



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 267 333**

② Número de solicitud: 200400209

⑤ Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

A61N 1/02 (2006.01)

A61B 5/04 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **27.01.2004**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2007**

Fecha de la concesión: **08.11.2007**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **01.12.2007**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

⑦ Titular/es: **Universidad de Sevilla
Pabellón de Brasil
Paseo de las Delicias, s/n
41012 Sevilla, ES**

⑦ Inventor/es: **Pastor Loro, Ángel Manuel;
Benítez Temiño, Beatriz;
Tena Aguilar, Juan Jesús;
Mentis, George Z. y
Rodríguez de la Cruz, Rosa María**

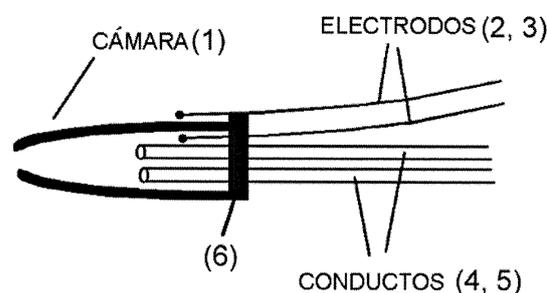
⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Dispositivo para la administración de sustancias, estimulación y registro -- "DASER".**

⑦ Resumen:

Dispositivo para la administración de sustancias, estimulación y registro -- "DASER".

Se trata de un dispositivo para uso neurofisiológico que permite la administración controlada de sustancias en nervio así como la monitorización de señales bioeléctricas en nervios espinales o craneales tanto *in vivo* como *in vitro*. El dispositivo consiste en una cámara de perfusión (1) del extremo terminal de nervios periféricos seccionados que permite la instilación continua con una solución salina de interés a la que se pueden añadir fármacos y/o colorantes con diversos objetivos experimentales a través de los conductos de entrada y salida (4,5). El dispositivo cumple además la función de permitir el registro del potencial de nervio provocado por la estimulación eléctrica en regiones de interés o de la actividad eléctrica espontánea de los axones presentes en el mismo mediante un par de electrodos (2,3). El conjunto de electrodos, cámara y conductos está termosellado (6) para la estanqueidad y estabilidad del dispositivo.



ES 2 267 333 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para la administración de sustancias, estimulación y registro -- "DASER"

Objeto de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo que permite la administración controlada de sustancias químicas y farmacológicas en el extremo de nervios seccionados con objetivos experimentales. El dispositivo objeto de la presente invención lo denominaremos en lo sucesivo "DASER" a modo de acrónimo de *Dispositivo para la Administración de Sustancias, Estimulación y Registro*.

La invención presenta una serie de propiedades que permiten:

- 1) La administración controlada de una o más sustancias en simultaneidad o de manera sucesiva.
- 2) La administración continua o intermitente de dichas sustancias.
- 3) El registro de la actividad bioeléctrica del extremo del nervio seccionado.
- 4) La estimulación eléctrica del nervio seccionado.

Los objetivos que se han mencionado no se excluyen entre sí, sino que pueden emplearse en una misma situación experimental. La presente invención tiene aplicabilidad en campos experimentales biomédicos como la Fisiología, Farmacología y Anatomía.

Estado de la técnica

La administración de sustancias químicas como fármacos o colorantes en regiones cerebrales o en nervios requiere de la aplicación de las llamadas bombas osmóticas o de las bombas peristálticas. En el caso de las primeras, su elevado coste y los problemas inherentes a su utilización, como los que surgen debidos a la obturación del dispositivo o cuando la resistencia al paso de fluido impide que las presiones hidrostáticas usadas actúen adecuadamente, desaconsejan su uso en lugares como el extremo de un nervio seccionado que constituye en sí un elemento obturador del dispositivo. Las bombas osmóticas tienen además una vida de trabajo corto debiéndose realizar una intervención quirúrgica para su reemplazo. Por otra parte, las bombas peristálticas, además de su elevado coste exigen, por su gran tamaño y escasa manejabilidad, que el individuo objeto de estudio esté inmovilizado junto a la bomba peristáltica durante la aplicación de la sustancia.

La presente invención, que no excluye su uso combinado con las bombas osmóticas y/o peristálticas, permite, además de la administración efectiva de sustancias con bajo coste de instrumentación, servir como un dispositivo para el registro electrofisiológico de biopotenciales.

