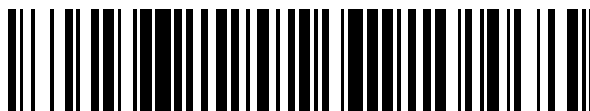


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 548**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/20 (2006.01)

A61M 5/172 (2006.01)

A61M 5/142 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2004 E 12189194 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 2583717**

54 Título: **Procedimientos y dispositivos para bloqueo del nervio renal**

30 Prioridad:

28.07.2004 US 900199

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

07.10.2019

73 Titular/es:

**MEDTRONIC ARDIAN LUXEMBOURG S.À.R.L.
(100.0%)**

**102, rue des Maraîchers
2124 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**GELFAND, MARK y
LEVIN, HOWARD, R.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 726 548 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

Procedimientos y dispositivos para bloqueo del nervio renal

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos y procedimientos para administración de fármaco local y, en particular, trata sobre un sistema implantable para administración dirigida de un agente bloqueador nervioso en el espacio periarterial de la arteria renal con el propósito de bloquear el plexo renal, sobre procedimientos para implantar el mismo, y sobre procedimientos y dispositivos para tratar enfermedades. La invención dirige el agente bloqueador nervioso hacia el nervio, impide la disipación del agente en el tejido de alrededor y proporciona la fijación del mecanismo de administración de fármaco en el tejido de alrededor.

Solicitudes relacionadas

La presente solicitud está relacionada y reivindica prioridad respecto de las siguientes solicitudes de titularidad compartida: número de serie 60/408.665, titulada «Renal Nerve Stimulation Method And Apparatus For Treatment Of Patients» que se presentó en la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos (USPTO) el 8 de abril de 2003 y solicitudes provisionales número de serie 60/370.190, titulada «Modulation Of Renal Nerve To Treat CHF», que se presentó en la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos (USPTO) el 8 de abril de 2002; número de serie 60/415.575 titulada «Modulation Of Renal Nerve To Treat CHF», que se presentó en la USPTO el 3 de octubre de 2002, y número de serie 60/442.970 titulada «Treatment Of Renal Failure And Hypertension», que se presentó en la USPTO el 29 de enero de 2003.

25 Antecedentes de la invención

La hipertensión arterial (HTA) y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) son los problemas de mayor relevancia en la cardiología contemporánea. Estas enfermedades crónicas explican la mayor parte de la morbilidad y mortalidad cardiovascular y, a pesar del gran progreso conseguido, continúan siendo retos terapéuticos. El pilar fundamental de la terapia tanto para HTA como para ICC incluye el uso de fármacos principalmente por vía oral y fármacos intravenosos que actúan directa o indirectamente sobre el riñón, tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y diuréticos, dependiendo la cantidad de cada fármaco utilizado de la etapa de la enfermedad. Si bien la terapia con fármacos es eficaz en las etapas más tempranas de HTA e ICC, no existe un tratamiento con fármacos verdaderamente eficaz para las etapas intermedias a tardías de estas enfermedades.

La HTA y la ICC están provocadas por distintas causas. Independientemente de la causa inicial, ambas enfermedades siguen una vía común en su avance hacia la etapa terminal, principalmente como resultado de la actividad excesiva del nervio renal. Se ha demostrado con modelos animales aceptados que la denervación renal puede controlar la HTA y mejorar los síntomas y retrasar el avance de la ICC. No obstante, no existen en la actualidad terapias con fármacos o dispositivos que puedan proporcionar bloqueo clínicamente útil a largo plazo de la actividad del nervio renal en seres humanos. El único procedimiento clínico disponible de denervación renal es un procedimiento quirúrgico invasivo, técnicamente complejo y de uso limitado, puesto que el nervio se regenera rápidamente.

Es de especial importancia para la presente invención el estado de ICC que se desarrolla en muchos pacientes después de un infarto de miocardio (IM). La cardiopatía coronaria produce aproximadamente 70 % de las insuficiencias cardíacas congestivas. El IM agudo debido a la obstrucción de una arteria coronaria es un episodio inicial común que, en última instancia, puede producir insuficiencia cardíaca. El proceso mediante el cual ocurre esto se denomina remodelado y se describe en el texto Heart Disease, 5ª ed., E. Braunwald, Cap. 37 (1997). El remodelado después de un infarto de miocardio implica dos tipos distintos de cambios físicos al tamaño, forma y grosor del ventrículo izquierdo. El primero, conocido como expansión del infarto, implica un estrechamiento y estiramiento localizados del miocardio en la zona del infarto. Este miocardio puede pasar por fases progresivas de deterioro funcional, según la gravedad del infarto.

Estas fases reflejan la anormalidad en el movimiento de la pared del miocardio subyacente e incluye una disincronía inicial, seguida de hipocinesia, acinesia y, finalmente, en casos que producen aneurisma del ventrículo izquierdo, discinesia. Esta discinesia se ha descrito como movimiento «paradójico» puesto que la zona del infarto sobresale hacia afuera durante la sístole mientras el resto del ventrículo izquierdo se contrae hacia adentro. En consecuencia, el volumen sistólico final en corazones discinéticos aumenta en comparación con los corazones no discinéticos.

La segunda característica física del remodelado del ventrículo izquierdo es el intento de compensación de la región no infartada del miocardio respecto de la región infartada transformándose en hiperquinética y expandiéndose de manera aguda, haciendo que el ventrículo izquierdo adopte una forma más esférica. Esto ayuda a mantener el volumen de derrame después de un infarto. Estos cambios aumentan el estrés de la pared en el miocardio del ventrículo izquierdo. Se cree que la tensión de la pared es uno de los parámetros más importantes que estimulan el remodelado del ventrículo izquierdo. En respuesta a la mayor tensión o estrés de la pared, se produce dilatación

ventricular adicional. Por lo tanto, se puede producir un ciclo vicioso, en el cual la dilatación produce dilatación adicional y mayor deterioro funcional. A nivel celular, también se pueden producir adaptaciones desfavorables. Esto agrava adicionalmente el deterioro funcional.

5 Takashi Nozawa et al informaron sobre los efectos de la denervación renal en «Effects of long- term renal sympathetic denervation on heart failure after myocardial infarction in rats» publicado en Heart Vessels (2002) 16:51—56 Springer-Verlag. Los nervios renales bilaterales de las ratas se denervaron con cirugía (se cortaron) (DR) dos días antes de inducir IM por ligadura de la arteria coronaria. Cuatro semanas después, se determinaron la función del ventrículo izquierdo (VI) y la excreción de sodio. En ratas con IM, la DR mejoró la excreción de sodio
10 reducida. Las ratas con IM y DR mostraron una presión diastólica final de VI inferior y mayor dP/dt máxima en comparación con las ratas con inervación (INN) e IM. Las dimensiones diastólica final y sistólica final del VI fueron significativamente inferiores y el acortamiento fraccionado del VI fue mayor en ratas con IM y DR que en ratas con IM e INN.

15 Los autores de la invención describieron procedimientos y dispositivos novedosos para la modulación reversible y mínimamente invasiva del nervio renal en solicitudes pendientes de tramitación. La presente solicitud describe procedimientos novedosos para la administración de fármaco y sistemas de administración y detección de fármacos fisiológicos integrados que proporcionan un procedimiento de bloqueo del nervio renal para tratar HTA y ICC significativamente más eficaz que los que existen en la actualidad. El objetivo de la presente invención es un
20 dispositivo completamente implantable que bloquee la actividad del nervio renal de al menos un riñón que 1) se pueda colocar de manera mínimamente invasiva y 2) que requiera intervención mínima por parte del paciente y del médico; y que aumente en gran medida el cumplimiento del paciente lo cual conllevaría una mayor eficacia general de estas terapias. Además de poder utilizarse para HTA e ICC, este procedimiento puede ser aplicable a otras enfermedades importantes, por ejemplo, retrasando el avance de la insuficiencia renal crónica y disminuyendo la
25 cantidad de pacientes que requieren hemodiálisis crónica.

El bloqueo nervioso en seres humanos es conocido y se practica mayormente en el campo de la anestesia local y el control del dolor. Si bien los compuestos utilizados como anestésicos generales reducen el dolor produciendo pérdida de conciencia, los anestésicos locales actúan mediante una pérdida de sensibilidad en la zona de
30 administración localizada en el cuerpo. En términos generales, se cree que el mecanismo mediante el cual los anestésicos locales inducen su efecto, si bien no se han determinado definitivamente, está basado en la capacidad de interferir localmente con la iniciación y transmisión de un impulso nervioso, p. ej., interfiriendo con la iniciación y/o propagación de una onda de despolarización en una zona localizada de tejido nervioso. Las acciones de los anestésicos locales son generales y cualquier tejido donde se produce conducción nerviosa, p. ej., despolarización
35 de membrana celular, puede ser afectado por estos fármacos. En consecuencia, el tejido nervioso que media en las funciones tanto sensoriales como motoras puede ser afectado de manera similar por los anestésicos locales. Las neurotoxinas son las sustancias químicas que cuando se aplican a un tejido nervioso en cantidades sumamente pequeñas pueden bloquear un nervio durante un periodo de tiempo que excede significativamente el que se consigue con los anestésicos locales. Asimismo, son más tóxicos y potencialmente más peligrosos para el paciente
40 que los anestésicos locales.

En la técnica se conocen distintos dispositivos y formulaciones para la administración de anestésicos locales. Por ejemplo, los anestésicos locales se pueden administrar en una disolución o suspensión mediante inyección, infusión, infiltración, irrigación, por vía tópica y medios similares. La inyección o infusión se pueden llevar a cabo de una vez,
45 o si se desean efectos locales prolongados, se pueden administrar agentes anestésicos localizados de manera continua por medio de un goteo por gravedad o una bomba de infusión. Por lo tanto, los anestésicos locales tales como bupivacaína se han administrado por infusión continua, p. ej., para administración epidural o intratecal (espinal) prolongada. Para control prolongado del dolor se han propuesto e implementado bombas completamente implantables. Estas bombas pueden almacenar cierta cantidad de fármaco y un médico las rellena periódicamente.
50 Varios autores propusieron implantes liberadores de fármaco para controlar el dolor y los espasmos musculares que liberan lentamente un agente anestésico en el sitio de la implantación.

