

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 386**

51 Int. Cl.:

A61K 35/30 (2015.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61M 5/172 (2006.01)
A61M 27/00 (2006.01)
A61M 5/142 (2006.01)
A61K 38/19 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2015** **E 15163949 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020** **EP 3081263**

54 Título: **Composiciones y herramientas para tratar el glaucoma**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.10.2020

73 Titular/es:

P&X MEDICAL NV (100.0%)
Blauwhuisstraat 26
8020 Oostkamp, BE

72 Inventor/es:

WOSTYN, PETER

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 785 386 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

Composiciones y herramientas para tratar el glaucoma

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente solicitud se refiere generalmente al campo del glaucoma y a métodos y dispositivos médicos para su tratamiento. Más particularmente, la solicitud proporciona métodos y herramientas para tratar y/o prevenir el glaucoma mediante el aumento de la presión intracraneal y/o el recambio del LCR. La solicitud también proporciona dispositivos implantables, asistidos por bomba, capaces de aumentar la presión intracraneal y/o el recambio del LCR.

ANTECEDENTES

15 [0002] El glaucoma es una de las principales causas de ceguera irreversible. El tipo más común de glaucoma es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), que es una neuropatía óptica progresiva con cambios estructurales característicos en la papila óptica y los defectos del campo visual correspondientes. En el nervio óptico glaucomatoso, la excavación de la papila óptica refleja una pérdida de los axones de las células ganglionares de la retina (CGR) y un arqueamiento posterior de la lámina cribosa (que forma el suelo anatómico de la papila óptica), acompañado de una amplia remodelación de la papila óptica.

25 [0003] El cerebro y la médula espinal están encerrados dentro del cráneo y de la columna vertebral dentro de una membrana delgada conocida como la aracnoides. El volumen del espacio intracraneal es de una media de aproximadamente 1700 ml, incluyendo volúmenes de aproximadamente 1400 ml de cerebro, aproximadamente 150 ml de sangre intracraneal; y aproximadamente 150 ml de LCR. El LCR circula dentro del espacio subaracnoideo y lo forman principalmente los plexos coroideos, que secretan aproximadamente el 80% del volumen total. Las fuentes del resto del LCR son la vasculatura de las regiones subependimarias y la piamadre. El volumen total de LCR se renueva varias veces al día, de modo que se producen unos 500 ml cada 24 horas. El LCR se absorbe a través de las vellosidades aracnoideas, ubicadas principalmente sobre las superficies superiores de los hemisferios cerebrales. Algunas vellosidades también están presentes en la base del cerebro y a lo largo de las raíces de los nervios espinales. Los procesos de absorción incluyen el transporte global de moléculas grandes y la difusión a través de membranas porosas de moléculas pequeñas.

35 [0004] La presión intraocular elevada se reconoce como uno de los factores de riesgo más importantes para el GPAA y su reducción sigue siendo el único enfoque terapéutico actual para ralentizar el daño al nervio óptico y la progresión del campo visual en pacientes con glaucoma. Los tratamientos para el glaucoma conocidos incluyen medicamentos (por ejemplo, análogos de prostaglandinas, betabloqueantes, inhibidores de la anhidrasa carbónica y agonistas alfa), cirugía con láser (por ejemplo, trabeculoplastia con láser) y cirugía incisional (por ejemplo, trabeculectomía, esclerectomía profunda, viscocanalostomía e implantes de drenaje de glaucoma).

40 [0005] El tratamiento generalmente comienza con las opciones menos invasivas, que generalmente implican la administración de medicamentos. Sin embargo, la administración de medicamentos a menudo falla por varias razones. De hecho, los medicamentos para el tratamiento del GPAA típicamente reducen la PIO en un máximo de aproximadamente 25% a 30%, lo que puede ser insuficiente. Algunos pacientes con glaucoma muestran una progresión de la enfermedad a pesar de la administración de medicamentos. Además, los medicamentos tópicos para el glaucoma pueden causar efectos secundarios como la precipitación de asma, bradicardia, impotencia y disminución de la tolerancia al ejercicio. También hay un problema significativo en cuanto al cumplimiento del tratamiento con los medicamentos para el glaucoma debido a los regímenes de dosificación frecuentes. La cirugía incisional generalmente se requiere cuando la medicación (tópica) para el glaucoma y/o la cirugía con láser fallan. Sin embargo, las técnicas actuales de cirugía incisional para tratar el glaucoma pueden conducir a diversas complicaciones, que incluyen, entre otras, derrame coroideo, maculopatía hipotónica, hemorragia supracoroidea e infecciones ampollasas.

55 [0006] En consecuencia, existe la necesidad de un tratamiento alternativo para el glaucoma que mitigue al menos uno de los problemas anteriores.

60 [0007] Se han descrito varias bombas implantables en la técnica. La patente de EE. UU. con n.º de publicación 2005/0090549 (Hildebrand et al.) describe un sistema y un método que pueden usarse para tratar el dolor mediante la administración de gabapentina al líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente. El sistema incluye una bomba, un catéter y un depósito que contiene una cantidad eficaz de gabapentina para tratar el dolor en el paciente bombeando la gabapentina a través del catéter hacia el LCR. La patente de EE. UU. con n.º de publicación 201110021469 (Meythaler et al.) describe la administración intratecal de baclofeno para reducir la espasticidad. Meythaler describe el uso de sistemas de bomba programables recargables que son implantables y proporcionan una infusión continua de baclofeno directamente en el LCR de un paciente. La patente US 2013/238015 describe un dispositivo útil para el tratamiento del glaucoma. El dispositivo monitorea la presión intraocular o la presión del

líquido cefalorraquídeo y trata el glaucoma mediante la disminución de la presión intraocular o el aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo.

5 [0008] Sin embargo, ni Hildebrand ni Meythaler revelan o sugieren un método o sistema que implique aumentar la presión intracraneal, ni sugieren el uso de dicho sistema para tratar el glaucoma.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

10 [0009] La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos. Además, cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para tratar el cuerpo humano o animal mediante tratamiento. La invención trata sobre una composición que comprende LCR o una composición similar al LCR para su uso en la prevención y/o el tratamiento del glaucoma, en donde la composición similar al LCR es LCR artificial (LCRa), en donde el LCRa comprende iones de sodio a una concentración de 140-190 mM, iones de potasio a una concentración de 2,5-4,5 mM, iones de calcio a una concentración de 1-1,5 mM, iones de magnesio a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de fósforo a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de cloruro a una concentración de 100-200 mM.

20 [0010] En este documento se describen métodos y herramientas para la prevención y el tratamiento del glaucoma. En particular, los métodos comprenden aumentar la presión intracraneal y/o el recambio del LCR mediante la administración de LCR artificial o soluciones similares al LCR.

25 [0011] Además, en este documento se describe un aparato para infundir líquido cefalorraquídeo (LCR) artificial al LCR de un paciente, con el fin de aumentar la presión intracraneal y/o el recambio de líquido cefalorraquídeo en dicho paciente. El principio de los métodos y herramientas descritos en este documento se basa en la observación de que el glaucoma puede estar asociado no solo con una PIO elevada, sino también con una presión intracraneal (PIC) reducida. El presente inventor propone la infusión de LCR artificial para el tratamiento y/o la prevención del glaucoma. En formas de realización particulares, esto se puede lograr a través de una bomba implantable, mediante la cual se infunde LCR artificial en el espacio intratecal o en los ventrículos cerebrales. El extremo de salida del catéter de entrada puede disponerse en cualquier región de la columna vertebral, incluida la región cervical, la región torácica, la región lumbar, etc. Se prevé que esto proporcione un efecto protector para el nervio óptico al aumentar la PIC y/o el recambio y la eliminación del LCR.

35 [0012] En el presente documento se proporciona un método de prevención y/o tratamiento del glaucoma para un paciente que comprende administrar LCR artificial de manera directa o indirecta en los ventrículos cerebrales o el espacio intratecal de dicho paciente. Más particularmente, el método comprende administrar LCR artificial para asegurar un aumento en la PIC y/o aumentar el recambio del LCR. En formas de realización particulares, el método comprende reducir la diferencia de presión trans lámina cribosa (TLCPD por sus siglas en inglés; es decir, PIO menos PIC), preferiblemente a un valor de aproximadamente 4 mm Hg o inferior, tal como un valor de 2 o 1 mm Hg. En formas de realización particulares, el método comprende asegurar una PIC de entre 11 y 16 mm Hg, más particularmente una PIC de aproximadamente 15 mm Hg, medida en posición de decúbito lateral. Además o alternativamente, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden asegurar un aumento en el recambio total de LCR en el paciente. La velocidad de infusión óptima de LCR dependerá de la absorción natural diaria de LCR por parte del paciente para permitir que el cuerpo absorba fácilmente el LCR y mantenga una PIC adecuada. En formas de realización particulares, la bomba puede mantener una velocidad de infusión del fluido en el intervalo de 0,05-0,1 ml/min, 0,1-0,2 ml/min, 0,2-0,42 ml/min, 0,42-0,7ml/min o incluso hasta 0,7 -1,04 ml/min (1,5 l/día). En formas de realización particulares, se garantiza un recambio de aproximadamente 4,0 volúmenes/día. En formas de realización particulares, los métodos comprenden administrar el LCR artificial al espacio intratecal o subaracnoideo o los ventrículos cerebrales de dicho paciente complementando dicho LCR del paciente con LCR artificial. Más particularmente, esto se garantiza mediante un aparato capaz de infundir fluido con una bomba implantable, más particularmente LCR artificial, de manera directa o indirecta en el espacio intratecal y/o los ventrículos cerebrales de dicho paciente.

55 [0013] También se proporciona un aparato para infundir fluido en una cavidad corporal, más particularmente el espacio intratecal o subaracnoideo o los ventrículos cerebrales, aparato que comprende:

- una bomba implantable;
- un depósito que contiene líquido cefalorraquídeo artificial;
- 60 – un catéter de infusión que tiene un extremo de entrada acoplado al depósito, y un extremo de salida acoplado a la bomba implantable; y
- un catéter de entrada que tiene un extremo de salida configurado para disponerse en comunicación de fluido con una cavidad corporal, y un extremo de entrada acoplado a la bomba implantable;

65 en donde la bomba implantable está configurada para mover selectivamente el líquido cefalorraquídeo artificial desde el depósito, a través del catéter de infusión y el catéter de entrada, hasta el espacio intratecal o los

ventrículos cerebrales a una velocidad y volumen suficientes para aumentar la presión intracraneal y/o el recambio del líquido cefalorraquídeo de un paciente.