Descripción de las figuras

Con objeto de complementar la descripción de la invención de acuerdo a un modo preferente de realización práctica de la misma, se acompaña, como parte integrante de esta descripción, un juego de dibujos en los que con carácter ilustrativo, pero no limitativo, se ha representado lo siguiente:

Figura 1. *Esquema de la invención*. Diagrama del dispositivo en que se ilustra la relación de los distintos elementos que lo componen. Cámara, 1; electrodos, 2

y 3; conductos, 4 y 5 y finalmente 6 representa el termosellado de la cámara a los distintos elementos. Nótese que el extremo afilado de la cámara está abierto para permitir la inserción de un nervio.

Figura 2. *Ejemplo de estimulación eléctrica con la invención*. El diseño experimental en A ilustra un núcleo o reunión de neuronas del sistema nervioso central cuyas prolongaciones o axones proyectan a través de un nervio periférico en cuyo extremo se encuentra inserto el dispositivo objeto de esta invención con sus capacidades de estimulación (Estímulo a) y registro (registro 1) a través de los electrodos que posee. Además, se ilustra otro sitio de registro (2) y de estimulación (b) mediante otros dispositivos que no son objeto de esta invención pero que permiten la validación de la misma. En B se ilustra el efecto de estimular a través del sitio b (nervio) mientras se registra desde 2 (en el núcleo). En C se ilustra el efecto de estimular en el sitio b (nervio) mientras se registra con la presente invención (1). En D se ilustra el efecto de estimular con la presente invención (a) mientras se registra del sitio 2.

Figura 3. *Ejemplo de registro eléctrico obtenido con la invención*. La figura muestra tres trazos obtenidos en simultaneidad. El trazo de arriba muestra la actividad eléctrica multiunitaria de la agrupación o núcleo de neuronas cuyas prolongaciones forman el nervio objeto de estudio. El trazo medio muestra la actividad eléctrica obtenida en el nervio seccionado con el dispositivo objeto de la presente invención. El trazo inferior muestra la posición del ojo de modo que cuando el trazo sube significa movimiento del ojo hacia I a izquierda. Nótese cómo la actividad en el núcleo y en el nervio, ambos del lado izquierdo, están relacionadas con el movimiento del ojo hacia la izquierda, que corresponde con la dirección de activación neuronal.

Descripción de la invención

La presente invención se compone de a) cámara de perfusión del nervio b) conductos de entrada y salida de la cámara y c) dos electrodos para la estimulación o el registro. A continuación describiremos los materiales de que está hecho cada componente y las dimensiones de los mismos teniendo en cuenta que tanto materiales como dimensiones se explican con carácter no limitativo, ya que pueden cambiar para su adaptación a cada caso particular.

- a) La cámara de perfusión tiene forma de cono truncado y está construida de polietileno, presentando un orificio en el extremo estrecho del cono que permite la inserción del extremo cortado de un nervio. El tamaño del orificio ha de ser tal que permita la inserción de un nervio ajustándose en cada caso particular. El volumen de la cámara estará entre los 5 y 10 microlitros como mínimo, pero su volumen no está limitado en su capacidad máxima. Por el extremo ancho del cono de la cámara penetrarán uno de los electrodos y los conductos de entrada y salida, que quedarán termosellados durante su construcción para permitir que la cámara sea estanca.
- b) Los conductos de entrada y salida estarán contruidos de tubo de teflón y tendrán, de manera orientativa, un diámetro externo de

0,5 mm y un diámetro interno de 0,3 mm. Su longitud estará comprendida entre 5 y 7 cm dependiendo de la aplicación particular. Se pueden utilizar indistintamente como conductos de entrada o de salida, pudiéndose aplicar por ellos presión o succión para el llenado de la cámara, para el lavado de la misma o para resolver posibles atascos.

- c) Los electrodos para la estimulación y/o el registro serán de alambre de plata monofilamento aislado con teflón en toda su extensión excepto en las extremos para permitir el contacto eléctrico con el fluido por un extremo y con instrumentos de medida (no objeto de esta invención) por el otro. El diámetro orientativo del alambre aislado será de 0,25 mm. Su longitud será similar a la de los conductos de entrada y salida.

El ensamblaje y construcción del dispositivo es como sigue:

La cámara de polietileno se construye a partir de tubo de polietileno que se calienta a la llama y se estira para darle forma cónica. Se corta un cono truncado y por su extremo ancho se inserta uno de los electrodos y los conductos de entrada y salida, el segundo electrodo se deja en el exterior. El conjunto así formado se termosella aplicando calor de modo que la pared de la cámara se funde a los elementos citados. Se cuidará que el extremo fino de la cámara quede abierto para poder insertar en su interior un nervio.

