en la pastilla para obtener una concentración seleccionada del medicamento (o rango de concentración) durante un período de tiempo seleccionado durante y después de la disolución de la pastilla.

[0022] En muchas realizaciones, la pastilla (que incluye la dosis de medicamento) está configurada para desintegrarse y ser disuelta por la sangre o los fluidos tisulares que se filtran o entran de otra manera en la cámara porosa. En realizaciones particulares para el tratamiento de diversos trastornos del ritmo cardíaco, como por ejemplo la arritmia, la pastilla está configurada para desintegrarse rápidamente y ser disuelta en la sangre o en otro fluido dentro de la cámara porosa. Esto se puede lograr mediante el uso de uno o varios superdesintegrantes, así como por características que potencian la desintegración (por ejemplo, poros, grietas u otras intrusiones) en o una la pastilla. La selección particular de desintegrantes se puede adaptar a las condiciones del fluido y del flujo dentro de la cámara de recepción. Se pueden usar los desintegrantes más rápidos en cámaras donde la velocidad de flujo hacia el interior de la cámara es más lenta y/o la viscosidad del fluido es más alta (por ejemplo, la sangre en comparación con los líquidos intersticiales). También se puede lograr al someter a la pastilla, antes o después de la administración en la cámara de recepción, a un tratamiento con energía mecánica, electromagnética, acústica o de otro tipo para debilitar la estructura de la pastilla, crear grietas y otros defectos estructurales con el fin de permitir la entrada de fluidos o iniciar la ruptura de la pastilla en partes más pequeñas.

[0023] En diversas aplicaciones, se pueden usar las realizaciones de la invención para administrar medicamentos en estado sólido con el fin de proporcionar tratamientos para una serie de afecciones médicas, entre las que figuran las arritmias coronarias (tanto auriculares como ventriculares), la isquemia coronaria (por ejemplo, causada por una arteria estrechada o bloqueada, incluidas las que tienen como consecuencia un infarto de miocardio), la isquemia cerebral, el accidente cerebrovascular, la anemia u otras enfermedades similares. Se puede implantar el aparato en o cerca del sitio tisular de destino (por ejemplo, el corazón) o en un sitio de administración remota (por ejemplo, por vía intramuscular en el pecho o el muslo).

[0024] En un ejemplo de un método para el uso de la invención, el aparato puede ser implantado en o cerca de un sitio de administración seleccionado, como por ejemplo el corazón. Cuando el dispositivo se utiliza para administrar medicamentos a la pared miocárdica, se pueden fijar el cable y la cámara porosa a la pared endocárdica o epicárdica mediante el elemento de fijación helicoidal u otro dispositivo de fijación. La implantación se puede realizar usando un procedimiento abierto o mínimamente invasivo, por ejemplo mediante un acceso percutáneo a través del sistema vascular. Antes de la implantación, se puede cargar el depósito de medicamento con un número seleccionado de pastillas con el fin de permitir la administración de las pastillas al sitio de administración durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo años. Una vez implantado, se pueden almacenar las pastillas en el aparato durante un período prolongado de años (por ejemplo, 1, 2, 5 o más) sin degradación o efecto perjudicial para las pastillas (por ejemplo, pérdida de potencia del medicamento o de eficacia terapéutica). El aparato puede

administrar la medicación en estado sólido al sitio de administración a intervalos regulares (por ejemplo, una vez al día, a la semana, al mes, etc.) o como respuesta a una entrada desde un sensor. En este último caso, la entrada puede ser indicativa de una determinada enfermedad o evento médicos, como por ejemplo un episodio de arritmia. Se puede utilizar el controlador descrito en el presente para determinar cuándo se inicia la administración basándose en la entrada del sensor y/o los intervalos de tiempo para la administración en las realizaciones que emplean la administración a intervalos regulares. En cualquier caso, el controlador puede enviar una señal al dispositivo de almacenamiento de medicamentos. Allí se desintegra/degrada y se disuelve en fluidos tisulares locales con el fin de tratar un sitio tisular de destino local (por ejemplo, se disuelve en el líquido cefalorraquídeo para el tratamiento del cerebro) o posteriormente es absorbido en el torrente sanguíneo, donde es transportado a un sitio tisular de destino remoto (por ejemplo, el hígado, el corazón, etc.), o ambos. Asimismo, se pueden administrar las pastillas basándose en los datos de entrada de un sensor que proporciona datos fisiológicos predictivos de la afección médica (por ejemplo, nivel de glucemia) u otro sensor configurado para detectar la concentración local y/o de plasma del medicamento. En algunos ejemplos, la administración de pastillas puede ser controlada mediante la detección del estado de desintegración de las pastillas previamente administradas. Por ejemplo, se puede administrar otra pastilla cuando se ha determinado que la pastilla anterior se encuentra en un estado específico de desintegración (por ejemplo, se ha desintegrado completa o sustancialmente). Esto se puede lograr mediante el envío y la recepción de una señal de la pastilla, como por ejemplo una señal óptica, ultrasónica o eléctrica. Por ejemplo, cuando se utilizan señales ópticas, se pueden usar mediciones de reflectancia para determinar el estado de desintegración. Se puede determinar un estado de desintegración específico cuando la señal de reflectancia es inferior a un umbral determinado. Se pueden utilizar enfoques similares para el uso de ultrasonidos reflejados o impedancia. La pastilla puede comprender incluso varios agentes ecogénicos, ópticamente opacos o de otro tipo para mejorar la señal reflejada ultrasónica, óptica o de otro tipo. La pastilla también puede incluir diversos indicios ópticos con uno o varios de los siguientes elementos: un patrón, tamaño o forma configurados para proporcionar una indicación del estado de desintegración de la pastilla.

[0025] A continuación se describen más exhaustivamente características de estas y otras realizaciones y aspectos de la invención, haciendo referencia a las figuras de los dibujos que se adjuntan.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0026] En las reivindicaciones adjuntas se exponen en detalle las características novedosas de la invención. Se podrán comprender mejor las características y ventajas de la presente invención mediante la referencia a la siguiente descripción detallada, en la cual se exponen realizaciones ilustrativas en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos, en los cuales:

La Figura 1a es una vista lateral en la que se muestra una realización de un aparato de administración de medicamentos.

La Figura 1b es una vista en perspectiva en la que se muestra una realización de un aparato de administración de medicamentos que incluye un catéter de administración de medicamentos, un cable eléctrico y una cámara de recepción; en la Figura también se muestran conectores utilizados para el catéter de administración y el cable eléctrico.

La Figura 1c es una vista superior en la que se muestra la parte distal del catéter y la cámara de recepción de la realización de la Figura 1b.

La Figura 2 es una vista en sección transversal de la parte distal del catéter, la cámara de recepción y un dispositivo de fijación helicoidal, y en la misma también se ilustra la expulsión de una pastilla de medicamento desde el catéter a la cámara de recepción.

La Figura 3A es una vista en perspectiva en la que se ilustra una realización de la cámara de recepción que posee un dispositivo de fijación helicoidal y un electrodo y una conexión del dispositivo helicoidal a cables eléctricos del aparato de administración de medicamentos.

La Figura 3B es una vista lateral en la que se ilustra una realización de la cámara de recepción que posee un contorno curvado para no interferir con el movimiento de las paredes del corazón y/o el flujo sanguíneo en el corazón.

La Figura 4 ilustra una realización del dispositivo de fijación helicoidal y el electrodo.

Las Figuras 5A-5F ilustran componentes de una realización del dispositivo de fijación helicoidal y el electrodo.

La Figura 6a es una vista lateral en sección transversal en la que se muestra el lumen de administración de medicamentos de una realización del catéter de administración de medicamentos.

La Figura 6b es una vista lateral en perspectiva en la que se muestra una realización del catéter de administración que posee una punta atraumática para la administración de una pastilla de medicamento a un sitio de administración sin el uso de una cámara de recepción.

5 En la Figura 7a se muestra una realización del estilete de accionamiento que posee una punta de bola.

La Figura 7b muestra una realización alternativa de la punta del estilete de accionamiento.

10 La Figura 8 es una vista en perspectiva en la que se ilustra una realización del miembro de administración de medicamentos que incluye un miembro interior y exterior.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15 [0027] Las realizaciones de la invención dan a conocer un aparato para la administración de medicación en estado sólido a varias áreas en el cuerpo. Muchas realizaciones dan a conocer un aparato implantado para la administración de medicación en estado sólido al corazón para el tratamiento de enfermedades tales como diversas formas de arritmia (por ejemplo, las que tienen como consecuencia una fibrilación auricular) u otros trastornos de la conducción cardíaca. Realizaciones específicas dan a conocer un aparato implantado para la administración de medicación en estado sólido a un sitio de administración miocárdico en la superficie del corazón con el fin de tratar la fibrilación auricular.

20 [0028] A continuación, por lo que respecta a las Figuras 1-8, en una o varias realizaciones, la invención da a conocer un aparato (10) para el tratamiento de arritmias cardíacas que comprende un miembro de administración de medicamentos (20) acoplado a un dispositivo de almacenamiento de medicamentos (30). El miembro de administración (20) posee un extremo distal (20de) situado en o cerca de un sitio de administración (DS) en o cerca del corazón (H) u otra ubicación. El miembro de administración (20) puede estar acoplado en su extremo distal (20ed) a una cámara de recepción (80) situada en la superficie (S) de un sitio de administración (DS), como por ejemplo una pared miocárdica (MW) del corazón de un paciente (H), para administrar medicamentos al corazón con el fin de tratar las arritmias cardíacas.

25 [0029] El miembro de administración (20) puede estar contenido en una funda externa (15) que también contiene uno o varios cables eléctricos (50) (descritos en el presente) para enviar y recibir señales eléctricas a y desde el corazón. La funda (15) puede estar fabricada a partir de diversos polímeros elásticos biocompatibles conocidos en la técnica (por ejemplo, poliuretano, silicona, PEBA, polietileno de alta densidad (PEAD), etc.) y posee al menos un lumen (16) para el miembro de administración (20) y el cable (50). El dispositivo de almacenamiento de medicamentos (30) está configurado para almacenar una medicación en estado sólido (100) y hacer avanzar el medicamento a través del miembro de administración de medicamentos (20) a un sitio de administración (DS) en el corazón o en otra ubicación.

30 [0030] La medicación en estado sólido (100), que también se denomina en el presente formulación (100), medicación (100) o elemento de medicación (100), por lo general se formulará en forma de pastillas (100), aunque también se prevén otras formulaciones sólidas. Para facilitar el análisis, se denominará a continuación la medicación en estado sólido (100) como pastillas de medicación (100) y/o pastillas (100), pero se apreciará que son igualmente aplicables otras formas de medicación sólida (100). La medicación (100) comprende típicamente uno o varios medicamentos u otros agentes terapéuticos (110) para el tratamiento de una o varias enfermedades. La medicación (100) puede incluir también uno o varios excipientes farmacéuticos (120) que incluyen, por ejemplo, uno o varios de los siguientes elementos: desintegrantes, superdesintegrantes, aglutinantes, antioxidantes y otros excipientes conocidos en la técnica. En el caso de varias aplicaciones cardíacas, incluidas las aplicaciones en las que la pastilla de medicamento (100) está configurada para disolverse dentro de la cámara de recepción (80), se puede seleccionar el desintegrante, o ajustarlo de otra forma, para permitir la desintegración rápida en fluidos corporales, por ejemplo uno o varios de entre la sangre y/o el líquido intersticial que baña el epicardio y/o pericardio.