La duración de la acción de un anestésico local es proporcional al tiempo durante el cual está en contacto real con los tejidos nerviosos. En consecuencia, los procedimientos o formulaciones que mantienen la localización del
55 fármaco en el nervio prolongan la anestesia en gran medida. Los anestésicos locales son potencialmente tóxicos, tanto localmente como mediante absorción sistémica, pero sin embargo deben estar presentes el tiempo suficiente para que el dolor localizado desaparezca. Por ende, es sumamente importante que los factores tales como la elección del fármaco, la concentración del fármaco y la velocidad y sitio de administración se tengan en cuenta cuando se considere su uso para la aplicación de bloqueo nervioso. Charles Berde en «Mechanisms of Local Anesthetics» (Anesthesia, 5ª ed., R.D. Miller, editor, Churchill-Livingstone, Filadelfia 2000, pág. 491-521) determinó
60 que solo 1-2 % de la cantidad total de anestésico local llega a alcanzar el nervio cuando se administra por procedimientos tradicionales. El resto del fármaco se disipa por la circulación de la sangre que aleja el fármaco del nervio. Por lo tanto, el propósito de la presente invención es maximizar la cantidad de fármaco dirigido hacia el nervio de modo que se consiga el bloqueo eficaz del nervio renal con la cantidad mínima de fármaco.
65

En teoría, una bomba de fármaco implantable apropiada disponible en el mercado tal como una bomba Syncromed

fabricada por Medtronic Inc. (Shoreview, MN) se puede utilizar para bloquear el nervio renal en un ser humano. La bomba puede administrar una disolución común disponible en el mercado de un agente anestésico local tal como bupivacaína en el tejido que rodea el nervio renal mediante un catéter sujeto a ella. Aunque es viable, dicha realización del bloqueo del nervio renal tendrá limitaciones prácticas. Para bloquear un nervio periférico (por ejemplo, con el fin de practicar un bloqueo del plexo braquial realizado comúnmente) utilizando técnicas convencionales el médico normalmente infiltra 10-50 ml de bupivacaína o anestésico similar en el tejido que rodea el nervio seleccionado. Con esto se consigue un bloqueo apropiado de señales tanto sensoriales como motoras durante 2 a 6 horas. La bupivacaína disponible en el mercado comercializada como Marcaine o Sensorcaine se consigue en concentraciones de 0,25 a 0,1 %. Para bloqueos periféricos (nervio único), se utilizan normalmente concentraciones de 0,5 a 0,75 %. Existen varias razones por las cuales los anestésicos locales se diluyen tanto. Un compuesto amino-amida tal como bupivacaína puede ser tóxico tanto local (es irritante) como sistémicamente (deprime el corazón). En general se puede decir que un anestésico local no será eficaz por debajo de cierta concentración mínima y será tóxico por encima de cierta concentración máxima.

Las bombas de fármaco implantables están comúnmente equipadas con un depósito de almacenamiento de fármaco interno de 30 a 50 ml. Los depósitos más grandes son posibles pero imponen serias limitaciones en cuanto a la aceptabilidad física y clínica del implante. Si se desea el bloqueo continuo (24 horas al día 7 días a la semana) del nervio renal del paciente, y se utiliza una técnica de bloqueo de nervio periférico convencional, será necesario rellenar el depósito de bomba implantada diariamente o incluso con mayor frecuencia. Esto es posible pero no práctico puesto que rellenar la bomba está asociado a punzar la piel, produciendo dolor y dando pie al riesgo de infección local y sistémica. Asimismo, la infusión diaria de una gran cantidad de fármaco puede causar un grave riesgo para la salud del paciente, especialmente si el paciente tiene un corazón débil. En particular, el mismo fármaco bupivacaína es eficaz en una dosis muy inferior cuando se administra directamente en el tejido nervioso seleccionado en la columna vertebral del paciente. Por ejemplo, un bloqueo de dolor intratecal (espinal) eficaz se puede conseguir con 2-5 ml de bupivacaína. Esta observación muestra que una administración más dirigida del mismo fármaco en el tejido nervioso puede dar como resultado una reducción de 10 o más veces en la cantidad de fármaco necesario para bloquear el nervio.

Por consiguiente, es el propósito de la presente invención proporcionar procedimientos y dispositivos implantables novedosos que bloqueen de manera eficaz el nervio renal dirigiendo la administración del fármaco seleccionado al nervio, reduciendo la disipación del fármaco en el tejido de alrededor, reduciendo la cantidad de fármaco almacenado en el dispositivo y aumentando el intervalo de tiempo entre el rellenado o reemplazo del dispositivo. Por otra parte también es el propósito de la presente invención permitir analizar la eficacia del bloqueo del nervio renal y practicar el bloqueo renal automáticamente, intermitentemente y/o periódicamente en las situaciones clínicas en las cuales no se desee bloqueo continuo.

El documento US 2003/216792 A1 se refiere a un procedimiento y aparato para la estimulación del nervio renal para tratar pacientes.

La publicación internacional WO 02/26318 A1 se refiere a un procedimiento y sistema para la estimulación nerviosa y detección de actividad cardíaca antes de y durante un procedimiento médico.

El documento US 5.922.340 A se refiere a formulaciones de carga elevada y procedimientos para proporcionar anestesia local prolongada.

El documento US 6.287.608 B1 se refiere a un procedimiento y aparato para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva mejorando la perfusión del riñón mediante infusión de un vasodilatador.

El documento US 2003/158584 A1 se refiere a un dispositivo implantado crónicamente para detección y terapia.

La publicación internacional WO 96/41616 A1 se refiere a formulaciones y procedimientos para proporcionar anestesia local prolongada.

El documento US 2004/064129 A1 se refiere a un catéter para la administración uniforme de medicación.

Resumen de la invención

La denervación quirúrgica del riñón en animales experimentales sugirió múltiples beneficios inmediatos y a largo plazo para pacientes con enfermedades cardíacas y renales. Los efectos beneficiosos potenciales más significativos son: retraso del avance de ICC, resolución de sobrecarga de fluido en ICC mediante inducción o aumento de diuresis, reducción de remodelado después de un infarto de miocardio, reducción de hipertensión arterial y retraso del avance de la enfermedad renal crónica hasta la diálisis. Los beneficios se consiguen mediante la reducción del tono simpático sistémico que produce la vasoconstricción de los vasos sanguíneos, la reducción de la carga sobre el corazón y los efectos directos de la denervación sobre el riñón. Tanto la denervación renal sencilla como la denervación bilateral tienen beneficios potenciales. La denervación quirúrgica se practicó previamente en animales y en algunos humanos para control del dolor. Requiere una cirugía mayor y es ineficaz a largo plazo, puesto que los nervios renales, con el tiempo, vuelven a crecer. Asimismo, después de la denervación quirúrgica, el nervio renal

puede volver a crecer de forma patológica y puede producir dolor y otros efectos adversos graves. Puesto que los cambios fibróticos en el sitio de la denervación hacen que no se pueda repetir la denervación quirúrgica, los pacientes se enfrentan a la posibilidad de que les tengan que extirpar el riñón para controlar el dolor.

5 Los autores de la invención sugieren un procedimiento alternativo para reducir o bloquear la actividad del nervio renal en pacientes mediante modulación del nervio renal mínimamente invasiva. La modulación del nervio renal se consigue con la infusión controlada de un agente de bloqueo nervioso en el espacio periarterial de la arteria renal del riñón. El espacio periarterial es la zona que rodea las arterias y venas renales que se extiende desde la aorta y la vena cava hasta la zona alrededor del riñón propiamente dicho inclusive. Puesto que los nervios renales están a
10 continuación de la superficie externa de la arteria renal, cuando una concentración efectiva del agente de bloqueo nervioso está presente en este espacio periarterial, la actividad del nervio renal se reduce o se detiene sustancialmente. Se proponen procedimientos y dispositivos para el bloqueo periódico tanto continuo como intermitente del nervio renal. Estos procedimientos y dispositivos proporcionan un bloqueo nervioso reversible y eficaz durante un periodo de tiempo clínicamente pertinente, a la vez que evitan la cirugía mayor y el daño
15 irreparable en el nervio por la cual se caracteriza la denervación quirúrgica previamente utilizada.

Los dispositivos de la realización preferida pueden ser bombas de fármaco implantables o implantes liberadores de fármaco. Se conocen ambas clases de dispositivos de administración local de fármaco. Las bombas implantadas se han utilizado con éxito previamente para el control del dolor mediante infusión de anestésicos locales en la columna
20 vertebral del paciente. Las bombas implantables varían entre depósitos simples (puertos) implantados debajo de la piel con un catéter sujeto a ellos y dispositivos sofisticados programables accionados por microprocesadores similares a los marcapasos. Los implantes liberadores de fármaco se han utilizado para administrar agentes anticonceptivos y para prevenir restenosis de las arterias coronarias.

25 Las bombas implantadas también se pueden rellenar con fármaco sin cirugía utilizando un puerto transdérmico accesible con una aguja, si bien es preferible extender el tiempo entre los rellenados para minimizar el dolor y el riesgo de infección. La realización de la bomba implantable programable también ofrece la ventaja de la administración de fármaco periódica que se puede ajustar a más o a menos utilizando un enlace de comunicación remota. Esto es particularmente significativo en el tratamiento de enfermedades crónicas tales como ICC donde el
30 bloqueo nervioso constante continuo puede producir una adaptación (reposo de la ganancia fisiológica o compensación) y la pérdida del efecto terapéutico.

Los implantes liberadores de fármaco funcionan principalmente por difusión. Los implantes liberadores de fármaco son ventajosos en el tratamiento de una afección temporal tal como expansión del infarto después de IM agudo
35 donde un implante que bloquea el nervio durante aproximadamente 30 días y luego se disuelve por sí solo puede ser la mejor realización de la invención.

Resumen de los dibujos

40 Una realización preferida y mejor forma de la invención se ilustra en los dibujos adjuntos que se describen de la siguiente forma:

La Figura 1 ilustra el paciente tratado con una realización de bomba implantada de la invención.

45 La Figura 2 ilustra los mecanismos fisiológicos de modulación del nervio renal.

La Figura 3 ilustra el posicionamiento anatómico del dispositivo de bloqueo del nervio renal.

