

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 298**

51 Int. Cl.:

**A61M 25/02** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2014 PCT/US2014/049031**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15017609**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2014 E 14831460 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3027259**

54 Título: **Sistemas y métodos de suministro de fármacos, tratamiento y monitoreo**

30 Prioridad:

**31.07.2013 US 201361860402 P**

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

**21.01.2020**

73 Titular/es:

**ALCYONE LIFESCIENCES, INC. (100.0%)  
250 Jackson Street, Unit 494, Mill No. 5 Building,  
Fourth Floor  
Lowell, MA 01852, US**

72 Inventor/es:

**SINGH, DEEP ARJUN;  
ANAND, PJ y  
EAST, ANDREW**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 738 298 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**

Sistemas y métodos de suministro de fármacos, tratamiento y monitoreo

**5 CAMPO**

La presente descripción se refiere a sistemas y métodos para el suministro, el tratamiento y el monitoreo de fármacos.

**ANTECEDENTES**

10

En el suministro mejorado por convección (CED), los fármacos se infunden localmente en el tejido a través de una aguja, cánula o microcatéter insertado en el tejido. El transporte del material infundido está dominado por la convección, lo que mejora la penetración del fármaco en el tejido objetivo en comparación con el suministro mediado por difusión o el suministro sistémico.

15

El CED se ha convertido en una técnica de suministro de investigación líder para el tratamiento de varios trastornos. Los ensayos clínicos que utilizan dispositivos existentes muestran resultados mixtos y sugieren que el resultado de la terapia depende en gran medida del grado de penetración y distribución del fármaco en el tejido objetivo, que está determinado por la velocidad de infusión, las tasas relativas de convección y eliminación durante el CED y diversas propiedades del tejido objetivo.

20

A medida que aumenta la velocidad de infusión, puede haber una tendencia a que el fluido infundido fluya de regreso a lo largo de la vía de inserción, entre el exterior del microcatéter y el tejido circundante. Se han construido diseños de microcatéteres flexibles para reducir este flujo de retorno del fluido que contiene fármaco. Sin embargo, el flujo de retorno de fluidos durante el tratamiento con CED sigue siendo un problema crítico en la práctica clínica. Esto es particularmente cierto en el caso de CED dentro del cerebro, ya que la naturaleza poroelástica del tejido cerebral contribuye al flujo de retorno o reflujo. Por lo tanto, existe la necesidad de dispositivos CED mejorados, por ejemplo, dispositivos CED que reduzcan o eliminen el flujo de retorno del fluido infundido entre el exterior del dispositivo y el tejido circundante.

30

En algunos casos, puede ser deseable suministrar fármacos u otra terapia (a través del suministro mejorado por convección o de otra manera) durante un período prolongado de tiempo (por ejemplo, varias horas, días, semanas, meses, años, etc.). También puede ser deseable monitorizar varios parámetros asociados con el tratamiento de un paciente durante un período prolongado de tiempo. En consecuencia, existe la necesidad de sistemas y métodos mejorados para el suministro, el tratamiento y el monitoreo de fármacos.

35

**RESUMEN**

En este documento se desvelan los sistemas y métodos para suministrar un fármaco u otra terapia durante un período prolongado de tiempo (por ejemplo, varias horas, días, semanas, meses, años, etc.), al igual que los sistemas y métodos para monitorizar varios parámetros asociados con el tratamiento de un paciente. También se desvelan en este documento los sistemas y métodos que generalmente involucran dispositivos CED con varias características para reducir o evitar el flujo de retorno. En algunas realizaciones, los dispositivos CED incluyen un espacio de recepción de tejido dispuesto proximal a una salida de fluido distal. El espacio de recepción de tejido puede comprimir o pellizcar o sujetar el tejido cuando el dispositivo se inserta en la región objetivo de un paciente, formando así un sello que reduce o evita el flujo de retorno proximal del fluido expulsado desde la salida más allá del espacio de recepción de tejido. En algunas realizaciones, los dispositivos CED incluyen una nariz en forma de bala proximal a una salida de fluido distal. La nariz en forma de bala forma un buen sello con el tejido circundante y ayuda a reducir o evitar el flujo de retorno del fluido infundido.

50

En algunas realizaciones, un sistema de suministro implantable incluye un dispositivo de acceso percutáneo a través del cual se puede suministrar un fluido que contiene fármaco, una línea troncal que tiene una pluralidad de lúmenes de fluido independientes que se extienden a través del mismo, estando la pluralidad de lúmenes de fluido en comunicación fluida con una pluralidad correspondiente de puertos formados en el dispositivo de acceso, un colector configurado para encaminar la pluralidad de lúmenes de fluido en la línea troncal hacia una pluralidad de líneas de bifurcación, incluyendo cada línea de bifurcación uno o más lúmenes de fluido correspondientes dispuestos en el mismo, y un anclaje de cráneo configurado para ser asegurado a el cráneo de un paciente y configurado para acoplar las líneas de bifurcación a los catéteres microfluídicos correspondientes configurados para extenderse en el cerebro del paciente.

60

El sistema puede incluir uno o más filtros en línea dispuestos en las líneas de bifurcación y configurados para eliminar aire, gas, bacterias o partículas del fluido que fluye a través de las líneas de bifurcación. La línea troncal, el colector, las líneas de bifurcación y el anclaje de cráneo se pueden configurar para la implantación a largo plazo debajo de la piel de un paciente. El dispositivo de acceso puede incluir una o más conexiones eléctricas para acoplar conductores eléctricos extracorpóreos a conductores eléctricos implantados. La línea troncal, el colector, al menos una de las líneas de bifurcación, el anclaje de cráneo y al menos uno de los catéteres incluyen conductores eléctricos configurados para

65

proporcionar una ruta eléctrica entre el dispositivo de acceso y un sensor o electrodo de el al menos un catéter. El anclaje de cráneo puede ser desechable sobre un primer y segundo orificios de rebaba formados en el cráneo del paciente, de manera que un primer catéter acoplado al anclaje de cráneo se extienda a través del primer orificio de rebaba y un segundo catéter acoplado al anclaje de cráneo se extienda a través del segundo orificio de rebaba. El anclaje de cráneo puede ser desechable sobre un primer orificio de rebaba, de modo que el primer y segundo catéteres acoplados al anclaje de cráneo se extiendan a través del primer orificio de rebaba.

Al menos uno de los catéteres puede incluir un conjunto de sensores en su extremo distal. El conjunto de sensores se puede imprimir en un sustrato del catéter. El conjunto de sensores se puede formar en una cinta pegada al catéter. El conjunto de sensores puede incluir al menos un electrodo. Al menos uno de los catéteres puede incluir un sensor. El sensor puede incluir al menos uno de un sensor interrogativo, un sensor de presión, un sensor de glutamato, un sensor de pH, un sensor de temperatura, un sensor de concentración de iones, un sensor de dióxido de carbono, un sensor de oxígeno, un sensor de neurotransmisores y un sensor de lactato. El sensor se puede disponer en un lumen de fluido de el al menos un catéter adyacente a un puerto de salida de el al menos un catéter de manera que el fluido que fluye a través del puerto de salida se lava sobre el sensor. El al menos un catéter puede incluir al menos un canal de suministro de fármacos y un canal de permeabilidad dedicado a través del cual se puede dirigir el fluido para limpiar el sensor. El al menos un catéter puede incluir un canal del conductor eléctrico dedicado a través del cual se extiende un conductor eléctrico acoplado al sensor, estando el canal del conductor eléctrico separado de un canal de suministro de fluido de el al menos un catéter. El canal de suministro de fluido y el canal del conductor eléctrico pueden intersectarse en una cámara donde se dispone el sensor.

Al menos uno de los catéteres puede incluir un andamio biodegradable donde se forman uno o más canales de fluido. El andamio puede configurarse para biodegradarse después de ser implantado en un paciente, dejando atrás solo uno o más canales de fluido. El andamio puede extenderse hasta un extremo proximal de el al menos un catéter y puede acoplarse al anclaje del cráneo. El andamio puede incluir una capa superior y una capa inferior, y los uno o más canales de fluido se pueden intercalar entre las capas de andamio superior e inferior.

Al menos uno de los catéteres puede incluir una micro-punta que tiene una porción proximal, una porción central, una porción distal y al menos un canal de fluido que se extiende a lo largo de dichas porciones proximal, central y distal, teniendo el al menos un canal de fluido un puerto de salida en su extremo distal y un puerto de entrada en su extremo proximal, una primera vaina exterior dispuesta coaxialmente sobre la porción distal de la micro-punta, de manera que la porción distal de la micro-punta sobresale de un extremo distal de la primera vaina exterior, un primer espacio de recepción de tejido definido entre una superficie exterior de la micro-punta y una superficie interior del extremo distal de la primera vaina exterior, un cuerpo de catéter que se extiende proximalmente desde la micro-punta de manera que el al menos un canal de fluido de la micro-punta está en comunicación fluida con un lumen interno respectivo del cuerpo del catéter, y una porción de nariz dispuesta sobre al menos la porción central de la micro-punta y se extiende entre la primera vaina exterior y el cuerpo del catéter tal que la porción de nariz define una superficie exterior que se estrecha desde un diámetro distal reducido correspondiente al diámetro exterior de la primera vaina exterior hasta un diámetro proximal agrandado correspondiente al diámetro exterior del cuerpo del catéter.

En algunas realizaciones, un método de tratamiento incluye implantar un primer catéter en una primera ubicación en el cerebro de un paciente, implantar un segundo catéter en una segunda ubicación en el cerebro del paciente, unir un anclaje de cráneo al que el primer y segundo catéteres están acoplados al cráneo del paciente, acoplar al menos una línea al primer y segundo catéter y encaminar la al menos una línea debajo de la piel del paciente para acoplar la al menos una línea a un dispositivo de acceso cruzado, incluyendo la al menos una línea un lumen de fluido y al menos un conductor eléctrico y suministrar fluido a través del dispositivo de acceso, el al menos un lumen de fluido y al menos uno de los catéteres primero y segundo en el cerebro del paciente.

El método puede incluir suministrar energía a un electrodo dispuesto en al menos uno de los catéteres primero y segundo a través del dispositivo de acceso y el al menos un conductor eléctrico. El método puede incluir suministrar fluido a través de un lumen de fluido del primer catéter y suministrar energía a través de un electrodo del primer catéter. El método puede incluir suministrar fluido a través de un lumen de fluido del primer catéter y suministrar energía a través de un electrodo del segundo catéter. El método puede incluir comunicar la salida de un sensor dispuesto en al menos uno de los catéteres primero o segundo a través de el al menos un conductor eléctrico y el dispositivo de acceso. El método puede incluir suministrar fluido a través de un lumen de fluido del primer catéter y monitorizar un parámetro utilizando un sensor del primer catéter. El método puede incluir suministrar fluido a través de un lumen de fluido del primer catéter y monitorizar un parámetro utilizando un sensor del segundo catéter. El método puede incluir ajustar el suministro de energía o fluido a través del primer catéter en función de la salida de un sensor dispuesto en el primer o segundo catéter. El método puede incluir el mantenimiento de la permeabilidad de un sensor dispuesto en el primer o segundo catéter mediante el lavado del fluido a través de un puerto de salida de fluido donde se dispone el sensor. El método puede incluir fluido a través de un canal de permeabilidad dedicado del primer catéter para mantener la permeabilidad de un sensor dispuesto en el primer catéter mientras se suministra un fluido que contiene fármaco a través de un canal de suministro de fármaco del primer catéter.

El método puede incluir al menos uno de: monitorizar el movimiento de infusión suministrado a través del primer catéter usando un sensor dispuesto en el segundo catéter; monitorizar la propagación de un vector viral administrado a través

- del primer catéter utilizando un sensor dispuesto en el segundo catéter; y monitorizar los efectos de la neuroestimulación aplicada a través del primer catéter usando un sensor dispuesto en el segundo catéter. El método puede incluir aspirar tejido a través de al menos uno de los catéteres primero y segundo, la al menos una línea y el dispositivo de acceso. El primer y el segundo catéter se pueden implantar a través de un único orificio de rebaba en el cráneo del paciente. Los catéteres primero y segundo se pueden implantar a través de los orificios de rebaba primero y segundo en el cráneo del paciente, sobre los cuales se dispone el anclaje de cráneo. La al menos una línea puede incluir una línea de bifurcación acoplada a una línea troncal por un colector. El método puede incluir el filtrado de fluido a través de un filtro en línea dispuesto en la al menos una línea. El suministro del fluido puede incluir el suministro del fluido a través de un suministro mejorado por convección. El suministro del fluido puede incluir el suministro del fluido a un sitio objetivo dentro de un paciente durante un período de horas, días, semanas, meses o años. El método puede incluir un andamio de soporte del primer catéter para biodegradarse dejando atrás solo los conductos de fluido del primer catéter. El método puede incluir permitir que los andamios superiores e inferiores del primer catéter se biodegraden.
- 15 La implantación del primer catéter puede incluir hacer avanzar un conducto de fluido que tiene una primera vaina exterior dispuesta a su alrededor en el tejido para comprimir el tejido en un primer espacio de recepción de tejido definido entre una superficie exterior del conducto de fluido y una superficie interior del extremo distal de la primera vaina exterior; y suministrar el fluido a presión positiva a través del conducto de fluido y en una porción del tejido adyacente a un extremo distal del conducto de fluido. El avance del conducto de fluido puede incluir presionar una porción de nariz en contacto con el tejido, extendiéndose la porción de nariz entre la primera vaina exterior y un cuerpo del catéter proximal, de modo que la porción de nariz se estrecha desde un diámetro distal reducido correspondiente al diámetro exterior de la primera vaina exterior hasta un diámetro proximal agrandado correspondiente al diámetro exterior del cuerpo del catéter.
- 25 En algunas realizaciones, se proporciona un dispositivo de suministro mejorado por convección (CED) que incluye una micro-punta que tiene una porción proximal, una porción central, una porción distal y al menos un canal de fluido que se extiende a lo largo de dichas porciones proximal, central y distal, teniendo el al menos un canal de fluido un puerto de salida en su extremo distal y un puerto de entrada en su extremo proximal. El dispositivo también incluye una primera vaina exterior dispuesta coaxialmente sobre la porción distal de la micro-punta, de modo que la porción distal de la micro-punta sobresale de un extremo distal de la primera vaina exterior, un primer espacio de recepción de tejido definido entre una superficie exterior de la micro-punta y una superficie interior del extremo distal de la primera vaina exterior, y un cuerpo de catéter que se extiende proximalmente desde la micro-punta de tal manera que el al menos un canal de fluido de la micro-punta está en comunicación fluida con un lumen interno respectivo del cuerpo del catéter. El dispositivo también incluye una porción de nariz dispuesta sobre al menos la porción central de la micro-punta y que se extiende entre la primera vaina exterior y el cuerpo del catéter de tal manera que la porción de nariz define una superficie exterior que se estrecha desde un diámetro distal reducido correspondiente al diámetro exterior de la primera vaina exterior hasta un diámetro proximal agrandado correspondiente al diámetro exterior del cuerpo del catéter.
- 40 El espacio de recepción de tejido se puede configurar para comprimir el tejido recibido en el mismo a medida que el dispositivo avanza a través del tejido. El tejido comprimido por el espacio de recepción de tejido puede formar un sello que reduce el flujo de retorno proximal del fluido expulsado desde el puerto de salida de el al menos un canal de fluido más allá del espacio de recepción de tejido. El dispositivo puede incluir una segunda vaina exterior dispuesta sobre la primera vaina exterior de modo que se defina un segundo espacio de recepción de tejido entre una superficie exterior de la primera vaina exterior y una superficie interior de un extremo distal de la segunda vaina exterior. La superficie interior del extremo distal de la primera vaina exterior puede conformarse para comprimir el tejido recibido en el mismo a medida que el dispositivo avanza a través del tejido. La superficie interior del extremo distal de la primera vaina exterior puede ser cónica, convexa y/o cóncava.
- 50 Un diámetro interior del extremo distal de la primera vaina exterior puede ser de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  mayor que un diámetro exterior de la porción distal de la micro-punta. Un diámetro interior del extremo distal de la primera vaina exterior puede ser de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 100 por ciento mayor que un diámetro exterior de la porción distal de la micro-punta. La primera vaina exterior puede tener una sección transversal circular exterior. El al menos un canal de fluido puede formarse a partir de al menos una de una composición de parileno, una composición de silastic, una composición de poliuretano y una composición de PTFE. El dispositivo puede incluir un depósito de fluido en comunicación fluida con el lumen interno del cuerpo del catéter y configurado para suministrar un fluido al mismo bajo presión positiva. La micro-punta puede ser flexible. La micro-punta puede incluir un microsensar incorporado.
- 60 El microsensar incorporado puede incluir al menos uno de un sensor interrogativo, un sensor de presión, un sensor de glutamato, un sensor de pH, un sensor de temperatura, un sensor de concentración de iones, un sensor de dióxido de carbono, un sensor de oxígeno y un sensor de lactato. El extremo distal de la micro-punta puede tener una forma atraumática configurada para penetrar en el tejido sin causar traumatismo. La micro-punta puede contener una cantidad de un fármaco, puede recubrirse con un fármaco y/o puede estar impregnada con un fármaco. El fármaco puede incluir al menos uno de un agente antibacteriano, un agente antiinflamatorio, un corticosteroide y dexametasona. La micro-punta puede incluir un sustrato que tiene el al menos un canal de fluido formado en él. El

sustrato puede tener una sección transversal rectangular. El cuerpo del catéter puede estar formado por un material rígido. Cada lumen interior del cuerpo del catéter puede definirse por un manguito formado a partir de un material flexible. El cuerpo del catéter se puede formar de al menos uno de cerámica, PEEK y poliuretano. Cada manguito se puede formar a partir de al menos uno de poliimida, Pebax, PEEK, poliuretano, silicona y sílice fundida. El cuerpo del

5 catéter puede estar formado por un material flexible. El dispositivo se puede ensamblar formando la porción de nariz moldeando la porción de nariz sobre la primera vaina exterior, insertando la micro-punta en un extremo proximal de la porción de nariz, acoplado la porción proximal de la micro-punta al cuerpo del catéter, e inyectando un material fluido a través de un puerto de entrada formado en la porción de nariz para llenar el interior de la porción de nariz y asegurar la micro-punta y el cuerpo del catéter a la porción de nariz.

10

En algunas realizaciones, se proporciona un dispositivo de suministro mejorado por convección (CED) que incluye un conducto de fluido que tiene extremos proximal y distal, una primera vaina exterior dispuesta coaxialmente sobre el conducto de fluido de tal manera que el conducto de fluido se extiende fuera de un extremo distal de la primera vaina exterior, y un primer espacio de recepción de tejido definido entre una superficie exterior del conducto de fluido y una

15 superficie interior del extremo distal de la primera vaina exterior.

En algunas realizaciones, se proporciona un dispositivo de micromoldeo que incluye una cavidad de molde dimensionada y configurada para recibir un cuerpo de catéter y una micro-punta de catéter en la misma, de modo que al menos un canal de fluido de la micro-punta está dispuesto al menos parcialmente dentro de una línea de fluido

20 correspondiente del cuerpo del catéter. El dispositivo también incluye uno o más canales de molde, a través de los cuales se puede inyectar un fluido de molde para llenar la cavidad del molde y asegurar la micro-punta al cuerpo del catéter de tal manera que el al menos un canal de fluido de la micro-punta esté en comunicación fluida con la al menos una línea de fluido del cuerpo del catéter. El dispositivo puede ser transparente para permitir que la luz UV pase a través del mismo para curar el fluido del molde dispuesto dentro de la cavidad del molde. La cavidad del molde puede

25 dimensionarse y configurarse para formar una porción de nariz de bala sobre la micro-punta y sobre al menos una porción de una vaina exterior recibida en la cavidad del molde.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para suministrar un agente terapéutico a un paciente. El método incluye hacer avanzar un conducto de fluido que tiene una primera vaina exterior dispuesta a su alrededor en el tejido

30 para comprimir el tejido en un primer espacio de recepción de tejido definido entre una superficie exterior del conducto de fluido y una superficie interior del extremo distal de la primera vaina exterior. El método también incluye suministrar el fluido que contiene el agente terapéutico bajo presión positiva a través del conducto de fluido y en una porción del tejido adyacente a un extremo distal del conducto de fluido.

El método puede incluir suministrar un gel de sellado a través del conducto de fluido, antes de suministrar el fluido que contiene el agente terapéutico, para llenar uno o más huecos que existen entre el conducto de fluido y el tejido. El tejido comprimido en el primer espacio de recepción de tejido puede formar un sello que reduce el flujo de retorno proximal del fluido expulsado desde el extremo distal del conducto de fluido más allá del espacio de recepción de

35 tejido. El método puede incluir, hacer avanzar una segunda vaina exterior dispuesta sobre la primera vaina exterior en el tejido, de manera que el tejido se comprima en un segundo espacio de recepción de tejido definido entre una superficie exterior de la primera vaina exterior y una superficie interior del extremo distal de la segunda vaina exterior. La superficie interior del extremo distal de la primera vaina exterior puede ser al menos una de cilíndrica, cónica, convexa y cóncava. El método puede incluir controlar el suministro de fluido a través del conducto de fluido basándose en una salida de un microsensado incorporado en el conducto de fluido. El método se puede usar para tratar al menos

40 una afección seleccionada de neoplasma del sistema nervioso central (SNC), epilepsia intratable, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular, enfermedad de almacenamiento lisosomal, lesión cerebral crónica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, trastornos del equilibrio, trastornos de la audición y malformaciones cavernosas. El avance del conducto de fluido puede incluir presionar una porción de nariz en contacto con el tejido, extendiéndose la porción de nariz entre la primera vaina exterior y un cuerpo del catéter proximal, de modo que la porción de nariz se estrecha desde un diámetro distal reducido correspondiente al diámetro exterior de la primera vaina exterior hasta un diámetro proximal agrandado correspondiente al diámetro exterior del

50 cuerpo del catéter. El conducto de fluido se puede acoplar a un extremo distal de un catéter flexible y el método puede incluir insertar el catéter a través de una incisión, disponer el conducto de fluido cerca de la porción del tejido utilizando un enfoque estereotáctico, retirar un estilete insertado a través del catéter, tunelizar un extremo proximal del catéter

55 debajo del cuero cabelludo del paciente, y acoplar uno o más conectores de fluido proximales del catéter a un sistema de suministro de fluido.

La presente invención proporciona además sistemas como se reivindica.

## 60 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención se comprenderá completamente a partir de la siguiente descripción detallada tomada en conjunto con los dibujos que la acompañan, en los cuales:

65 la figura 1 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un dispositivo CED;

- la figura 2 es una vista en sección transversal del dispositivo de la figura 1, tomada en un plano normal al eje longitudinal del dispositivo;
- la figura 3 es una vista esquemática de un sistema de suministro de fluido que incluye el dispositivo de la figura 1;
- la figura 4 es una vista esquemática del dispositivo de la figura 1 insertado en el tejido;
- 5 la figura 5 es una vista en perspectiva de otra realización ejemplar de un dispositivo CED;
- la figura 6A es una vista en planta de otra realización ejemplar de un dispositivo CED;
- la figura 6B es una vista en planta de otra realización ejemplar de un dispositivo CED;
- la figura 6C es una vista en planta de otra realización ejemplar de un dispositivo CED;
- la figura 7 es una vista en perspectiva de otra realización ejemplar de un dispositivo CED;
- 10 la figura 8 es otra vista en perspectiva del dispositivo CED de la figura 7;
- la figura 9 es una vista en perspectiva del dispositivo CED de la figura 7 con un tope de profundidad y protector de punta;
- la figura 10 es una vista en planta del dispositivo CED de la figura 7 con una longitud de tubo de extensión;
- la figura 11 es una vista en perspectiva de una micro-punta del dispositivo CED de la figura 7;
- 15 la figura 12 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un sistema de moldeo;
- la figura 13 es una vista en perspectiva del dispositivo CED de la figura 7 que se fabrica usando el sistema de moldeo de la figura 12;
- la figura 14 es una vista desde arriba del dispositivo CED de la figura 7 que se fabrica usando el sistema de moldeo de la figura 12;
- 20 la figura 15 es otra vista en perspectiva del dispositivo CED de la figura 7 que se fabrica usando el sistema de moldeo de la figura 12;
- la figura 16 es una vista en perspectiva en sección parcialmente despiezada de otra realización ejemplar de un dispositivo CED;
- la figura 17 es una vista en perspectiva parcialmente despiezada del dispositivo CED de la figura 16;
- 25 la figura 18 es una vista en perspectiva del dispositivo CED de la figura 16;
- la figura 19 es un mapa del tiempo de llenado del molde para la porción de nariz del dispositivo CED de la figura 16;
- la figura 20 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un sistema de moldeo para formar la porción de nariz del dispositivo CED de la figura 16;
- la figura 21 es un dibujo a escala de una realización ejemplar de la porción de nariz del dispositivo CED de la figura 30 16;
- la figura 22 es una serie de imágenes que muestran la infusión de colorante utilizando un dispositivo CED en un gel diseñado para simular tejido;
- la figura 23 es otra serie de imágenes que muestran la infusión de colorante utilizando un dispositivo CED en un gel diseñado para simular tejidos;
- 35 la figura 24 es una imagen de resonancia magnética de un cerebro de cerdo donde se inserta un dispositivo CED y se infunde un colorante de gadolinio;
- la figura 25 es una serie de imágenes de resonancia magnética que muestran la infusión de gadolinio en la sustancia blanca del cerebro de un cerdo a caudales de 1, 3, 5, 10 y 20  $\mu\text{l}/\text{min}$  utilizando un dispositivo CED;
- la figura 26 es una serie de imágenes de resonancia magnética que muestran la infusión de gadolinio en el tálamo del cerebro de un cerdo a caudales de 1, 3, 5, 10 y 20  $\mu\text{l}/\text{min}$  usando un dispositivo CED;
- 40 la figura 27 es una serie de imágenes de resonancia magnética que muestran la infusión de gadolinio en el putamen del cerebro de un cerdo a caudales de 1, 2, 5, 10 y 15  $\mu\text{l}/\text{min}$  utilizando un dispositivo CED;
- la figura 28 es una serie de imágenes de resonancia magnética que muestran la infusión de gadolinio en la sustancia blanca del cerebro de un cerdo a un caudal de 5  $\mu\text{l}/\text{min}$  utilizando un dispositivo CED después de períodos de infusión de 1, 9, 16, 24 y 50 minutos;
- 45 la figura 29 es una imagen de resonancia magnética y una imagen del sistema de imágenes in vivo del tálamo del cerebro de un cerdo cuando se usa un dispositivo CED para infundir simultáneamente albúmina y colorante IVIS;
- la figura 30 es una comparación de la concentración de infusión usando un dispositivo CED del tipo descrito en este documento para simular la concentración de infusión usando un catéter tradicional;
- 50 la figura 31 es una comparación de la expansión tisular utilizando un dispositivo CED del tipo descrito en este documento para simular la expansión tisular utilizando un catéter tradicional;
- la figura 32 es una vista en perspectiva de un sistema de suministro y/o monitoreo;
- La figura 33 es una vista esquemática de una porción del sistema de la figura 32;
- la figura 34 es una vista en perspectiva de otra porción del sistema de la figura 32;
- 55 la figura 35 es una vista en perspectiva de otra porción del sistema de la figura 32;
- la figura 36 es una vista en perspectiva de otra porción del sistema de la figura 32;
- la figura 37 es una vista en perspectiva de un dispositivo CED ejemplar y un adaptador de orificio de rebaba;
- la figura 38 es una vista en perspectiva del extremo proximal del dispositivo CED y el adaptador del orificio de rebaba de la figura 37;
- 60 la figura 39 es una vista en perspectiva de otro dispositivo CED ejemplar;
- la figura 40 es una vista en perspectiva de un extremo proximal del dispositivo CED de la figura 39;
- la figura 41 es una vista en perspectiva de un dispositivo CED ejemplar después de que un andamio de soporte se biodegrada;
- la figura 42 es una vista en perspectiva de otro dispositivo CED ejemplar después de que un andamio de soporte se biodegrada;
- 65 la figura 43 es una vista en perspectiva de un dispositivo CED ejemplar con un conjunto de sensores y/o electrodos;

la figura 44 es otra vista en perspectiva del dispositivo CED de la figura 43;  
 la figura 45 es una vista en perspectiva de un dispositivo CED con un sensor dispuesto en un puerto de salida de fluido;  
 la figura 46 es una vista en perspectiva de un dispositivo CED con un canal de conductor eléctrico dedicado,  
 5 mostrándose una porción de tapa del dispositivo CED en fantasma;  
 la figura 47 es otra vista en perspectiva del dispositivo CED de la figura 46; y  
 la figura 48 es otra vista en perspectiva del dispositivo CED de la figura 46.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA**

10

Ahora se describirán determinadas realizaciones ejemplares para proporcionar una comprensión general de los principios de la estructura, función, fabricación y uso de los métodos, sistemas y dispositivos desvelados en este documento. Uno o más ejemplos de estas realizaciones se ilustran en los dibujos que las acompañan. Aquellos expertos en la técnica comprenderán que los métodos, sistemas y dispositivos descritos específicamente en este  
 15 documento e ilustrados en los dibujos que los acompañan, son realizaciones ejemplares no limitantes y que el alcance de la presente invención se define únicamente mediante las reivindicaciones. Las características ilustradas o descritas en conexión con una realización ejemplar pueden combinarse con las características de otras realizaciones. Dichas modificaciones y variaciones están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de la presente invención.