35 [0031] En diversas realizaciones, las pastillas (100) pueden comprender varios medicamentos y otros agentes terapéuticos (110) para el tratamiento de arritmias cardíacas y trastornos de la conducción cardíaca relacionados. En realizaciones específicas, esos medicamentos y otros agentes terapéuticos pueden comprender: compuestos colinérgicos como, por ejemplo, la atropina, la escopolamina o la metilescopolamina; bloqueadores de los canales de sodio, como por ejemplo la quinidina, la procainamida, la disopiramida o la lidocaína; y glucósidos cardíacos como la digoxina o digitoxina. Asimismo, como se describe en otra parte del presente, puesto que estos medicamentos se administran directamente a la superficie del corazón y/o cerca del mismo, se puede dosificar la dosis de medicamento para tratar la arritmia con el fin de producir el efecto terapéutico deseado, mientras que a la vez se reducen o previenen los efectos o reacciones adversos que pueden ser el resultado de dosis más grandes cuando el medicamento se administra por vía oral y/o parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa). Por ejemplo, en el caso de bloqueadores de los canales de sodio para el tratamiento de la arritmia (por ejemplo, la quinidina, la procainamida y la disopiramida), se puede dosificar la dosis de medicamento para prevenir o reducir la gravedad o incidencia de reacciones adversas, como por ejemplo una o varias de las siguientes: taquicardia, sequedad de boca, retención urinaria o visión borrosa. Por ejemplo, en el caso de los glucósidos cardíacos para el tratamiento de la arritmia (por

ejemplo, la digoxina o la digitoxina), se puede dosificar la dosis de medicamento para prevenir o reducir la gravedad o incidencia de reacciones adversas como, por ejemplo, taquicardias auriculares, el bloqueo auriculoventricular y diversas formas de intoxicación digitalica. Se pueden realizar estas dosificaciones usando métodos de curva de dosis-respuesta conocidos en la técnica.

5 [0032] En realizaciones específicas en las que se utiliza la atropina, la dosis de este medicamento (y/o sus análogos o derivados) administrada por diversas realizaciones de la invención puede encontrarse en un intervalo de aproximadamente 1 a 500 microgramos, o de 2 a 250 microgramos, o de 5 a 100 microgramos, o de 1 a 10 microgramos o de 1 a 20 microgramos por dosis. En realizaciones en las que se utiliza la escopolamina, la dosis de este medicamento (y/o sus análogos o derivados) administrada por una o varias realizaciones de la invención puede encontrarse en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 50 microgramos, o de 0,2 a 25 microgramos, o de 0,50 a 10 microgramos, o de 0,50 a 5 microgramos por dosis. En realizaciones en las que se utiliza la lidocaína, la dosis de este medicamento (y/o sus análogos o derivados) administrada por una o varias realizaciones de la invención puede encontrarse en un intervalo de aproximadamente 10 a 1000 microgramos, o de 20 a 500 microgramos, o de 50 a 250 microgramos, o de 1 a 10 microgramos, o de 1 a 5 microgramos por dosis. También se prevén otros intervalos de dosificación. La dosis se puede ajustar basándose en uno o varios factores, como por ejemplo la edad del paciente, la arritmia cardíaca específica, su gravedad y otras medicaciones que esté recibiendo el paciente. En una o varias realizaciones de la invención, se almacenan las dosis antes mencionadas en el aparato (10) y se administran en estado sólido a la cámara de recepción (80), donde se disuelven en fluidos tisulares (ya sea sangre o fluidos intersticiales) y se administran a la pared miocárdica (ya sea la pared endocárdica o la pared pericárdica) de la aurícula izquierda o derecha.

25 [0033] En diversas realizaciones, las pastillas (100) puede comprender un único medicamento o una pluralidad de medicamentos (110). En realizaciones específicas, las pastillas (100) pueden incluir una combinación de medicamentos para el tratamiento de una o varias enfermedades, por ejemplo, un cóctel de medicamentos para el tratamiento de diversas enfermedades cardíacas tales como la arritmia, la angina de pecho, el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular; un cóctel de medicamentos antivirales, como por ejemplo los inhibidores de la proteasa para el tratamiento de VIH y SIDA, y también antibióticos para el tratamiento de infecciones bacterianas secundarias.

30 [0034] Se puede implantar el dispositivo de almacenamiento de medicamentos (30) por vía subcutánea en la zona pectoral u otra región del torso del paciente. En una o varias realizaciones, se puede incorporar el dispositivo de almacenamiento de medicamentos (30) al alojamiento (36) de un marcapasos o a otro dispositivo cardíaco (37) que se utiliza para enviar señales eléctricas al corazón. Alternativamente, puede contar con su propio alojamiento (38), el cual puede ser colocado en la misma ubicación o en una ubicación diferente, como por ejemplo un marcapasos u otro dispositivo cardíaco (37).

35 [0035] Se puede almacenar una pastilla de medicamento (100) u otro medicamento en estado sólido (100) en el dispositivo de almacenamiento de medicamentos (30) en una variedad de configuraciones. En realizaciones preferidas, la pastilla (100) está contenida en/sobre una cinta (101) que contiene una pluralidad (100p) de pastillas de medicamentos (100) que pueden ser almacenadas en recipientes de envasado individuales (102) unidos a la cinta (100). Se pueden extraer las pastillas (100) de la cinta (101) y ser avanzadas desde el dispositivo de almacenamiento (30) a través del uso de un medio de avance de medicamentos (40). En muchas realizaciones, el medio de avance (40) corresponde a un estilite o a otro miembro de avance (70) que está configurado para hacer avanzar las pastillas (100) desde el dispositivo de almacenamiento (30) al interior del catéter (20) y la cámara de recepción (80). El estilite (70) puede ser avanzado por unos medios de accionamiento (33) que puede corresponder a rodillos (34) propulsados por un motor eléctrico (35). En una realización particular, dos rodillos opuestos (34), propulsados por un motor eléctrico, hacen avanzar el estilite (70).

40 [0036] El miembro de administración de medicamentos (20) comprenderá normalmente un catéter (20) u otro miembro flexible similar que posee uno o varios lúmenes (21) con un diámetro interior (21d) del tamaño necesario para administrar un medicamento, por ejemplo una pastilla de medicamento (100), al miocardio o a otro sitio tisular. El catéter (20) puede tener otros lúmenes (22) que se pueden configurar para otros propósitos diferentes al de la administración de medicamentos, como por ejemplo la colocación de uno o varios cables eléctricos (50). El catéter (20) puede comprender cualquier número de polímeros biocompatibles elásticos conocidos en la técnica (por ejemplo, silicona, Pebax, poliuretano, polietileno (por ejemplo, polietileno de alta densidad (PEAD), polietileno de baja densidad (PEBD), etc.) y se puede fabricar utilizando diversos métodos de extrusión que también se conocen en la técnica.

50 [0037] En muchas realizaciones, el catéter (20) posee un extremo (20e) (el extremo proximal (20ep)) acoplado al dispositivo de almacenamiento de medicamentos (30) y el otro extremo (20e') (el extremo distal (20ed), también denominado la punta distal (20ed)) acoplado a una cámara de recepción de medicamentos (80), que se describe más adelante y que se coloca en una posición adyacente a una sección del miocardio. El extremo proximal (20ep) del catéter (20) puede incluir o estar acoplado a un conector (20c), conocido en el campo de los dispositivos médicos/catéteres como un conector "luer-lock", un conector a presión o un conector de engarce, para el acoplamiento al dispositivo de almacenamiento de medicamentos (30). El conector (20c) posee un diámetro interior

suficiente para alojar la pastilla de medicamento (100) (al igual que el lumen de catéter (21)) y también proporciona preferentemente un sello hermético para impedir que los fluidos tisulares entren en el dispositivo de almacenamiento de medicamentos (30).

5 [0038] En algunas realizaciones, el aparato (10) no incluye una cámara de recepción (80) y, en estos casos, el extremo distal del catéter (20ed) puede estar configurado para ser colocado en o cerca del corazón (y puede incluir un dispositivo de fijación descrito en el presente) con el fin de liberar pastillas de medicamentos (100) directamente a la pared miocárdica (MW). En tales realizaciones, el extremo distal del catéter (20ed) está configurado
10 preferentemente para tener una punta atraumática (20at) con el fin de minimizar o evitar lesiones o irritación en la pared miocárdica u otros tejidos. Esto se puede conseguir al configurar la punta para que tenga una forma redondeada y/o cónica (como muestra la realización de la Figura 6b), así como a través del uso de materiales de polímero blandos de durómetro bajo conocidos en la técnica, como por ejemplo hidrogeles y silicona. En realizaciones específicas, se puede fabricar una punta atraumática (20at) a partir de materiales de silicona que poseen un durómetro de entre 1 y 20 Shore A, preferentemente entre 1 y 10 Shore A, y se prefiere aún más entre 1
15 y 5 Shore A.

[0039] El catéter (20) está configurado para permitir que pastillas sólidas de medicamento (100) (u otro tipo/clase de medicación en estado sólido (100)) avancen desde el dispositivo de almacenamiento de medicamentos (30), a través del lumen del catéter (21), y después sean expulsadas directamente a la superficie del corazón o cerca de la misma, o sean expulsadas a una cámara de recepción que está situada en las proximidades de una pared miocárdica (por ejemplo, de las aurículas). En muchas realizaciones, el catéter (20) está configurado para colocar la pastilla en un área próxima a la superficie epicárdica del corazón. Sin embargo, también se prevé la colocación en otras ubicaciones, incluida la superficie endocárdica dentro de las cámaras auriculares o ventriculares izquierda o derecha. La pastilla de medicamento (100) está configurada para disolverse (en sangre y/u otros fluidos tisulares)
20 cuando se coloca de esta forma y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de medicamento para la terminación y/o mitigación del episodio de fibrilación auricular u otras enfermedades relacionadas.