50 La Figura 4 ilustra una bomba de infusión de fármaco implantable con un catéter electrodo.

La Figura 5 ilustra la infusión de un fármaco anestésico en la almohadilla grasa renal.

La Figura 6 ilustra un catéter con un manguito para infusión de fármaco distribuida en el espacio periarterial.

55 La Figura 7 ilustra un catéter bifurcado para infusión de fármaco en el espacio periarterial.

La Figura 8 ilustra un catéter en espiral para infusión de fármaco en el espacio periarterial.

60 La Figura 9 ilustra un implante liberador de fármaco en el espacio periarterial.

La Figura 9A ilustra un material biodegradable liberador de fármaco en el espacio periarterial.

La Figura 10 ilustra un catéter de infusión de fármaco poroso.

65 La Figura 11 ilustra un catéter de infusión de fármaco con crecimiento interno de tejido.

La Figura 12 ilustra el catéter de infusión de fármaco que dirige el fármaco hacia el nervio renal.

La Figura 13 ilustra el catéter de infusión de fármaco que se solapa con la arteria renal y dirige la infusión de fármaco hacia el nervio renal.

5

La Figura 14 es una vista transversal del catéter y arteria mostrados en la Figura 13.

Descripción detallada de la invención

10 Para el uso clínico propuesto, la capacidad de la invención es bloquear la actividad simpática del nervio renal del riñón mediante la administración local controlada de un agente bloqueador nervioso con el objetivo de mejorar la función renal y cardíaca del paciente. Los elementos de la invención son útiles para bloquear nervios con otros fines además de tratar enfermedad cardiorrenal y se pueden aplicar en otras regiones anatómicas.

15 Un agente de bloqueo nervioso es un fármaco que reduce o bloquea la conducción de señales a través de los nervios renales. Los agentes de bloqueo nervioso se pueden seleccionar de entre distintos grupos que incluyen (1) anestésicos locales, (2) ketamina (un sedante muy conocido con propiedades de bloqueo nervioso), (3) antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, (4) neurotoxinas tales como tetrodotoxina y saxitoxina o (5) cualquier otra clase o tipo de agente que de manera transitoria o permanente, parcial o completamente, altera la
20 conducción nerviosa. Los términos agente bloqueador nervioso y fármaco bloqueador nervioso son intercambiables.

La enfermedad cardiorrenal se define como una afección, crónica o aguda, que implica tanto el corazón como el riñón. Entre los ejemplos de enfermedades cardiorrenales se encuentran la hipertensión arterial y la ICC. Las enfermedades cardiorrenales se caracterizan por la actividad aumentada del nervio renal.

25

A los fines de la presente invención, el nervio renal se define como cualquier nervio individual o plexo de nervios y ganglios que conduce una señal nerviosa hacia y/o desde el riñón y está anatómicamente ubicado sobre la superficie de la arteria renal, se separa de la aorta donde la arteria renal se ramifica desde la aorta y/o sobre ramificaciones de la arteria renal. El nervio renal por lo general entra en el riñón en la zona del hilio renal, pero puede
30 entrar en cualquier punto donde una arteria renal o ramificación de la arteria renal entre en el riñón.

El espacio periarterial se define como el espacio inmediatamente alrededor de las arterias renales, venas renales y sus ramificaciones entre la aorta y el hilio renal. La almohadilla grasa renal se define como el tejido adiposo o grasa que rellena el espacio periarterial y rodea la arteria renal, vena renal, nervios renales y el riñón propiamente dicho.
35 La fascia renal es la capa de tejido conjuntivo que rodea, envuelve y contiene la arteria renal, la vena renal, la almohadilla grasa renal y el riñón propiamente dicho.

40

Un dispositivo implantable o implantado (comúnmente denominado un «implante») es un dispositivo artificial completamente encerrado en el cuerpo del paciente. Es importante mencionar que los implantes permiten que la piel natural del paciente sirva como una barrera contra las infecciones. Un implante puede ser, por ejemplo, una bomba electromecánica compleja, catéter y puerto o un polímero liberador de fármaco. La implantación se puede conseguir mediante cirugía abierta, cirugía mínimamente invasiva o intervención transcatéter, ya sean extravasculares, intravasculares o una combinación de cualquiera de las mencionadas. Durante el procedimiento de la implantación, se utiliza un instrumento quirúrgico o catéter para atravesar la piel y penetrar dentro del cuerpo del paciente. El
45 implante se posiciona en el lugar deseado y la vía utilizada para acceder al sitio se cierra. El sitio cicatriza y el dispositivo queda completamente implantado.

Una bomba implantable es un dispositivo implantable que se inserta debajo de la piel del paciente y que se puede rellenar utilizando un acceso transdérmico mediante aguja. Una bomba implantable puede tener un catéter incorporado o puede estar equipado con un catéter separado que administra medicación al espacio periarterial.
50 Según la modalidad de tratamiento deseada, una bomba implantable preferida puede ser un dispositivo programable, controlado por el paciente o de velocidad constante.

55

Un implante liberador de fármaco es un dispositivo que está completamente implantado en el cuerpo que libera lentamente el agente bloqueador nervioso en el espacio seleccionado. Un ejemplo de dicho espacio es el espacio periarterial renal. Otro ejemplo es dentro de la cápsula renal, o el espacio virtual entre el tejido renal y la vaina fibrosa que rodea los tejidos renales propiamente dichos. Los implantes liberadores de fármaco funcionan por difusión y pueden ser biodegradables o no. Una bomba osmótica también es un implante liberador de fármaco. Las distintas matrices que sirven para retrasar la difusión del fármaco dentro del espacio seleccionado se denominan implantes liberadores de fármaco a los efectos de la presente invención. Estas incluyen geles, parches, microesferas
60 inyectables, suspensiones, disoluciones o cualquier otra matriz que pueda contener suficiente fármaco como para producir el efecto buscado.

65

La Figura 1 ilustra un paciente 101 tratado con la realización preferida de la invención. El paciente tiene riñones 103 y 104 que son órganos con forma de alubia de 12 cm de longitud, 6 cm de ancho y 3 cm de grosor ubicados fuera y detrás de la cavidad peritoneal. El paciente lleva una bomba de fármaco implantable 105 implantada en el costado del paciente debajo de la piel. La bomba está equipada con un catéter de administración de fármaco 106 que

termina en la zona de la arteria renal 107 donde el fármaco administrado es capaz de bloquear el nervio renal.

La Figura 2 ilustra la función de la actividad del nervio renal en el avance de enfermedades cardíacas y renales crónicas. Una actividad del nervio aferente (del riñón al cerebro) renal aumentada 201 da como resultado el tono simpático sistémico aumentado 202 y la vasoconstricción (estrechamiento) 203 de los vasos sanguíneos. La resistencia aumentada de los vasos sanguíneos da como resultado hipertensión arterial 204. La hipertensión arterial es un factor importante que contribuye al avance de la insuficiencia cardíaca y renal crónicas así como de episodios agudos tales como accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio. La actividad del nervio eferente (del cerebro al riñón) renal aumentada 205 da como resultado el aumento adicional de la actividad del nervio renal aferente, la secreción de la hormona renal renina 206, y la disminución del flujo sanguíneo renal y la excreción reducida de agua y sodio por parte del riñón. La renina contribuye a la vasoconstricción sistémica de los vasos sanguíneos 203. En conjunto estos factores renales dan como resultado la retención de líquidos 207 y la carga de trabajo aumentada del corazón contribuyendo, de este modo, al deterioro adicional de la salud del paciente. Debería resultar evidente a partir de la Figura 2 que la moderación de la actividad del nervio renal sería beneficiosa para pacientes con enfermedades del corazón, de los riñones y del sistema circulatorio (cardiorrenales).

La Figura 3 ilustra una realización preferida de la invención utilizando una imagen de TC (rayos X digitales) de un ser humano. La bomba 105 está implantada debajo de la piel en la espalda del paciente. La bomba está equipada con el catéter 106. La punta 304 del catéter está cerca de la arteria renal 107. En este ejemplo, la punta 304 se muestra en la zona del hilio renal 305 donde los vasos sanguíneos renales (arterias y venas) entran en el riñón y salen de él. En la práctica clínica, la punta podría estar en otros sitios dentro del espacio periarterial renal siempre que la posición permita esparcir el agente bloqueador nervioso en al menos una superficie suficiente del nervio como para conseguir el nivel requerido de bloqueo nervioso. Cada riñón tiene una superficie convexa exterior y una hendidura sobre el costado interno denominada hilio. El hilio funciona como una vía de entrada y salida de los vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervios y uréteres del riñón. Los nervios renales están a continuación de la arteria renal 107 que conecta el riñón 104 con la aorta 301 mostrada delante de la columna vertebral 302. El riñón y los vasos renales están encerrados por grasa y fascia constituidas por tejido conjuntivo que no se muestra bien en este tipo de imagen de TC.

Es importante mencionar que el catéter 106 se puede introducir en el espacio periarterial con ayuda de TC y sin cirugía. La resolución espacial de las modalidades de diagnóstico por imagen modernas tales como TC, fluoroscopia TC, ultrasonido y RM permite al radiólogo que realiza la intervención posicionar el catéter dentro de un milímetro de la arteria renal de un ser humano. El procedimiento se lleva a cabo con una aguja, alambre guía para intercambio y técnicas similares comúnmente utilizadas en radiología intervencionista. El extremo distal del catéter se puede dejar fuera del cuerpo durante el tiempo que dure la intervención o durante el tratamiento entero si el tratamiento es de corta duración. Más adelante, si la terapia de bloqueo del nervio renal es clínicamente exitosa, para infusiones repetitivas del fármaco bloqueador nervioso, es posible conectar al catéter ya implantado una bomba implantada o un puerto subcutáneo simple tal como un dispositivo Port-A-Cath disponible en el mercado.