20

En este documento se desvelan los sistemas y métodos para suministrar un fármaco u otra terapia durante un período prolongado de tiempo (por ejemplo, varias horas, días, semanas, meses, años, etc.), al igual que los sistemas y métodos para monitorizar varios parámetros asociados con el tratamiento de un paciente. También se desvelan en este documento los sistemas y métodos que generalmente involucran dispositivos CED con varias características para reducir o evitar el flujo de retorno. En algunas realizaciones, los dispositivos CED incluyen un espacio de recepción  
 25 de tejido dispuesto proximal a una salida de fluido distal. El espacio de recepción de tejido puede comprimir o pellizcar o sujetar el tejido cuando el dispositivo se inserta en la región objetivo de un paciente, formando así un sello que reduce o evita el flujo de retorno proximal del fluido expulsado desde la salida más allá del espacio de recepción de tejido. En algunas realizaciones, los dispositivos CED incluyen una nariz en forma de bala proximal a una salida de fluido distal. La nariz en forma de bala forma un buen sello con el tejido circundante y ayuda a reducir o evitar el flujo  
 30 de retorno del fluido infundido.

35

La figura 1 ilustra una realización ejemplar de un dispositivo CED 10. El dispositivo 10 generalmente incluye un conducto de fluido 12 y una vaina exterior 14. La vaina exterior 14 puede estar dispuesta coaxialmente sobre el conducto de fluido 12 de modo que el conducto de fluido 12 se extienda fuera de un extremo distal 16 de la vaina exterior 14. El conducto de fluido 12 y la vaina exterior 14 pueden ajustarse y dimensionarse de manera que se forme un espacio de recepción de tejido 18 entre una superficie exterior del conducto de fluido 12 y una superficie interior del extremo distal 16 de la vaina exterior 14.

40

El conducto de fluido 12 puede definir uno o más lúmenes de fluido que se extienden generalmente paralelos al eje longitudinal central del dispositivo 10. El conducto de fluido 12 puede incluir un puerto de entrada de fluido (no mostrado en la figura 1) y un puerto de salida de fluido 20. Si bien se muestra un solo puerto de salida de fluido 20 en la realización ilustrada, se apreciará que el dispositivo puede incluir una pluralidad de puertos de salida de fluido, así como una pluralidad de puertos de entrada de fluido y una pluralidad de lúmenes de fluido que se extienden entre ellos. El puerto de entrada de fluido se puede disponer en un extremo proximal del dispositivo 10, y puede permitir  
 45 que el conducto de fluido 12 se coloque en comunicación de fluido con un depósito de fluido, por ejemplo, a través de uno o más catéteres, bombas, medidores, válvulas u otros dispositivos de control adecuados. Dichos dispositivos de control pueden usarse para regular la presión a la que se suministra el fluido al dispositivo 10, o la tasa o el volumen de fluido que se suministra al dispositivo 10.

50

El fluido suministrado al conducto 12 a través del puerto de entrada de fluido puede dirigirse a través de uno o más lúmenes internos del conducto 12 y liberarse a través de los uno o más puertos de salida de fluido 20. Los puertos de salida de fluido 20 pueden dimensionarse, conformarse y/o posicionarse para controlar diversos parámetros de liberación del fluido. Por ejemplo, los puertos de salida de fluido 20 pueden configurarse para controlar la dirección donde se libera el fluido desde el dispositivo 10, la distribución del fluido dentro del tejido objetivo y la velocidad o  
 55 presión a la que se libera el fluido. En realizaciones ejemplares, el tamaño de los puertos de salida de fluido puede aumentar progresivamente hacia el extremo distal del dispositivo 10, lo que puede compensar ventajosamente la pérdida de presión que se produce a lo largo de la longitud del dispositivo, de manera que se libera fluido de cada una de la pluralidad de puertos de salida de fluido a sustancialmente la misma presión. Los puertos de salida de fluido también pueden posicionarse en varios puntos alrededor de la circunferencia del conducto de fluido 12 o pueden  
 60 conformarse para controlar la dirección de liberación del fluido.

65

El conducto de fluido 12 y/o la vaina exterior 14 pueden tener secciones transversales exteriores circulares, que pueden permitir ventajosamente que el dispositivo 10 gire dentro del tejido sin causar traumatismo o formar grandes huecos entre el exterior del dispositivo y el tejido circundante que podría aumentar el flujo de retorno. El conducto de fluido 12 también puede ser flexible para permitir que se mueva con el tejido donde se inserta. Si bien se muestra un conducto de fluido 12 generalmente cilíndrico, el conducto de fluido 12 también puede tener una sección transversal

no cilíndrica o poligonal. Por ejemplo, como se describe a continuación con respecto a la figura 7, el conducto de fluido 12 puede ser una punta microfabricada que incluye un sustrato que tiene una sección transversal cuadrada o rectangular con uno o más canales de fluido dispuestos sobre el mismo. El interior de la vaina exterior 14 puede tener una forma que se corresponda sustancialmente con la sección transversal del conducto de fluido 12. Alternativamente, 5 la vaina exterior 14 puede tener una forma de sección transversal interior que difiere de la forma de sección transversal exterior del conducto de fluido 12. Por ejemplo, la vaina exterior 14 puede tener una forma de sección transversal interior sustancialmente cilíndrica en su extremo distal, mientras que el conducto de fluido 12 puede tener una forma de sección transversal exterior sustancialmente cuadrada o rectangular, definiendo así el espacio de recepción de tejido 18 entre el exterior del conducto de fluido 12 y el interior de la vaina exterior 14.

10

Como se indicó anteriormente, la vaina exterior 14 puede estar dispuesta coaxialmente sobre el conducto de fluido 12, de manera que el conducto de fluido 12 se extienda fuera del extremo distal 16 de la vaina exterior 14. Un espacio libre entre la superficie exterior del conducto de fluido 12 y la superficie interior de la vaina 14 puede definir el espacio de recepción de tejido 18. Por ejemplo, como se muestra en la figura 2, el conducto de fluido 12 puede tener un 15 diámetro exterior D1 que es menor que un diámetro interior D2 de la vaina exterior 14. El grado en que el diámetro D2 excede el diámetro D1 puede dictar la cantidad de tejido comprimido o pellizado por el espacio de recepción de tejido 18.

En algunas realizaciones, se puede disponer un adhesivo u otra carga entre el conducto de fluido 12 y la vaina 14 20 para mantener el conducto de fluido en una posición longitudinal fija en relación con la vaina y para mantener el conducto de fluido en el centro de la vaina (por ejemplo, de modo que el espacio de recepción de tejido 18 tenga una anchura uniforme alrededor de la circunferencia del conducto de fluido). Por ejemplo, el espacio de recepción de tejido 18 puede extenderse proximalmente a una primera distancia desde el extremo distal 16 de la vaina 14, después de lo cual puede llenarse el espacio libre entre el conducto de fluido 12 y la vaina 14. En algunas realizaciones, la vaina 14 25 puede tener un interior escalonado, cónico u otro de forma similar, de manera que exista un espacio libre a lo largo de una porción distal de la vaina 14 y no exista espacio libre a lo largo de una porción proximal de la vaina 14.

En realizaciones ejemplares, el diámetro interior del extremo distal 16 de la vaina exterior 14 puede ser de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , de 30 aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  mayor que el diámetro exterior del conducto de fluido 12. En realizaciones ejemplares, el diámetro interior del extremo distal 16 de la vaina exterior 14 puede ser de aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 500 por ciento, de aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 250 por ciento, de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 100 por ciento, o de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 20 por ciento 35 mayor que el diámetro exterior del conducto de fluido 12. En realizaciones ejemplares, el diámetro D1 puede ser de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 2000  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ . En realizaciones ejemplares, el diámetro D2 puede ser de aproximadamente 51  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5000  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 55  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 55  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ . El espacio de recepción de tejido 18 puede extenderse a lo 40 largo de toda la longitud de la vaina exterior 14, o a lo largo de solo una porción de la vaina exterior (por ejemplo, a lo largo de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 100 mm, de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 50 mm, o de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 10 mm de la porción más distal de la vaina exterior).

El conducto de fluido 12 y la vaina exterior 14 pueden formarse a partir de cualquiera de una variedad de materiales, 45 incluyendo composiciones de parileno, composiciones de silastic, composiciones de poliuretano, composiciones de PTFE, composiciones de silicona, etc.

En algunas realizaciones, el dispositivo 10 puede montarse en un andamio de soporte (no mostrado) para proporcionar rigidez estructural al dispositivo y facilitar la inserción en el tejido objetivo. Los andamios de soporte ejemplares se 50 ilustran y describen en la Publicación de los EE. UU. n.º 2013/0035560, depositada el 1 de agosto de 2012, titulada "MULTI-DIRECTIONAL MICROFLUIDIC DRUG DELIVERY DEVICE", cuyo contenido completo se incorpora en este documento como referencia. Para ayudar con la penetración y la navegación del tejido, el extremo distal del conducto de fluido 12 y/o el extremo distal del andamio pueden ser cónicos, puntiagudos y/o afilados. En algunas realizaciones, el conducto de fluido 12 y/o el andamio pueden estar provistos de una punta atraumática redondeada para facilitar la 55 inserción a través del tejido sin causar traumatismo en el tejido. El andamio de soporte puede ser rígido o semirrígido y puede formarse a partir de un polímero termoplástico degradable, por ejemplo, un poliéster termoplástico degradable o un policarbonato termoplástico degradable. En algunas realizaciones, el andamio de soporte puede formarse a partir de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) y puede configurarse para biodegradarse dentro del tejido objetivo. Esto puede eliminar ventajosamente la necesidad de retirar el andamio de soporte una vez que el dispositivo 10 esté 60 posicionado dentro del tejido objetivo, evitando así la posibilidad de interrumpir la disposición del conducto de fluido 12. También se puede usar cualquiera de una variedad de otros materiales para formar el andamio de soporte, incluyendo silicio o diversas cerámicas, metales y plásticos conocidos en la técnica. El andamio puede tener un ancho de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  y puede tener una longitud que varía dependiendo del tejido objetivo (por ejemplo, dependiendo de la profundidad a la que se encuentra el tejido objetivo). En una realización, el 65 andamio tiene una longitud de entre 2 cm y 3 cm. Se puede usar una variedad de técnicas para acoplar el conducto

de fluido 12 y/o la vaina exterior 14 al andamio de soporte, tal como la tensión superficial de una gota de agua, adhesivos y/o una vaselina de petróleo biocompatible.

Cualquiera de los conductos de fluido 12, la vaina exterior 14 y/o el andamio de soporte pueden contener o pueden estar impregnados con una cantidad de un fármaco. Alternativamente, o además, una superficie de estos componentes puede recubrirse con un fármaco. Los fármacos ejemplares incluyen componentes antiinflamatorios, componentes que aumentan la permeabilidad del fármaco, recubrimientos de liberación retardada y similares. En algunas realizaciones, uno o más componentes del dispositivo 10 pueden estar recubiertos o impregnados con un corticosteroide como la dexametasona, que puede evitar la hinchazón alrededor del sitio de inyección y las interrupciones en el patrón de suministro de fluido que pueden resultar de dicha hinchazón.

El dispositivo 10 también puede incluir uno o más sensores 22 montados en o sobre el conducto de fluido 12, la vaina 14 o el andamio. Los sensores 22 pueden incluir sensores de temperatura, sensores de pH, sensores de presión, sensores de oxígeno, sensores de tensión, sensores interrogativos, sensores de glutamato, sensores de concentración de iones, sensores de dióxido de carbono, sensores de lactato, sensores de neurotransmisores, o cualquiera de una variedad de otros tipos de sensores, y puede proporcionar información a un circuito de control que a su vez puede regular el suministro de fluido a través del dispositivo 10 en función de uno o más parámetros detectados. También se pueden proporcionar uno o más electrodos 24 en o sobre el conducto de fluido 12, la vaina 14, o el andamio, que puede usarse para suministrar energía eléctrica al tejido objetivo, por ejemplo, para estimular el tejido objetivo o para ablacionar el tejido objetivo. En una realización, la energía eléctrica se suministra a través de un electrodo 24, mientras que un fármaco se administra simultáneamente a través del conducto de fluido 12.

La figura 3 es una ilustración esquemática de un sistema de suministro de fármacos 26 que incluye el dispositivo 10. El sistema 26 incluye un depósito 28 de un fluido que contiene fármaco que está acoplado a una bomba 30 a través de una válvula de control 32. Cuando la válvula de control 32 se abre, el fluido en el depósito 28 es suministrado bajo presión por la bomba 30 a un regulador de presión 34, que puede ajustar una presión a la cual el fluido es suministrado al dispositivo 10. La válvula de control 32, la bomba 30 y el regulador 34 pueden acoplarse operativamente a un controlador 36 que puede incluir un microprocesador y una memoria y puede configurarse para ejecutar un programa de control de suministro de fármacos almacenado en un medio de almacenamiento no transitorio legible por computadora. El controlador 36 puede configurarse para abrir o cerrar la válvula 32, para encender o apagar la bomba 30, para cambiar la presión de salida de la bomba 30 y/o para ajustar un punto de ajuste de presión del regulador 34. El controlador 36 también puede recibir información indicativa de un parámetro detectado a través de un bucle de retroalimentación que incluye uno o más sensores 22 montados en o sobre el dispositivo 10. Por lo tanto, en respuesta a la retroalimentación de uno o más sensores 22 implantados con el dispositivo 10, el controlador 36 puede iniciar o detener el flujo de fluido al dispositivo 10, aumentar o disminuir la presión a la que se suministra fluido al dispositivo 10, etc. En una realización, el dispositivo 10 incluye un sensor de presión 22 que mide una presión de fluido en las proximidades del dispositivo 10 y el controlador 36 está configurado para mantener la presión de suministro de fluido a un nivel sustancialmente constante basado en la retroalimentación del sensor de presión 22. Se apreciará que algunos o todos los componentes del sistema de suministro de fármacos 26 se pueden implantar en un paciente y que algunos o todos los componentes se pueden disponer de forma externa a un paciente.

El dispositivo 10 puede usarse para el CED de fármacos para tratar trastornos del cerebro, la columna vertebral, los oídos, el tejido neural u otras partes de un cuerpo humano o animal. Cuando se usa en el cerebro, el dispositivo 10 puede sortear la barrera hematoencefálica (BBB) mediante la infusión de fármacos bajo presión positiva directamente en el tejido. El dispositivo 10 puede proporcionar una serie de ventajas, como 1) un área de sección transversal más pequeña en comparación con las agujas convencionales usadas en CED; 2) menos perturbación del tejido cuando se inserta en el cerebro que las agujas convencionales; 3) la reducción o eliminación del flujo de retorno o reflujo a lo largo del exterior de la parte insertada, que a su vez, permite mayores tasas de suministro de fármaco en el dispositivo 10 en comparación con las agujas convencionales; 4) oclusión mínima o nula del conducto de suministro de fluido 12 durante la inserción en el cerebro; 5) se pueden proporcionar múltiples lúmenes a través del conducto de fluido 12, conduciendo cada uno de los cuales un fluido distinto (fármaco), que permite el suministro simultáneo, secuencial o programado de múltiples agentes; 6) el dispositivo 10 tiene el potencial de servir simultáneamente como un sistema de suministro de fármacos y como una sonda equipada con un sensor para medir las características del tejido local, como, pero sin limitarse a, presión, pH, concentraciones específicas de iones, ubicación y otros parámetros; y 7) el dispositivo 10 permite el control direccional del patrón de liberación del fármaco.

En uso, como se describe más adelante, el dispositivo 10 puede estar unido funcionalmente al extremo distal de un vehículo de inserción largo y delgado, como una cánula o una aguja en o sobre la cual se puede hacer una unión de fluido al puerto de entrada de fluido del conducto de fluido del dispositivo 12. Esto puede ser especialmente ventajoso en aplicaciones que involucran la penetración de tejido relativamente grueso, por ejemplo, la inserción a través de un cráneo humano.

Además de suministrar un fluido que contiene fármaco, el dispositivo 10 también se puede usar para suministrar enzimas u otros materiales para modificar la permeabilidad del tejido y mejorar la distribución del fármaco en el tejido seleccionado. Por ejemplo, la penetración de nanopartículas que contienen fármacos en el tejido cerebral puede mejorarse mediante la digestión enzimática de al menos un componente de la matriz extracelular del cerebro y la

infusión intracraneal de la nanopartícula en el tejido cerebral. En otra realización, al menos una enzima puede inmovilizarse sobre una superficie de la nanopartícula durante la etapa de digestión enzimática. El dispositivo 10 puede proporcionar la capacidad de suministrar materiales enzimáticos y/u otros que pueden, por ejemplo, modificar el sitio de suministro de fármaco y los materiales terapéuticos, en prácticamente cualquier orden, secuenciación y/o sincronización sin la necesidad de usar diferentes dispositivos de suministro y las posibles complicaciones involucradas al hacerlo.

El dispositivo 10 también se puede usar para hacer una biopsia de tejido, por ejemplo, pasando un estilete o una herramienta de agarre a través del conducto de fluido 12 a un sitio objetivo y luego retirando el estilete o la herramienta de agarre del sitio objetivo con una muestra de biopsia en el mismo. En algunas realizaciones, el conducto de fluido 12 puede tener un lumen de mayor diámetro que se extiende a través del mismo con fines de biopsia, con lúmenes de fluido más pequeños formados alrededor.

El dispositivo 10 se puede usar para suministrar un fluido que contiene fármaco bajo presión positiva a una región del tejido objetivo. La figura 4 ilustra un método ejemplar para el suministro mejorado por convección de un fármaco al tejido objetivo 40 en el cerebro de un paciente. Después de la adecuada preparación y limpieza del sitio, se puede formar una abertura de tejido a través del cuero cabelludo y el cráneo del paciente para exponer el tejido cerebral 40. Antes o después de formar la abertura del tejido, puede montarse opcionalmente un pedestal en el paciente para sostener el dispositivo 10 mientras se inserta, lo que puede ser particularmente útil en implantes a largo plazo.

El dispositivo 10 se puede acoplar opcionalmente a una cánula (no mostrada) con una interfaz microfabricada para acoplarse con el dispositivo 10. Se puede usar cualquiera de una variedad de cánulas, incluidas cánulas estándar configuradas para acoplarse a un marco estereotáctico en cirugía guiada. En algunas realizaciones, la cánula puede incluir un catéter flexible adecuado para la implantación prolongada (por ejemplo, 30 días). El catéter puede tener una longitud de aproximadamente 15 cm y un diámetro de aproximadamente 2 cm. La cánula puede incluir una porción de tubo de aproximadamente una longitud de 6 pies con conectores para la interfaz del fluido y el biosensor en el extremo proximal.

El dispositivo 10 puede avanzar a través de la abertura del tejido y al interior del tejido cerebral 40. Como se muestra, el espacio de recepción de tejido 18 puede configurarse para comprimir o pellizcar el tejido recibido en el mismo cuando el dispositivo 10 avanza a través del tejido 40. El tejido comprimido por el espacio de recepción de tejido 18 puede formar un sello que reduce el flujo de retorno proximal del fluido expulsado de la salida 20 del conducto de fluido 12 más allá del espacio de recepción de tejido 18. En particular, a medida que el fluido expulsado de la salida 20 del conducto de fluido 12 fluye de regreso proximalmente entre la superficie exterior del conducto de fluido 12 y el tejido circundante 40, se encuentra con un hombro del tejido 38 que se comprime en el espacio de recepción de tejido 18. La compresión del tejido 38 contra las paredes del espacio de recepción de tejido 18 forma un sello que resiste el flujo del fluido más en la dirección proximal, reduciendo o evitando así el flujo de retorno no deseado del fluido inyectado lejos de la región objetivo del tejido.

Como se explicó anteriormente, el dispositivo 10 puede incluir un andamio de soporte para facilitar la penetración a través del tejido cerebral hacia la región objetivo. Se pueden incluir uno o más marcadores radiopacos en el dispositivo 10 para permitir la obtención de imágenes radiográficas (por ejemplo, para confirmar la disposición correcta del dispositivo 10 dentro o cerca del tejido objetivo). En realizaciones donde se usa un andamio degradable, el andamio puede degradarse poco después de la inserción para dejar atrás solo el conducto de fluido 12 y la vaina exterior 14. En algunas realizaciones, el conducto de fluido 12 y/o la vaina 14 pueden ser flexibles para permitir que el dispositivo 10 se mueva con el tejido cerebral 40 si el tejido cerebral 40 se desplaza dentro del cráneo. Esto puede evitar ventajosamente la deformación localizada del tejido cerebral adyacente al dispositivo 10 que de otro modo podría producirse con un dispositivo rígido. Dicha deformación puede provocar un flujo de retorno del fluido presurizado a lo largo de la superficie del dispositivo, impidiendo indeseablemente que el fluido llegue al tejido objetivo.

Una vez que el dispositivo 10 se dispone dentro o adyacente al tejido objetivo, se pueden suministrar medios inyectados (por ejemplo, un fluido que contiene fármaco) bajo presión positiva al dispositivo 10 a través de su (s) puerto (s) de entrada de fluido. El medio inyectado luego fluye a través del conducto de fluido 12 y se expulsa a presión desde el (los) puerto (s) de salida 20 en la región objetivo del tejido. El perfil de suministro se puede ajustar variando parámetros como el tamaño del puerto de salida, la forma del puerto de salida, el tamaño del conducto de fluido, la forma del conducto de fluido, la presión de suministro de fluido, la velocidad del fluido, etc. En algunas realizaciones, el dispositivo 10 puede configurarse para suministrar fluido a un caudal entre aproximadamente 5 µl por minuto y aproximadamente 20 µl por minuto. En algunas realizaciones, el dispositivo 10 puede configurarse para suministrar de 50 a 100 µl por minuto por canal, y cada canal puede configurarse para soportar más de 100 psi de presión.

En algunas realizaciones, antes de inyectar el fluido que contiene fármaco, se puede inyectar un gel u otro material a través del dispositivo 10 para aumentar el sellado del tejido. Por ejemplo, se puede inyectar un gel de sellado a través del dispositivo 10 y dejar que fluya de regreso a lo largo del exterior del dispositivo, rellenando y sellando cualquier vacío que pueda existir entre el dispositivo y el tejido circundante, particularmente dentro del rebaje de recepción de tejido 18. Los materiales de sellado ejemplares incluyen cianoacrilato, colas de proteínas, selladores de tejidos, colas coagulativas (por ejemplo, colas coagulativas a base de fibrina rombina/proteína) y materiales como los desvelados

en la Publicación de los EE. UU. n.º 2005/0277862, depositada el 9 de junio de 2004, titulada "SPLITABLE TIP CATHETER WITH BIORESORBABLE ADHESIVE", cuyo contenido completo se incorpora en este documento como referencia.

- 5 Se apreciará de lo que antecede que los métodos y dispositivos desvelados en este documento pueden proporcionar un suministro mejorado por convección de agentes funcionales directamente al tejido objetivo dentro de un paciente con poco o ningún flujo de retorno. Este suministro mejorado por convección se puede usar para tratar un amplio espectro de enfermedades, afecciones, traumatismos, dolencias, etc. El término "fármaco", como se usa en este documento, se refiere a cualquier agente funcional que se puede suministrar a un paciente humano o animal, incluidas
- 10 las hormonas, células madre, terapias genéticas, sustancias químicas, compuestos, moléculas pequeñas y grandes, colorantes, anticuerpos, virus, agentes terapéuticos, etc.

En algunas realizaciones, la neoplasia del sistema nervioso central (SNC) puede tratarse suministrando un anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal del receptor del factor de crecimiento antiepidérmico (EGF)) o un constructo de ácido nucleico (por ejemplo, agentes de interferencia del ácido ribonucleico (ARNi), un oligonucleótido antisentido, o un adenovirus, vector viral adenoasociado u otros vectores virales) al tejido afectado. La epilepsia se puede tratar suministrando un agente anticonvulsivo a una región objetivo dentro del cerebro. La enfermedad de Parkinson se puede tratar suministrando una proteína como el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) al cerebro. La enfermedad de Huntington se puede tratar suministrando un constructo de ácido nucleico, como un agente de

15 interferencia de ácido ribonucleico (ARNi) o un oligonucleótido antisentido al cerebro. La neurotrofina se puede suministrar al cerebro bajo una presión positiva para tratar el accidente cerebrovascular. Una proteína como una enzima lisosomal se puede suministrar al cerebro para tratar la enfermedad de almacenamiento lisosomal. La enfermedad de Alzheimer se puede tratar suministrando anti-amiloides y/o el factor de crecimiento nervioso (NGF) bajo presión positiva en el cerebro. La esclerosis lateral amiotrófica puede tratarse suministrando una proteína como

20 el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) o el factor neurotrófico ciliar (CNTF) bajo presión positiva en el cerebro, el canal espinal o en cualquier otra parte del sistema nervioso central. La lesión cerebral crónica se puede tratar suministrando una proteína como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y/o el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) bajo presión positiva en el cerebro.

30 Se apreciará que el uso de los dispositivos desvelados en este documento y los diversos métodos de tratamiento asociados no se limitan al cerebro de un paciente. Más bien, estos métodos y dispositivos pueden usarse para suministrar un fármaco a cualquier parte del cuerpo de un paciente, incluida la columna vertebral. A modo de ejemplo adicional, los trastornos del equilibrio o de la audición pueden tratarse inyectando un fluido que contiene fármaco directamente en una porción de la oreja del paciente. Cualquiera de una variedad de fármacos puede usarse para

35 tratar el oído, incluido el gen atonal humano. Los métodos y dispositivos desvelados en este documento también se pueden usar para suministrar productos terapéuticos (como las células madre) a un feto o a un paciente donde el feto está dispuesto. Los métodos y dispositivos desvelados en este documento pueden usarse para tratar una malformación cavernosa, por ejemplo, suministrando uno o más factores antiangiogénicos a los mismos.