[0040] En realizaciones preferidas, la totalidad o una parte del catéter (20) puede comprender un primer miembro tubular (interior) y un segundo miembro tubular (exterior) (23 y 24) (que también se denominan catéteres interior y exterior (23 y 24)) dispuestos concéntricamente con uno o varios cables eléctricos (50), como por ejemplo los cables eléctricos (51 y 52) (descritos más adelante) ubicados entre los dos miembros tubulares. Preferentemente, esta configuración se utiliza para al menos la parte central del catéter (20m), pero se puede utilizar para prácticamente toda la longitud del catéter (20). En una realización preferida específica, los cables (51 y 52) están enrollados alrededor del perímetro exterior (23p) del miembro interior (23), mientras que el miembro exterior (24) recubre los cables y el miembro interior (23). También se pueden configurar los cables enrollados (51 y 52) para proporcionar apoyo de torsión al catéter (20) con el fin de mantener la permeabilidad del lumen de administración de medicamentos (21) si se coloca el catéter en una posición doblada, torcida o contorsionada de otra forma. En otras realizaciones que apoyan el lumen de administración de medicamentos para mantener la permeabilidad, el lumen (21) puede incluir una bobina de soporte (25), por ejemplo un alambre trifilar de 0,127 mm (0,005 pulgadas) enrollado alrededor de la superficie interior (21i) del lumen (21), como se muestra en las realizaciones de las Figuras 2 y 6. En dichas realizaciones, la bobina de soporte (25) puede tener un recubrimiento resbaladizo, por ejemplo, un revestimiento de TEFLON, para facilitar el paso de las pastillas de medicamento (100) a través del lumen (21). En una realización alternativa, se puede colocar la bobina de apoyo (25) alrededor del exterior del lumen (21) y, por consiguiente, dentro de la pared del catéter (20w). Se pueden producir dichas realizaciones usando métodos de coextrusión conocidos en los campos de procesamiento de catéteres y polímeros.
30
35
40
45

[0041] Los miembros interior y exterior (23 y 24) pueden comprender un material elastomérico como la silicona (u otro material elástico conocido en la técnica) para permitir que el catéter (20) se doble y flexione con el fin de permitir su ubicación en diferentes lugares en el cuerpo. En realizaciones específicas, el catéter (20) es lo suficientemente flexible como para poder ser capaz de posicionar la parte distal (26) del catéter en diversas ubicaciones en o cerca de la pared del corazón (por ejemplo, en las aurículas derecha o izquierda), permitiendo a la vez la conexión de la parte proximal (27) del catéter al dispositivo de almacenamiento de medicamentos (30).
50

[0042] Como se ha descrito anteriormente en una o varias realizaciones, el aparato (10) incluye uno o varios cables eléctricos (50) para la realización de una o varias de las siguientes funciones: (i) detectar la actividad eléctrica del corazón; (ii) regular los latidos del corazón; (iii) enviar una señal eléctrica al corazón para despolarizar un área seleccionada del miocardio (por ejemplo, un área que contiene un foco de actividad eléctrica aberrante); y (iv) enviar una señal eléctrica al corazón para desfibrilar una o varias cámaras del corazón. Los cables (50) pueden colocarse dentro de la funda (15), el catéter (20) o ambos. Pueden comprender varios alambres conductores aislados (que también se denominan cables) conocidos en la técnica, que están configurados para su uso en marcapasos y en otros dispositivos de estimulación cardíaca conocidos en la técnica, por ejemplo DCI (desfibriladores cardioversores implantables). En su extremo proximal (50p), por lo general incluirán un conector eléctrico (50c), por ejemplo un conector IS-1, para la conexión, por ejemplo, a un dispositivo de estimulación cardíaca como el que se muestra en la realización de la Figura 1b. También se puede configurar el cable (50) para que contenga múltiples cables (50). Por consiguiente, en una o varias realizaciones, el cable (50) también puede ser de diseño coaxial, como se conoce en la técnica, con el fin de incluir un primer y segundo cables (51 y 52), como se describe más adelante.
55
60
65

[0043] En muchas realizaciones, el aparato (10) también incluirá al menos un primer y segundo cables eléctricos (51 y 52) para detectar la actividad eléctrica del corazón. Los cables (51 y 52) pueden comprender cualquier metal conductor y están aislados preferentemente durante la mayor parte de su longitud. Pueden estar enrollados alrededor del perímetro (20p) del catéter (20) y/o colocados dentro de un lumen (22) del catéter independiente del lumen de administración de medicamentos (21). También pueden estar configurados como un primer y segundo cables eléctricos (50 y 51) situados dentro de un cable coaxial (50).

[0044] Las realizaciones de la invención prevén una variedad de medios para el avance de las pastillas de medicamentos (100) a través del lumen (21) u otro lumen del catéter de administración de medicamentos (20). Dichos medios pueden incluir, por ejemplo, medios mecánicos, neumáticos, hidráulicos o magnéticos. En realizaciones preferidas, la pastilla de medicamento (100) es transportada a través del lumen de administración de medicamentos (21) del catéter (20) u otra estructura similar (por ejemplo, un hipotubo) por medio de un miembro que puede avanzarse (70), por ejemplo un estilete (70), que es avanzado desde el dispositivo de almacenamiento de medicamentos (30) por un motor eléctrico u otros medios de avance. El estilete (70) puede tener una longitud (70l) en un intervalo de aproximadamente entre 40 y 50 cm, aunque se prevén longitudes más largas y más cortas. De conformidad con una o varias realizaciones, el estilete (70) puede comprender un alambre o cinta de metal que se enrolla, por ejemplo, en un carrete (72) y después es desenrollado por medios de accionamiento (33), como por ejemplo rodillos de arrastre propulsados por electricidad (34). En una realización preferida, el miembro que puede avanzarse se encuentra en un estado enrollado cuando no está avanzado y un estado desenrollado cuando está avanzado. El alambre o cinta de metal puede comprender diversos metales flexibles conocidos en la técnica, incluidos metales superelásticos como el nitinol, con el fin de que se puedan desenrollar fácilmente cuando se encuentran enrollados y después puedan rebobinarse. Asimismo, pueden tener una forma preformada y/o ser accionados por resorte. También se prevén otros miembros que pueden avanzarse (70) conocidos en los campos de los catéteres/alambres guía.

[0045] El estilete (70) normalmente contará con una punta de bola (71) con las dimensiones necesarias para empujar la pastilla de medicamento (100) a través del lumen de administración de medicamentos y fuera del tabique; sin embargo, también se prevén otras formas para la punta (71), como por ejemplo una forma de perrito caliente o una punta de forma cóncava (71c) que posee una concavidad del tamaño apropiado para acoplarse al diámetro de la pastilla de medicamento. En una o varias realizaciones, la punta de estilete (71) puede estar configurada para detectar el contacto con la pastilla de medicamento (100) (u otra forma de medicamento en estado sólido (100)) con el fin de ser capaz de determinar que la pastilla está siendo avanzada y/o que la pastilla ha sido expulsada. Esto se puede lograr mediante la configuración de la punta y/o el estilete para acoplarse capacitivamente a la pastilla de medicamento, de tal manera que pueda detectar los cambios de capacitancia cuando la punta (71) entra en contacto y se separa de la pastilla de medicamento.

[0046] En muchas realizaciones, la punta distal (20ed) del catéter (20) está acoplada a una cámara de recepción (80) que está configurada para contener la pastilla de medicamento (100), mientras que a la vez permite que la sangre u otros fluidos fluyan o se filtren hacia el interior de la cámara, y después fluyan o se filtren hacia el exterior. Esto permite la disolución del medicamento por acción de la sangre (u otros fluidos), que fluyen o se filtran hacia el interior de la cámara, y después se administra al miocardio a medida que la sangre u otro fluido fluye o se filtra hacia el exterior. La cámara de recepción (80) incluye un alojamiento (81) que posee un volumen interior (82) en el que la pastilla de medicamento (100) está contenida mientras se disuelve. El alojamiento (80) normalmente incluye una abertura (83) para la inserción del catéter (20) con el fin de formar una articulación (84) con el catéter, como se muestra en la realización de la Figura 2. El alojamiento también incluye normalmente una segunda abertura (85) para la colocación de la sección porosa (87) mencionada más adelante.

[0047] La articulación (84) puede comprender cualquier número de articulaciones conocidas en la técnica, como por ejemplo una soldadura, una soldadura ultrasónica, una unión adhesiva, un engarce, un cierre a presión y similares. En realizaciones específicas, la articulación (84) puede comprender un tipo de articulación pivotante para permitir que la cámara de recepción (80) se mueva libremente con los latidos del corazón, a la vez que se imparte una fuerza y movimientos reducidos al catéter (20). Durante su uso, tales realizaciones mejoran la fiabilidad y vida mecánica de la articulación (84), la cámara (80) y el catéter (20), mediante la reducción de la tensión impartida en uno o varios de estos componentes. Dichas realizaciones también reducen la probabilidad de hemólisis causada por el movimiento del catéter (20) al reducir al mínimo el movimiento del catéter dentro de las cámaras del corazón que late.

[0048] La cámara de recepción (80) y el alojamiento (81) comprenderán normalmente una sección no porosa (86) y una sección porosa (87), las cuales pueden comprender múltiples secciones (86 y 87). En algunas realizaciones, prácticamente la totalidad de la cámara de recepción (80)/alojamiento (81) puede ser porosa. La sección o secciones no porosas (86) del alojamiento (81) pueden comprender diversos polímeros biocompatibles conocidos en la técnica. Las superficies de contacto con la sangre del alojamiento (81) (incluidas una o ambas de las secciones porosas y no porosas) pueden comprender uno o varios materiales no trombogénicos conocidos en la técnica, como por ejemplo la sílica, el poliuretano y el politetrafluoroetileno expandido (ePTFE, un ejemplo del cual es el TEFLON). Asimismo, una o ambas de las secciones no porosas y porosas (86 y 87) pueden incluir un revestimiento liberador de medicamento (80d) configurado para liberar un medicamento con el fin de reducir la formación de trombos y la

adhesión de plaquetas. Tales recubrimientos pueden incluir paclitaxel y otros recubrimientos antitrombogénicos conocidos en la técnica. También se puede seleccionar el recubrimiento para que no interfiera con la actividad biológica de la medicación (100) y/o para producir un efecto sinérgico.