La Figura 4 ilustra un diseño simplificado de una bomba de infusión de fármaco programable e implantable. La bomba 105 se implanta en un «bolsillo» debajo de la piel del paciente 401. Todos los mecanismos de la bomba quedan encerrados dentro de una funda polimérica o de titanio 402. El fármaco se almacena en el depósito 403. Para rellenar la bomba se utiliza una aguja 405 para perforar la piel y el septo 406 del depósito de la bomba. El septo 406 está hecho de un material tal como silicona que se sella después de la punción. El fármaco se desplaza desde el depósito mediante el vehículo comprimido 407. El vehículo puede ser clorofluorocarbono, butano u otro compuesto similar. El vehículo actúa sobre el fármaco mediante el diafragma elástico 408. Como alternativa, el diafragma puede actuar como un resorte o se puede accionar sobre él mediante el resorte para desplazar el fármaco. El catéter 106 está en comunicación fluida con el depósito 403. El vehículo fuerza al fármaco a salir del depósito hacia el catéter y a través del catéter hacia el sitio de administración, en este caso, el espacio periarterial de la arteria renal y el nervio renal. Para controlar la liberación del fármaco, se coloca una válvula 408 entre el depósito y el catéter. Normalmente la válvula está cerrada. Cuando se fuerza su apertura mediante el circuito 409 de control electrónico de la bomba durante un periodo de tiempo breve, se libera un bolo de fármaco desde la bomba hacia el sitio de bloqueo del nervio renal. La batería interna 411 suministra energía al circuito electrónico y a la válvula. El circuito electrónico de comunicación 410 permite al médico reprogramar la bomba alterando la cantidad y frecuencia de administración de fármaco así como interrogar el dispositivo. El circuito electrónico de comunicación puede ser un enlace de radiofrecuencia RF. Todos los elementos descritos anteriormente son conocidos para los fabricantes de bombas de fármaco implantables.

Los dispositivos de infusión implantables y programables (también denominados bombas implantables) que miden de forma activa el fármaco dentro de un catéter de administración de fármaco asociado se describen en las patentes de EE.UU. N.º 4.692.147; 5.713.847; 5.711.326; 5.458.631; 4.360.019; 4.487.603; y 4.715.852. Como alternativa, los dispositivos de infusión implantables pueden controlar la administración de fármaco mediante un elemento limitador de velocidad posicionado entre el depósito de fármaco y el catéter de administración como se describe en la patente de EE.UU. N.º 5.836.935, o únicamente liberando fármaco desde el depósito con aplicación de presión en un dispositivo de control posicionado de manera subcutánea como se describe en las patentes de EE.UU. N.º 4.816.016 y 4.405.305. Los dispositivos de infusión implantables se han utilizado para administración de fármaco

intravenosa, intraarterial, intratecal, intraperitoneal, intraespinal y epidural pero no para infusión de fármacos periarterial.

Las bombas de infusión conocidas descritas anteriormente se pueden utilizar para bloquear el nervio renal con el fin de tratar enfermedades cardíacas pero carecen de ciertos rasgos necesarios en la aplicación práctica. Es importante para el médico poder determinar que el nervio está, efectivamente, bloqueado. En aplicaciones de control del color de anestésicos locales, la desaparición del dolor en sí mismo es un indicador de un bloqueo eficaz. No existe indicador natural de actividad del nervio renal que se pueda medir de manera sencilla. Para abordar este problema, la bomba 105 está equipada con un electrodo de prueba 412 en la punta 304 del catéter 106. El electrodo puede ser un anillo único o múltiples electrodos hechos de un material conductor tal como oro, acero inoxidable o titanio. El electrodo 412 está conectado al circuito de control de la bomba 409 mediante un alambre conductor 413 integrado dentro del cuerpo del catéter 106. A excepción del electrodo de la punta 412 el alambre está eléctricamente aislado del paciente.

Para comprobar la eficacia del bloqueo del nervio renal el circuito de control inicia un impulso eléctrico hacia el electrodo. Para cerrar el circuito eléctrico la funda metálica 402 de la bomba se puede utilizar como un segundo electrodo de retorno. Como alternativa, el catéter 106 se puede equipar con más de un electrodo. El impulso de corriente eléctrica bajo que puede oscilar entre 5 y 10 miliamperios atraviesa el tejido que rodea el electrodo 412. Si el bloqueo nervioso es eficaz, el paciente no tendrá sensación de hormigueo o descarga eléctrica menor. Si el bloqueo es ineficaz, los nervios en el tejido de alrededor conducirán el impulso, produciendo dolor que el paciente informará al médico y el médico podrá realizar los ajustes en la terapia, como, por ejemplo, aumentar la dosis del fármaco administrado por la bomba.

Este aspecto es similar a la técnica quirúrgica utilizada por anestesiólogos para establecer bloqueos nerviosos invasivos a corto plazo durante cirugía. Antes del comienzo de la cirugía, el anestesiólogo coloca una aguja con precisión en el nervio o plexo. Para hacer esto, se utiliza un estimulador nervioso eléctrico especialmente diseñado. El estimulador nervioso administra una cantidad de corriente eléctrica muy pequeña, tan pequeña que no se puede percibir, lo cual produce la contracción de los músculos particulares suministrada por ese nervio o plexo de nervios. En este ejemplo, el nervio sirve simplemente como un «hilo conductor» sofisticado, que conduce la corriente suministrada por un dispositivo eléctrico a los músculos, en lugar de la corriente originada en el cerebro que se conduce normalmente. En consecuencia, el paciente experimentará pequeñas contracciones musculares en los músculos suministradas por ese nervio similares a cuando nos tiembla un párpado. Esta técnica nunca antes se había aplicado en un dispositivo implantado. En la invención propuesta, el médico podrá realizar la prueba del bloqueo nervioso en su consulta, sin recurrir a técnicas quirúrgicas sofisticadas ni entorno esterilizado. El dispositivo externo programable iniciará una secuencia de comandos que será recibida por los circuitos electrónicos de la bomba implantada mediante ondas de RF.

En una realización alternativa, el catéter puede tener dos o más conjuntos de electrodos, al menos un conjunto proximal y al menos un conjunto distal respecto de la zona del bloqueo del nervio renal. Cada grupo de electrodos está lo suficientemente próximo al nervio renal de modo que pueda o bien detectar actividad nerviosa intrínseca o estimular actividad nerviosa. Es evidente que si el circuito de control de la bomba inicia un impulso eléctrico para un conjunto de electrodos en un lado del bloqueo y no registra una señal correspondiente y adecuadamente programada en el lado opuesto del bloqueo, entonces el fármaco es eficaz al crear el bloqueo nervioso. Por el contrario, si se detecta la actividad eléctrica, se deberá infundir más fármaco para crear el bloqueo deseado. También es evidente que esta información se puede utilizar como *feedback* por parte del circuito de control para ajustar de manera automática la programación y/o cantidad de fármaco liberado.

La Figura 5 ilustra la ubicación anatómica del catéter de infusión de fármaco 106 en el espacio periarterial de la arteria renal. El catéter 106 se muestra esquemáticamente en relación con la bomba implantada 105. Se suministra sangre al riñón 102 mediante la arteria renal 107 desde la aorta 301. El espacio periarterial se define como el espacio inmediatamente alrededor de las arterias y venas renales a lo largo de su longitud entre la conexión con la aorta y el hilio renal 305. La arteria renal se puede ramificar en dos o más arterias. La vena renal y sus ramificaciones que conectan el riñón con la vena cava del paciente comparten el espacio. Estos elementos adicionales del sistema vascular renal se omiten en la Figura 5 y las siguientes figuras en aras de la claridad pero se presume su existencia.

El nervio renal 501 se muestra de manera esquemática como una red ramificada pegada a la superficie externa de la arteria renal 107. Anatómicamente, el nervio renal forma uno o más plexos sobre la superficie externa de la arteria renal. Las fibras que contribuyen con estos plexos surgen del ganglio celíaco, el nervio esplácnico inferior, el ganglio aorticorrenal y el plexo aórtico. Los plexos están distribuidos con ramificaciones de la arteria renal a vasos del riñón, los glomérulos y los túbulos. Los nervios de estas fuentes, que son quince o veinte, tienen algunos ganglios desarrollados sobre ellos. Acompañan a las ramificaciones de la arteria renal hacia adentro del riñón; algunos filamentos se distribuyen en el plexo espermático, y a la derecha, en la vena cava inferior.

Una capa de tejido conjuntivo fibroso, denominada la cápsula renal, encierra cada riñón. Alrededor de la cápsula renal hay un depósito denso de tejido adiposo, la almohadilla grasa renal, que protege el riñón de impactos

mecánicos. Los riñones y el tejido adiposo de alrededor están anclados a la pared abdominal mediante una capa delgada de tejido conjuntivo, la fascia renal. El espacio periarterial de la arteria renal está externamente limitado por la fascia renal 502 que se extiende entre el riñón y la aorta y contiene los vasos y nervios renales. La fascia renal presenta una barrera natural contra la disipación del fármaco infundido 504 que se emite desde la punta del catéter 106. La grasa rellena el espacio entre la fascia y la arteria renal. En particular, hay una capa de tejido graso 503 en el hilio renal que rodea el pedículo renal donde las arterias, nervios y venas entran en el riñón. La punta del catéter 304 se muestra penetrando la fascia renal y la grasa renal y el fármaco anestésico se infunde dentro del tejido de la almohadilla grasa. Si bien se muestra en el hilio renal, la punta puede estar en otros sitios dentro del espacio periarterial renal siempre que la posición permita esparcir el agente bloqueador nervioso en al menos una superficie suficiente del nervio como para conseguir el nivel requerido de bloqueo nervioso. En la práctica, es ventajoso ubicar la punta en un punto a continuación de la grasa del espacio periarterial. Los fármacos anestésicos tales como los anestésicos locales aminoésteres y aminoamidas tales como bupivacaína tienen una alta solubilidad lipídica. La invención lo aprovecha como ventaja. Un bolo único de bupivacaína, después de ser infundido en estas zonas, será absorbido por la grasa y retenido en el sitio del nervio renal. De esta forma, la grasa renal sirve como un almacenamiento de fármaco que luego se liberará lentamente de la grasa renal y, de esta forma, consigue la acción deseada de bloqueo nervioso prolongada.