5 [0014] En formas de realización particulares, el aparato comprende además un microcontrolador que controla el funcionamiento de la bomba implantable. En formas de realización particulares, el aparato comprende un sensor de presión dispuesto en comunicación con el catéter de entrada para controlar la presión del líquido cefalorraquídeo, en el que el microcontrolador está configurado para activar la bomba implantable en respuesta a una información de salida proporcionada por el sensor de presión.

10 [0015] En formas de realización particulares, el microcontrolador está configurado para activar la bomba implantable para asegurar una presión del LCR de entre 11 y 16 mm Hg, más particularmente una PIC de aproximadamente 15 mm Hg, medida en posición de decúbito lateral. En formas de realización particulares, el aparato comprende un mecanismo de retroalimentación basado en dicho sensor de presión, que asegura que la presión del LCR no supere los 15 mm Hg. En formas de realización particulares, el microcontrolador del aparato asegura un aumento del recambio del LCR. En formas de realización particulares, el recambio del LCR aumenta a aproximadamente 4,0 volúmenes/día.

15 [0016] En formas de realización particulares del aparato previsto en este documento, el depósito contiene líquido cefalorraquídeo artificial.

20 [0017] Las características, rasgos y ventajas anteriores y otras de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, que ilustra, a modo de ejemplo, los principios de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25 [0018] La siguiente descripción de las figuras de formas de realización específicas de la invención es simplemente de naturaleza ejemplar y no pretende limitar las presentes enseñanzas, su aplicación o usos. A lo largo de los dibujos, los números de referencia correspondientes indican partes y características similares o correspondientes.

30 La FIG. 1A es una vista esquemática de los componentes implantables conectados a un cerebro y un depósito externo de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La FIG. 1B es una vista esquemática de los componentes implantables conectados a una médula espinal y un depósito externo de acuerdo con una forma de realización de la invención.

35 La FIG. 1C es una vista esquemática de los componentes implantables conectados a un cerebro y un depósito implantable de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La FIG. 2 es un diagrama esquemático de un sistema de infusión de fluido de acuerdo con una forma de realización de la presente invención.

La FIG. 3 es una vista en perspectiva del extremo de salida del catéter de entrada del sistema de infusión de fluido de acuerdo con una forma de realización de la invención.

40 Las FIG. 4A y 4B son, respectivamente, una vista en perspectiva de la bomba implantable para su uso en el sistema de infusión de fluido y una vista en sección transversal de un mecanismo de bomba implantable para su uso dentro del sistema de infusión de fluido de acuerdo con una forma de realización de la invención.

45 Las FIG. 5A, 5B y 5C ilustran vistas en sección transversal de válvulas unidireccionales alternativas para controlar la dirección del flujo de fluido dentro del sistema de infusión de fluido de acuerdo con una forma de realización de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

50 [0019] Como se usa en este documento, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes tanto en singular como en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

55 [0020] Los términos "que comprende", "comprende" y "compuesto por" tal como se usan en el presente documento son sinónimos de "que incluye", "incluye" o "que contiene", "contiene", y son inclusivos o de carácter abierto y no excluyen componentes, elementos o pasos de método no mencionados. Los términos "que comprende", "comprende" y "compuesto por", cuando se refieren a componentes, elementos o pasos de método mencionados, también incluyen formas de realización que "consisten en" dichos componentes, elementos o pasos de método mencionados.

60 [0021] Además, los términos "primero", "segundo", "tercero" y "similares" en la descripción y en las reivindicaciones se usan para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico, a menos que se especifique. Debe entenderse que los términos utilizados de esta manera son intercambiables en circunstancias apropiadas y que las formas de realización de la invención descritas en el presente documento pueden funcionar en otras secuencias que las descritas o ilustradas en el presente documento.

65

[0022] La referencia a lo largo de esta especificación a "una forma de realización" o "la forma de realización" significa que una característica, estructura o característica particular descrita en relación con la forma de realización se incluye en al menos una forma de realización de la presente descripción. Por lo tanto, la aparición de las expresiones "en una forma de realización" o "en la forma de realización" en varios puntos a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente a la misma forma de realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada, como sería evidente para un experto en la materia a partir de esta descripción, en una o más formas de realización. Además, aunque algunas formas de realización descritas en el presente documento incluyen algunas pero no otras características incluidas en otras formas de realización, las combinaciones de características de diferentes formas de realización están destinadas a estar dentro del alcance de la invención y formar diferentes formas de realización, como entenderían los expertos en la materia. Por ejemplo, en las reivindicaciones adjuntas, cualquiera de las características de las formas de realización reivindicadas puede usarse en cualquier combinación.

[0023] Los valores tal como se usan en el presente documento, cuando se refieren a un valor medible tal como un parámetro, una cantidad, una duración temporal y similares, pretenden abarcar variaciones de +/- 10% o menos, preferiblemente +/- 5% o menos, más preferiblemente +/- 1% o menos, y aún más preferiblemente +/- 0,1% o menos de y desde el valor especificado, en la medida en que tales variaciones sean apropiadas para su aplicación en la invención descrita. Debe entenderse que cada valor tal como se usa en el presente documento también se describe de manera específica y preferible.

[0024] La mención de intervalos numéricos mediante los valores de extremo incluye todos los números y fracciones incluidos dentro de los intervalos respectivos, así como los valores de extremo mencionados.

[0025] El LCR fluye desde los ventrículos cerebrales hacia cámaras de interconexión, a saber, las cisternas y los espacios subaracnoideos, incluido el ESA de los nervios ópticos. El nervio óptico, un conducto de sustancia blanca del sistema nervioso central, está envuelto en las tres capas meníngeas y rodeado de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el espacio subaracnoideo (ESA) con una presión equivalente a la presión intracraneal (PIC). Por lo tanto, además de la presión intraocular (PIO), el nervio óptico está expuesto a la PIC. La lámina cribosa, la región perforada de la esclerótica a través de la cual pasan las fibras nerviosas del nervio óptico cuando salen del ojo, separa estas dos regiones presurizadas. La diferencia entre la PIO dirigida hacia atrás y la PIC dirigida hacia adelante a través de la lámina cribosa se conoce como la diferencia de presión trans lámina cribosa (TLCPD). El término "presión intracraneal" o "PIC", como se usa en este documento, se refiere a la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro del cráneo y, por lo tanto, en el tejido cerebral y el LCR y también se la denomina "presión del LCR". La presión del LCR evaluada mediante punción lumbar está correlacionada con la PIC y, por lo tanto, los términos presión del LCR y PIC se usan indistintamente. La PIC se genera mediante el equilibrio entre la producción y el flujo de salida del LCR. Si se asume que la distensibilidad intracraneal es constante, la PIC en estado estacionario puede describirse mediante una ecuación simplificada: $PIC = I_f \times R_{salida} + P_{ss}$, donde I_f es la velocidad de formación de LCR, R_{salida} es la resistencia del flujo de salida y P_{ss} es la presión del seno sagital. La PIC se mide en milímetros de mercurio (mmHg). En reposo, normalmente es de entre 5-15 mmHg para un adulto cuando se mide por punción lumbar en posición de decúbito lateral. Por consiguiente, los valores de PIC (o presión del LCR) a los que se hace referencia en el presente documento se refieren a valores medidos en posición de decúbito lateral.

[0026] El término "presión intraocular" o "PIO", como se usa en el presente documento, se refiere a la presión del fluido dentro del ojo. Se mide en milímetros de mercurio (mmHg). Normalmente, la PIO varía de 11 a 21 mmHg con una media de 16 mmHg.

[0027] La "diferencia de presión trans-lámina cribosa" o "TLCPD" es la diferencia entre la PIO dirigida hacia atrás y la PIC dirigida hacia adelante a través de la lámina cribosa.

[0028] La caída de presión que ocurre a través de la lámina cribosa (PIO-PIC) aumenta con la elevación de la PIO o la reducción de la PIC. De hecho, desde una perspectiva mecánica, una fuerza similar dirigida hacia atrás es causada por una presión más baja en el lado del LCR de la lámina o una presión más alta en el lado intraocular.

[0029] Una solución similar al LCR, como se usa en el presente documento, se refiere a una solución que consiste esencialmente en LCR o LCR artificial.

[0030] El término "LCR artificial" (LCRa) como se usa en el presente documento se refiere a una solución cuyas concentraciones de electrolitos corresponden sustancialmente con las del líquido cefalorraquídeo. Típicamente, el LCR artificial comprende iones de sodio a una concentración de 140-190 mM, iones de potasio a una concentración de 2,5-4,5 mM, iones de calcio a una concentración de 1-1,5 mM, iones de magnesio a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de fósforo a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de cloruro a una concentración de 100-200 mM. En un ejemplo, el LCR artificial comprende iones de sodio a una concentración de 150 mM, iones de potasio a una concentración de 3 mM, iones de calcio a una concentración de 1,4 mM, iones de magnesio a una concentración de 0,8 mM, iones de fósforo a una concentración de 1 mM, iones de cloruro a una concentración de 155 mM. Los LCRa se han descrito en la técnica e incluyen, entre otros, las soluciones A y B de Elliot y ARTCEREB™.

[0031] Típicamente, cuando se hace referencia en la descripción a la administración de LCR, se pretende hacer referencia a una solución similar al LCR o a LCR que es (al menos parcialmente) de origen externo (es decir, que no procede del paciente).

5

[0032] En formas de realización particulares, el LCR puede comprender además uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo agentes para reducir la PIO y/o aumentar la PIC. Por ejemplo, se ha demostrado que péptidos específicos como la angiotensina facilitan el aumento de la presión del LCR tras la infusión de LCR.

10

[0033] El término "espacio intratecal", también denominado espacio subaracnoideo (ESA), es el área llena de líquido ubicada entre la capa más interna de cobertura (la piamadre) de la médula espinal y la capa media de cobertura (la aracnoides).

15

[0034] A menos que se definan de otro modo, todos los términos utilizados para divulgar la invención, incluyendo los términos técnicos y científicos, tienen el significado que comúnmente entiende un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Por medio de indicaciones adicionales se incluyen definiciones para los términos usados en la descripción para apreciar mejor la enseñanza de la presente invención. Los términos o definiciones utilizados en este documento se proporcionan únicamente para ayudar a comprender la invención.