5 [0049] Normalmente, la sección porosa (87) comprende una parte (por ejemplo, la parte inferior o lateral) del alojamiento (81) que está configurada para ser colocada en contacto con la pared miocárdica u otra parte del corazón o muy cerca de las mismas. Sin embargo, en algunas realizaciones, se pueden fabricar todas o múltiples partes (por ejemplo, los laterales) de la cámara de recepción (80)/alojamiento (81) a partir de materiales porosos. Se puede fabricar la sección porosa (87) a partir de cualquier número de biomateriales porosos, por ejemplo diversos materiales de fibras poliméricas tales como el tereftalato de polietileno o nailon. En realizaciones preferidas, se puede fabricar el alojamiento de la cámara a partir de DACRON poroso, por ejemplo una malla de DACRON, que puede ser tejida o entrelazada. Se pueden seleccionar el tamaño y la porosidad de la sección porosa (87) para permitir que la sangre (u otro fluido tisular) se filtre hacia el interior o el exterior de la cámara a una velocidad seleccionada para, a su vez, lograr una velocidad seleccionada de desintegración de la pastilla de medicamento. En algunas realizaciones, se pueden fabricar las secciones porosas (87) a partir de materiales porosos que poseen una porosidad variable. Por ejemplo, para realizaciones en las que la mayor parte de la cámara (80) es porosa, se pueden fabricar la parte superior (80t) y los laterales (80s) de la cámara (80) a partir de un primer material que tiene una primera porosidad, mientras que se puede fabricar la parte que entra en contacto con la pared miocárdica (80c) (por ejemplo, también denominada como la parte o superficie que entra en contacto con el tejido (80c)) a partir de un segundo material que tiene una segunda porosidad, por lo general más alta que la primera porosidad, con el fin de retener la sangre u otro fluido que contiene el medicamento disuelto dentro de la cámara (80), permitiéndole a la vez transferir el líquido fácilmente en la parte (80c) en contacto con la pared miocárdica para bañar el miocardio contactado con una solución (sangre u otro fluido corporal) que contiene el medicamento, que en el presente se denomina solución de medicamento. Durante su uso, las realizaciones de la cámara (80) con una porosidad que varía direccionalmente de esta forma sirven para mejorar la administración del medicamento a la pared miocárdica, tanto en términos de cantidad como de velocidad de administración. A efectos de referencia, también se puede denominar la parte que entra en contacto con el tejido (80c) como una parte inferior (80b) de la cámara (80).

30 [0050] En muchas realizaciones, la cámara de recepción (80) está situada en una posición adyacente o cercana a la pared miocárdica con el fin de retener una solución de sangre-medicamento adyacente a la pared y después transportar el medicamento al interior del miocardio mediante una administración transdérmica, por ejemplo, por difusión al interior de la pared miocárdica. En muchas realizaciones, la cámara de recepción (80) está fijada a la pared miocárdica por medio de un alambre helicoidal (91) (acoplado a la cámara) u otro dispositivo de fijación (90) (que también se denomina medio de anclaje (90)) que está anclado a la pared del corazón. Las realizaciones de la invención prevén una serie de configuraciones para el alambre helicoidal (91) que tienen un paso y un número de espirales variables con el fin de lograr un nivel deseado de fuerza de anclaje (hasta 22,4 newtons (5 libras) de fuerza o superior) dentro de la pared miocárdica para retener la cámara de recepción contra la pared miocárdica, incluso durante el latido vigoroso del corazón. También se prevén otros medios de anclaje.

40 [0051] Además de funcionar como dispositivo de fijación, de conformidad con una o varias realizaciones, también se puede configurar el alambre helicoidal (91) como un electrodo (92) para detectar la actividad eléctrica del corazón y transportar señales eléctricas al corazón con el fin de despolarizar secciones de la generación de actividad eléctrica aberrante y/o desfibrilar las aurículas o ventrículos del corazón. Para lograr este fin, (i) el alambre (91) se fabrica a partir de un núcleo de metal conductor (90c) que posee un aislamiento (91i); (ii) una parte distal (93) del alambre (91) no está aislado; y (iii) el alambre (91) está acoplado eléctricamente a un cable (51 o 52), por ejemplo, mediante un tubo de engarce u otra articulación de engarce (53), como se muestra en la realización de la Figura 3b. Con el fin de tener dos electrodos para enviar y/o recibir señales eléctricas a y desde el corazón, en muchas realizaciones el dispositivo de fijación de alambre (91) puede incluir otro alambre conductor (94) enrollado sobre el alambre (91), como se muestra en las realizaciones de las Figuras 1B, 2-3, 5D y 5F. El alambre (94) está configurado para actuar como un segundo electrodo (95) y puede estar acoplado eléctricamente al cable (51 o 52), por ejemplo mediante un tubo de engarce u otra articulación de engarce (53), como se muestra en la realización de las Figuras 3A y 5E. En una o varias realizaciones, los electrodos (91 y 94) pueden estar configurados como electrodos bipolares (96) para el envío y/o la recepción de la señal a y desde el corazón.

55 [0052] En muchas realizaciones, la superficie de contacto con el tejido (80c) de la cámara (80) es lo suficientemente flexible para doblarse y es flexible con el latido del corazón para no impedir el movimiento de la pared del corazón, ya se trate de la pared auricular o ventricular, y ya sea que la superficie (80c) está ubicada en la superficie epicárdica o endocárdica del corazón. Se puede obtener esta flexibilidad mediante el uso de diversos materiales poliméricos porosos flexibles para la superficie (80c), por ejemplo una malla DACRON flexible. Del mismo modo, se puede configurar la cámara (80) para no impedir tampoco el movimiento de la pared del corazón. Esto se puede lograr mediante la selección de la flexibilidad, la masa y el contorno (80r) de la cámara (80). Por ejemplo, se pueden utilizar diversos materiales de polímero flexible para el alojamiento (81), tal como la silicona, el poliuretano u otro polímero elastomérico conocido en la técnica. Asimismo, el contorno (80r) de la cámara (80) está configurado preferentemente para reducir al mínimo cualquier impedimento del flujo sanguíneo en el corazón, ya sea en las aurículas o los ventrículos (izquierdos o derechos en cada caso) y/o no causar ninguna turbulencia apreciable en el flujo sanguíneo dentro del corazón. Esto se puede lograr mediante la configuración de la cámara (80) para que tenga

un contorno curvado liso y optimizado (80r) y un perfil bajo (80p), de tal manera que el alojamiento (81) no se eleve sensiblemente por encima de la superficie del corazón (HS), por ejemplo, mediante una cantidad (80H) no superior a aproximadamente 1 cm, más preferentemente no superior a aproximadamente 5 mm, y aún más preferentemente no superior a aproximadamente 2,5 mm, previéndose incluso cantidades más pequeñas. En la realización de la Figura 3b se muestra un ejemplo de dicho contorno curvado. En dichas realizaciones la pastilla (100) puede tener una forma alargada y delgada (100s), de manera que pueda ser colocada dentro del interior (82) de una cámara (80) con una forma más delgada.

[0053] Como se ha mencionado anteriormente, la punta distal (20ed) del catéter (20) se extiende al interior de la cámara de recepción (80) para expulsar las pastillas (100) al interior la cámara. En muchas realizaciones, la punta distal (20ed) incluye un tabique elástico de cierre automático (45) para la prevención de la intrusión de fluidos en el lumen de administración de medicamentos (21) o en otro lumen (22) del catéter (20). El tabique (45) puede ser resellable. El tabique (45) incluye una ranura (46) que está configurada para estar abierta cuando avanza la pastilla de medicamento (100) hacia la ranura para permitir el paso de la pastilla de medicamento a través del tabique y después se cierra para impedir que la sangre u otro fluido se introduzca en el lumen del catéter.

[0054] En muchas realizaciones, el aparato (10) está acoplado a un controlador (no mostrado) para controlar uno o varios aspectos del proceso de administración de medicación, incluidos el accionamiento y el control de la fuente de propulsión para administrar una pastilla de medicación al miocardio u otra ubicación. Se puede programar el controlador para incluir un régimen de administración en el que se administra la medicación a intervalos regulares (por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, etc.) durante un periodo prolongado. También se puede configurar para recibir una señal (por ejemplo, inalámbrica o de otro tipo) para iniciar la administración de medicación o cambiar el régimen de administración (por ejemplo, de una vez al día a dos veces al día). De esta manera, el paciente o un profesional médico pueden controlar la administración de la medicación en respuesta a un evento específico (por ejemplo, un episodio de arritmia) o los cambios a largo plazo en la enfermedad o diagnóstico del paciente.

[0055] El controlador puede ser acoplado al marcapasos o a un sensor, o recibir datos de entrada desde los mismos de otra forma. Cuando el controlador recibe desde el sensor una entrada indicativa de una enfermedad, como por ejemplo un episodio de arritmia, inicia la administración de una o varias pastillas de medicación al corazón o a otro sitio tisular de destino con el fin de tratar la afección médica. Las entradas iniciales y posteriores del sensor pueden ser utilizadas para dosificar la administración de pastillas de medicación durante un período prolongado hasta que la enfermedad se disipe o sea tratada de otra forma. El controlador también puede recibir entradas de otros sensores configurados para medir la concentración en el tejido del medicamento administrado. También se pueden utilizar estas entradas para dosificar la administración de medicación con el fin de alcanzar una concentración seleccionada de medicamento (por ejemplo, en el plasma, el tejido, etc.). Se pueden colocar los sensores de medicamento en las partes distales del dispositivo de administración de medicamento, como por ejemplo en el catéter o en el exterior de la cámara porosa o el así como en otras partes del cuerpo (por ejemplo, una vena o arteria) a fin de desarrollar un modelo farmacocinético de la distribución del medicamento en múltiples lugares del cuerpo. El aparato también puede incluir un sensor acoplado al controlador que indica cuándo se han agotado las pastillas de medicación y/o cuántas quedan exactamente. El controlador, a su vez, puede emitir una señal con estos datos a un dispositivo de comunicación externo, como por ejemplo un teléfono móvil, un monitor portátil o un monitor remoto (por ejemplo, en la consulta del médico). De esta manera, el paciente y/o el profesional médico pueden tomar las medidas oportunas antes de que el aparato se quede sin medicación.

[0056] Se administran las pastillas u otras formas sólidas (100) de la medicación a un sitio de administración, como por ejemplo la superficie endocárdica o epicárdica del corazón, donde su configuración hace que se descompongan, desintegren y sean absorbidas por los fluidos de tejido corporal para producir una concentración deseada del medicamento en un sitio tisular de destino. En algunas aplicaciones, el sitio de administración puede ser el mismo que el sitio de destino, por ejemplo el corazón. En otras aplicaciones, el sitio de destino puede ser diferente del sitio de administración, por ejemplo, el sitio de administración puede ser tejido intramuscular en el pecho y el sitio de destino puede ser el corazón o el hígado. El sitio de administración puede ser adyacente al sitio de destino, por ejemplo tejido adiposo para administrar al tejido muscular subyacente, o puede ser colocado en un sitio que no sea de oposición, por ejemplo una administración intramuscular para llegar al sitio de destino del corazón. En cada caso, la pastilla de medicación (100) puede incluir una dosis seleccionada (100d) de medicamento y estar configurada para desintegrarse y ser disuelta por los fluidos de los tejidos tisulares corporales con el fin de producir una concentración terapéuticamente eficaz del medicamento en el sitio tisular de destino, como por ejemplo la superficie endocárdica o epicárdica del corazón. En muchas aplicaciones, esto implica la disolución de la pastilla por acción de fluidos de los tejidos corporales en el sitio de administración (por ejemplo, los fluidos intersticiales que bañan el epicardio o la sangre que baña el endocardio u otra parte de la pared miocárdica), en donde el medicamento se difunde a continuación en la pared miocárdica. En consecuencia, en estas y otras aplicaciones, se puede ajustar la dosis del medicamento en la pastilla para obtener una concentración seleccionada del medicamento (o rango de concentración) durante un período de tiempo seleccionado durante y después de la disolución de la pastilla. Asimismo, se puede dosificar la dosis del medicamento para producir un efecto terapéutico deseado en el corazón y/o el sistema cardiovascular (por ejemplo, el tratamiento de la arritmia, la angina de pecho, el infarto de miocardio o la insuficiencia cardíaca congestiva), a la vez que se reducen al mínimo las reacciones adversas que se pueden producir para dosis más elevadas del medicamento cuando se administra por vía oral. Por ejemplo, en el caso de

bloqueadores de los canales de sodio para el tratamiento de la arritmia (por ejemplo, la quinidina, la procainamida y la disopiramida), se puede dosificar la dosis de medicamento para prevenir o reducir la gravedad o incidencia de reacciones adversas, como por ejemplo una o varias de las siguientes: taquicardia, sequedad de boca, retención urinaria o visión borrosa. En el caso de los glucósidos cardíacos para el tratamiento de la arritmia (por ejemplo, la digoxina o la digitoxina), se puede dosificar la dosis de medicamento para prevenir o reducir la gravedad o incidencia de reacciones adversas como, por ejemplo, las taquicardias auriculares, el bloqueo auriculoventricular y diversas formas de intoxicación digitalica. Se pueden realizar estas dosificaciones usando diversos métodos de curva de dosis-respuesta conocidos en la técnica.