La Figura 6 ilustra una realización alternativa de la invención donde el catéter 106 tiene una punta sellada 601 pero está equipada con múltiples orificios o poros laterales 602 en la pared del catéter. Los poros pueden llegar a ser de un micrómetro de diámetro. Los poros de menos de 20 micrómetros de diámetro permitirán la penetración del fármaco bloqueador nervioso a través de la pared del catéter y dentro del espacio periarterial, la almohadilla grasa renal y finalmente el nervio renal de destino. Al mismo tiempo, estos poros pequeños frenarán el crecimiento interno de tejido dentro de los orificios laterales y aumentan la probabilidad de la permeabilidad del catéter después de estar implantado en el cuerpo durante mucho tiempo. El diseño ayuda a redistribuir el anestésico en el espacio periarterial entre la pared de la arteria renal y la fascia renal 502. El catéter está equipado con un manguito 603 para frenar el crecimiento interno de tejido conjuntivo e impedir el escape del fármaco infundido a través de la punción en la fascia renal. El manguito puede estar hecho de un material fibroso natural o sintético con poros de tamaños superiores a 20 micrómetros y preferentemente de 100 micrómetros. Por ejemplo, los manguitos de Dacron se utilizan comúnmente en catéteres implantados quirúrgicamente para acceso vascular y diálisis a largo plazo en seres humanos, los manguitos de Dacron sujetan el crecimiento interno de tejido, evitan el desplazamiento y proporcionan una barrera contra la infección.

La Figura 7 ilustra una realización del catéter 106 que se bifurca en el espacio periarterial del riñón después de que entra en la fascia renal. El lumen interno del catéter se divide en dos o más ramificaciones 701 y 702. Las ramificaciones de catéter pueden tener orificios en los extremos; orificios laterales u orificios en las paredes para la administración de medicación en el nervio renal.

La Figura 8 ilustra una realización del catéter 106 que forma un espiral 801 dentro del espacio periarterial. El espiral puede estar equipado con orificios o poros laterales para distribuir de manera uniforme el fármaco infundido en el espacio periarterial alrededor de la arteria renal.

La Figura 9 ilustra una realización preferida alternativa de la invención. El agente bloqueador nervioso se almacena en el implante liberador de fármaco 901. El implante 901 está contenido en el espacio periarterial después de la cirugía de implantación. El implante puede ser permanente o lentamente biodegradable. Antes de la implantación el implante se impregna o se «carga» con un agente bloqueador nervioso que se libera gradualmente con el tiempo dentro del espacio periarterial en cantidades suficientes como para bloquear el nervio renal. Un implante liberador de fármaco o una o más grageas hechas de un polímero no biodegradable presentan la desventaja de requerir tanto cirugía de implantación como extracción. El uso de un implante biocompatible, biodegradable supera las deficiencias de los implantes no biodegradables. Un implante biodegradable puede liberar un fármaco durante un periodo de tiempo prolongado con degradación simultánea o posterior del polímero dentro del tejido en sus elementos constitutivos, evitando de este modo cualquier necesidad de extraer el implante. Un polímero degradable puede ser un polímero erosionador de la superficie. Un polímero erosionador de la superficie degrada únicamente desde su superficie exterior y la liberación de fármaco es, por lo tanto, proporcional a la velocidad de erosión del polímero. Un polímero apropiado de este tipo puede ser un polianhídrido. Es ventajoso tener un implante erosionador de la superficie cuando la superficie erosionadora da a la arteria renal y al nervio renal. Se pueden diseñar otras superficies del implante para erosionar a una velocidad inferior o no erosionar en absoluto, lo cual direcciona el fármaco hacia el nervio renal seleccionado.

Se conocen los implantes para administración de fármaco a largo plazo. Por ejemplo, dichos implantes se han utilizado o propuesto para administrar un fármaco anticonceptivo de manera sistémica (en la circulación) o un agente quimioterapéutico en un tumor de pecho localizado. Entre los ejemplos de dichos dispositivos de administración de fármaco implantables se incluyen sistemas de difusión implantables (véanse, p. ej., implantes tales como Norplant para control de la natalidad y Zoladex para el tratamiento del cáncer de próstata) y otros ejemplos de este tipo descritos, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N.º 5.756.115; 5.429.634; 5.843.069. Norplant es un ejemplo de una clase de implante liberador de fármaco también denominado sistema de liberación controlada que comprende un polímero para la administración prolongada de un fármaco terapéutico. Norplant es un implante con depósito

subdérmico compuesto por un polímero que se puede utilizar para liberar un esteroide anticonceptivo, tal como progestina, en cantidades de 25-30 mg/día durante un máximo de sesenta meses. Norplant utiliza la tecnología de implante biodegradable DURIN que es una plataforma para administración controlada de fármacos durante periodos de semanas a seis meses o más. DURIN se puede adoptar para administración de un anestésico en el espacio periarterial. La tecnología se basa en el uso de excipientes de poliéster biodegradables, que tienen un historial comprobado de seguridad y eficacia en productos de administración de fármaco y dispositivos médicos aprobados. La tecnología DURIN se puede obtener en DURECT Corporation de Cupertino, CA.

Como regla general, los implantes liberadores de fármaco funcionan por difusión simple, p. ej., el agente activo se difunde a través de un material polimérico a una velocidad controlada por las características de la formulación del agente activo y el material polimérico. Un enfoque alternativo implica el uso de implantes biodegradables que facilitan la administración de fármaco mediante degradación o erosión del material del implante que contiene el fármaco (véase, p. ej., la patente de EE.UU. N.º 5.626.862). Como alternativa, el implante se puede utilizar sobre un dispositivo accionado osmóticamente para conseguir la administración de fármaco controlada (véanse, p. ej., las patentes de EE.UU. N.º 3.987.790, 4.865.845, 5.057.318, 5.059.423, 5.112.614, 5.137.727, 5.234.692; 5.234.693; y 5.728.396). Por lo general, estas bombas osmóticas funcionan ingiriendo fluido del entorno exterior y liberando cantidades correspondientes del agente terapéutico. Las bombas osmóticas apropiadas para la aplicación de bloqueo del nervio renal están disponibles en ALZA Corporation de Mountain View, CA con el nombre comercial Alzet Osmotic Pumps e implante Duros. El implante Duros es un cilindro diminuto hecho de una aleación de titanio, que protege y estabiliza el fármaco en su interior. Por un extremo del cilindro entra agua a través de una membrana semipermeable; el fármaco se administra desde un puerto en el otro extremo del cilindro a una velocidad controlada apropiada para el agente terapéutico específico. La ventaja de los implantes liberadores de fármaco es que pueden almacenar un agente anestésico común con una concentración mucho más elevada que la utilizada para inyecciones comunes de anestésico local. La administración precisa de pequeñas cantidades de fármaco mediante difusión permite el almacenamiento del suministro de varios meses del agente bloqueador nervioso en el implante y elimina la necesidad de rellenar el implante con frecuencia, que es normal en una bomba de fármaco implantada. También es evidente que se puede liberar más de un fármaco del implante, que funciona de una manera o bien complementaria o inhibidora, para potenciar o bloquear la actividad de cada uno.

La Figura 9A ilustra una realización alternativa del sistema de liberación de fármaco local ilustrado en la Figura 9. En esta realización la liberación sostenida del agente bloqueador nervioso se consigue con la infusión o implantación de un compuesto biodegradable autoformante impregnado con el agente bloqueador nervioso en el espacio periarterial alrededor de la arteria renal. El agente bloqueador nervioso se administra en una matriz biodegradable tal como un gel o microesferas inyectables. De este modo, la acción del fármaco bloqueador nervioso se prolonga y se puede potenciar añadiendo otros medicamentos, tales como esteroides, que suprimen la inflamación en el sitio de aplicación. Esta realización presenta la ventaja de permitir una mejor distribución y adaptabilidad del implante liberador de fármaco al espacio anatómico que rodea el nervio renal. La matriz portadora cargada con el fármaco bloqueador nervioso puede ser aplicada como un parche por el cirujano en la superficie de la arteria renal. A continuación el espacio periarterial se cerrará y la fascia se reparará. Como alternativa, la matriz portadora se puede administrar mediante una aguja sujeta a un dispositivo de infusión. Dicha aguja se puede insertar en el espacio periarterial con ayuda de TC como se ilustra en la Figura 3. Para administración a través de una aguja la matriz deberá tener forma de gel o esferas inyectables.

Los parches y geles que contienen anestésicos locales se han utilizado previamente para aplicación tópica con el fin de adormecer la piel en el sitio de la irritación o escozor así como, por ejemplo, durante cirugía de cataratas. Un gel aplicable se describe en la patente de EE.UU. N.º 5.589.192 de Okabe et al. «Gel pharmaceutical formulation for local anesthesia».

También se conocen las micropartículas o microesferas inyectables o microcápsulas cargadas con fármacos. Las microesferas inyectables están hechas de materiales degradables, tales como copolímeros de ácido láctico y glicólico, policaprolactonas y colesterol entre otros. Por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 5.061.492 estaba relacionada con microcápsulas de liberación prolongada de un fármaco soluble en agua en una matriz polimérica biodegradable que está compuesta por un copolímero de ácido glicólico y ácido láctico. La preparación inyectable se hace preparando una emulsión de agua en aceite de capa acuosa de fármaco y sustancia de retención de fármaco y una capa de aceite del polímero, espesando y a continuación secando el agua. Asimismo, Tice et al describen micropartículas de liberación controlada que contienen agentes glucocorticoides (esteroides) en, por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 4.530.840. En otra realización, las microesferas implantadas son estables y no se degradan por sí solas. En este caso, las microesferas se rompen mediante aplicación externa dirigida de una fuente de energía, tal como ultrasonido, temperatura o radiación. La ruptura de las microesferas libera el fármaco encapsulado y proporciona el efecto fisiológico deseado, en este caso, el bloqueo nervioso.

La patente de Estados Unidos 5.700.485 de Berde et al titulada «Prolonged nerve blockade by the combination of local anesthetic and glucocorticoid» describe con suficiente detalle procedimientos para fabricación y aplicación de microesferas de liberación controlada biodegradables para la administración prolongada de un agente anestésico local. Las microesferas se forman con los polímeros biodegradables polianhídridos, copolímeros de ácido poliláctico y ácido glicólico. Los anestésicos locales se incorporan en el polímero. La liberación prolongada se obtiene mediante

la incorporación de un glucocorticoide en la matriz polimérica o mediante la co-administración del glucocorticoide con las microesferas. De manera significativa la patente de Estados Unidos 6.238.702 de los mismos autores titulada «High load formulations and methods for providing prolonged local anesthesia» describió la matriz polimérica que contenía una concentración significativamente más elevada de anestésico local que la que se usa normalmente para inyecciones. Puesto que el espacio periarterial puede alojar anatómicamente un implante de tamaño considerable, es posible llevar a cabo el bloqueo nervioso durante al menos 30 días y más preferentemente durante varios años. La patente de Estados Unidos 5.618.563 de Berde et al titulada «Biodegradable polymer matrices for sustained delivery of local anesthetic agents» se centra adicionalmente en el sistema de liberación controlada biodegradable que consiste en una matriz polimérica que incorpora un anestésico local para la administración prolongada del agente anestésico local y un procedimiento para la fabricación del mismo.