20

[0035] En este documento se proporcionan métodos y dispositivos para tratar el glaucoma. Más particularmente, en este documento se proporcionan métodos y dispositivos para aumentar la PIC (y así reducir la TLCPD) y/o aumentar la velocidad de recambio del LCR, para el tratamiento y/o la prevención del glaucoma. Más específicamente, los métodos y herramientas descritos en este documento implican la administración de LCR o una solución similar al LCR (como LCR artificial) directa o indirectamente a los ventrículos cerebrales y/o al espacio intratecal alrededor de la médula espinal. Al suministrar LCR o LCR artificial a la región subaracnoidea, la PIC aumenta (o la TLCPD disminuye) y/o aumenta la velocidad de recambio y de eliminación del LCR en el espacio subaracnoideo del nervio óptico (mejorando así la eliminación de productos de desecho potencialmente neurotóxicos que se acumulan en el nervio óptico), lo que asegura el tratamiento del glaucoma.

25

30

[0036] De hecho, el glaucoma se puede prevenir o tratar desde el lado del compartimiento intracraneal de la lámina en lugar, o además, de bajar la PIO. Más particularmente, el presente inventor ha descubierto que la reducción de la PIC contribuye al glaucoma a través de un desajuste en las presiones a través de la lámina cribosa (TLCPD), de modo que la reducción de la TLCPD mediante la manipulación de la PIC por infusión de LCR se puede usar para prevenir y/o tratar el glaucoma. Además, el tratamiento presentado permite una mejora de la velocidad de recambio del LCR, que se cree que proporciona un efecto beneficioso adicional o alternativo para la prevención y el tratamiento del glaucoma.

35

40

[0037] En el presente documento se proporcionan composiciones para usar en métodos de prevención y/o tratamiento del glaucoma en un paciente que lo necesite y los métodos correspondientes de tratamiento y prevención. Más particularmente, se proporciona una composición que comprende LCR o una solución similar al LCR tal como LCR artificial para su uso en la prevención o el tratamiento del glaucoma. En formas de realización particulares, los métodos de prevención y/o tratamiento del glaucoma en un paciente comprenden administrar LCR o una solución similar al LCR en el espacio intratecal o el espacio subaracnoideo o en los ventrículos cerebrales de dicho paciente. Más particularmente, el LCR artificial se administra al espacio intratecal que rodea la médula espinal. De hecho, la administración de LCR o una solución similar al LCR se puede hacer localmente, cerca del espacio subaracnoideo del nervio óptico, pero en la mayoría de las formas de realización se puede lograr el mismo efecto de manera menos invasiva por infusión de forma más remota, es decir, intratecalmente en cualquier punto a lo largo la médula espinal, incluida la región cervical, la región torácica, la región lumbar, etc.

45

50

[0038] Más particularmente, el método comprende administrar LCR o una solución similar al LCR a un paciente que lo necesite para asegurar un aumento en la PIC y/o aumentar el recambio de LCR. En formas de realización particulares, el método comprende infundir LCR o una solución similar al LCR en el espacio intratecal o los ventrículos cerebrales para reducir la TLCPD, preferiblemente a menos de 4 mm Hg, o incluso de 1 o 2 mm Hg. En formas de realización particulares, el método comprende la infusión de LCR o una solución similar al LCR tal como LCR artificial en el espacio intratecal o subaracnoideo de un paciente para asegurar una PIC de entre 11 y 16 mm Hg, más particularmente hasta 15 mm Hg. Sin embargo, preferiblemente la PIC no se eleva por encima de la PIO. Adicional o alternativamente, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden asegurar un aumento en el recambio total del LCR. El recambio del LCR disminuye sustancialmente con el envejecimiento y, por lo tanto, el grado de aumento del recambio deberá tener en cuenta la edad del paciente. En un adulto joven, se prevé que el recambio sea, de manera idónea, de alrededor de 4,0 volúmenes/día. En formas de realización particulares, los métodos comprenden administrar el LCR o una solución similar al LCR en el espacio intratecal o subaracnoideo de dicho paciente complementando dicho LCR del paciente con LCR o una solución similar al LCR tal como LCR artificial. Más particularmente, esto se garantiza mediante un aparato implantable configurado para infundir fluido, más particularmente LCR o una solución similar al LCR, en el espacio intratecal o subaracnoideo de dicho paciente.

55

60

65

[0039] En formas de realización particulares, se prevé que la solución LCR o similar al LCR pueda comprender un fármaco asociado con la hipertensión intracraneal.

[0040] Por consiguiente, también se proporciona aquí un aparato tal como una bomba de infusión para infundir LCR o una solución similar al LCR en una cavidad corporal, más particularmente en el espacio intratecal o subaracnoideo. El aparato descrito en este documento puede usarse para el tratamiento y/o la prevención del glaucoma, más particularmente el glaucoma de ángulo abierto. Las bombas de infusión intratecal se utilizan actualmente para el tratamiento del dolor crónico (bomba de morfina) y la espasticidad (bomba de baclofeno). En formas de realización particulares, el aparato para infundir fluido en el espacio intratecal o subaracnoideo de un paciente comprende una bomba implantable, un depósito para contener líquido cefalorraquídeo artificial, un catéter de infusión que tiene un extremo de entrada acoplado al depósito y un extremo de salida acoplado a la bomba implantable y un catéter de entrada. En formas de realización particulares, el catéter de entrada tiene un extremo de salida configurado para disponerse en comunicación de fluido con dicho espacio intratecal o subaracnoideo, y un extremo de entrada acoplado a la bomba implantable; típicamente, la bomba implantable está configurada para desplazar selectivamente el líquido cefalorraquídeo artificial desde el depósito, a través del catéter de infusión y el catéter de entrada, hasta el espacio intratecal o subaracnoideo a una velocidad y volumen suficientes para aumentar la presión intracraneal y/o el recambio del líquido cefalorraquídeo en un paciente. Más particularmente, la velocidad y el volumen de la infusión de LCR se ajustan para reducir la TLCPD a un valor de aproximadamente 4 mm Hg o menos, o incluso a 2 mm Hg o 1 mm Hg (dependiendo del paciente). En formas de realización particulares, la velocidad y el volumen de infusión artificial de LCR aseguran una PIC de entre 11 y 16 mm Hg, más particularmente hasta 15 mm Hg.

[0041] La velocidad de infusión asegurada por la bomba se determinará en función de diferentes factores, incluyendo la velocidad de absorción del LCR del paciente. En formas de realización particulares, la velocidad de infusión se ajusta para asegurar un aumento de la rotación de LCR en el paciente. En formas de realización particulares, la bomba está configurada para asegurar una velocidad de infusión de LCR en el intervalo de 0,05-0,1 ml/min, 0,1-0,2 ml/min, 0,2-0,42 ml/min, 0,42-0,7ml/min o incluso hasta 0,7- 1,04 ml/min (1,5 l/día). En formas de realización particulares, la velocidad de infusión asegura un recambio de aproximadamente 4,0 volúmenes/día.

[0042] En formas de realización particulares, el aparato comprende un microcontrolador que controla el funcionamiento de la bomba implantable. En formas de realización particulares, el microcontrolador regula el flujo del LCR o de la solución similar al LCR a través del catéter de entrada.

[0043] En formas de realización adicionales, el aparato comprende un sensor de flujo dispuesto en comunicación con el catéter de entrada para controlar el volumen y la velocidad de flujo de LCR artificial bombeado al espacio intratecal o los ventrículos cerebrales, en el que el microcontrolador está configurado para activar la bomba implantable en respuesta a una información de salida del sensor de presión.

[0044] La solicitud proporciona además una combinación del aparato como se se ha descrito aquí y un sensor de presión implantable para controlar la presión intracraneal o del LCR en el paciente. En formas de realización particulares, el sensor no está físicamente unido al resto del aparato, sino que puede implantarse intratecalmente o en los ventrículos cerebrales. En formas de realización particulares, el microcontrolador del aparato está configurado para activar o desactivar la bomba implantable que responde a una información de salida del sensor de presión. En formas de realización particulares, el microcontrolador está configurado para activar y desactivar la bomba implantable para asegurar una presión intracraneal constante de entre 11 y 16 mm Hg, más particularmente de hasta 15 mm Hg. En formas de realización particulares, el aparato comprende un mecanismo de retroalimentación basado en la información de salida del sensor de presión, que asegura que la presión intracraneal no exceda los 15 mm Hg.

[0045] Además, en el presente documento se describe el tratamiento y/o la prevención del glaucoma mediante la reducción de la TLCPD al aumentar la PIC y/o facilitar el recambio del LCR que implica la infusión de LCR o una solución similar al LCR como se describe en este documento. En formas de realización particulares, esto se garantiza mediante el uso de un aparato como se describe en el presente documento. Aunque la implantación de una bomba de LCR es una intervención relativamente invasiva, proporciona una alternativa o una adición valiosa a los tratamientos existentes, especialmente para pacientes para quienes las opciones de tratamiento no invasivo no son efectivas. En formas de realización particulares, la TLCPD puede reducirse mediante el aumento de la PIC. Más particularmente, se describe un método para tratar y/o prevenir el glaucoma, más particularmente el glaucoma de ángulo abierto en un paciente, que comprende administrar LCR o una solución similar al LCR por vía intratecal o en los ventrículos cerebrales de dicho paciente. En formas de realización particulares, dicho método comprende proporcionar un aparato como se describe en el presente documento que comprende una bomba implantable, un depósito para contener líquido cefalorraquídeo artificial, un catéter de infusión que tiene un extremo de entrada acoplado al depósito y un extremo de salida acoplado a la bomba implantable; y un catéter de entrada que tiene un extremo de salida configurado para disponerse en comunicación de fluido con dicho espacio intratecal o subaracnoideo o los ventrículos cerebrales, y una entrada, y que comprende además los pasos de:

- proporcionar líquido cefalorraquídeo o una solución similar al LCR en dicho depósito;

- acoplar el catéter de entrada a una zona de una cavidad corporal, más particularmente un espacio intratecal o las vesículas encefálicas; y
- activar la bomba implantable para bombear el líquido cefalorraquídeo o líquido similar al LCR desde el depósito, a través del catéter de infusión y el catéter de flujo de entrada, hasta la cavidad corporal a una velocidad y volumen suficientes para aumentar la PIC y/o aumentar el recambio del LCR.