40 Cualquiera de los diversos tratamientos descritos en este documento puede incluir además el suministro de un cofactor al tejido objetivo, como un corticosteroide impregnado en el dispositivo, un corticosteroide recubierto sobre el dispositivo y/o una enzima que mejora la propagación. Además, cualquiera de los diversos tratamientos descritos en este documento puede incluir además la implantación a largo plazo del dispositivo (por ejemplo, durante varias horas o días) para facilitar los tratamientos y terapias a largo plazo.

45 A continuación se exponen una serie de variaciones en el dispositivo 10. Excepto por lo indicado, la estructura y el funcionamiento de estas variaciones son idénticos a los del dispositivo 10 y, por lo tanto, en este caso se omite una descripción detallada por razones de brevedad.

50 En algunas realizaciones, el dispositivo 10 puede incluir una pluralidad de espacios de recepción de tejido 18. La figura 5 ilustra una realización con un primer espacio de recepción de tejido 18A y un segundo espacio de recepción de tejido 18B. Como se muestra, una primera vaina exterior 14A está dispuesta sobre el conducto de fluido 12 para definir el primer espacio de recepción de tejido 18A. Una segunda vaina exterior 14B está dispuesta sobre la primera vaina exterior 14A para definir el segundo espacio de recepción de tejido 18B. Específicamente, el segundo espacio de

55 recepción de tejido 18B se forma entre una superficie exterior de la primera vaina exterior 14A y una superficie interior del extremo distal 16B de la segunda vaina exterior 14B. Si bien se muestran dos espacios de recepción de tejido, se apreciará que se puede proporcionar cualquier número de espacios de recepción de tejido (por ejemplo, tres, cuatro, cinco o más) mediante la adición de capas adicionales de vaina. Una única capa de vaina también puede configurarse para proporcionar múltiples espacios de recepción de tejido, por ejemplo, formando la capa de vaina con una o más

60 regiones escalonadas, definiendo cada región escalonada un espacio de recepción de tejido en la misma. Los dispositivos de varias etapas, como el que se muestra en la figura 5 puede proporcionar regiones de sellado adicionales proximales a la región de sellado primaria más distal. La provisión de estas regiones de sellado secundarias, terciarias, etc. puede aumentar el sello primario o actuar como respaldo en caso de que el sello primario esté comprometido.

65

- Como se muestra en las figuras. 6A a 6C, la pared interna del extremo distal 16 de la vaina exterior 14 puede moldearse para alterar las dimensiones del espacio de recepción de tejido 18 y el tipo de sello provisto cuando el tejido se comprime en él. La figura 6A ilustra un dispositivo 100 donde la superficie interior del extremo distal 116 de la vaina 114 tiene una curvatura cóncava. La figura 6B ilustra un dispositivo 200 donde la superficie interior del extremo distal 216 de la vaina 214 es cóncava. La figura 6C ilustra un dispositivo 300 donde la superficie interior del extremo distal 316 de la vaina 314 tiene una curvatura convexa. Estas configuraciones pueden proporcionar un borde anterior más agudo en la periferia de la vaina en comparación con el espacio cilíndrico de recepción de tejido 18 del dispositivo 10, y pueden aumentar la cantidad de tejido comprimido o pellizcado o sujetado por el espacio de recepción de tejido, así como el grado de compresión. Por lo tanto, se puede obtener un sello más robusto en algunos casos utilizando las configuraciones de las figuras 6A a 6C. Sin embargo, se debe tener en cuenta que incluso en el caso de un espacio cilíndrico de recepción de tejido, el borde anterior de la vaina puede afilarse para desviar el tejido hacia el espacio de recepción de tejido y así formar un mejor sellado. El tamaño y la forma del espacio de recepción de tejido se pueden seleccionar en función de una variedad de parámetros, incluido el tipo de tejido donde se insertará el dispositivo. En realizaciones con una pluralidad de espacios de recepción de tejido, cada uno de los espacios de recepción de tejido puede tener la misma configuración (por ejemplo, todo cilíndrico, todo cónico, todo convexo o todo cóncavo). Alternativamente, uno o más de la pluralidad de espacios de recepción de tejido pueden tener una configuración diferente. Así, por ejemplo, uno o más espacios de recepción de tejido pueden ser cilíndricos mientras que uno o más de los otros espacios de recepción de tejido son convexos.
- 20 Los rebajes de recepción de tejido de los dispositivos desvelados en este documento pueden incluir varias características de la superficie o tratamientos para mejorar el sellado formado entre el dispositivo y el tejido o gel circundante. Por ejemplo, los rebajes de recepción de tejido pueden recubrirse con un adhesivo biocompatible o pueden tener una superficie texturizada para formar un sello más apretado con el tejido o gel.
- 25 La figura 7 ilustra una realización ejemplar de un dispositivo CED 400 que generalmente incluye un conducto de fluido en forma de una micro-punta 412 y una vaina exterior 414. La micro-punta 412 incluye un sustrato 442, que se puede formar a partir de una variedad de materiales, incluido el silicio. El sustrato 442 puede tener cualquiera de una variedad de formas de sección transversal, incluyendo una sección transversal cuadrada o rectangular como se muestra. Uno o más canales de fluido 444 pueden formarse sobre el sustrato 442. Los canales de fluido 444 pueden formarse a partir de una variedad de materiales, incluido el parileno. Los detalles adicionales sobre la estructura, funcionamiento y fabricación de puntas microfabricadas, como la que se muestra en la figura 7 se pueden encontrar en la Publicación de los EE. UU. n.º 2013/0035560, depositada el 1 de agosto de 2012, titulada "MULTI-DIRECTIONAL MICROFLUIDIC DRUG DELIVERY DEVICE", cuyo contenido completo se incorpora en este documento como referencia.
- 30 La vaina exterior 414 puede estar dispuesta coaxialmente sobre la micro-punta 412 para formar un espacio de recepción de tejido 418 entre ellas. En algunas realizaciones, la micro-punta 412 puede tener una sección transversal exterior sustancialmente rectangular y la vaina exterior 414 puede tener una sección transversal interior sustancialmente cilíndrica. En otras realizaciones, la micro-punta 412 y la vaina exterior 414 pueden tener formas de sección transversal correspondientes con un espacio libre definido entre ellas. El extremo proximal de la vaina exterior 414 se puede acoplar a un catéter 446. El catéter 446 puede ser rígido o flexible, o puede incluir porciones rígidas y porciones flexibles. Una porción de nariz 448 (a veces denominada en este documento "nariz de bala" o "porción de nariz de bala") puede disponerse entre la vaina exterior 414 y el catéter 446, o puede estar dispuesta sobre una unión entre la vaina exterior 414 y el catéter 446. Como se muestra, la porción de nariz 448 puede estrecharse desde un diámetro distal reducido correspondiente al diámetro exterior de la vaina 414 hasta un diámetro proximal agrandado correspondiente al diámetro exterior del catéter 446. La transición cónica proporcionada por la porción de nariz 448 puede proporcionar ventajosamente el alivio de la tensión, ya que puede actuar como una transición suave desde la vaina 414 al cuerpo del catéter 446, evitando cualquier tensión desigual en el tejido circundante que puede crear vías para el flujo de retorno del fluido. La porción de nariz 448 puede ser cónica, como se muestra, o puede estrecharse a lo largo de una curva convexa o cóncava. También se pueden usar varias formas compuestas que incluyen porciones cónicas, porciones convexas y/o porciones cóncavas. La porción de nariz 448 también se puede reemplazar con un hombro romo que se extiende perpendicular al eje longitudinal del dispositivo 400. Se puede usar cualquiera de una variedad de ángulos cónicos para la porción de nariz 448. Por ejemplo, la porción de nariz 448 puede estrecharse en un ángulo en un intervalo de aproximadamente 10 grados a aproximadamente 90 grados en relación con el eje longitudinal del dispositivo 400, en un intervalo de aproximadamente 20 grados a aproximadamente 70 grados en relación con el eje longitudinal del dispositivo, y/o en un intervalo de aproximadamente 30 grados a aproximadamente 50 grados en relación con el eje longitudinal del dispositivo. Por ejemplo, la porción de nariz 446 puede estrecharse en un ángulo de aproximadamente 33 grados en relación con el eje longitudinal del dispositivo 400. En algunas realizaciones, se pueden proporcionar vainas adicionales, por ejemplo, como se describe anteriormente con respecto a la figura 5.
- 60 Como se muestra en la figura 8, el catéter 446 puede incluir marcas de longitud o graduaciones 450 para indicar la profundidad de inserción del dispositivo 400. En algunas realizaciones, el catéter 446 puede ser un catéter rígido recto dimensionado y configurado para la orientación estereotáctica aguda. El catéter 446 se puede formar a partir de cualquiera de una variedad de materiales, incluyendo materiales flexibles, materiales rígidos, materiales cerámicos, plásticos, materiales poliméricos, PEEK, poliuretano, etc. y combinaciones de los mismos. En una realización ejemplar, el catéter 446 tiene una longitud de aproximadamente 10 cm a aproximadamente 40 cm, por ejemplo,

aproximadamente 25 cm. El catéter 446 puede incluir una o más líneas de fluido que se extienden a través del mismo. Las líneas de fluido pueden ser definidas por el propio cuerpo del catéter o pueden ser definidas por uno o más manguitos o revestimientos internos dispuestos dentro del cuerpo del catéter. Se puede usar cualquiera de una variedad de materiales para formar los manguitos o revestimientos internos, tales como materiales flexibles, materiales  
5 rígidos, poliimida, pebax, PEEK, poliuretano, sílicona, tubos de sílice fundida, etc. y combinaciones de los mismos.

Como se muestra en la figura 9, uno o más conectores Luer u otros conectores estándar 452 se pueden acoplar al extremo proximal del catéter 446 para facilitar la conexión con un sistema de suministro de fluido del tipo mostrado en la figura 3. En la realización ilustrada, el sistema 400 incluye dos conectores 452, uno para cada uno de los dos  
10 canales de fluido formados en el catéter 446 y la micro-punta 412. Sin embargo, se apreciará que se puede proporcionar cualquier número de canales de fluido y los correspondientes conectores de catéter proximal. El sistema 400 también puede incluir un collar 454 dispuesto sobre el catéter 446 para actuar como un tope de profundidad para establecer la profundidad de inserción deseada y evitar la sobreinserción. El collar 454 puede ser deslizable longitudinalmente con respecto al catéter 446 y puede incluir un tornillo de mariposa 456 para enganchar el catéter  
15 para asegurar el collar en una posición longitudinal fija con respecto al mismo. El sistema 400 también puede incluir un protector de punta 458 para evitar daños a la micro-punta 412 durante la inserción en los accesorios de marco estereotáctico. Los protectores de punta ejemplares se desvelan en la Solicitud de Patente de los EE. UU. n.º 14/306.925, depositada el 17 de junio de 2014, titulada "METHODS AND DEVICES FOR PROTECTING CATHETER TIPS AND STEREOTACTIC FIXTURES FOR MICROCATHETERS", cuyo contenido completo se incorpora en este  
20 documento como referencia.

Como se muestra en la figura 10, el sistema 400 puede incluir una longitud de tubo de extensión 460 para proporcionar una vía de fluido entre los conectores proximales 452 del catéter 446 y un sistema de suministro de fluido del tipo mostrado en la figura 3. En la realización ilustrada, se muestran las líneas de extensión 460 de doble canal despegable.  
25 En un método ejemplar de uso del sistema 400, se puede formar una incisión en un paciente y el catéter 446 se puede insertar a través de la incisión e implantar en una región objetivo del tejido (por ejemplo, una región del cerebro o sistema nervioso central del paciente). El catéter 446 se puede dejar en la región objetivo por minutos, horas, días, semanas, meses, etc. En el caso de un catéter flexible 446, el extremo proximal del catéter puede ser tunelizado debajo del cuero cabelludo del paciente con los conectores proximales 452 extendiéndose desde la incisión. El catéter  
30 446 se puede insertar a través de una vaina para mantener el catéter rígido y recto para la orientación estereotáctica. Alternativamente, o además, se puede insertar un estilete a través del catéter para mantener el catéter rígido y recto para la orientación estereotáctica. En algunas realizaciones, el estilete puede insertarse a través de un lumen auxiliar formado en el catéter de tal manera que el (los) lumen (s) primario (s) de suministro de fluido puede cebarse con fluido durante la inserción del catéter. Así, en el caso de un catéter con lúmenes de fluido primero y segundo, se puede  
35 incluir un tercer lumen para recibir el estilete.

La figura 11 es una vista en primer plano de la micro-punta ejemplar 412. Como se muestra, la micro-punta 412 generalmente incluye una porción central del cuerpo 462 con patas o colas primera y segunda 464 que se extienden proximalmente desde la misma y una porción de punta 466 que se extiende distalmente desde la misma. El primer y  
40 el segundo canal 444 microfluídico se forman en o sobre la micro-punta 412, de manera que se extienden a lo largo de las patas proximales 464, a través de la porción central del cuerpo 462 y hacia abajo de la porción distal de la punta 466. Los canales 444 pueden incluir cada uno o más puertos de entrada de fluido (por ejemplo, en el extremo proximal) y uno o más puertos de salida de fluido (por ejemplo, en el extremo distal). Como se indicó anteriormente, los detalles adicionales sobre la estructura, funcionamiento y fabricación de puntas microfabricadas como la que se muestra en la  
45 figura 11 se pueden encontrar en la Publicación de los EE. UU. n.º 2013/0035560, depositada el 1 de agosto de 2012, titulada "MULTI-DIRECTIONAL MICROFLUIDIC DRUG DELIVERY DEVICE", cuyo contenido completo se incorpora en este documento como referencia.

Los sistemas y métodos para fabricar y/o ensamblar el dispositivo CED 400 se muestran en las figuras 12 a 15. En  
50 términos generales, después de que se fabrica la micro-punta 412, se puede disponer en un sistema de moldeo o fundición para acoplar las unas o más vainas 414 a la micro-punta, para formar la porción de nariz 448 y/o para acoplar líneas de fluido en el catéter 446 a los canales de fluido 444 de la micro-punta.

La figura 12 ilustra una realización ejemplar de un sistema de moldeo 500. El sistema 500 incluye una placa de base  
55 502 con una base 504 donde se soporta una porción proximal del catéter 446. Los bloques de molde superior e inferior 506, 508 están acoplados a la placa de base 502 mediante un bloque de sujeción 510 con uno o más tornillos 512. Los tornillos 512 se pueden apretar para bloquear los bloques de molde 506, 508 en posición durante un proceso de inyección y se pueden quitar para permitir que los bloques de molde se abran para la inserción o extracción de los componentes del dispositivo CED. El sistema 500 también incluye un puerto de entrada 514 a través del cual se puede  
60 inyectar, bombear, etc. material fluido en el molde.

Como se muestra en las figuras 13 a 15, el bloque de molde inferior 508 incluye un rebaje donde se puede disponer la mitad inferior del cuerpo del catéter 446 y un rebaje donde se puede disponer la mitad inferior de la vaina 414. Una cavidad de molde 516 que es sustancialmente un negativo de la mitad inferior de la porción de nariz 448 se forma  
65 entre los rebajes. Los rebajes pueden dimensionarse de manera que el cuerpo del catéter 446 y la vaina 414 formen un sello con el bloque de molde 508 para evitar que el material fluido inyectado en la cavidad del molde 516 se escape.

Uno o más puertos o canales de inyección 514 están formados en el bloque de molde 508 para permitir que se inyecte material fluido en la cavidad 516. Aunque no se muestra, se apreciará que el bloque de molde superior 506 está configurado de manera similar al bloque de molde inferior 508, con rebajes que pueden recibir las mitades superiores del cuerpo del catéter 446 y la vaina 414 y una cavidad de molde 516 que es sustancialmente un negativo de la mitad superior de la porción de nariz 448.

En uso, la micro-punta 412 está posicionada de tal manera que las patas proximales 464 están dispuestas dentro de líneas de fluido respectivas formadas en el cuerpo del catéter 446 y de tal manera que la porción distal de la punta 466 de la micro-punta está posicionada dentro del lumen interno de la vaina 414. Como se señaló anteriormente, en algunas realizaciones, las líneas de fluido del catéter pueden formarse por revestimientos internos (por ejemplo, tubos de sílice fundida) encerrados en un alojamiento exterior (por ejemplo, un alojamiento de cerámica) que define el cuerpo del catéter 446. Los revestimientos interiores pueden evitar fugas y mantener el cuerpo del catéter 446 juntos en caso de que el alojamiento exterior esté rajado o dañado. La micro-punta 412, el cuerpo del catéter 446 y la vaina 414 están intercalados entre los bloques de molde superior e inferior 506, 508 y se inyecta un material fluido a través de los canales del molde 514 para formar la porción de nariz 448 dentro de la cavidad del molde 516, y para acoplar las líneas de fluido en el catéter 446 a los canales de fluido 444 de la micro-punta. Los materiales fluidos ejemplares incluyen resinas UV, polímeros tales como poliuretanos, acrílicos, PTFE, ePTFE, poliésteres, etc.

El material fluido se puede inyectar a velocidades bajas para llenar la cavidad 516. En realizaciones donde se usa resina UV, los bloques de molde superior e inferior 506, 508 pueden estar hechos de un material transparente para permitir que la luz UV cure la resina UV. A medida que la resina UV se inyecta en la cavidad de micro-molde 516, puede comenzar a absorberse/fluir hacia arriba sobre las colas de micro-punta 464 y debajo de las líneas de fluido que se asientan sobre las colas. Una vez que la resina fluye dentro de las líneas de fluidos, se puede utilizar la luz UV para "congelarla" en su lugar y evitar que se absorba/fluya demasiado (y no encapsule completamente las colas 464 y los orificios de entrada en las puntas de las colas). Después de que el material cura, los bloques de molde 506, 508 pueden separarse y el dispositivo CED 400 puede retirarse del sistema de moldeo 500.

Se apreciará que los sistemas y métodos anteriores pueden variarse de varias maneras sin apartarse del alcance de la presente descripción. Por ejemplo, el proceso de moldeo se puede usar solo para acoplar las líneas de fluido, y la porción de nariz de bala se puede formar usando un proceso diferente una vez que se hacen las conexiones de fluido. Además, mientras que la absorción se describe en este documento como el mecanismo por el cual se forman los enlaces de la línea de fluido, se apreciará que estos enlaces también pueden controlarse mediante la presión de llenado, la sincronización y otras variables de moldeo. La nariz de bala se puede moldear en exceso directamente sobre la micro-punta. Aunque se muestran una micro-punta ejemplar y un cuerpo de catéter ejemplar, se apreciará que los métodos y dispositivos de micro-moldeo desvelados en este documento pueden usarse con cualquiera de una variedad de puntas y/o catéteres.

Los sistemas y métodos alternativos para fabricar y/o ensamblar el dispositivo CED 400 se muestran en las figuras 16 a 21. Como se muestra en las figuras 16 a 19, la nariz de bala y la una o más vainas o sobretubos se pueden ensamblar por separado usando un proceso de sobremoldeo como se describe a continuación para crear una parte moldeada 470. Para ensamblar el sistema 400, las patas proximales 464 de la micro-punta 412 se insertan en el extremo distal del cuerpo del catéter 446 (por ejemplo, insertando cada pata en un revestimiento respectivo dispuesto dentro de un alojamiento del catéter externo). Un material fluido (por ejemplo, un adhesivo tal como un adhesivo curable por UV) puede aplicarse a las patas 464 para unir los canales de fluido en cada pata a una línea de fluido correspondiente del cuerpo del catéter 446. La parte moldeada 470 se puede deslizar luego sobre el extremo distal de la micro-punta 412 de manera que la porción central del cuerpo 462 de la micro-punta esté dispuesta en un interior hueco de la parte moldeada y la porción de punta 466 de la micro-punta se extiende a través de la parte moldeada y sobresale de su extremo distal.

La parte moldeada 470 puede incluir un hombro que define una porción macho proximal 472 que se acopla en un taladro hembra 474 formado en la punta distal del cuerpo del catéter 446. Alternativamente, el cuerpo del catéter 446 puede definir una porción macho y la parte moldeada 470 puede incluir un taladro hembra. También se apreciará que se pueden utilizar otras formas de acoplamiento del cuerpo del catéter 446 con la parte moldeada 470, como una interfaz roscada, una interfaz de ajuste a presión, una interfaz de ranura y llave, o cualquier otra interfaz de enclavamiento que proporcione alineación y/o superposición entre la parte moldeada y el cuerpo del catéter. En algunas realizaciones, el taladro 474 puede formarse mecanizando un rebaje en el extremo distal de un cuerpo de catéter cerámico 446. Los revestimientos internos del catéter pueden insertarse luego en el alojamiento exterior de cerámica, de manera que los extremos terminales de los revestimientos internos queden al ras con el piso del taladro 474. La parte moldeada 470 se puede unir al cuerpo del catéter 446 utilizando un material fluido (por ejemplo, un adhesivo UV), que se puede aplicar en el taladro 474 y/o la porción macho 472 antes de ensamblar los componentes o se puede aplicar a través de una o más aberturas 476 formadas en la pared lateral de la parte moldeada después de que los componentes se ensamblan o se ajustan en seco. Se permite que el material fluido se cure para formar un sello entre las líneas de fluido y para asegurar los componentes del dispositivo CED 400 entre sí.

Un sistema de sobremoldeo ejemplar 600 para formar la nariz de bala y acoplar la nariz de bala a uno o más sobretubos para formar la parte moldeada 470 se muestra en la figura 20. El sistema de moldeo 600 incluye placas superiores e inferiores 602, 604 que intercalan los uno o más sobretubos y juntos definen un negativo de la nariz de

bala. Las placas 602, 604 también definen un tapón para formar la nariz de bala como una estructura hueca que luego se puede llenar como se describió anteriormente durante el ensamblaje final. Se puede inyectar un material fluido a través de los puertos de inyección 606 formados en las placas 602, 604 utilizando una jeringa o bomba para formar la nariz hueca de bala sobre uno o más sobretubos. En algunas realizaciones, el material fluido es una resina caliente inyectada bajo presión que forma un fuerte agarre con el sobretubo tras el curado. El sobretubo se puede formar de cualquiera de una variedad de materiales, incluyendo tubos de sílice fundida.

Un dibujo a escala de una parte moldeada ejemplar 470 se muestra con dimensiones representativas en la figura 21. Cualquiera de las porciones de nariz y/o las vainas descritas en este documento pueden tener las mismas dimensiones externas o similares. A menos que se indique lo contrario, las dimensiones mostradas en la figura 21 se especifican en pulgadas.

Las figuras 22 a 23 ilustran resultados ejemplares de un estudio de gel realizado mediante la infusión de colorante a través de un dispositivo CED del tipo descrito en este documento que tiene un primer y segundo canales de fluido en un gel diseñado para simular tejidos. Como se muestra en la figura 22, se produce poco o ningún flujo de retorno a caudales de 5, 10 y 12  $\mu\text{l}/\text{min}$  (caudal total de ambos canales combinados). Como se muestra en la figura 23, un caudal de 5  $\mu\text{l}/\text{min}$  dio como resultado una distribución uniforme del colorante a lo largo del tiempo con poco o ningún flujo de retorno.

Las figuras 24 a 29 ilustran resultados ejemplares de un estudio en animales realizado utilizando un modelo de cerdo in vivo donde se infundieron múltiples anatomías usando dispositivos CED del tipo descrito en este documento. Se observó poco o ningún flujo de retorno a lo largo de la vía del catéter a caudales que son mucho más altos que los caudales clínicos típicos para CED. El estudio demostró la capacidad de infundir moléculas pequeñas, medianas y grandes utilizando dispositivos CED del tipo desvelado en este documento, y confirmó la funcionalidad de los canales de flujo independientes. No se produjeron bloqueos ni la introducción de burbujas de aire durante una infusión aguda de varias horas. Se encontró que el dispositivo era compatible con la obtención de imágenes por resonancia magnética y otros procedimientos quirúrgicos estereotácticos. No se observaron fugas, roturas de enlaces u otros problemas con el catéter.

Como se muestra en la figura 24, cuando se inserta en un cerebro de cerdo, el cuerpo del catéter de cerámica y la nariz de bala aparecen como una línea negra gruesa en una imagen de resonancia magnética (RM). El gadolinio infundido (Gd) aparece como una nube brillante en la imagen de RM. La micro-punta no es fácilmente visible en la imagen de RM debido a su pequeño tamaño.

La figura 25 ilustra una serie de imágenes de RM que muestran la infusión de gadolinio en la sustancia blanca del cerebro de un cerdo a caudales de 1, 3, 5, 10 y 20  $\mu\text{l}/\text{min}$ . Como se muestra, no se produce flujo de retorno de infusión a lo largo de la vía del eje del catéter de cerámica. Cuando la nube de infusión se vuelve demasiado grande, la infusión se desborda en la anatomía circundante, en lugar de fluir hacia atrás a lo largo de la vía del catéter, lo que resalta la capacidad del sistema para reducir o evitar el flujo de retorno. Si bien se muestran caudales de hasta 20  $\mu\text{l}/\text{min}$ , se espera que se obtengan resultados similares para caudales de 30  $\mu\text{l}/\text{min}$  o más. Estos caudales más altos no pudieron probarse durante el estudio en animales porque el cerebro (s) de los individuos se saturó con gadolinio.

La figura 26 ilustra una serie de imágenes de RM que muestran la infusión de gadolinio en el tálamo del cerebro de un cerdo a caudales de 1, 3, 5, 10 y 20  $\mu\text{l}/\text{min}$ . Como se muestra, no se produce flujo de retorno de infusión a lo largo de la vía del eje del catéter de cerámica. Si bien hay un ligero flujo de retorno a través de la nariz de bala a aproximadamente 20  $\mu\text{l}/\text{min}$ , este es un caudal que es significativamente más alto que los caudales clínicos típicos de CED (generalmente aproximadamente de 5  $\mu\text{l}/\text{min}$ ).

La figura 27 ilustra una serie de imágenes de RM que muestran la infusión de gadolinio en el putamen del cerebro de un cerdo a caudales de 1, 2, 5, 10 y 15  $\mu\text{l}/\text{min}$ . Como se muestra, no se produce ningún flujo de retorno de infusión a lo largo de la vía del eje del catéter de cerámica, ya que la infusión permanece esférica durante toda la infusión en rampa.

El estudio de flujo de retorno descrito anteriormente mostró que existe un flujo de retorno mínimo a lo largo del eje del catéter a altos caudales (hasta 20  $\mu\text{l}/\text{min}$  para la sustancia blanca, de 5 a 20  $\mu\text{l}/\text{min}$  para el tálamo y de 5 a 15  $\mu\text{l}/\text{min}$  para el putamen). Estos caudales son mucho más altos que los caudales clínicos típicos de CED (por ejemplo, aproximadamente de 5  $\mu\text{l}/\text{min}$ ). La determinación de si se produjo un flujo de retorno se realizó mediante un análisis 3D de la infusión, que no se basa únicamente en las imágenes de RM incluidas en este documento. En un total de once infusiones realizadas en diversas anatomías, se observaron cero incidencias de flujo de retorno.