La Figura 10 ilustra el diseño del catéter de administración de fármaco para la invención que mejora la fijación del catéter y distribución del fármaco infundido en el espacio periarterial. Después de la implantación, un implante y el tejido de alrededor sufren cambios. El propósito de esta parte de la invención es mejorar la interfaz del dispositivo de administración de fármaco para maximizar el efecto del fármaco sobre el nervio a la vez que se minimiza la cantidad.

El cuerpo humano actúa de manera espontánea rechazando o encapsulando cualquier objeto extraño que se ha introducido en el cuerpo o un órgano específico del cuerpo. En algunos casos, la encapsulación impedirá o detendrá la infusión del fármaco. En otros, el fluido de administración retrocederá desde el tejido a través de un espacio abierto entre el exterior del catéter y el tejido del orificio en el cual se recibe el catéter. Cualquiera de estos resultados disminuirá de manera considerable el efecto de infusión directa de los medicamentos sobre el tejido corporal afectado. Por lo tanto, los sistemas naturales de defensa propios del organismo tenderán a frustrar el procedimiento. La reacción del tejido vivo ante un implante puede adoptar varias formas distintas. Por ejemplo, la respuesta inicial al trauma quirúrgico de la implantación normalmente se denomina la reacción inflamatoria aguda y se caracteriza por una invasión de leucocitos polimorfonucleares (PMN). La reacción inflamatoria aguda continúa con la reacción inflamatoria crónica, que se caracteriza por la presencia de numerosos macrófagos y linfocitos, algunos monocitos y granulocitos. Los fibroblastos también empiezan a acumularse en los alrededores del implante y comienzan a producir una matriz de colágeno. Los fibroblastos y el colágeno forman una cápsula de tejido conjuntivo alrededor del implante y las células inflamatorias crónicas para aislar de manera eficaz el implante y estas células del resto del cuerpo. El tejido conjuntivo que consiste en una red fina de colágeno con fibroblastos de producción activa acompañados de células inflamatorias crónicas, vasos capilares y vasos sanguíneos se refiere colectivamente como tejido de granulación.

Por lo tanto, cuando un material se implanta en un lecho de tejido blando de un organismo vivo tal como un ser humano o un animal, se forma una cápsula de tejido de granulación alrededor del material de implante que consiste en células inflamatorias, fibroblastos inmaduros y vasos sanguíneos. Esta cápsula de tejido normalmente aumenta en grosor con el tiempo y se contrae alrededor del implante deformando el sitio de la implantación y posiblemente el propio implante según la rigidez del implante.

El implante ilustrado en la Figura 10 es la punta 304 del catéter de administración de fármaco 106 conectado a la bomba de fármaco implantada descrita anteriormente en esta solicitud. La punta 304 está en comunicación fluida con el lumen interno 1001 del catéter y se muestra con una cavidad interna 1002 en la cual se administra fármaco bloqueador nervioso mediante la bomba 104 (Véase la Figura 4). La punta está hecha del material poroso, preferentemente un plástico poroso tal como, por ejemplo, PTFE. Se sabe que, cuando el implante es poroso con diámetros de entrada de poro mayores de aproximadamente 20 micrómetros, el tejido crece dentro de estos poros. Este fenómeno es, en apariencia, deseable para la aplicación de muchos dispositivos médicos puesto que hace que el implante se fusione con el órgano implantado y, en teoría, permite el crecimiento interno de tejido en el implante y reduce la contracción capsular. Por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 4.011.861 de Enger describe un terminal eléctrico implantable que tiene poros que oscilan preferentemente entre alrededor de 10 y 500 micrómetros de modo que los vasos sanguíneos y el tejido puedan crecer dentro de los poros.

La realización ilustrada en la Figura 10 combina un material 304 con poros pequeños, preferentemente de menos de 20 micrómetros diseñado para impedir el crecimiento interno de tejido y un material 1004 con poros más grandes, preferentemente mayores de 20 micrómetros para fomentar el crecimiento interno de tejido. El material 1003 permite la difusión libre y la convección del fármaco desde la cavidad 1002 hacia el espacio periarterial. El material 1004 fomenta la fijación natural de la punta del catéter 304 de modo que no se desplace con el movimiento y salga del espacio periarterial.

La Figura 11 ilustra la punta del catéter hecha de materiales porosos. Muestra el crecimiento interno 1102 del tejido de alrededor 1101 en la sección del implante 1004 de poros grandes. La sección 1003 de poros pequeños se orienta para direccionar la infusión de fármaco hacia la arteria renal 107 y el nervio renal 501.

La Figura 12 ilustra adicionalmente una realización de la punta porosa del catéter 106 para administración de fármaco direccionada. La porción del implante que rodea la cavidad rellena con fármaco 1002 y que está orientada hacia afuera del nervio renal está hecha del material 1004 que es impermeable al fármaco. La porción del implante que está orientada hacia el nervio renal (sobre la superficie de la arteria renal) 1003 está hecha del material que es

permeable al agente bloqueador nervioso. El flujo de fármaco 1201 se muestra como unidireccional y, por ende, dirigiendo la terapia hacia el sitio y minimizando la pérdida del fármaco.

5 Las Figuras 13 y 14 ilustran adicionalmente una realización de la punta porosa del catéter 106 que encierra o envuelve al menos parcialmente la arteria renal 107 con la intención de direccionar aún más la administración del fármaco hacia el nervio renal. La punta forma un manguito multi-capa alrededor de la arteria. La cubierta exterior 1004 del manguito está hecha del material que es impermeable al fármaco infundido para impedir la disipación de dicho fármaco hacia fuera del nervio renal. El material 1004 también puede tener poros grandes para fomentar el crecimiento interno y la fijación del implante. La capa interior 1003 está hecha de material permeable al fármaco 10 bloqueador nervioso. Está en comunicación fluida con el catéter de administración 106. La capa 1003 puede estar equipada con canales internos para facilitar la distribución uniforme de fármaco 1201 en el espacio 1301 entre el manguito y la arteria 107.

15 Si bien la invención se ha descrito en relación con lo que se considera en la actualidad la realización más práctica y preferida, se ha de entender que la invención no está limitada a la realización descrita sino que, por el contrario, pretende abarcar diversas modificaciones y disposiciones equivalentes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un aparato configurado para infusión controlada de un agente bloqueador nervioso en un espacio periarterial de una arteria renal de un riñón para llevar a cabo modulación del nervio renal mínimamente invasiva, comprendiendo el aparato un catéter de administración de fármaco (106) que termina en la zona de la arteria renal (107) donde el fármaco administrado es capaz de bloquear el nervio renal, donde el catéter (106) está en comunicación fluida con un depósito de fármaco (403), y donde el catéter (106) comprende una punta sellada (601) y múltiples orificios laterales (602) en su pared.
- 10 2. El aparato según la reivindicación 1, que además comprende una válvula (408) ubicada entre el depósito y el catéter para controlar la liberación del fármaco.
- 15 3. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el aparato está configurado para dirigir el agente bloqueador nervioso hacia el nervio e impedir la disipación del agente en el tejido de alrededor.
4. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el aparato está configurado para proporcionar fijación del mecanismo de administración de fármaco en el tejido de alrededor.
- 20 5. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el lumen interno (106) del catéter se divide en dos ramificaciones (701, 702).
6. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el aparato está configurado para bloqueo nervioso reversible.
- 25 7. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el aparato está configurado para bloqueo periódico continuo o intermitente del nervio renal.
- 30 8. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente bloqueador nervioso se selecciona de entre el grupo que consiste en anestésicos locales tales como aminoésteres o aminoamidas, p. ej., bupivacaína, ketamina, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, neurotoxinas tales como tetrodotoxina y saxitoxina y cualquier otra clase o tipo de agente que de manera transitoria o permanente, parcial o completamente altere la conducción nerviosa.