[0046] En formas de realización particulares, la cavidad del cuerpo es el espacio subaracnoideo, uno de los ventrículos laterales o el canal central de la médula espinal.

[0047] En formas de realización particulares, la bomba se coloca quirúrgicamente por debajo de la piel del abdomen, y suministra un poco de LCR o fluido similar al LCR a través de un catéter directamente al LCR presente localmente. El presente inventor ha descubierto que se pueden proporcionar bombas para infundir LCR artificial con el fin de aumentar la PIC con el objetivo de tratar el glaucoma.

[0048] Los métodos y herramientas descritos en este documento son particularmente adecuados para la prevención y/o el tratamiento del glaucoma. Se puede prever la prevención del glaucoma en pacientes susceptibles al glaucoma, como los pacientes que tienen presión intracraneal reducida y/o TLCPD aumentada. Los ejemplos de factores de riesgo asociados con el glaucoma incluyen, entre otros, PIO elevada, PIC baja, edad, sexo, miopía alta, etc. El uso a largo plazo de esteroides tópicos y sistémicos produce glaucoma secundario de ángulo abierto al causar un aumento en la PIO.

[0049] En formas de realización particulares, la solicitud prevé determinar una o más de la PIO, TLCPD y/o PIC en un paciente antes de la administración de acuerdo con los métodos descritos en este documento. Este paso puede garantizarse para determinar la idoneidad de los métodos de la invención para la prevención y/o el tratamiento del glaucoma. Además o alternativamente, se puede utilizar para determinar la velocidad de infusión óptima de LCR.

[0050] Los métodos aplicados para la estimación no invasiva de la PIC son conocidos en la técnica e incluyen la ecografía Doppler transcraneal, el desplazamiento de la membrana timpánica, la oftalmodinamometría, la medición del espacio orbital del LCR alrededor del nervio óptico, la tecnología Doppler transcraneal a dos profundidades y otros. La medición del valor cuantitativo absoluto de la presión intracraneal (PIC) por Doppler transorbital a dos profundidades (TDTD, por sus siglas en inglés) se basa en el mismo principio fundamental que se usa para medir la presión arterial con un esfigmomanómetro. El método TDTD utiliza ultrasonido Doppler para trasladar el principio de equilibrio de presión de la medición de la presión arterial con un esfigmomanómetro a la medición de la PIC. La arteria oftálmica (AO), que es un vaso con segmentos intracraneales y extracraneales, se usa como sensor de presión y como un par de escalas naturales para el valor absoluto de la PIC medida en mmHg o mmH₂O. El flujo sanguíneo en el segmento intracraneal de la AO se ve afectado por la presión intracraneal, mientras que el flujo en el segmento extracraneal (intraorbital) de la AO se ve influido por la presión aplicada externamente (Pe) en el globo ocular y los tejidos orbitarios.

Sistema de infusión ejemplar según la invención

[0051] En la Fig. 1A, el sistema de infusión 100 comprende el catéter de infusión 30 que conecta el depósito 60 a la bomba 50, y el catéter de entrada 40 que conecta la bomba 50 al ventrículo cerebral V del cerebro B del paciente. Mientras que la FIG. 1A representa el catéter de entrada 40 que conecta la bomba 50 al cerebro del paciente, un experto en la materia entenderá que el catéter de entrada puede estar conectado de manera similar a otra fuente de LCR, incluyendo la columna vertebral del paciente. El sistema 100 proporciona una ruta unidireccional para el desplazamiento del LCR artificial para que fluya desde el depósito 60 hasta el cerebro B. Con referencia a la FIG. 1A, el LCR artificial desde el depósito 60 se introduce en el extremo de entrada 32 del catéter de infusión 30 mediante la bomba 50, y se expulsa a través del extremo de salida 44 del catéter de salida 40 hacia el cerebro B. Alternativamente, el extremo de salida 44" se puede disponer en la médula espinal como se muestra en la figura 1B. Mientras que el extremo de salida del catéter de entrada está dispuesto ilustrativamente en la región cervical de la columna vertebral, el extremo de salida del catéter de entrada puede estar dispuesto en cualquier región de la columna vertebral, incluyendo la región lumbar, la región torácica, etc. La válvula unidireccional 70 se coloca a lo largo del catéter de infusión 30 o el catéter de entrada 40 para evitar el flujo de retorno del fluido a través del sistema 100. El filtro bacteriano opcional 85 se puede colocar a lo largo del catéter de infusión 30, el catéter de entrada 40 o se puede colocar dentro de la carcasa de la bomba 50 para destruir bacterias dañinas y evitar que las bacterias migren a través del sistema 100 al cerebro B. Alternativamente, o además, los componentes del sistema 100 pueden estar recubiertos o impregnados con un recubrimiento antibacteriano o antimicrobiano para reducir el riesgo de infección.

[0052] En formas de realización particulares, el catéter de infusión 30, el catéter de entrada 40 y la bomba 50 pueden implantarse por separado y luego acoplarse entre sí durante la implantación de la bomba 50. Por ejemplo, los catéteres 30 y 40 pueden implantarse por separado usando una técnica de túnel para colocar el extremo de salida 44 de catéter de entrada 40 en comunicación con una región diferente de la fuente de LCR. El extremo de salida 34 del catéter de infusión 30 y el extremo de entrada 42 del catéter de entrada 40 pueden ser conducidos al

sitio para la implantación de la bomba 50, y acoplados a la bomba antes de la implantación. El depósito 60 se puede asegurar a un soporte tal como un cinturón y el paciente lo puede llevar puesto para permitir que el paciente transporte el depósito con movilidad, o el depósito 60 se puede conectar al catéter de infusión 30 como una bolsa para solución intravenosa. Alternativamente, el depósito 61 puede ser implantable debajo de la piel del paciente P, como se representa en la FIG. 1C. En una forma de realización alternativa, uno o más del catéter de infusión 30, el catéter de entrada 40 y la bomba 50 se pueden acoplar juntos antes de la implantación e implantar juntos.

[0053] Con referencia a la FIG. 1C, el depósito 61 también puede implantarse por separado del catéter de infusión 31, el catéter de entrada 40' y la bomba 50". Por ejemplo, el extremo de entrada 33 del catéter de infusión 31 se coloca en comunicación con el depósito 61 antes de acoplarse a la bomba 50". El depósito 61 puede configurarse de cualquier forma adecuada para su colocación debajo de la piel de modo que sea capaz de recibir LCR artificial. Por ejemplo, el depósito 61 puede comprender el tabique 62 conectado de manera fluida al depósito 61 y/o la abertura de puerto 64 para recibir LCR artificial a través de una jeringa. Convenientemente, la forma del depósito 61 puede ser similar o idéntica a los depósitos implantables convencionales del tipo usado para suministrar una sustancia terapéutica líquida a un sitio de suministro, como el descrito en la patente de EE. UU. n.º 8,348,909 de Haase. Los depósitos adecuados que pueden incorporarse en sistemas construidos de acuerdo con la presente invención se pueden obtener de proveedores comerciales, tales como Medtronic PS Medical, Goleta, California.

[0054] Como se entenderá, los catéteres 30 y 40 comprenden materiales biocompatibles, y se pueden proporcionar en longitudes estándar o en una sola longitud que se puede cortar a medida para adaptarse a la anatomía de un paciente particular durante el procedimiento de implantación. Cada conexión del sistema 100 incluye preferiblemente un sello hermético a los fluidos y puede realizarse a través de cualquier variedad de métodos conocidos por un experto en la técnica.

[0055] El catéter de infusión 30 y el catéter de entrada 40 pueden formarse a partir de un material elástico, tal como tubos de silicona apta para implantes o silicona reforzada. Los catéteres pueden estar reforzados a lo largo de una parte de su longitud o a lo largo de toda la longitud de los catéteres. El refuerzo del tubo se puede lograr mediante un trenzado de cinta o alambre o longitudes de alambre o cinta incrustadas o integradas dentro o a lo largo del tubo. El trenzado o el alambre pueden fabricarse a partir de metales como aceros inoxidable, metales superelásticos como nitinol o de una variedad de polímeros adecuados.

[0056] El extremo de salida 44 del catéter de entrada 40 está configurado para disponerse en comunicación de fluido con una fuente de LCR. Por ejemplo, el extremo de salida 44 puede colocarse dentro del LCR del espacio intratecal o en un ventrículo cerebral V del cerebro B del paciente P. Más específicamente, el extremo de salida 44 puede colocarse dentro de la membrana aracnoidea, el espacio subaracnoideo o uno de los ventrículos laterales. Los ventrículos forman un grupo de cavidades interconectadas que se encuentran dentro de los hemisferios cerebrales y el tronco encefálico. Estos ventrículos o espacios son continuos con el canal central de la médula espinal y se llenan de manera similar con LCR que puede ser absorbido y reabastecido por el cuerpo del paciente. Alternativamente, el sistema 100 puede infundir LCR artificial para reponer, descargar, o ambas cosas, el LCR en estos mismos espacios.

[0057] El extremo de salida 44 puede configurarse en cualquier forma adecuada para su colocación dentro del cerebro B, de modo que sea capaz de depositar LCR artificial en un ventrículo cerebral. Convenientemente, la forma del extremo de salida 44 puede ser similar o idéntica a los catéteres ventriculares convencionales del tipo usado para drenar el LCR para tratar la hidrocefalia, como los descritos en las patentes de EE. UU. n.º 5,385,541 de Wolff y 4,950,232 de Ruzicka. Además, la forma del extremo de salida 44 puede ser similar o idéntica a los catéteres ventriculares convencionales del tipo utilizado para administrar LCR artificial para tratar el dolor o la espasticidad, como los descritos en las patentes de EE. UU. con n.º de publicación 2005/0090549 de Hildebrand y 201110021469 de Meythaler. Los catéteres ventriculares adecuados que pueden incorporarse en sistemas construidos de acuerdo con la presente invención se pueden obtener de proveedores comerciales, tales como Medtronic PS Medical, Goleta, California.