Modo de realización

Como caso práctico de la utilidad de la invención que debe entenderse no tiene carácter limitativo, se describe la aplicación de dispositivo para la administración de sustancias en nervios a un ejemplo real de utilización.

Para ello, bajo las condiciones experimentales señaladas por la legislación vigente para el uso y experimentación con animales (European Union Council Directive 86/609/EEC, y real decreto sobre el uso y cuidado de animales de laboratorio, BOE 67/8509-12, 1988), se anestesia el sujeto experimental y se prepara quirúrgicamente el nervio del motor ocular externo, que se trata de un nervio de un músculo extraocular. En lo sucesivo se explica a modo de pasos discretos la utilización del DASER.

- 1) En primer lugar y bajo observación microscópica se acerca el extremo abierto de la cámara al extremo cortado del nervio aplicando vacío para succionarlo hacia el interior de la cámara.
- 2) La disposición final termina tras la conexión del conducto de entrada a una fuente

de suministro de la solución deseada como, por ejemplo, una jeringuilla, una bomba peristáltica o una bomba osmótica que no son objeto de esta invención. Por otra parte, los electrodos de registro y de referencia se conectan a amplificadores o estimuladores que tampoco son objeto de la presente invención.

- 3) Uno de los modos de operación del DASER se emplea para el registro de señales provocadas por estimulación eléctrica o para la estimulación eléctrica en sí. Un ejemplo de aplicación concreta se detalla en el dibujo de la figura 2A en el que se observa el DASER embocado en el extremo de un nervio, así como otros dispositivos de estimulación y de registro en otros puntos del nervio en cuestión. Los nervios son capaces de conducir estímulos en ambas direcciones en respuesta a un estímulo eléctrico. En este caso particular se puede comprobar la capacidad de conducción nerviosa cuando se estimula desde el DASER (estímulo a) y se registra en el extremo opuesto y viceversa, como se ilustra en las figuras (2B-D).
- 4) Cuando se realizan medidas directas de potencial registrado en el extremo del nervio se observa cómo la actividad general del mismo tiene relación con otras mediciones realizadas en el mismo sujeto experimental y demostrándose, por tanto, la fiabilidad del dispositivo DASER. La figura 3 muestra un ejemplo de una disposición de un DASER en el extremo de un nervio, en la que se empleó el dispositivo para el registro de la actividad general del nervio, comprobándose su estrecha correlación con otra medida realizada por otros medios no objeto de la presente invención en los cuerpos celulares de las neuronas que dan origen al nervio. Además puede observarse cómo ambas señales incrementan en asociación con el movimiento horizontal del ojo hacia la dirección de activación (en este caso, hacia la izquierda).
- 5) De las observaciones recogidas en las figuras 2 y 3 se deduce que es posible obtener un registro crónico y prolongado de la actividad de un nervio seccionado sin necesidad de acudir a costosos instrumentos e instalaciones con la posibilidad además de realizar registros en individuos no restringidos.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para la administración de sustancias, estimulación y registro -- "DASER" constituido por cámara, conductos de entrada y salida de la cámara y electrodos para el registro o la estimulación que permite bañar el extremo de un nervio seccionado en el seno de una solución de interés que contiene fármacos o colorantes y que permite además el registro de biopotenciales de nervio o la estimulación eléctrica del mismo nervio.

2. Dispositivo para la administración de sustancias, estimulación y registro -- "DASER" según rei-

vindicación 1ª que permite el recambio de la sustancia y lavado de la cámara sin necesidad de intervención quirúrgica posterior.

3. Dispositivo para la administración de sustancias, estimulación y registro -- "DASER" según reivindicaciones anteriores que permite suministrar de manera continua o periódica, simultánea o consecutiva las sustancias de interés.

4. Dispositivo para la administración de sustancias, estimulación y registro -- "DASER" según reivindicaciones anteriores que además permite el registro de biopotencial de nervio o la estimulación eléctrica del mismo nervio.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