Figura 1

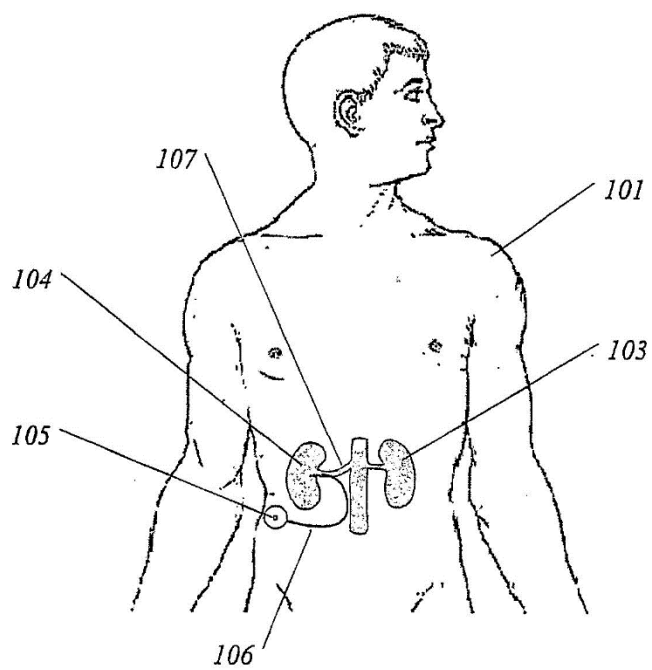


Figura 2

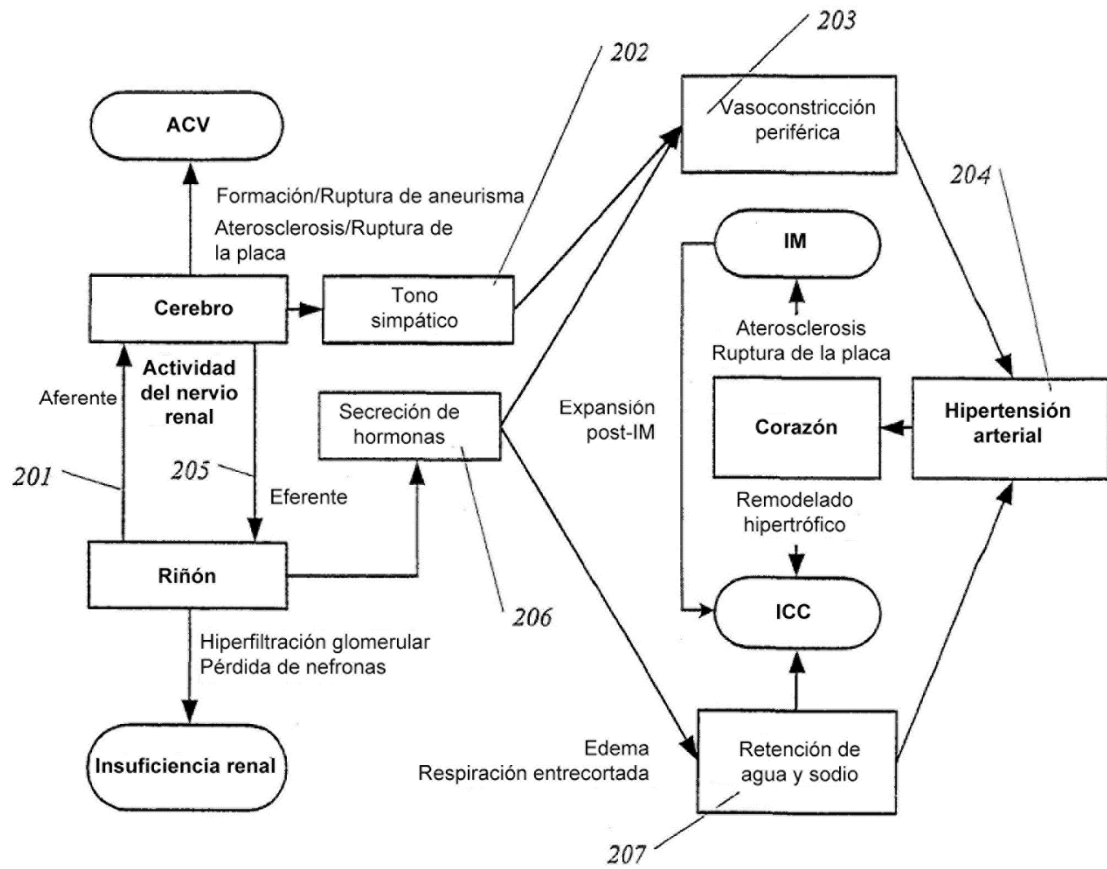


Figura 3

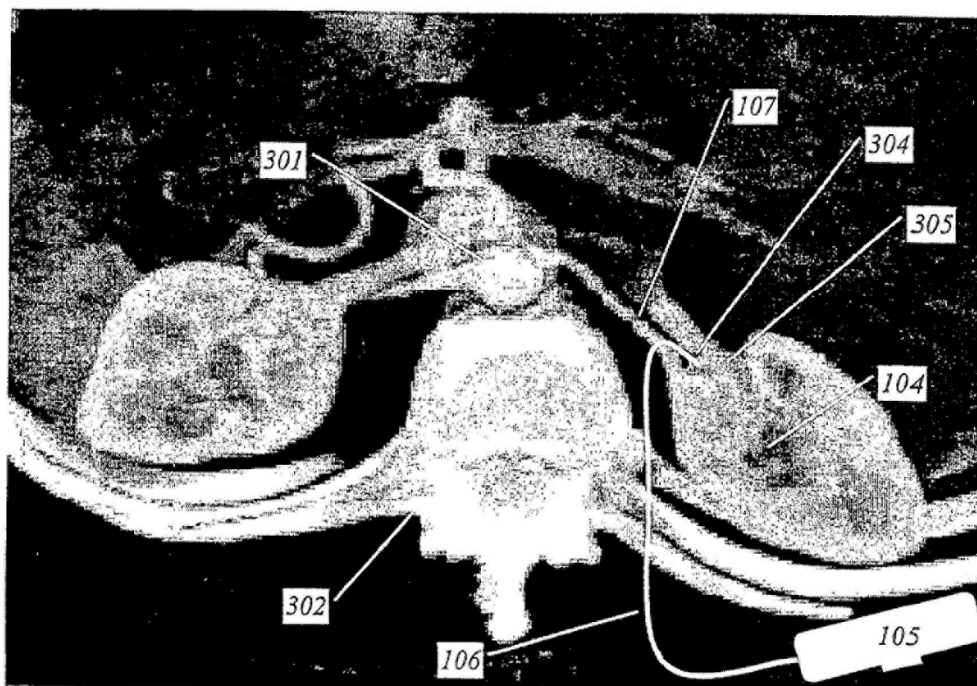


Figura 4

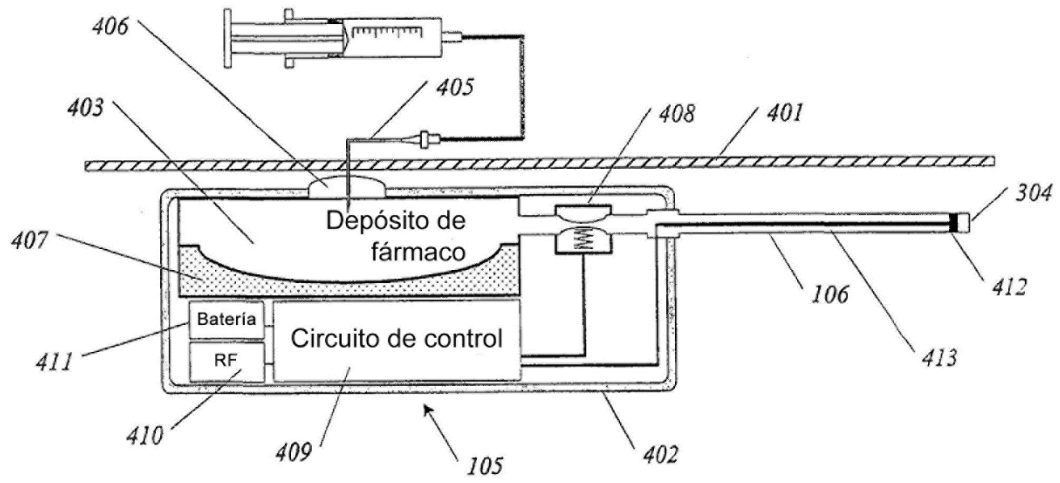


Figura 5

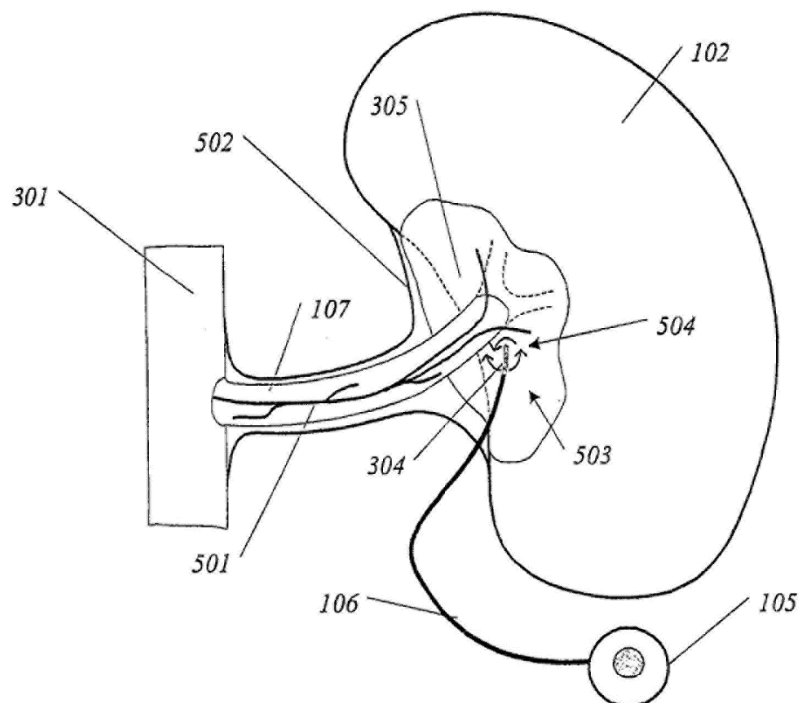


Figura 6

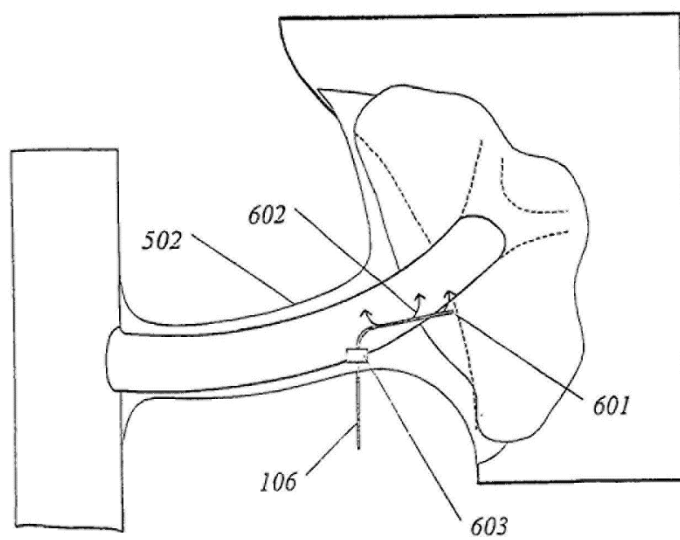


Figura 7

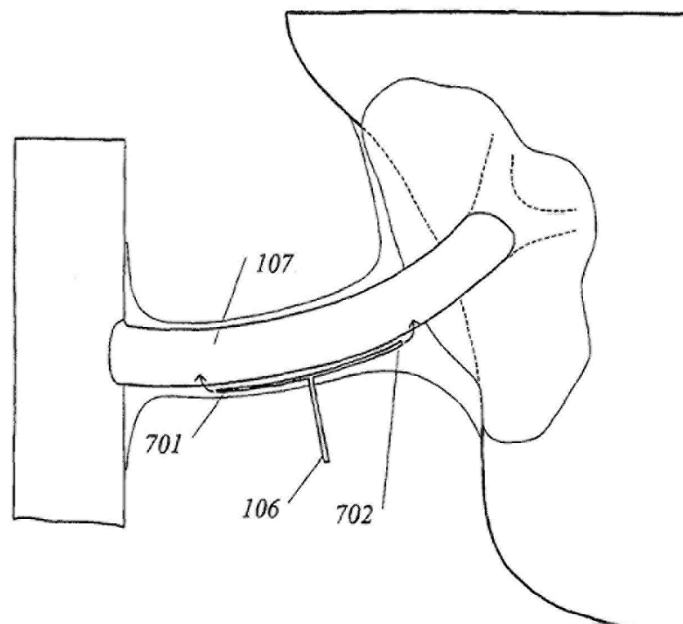


Figura 8