[0058] Con referencia a la FIG. 3, se describe un ejemplo del extremo de salida 44 del catéter de entrada 40. El extremo de salida 44 puede incluir múltiples perforaciones u orificios 46, que preferiblemente no se extienden más de aproximadamente 1 a 1,5 cm desde la punta. Aunque se muestra una disposición particular de los orificios de salida, se pueden usar otras disposiciones sin apartarse del alcance de la invención. El extremo de salida 44 comprende preferiblemente material biocompatible adecuado para la implantación en el paciente, tal como material de bajo módulo de flexión apto para implantes que generalmente es resistente a la deformación, tal como silicona o silicona reforzada, o tubos de derivación médica. El tubo puede tener un diámetro externo de aproximadamente 2,0 mm y un diámetro interno de aproximadamente 0,5-1,5 mm. El extremo de salida 44 puede comprender además una pestaña configurada para facilitar el sellado al cerebro, para permitir que el catéter de entrada 40 pase a los ventrículos cerebrales sin que haya pérdida de fluido.

[0059] Se pueden integrar uno o más sensores en el sistema 100 para detectar y/o indicar una variedad de parámetros de fluido y/o bomba a otros componentes del sistema o al médico o paciente. Por ejemplo, el extremo de salida 44 puede incluir, o estar en comunicación con, el sensor de presión 48, tal como un transductor de

presión, configurado para controlar la presión del LCR o la PIC, por ejemplo en el extremo de salida 44 del catéter de salida 40, como se muestra en la FIG. 3. El sensor de presión 48 puede disponerse en el LCR dentro del ventrículo cerebral V del cerebro B y ubicarse cerca de la punta del extremo de salida 44 del catéter de salida 40. No es necesario que el sensor de presión 48 esté físicamente conectado al resto del aparato, pero puede estar en conexión inalámbrica con él. El sensor de presión 48 puede usarse para monitorizar la PIC y asegurar que la PIC sea lo suficientemente alta como para obtener una TLCPD normal. Además, el sensor de presión se puede usar para monitorear la PIC y asegurar que la PIC no se incremente a un nivel que aumente el riesgo de hematomas subdurales o hidrocefalia y cambios en la línea media o que desestabilice la presión en los ventrículos.

[0060] Para garantizar una PIC (y una TLCPD) adecuada, el sensor de presión 48 puede configurarse además para proporcionar una salida que se utiliza para controlar el funcionamiento de la bomba 50. Por ejemplo, el sensor de presión 48 puede configurarse para enviar una señal al microcontrolador 120, en respuesta a la detección de una presión por encima o por debajo de un cierto umbral o cantidad predeterminada. El microcontrolador 120 puede configurarse para controlar el funcionamiento de la bomba 50 (como se muestra en la figura 2) activando o deteniendo la bomba para que bombee líquido cefalorraquídeo artificial desde el depósito al cerebro en respuesta a la salida del sensor de presión 48. Más específicamente, el microcontrolador 120 puede activar y detener la bomba 50 para obtener una PIC entre 11 y 16 mm Hg, preferiblemente hasta 15 mm Hg.

[0061] En formas de realización particulares, el microcontrolador 120 puede activar y detener la bomba 50 para reducir la TLCPD (es decir, la PIO menos la PIC), preferiblemente a un valor de aproximadamente 4 mm Hg, preferiblemente incluso menos de 4 mm Hg, tal como 2 mm Hg o 1 mm Hg. La TLCPD puede determinarse o estimarse en función de la PIC medida por un sensor como se ha descrito anteriormente y un valor de PIO (medio) obtenido mediante una medición previa, por ejemplo por tonometría como se conoce en el arte.

[0062] El catéter de entrada 40 puede incluir además un sensor de flujo 49 para detectar, medir y/o controlar el volumen y la velocidad de flujo del LCR artificial bombeado en el espacio intratecal que rodea la médula espinal y/o en los ventrículos cerebrales. El sensor de flujo 49 también se puede configurar para enviar una señal al microcontrolador 120 con respecto al volumen y la velocidad de flujo para controlar la bomba 50. El sensor de flujo 49 también se puede usar para garantizar que el sistema 100 funcione correctamente después de la implantación y durante el uso.

[0063] En una forma de realización preferida, el microcontrolador 120 coordina y controla el funcionamiento de los componentes del sistema 100. Por ejemplo, el microcontrolador 120 puede usar señales de salida del sensor de presión 48 y el sensor de flujo 49 para controlar la bomba 50 al encender o apagar la bomba o aumentar o disminuir la velocidad de la bomba (y, por lo tanto, el caudal del fluido). Como otro ejemplo, el microcontrolador 120 puede impedir que la bomba 50 bombee LCR artificial desde el depósito hacia el espacio intratecal que rodea la médula espinal y/o hacia los ventrículos cerebrales cuando se ha bombeado un volumen específico de LCR artificial, a menos que la presión del LCR o la PIC sea inferior a un umbral de presión.

[0064] El microcontrolador 120 puede configurarse para enviar una señal a la fuente de energía 424 acoplada a la bomba 50 para indicar cuándo proporcionar energía o detener el suministro de energía a la bomba 50 en respuesta a la salida utilizada dentro del sistema 100 para enviar señales entre los componentes, como el sensor de presión 48, el sensor de flujo 49, la bomba 50 y el microcontrolador 120. El microcontrolador 120 puede incluir además una memoria 126 para registrar el funcionamiento del sistema 100 y/o registrar un algoritmo específico utilizado para infundir el LCR artificial.

[0065] Como se muestra en la FIG. 4A, el extremo de salida 34 del catéter de infusión 30 está conectado o acoplado al puerto de entrada 54 de la bomba 50. El puerto de salida 58 de la bomba 50 está conectado al extremo de entrada 42 del catéter de entrada 40. La bomba 50 está configurada para controlar el caudal y la velocidad de infusión del fluido (por ejemplo, LCR artificial) que deposita el sistema 100. Más específicamente, la bomba 50 controla la velocidad de flujo desde el depósito 60, a través del catéter de infusión 30 y hasta el catéter de entrada 40.

[0066] La FIG. 4A muestra una forma de realización de la bomba implantable 50 conectada al catéter de infusión 30 y al catéter de entrada 40. La bomba 50 comprende preferiblemente una bomba electromecánica alimentada por batería. Además, la bomba 50 puede ser una bomba de engranajes de desplazamiento positivo como se describe en la patente de EE. UU. con n.º de publicación US 201210209165 de Degen. Alternativamente, la bomba 50 puede ser una bomba de diafragma, una bomba de pistón, una bomba rotativa, una bomba peristáltica, una bomba de husillo o cualquier otra configuración de bomba adecuada. La bomba 50 también puede funcionar de forma remota como se conoce en la técnica.

[0067] La bomba 50 está dispuesta preferiblemente en una carcasa fabricada con un material biocompatible adecuado, y puede incluir una base 59 que tiene agujeros de sutura que permiten que la bomba se fije a una parte de la anatomía del paciente, por ejemplo dentro del tórax o del peritoneo.

[0068] La FIG. 4B ilustra una disposición alternativa de bomba de husillo, adecuada para su uso en el sistema 100, donde el eje del husillo 57 está montado para su rotación dentro de la bomba 50" y el motor está dispuesto en un paquete herméticamente sellado montado en el exterior del conducto. El motor puede estar acoplado al eje del husillo 57 con una transmisión de engranajes como sería evidente para un experto en la técnica. Otras configuraciones de bomba de husillo también pueden ser útiles, como las descritas en la patente de EE. UU. n.º 4,857,046 de Stevens et al. o la patente de EE. UU. n.º 5,372,573 de Habib.

[0069] La bomba 50 puede colocarse y asegurarse en cualquier lugar entre el catéter de infusión 30 y el catéter de entrada 40, aunque preferiblemente se implanta en un sitio que proporciona una buena accesibilidad al cirujano y proporciona cierta protección para el dispositivo, una vez implantado. Por ejemplo, la bomba 50 puede implantarse dentro del tórax o el abdomen del paciente. Más específicamente, la bomba 50 puede colocarse en la cavidad torácica y colocarse en la parte media del tórax lateral cerca de la línea axilar y en la superficie inferior de una costilla, y puede mantenerse en su lugar con suturas en el periostio.

[0070] Con referencia a la FIG. 2, la bomba 50 en una forma de realización preferida está controlada por el microcontrolador 120. La bomba 50 puede funcionar de forma continua o periódica para depositar LCR en el espacio intratecal que rodea la médula espinal y/o en los ventrículos cerebrales. Por ejemplo, la bomba 50 puede funcionar de acuerdo con un horario, hora o programa, funcionar bajo demanda o funcionar de acuerdo con los parámetros detectados, tales como la presión del LCR (PIC) o el volumen bombeado. El microcontrolador 120 puede usar la salida del sensor de presión 48 y/o el sensor de flujo 49 para controlar el caudal proporcionado por la bomba 50, como se ha mencionado anteriormente. Alternativa o adicionalmente, la bomba 50 puede mantener una velocidad de infusión de LCR a una velocidad seleccionada para que sea igual a la absorción diaria natural de LCR por el paciente para permitir que el cuerpo absorba lo suficiente y mantenga una presión intracraneal adecuada. La bomba 50 puede mantener una velocidad de infusión del fluido en el intervalo de menos de 0,1 ml/min, 0,1 ml/min a 0,2 ml/min, 0,2 ml/min a 0,42 ml/min, o 0,42 ml/min a 0,7 ml/min. Alternativamente, la bomba puede configurarse para mantener una velocidad de infusión más alta, como de 0,7 ml/min (1 L/día) a 1,04 ml/min (1,5 L/día).

[0071] El microcontrolador 120 puede incluir el reloj 124 para controlar la bomba 50. Por ejemplo, el microcontrolador 120 puede programarse para activar la bomba periódicamente en respuesta al reloj 124 y para bombear una cantidad predeterminada de LCR artificial desde el depósito 60 al ventrículo cerebral V. La cantidad predeterminada se puede basar en velocidades de infusión de LCR medias o específicas con respecto a momentos particulares del día, o puede ajustarse específicamente para un paciente en particular.

[0072] Como se representa en las Figs. 1A y 4, el catéter de infusión 30, que puede ser similar en diseño al catéter de entrada 40, conecta el depósito 60 a la bomba 50. En particular, el extremo de salida 34 del catéter de infusión 30 está acoplado con el puerto de entrada 54 de la bomba 50.

[0073] El extremo de entrada 32 del catéter de infusión 30 está configurado para acoplarse al depósito 60, de modo que el LCR artificial se extrae a través del extremo de entrada 32 hacia la bomba 50. Como se ha descrito anteriormente, el depósito 60 puede ser externo al cuerpo del paciente o implantarse debajo de la piel del paciente con medios para recibir LCR artificial adicional.