[0057] En algunas realizaciones, la pastilla (100) (que incluye la dosis de medicamento) está configurada para desintegrarse y ser disuelta por la sangre o fluidos tisulares que se filtran al interior de la cámara porosa. En realizaciones específicas para el tratamiento de diversos trastornos del ritmo cardíaco, como por ejemplo la arritmia, la pastilla está configurada para desintegrarse rápidamente y ser disuelta en la sangre o en otro fluido dentro de la cámara porosa. Esto se puede lograr mediante el uso de uno o varios superdesintegrantes, así como por características que potencian la desintegración (por ejemplo, poros, grietas u otras intrusiones) en o una la pastilla. También se puede lograr mediante el tratamiento de la pastilla antes o después de la administración en la cámara de recepción con energía mecánica, electromagnética, acústica o de otro tipo para debilitar la estructura de la pastilla, crear grietas y otros defectos estructurales para la entrada de fluidos o el inicio de la ruptura de la pastilla en partes más pequeñas.

[0058] En diversas aplicaciones, se pueden usar las realizaciones de la invención para administrar medicamentos en estado sólido con el fin de proporcionar tratamiento para una serie de afecciones médicas, entre las que figuran las arritmias coronarias (tanto auriculares como ventriculares), la isquemia coronaria (por ejemplo, causada por una arteria estrechada o bloqueada, incluidas las que tienen como consecuencia un infarto de miocardio), la isquemia cerebral, el accidente cerebrovascular, la anemia u otras enfermedades similares. Se puede implantar el aparato en o cerca del sitio tisular de destino (por ejemplo, el corazón) o en un sitio de administración remota (por ejemplo, por vía intramuscular en el pecho o el muslo).

[0059] Para tratar una enfermedad del corazón, por ejemplo arritmias cardíacas, el aparato puede ser implantado en el pecho del paciente para administrar el medicamento a un sitio de administración (DS) dentro o cerca del corazón. En realizaciones específicas, se puede colocar el dispositivo de almacenamiento de medicamentos en la región pectoral, y se puede colocar el extremo distal del miembro de administración en o cerca de la superficie del corazón, ya sea la superficie epicárdica o endocárdica. Cuando el aparato se utiliza para administrar medicamentos a la pared miocárdica, se pueden fijar el cable y la cámara porosa a la pared endocárdica o epicárdica mediante un elemento de fijación helicoidal u otro dispositivo de fijación. La implantación se puede realizar usando un procedimiento abierto o mínimamente invasivo, por ejemplo mediante un acceso percutáneo a través del sistema vascular. Antes de la implantación, se puede cargar el depósito de medicamento con un número seleccionado de pastillas con el fin de permitir la administración de las pastillas al sitio de administración durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo años. Una vez implantado, se pueden almacenar las pastillas en el aparato durante un período prolongado de años (por ejemplo, 1, 2, 5 o más) sin degradación o efecto perjudicial para las pastillas (por ejemplo, pérdida de potencia del medicamento o de eficacia terapéutica). El aparato puede administrar la medicación en estado sólido al sitio de administración a intervalos regulares (por ejemplo, una vez al día, a la semana, al mes, etc.) o como respuesta a una entrada desde un sensor. En este último caso, la entrada puede ser indicativa de una determinada enfermedad o evento médicos, como por ejemplo un episodio de arritmia. Se pueden utilizar realizaciones del controlador descrito en el presente para determinar cuándo se inicia la administración basándose en la entrada del sensor y/o los intervalos de tiempo para la administración en las realizaciones que se sirven de la administración a intervalos regulares. En cualquier caso, el controlador puede enviar una señal al dispositivo de almacenamiento de medicamentos. Allí se desintegra/degrada y se disuelve en fluidos tisulares locales con el fin de tratar un sitio tisular de destino local (por ejemplo, se disuelve en los fluidos intersticiales que bañan el pericardio para el tratamiento del corazón o el líquido cefalorraquídeo para el tratamiento del cerebro) o posteriormente es absorbido en el torrente sanguíneo, donde es transportado a un sitio tisular de destino remoto (por ejemplo, el hígado, el corazón, etc.), o ambos. Asimismo, se pueden administrar las pastillas basándose en los datos de entrada de un sensor que proporciona datos fisiológicos predictivos de la afección médica (por ejemplo, nivel de glucemia) u otro sensor configurado para detectar la concentración local y/o de plasma del medicamento. En algunas realizaciones, la administración de pastillas puede ser controlada mediante la detección del estado de desintegración de las pastillas previamente administradas. Por ejemplo, se puede administrar otra pastilla cuando se ha determinado que la pastilla anterior se encuentra en un estado específico de desintegración (por ejemplo, se ha desintegrado completa o sustancialmente). Esto se puede lograr mediante el envío y la recepción de una señal de la pastilla, como por ejemplo una señal óptica, ultrasónica o eléctrica. Por ejemplo, cuando se utilizan señales ópticas, se pueden usar mediciones de reflectancia para determinar el estado de desintegración. Se puede determinar un estado de desintegración específico cuando la señal de reflectancia es inferior a un umbral determinado. Se pueden utilizar enfoques similares para el uso de ultrasonidos reflejados o impedancia. La pastilla puede comprender incluso varios agentes ecogénicos, ópticamente opacos o de otro tipo para mejorar la señal reflejada ultrasónica, óptica o de otro tipo. La pastilla también puede incluir diversos indicios ópticos con uno o varios de los siguientes elementos: un patrón, tamaño o forma configurados para proporcionar una indicación del estado de desintegración de la pastilla.

Conclusión

5 [0060] Se ha presentado la descripción anterior de diversas realizaciones de la invención con fines ilustrativos y descriptivos. No se pretende limitar la invención a las formas precisas descritas. Un gran número de modificaciones, variaciones y mejoras resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Por ejemplo, las realizaciones del aparato pueden ser del tamaño apropiado, y se pueden adaptar de cualquier otra forma, para varias aplicaciones pediátricas y neonatales.

10 [0061] Los elementos, características o comportamientos de una realización pueden recombinarse o ser reemplazados fácilmente por uno o varios elementos, características o actos de otras realizaciones con el fin de formar numerosas realizaciones adicionales dentro del ámbito de la invención. Asimismo, los elementos que se muestran o describen como una combinación con otros elementos pueden, en diversas realizaciones, existir como elementos independientes. Por consiguiente, el ámbito de la presente invención no está limitado a los detalles específicos de las realizaciones descritas, sino que está limitado únicamente por las reivindicaciones que se adjuntan.

15 [0062] Aunque se han mostrado y descrito en el presente las realizaciones preferidas de la presente invención, resultará obvio para los expertos en la técnica que dichas realizaciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. Los expertos en la técnica podrán concebir numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin abandonar el ámbito de la invención. Se entenderá que se pueden utilizar en la puesta en práctica de la invención diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente. El propósito de las siguientes reivindicaciones es definir el ámbito de la invención y que las estructuras dentro del ámbito de estas reivindicaciones y sus equivalentes se encuentren incluidos en el mismo.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para la administración de medicación a un sitio de administración en la superficie del corazón de un paciente, y este aparato (10) comprende:
- 5 un dispositivo de almacenamiento de medicamentos (30) configurado para ser implantado dentro del cuerpo del paciente, y el dispositivo de almacenamiento está configurado para almacenar una pluralidad de elementos de medicación en estado sólido, comprendiendo cada elemento de medicación un medicamento;
- 10 un miembro flexible de administración (20) que posee un extremo proximal y un extremo distal; el extremo proximal está acoplado al dispositivo de almacenamiento de medicamentos, y el miembro de administración incluye un lumen (21 y/o 22) para el avance del elemento de medicación a través del miembro de administración;
- 15 un miembro de avance configurado para hacer avanzar el elemento de medicación a través del lumen del miembro de administración; y
- 20 una cámara de recepción (80) acoplada al extremo distal del miembro de administración; la cámara de recepción incluye un alojamiento (81) que posee un volumen interior (82) para recibir el elemento de medicación; el alojamiento incluye al menos una sección porosa (87) que permite la entrada y salida de fluidos tisulares de la cámara; en el que la cámara está configurada para: (i) retener un elemento de medicación recibido desde el miembro de administración; (ii) disolver el elemento de medicación en fluidos tisulares dentro del volumen interior con el fin de formar una solución de medicamento; y (iii) administrar el medicamento disuelto a través de al menos una sección porosa de la cámara de recepción al sitio de
- 25 administración;
- en el que al menos una sección porosa incluye una sección porosa que entra en contacto con el tejido configurada para entrar en contacto con una superficie del corazón con el fin de administrar la solución de medicamento al sitio de administración; y en el que la sección porosa que entra en contacto con el tejido está configurada para doblarse y
- 30 flexionarse con el fin de no impedir un movimiento de pared de un corazón cuando late.
2. El aparato de la reivindicación 1, en el que el elemento de medicación comprende una píldora de medicación (100).
- 35 3. El aparato de la reivindicación 1, en el que la sección porosa que entra en contacto con el tejido comprende un polímero poroso flexible.
4. El aparato de la reivindicación 1, en el que al menos una sección porosa comprende además una sección porosa que no entra en contacto con el tejido (86).
- 40 5. El aparato de la reivindicación 1, en el que la sección porosa que entra en contacto con el tejido posee una primera porosidad y la sección porosa que no entra en contacto con el tejido posee una segunda porosidad.
6. El aparato de la reivindicación 1, en el que la sección porosa que entra en contacto con el tejido está configurada para doblarse y flexionarse con el fin de no impedir el movimiento de una pared auricular de un corazón cuando late.
- 45 7. El aparato de la reivindicación 1, en el que la sección porosa que entra en contacto con el tejido está configurada para doblarse y flexionarse con el fin de no impedir el movimiento de una pared ventricular de un corazón cuando late.
- 50 8. El aparato de la reivindicación 1, en el que la cámara de recepción está configurada para doblarse y flexionarse con el fin de no impedir el movimiento de una pared de un corazón cuando late.
9. El aparato de la reivindicación 8, en el que la cámara de recepción posee al menos un contorno, una flexibilidad y/o una masa configurada para no impedir el movimiento de una pared de un corazón cuando late.
- 55 10. El aparato de la reivindicación 6, en el que la cámara de recepción posee un contorno curvado configurado para no impedir el flujo sanguíneo a través de la cámara del corazón en la que se coloca la cámara de recepción.
- 60 11. El aparato de la reivindicación 1, en el que el miembro de avance posee una punta configurada para detectar el contacto con el elemento de medicación.
12. El aparato de la reivindicación 1, en el que el miembro de avance se encuentra en un estado enrollado cuando no está avanzado y un estado desenrollado cuando está avanzado.
- 65 13. El aparato de la reivindicación 1, que además comprende unos medios de accionamiento acoplados al miembro

de avance para hacer avanzar dicho miembro de avance.