La figura 28 ilustra una serie de imágenes de RM que muestran la infusión de gadolinio en la sustancia blanca del cerebro de un cerdo a un caudal de 5  $\mu\text{l}/\text{min}$  después de los períodos de infusión de 1, 9, 16, 24 y 50 minutos. El conjunto inferior de imágenes incluye una superposición de distribución. Como se muestra, se observa una distribución uniforme sin flujo de retorno incluso para infusiones de larga duración y cuando se suministra un gran volumen de infusión. Se observaron resultados similares en las infusiones en el tálamo y el putamen del cerebro del cerdo.

La figura 29 ilustra una imagen de RM y una imagen del sistema de obtención de imágenes in vivo (IVIS) del tálamo del cerebro de un cerdo cuando se utiliza un dispositivo CED del tipo descrito en este documento para infundir simultáneamente albúmina (albúmina marcada con gadolinio con europio) a través de un primer canal de fluido y colorante IVIS a través de un segundo canal de fluido. Como se muestra, las dos infusiones diferentes se infundieron con éxito desde los dos canales independientes. Una distribución uniforme de las dos infusiones indica la mezcla en la salida de la punta según se desee. No se observó evidencia de fuga subaracnoidea. Esto demuestra que el sistema se puede usar para suministrar el indicador de Gd y un fármaco u otra molécula mientras se monitoriza el indicador de Gd bajo RM para monitorizar la distribución del fármaco u otra molécula.

10 Las figuras 30 a 31 ilustran comparaciones entre las mediciones tomadas con dispositivos CED del tipo descrito en este documento y las mediciones simuladas para un catéter tradicional de 0,3 mm. Como se muestra en la figura 30, los dispositivos CED del tipo descrito en este documento logran una concentración más uniforme de Gd coloidal infundida en la sustancia blanca que los catéteres tradicionales de 0,3 mm. Como se muestra en la figura 31, cuando se utilizan dispositivos de CED del tipo descrito en este documento la expansión extracelular del tejido de sustancia blanca se limita al área de la punta por la nariz de bala y el paso del tubo, lo que evita el flujo de retorno a lo largo de la vía del catéter. Con los catéteres tradicionales de 0,3 mm, por otro lado, se produce un aumento de la expansión extracelular a lo largo de la vía del catéter debido a los resultados de la presión de infusión y el flujo de retorno.

Los estudios de infusión descritos anteriormente mostraron que se podían suministrar 150 µl de infusión en la sustancia blanca y el tálamo sin flujo de retorno a lo largo de la vía del catéter. También mostró que el perfil de concentración de la distribución de infusión en el tejido estaba dentro de los intervalos típicos para el suministro de fármacos intraparenquimatosos. También se demostró una infusión coloidal exitosa de Gd (molécula grande 30-50 nm).

Las figuras 32 a 36 ilustran una realización ejemplar de un sistema de suministro y/o monitoreo 700 que se puede usar con cualquiera de los catéteres o dispositivos CED desvelados en este documento. Como se muestra, el sistema 700 puede incluir un dispositivo de acceso cruzado o percutáneo 702, una línea troncal 704, un colector 706, una o más líneas de bifurcación 708, uno o más filtros 710, un anclaje de cráneo 712 y uno o más catéteres microfluídicos o dispositivos CED 714 (mostrados en la figura 36). El sistema 700 está configurado para la implantación a largo plazo debajo de la piel 716 de un paciente, con los catéteres 714 extendiéndose hacia el cerebro, la columna vertebral u otra región objetivo del paciente y el dispositivo de acceso 702 extendiéndose al menos parcialmente a través de la piel. En uso, los fluidos que contienen fármacos u otros agentes terapéuticos pueden suministrarse a través de la porción expuesta del dispositivo de acceso 702 y suministrarse al sitio objetivo dentro del paciente, por ejemplo, a través de un suministro mejorado por convección. Además, se pueden hacer conexiones eléctricas a través del dispositivo de acceso 702 para aplicar energía a uno o más electrodos en los catéteres 714 o para leer la información del sensor de uno o más sensores en los catéteres 714.

Como se muestra con mayor detalle en la figura 35, el dispositivo de acceso 702 está configurado para facilitar la comunicación fluida entre uno o más lúmenes de fluido de la línea troncal 704 y uno o más lúmenes de fluido extracorpóreo, fuentes de fluido, bombas, filtros, etc. El dispositivo de acceso 702 puede ser un dispositivo de bio-retroalimentación y acceso de suministro. En la realización ilustrada, el dispositivo de acceso 702 incluye ocho puertos hembra 720 a través de los cuales se puede suministrar fluido a ocho lúmenes independientes que se extienden a través de la línea troncal 704. El dispositivo de acceso 702 también puede incluir conexiones eléctricas (por ejemplo, clavijas, receptáculos, contactos, etc.) 722 para acoplar conductores eléctricos extracorpóreos a conductores implantados (por ejemplo, cables de sensores o electrodos). El dispositivo de acceso 702 se puede disponer justo detrás de la oreja del paciente como se muestra, o en cualquier otro lugar de la piel del paciente. El dispositivo de acceso 702 puede incluir varias características para reducir el riesgo de infección y mejorar la viabilidad a largo plazo del sistema 700. Por ejemplo, el dispositivo de acceso 702 puede incluir características de superficie para promover el crecimiento interno del tejido para formar un mejor sellado con la piel circundante. El dispositivo de acceso 702 también puede recubrirse con un agente antibacteriano.

Refiriéndose nuevamente a la figura 32, la línea troncal 704 puede extenderse desde el dispositivo de acceso 702 al colector 706. La línea troncal 704 puede incluir cualquier número de lúmenes de fluido independientes (por ejemplo, 1, 2, 4, 8, 16, etc.) que se extiendan a través de ellos. En la realización ilustrada, la línea troncal incluye ocho lúmenes de fluido independientes. La línea troncal 704 también puede incluir uno o más conductores eléctricos 724 acoplados a un exterior del mismo, dispuestos dentro de un lumen interior del mismo, o incorporados en una pared del mismo. Los conductores eléctricos 724 pueden acoplarse al dispositivo de acceso 702 y a los componentes corriente abajo para proporcionar una vía conductora entre el dispositivo de acceso y uno o más sensores o electrodos de los catéteres 714. Como la línea troncal 704 incluye tanto lúmenes de fluido como conductores eléctricos, puede considerarse una línea de comunicación dual.

El colector 706, mostrado con mayor detalle en la figura 33, incluye al menos un puerto de entrada y una pluralidad de puertos de salida, y está configurado para encaminar lúmenes de fluido que se extienden a través de la línea troncal 704 a lúmenes de fluido que se extienden a través de una o más líneas de bifurcación 708. En la realización ilustrada, el colector 706 divide los ocho lúmenes de fluido de la línea troncal 704 en cuatro lúmenes en cada una de las dos líneas de bifurcación 708. El colector 706 también puede encaminar los conductores eléctricos 724 de la línea troncal a los conductores eléctricos correspondientes 724 de las líneas de bifurcación 708. La forma contorneada y de perfil

bajo del colector 706 puede reducir ventajosamente la irritación del tejido y la incomodidad del paciente durante la implantación a largo plazo. El colector 706 puede montarse de manera fija en el cráneo del paciente 718, por ejemplo, utilizando tornillos o anclajes para huesos.

- 5 Las líneas de bifurcación 708 pueden incluir filtros en línea o biofiltros 710 configurados para eliminar el aire, el gas, las bacterias y/o las partículas del fluido que pasa a través del sistema 700 antes de que dichos contaminantes entren en el cerebro del paciente o en otra área de tratamiento objetivo. Las líneas de bifurcación 708 y los filtros 710 también pueden incluir conductores eléctricos 724 para completar una vía conductora entre el dispositivo de acceso 702 y uno o más sensores o electrodos de los catéteres 714.

10

Como se muestra en la figura 34, las líneas de ramificación 708 que se extienden fuera de los filtros 710 se pueden asegurar al anclaje del cráneo o al adaptador del orificio de rebaba 712, que a su vez se puede montar de manera segura en el cráneo del paciente 718 (por ejemplo, utilizando tornillos o anclajes para huesos). El anclaje del cráneo 712 puede disponerse sobre el primer y segundo orificios de rebaba formados en el cráneo del paciente, a través de los cuales los catéteres microfluidicos o los dispositivos CED 714 acoplados a las líneas de bifurcación 708 pueden extenderse hasta un sitio de tratamiento objetivo (por ejemplo, dentro del cerebro del paciente). En algunas realizaciones, una pluralidad de catéteres 714 pueden extenderse desde el anclaje de cráneo 712 a través de un único orificio de rebaba. Al igual que con el colector 706, la forma contorneada del anclaje de cráneo 712, de factor de forma pequeño, bajo perfil y ergonómicamente eficiente, puede reducir ventajosamente la irritación de los tejidos y la incomodidad del paciente durante la implantación a largo plazo y hacer que todo el sistema 700 sea generalmente menos intrusivo. El anclaje de cráneo 712 también puede incluir conductores eléctricos para completar una vía conductora entre el dispositivo de acceso 702 y uno o más sensores o electrodos de los catéteres 714. Alternativamente, los conductores eléctricos en los catéteres 714 pueden acoplarse directamente a los conductores eléctricos 724 en las líneas de bifurcación 708.

25

Cada línea de bifurcación 708, que incluye cuatro lúmenes de fluidos independientes en la realización ilustrada, puede acoplarse a un par de catéteres microfluidicos 714. Cada uno de los catéteres 714 puede incluir un primer y segundo canales de fluido discretos. Se apreciará que, dadas las dimensiones de los catéteres 714, que pueden ser catéteres microfabricados o dispositivos CED del tipo desvelado anteriormente, es posible insertar una pluralidad de catéteres a través de un único orificio de rebaba. Esto puede reducir deseablemente el número de agujeros de rebaba que deben formarse para llevar a cabo el tratamiento deseado. Como se muestra en la figura 36, los catéteres 714 pueden disponerse de tal manera que uno o más puertos de salida de fluido formados en los canales de fluido de los catéteres se dispongan en proximidad a un sitio de tratamiento objetivo dentro del paciente. Se apreciará que la línea troncal 704, las líneas de bifurcación 708 y los catéteres 714 pueden incluir cualquier número de lúmenes o canales de fluido, y que los números específicos descritos en este documento son meramente ejemplares.

35

Se puede usar cualquiera de una variedad de catéteres con el sistema 700, incluidos los descritos anteriormente. Por ejemplo, los catéteres 714 pueden incluir características de nariz de bala y tubo sobre tubo que pueden reducir ventajosamente el flujo de retorno de la infusión a lo largo del exterior del catéter.

40

A modo de ejemplo adicional, la figura 37 ilustra un catéter ejemplar 800 que se puede usar independientemente o con el sistema 700. Como se muestra, el catéter 800 generalmente incluye uno o más (por ejemplo, primer y segundo) conductos de fluido 802 y un andamio de soporte alargado 804 para proporcionar rigidez estructural al dispositivo y facilitar la inserción en el tejido objetivo. Los conductos de fluido 802 pueden formarse directamente en el andamio de soporte 804 o en un sustrato intermedio (no mostrado) al que se acopla el andamio de soporte. Para ayudar con la penetración del tejido y la navegación, el extremo distal del andamio de soporte 804 y/o el sustrato puede ser cónico, puntiagudo y/o afilado. En algunas realizaciones, el andamio de soporte 804 y/o el sustrato pueden estar provistos de una punta atraumática redondeada para facilitar la inserción a través del tejido sin causar traumatismo en el tejido.

50

El andamio de soporte 804 puede ser rígido o semirrígido y puede formarse a partir de un polímero termoplástico degradable, por ejemplo, un poliéster termoplástico degradable o un policarbonato termoplástico degradable. En algunas realizaciones, el andamio de soporte 804 se puede formar a partir de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) y se puede configurar para biodegradarse dentro del tejido objetivo. Esto puede eliminar ventajosamente la necesidad de retirar el andamio de soporte 804 una vez que el catéter 800 se dispone dentro del tejido objetivo, evitando así la posibilidad de interrumpir la disposición del catéter. En algunas realizaciones, el andamio 804 puede biodegradarse dentro del tejido objetivo, dejando atrás solo los uno o más conductos de fluido 802, que pueden ser flexibles y pueden adaptarse al movimiento natural del tejido objetivo.

55

También se puede usar cualquiera de una variedad de otros materiales para formar el andamio de soporte 804, que incluye silicio o varias cerámicas, metales y plásticos conocidos en la técnica. El andamio 804 puede tener una anchura de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10.000  $\mu\text{m}$  y puede tener una longitud que varía dependiendo del tejido objetivo (por ejemplo, dependiendo de la profundidad a la que se encuentra el tejido objetivo). En una realización, el andamio 804 tiene una longitud de entre 2 cm y 15 cm. El uno o más lúmenes de fluido 802 se pueden formar a partir de cualquiera de una variedad de materiales, que incluyen al menos uno de una composición de parileno, una composición de silastic, una composición de poliuretano, una composición de poliamida y una composición de PTFE.

65

El catéter 800 puede incluir opcionalmente una vaina exterior o sobretubo del tipo descrito anteriormente para formar un espacio de recepción de tejido alrededor del perímetro o circunferencia del catéter. El catéter 800 puede incluir opcionalmente una nariz de bala del tipo descrito anteriormente. El catéter 800 se puede formar utilizando cualquiera de una variedad de técnicas, incluidos los métodos de microfabricación desvelados en la Publicación de los EE. UU. n.º 2013/0035560, depositada el 1 de agosto de 2012, titulada "MULTI-DIRECTIONAL MICROFLUIDIC DRUG DELIVERY DEVICE", cuyo contenido completo se incorpora en este documento como referencia.

Como se muestra mejor en la figura 38, el extremo proximal del catéter 800 se puede acoplar directamente a un adaptador de orificio de rebaba o anclaje de cráneo 806. En la realización ilustrada, el adaptador de orificio de rebaba 806 incluye una superficie orientada distal 808 con un rebaje 810 donde se recibe el extremo proximal del andamio de soporte 804. El adaptador 806 también incluye un primer y segundo puertos de entrada 812 que están acoplados al primer y segundo lúmenes de fluido 802 del catéter 800. El adaptador 806 proporciona una transición de flujo suave entre los puertos de entrada 812 y el catéter 800, que pueden estar orientados aproximadamente perpendiculares entre sí. El adaptador 806 también puede incluir conductores eléctricos que proporcionan una conexión entre el catéter 800 (por ejemplo, uno o más sensores o electrodos dispuestos sobre o en el catéter) y otras porciones del sistema 700. Se apreciará que el catéter 800 también puede usarse con el anclaje de cráneo 712 mostrado en la figura 32.

La figura 39 ilustra otra realización de un catéter 900 que incluye una configuración en capas o en forma intercalada. El catéter 900 es sustancialmente el mismo que el catéter 800, excepto que incluye un primer y segundo andamios 904A, 904B dispuestos en lados opuestos del sustrato 914 y los lúmenes de fluido 902. En algunas realizaciones, el sustrato 914 se puede omitir y los lúmenes de fluido 902 se pueden disponer en contacto directo con los andamios superiores y/o inferiores 904A, 904B. Los lúmenes de fluido 802 pueden extenderse una distancia D más allá del extremo distal de los andamios de soporte 904A, 904B. En algunas realizaciones, la distancia D puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 cm a aproximadamente 15 cm. Los andamios 904A, 904B pueden incluir superficies en rampa o cónicas para definir una transición suave entre la porción intercalada del catéter y la punta distal. En algunas realizaciones, se puede proporcionar una nariz de bala como se describió anteriormente en la transición de la porción intercalada del catéter a la punta distal.

Un extremo proximal del catéter 900 se ilustra en la figura 40. Como se muestra, el sustrato 914 del catéter 900 puede incluir una primera y segunda patas 916, 918 a lo largo de las cuales se extienden el primer y el segundo lúmenes de fluido 902. Los lúmenes de fluido 902 pueden tener uno o más puertos de entrada de fluido configurados para estar en comunicación fluida con el interior del adaptador o anclaje de cráneo 806, 712 cuando el catéter 900 está acoplado al mismo. Como se muestra en la figura 41, los andamios 904A, 904B pueden configurarse para degradarse completamente, dejando atrás solo el sustrato 914 y los uno o más lúmenes de fluido 902 dispuestos sobre el mismo. Alternativamente, como se muestra en la figura 42, el sustrato 914 se puede omitir de manera tal que, una vez que el andamio se degrada, todo lo que queda es los uno o más lúmenes de fluido 902. Además, el sustrato 914 también puede configurarse para biodegradarse de manera tal que los andamios 904A, 904B y el sustrato 914 sean bioabsorbidos o biodegradados después de la implantación dejando atrás solo los uno o más lúmenes de fluido 902.

Como se indicó anteriormente, cualquiera de los catéteres o dispositivos CED desvelados en este documento pueden incluir uno o más electrodos o sensores. Los electrodos pueden usarse para suministrar energía eléctrica al tejido objetivo, por ejemplo, para estimular el tejido objetivo o para ablacionar el tejido objetivo. Los sensores se pueden usar para medir uno o más parámetros asociados con el tratamiento de un paciente. Los sensores pueden incluir sensores de temperatura, sensores de pH, sensores de presión, sensores de oxígeno, sensores de tensión, sensores interrogativos, sensores de glutamato, sensores de concentración de iones, sensores de dióxido de carbono, sensores de lactato, sensores de neurotransmisores, o cualquiera de una variedad de otros tipos de sensores, y puede proporcionar información a un circuito de control que a su vez puede regular el suministro de fluido u otro tratamiento a través del dispositivo en función de uno o más parámetros detectados. La salida del sensor también se puede mostrar a un usuario, por ejemplo, usando un dispositivo de visualización electrónico, para proporcionar información para facilitar las decisiones de tratamiento, etc.

Las figuras 43 a 44 ilustran una realización ejemplar de una micro-punta 1000 de catéter (por ejemplo, del tipo descrito anteriormente con respecto a la figura 7) que incluye un conjunto 1002 de sensores y/o electrodos. Como se muestra, la micro-punta 1000 generalmente incluye un sustrato 1004, que se puede formar a partir de una variedad de materiales, incluido el silicio. El sustrato 1004 puede tener cualquiera de una variedad de formas de sección transversal, incluyendo una sección transversal cuadrada o rectangular como se muestra. Se pueden formar uno o más canales de fluido 1006 en o sobre el sustrato 1004. Los canales de fluido 1006 pueden formarse a partir de una variedad de materiales, incluyendo parileno y poliamida. Se pueden encontrar detalles adicionales sobre la estructura, funcionamiento y fabricación de puntas microfabricadas como la que se muestra en la Publicación de los EE. UU. n.º 2013/0035560, depositada el 1 de agosto de 2012, titulada "MULTI-DIRECTIONAL MICROFLUIDIC DRUG DELIVERY DEVICE", cuyo contenido completo se incorpora en este documento como referencia.

El conjunto de sensores/electrodos 1002 puede disponerse en una cinta adhesiva o cinta 1008 que puede adherirse o fijarse de otro modo al sustrato 1004. El conjunto 1002 puede incluir uno o más sensores y/o uno o más electrodos. Por lo tanto, el conjunto 1002 puede incluir solo un solo sensor, o puede incluir solo un solo electrodo. En la realización ilustrada, el conjunto incluye ocho sensores o electrodos 1010. Cada sensor o electrodo 1010 puede incluir uno o más

conductores eléctricos 1012 que se extienden a lo largo de la cinta 1008 hasta un conector proximal 1014. El conector proximal 1014 puede dimensionarse, configurarse y configurarse de otro modo para acoplar eléctricamente los conductores eléctricos 1012 de la cinta 1008 a los conductores eléctricos correspondientes en el anclaje de cráneo 712 o las líneas de bifurcación 708 del sistema 700. Alternativamente, o además, uno o más de los  
 5 sensores/electrodos 1010 pueden ser inalámbricos y pueden incluir una antena inalámbrica para facilitar la comunicación y/o la transmisión de energía. En algunas realizaciones, los lúmenes de fluido 1006 formados en el sustrato 1004 pueden ser canales abiertos y la cinta 1008 puede definir el techo de los lúmenes de fluido. En otras realizaciones, los canales 1006 pueden encerrarse y la cinta 1008 puede disponerse sobre la parte superior de los canales encerrados. En aún otras realizaciones, la cinta 1008 puede omitirse y los sensores/electrodos 1010 y los  
 10 conductores eléctricos 1012 que se acompañan pueden formarse directamente sobre o en los canales 1006 o el sustrato 1004. Por ejemplo, los sensores/electrodos 1010 y los conductores eléctricos 1012 pueden imprimirse o formarse de otra manera en el sustrato 1004 usando una litografía u otro proceso de microfabricación.

Como se muestra en la figura 45, un catéter ejemplar 1100 puede incluir un sensor y/o un electrodo 1102 dispuesto  
 15 directamente dentro de un lumen de fluido 1104 del catéter. En tales realizaciones, el flujo de fluido a través del catéter 1100 puede usarse para mantener la permeabilidad del sensor/electrodo 1102. Por ejemplo, el catéter 1100 se puede lavar de manera continua, intermitente o periódica con fluido para despejar obstrucciones o residuos del sensor/electrodo 1102. Esto puede permitir ventajosamente el uso prolongado o crónico del sensor/electrodo 1102, por ejemplo, en relación con el sistema 700 descrito anteriormente. En algunas realizaciones, el catéter 1100 puede  
 20 incluir uno o más canales de permeabilidad dedicados usados solo para limpiar un sensor o electrodo del catéter. Alternativamente, los canales primarios de suministro de fármacos o fluido pueden usarse también para mantener la permeabilidad de un sensor o electrodo dispuesto en el mismo. El lavado del sensor o electrodo puede realizarse de forma continua, intermitente, periódica, etc.

Las figuras 46 a 48 ilustran un catéter ejemplar 1200 que es similar al catéter 1100 mostrado en la figura 45, excepto porque se forma un canal dedicado 1206 en el sustrato 1208 para alojar un conductor eléctrico 1210 del sensor/electrodo 1202. La disposición ilustrada puede facilitar un enrutamiento más fácil de las líneas eléctricas y de fluido en el extremo proximal del catéter, ya que el conductor eléctrico 1210 se enruta por separado de los canales de fluido 1204. Como se muestra mejor en la figura 46, el catéter incluye un sustrato 1208 con el primer y segundo  
 30 lúmenes de fluido 1204 y un primer canal conductor eléctrico 1206 formado en el mismo. El primer lumen del fluido realiza un giro de 90 grados en su extremo distal para definir una cámara 1212 donde está dispuesto el sensor/electrodo 1202. El primer canal conductor eléctrico 1206 corre paralelo a los lúmenes de fluido 1204, e intersecta la cámara 1212 para acoplarse con el sensor o electrodo 1202. Como se muestra en la figura 47, el extremo proximal de la micro-punta 1200 puede incluir primera y segunda patas 1214, 1216 sobre o donde se forman los lúmenes de fluido 1204 y  
 35 una tercera pata 1218 sobre o donde se forma el canal conductor eléctrico 1206. De nuevo, esto puede facilitar un enrutamiento más fácil de las conexiones eléctricas y de fluido. Los lúmenes de fluido 1204 y el canal conductor 1206 pueden formarse en el sustrato 1208 o pueden formarse como estructuras separadas en la parte superior del sustrato. Como se muestra en la figura 48, cuando se forma en el sustrato, se puede formar una capa de cinta o tapa 1220 en la parte superior de los canales 1204, 1206 para cerrar los canales. Alternativamente, la cinta se puede omitir y los  
 40 canales se pueden formar como estructuras cerradas.

El sistema 700 se puede usar para tratar cualquiera de una variedad de afecciones, enfermedades, etc., como se describió anteriormente. Además, el sistema 700 se puede utilizar para el monitoreo a largo plazo de uno o más parámetros asociados con el tratamiento de un paciente.

En un método ejemplar, puede introducirse un fluido que contiene fármaco a través del dispositivo de acceso 702 y puede fluir a través de los lúmenes del sistema 700 hasta un sitio de tratamiento objetivo dentro del paciente. Cada lumen de fluido puede transportar un fármaco o combinación de fármacos diferente, o todos los lúmenes de fluido pueden suministrar el mismo fármaco o combinación de fármacos. El sistema 700 puede permanecer implantado  
 50 durante períodos prolongados, de modo que el suministro de fluidos puede tener lugar durante un período de días, semanas, meses, años, etc.

En otro método ejemplar, la energía eléctrica puede suministrarse o introducirse a través del dispositivo de acceso 702 y puede fluir a través de los conductores eléctricos del sistema 700 a uno o más electrodos para suministrar  
 55 energía a un sitio de tratamiento objetivo dentro del paciente. Se puede usar un solo catéter para suministrar fluido y para suministrar energía, ya sea de manera simultánea o secuencial. Además, se puede usar un primer catéter para suministrar energía y un segundo catéter para suministrar fluido, de manera simultánea o secuencial. El primer y segundo catéteres pueden disponerse sustancialmente dentro del paciente o pueden disponerse en regiones completamente diferentes del paciente (por ejemplo, diferentes regiones del cerebro del paciente). El sistema 700  
 60 puede permanecer implantado durante períodos prolongados, de modo que el suministro de energía y/o el suministro de fluidos pueden tener lugar durante un período de días, semanas, meses, años, etc.

En otro método ejemplar, los datos medidos por uno o más sensores pueden suministrarse a través de los conductores eléctricos del sistema al dispositivo de acceso 702 y un controlador conectado, o a una antena inalámbrica interna o  
 65 externa para comunicarse con el controlador. Los datos del sensor se pueden usar para monitorizar varios parámetros, incluidos los parámetros asociados con el tratamiento del paciente. Se puede usar un solo catéter para monitorizar y

suministrar el fluido, ya sea de forma simultánea o secuencial. Además, se puede usar un primer catéter para monitorizar y un segundo catéter para suministrar fluido, de forma simultánea o secuencial. Se puede usar uno o ambos del primer y segundo catéter, u opcionalmente un tercer catéter, para suministrar energía al paciente. El primer y segundo catéteres se pueden disponer sustancialmente dentro del paciente o pueden disponerse en regiones  
 5 completamente diferentes del paciente (por ejemplo, diferentes regiones del cerebro del paciente). El método puede incluir el mantenimiento continuo, intermitente o periódico de la permeabilidad de uno o más sensores utilizados para el monitoreo, por ejemplo, mediante el lavado de fluido a través de un sensor dispuesto en un lumen de fluido del catéter. En algunas realizaciones, como se describió anteriormente, el suministro de fluido o energía se puede realizar simultáneamente con el monitoreo del sensor y el volumen, la frecuencia, etc. del suministro de fluido o energía se  
 10 puede controlar en función de los datos medidos del sensor. En algunas realizaciones, el método puede incluir suministrar un tratamiento desde un primer catéter dispuesto en una primera ubicación en el paciente y monitorizar utilizando un segundo catéter dispuesto en una segunda ubicación en el paciente que está espaciada a una distancia de la primera ubicación. En tales realizaciones, el catéter de monitoreo puede usarse para detectar cómo la terapia en una región del paciente está afectando a otras regiones. Por ejemplo, el movimiento de la infusión, la propagación  
 15 del vector viral, los efectos de la neuroestimulación, etc. se pueden medir utilizando el catéter de monitoreo remoto. El sistema 700 puede permanecer implantado durante períodos prolongados, de modo que el monitoreo y/o el suministro de fluidos pueden tener lugar durante un período de días, semanas, meses, años, etc.

En otro método ejemplar, se puede permitir que un andamio de inserción de un microcatéter implantado se biodegrade,  
 20 dejando atrás solo uno o más canales de fluido. El fluido puede suministrarse a través de uno o más canales de fluido utilizando el sistema 700 descrito anteriormente. El sistema 700 puede permanecer implantado durante períodos prolongados, de modo que el suministro de fluidos puede tener lugar durante un período de días, semanas, meses, años, etc.