[0074] La válvula unidireccional 70 puede colocarse a lo largo del catéter de infusión 30 o el catéter de entrada 40 para proporcionar un flujo unidireccional de LCR artificial dentro del sistema 100. Más específicamente, la válvula unidireccional 70 permite que el fluido fluya en una sola dirección: desde el depósito al cerebro o columna vertebral. Esto evita cualquier flujo de retorno de proteínas dañinas del cerebro al depósito. La válvula unidireccional 70 puede ubicarse dentro o sobre el catéter de infusión 30 o el catéter de entrada 40 o más preferiblemente, puede alojarse dentro de la bomba 50.

[0075] En las Figs. 5A-5C se muestran ejemplos de válvulas unidireccionales adecuadas para su uso en el sistema 100. En cada uno de los ejemplos, el fluido puede fluir libremente en la dirección de la flecha 94. Sin embargo, el flujo de fluido opuesto a la dirección de la flecha 94 forzaría el cierre de la válvula unidireccional 70, evitando así el reflujo. Para volver a abrir la válvula unidireccional 70, debe proporcionarse suficiente presión en la dirección de la flecha 94, asegurando así que el fluido se mueva solo en la dirección correcta.

[0076] Como se muestra en la FIG. 5A, la válvula unidireccional 70 puede comprender la placa de orificio 72 en serie con la válvula unidireccional 70, ilustrativamente, la válvula de pico de pato 74. Tanto la placa de orificio 72 como la válvula de pico de pato 74 se pueden montar dentro del catéter de infusión 30, el catéter de entrada 40 o la carcasa de la bomba 50. El flujo en la dirección de la flecha 94 abrirá la válvula de pico de pato 74 y permitirá el flujo de fluido a través del catéter de infusión 30 y el catéter de entrada 40. La válvula unidireccional 70, alternativa o adicionalmente, puede comprender una variedad de otros elementos restrictivos de flujo, como una placa de orificios múltiples, un elemento de filtro o cualquier otro elemento discreto o combinación de elementos que pueda proporcionar una resistencia al flujo capaz de producir los caudales descritos en este documento.

[0077] La FIG. 5B representa otra forma de realización de la válvula unidireccional 70" que comprende la placa de orificio 72' en serie con la válvula de paraguas 76. La válvula de paraguas 76 incluye una membrana elastomérica 78 que se abre bajo presión para permitir el flujo en la dirección de la flecha 94'.

5 [0078] La FIG. 5C representa otra forma de realización más de la válvula unidireccional 70" que comprende una válvula de bola con resorte 71 dispuesta en el asiento de válvula 73. El asiento de válvula 73 también sirve como un orificio para limitar el flujo a través del conjunto y controlar la dirección del flujo de fluido. El flujo en la dirección de la flecha 94" abrirá la válvula de bola 71 y permitirá el flujo a través del orificio definido por el asiento de válvula 73.

10 [0079] En los casos anteriores, el orificio puede seleccionarse de modo que proporcione un caudal deseado cuando el paciente está en posición vertical. La válvula unidireccional 70 se implantará dentro del paciente con una orientación conocida, generalmente vertical, para proporcionar una altura piezométrica conocida del LCR artificial en el orificio 72 o 73. Esta presión será suficiente para abrir la válvula unidireccional asociada 70 y el flujo se establecerá cuando el paciente esté en posición vertical. Los diámetros de orificio adecuados están en el intervalo de 0,03 mm a 0,4 mm, preferiblemente de 0,1 mm a 0,2 mm, para orificios que tienen un espesor en el intervalo de 0,001 mm a 100 mm, preferiblemente de 1 mm a 5 mm, para establecer las velocidades de flujo medias por hora en el intervalo de 0,5 ml/hora a 15 ml/hora, preferiblemente de 1 ml/hora a 3 ml/hora.

20 [0080] Se puede incluir un filtro bacteriano 85 entre el extremo de entrada 32 del catéter de infusión 30 y el extremo de salida 44 del catéter de entrada 40 para evitar que las bacterias migren a través del sistema 100 al cerebro del paciente como se representa en la FIG. 1A. Aunque la válvula unidireccional 70 se encuentra a lo largo del catéter de infusión 30 o el catéter de entrada 40, el filtro bacteriano 85 puede ser deseable para evitar que las bacterias lleguen al cerebro en caso de mal funcionamiento de la bomba 50. El filtro bacteriano 85 puede incorporarse en la carcasa de bomba 50, y puede incluir un módulo 84 de luz ultravioleta ("UV") configurado para irradiar LCR artificial y destruir las bacterias que pasan dentro del catéter de infusión 30 y el catéter de entrada 40. Opcionalmente, el filtro bacteriano 85 puede reemplazarse por recubrimientos antibióticos o antimicrobianos dispuestos o impregnados dentro de algunos o todos los componentes del sistema 100.

30 [0081] De nuevo en referencia a la FIG. 2, el sistema 100 puede incluir un controlador extracorporal 400 que se comunica de forma inalámbrica con los componentes implantables 150. El controlador extracorporal 400 puede proporcionar energía a los componentes implantables 150 y/o controlar la activación de los componentes implantables, como la bomba 50.

35 [0082] Los componentes implantables 150 pueden ser alimentados por batería o, alternativamente, por un supercondensador u otro dispositivo de almacenamiento de energía. En una forma de realización preferida, la fuente de potencia/energía puede ser recargable. Por ejemplo, la batería 90 puede estar acoplada al circuito de carga inductiva implantable 92 configurado para recibir energía del circuito de transmisión de energía inductiva 402 del controlador extracorporal 400.

40 [0083] El microcontrolador 120 se puede acoplar a un primer transceptor, como el transceptor inalámbrico de radiofrecuencia (RF) 122. El controlador extracorporal 400 se puede acoplar a un segundo transceptor, como el transceptor de RF 422. El transceptor inalámbrico de RF 122 y el transceptor de RF 422 pueden comunicar información de manera bidireccional, como el funcionamiento de la bomba, la presión del LCR o la PIC, y/o la velocidad de infusión deseada del LCR artificial. Por ejemplo, el microcontrolador 120 puede recibir instrucciones programadas del controlador extracorporal 400 relacionadas con los intervalos de activación de la bomba, los volúmenes deseados de LCR que se bombearán y los caudales deseados. Además, el controlador extracorporal 400 puede recibir datos o información del microcontrolador 120 en relación con los períodos de activación de la bomba, las presiones medidas y los volúmenes reales de LCR artificial bombeado a través del catéter de entrada 40.

50 [0084] El controlador extracorporal 400 incluye preferiblemente el procesador 420 para coordinar y controlar sus diversos componentes y funciones. El controlador extracorporal 400 puede incluir además una fuente de energía 424 para alimentar el controlador extracorporal (y potencialmente también componentes implantables 150), y puede comprender una batería o una toma de corriente. El controlador extracorporal 400 puede incluir además una memoria 426 para registrar información, tal como la información recibida de los componentes implantables 150 o un algoritmo específico para transmitir a los componentes implantables con respecto a la infusión de LCR artificial al cerebro.

60 [0085] Para que el paciente o el médico introduzcan información en el sistema 100 o para que el sistema 100 muestre información, el controlador extracorporal 400 incluye preferiblemente el dispositivo de entrada/visualización 430 y/o el puerto 432 para conectarse al ordenador 434, tal como un ordenador portátil. El dispositivo de entrada/visualización 430 puede incluir indicadores o una interfaz de control para controlar el sistema 100 y mostrar información detallada sobre el sistema. El controlador extracorporal 400 opcionalmente puede transmitir o recibir de forma inalámbrica información del ordenador 434, como por ejemplo si el sistema 100 funciona correctamente, las presiones actuales (y pasadas) del LCR, el volumen de LCR artificial inyectado, el

caudal actual (y pasado) de LCR artificial a través de el sistema, y/o si la bomba 50 está activada en ese momento. Esta información puede transmitirse al paciente o al médico como un mensaje visual o una señal indicadora, como una señal luminosa o auditiva, que se inicia una vez que se ha activado la bomba 50. El ordenador 434 puede proporcionar opcionalmente energía al controlador extracorporal 400.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende líquido cefalorraquídeo (LCR) o una composición similar al LCR para su uso en la prevención y/o el tratamiento del glaucoma, en donde la composición similar al LCR es LCR artificial (LCRa), en donde el LCRa comprende iones de sodio a una concentración de 140-190 mM, iones de potasio a una concentración de 2,5-4,5 mM, iones de calcio a una concentración de 1-1,5 mM, iones de magnesio a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de fósforo a una concentración de 0,5-1,5 mM, iones de cloruro a una concentración de 100-200 mM.
- 10 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha prevención o tratamiento del glaucoma se garantiza mediante infusión en el espacio intratecal o en los ventrículos cerebrales.
- 15 3. Composición para su uso según la reivindicación 2, en la que dicha infusión asegura la reducción de la diferencia de presión trans lámina cribosa (TLCPD).
- 20 4. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que dicha infusión reduce la TLCPD a aproximadamente 4 mmHg o menos, preferiblemente a 1 mmHg o 2 mmHg.
5. Composición para su uso según la reivindicación 3 o 4, en la que dicha reducción de la TLCPD se asegura mediante un aumento de la presión intracraneal (PIC).
- 25 6. Composición para su uso según las reivindicaciones 2 a 5, en la que dicha infusión asegura una presión intracraneal de entre 11 y 16 mmHg.
7. Composición para su uso según con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en la que dicha infusión asegura un aumento en el recambio del LCR.
- 30 8. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en la que dicha infusión se asegura mediante una bomba implantable.