14. El aparato de la reivindicación 13, en el que los medios de accionamiento comprende al menos un rodillo de presión y/o un motor eléctrico.

5 15. El aparato de la reivindicación 1, en el que la cámara de recepción incluye un dispositivo de fijación (90) para fijar la cámara de recepción a una superficie tisular.

10 16. El aparato de la reivindicación 15, en el que el dispositivo de fijación está configurado para funcionar como un electrodo con el fin de detectar la actividad eléctrica del corazón o enviar una señal eléctrica al corazón.

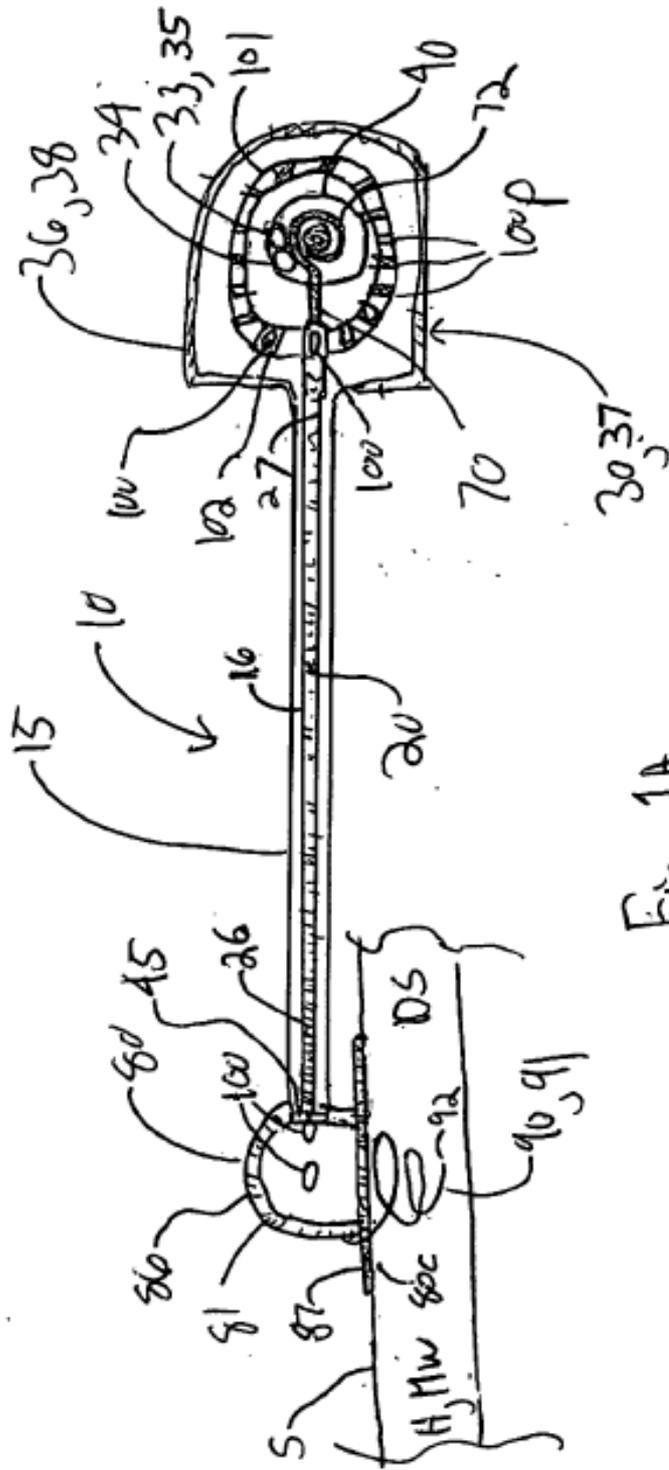
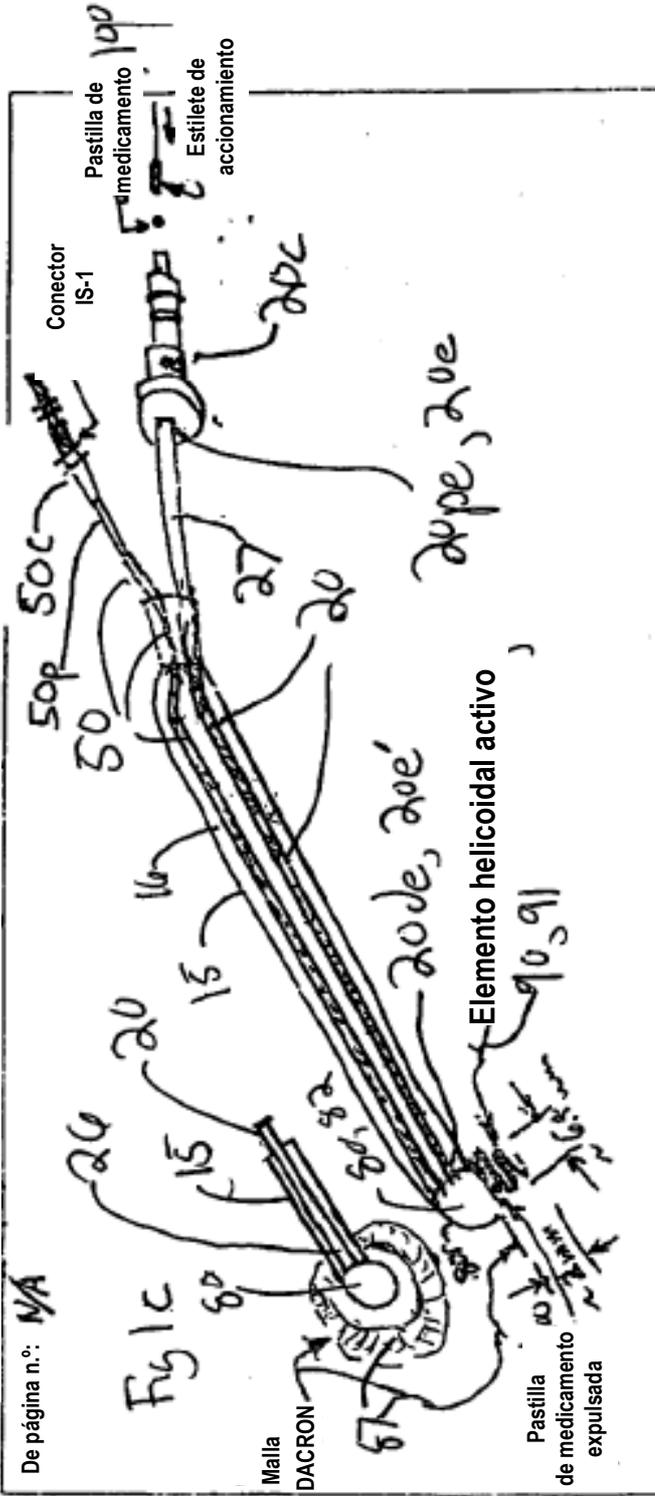


Fig. 1A.

Cable izquierdo auricular con catéter de administración de medicamentos

Libro n.º:

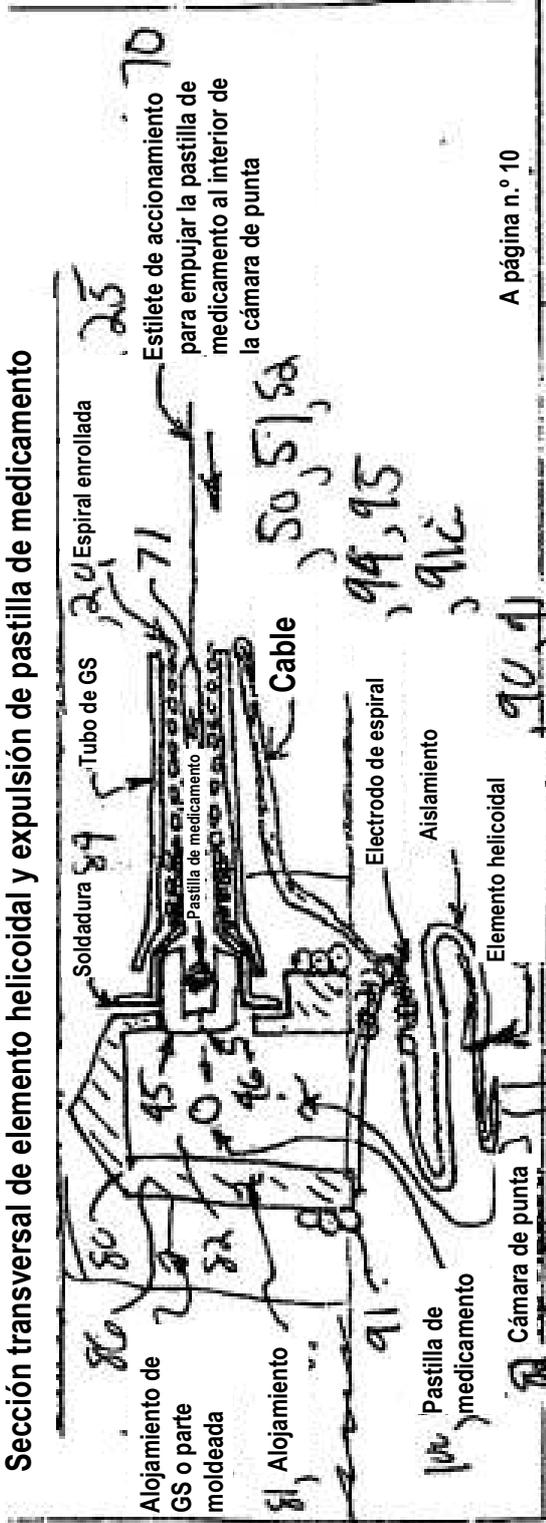
Fig 1b



De página n.º: MA

Fig 2

Sección transversal de elemento helicoidal y expulsión de pastilla de medicamento