En otro método ejemplar, se puede realizar una biopsia del tejido o se pueden aspirar otros materiales a través de las líneas de fluido del sistema 700. Por ejemplo, una bomba de vacío se puede acoplar al dispositivo de acceso 702 para aspirar tejido, fluido, etc. desde un sitio de tratamiento adyacente a un extremo distal del catéter. El método puede incluir la infusión de fluido a través de un primer catéter mientras se aspira simultáneamente fluido o tejido de un  
 25 segundo catéter.

Los dispositivos desvelados en este documento pueden fabricarse utilizando cualquiera de una variedad de técnicas. Por ejemplo, los dispositivos se pueden fabricar ensamblando tramos de tubos uno sobre otro, mediante el micro-  
 30 mecanizado de tubos, moldeando escalones o elementos de nariz que contienen espacios de recepción de tejido en un conducto de fluido, o construyendo una o más porciones del dispositivo sobre un sustrato mediante un proceso de microfabricación litográfica.

La información adicional (por ejemplo, los métodos y dispositivos CED, así como las técnicas de fabricación relacionadas, micro-puntas ejemplares y catéteres ejemplares) se desvelan en las siguientes referencias, cuyos contenidos completos se incorporan en este documento como referencia:

40 La Publicación de los EE. UU. n.º 2013/0035560, depositada el 1 de agosto de 2012, titulada MULTI-DIRECTIONAL MICROFLUIDIC DRUG DELIVERY DEVICE;

45 La Publicación de los EE. UU. n.º 2013/0035574, depositada el 1 de agosto de 2012, titulada MICROFLUIDIC DRUG DELIVERY DEVICES WITH VENTURI EFFECT;

La Publicación de los EE. UU. n.º 2013/0035660, depositada el 1 de agosto de 2012, titulada DISPOSITIVOS DE MULTIDIRECTIONAL MICROFLUIDIC DRUG DELIVERY DEVICES WITH CONFORMABLE BALLOONS;

50 La Solicitud de Patente n.º 14/306.925, depositada el 17 de junio de 2014, titulada METHODS AND DEVICES FOR PROTECTING CATHETER TIPS AND STEREOTACTIC FIXTURES FOR MICROCATETERS;

La Publicación de los EE. UU. n.º 2014/0171760, depositada el 18 de diciembre de 2013, titulada SYSTEMS AND METHODS FOR REDUCING OR PREVENTING BACKFLOW IN A DELIVERY SYSTEM;

55 La Publicación de los EE. UU. n.º 2010/0098767, depositada el 31 de julio de 2009, titulada CONVECTION ENHANCED DELIVERY APPARATUS, METHOD, AND APPLICATION; y

60 La Publicación de los EE. UU. n.º 2013/0046230, depositada el 7 de noviembre de 2012, titulada ULTRASOUND-ASSISTED CONVECTION ENHANCED DELIVERY OF COMPOUNDS IN VIVO WITH A TRANSDUCER CANNULA ASSEMBLY.

Aunque la invención se ha descrito con referencia a realizaciones específicas, debe entenderse que pueden realizarse numerosos cambios dentro del alcance de los conceptos inventivos descritos. En consecuencia, se pretende que la  
 65 presente invención no se limite a las realizaciones descritas, sino que tenga el pleno alcance definido por el lenguaje de las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de suministro implantable, que comprende:  
 5 un dispositivo de acceso percutáneo (702) a través del cual se puede suministrar un fluido que contiene fármaco;  
 una línea troncal (704) que tiene una pluralidad de lúmenes de fluidos independientes que se extienden a través,  
 estando la pluralidad de lúmenes de fluido en comunicación fluida con una pluralidad correspondiente de puertos (720)  
 10 formados en el dispositivo de acceso (702);  
 un colector (706) configurado para encaminar la pluralidad de lúmenes de fluido en la línea troncal (704) hacia una  
 pluralidad de líneas de bifurcación (708), incluyendo cada línea de bifurcación (708) una pluralidad de lúmenes de  
 fluido correspondientes dispuestos en ella y que se acoplan a una pluralidad de catéteres microfluídicos (714),  
 15 teniendo cada uno de los catéteres microfluídicos (714) un primer y segundo canales de fluido discretos y  
 configurándose para extenderse en el cerebro de un paciente en uso; y  
 un anclaje de cráneo (712) configurado para ser asegurado al cráneo del paciente, extendiéndose la pluralidad de  
 líneas de ramificación (708) y la pluralidad de catéteres microfluídicos (714) desde el anclaje de cráneo (712).  
 20
2. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además uno o más filtros en línea (710) dispuestos  
 en las líneas de bifurcación (708) y configurados para eliminar aire, gas, bacterias o partículas del fluido que fluye a  
 través de las líneas de bifurcación (708).
- 25 3. El sistema de la reivindicación 1, donde el dispositivo de acceso (702) incluye una o más conexiones  
 eléctricas para acoplar conductores eléctricos extracorpóreos a conductores eléctricos implantados.
4. El sistema de la reivindicación 1, donde la línea troncal (704), el colector (706), al menos una de las  
 líneas de bifurcación (708), el anclaje de cráneo (712) y al menos uno de los catéteres (714) incluyen conductores  
 30 eléctricos configurados para proporcionar una vía eléctrica entre el dispositivo de acceso (702) y un sensor o electrodo  
 de el al menos un catéter.
5. El sistema de la reivindicación 1, donde el anclaje de cráneo (712) es desechable sobre el primer y  
 segundo orificios de rebaba formados en el cráneo del paciente, de manera que un primer catéter acoplado (714) al  
 35 anclaje de cráneo (712) se extiende a través del primer orificio de rebaba y un segundo catéter acoplado al anclaje de  
 cráneo (712) se extiende a través del segundo orificio de rebaba, o donde el anclaje de cráneo (712) es desechable  
 sobre un primer orificio de rebaba de tal manera que el primer y segundo catéteres acoplados al anclaje de cráneo  
 (712) se extiendan a través del primer orificio de rebaba.
- 40 6. El sistema de la reivindicación 1, donde al menos uno de los catéteres (714) incluye un sensor.
7. El sistema de la reivindicación 6, donde el sensor está dispuesto en un lumen de fluido de el al menos  
 un catéter (714) adyacente a un puerto de salida de el al menos un catéter (714) de manera que el fluido que fluye a  
 través del puerto de salida se lava sobre el sensor.  
 45
8. El sistema de la reivindicación 6, donde el al menos un catéter (714) incluye al menos un canal de  
 suministro de fármaco y un canal de permeabilidad dedicado a través del cual se puede dirigir el fluido para limpiar el  
 sensor.
- 50 9. El sistema de la reivindicación 6, donde el al menos un catéter (714) incluye un canal de conductor  
 eléctrico dedicado (1206) a través del cual se extiende un conductor eléctrico (1210) acoplado al sensor (1202),  
 estando separado el canal del conductor eléctrico (1206) desde un canal de suministro de fluido de el al menos un  
 catéter (714).
- 55 10. El sistema de la reivindicación 9, donde el canal de suministro de fluido y el canal del conductor eléctrico  
 (1206) se intersecan en una cámara (1212) donde está dispuesto el sensor (1202).
11. El sistema de la reivindicación 1, donde al menos uno de los catéteres (714) incluye un andamio  
 biodegradable (804) donde se forman uno o más canales de fluido.  
 60
12. El sistema de la reivindicación 11, donde el andamio (804) está configurado para biodegradarse  
 después de ser implantado en un paciente, dejando atrás solo uno o más canales de fluido.
13. EL sistema de la reivindicación 11, donde el andamio (804) se extiende hasta un extremo proximal de  
 65 el al menos un catéter (714) y está acoplado al anclaje de cráneo (712).

14. El sistema de la reivindicación 11, donde el andamio (804) comprende una capa superior y una capa inferior, y donde los uno o más canales de fluido están intercalados entre las capas de andamio superior e inferior.

15. El sistema de la reivindicación 1, donde al menos uno de los catéteres (714) comprende:

5

una micro-punta (412) que tiene una porción proximal, una porción central, una porción distal y al menos un canal de fluido que se extiende a lo largo de dichas porciones proximal, central y distal, teniendo el al menos canal de fluido un puerto de salida en su extremo distal y un puerto de entrada en su extremo proximal;

10 una primera vaina exterior (414) dispuesta coaxialmente sobre la porción distal de la micro-punta, de manera que la porción distal de la micropunta (412) sobresale de un extremo distal de la primera vaina exterior (414);

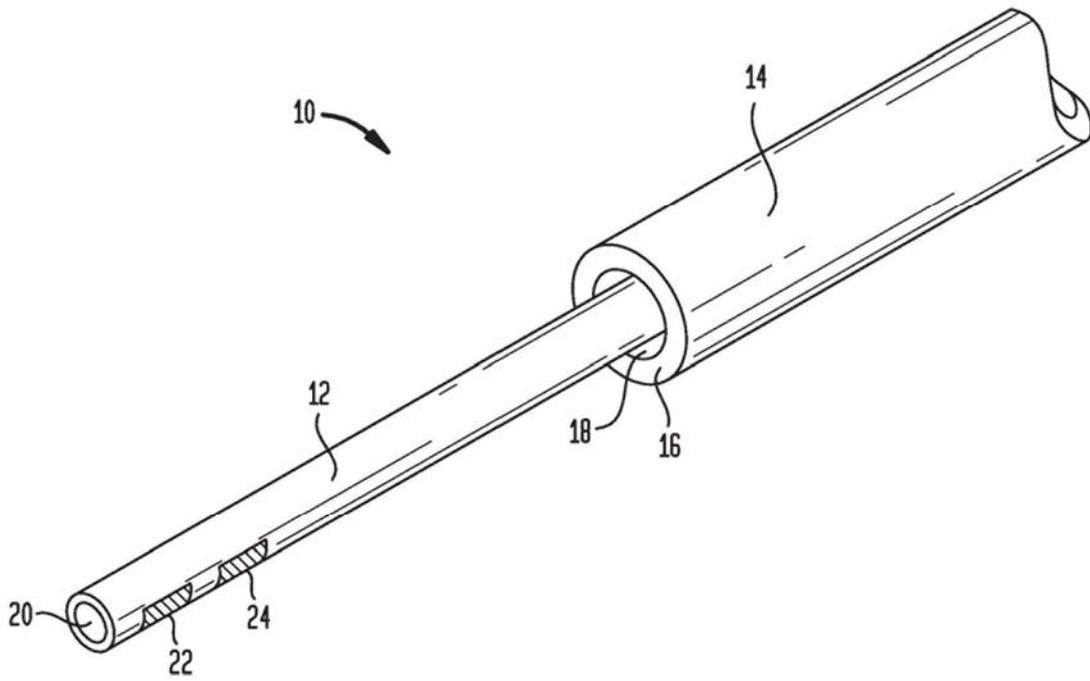
un primer espacio de recepción de tejido (418) definido entre una superficie exterior de la micro-punta (412) y una superficie interior del extremo distal de la primera vaina exterior (414);

15

un cuerpo de catéter (446) que se extiende proximalmente desde la micro-punta (412) de modo que el al menos un canal de fluido de la micro-punta (412) esté en comunicación fluida con un lumen interno respectivo del cuerpo del catéter (446); y

20 una porción de nariz (448) dispuesta sobre al menos la porción central de la micro-punta (412) y que se extiende entre la primera vaina exterior (414) y el cuerpo del catéter (446) de manera que la porción de nariz (448) define una superficie exterior que se estrecha desde un diámetro distal reducido correspondiente al diámetro exterior de la primera vaina exterior (414) hasta un diámetro proximal agrandado correspondiente al diámetro exterior del cuerpo del catéter (446).

**FIG. 1**



**FIG. 2**

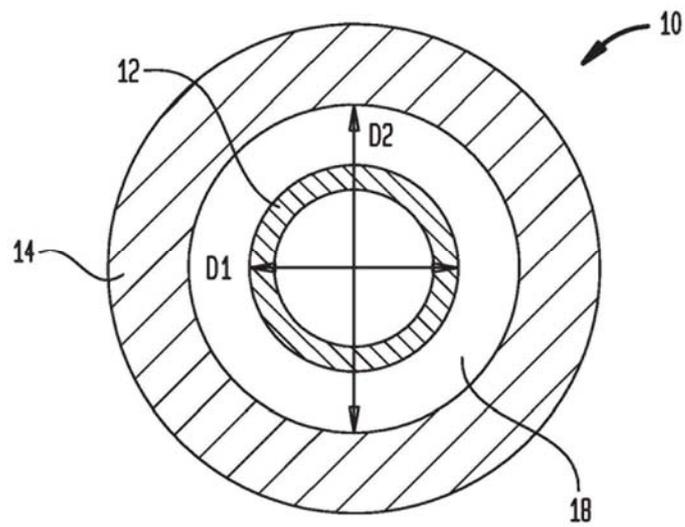
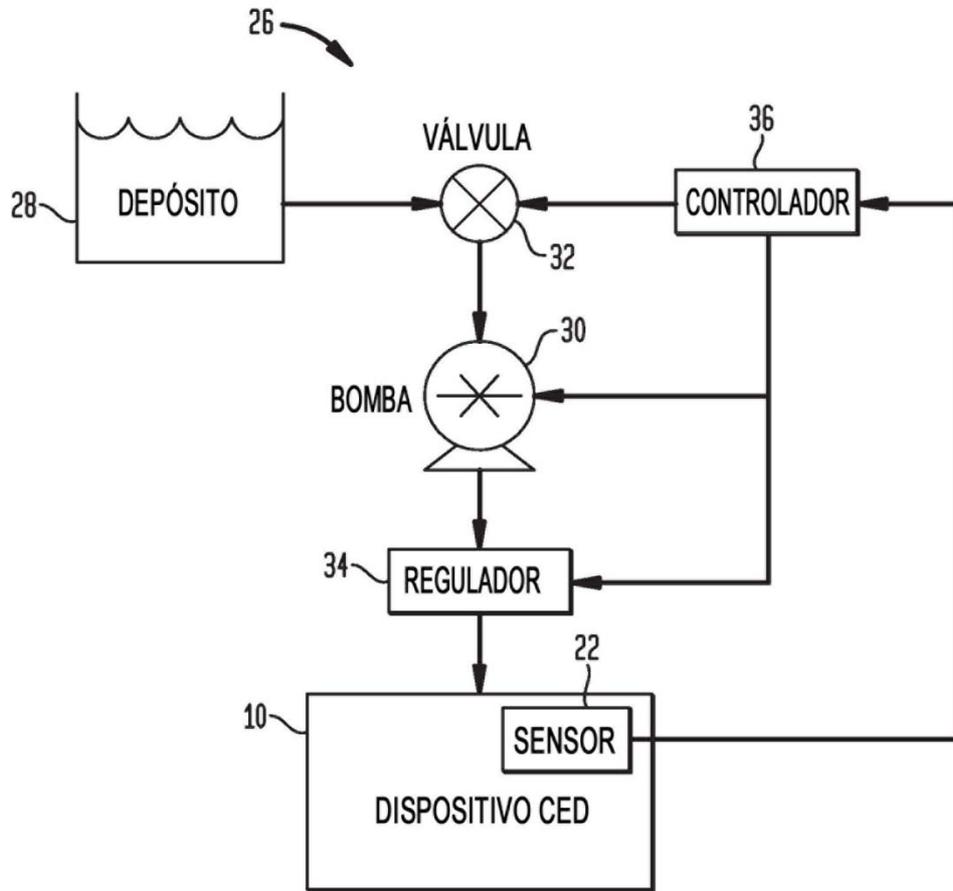