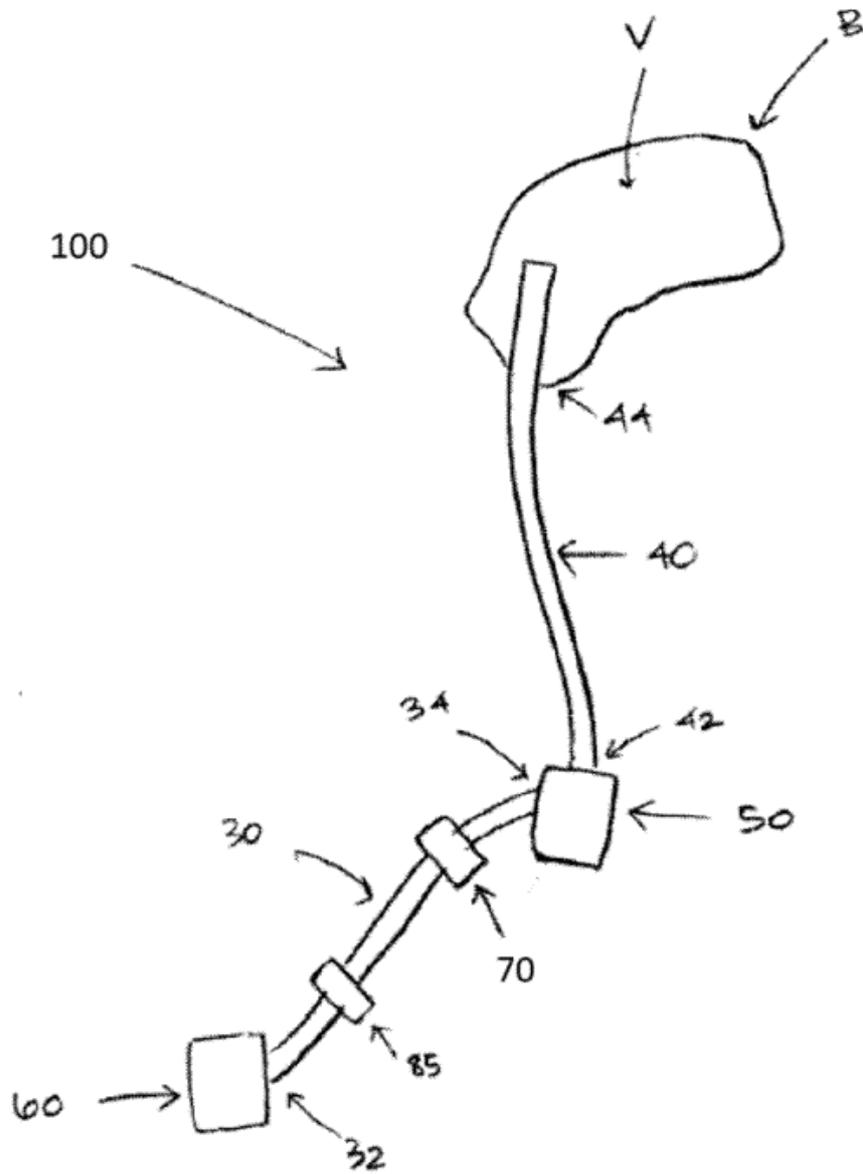


FIG. 1A

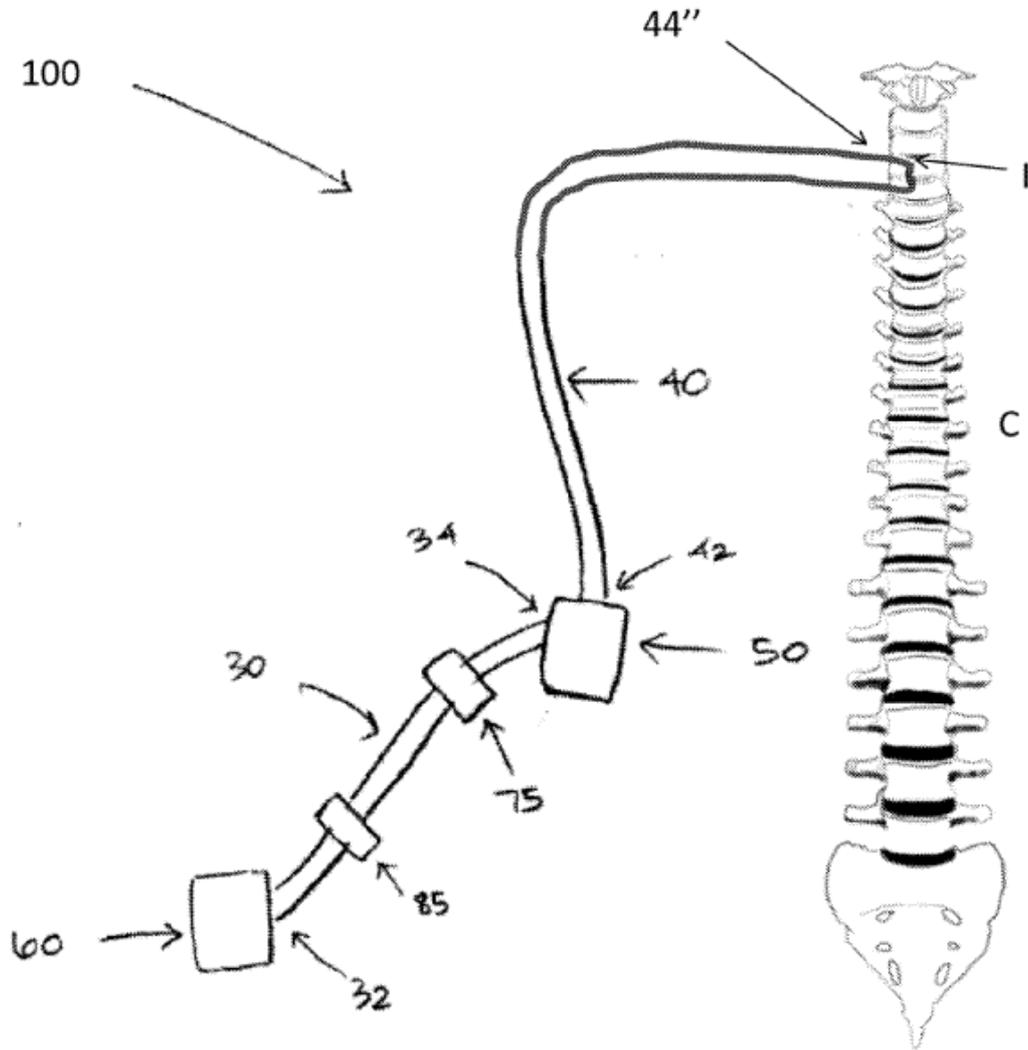


FIG. 1B

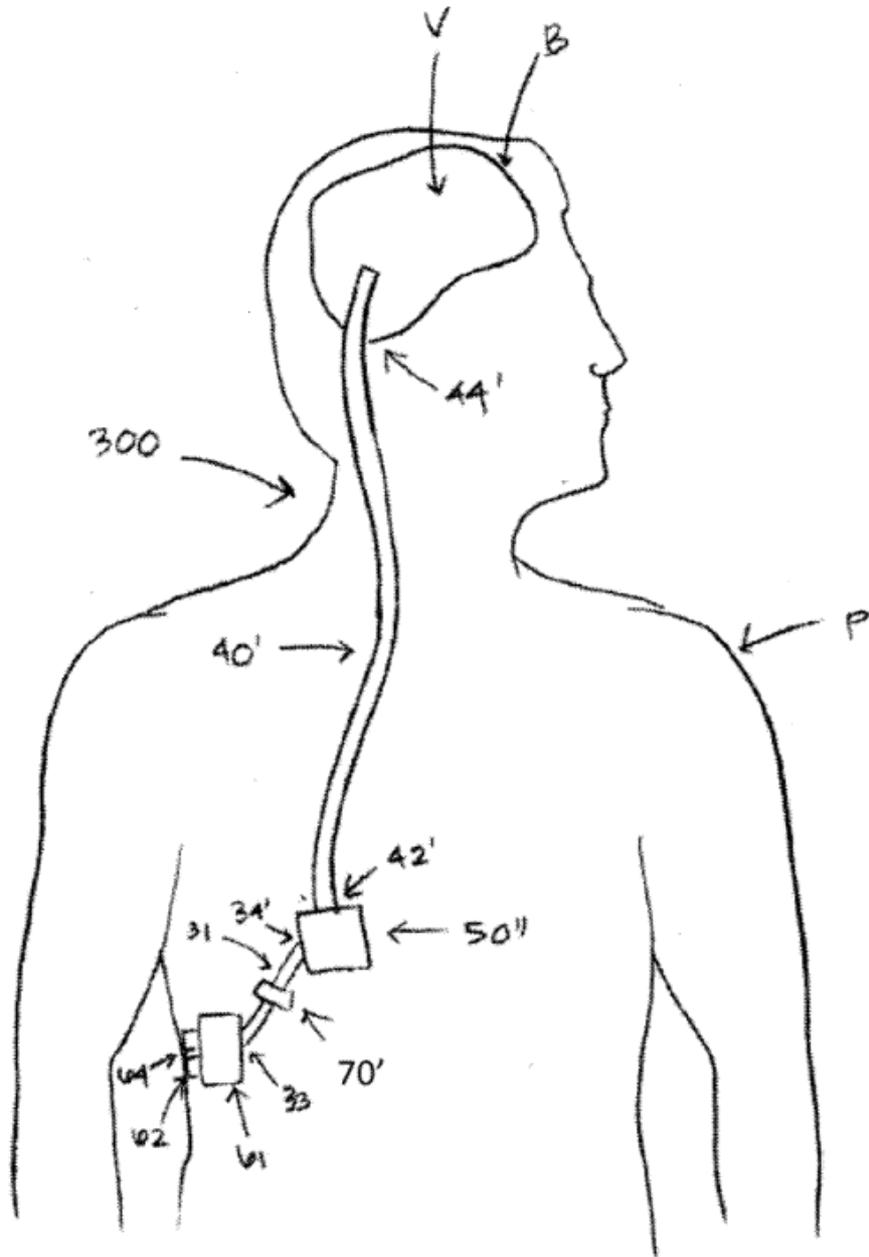
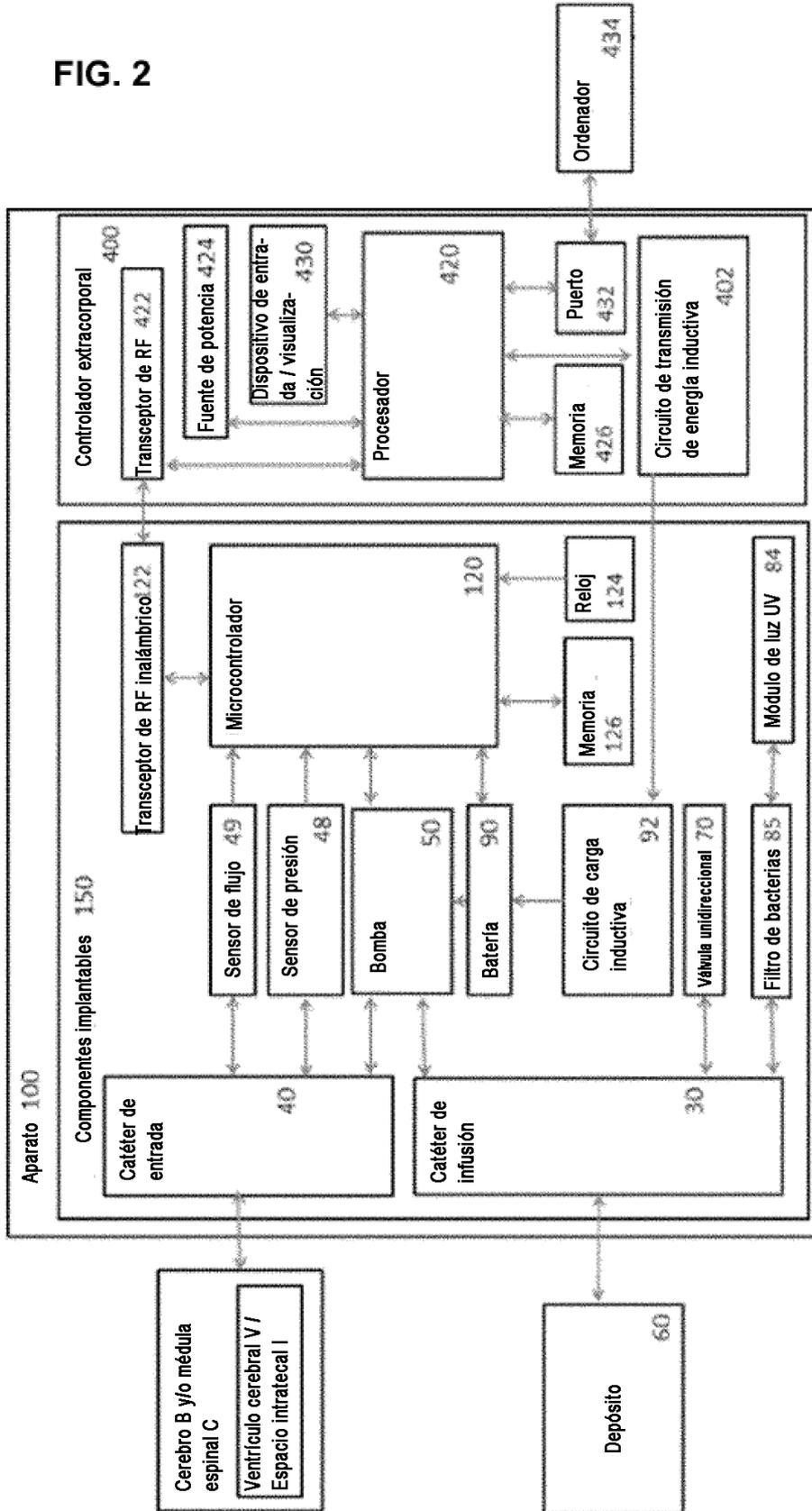