A página n.º 10

GS: Goma de silicona

Tubo de engarce 53

Fig 3a

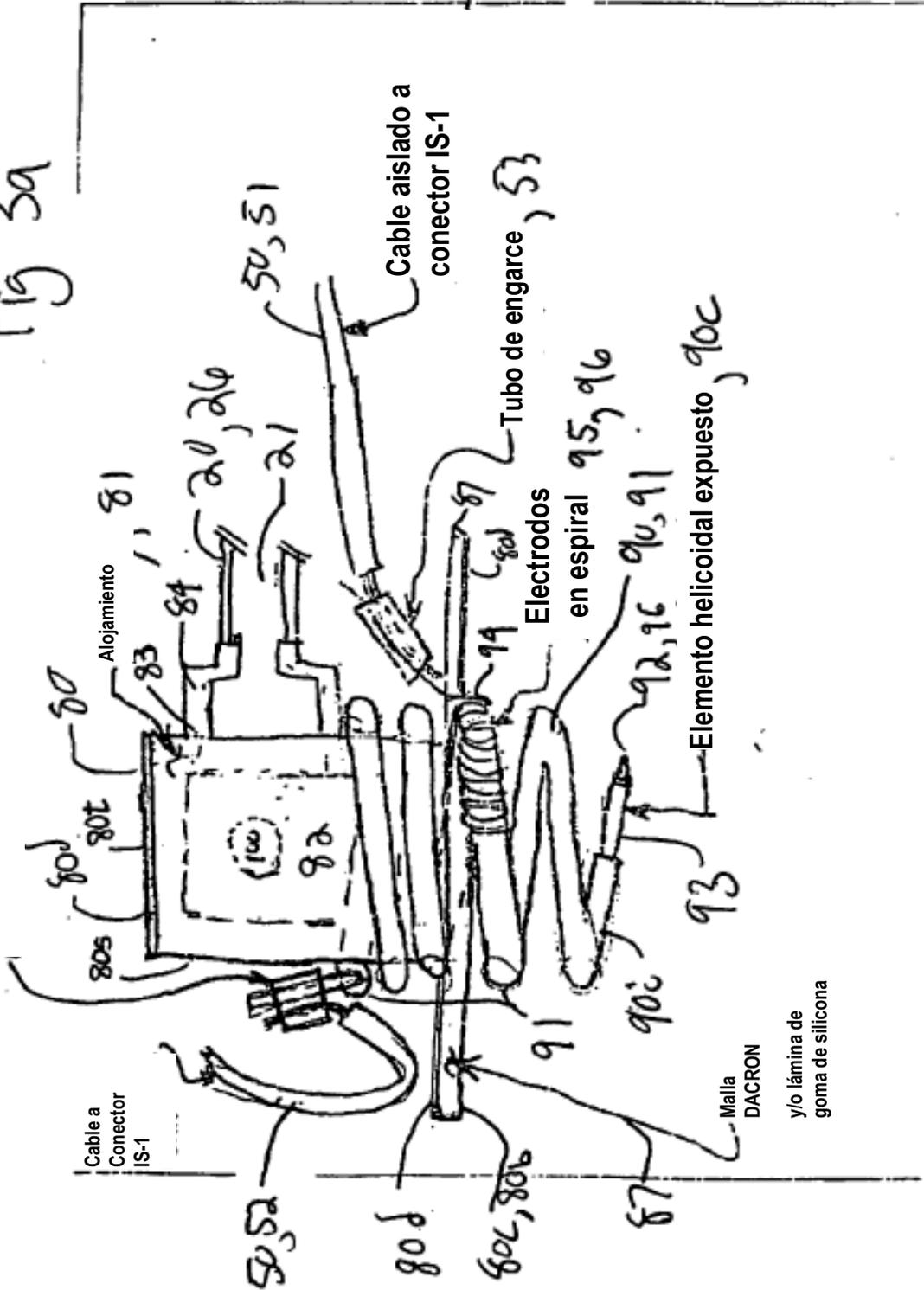
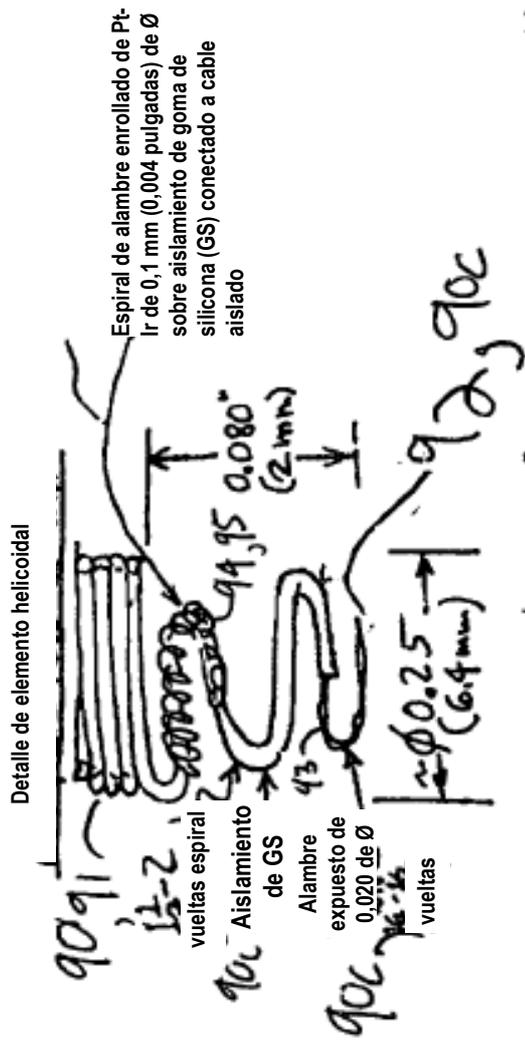
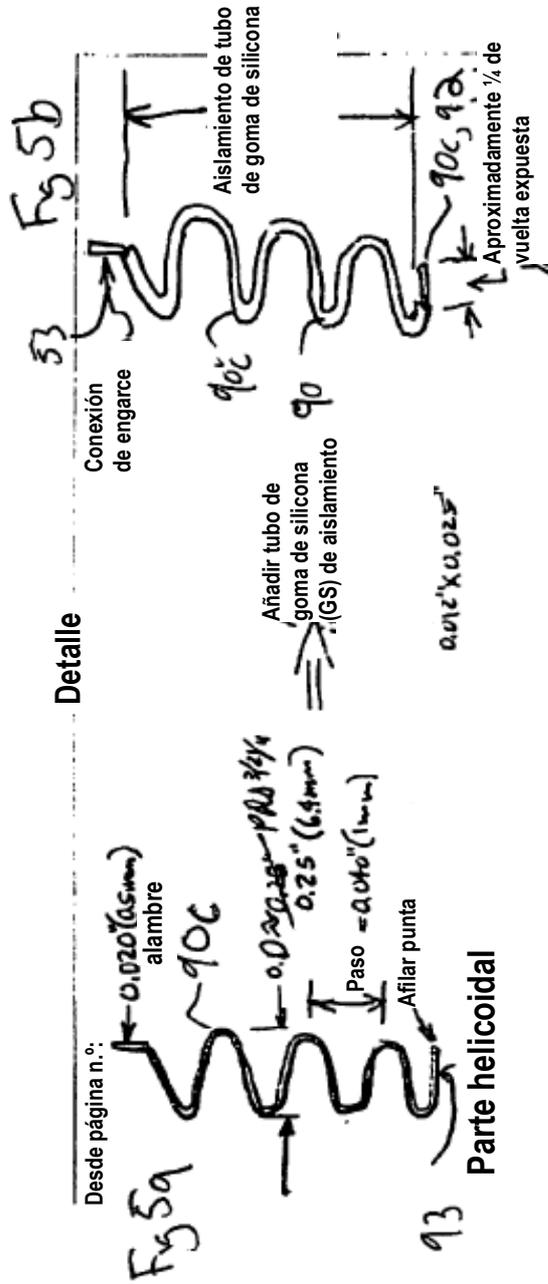


Fig 4.





Elemento helicoidal con tubo de GS

Fig 5c

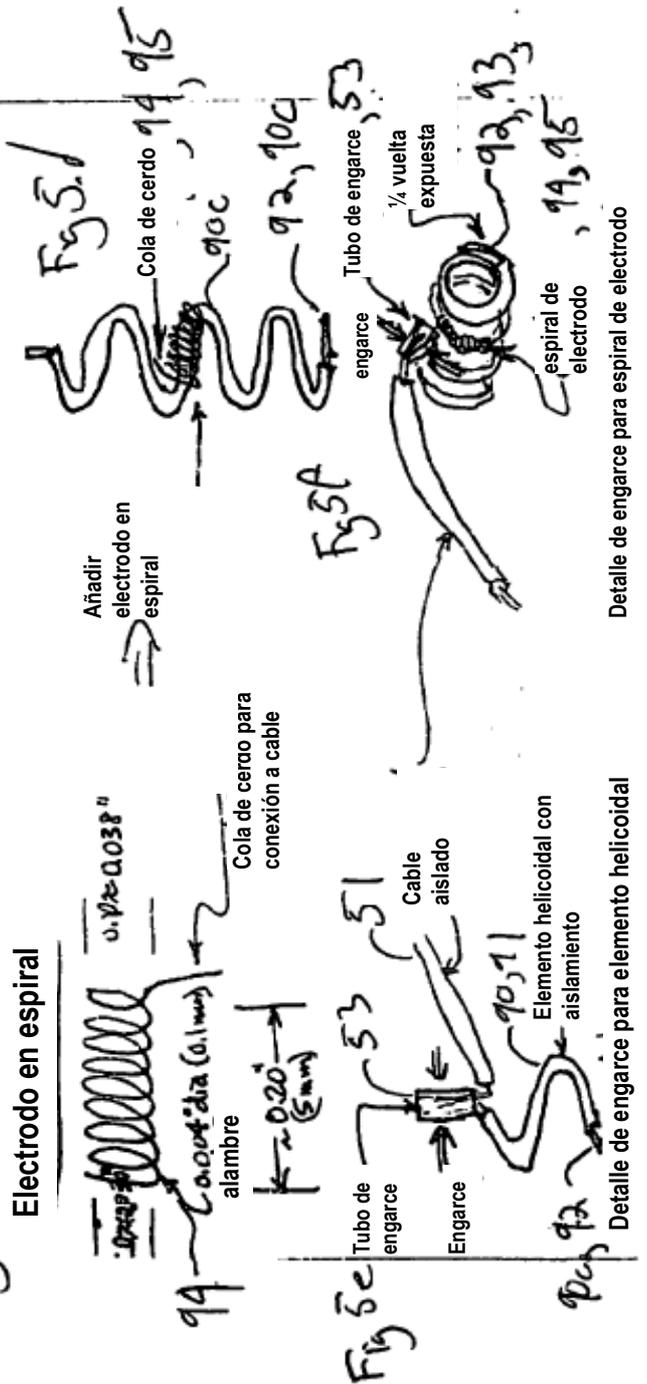
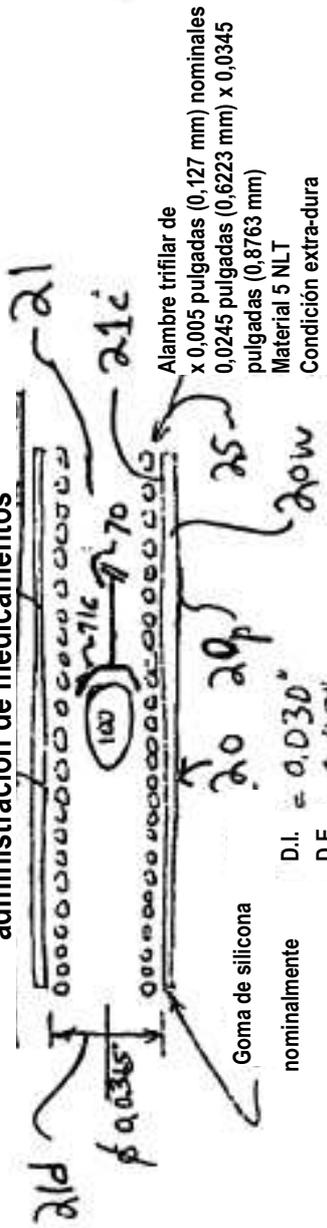