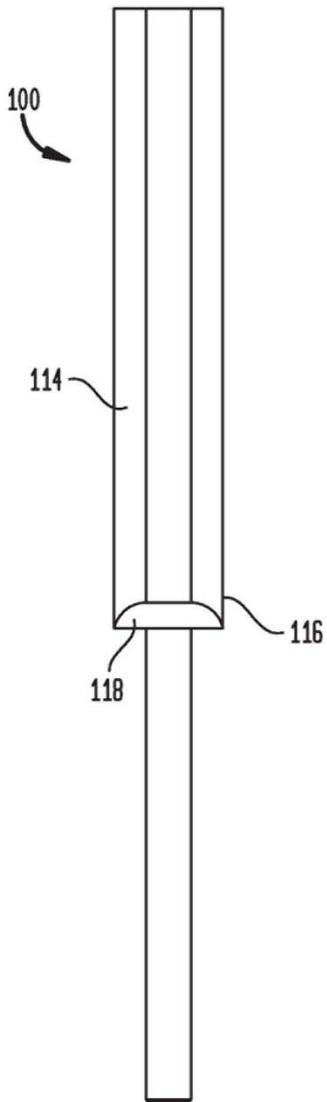
FIG. 3



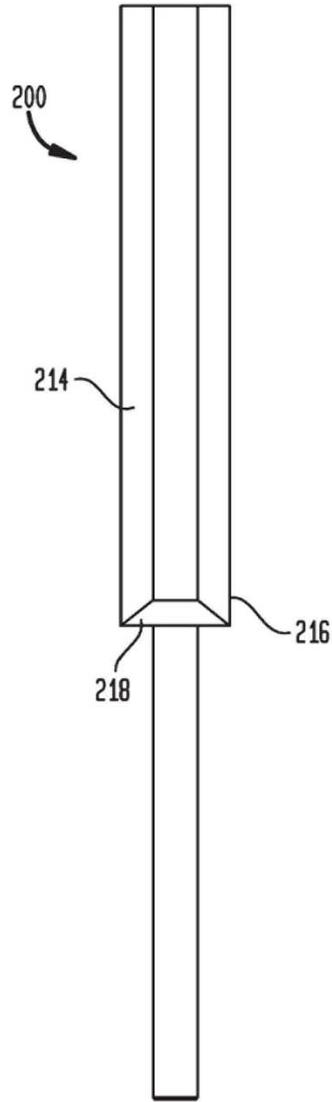




**FIG. 6A**



**FIG. 6B**



**FIG. 6C**

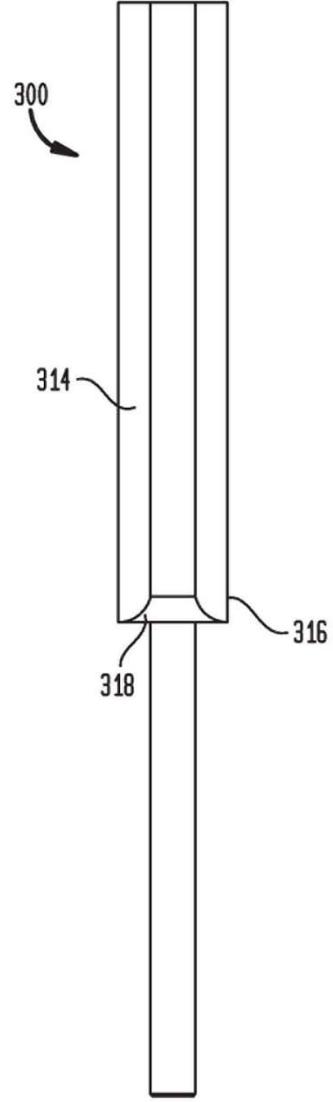


FIG. 7

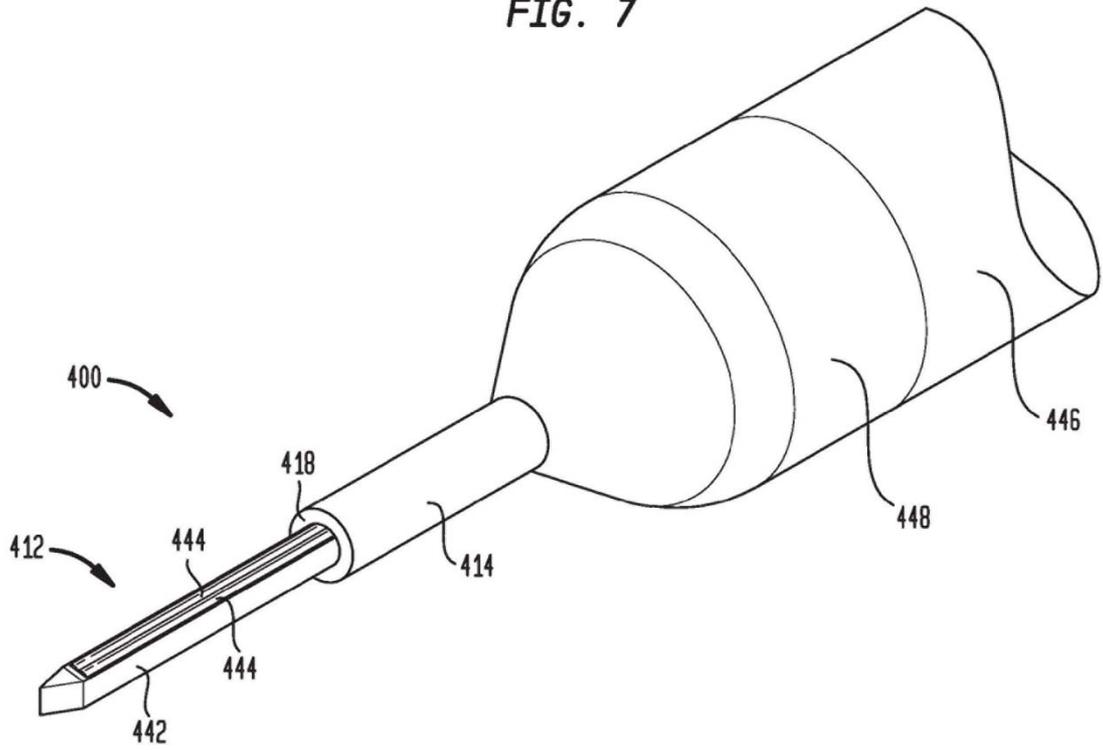


FIG. 8

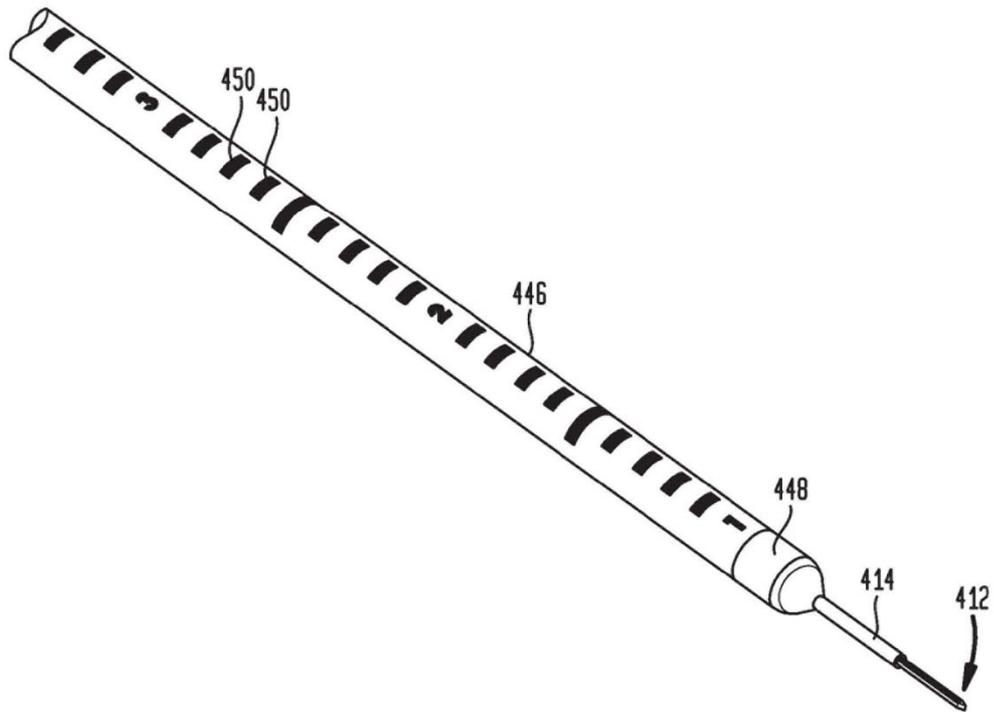


FIG. 9

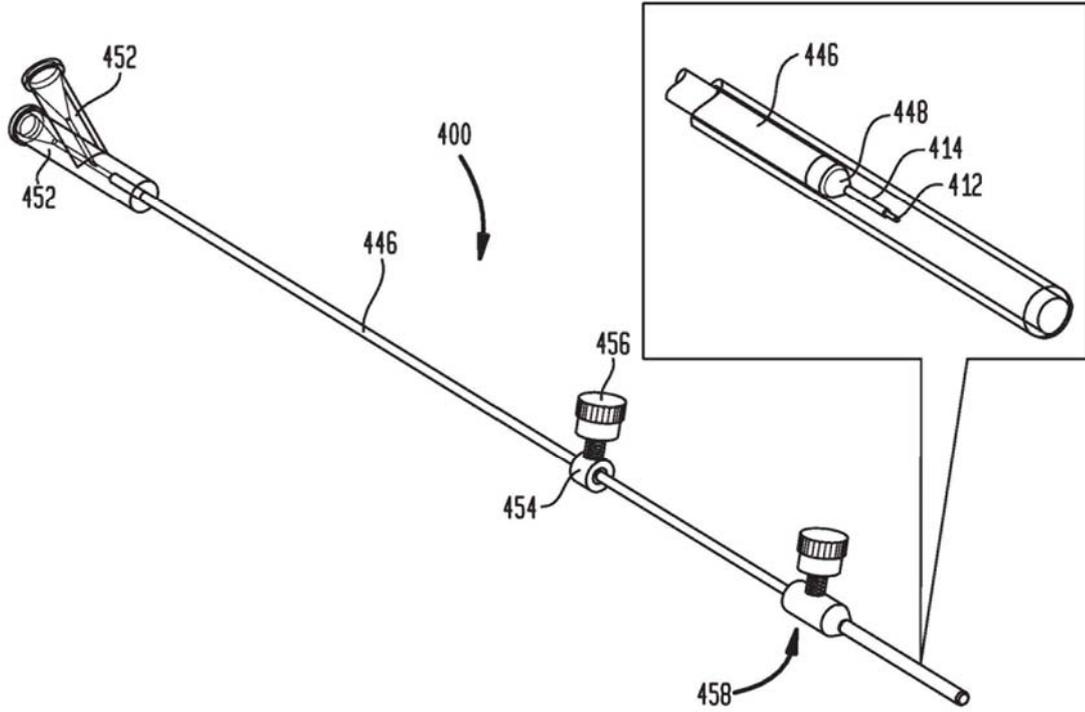


FIG. 10

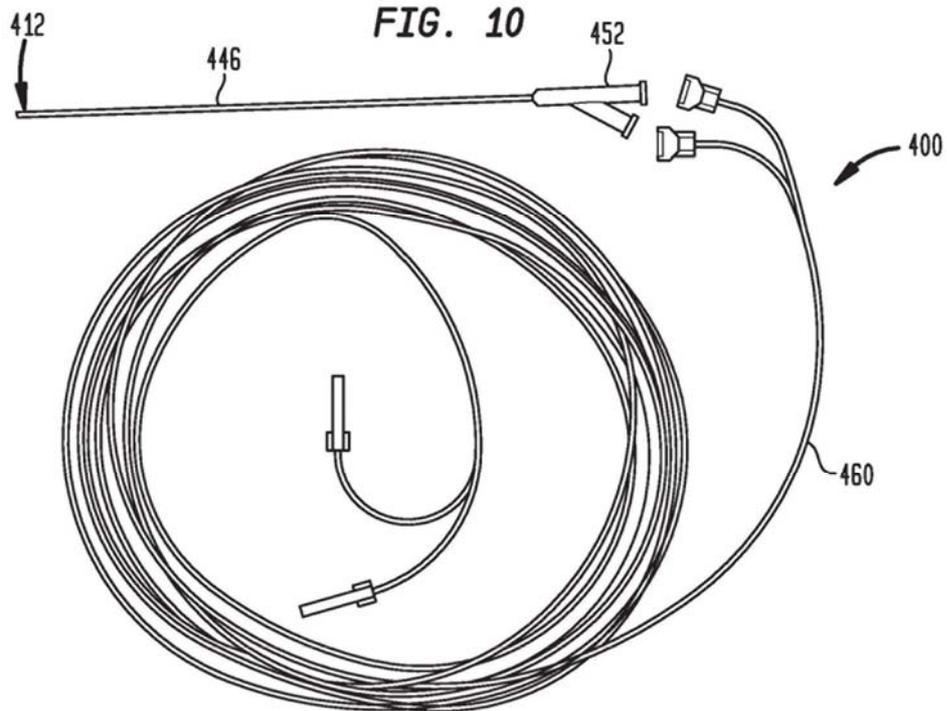


FIG. 11

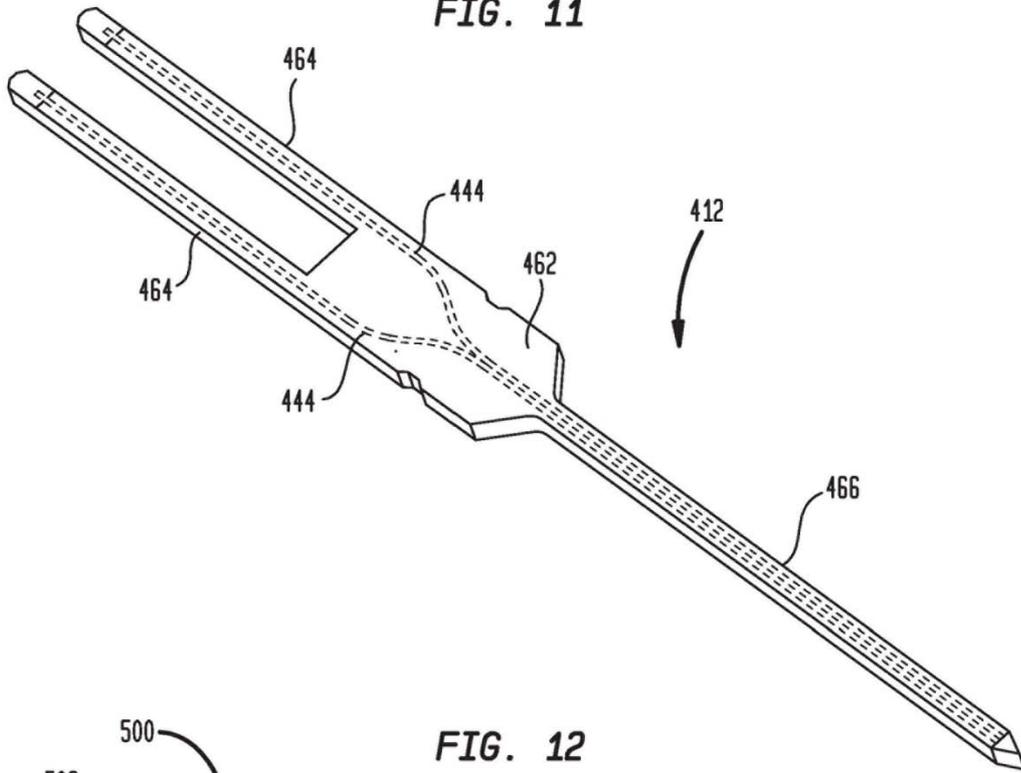
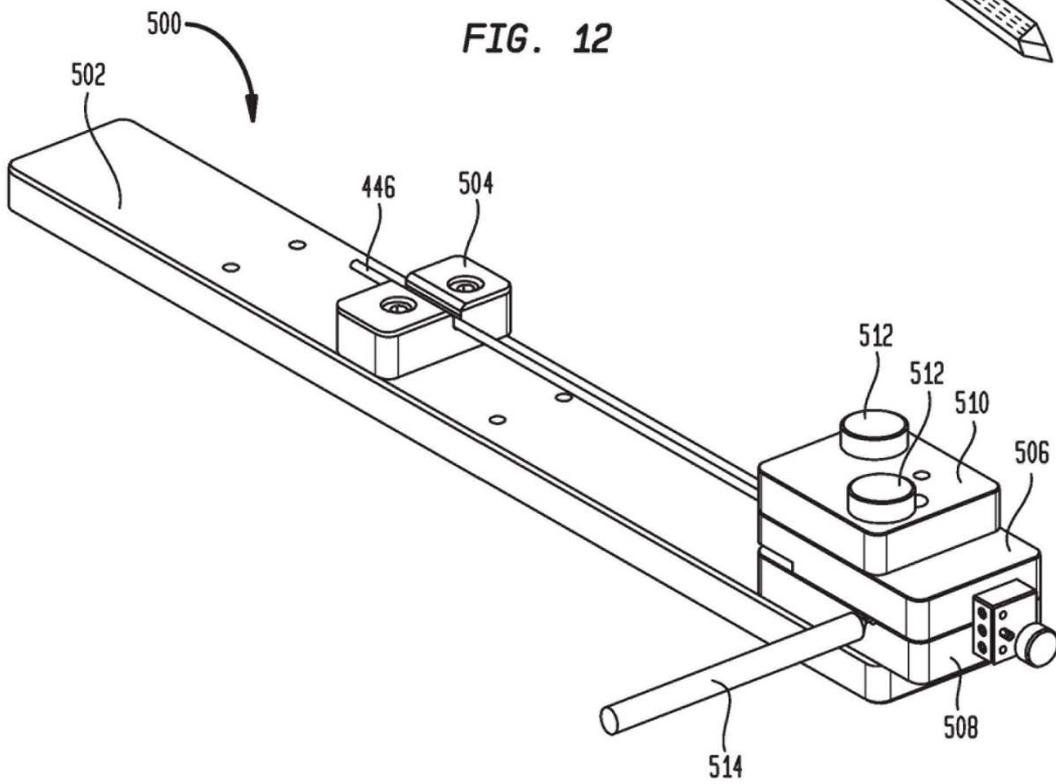
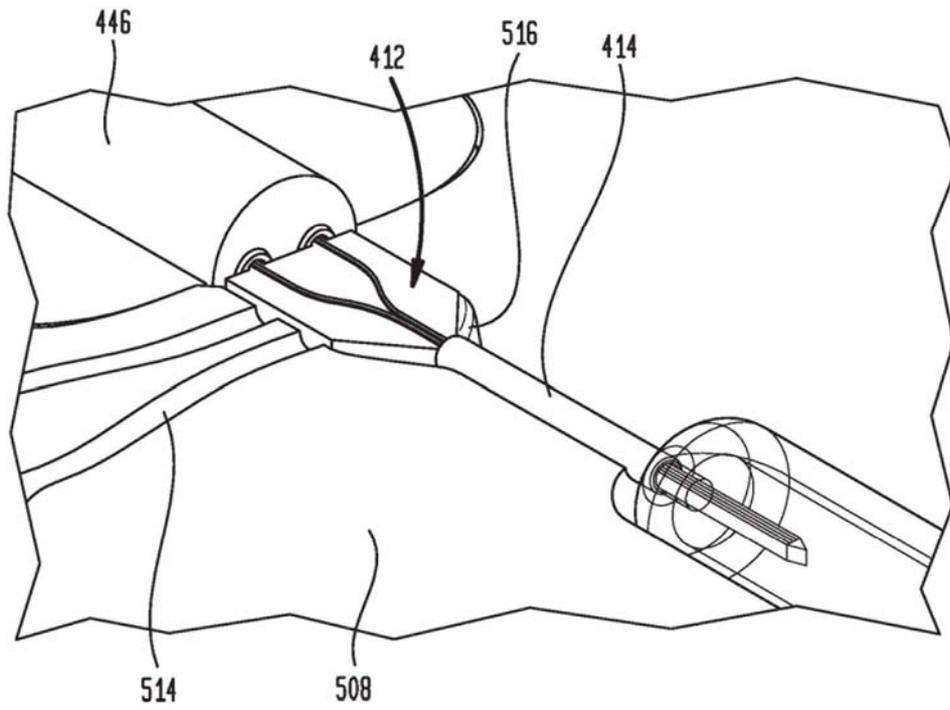


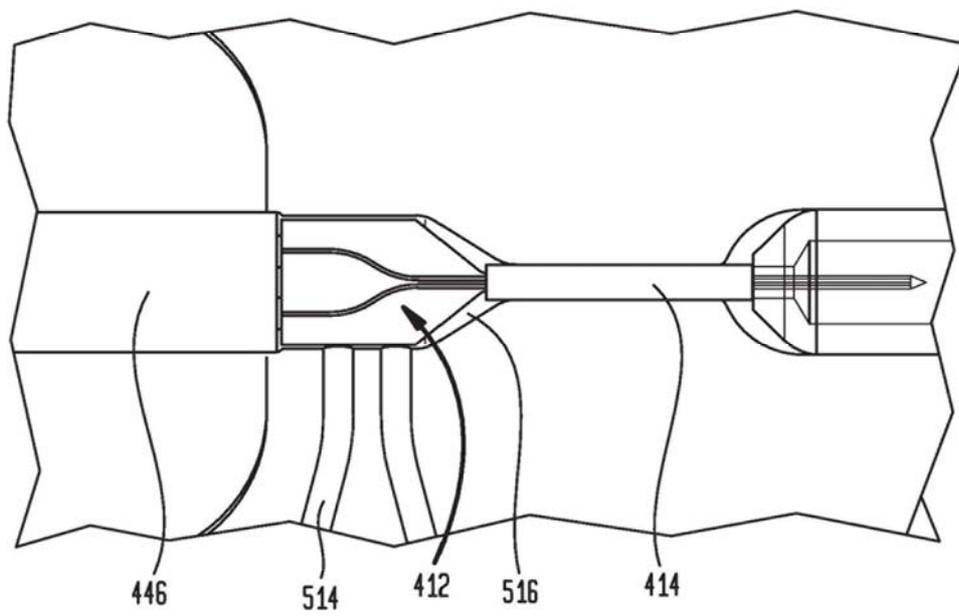
FIG. 12



**FIG. 13**



**FIG. 14**



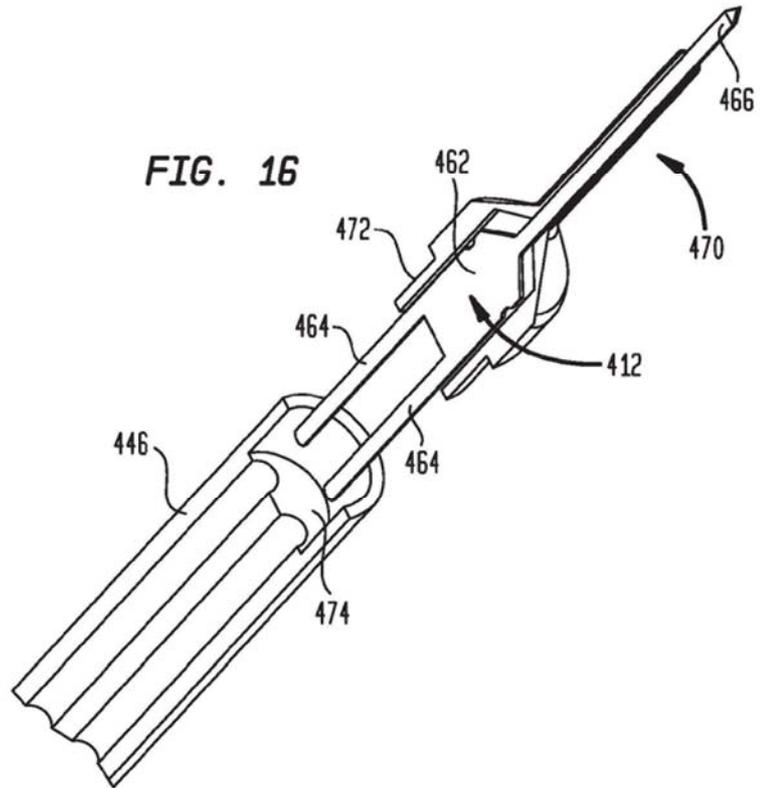
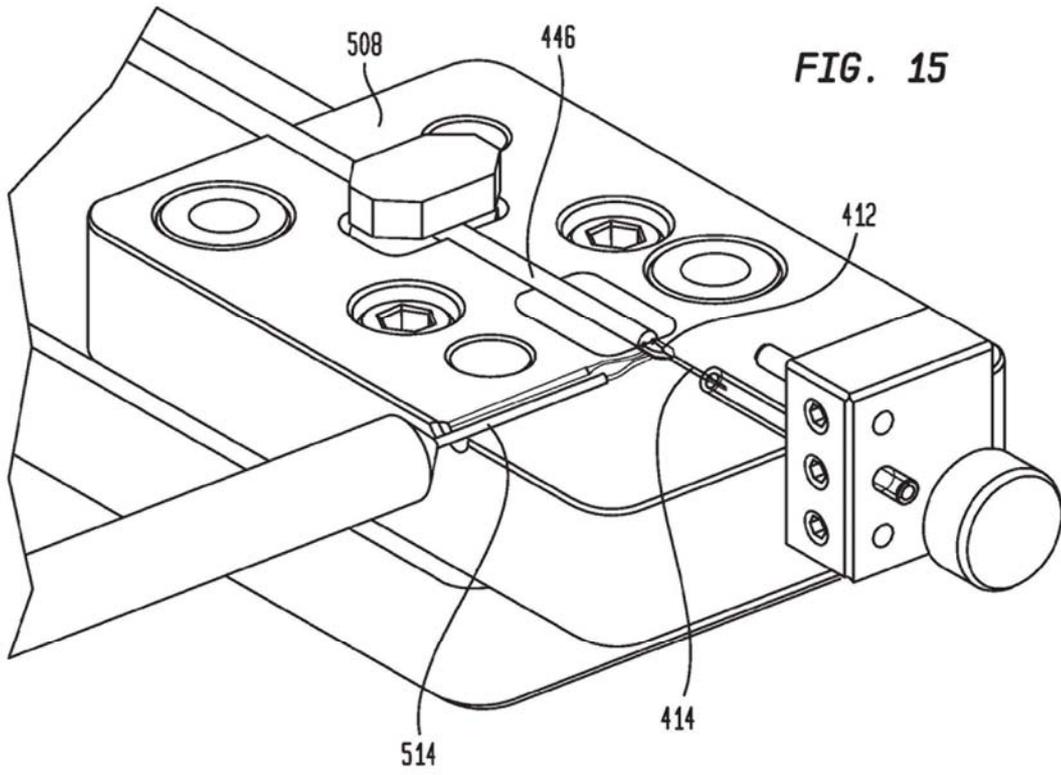


FIG. 17

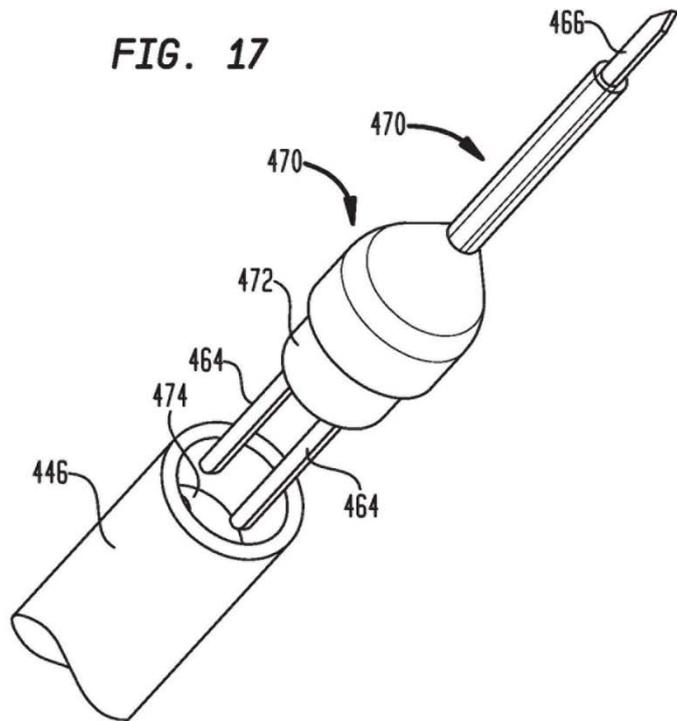
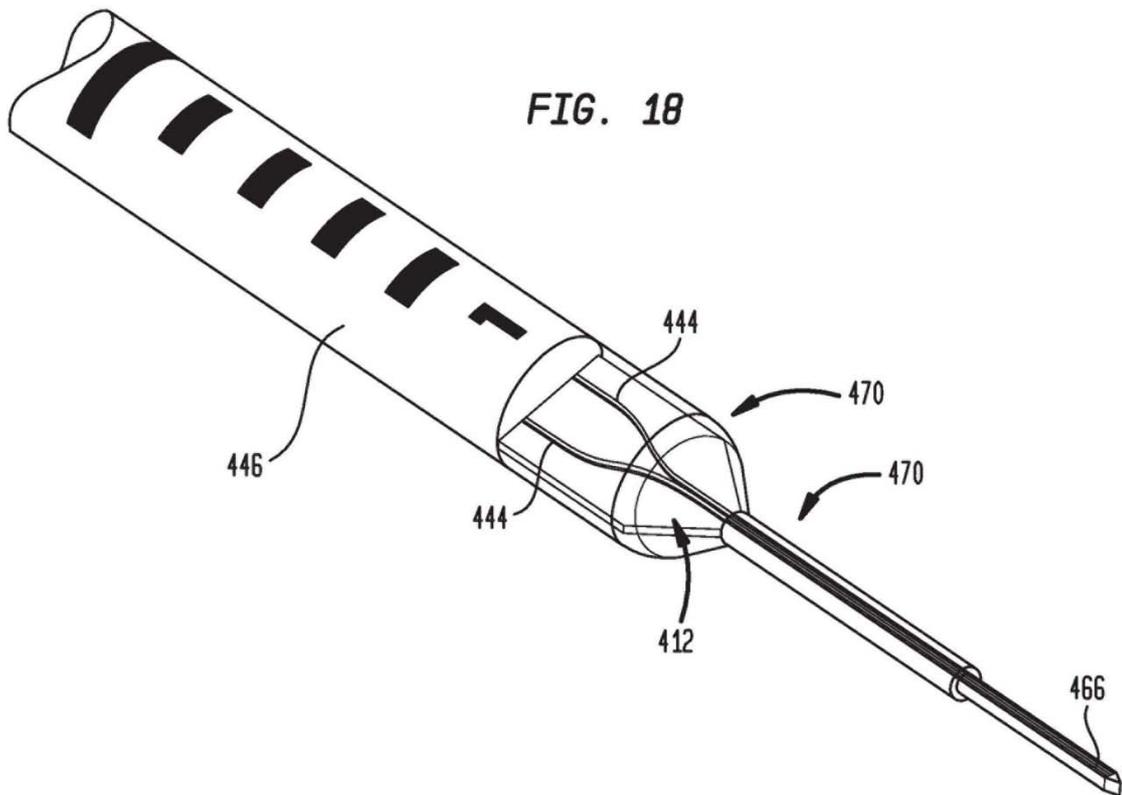
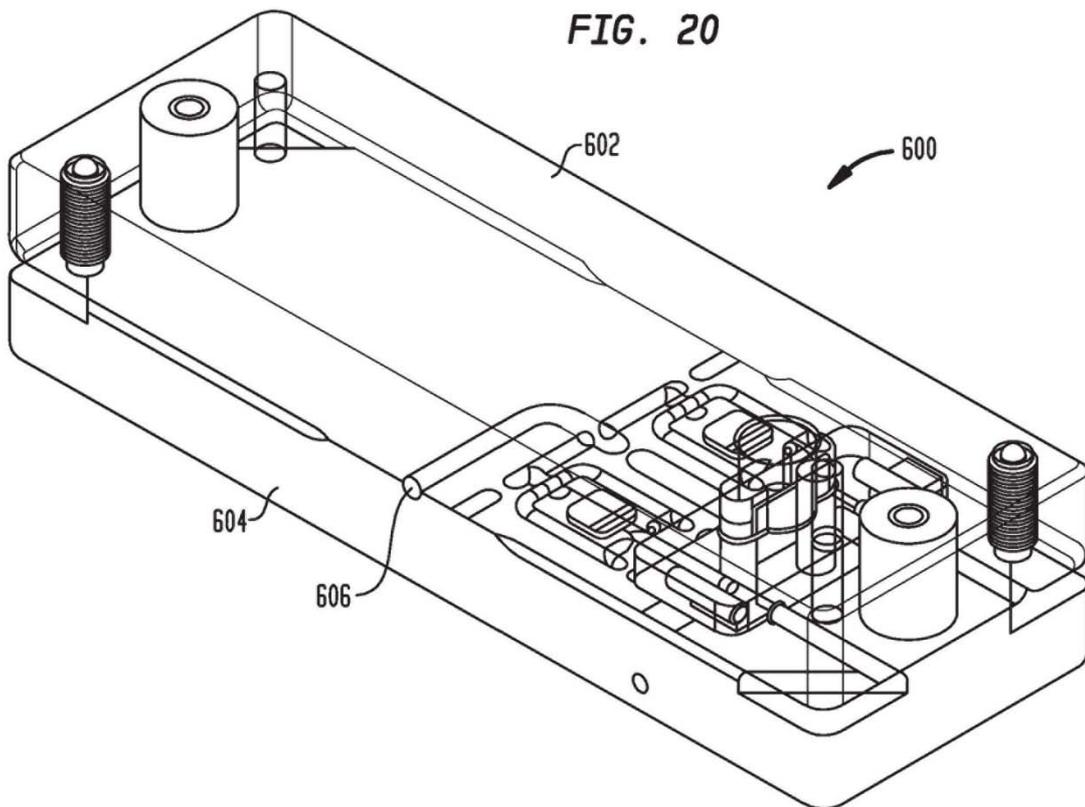
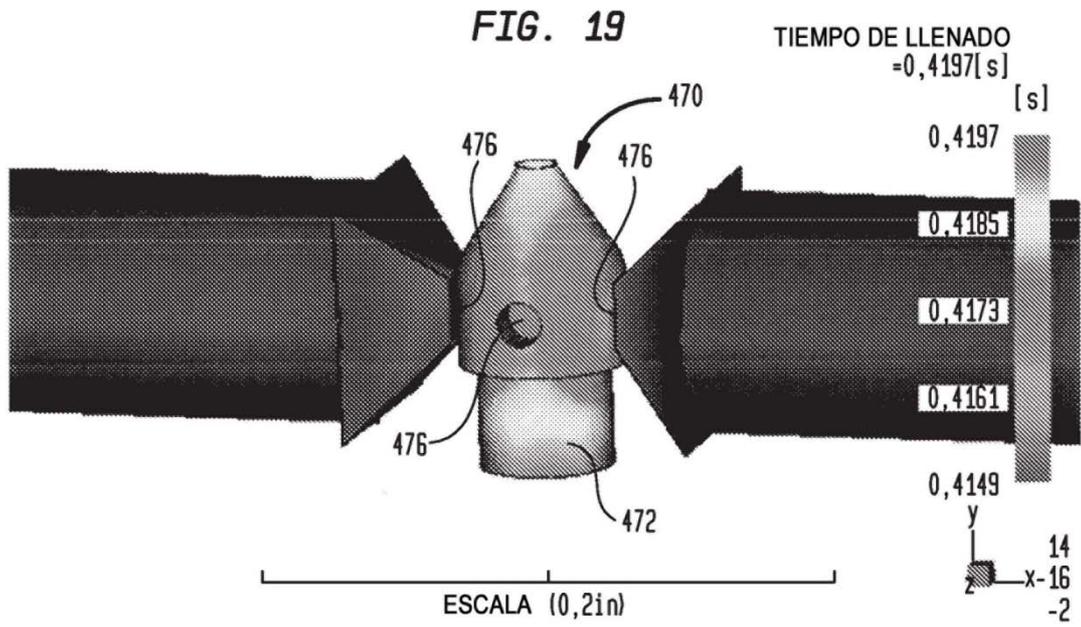
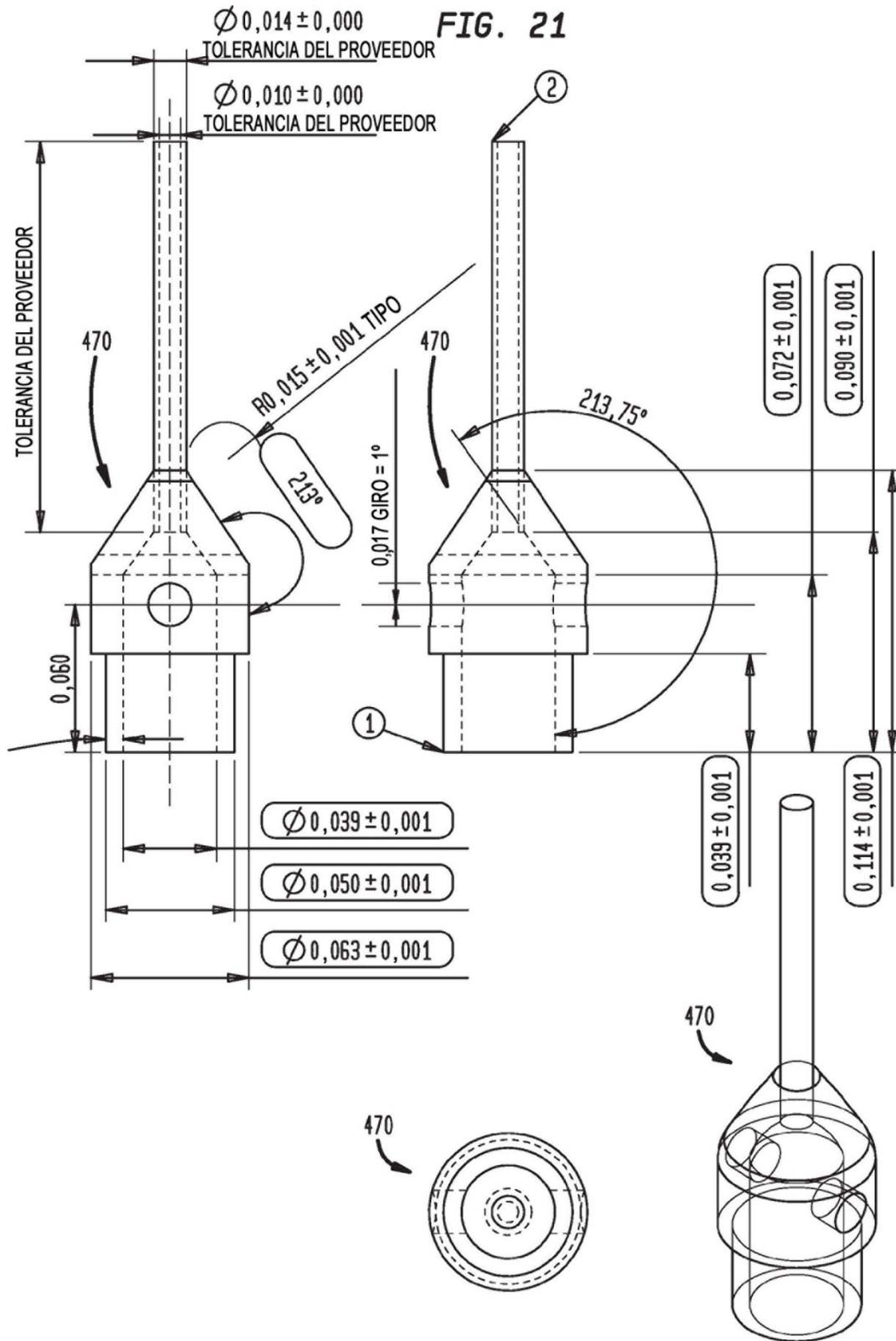