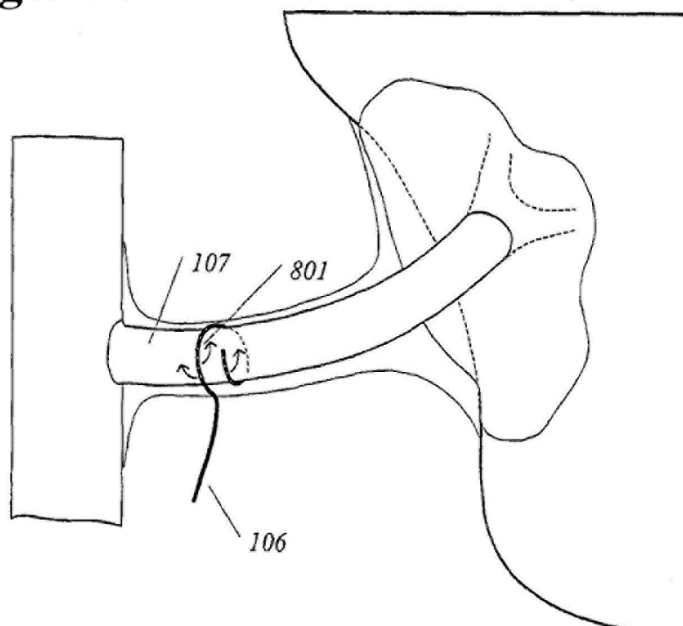


Figura 9

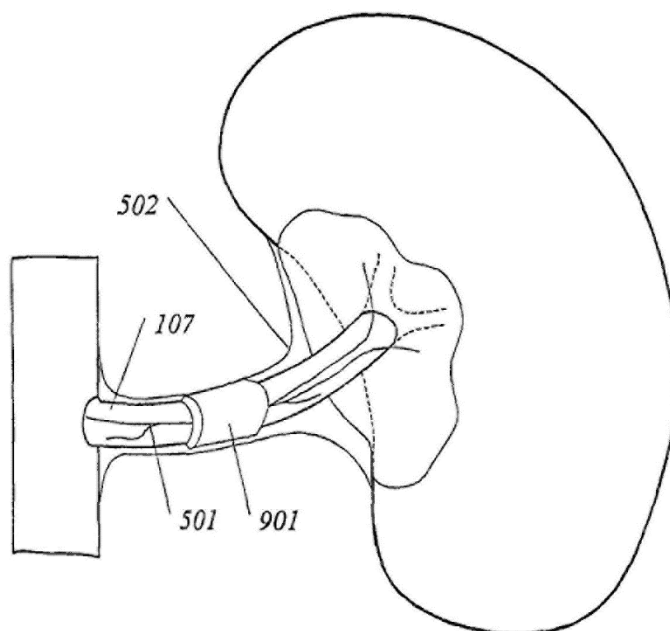


Figura 9A

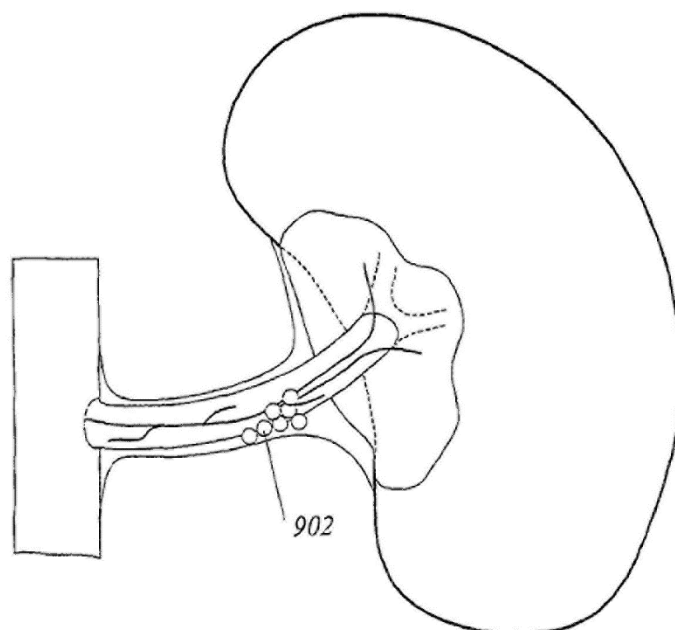


Figura 10

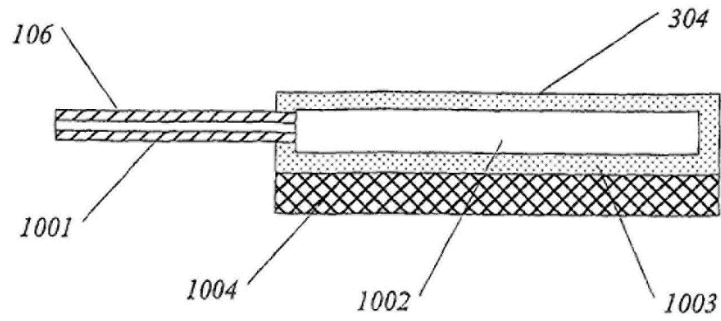


Figura 11

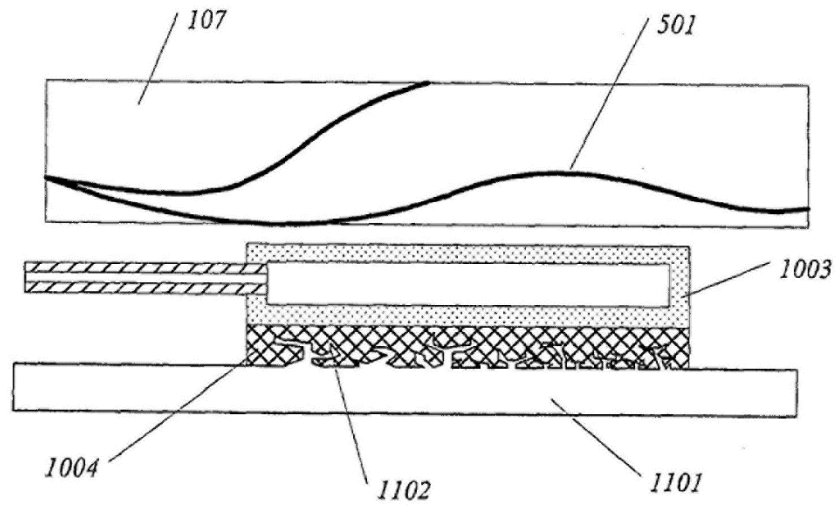


Figura 12

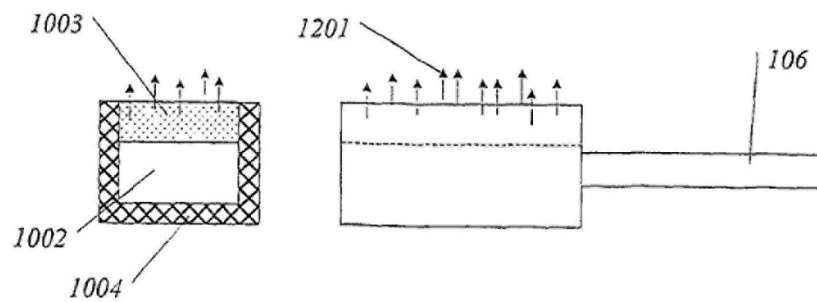


Figura 13

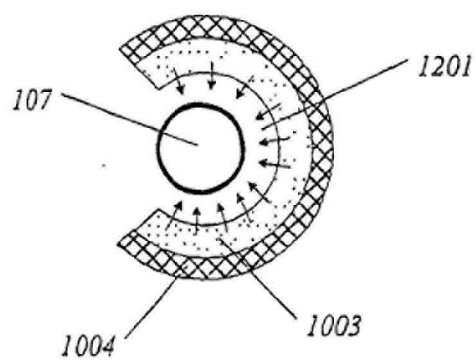
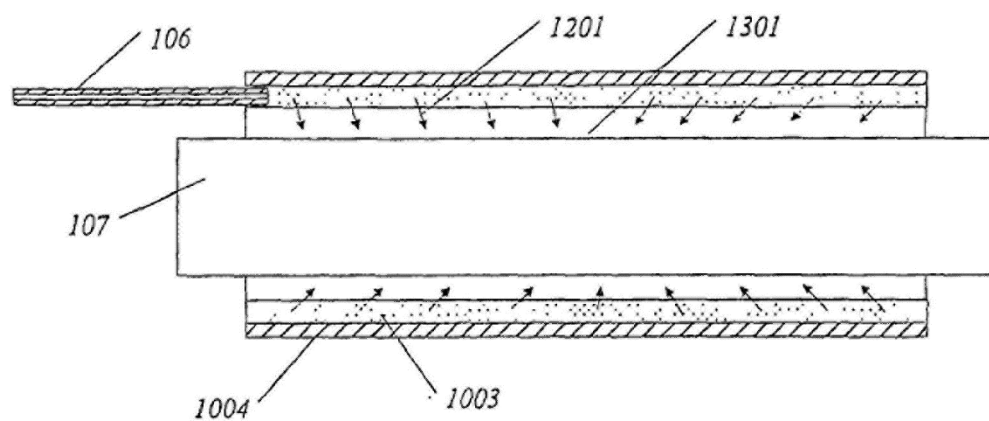


Figura 14