Fig. 69

Detalle del canal de administración de medicamentos



Alambre trifilar de
x 0,005 pulgadas (0,127 mm) nominales
x 0,0245 pulgadas (0,6223 mm) x 0,0345
pulgadas (0,8763 mm)
Material 5 NLT
Condición extra-dura

Goma de silicona
nominalmente
ligeramente estirada
sobre la espiral

D.I. = 0,030"
D.E. = 0,050"

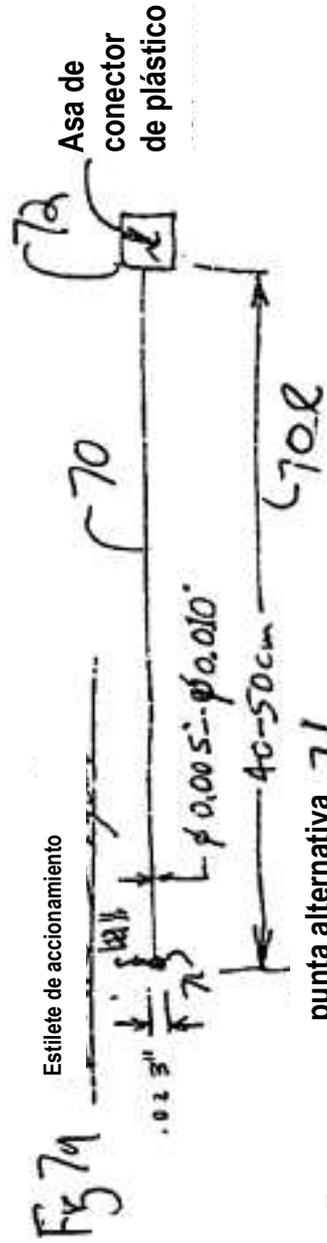


Fig 7a

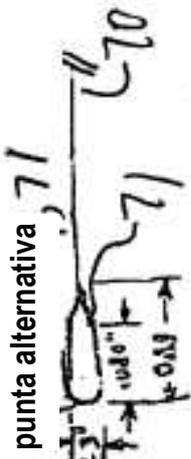
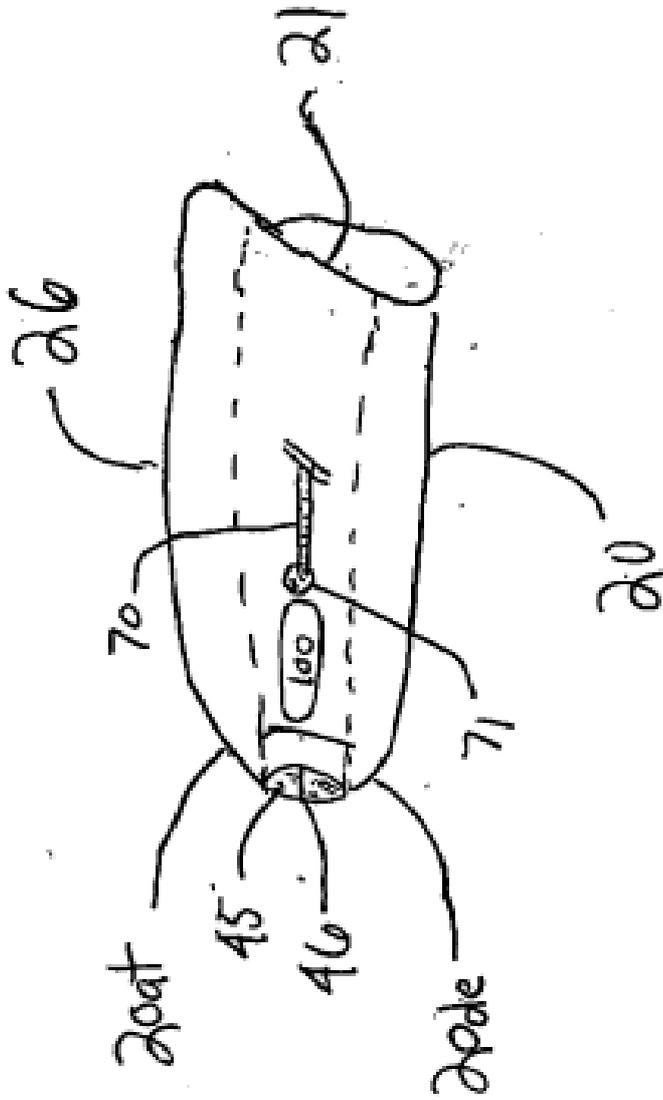


Fig 7b

Fig 6b



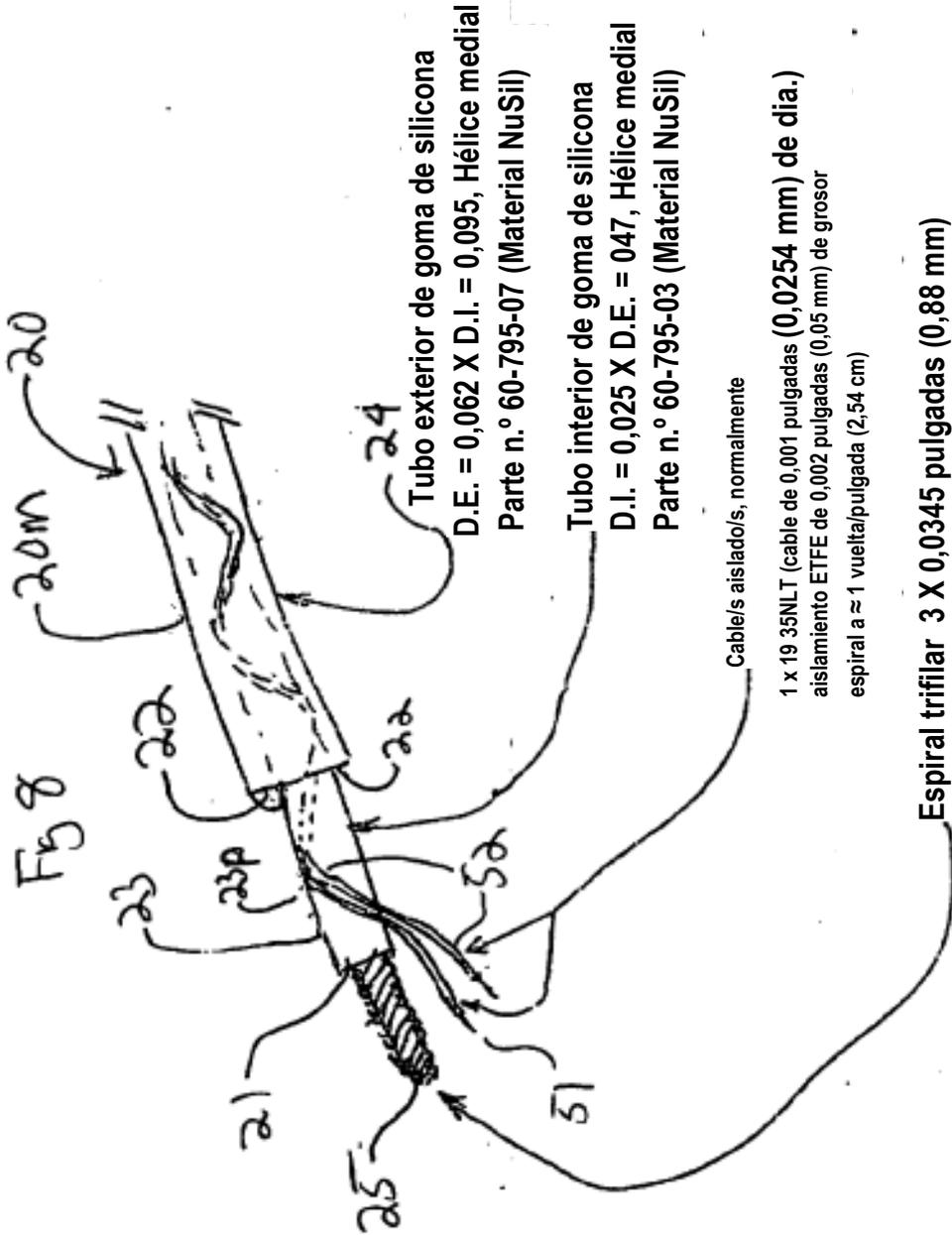


Fig 8

Tubo exterior de goma de silicona
D.E. = 0,062 X D.I. = 0,095, Hélice medial
Parte n.º 60-795-07 (Material NuSil)

Tubo interior de goma de silicona
D.I. = 0,025 X D.E. = 0,047, Hélice medial
Parte n.º 60-795-03 (Material NuSil)

Cable/s aislado/s, normalmente
1 x 19 35NLT (cable de 0,001 pulgadas (0,0254 mm) de dia.)
aislamiento ETFE de 0,002 pulgadas (0,05 mm) de grosor
espiral a ≈ 1 vuelta/pulgada (2,54 cm)

Espiral trifilar 3 X 0,0345 pulgadas (0,88 mm)
D.E. de 0,005 pulgadas (0,127 mm)
diámetro, alambre 5NLT con lumen interior de
0,0245 pulgadas (0,622 mm)