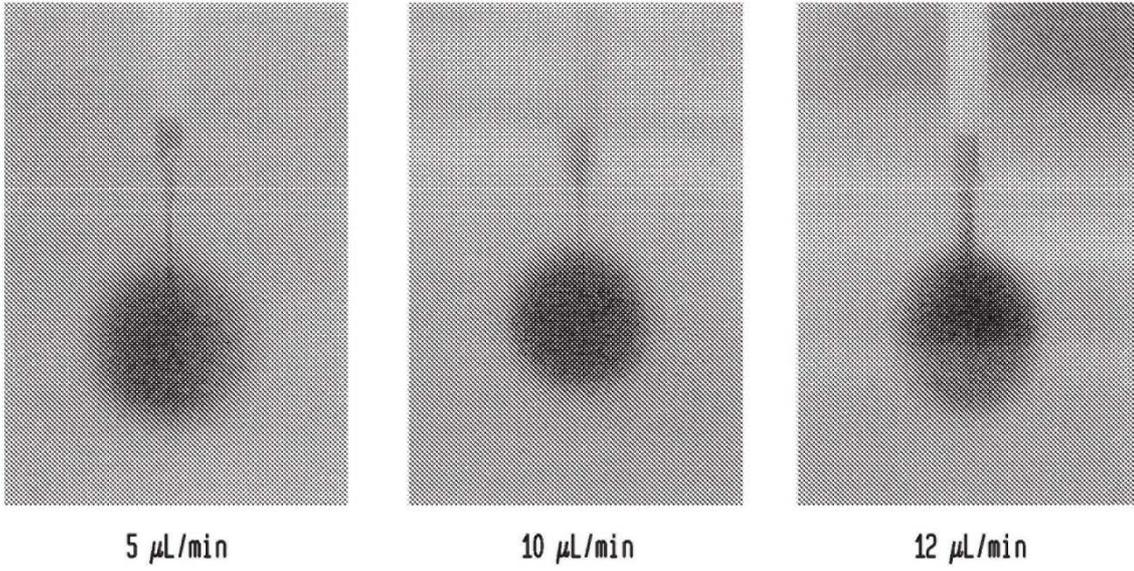
FIG. 18



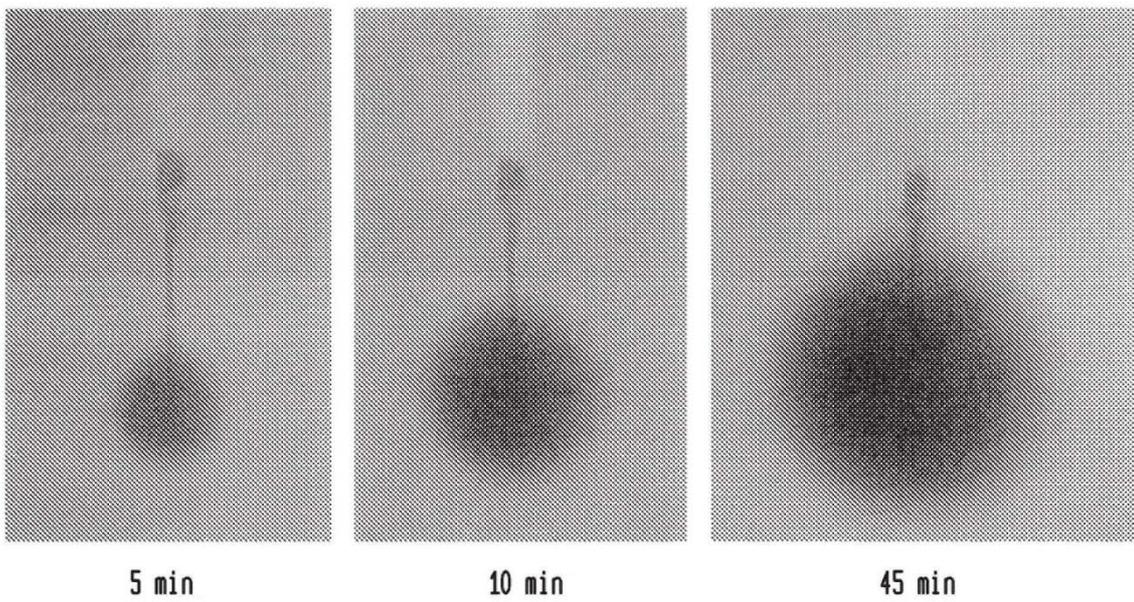




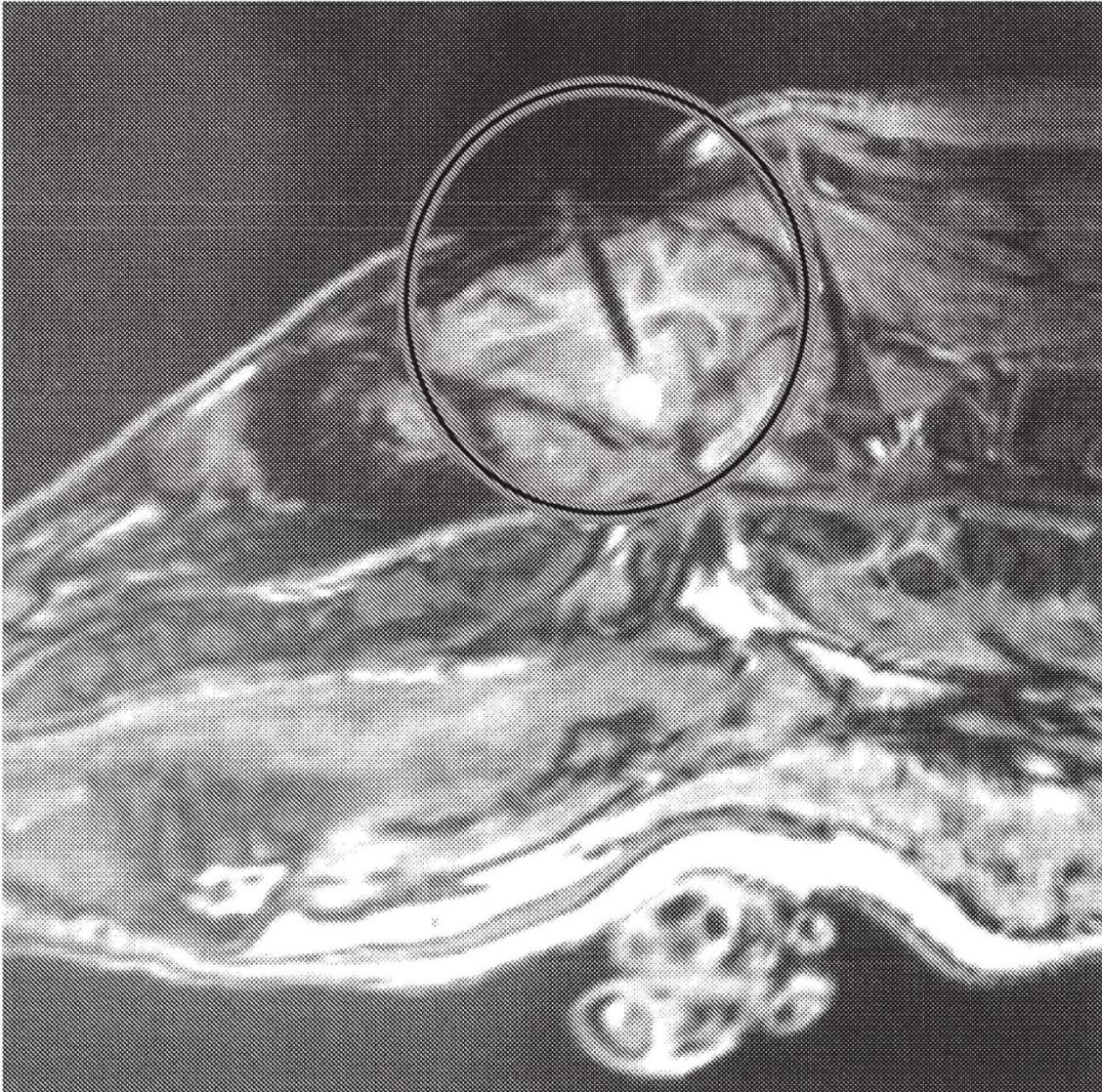
**FIG. 22**



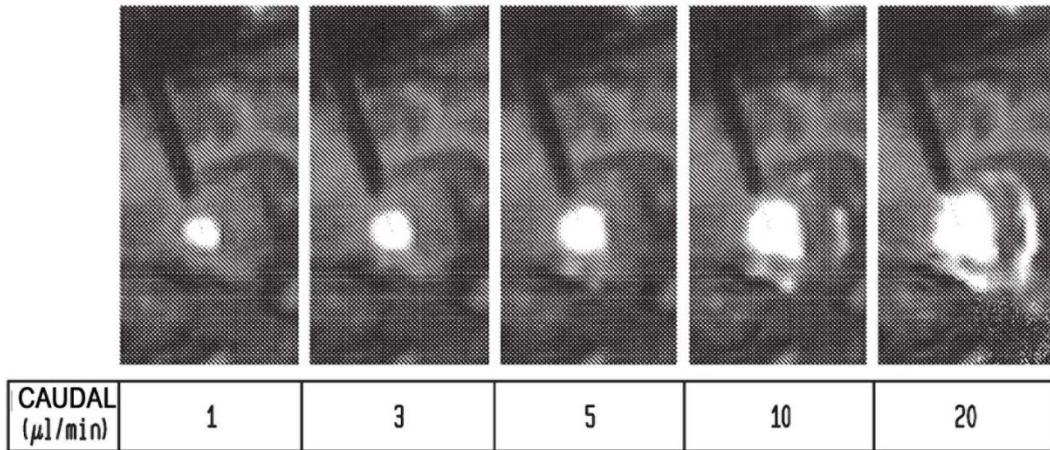
**FIG. 23**



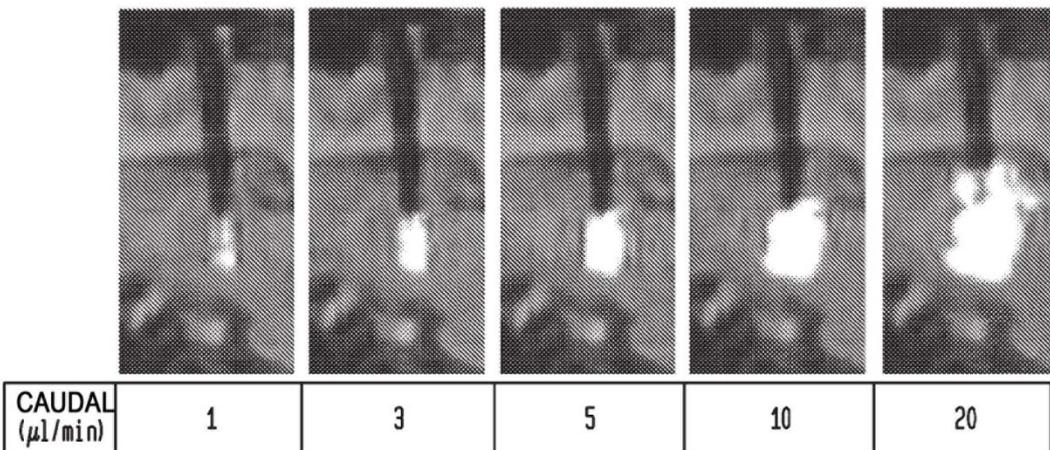
**FIG. 24**



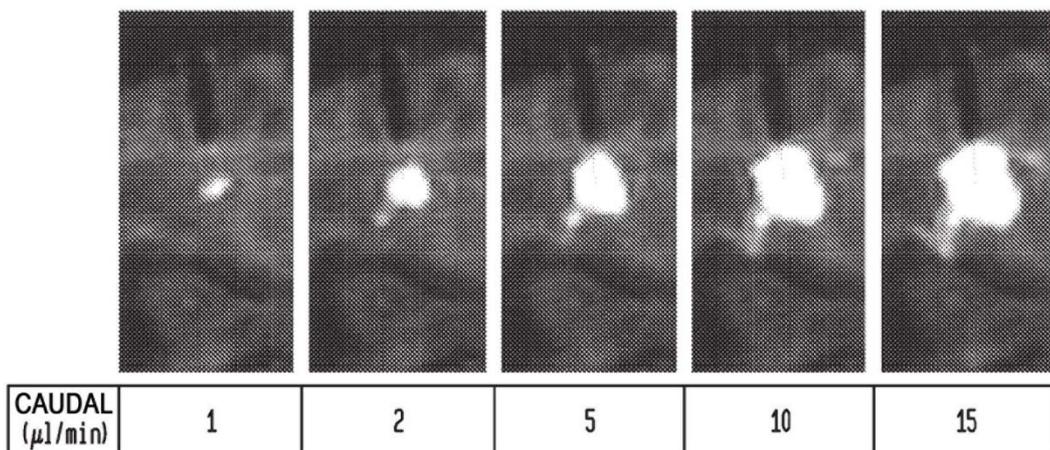
**FIG. 25**



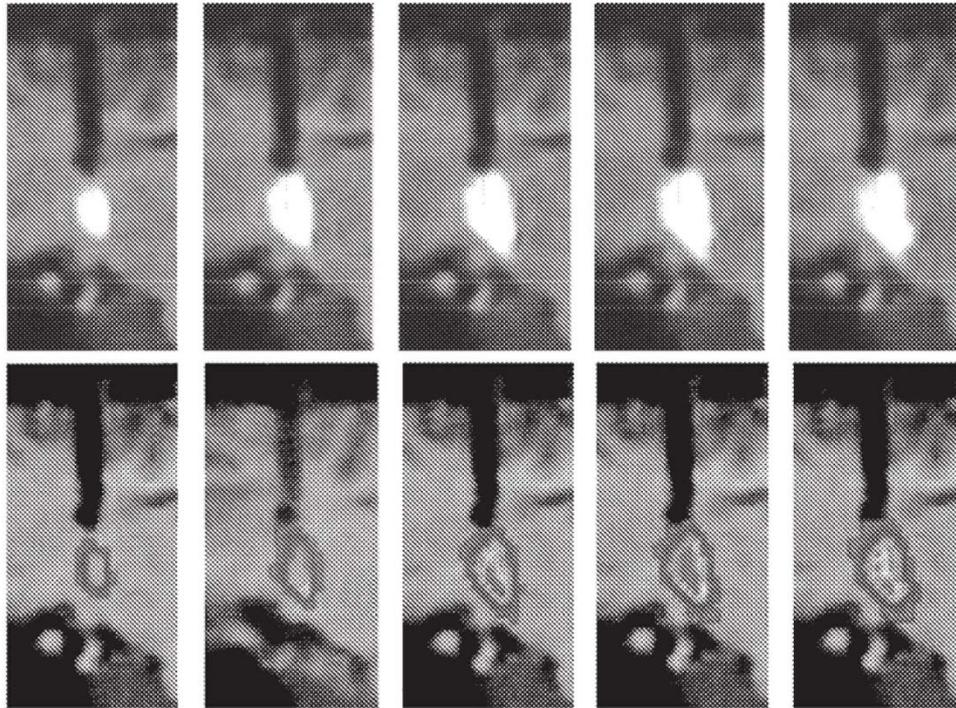
**FIG. 26**



**FIG. 27**

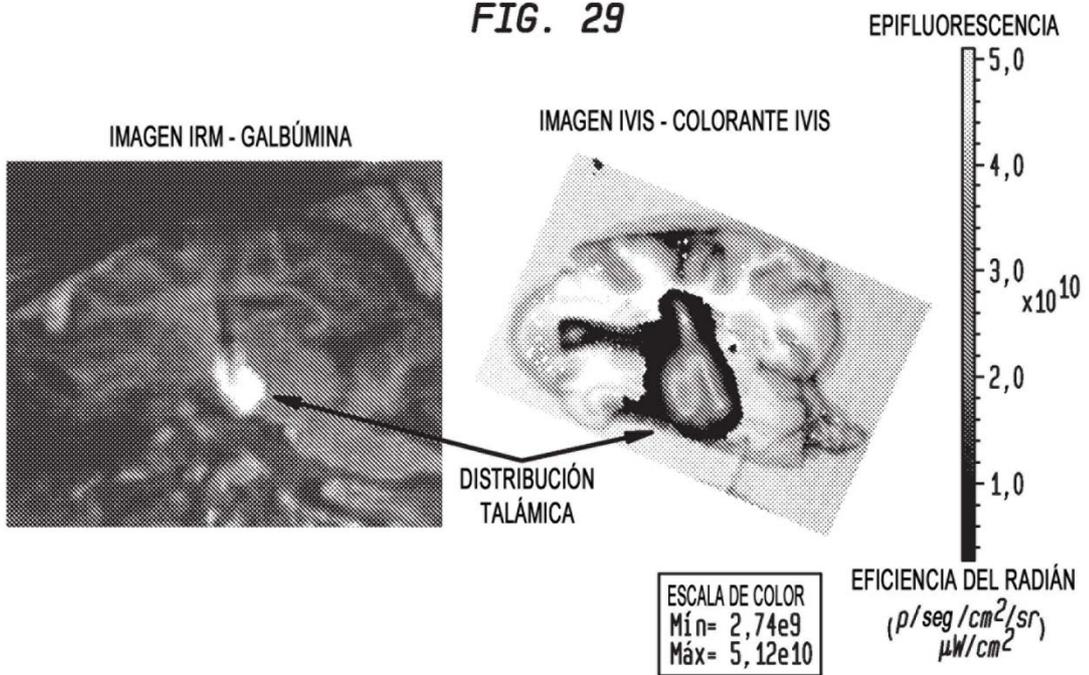


**FIG. 28**

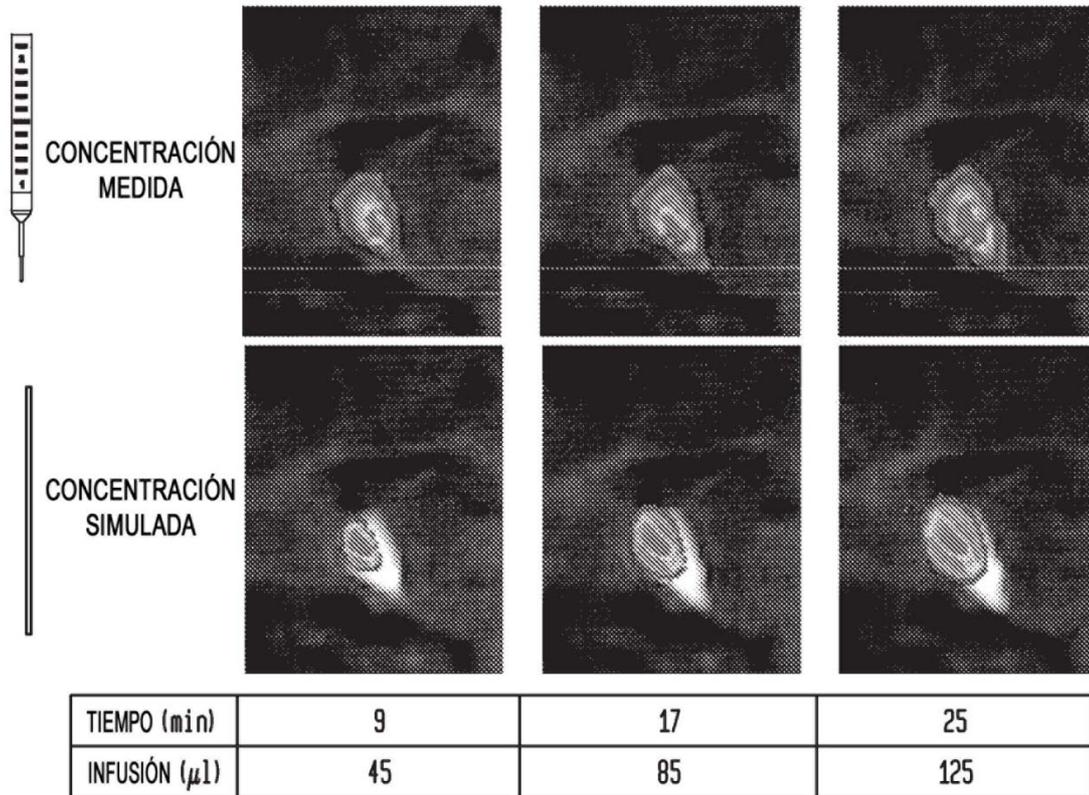


TIEMPO (min)	1	9	16	24	50
INFUSIÓN ( $\mu$ l)	5	45	80	120	160

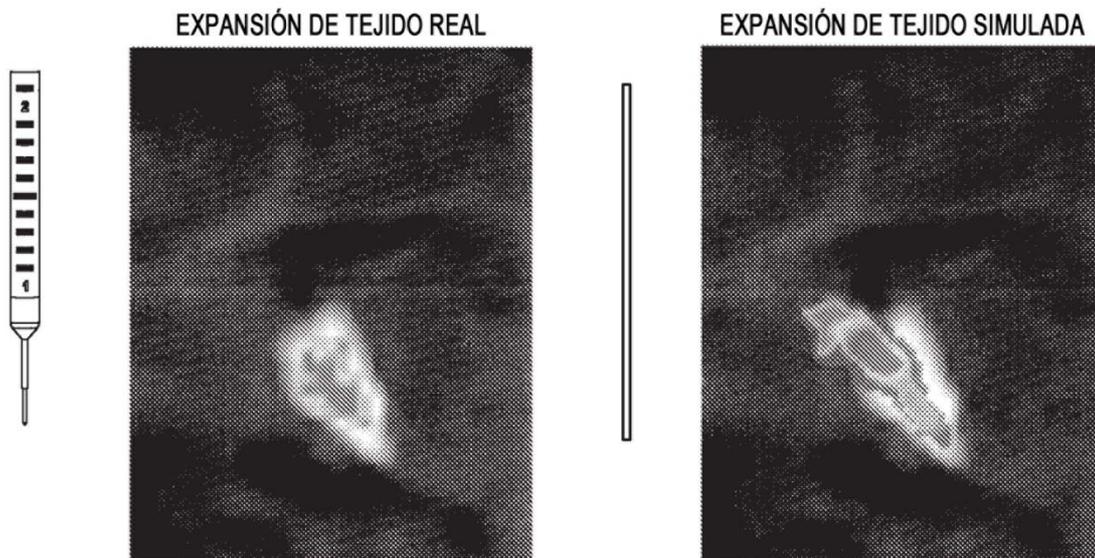
**FIG. 29**

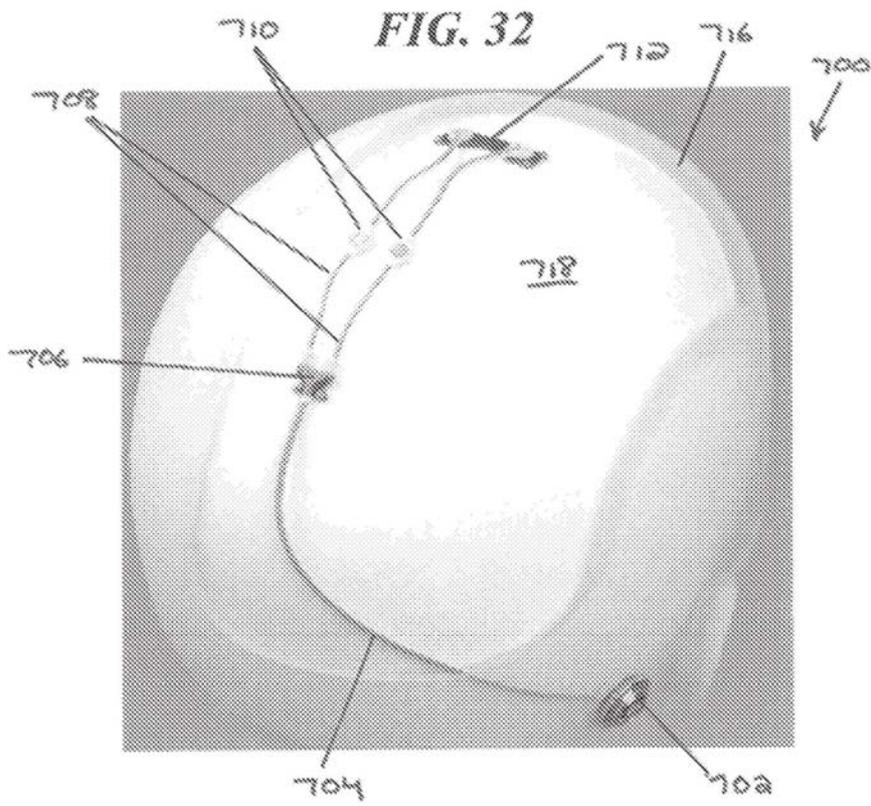


**FIG. 30**



**FIG. 31**





**FIG. 33**

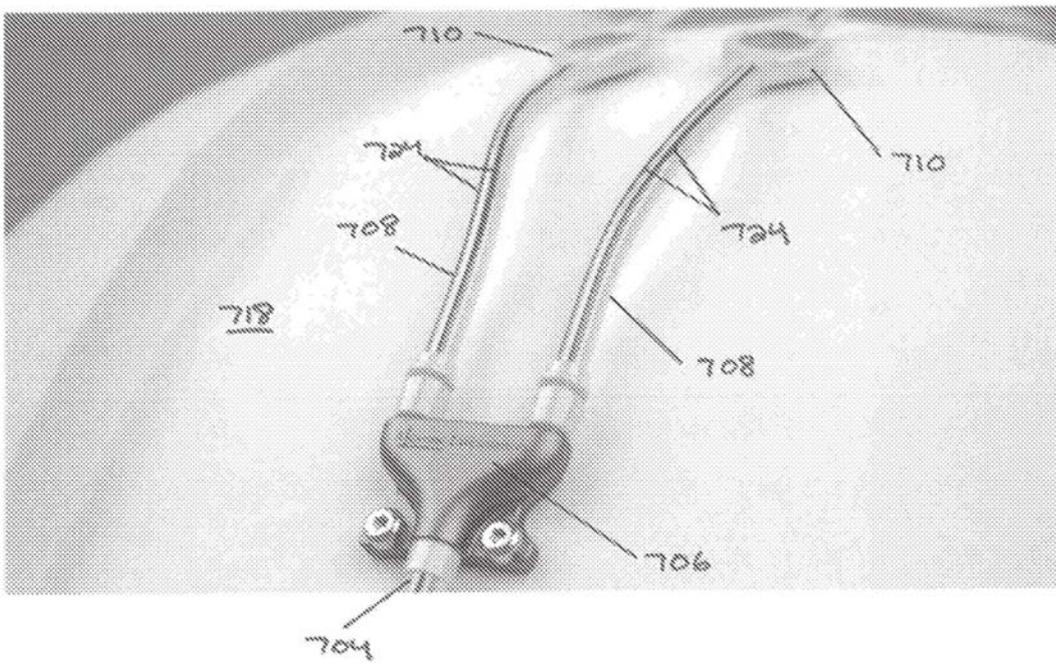