FIG. 1C

FIG. 2



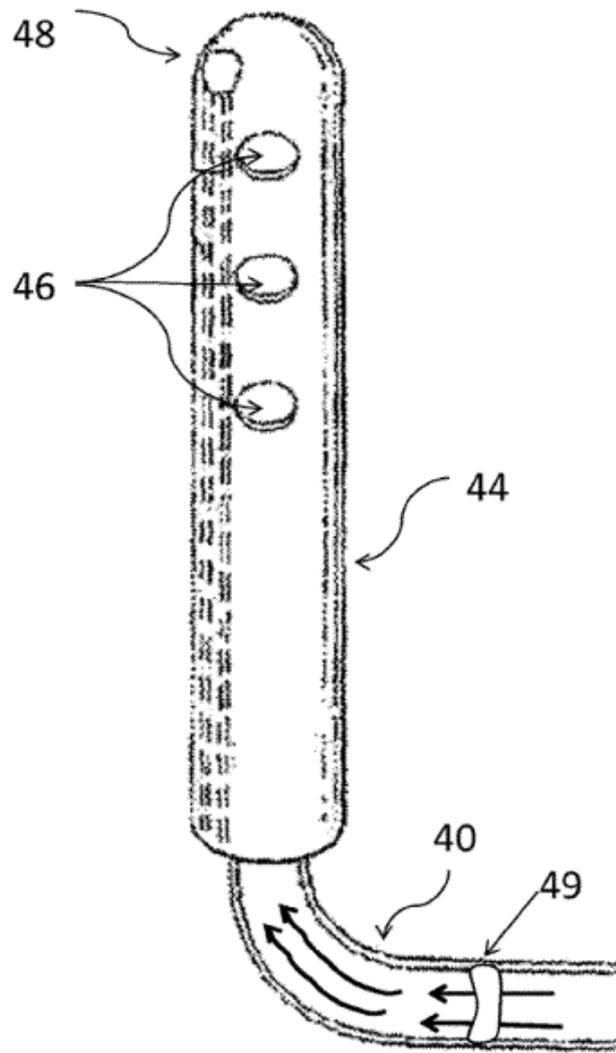


FIG. 3

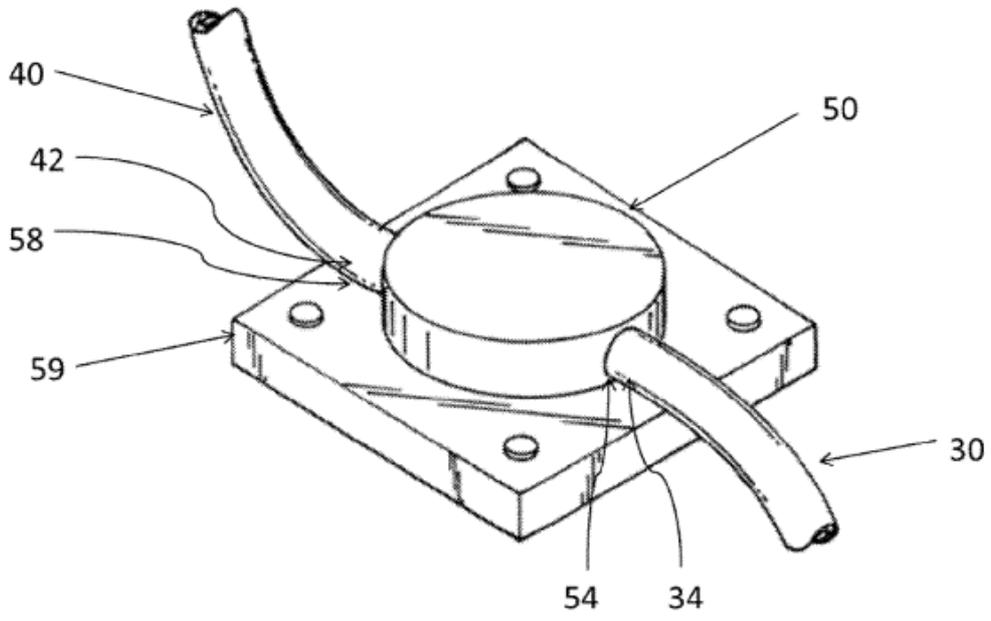


FIG. 4A

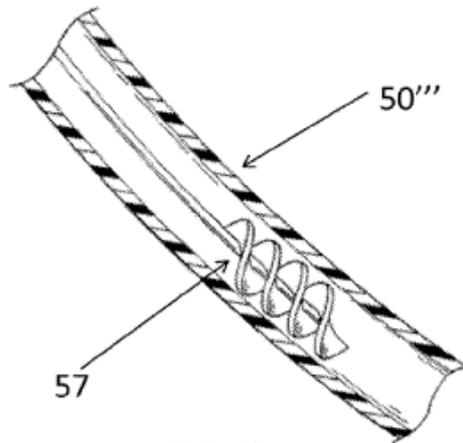


FIG. 4B

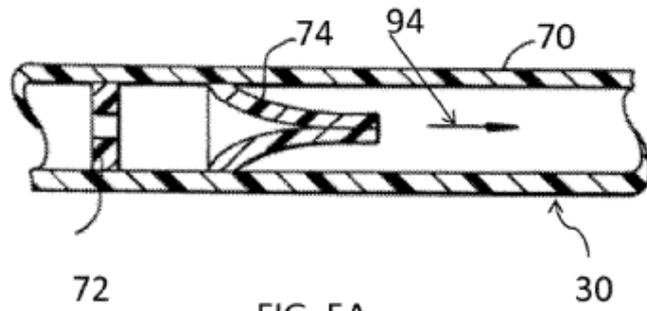


FIG. 5A

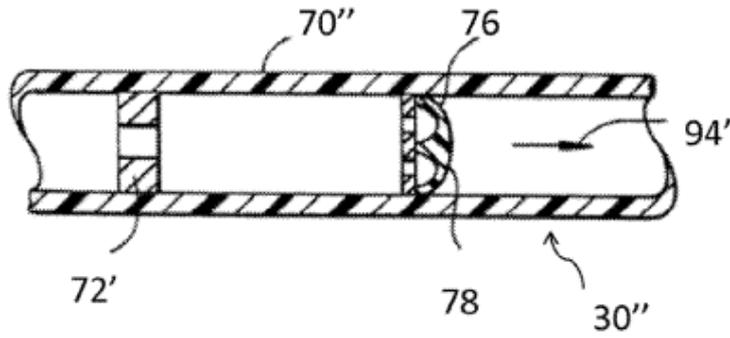


FIG. 5B

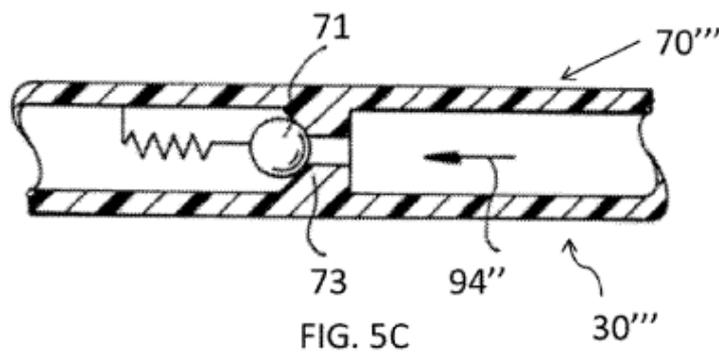


FIG. 5C