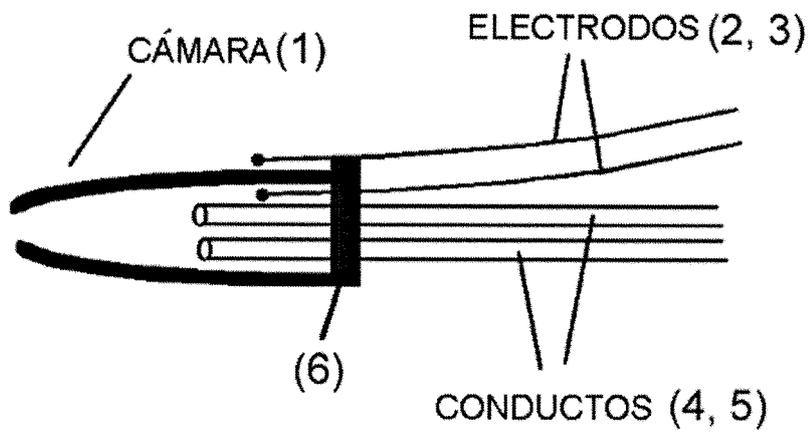


Figura 1

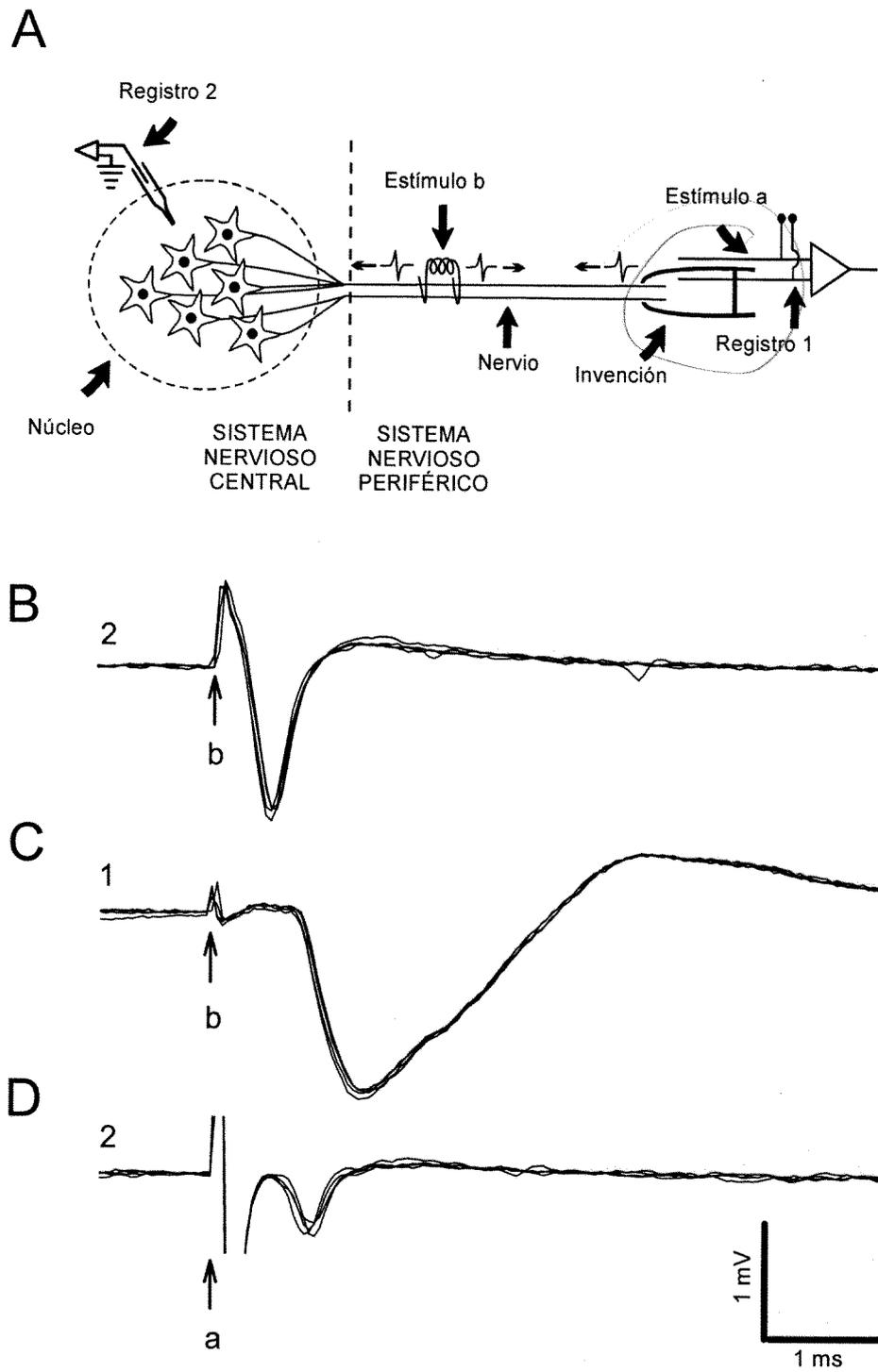


Figura 2

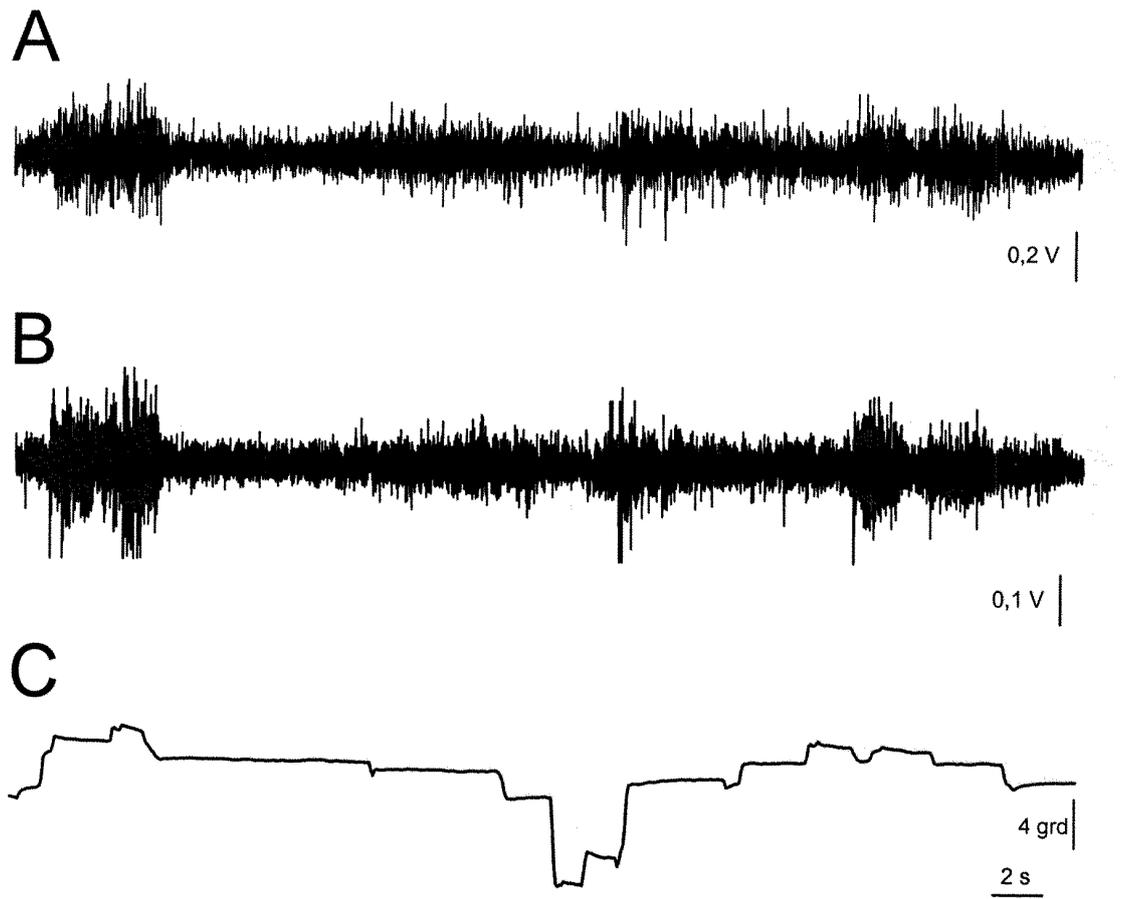


Figura 3



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 267 333

② Nº de solicitud: 200400209

③ Fecha de presentación de la solicitud: 27.01.2004

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 02058785 A1 (SCHAUERTE) 01.08.2002, página 5, línea 27 - página 6, línea 10; página 6, línea 30 - página 7, línea 3; página 9, líneas 25-30.	1-4
A	WO 9718855 A1 (LERNER) 29.05.1997, reivindicaciones 1,3,5-13.	1-4
A	DE 19640670 A1 (SÜDDEUTSCHE FEINMECHANIK GMBH) 07.05.1998, reivindicaciones 1-7.	1-4
A	WO 9955411 A1 (MEDTRONIC) 04.11.1999, resumen; página 11, líneas 25-29; página 12, líneas 19-22; figura 2D.	1-4
A	EP 1048319 A2 (MEDTRONIC) 02.11.2000, columna 1, líneas 3-8; columna 2, línea 52 - columna 3, línea 31.	1-4
A	US 5782798 A (RISE) 21.07.1998, todo el documento.	1-4
A	WO 9833547 A1 (MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH) 06.08.1998, todo el documento.	1-4

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 05.02.2007	Examinador A. Cardenas Villar	Página 1/2
--	----------------------------------	---------------

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61M 37/00 (2006.01)

A61N 1/02 (2006.01)

A61B 5/04 (2006.01)