FIG. 34

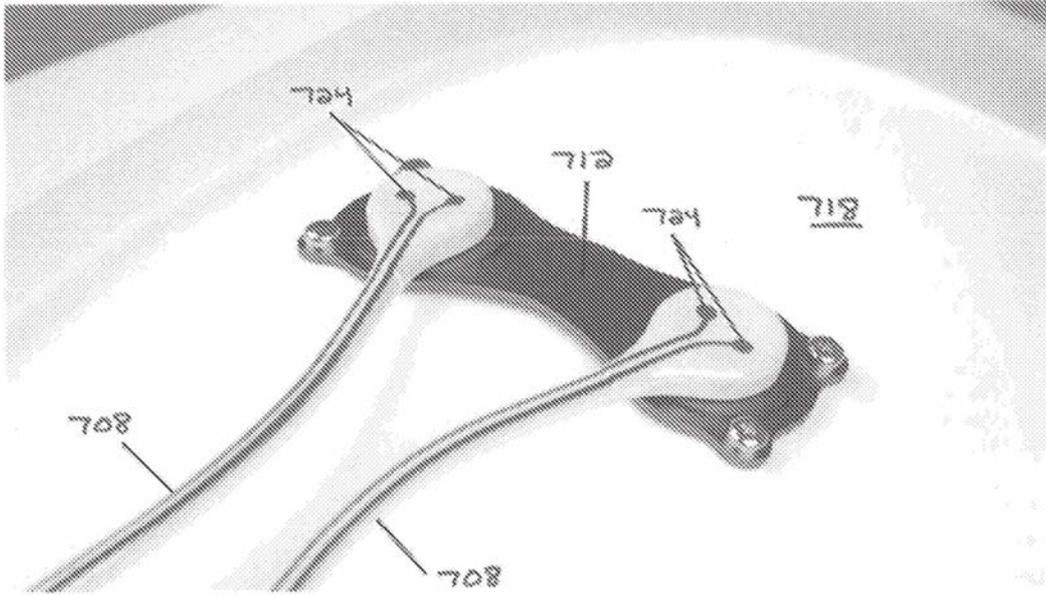
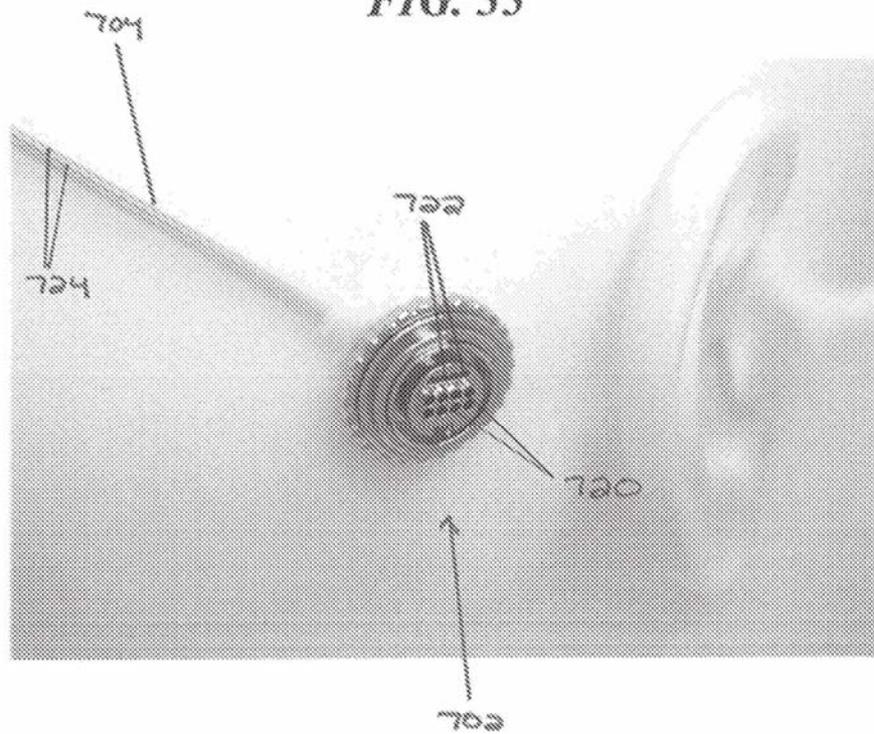


FIG. 35



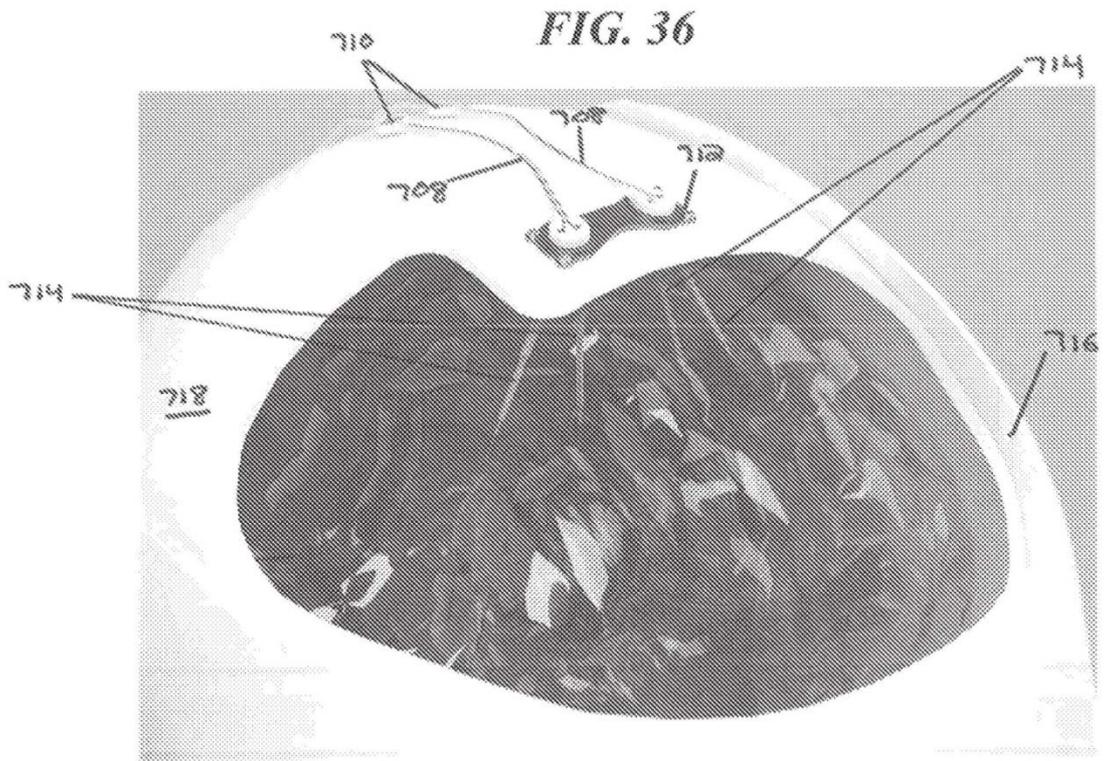


FIG. 37

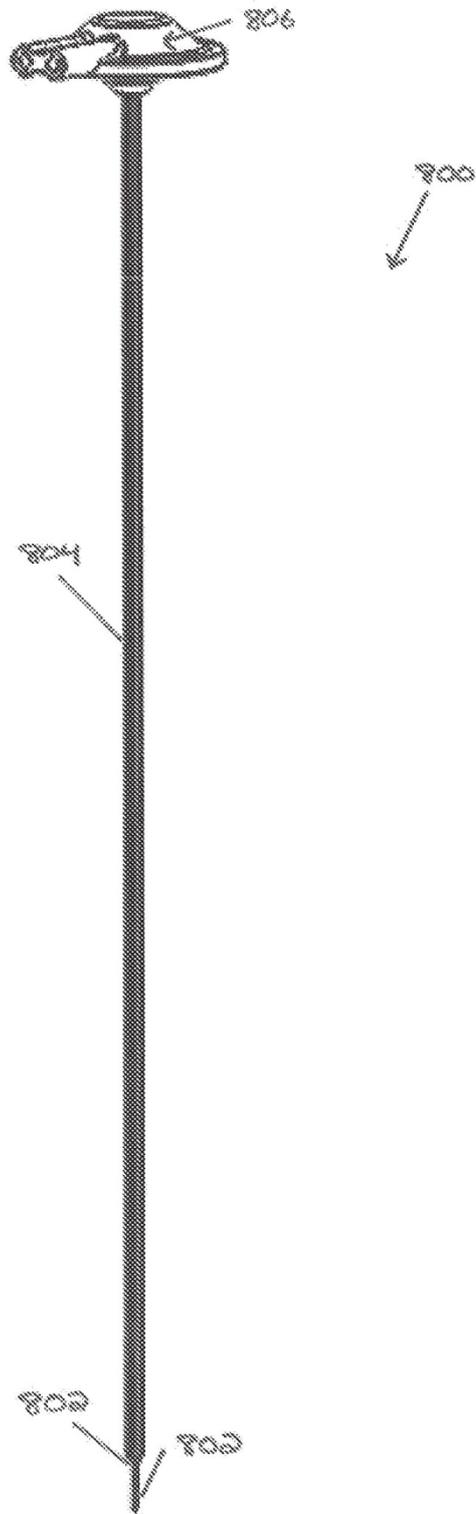


FIG. 38

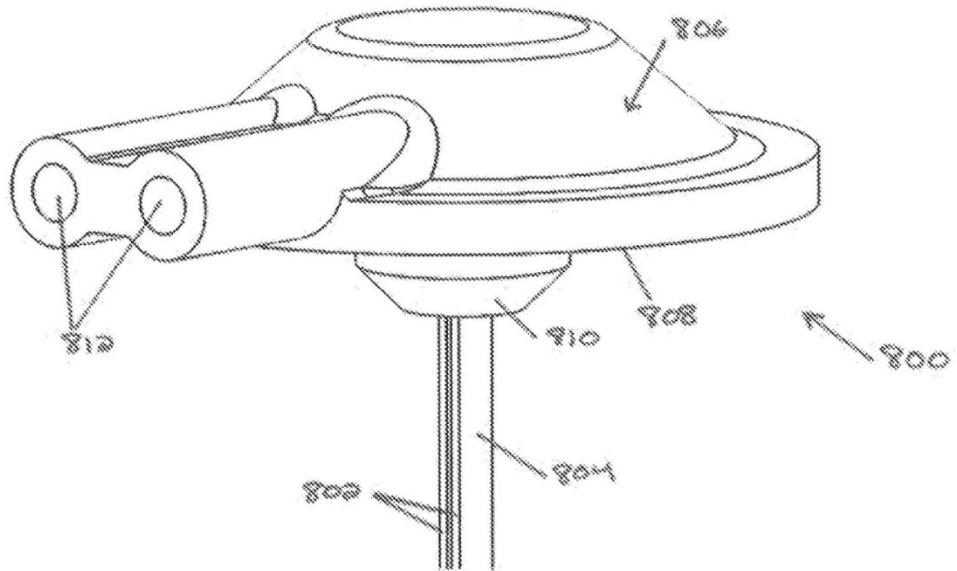
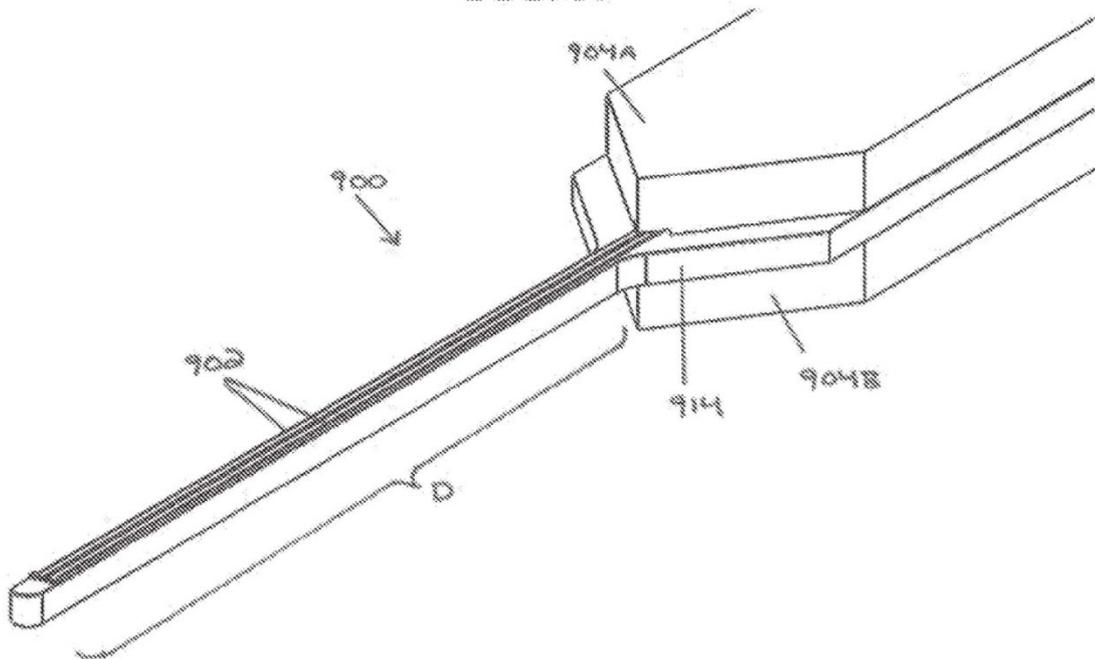
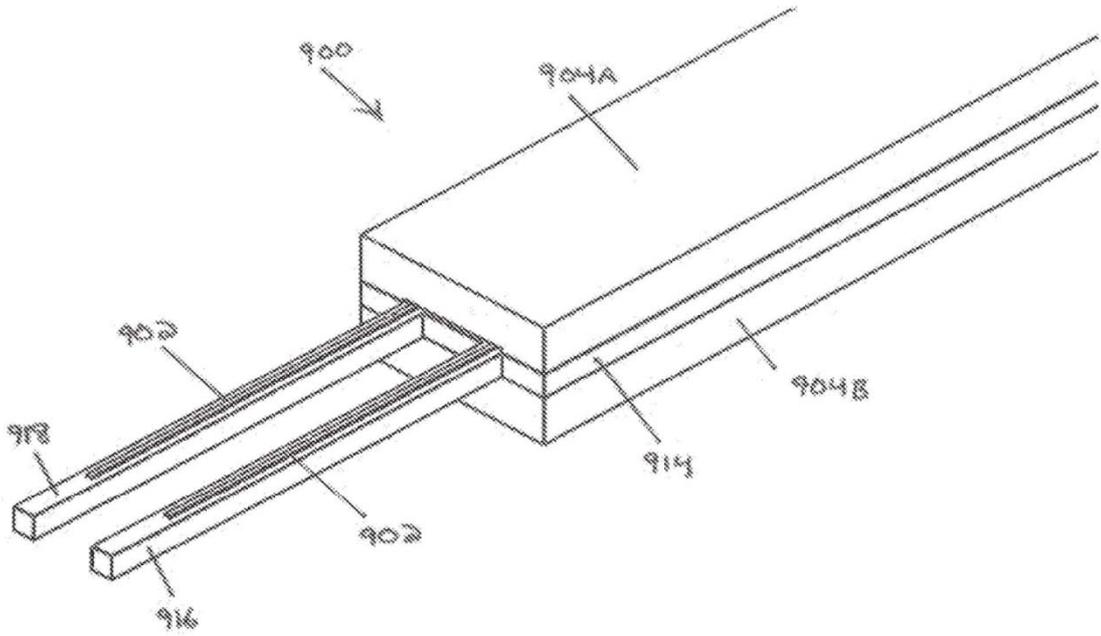


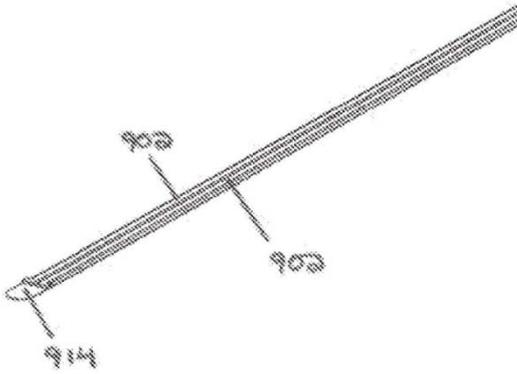
FIG. 39



*FIG. 40*



*FIG. 41*



*FIG. 42*

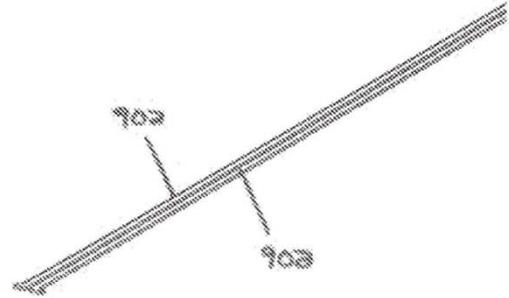


FIG. 43

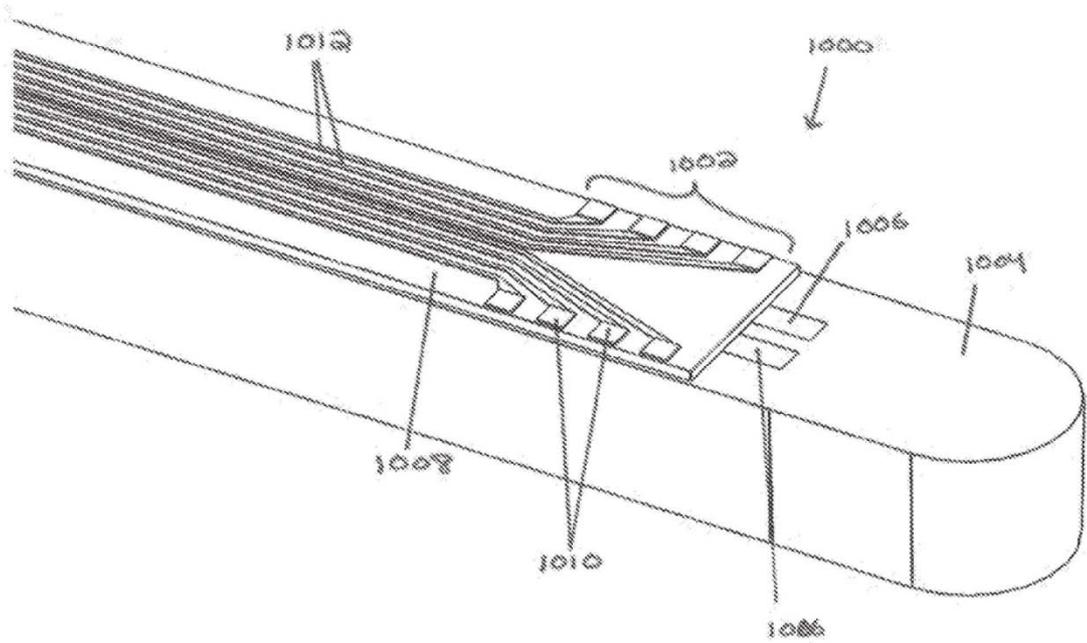


FIG. 44

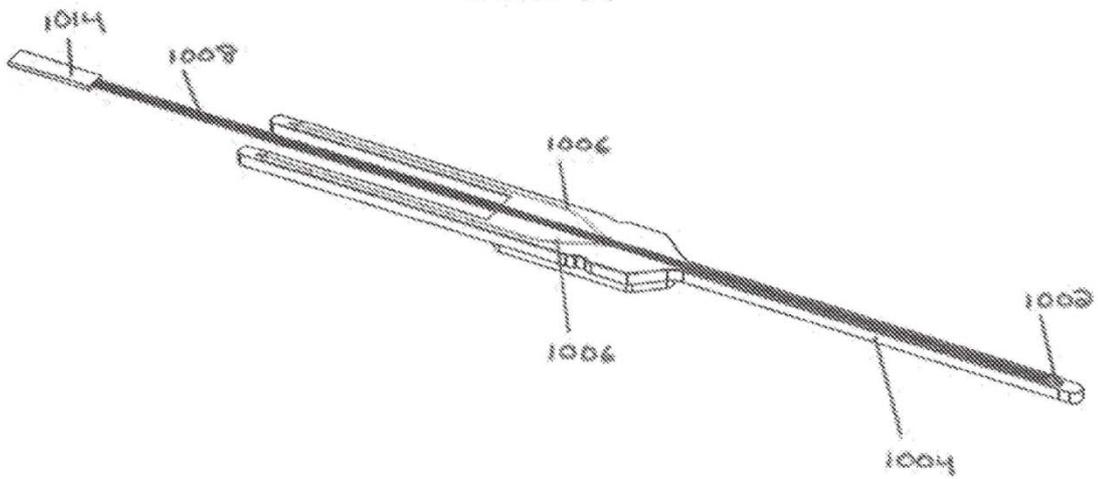


FIG. 45

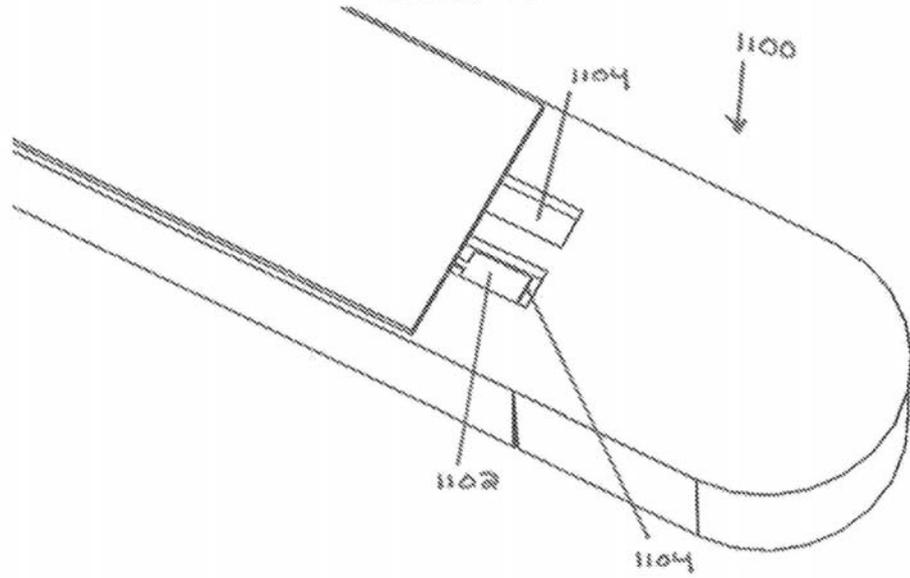


FIG. 46

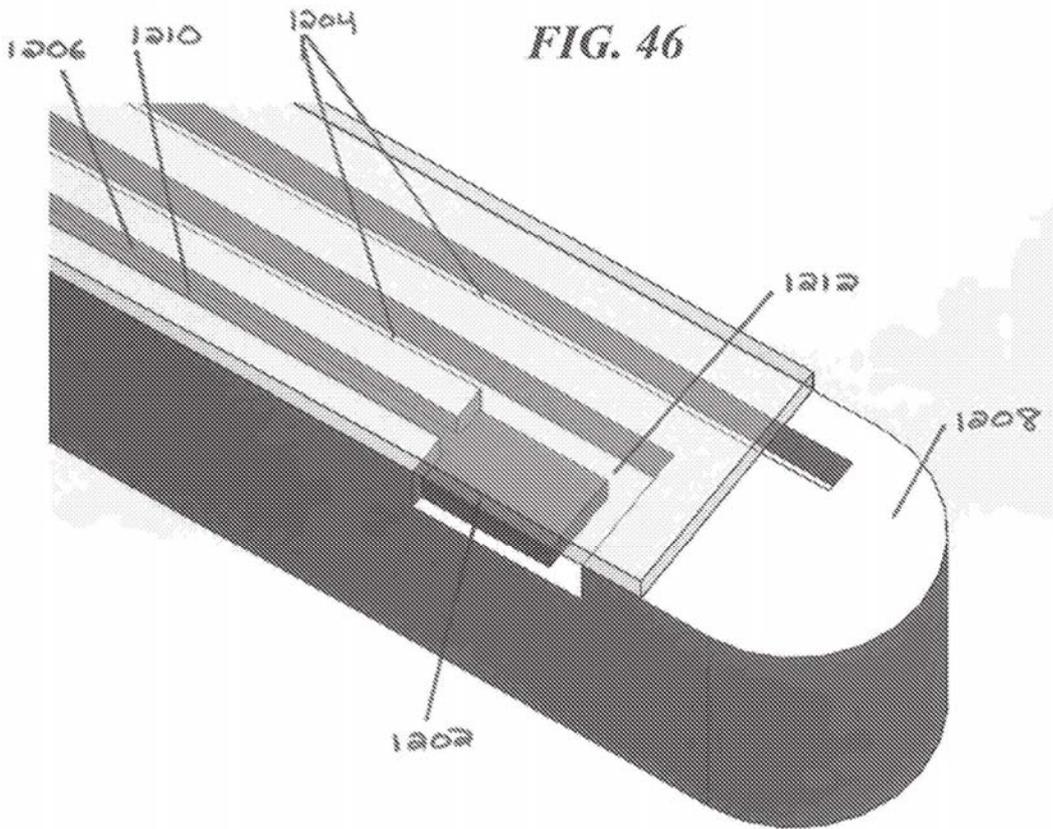


FIG. 47

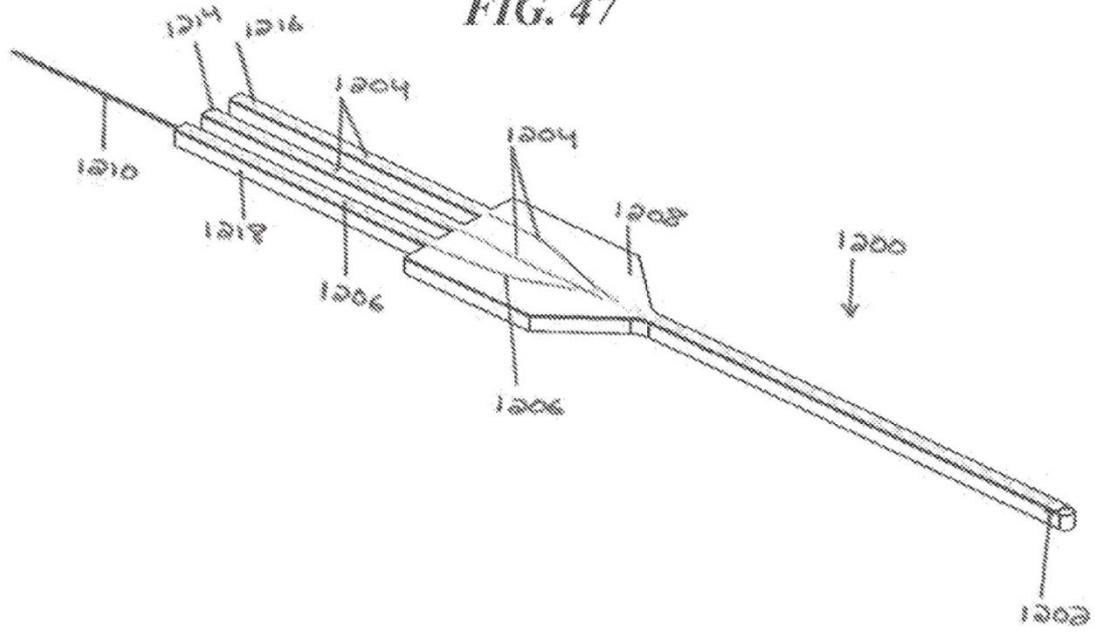


FIG. 48

