



CONFÉDÉRATION SUISSE
 INSTITUT FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

11 CH 695 136 A5

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
 Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

51 Int. Cl.⁷: **A 61 M 025/00**
A 61 M 005/00

12 FASCICULE DU BREVET A5



21 Numéro de la demande: 00541/01

22 Date de dépôt: 23.03.2001

30 Priorité: 31.03.2000 US 09/540.444

24 Brevet délivré le: 30.12.2005

45 Fascicule du brevet
 publié le: 30.12.2005

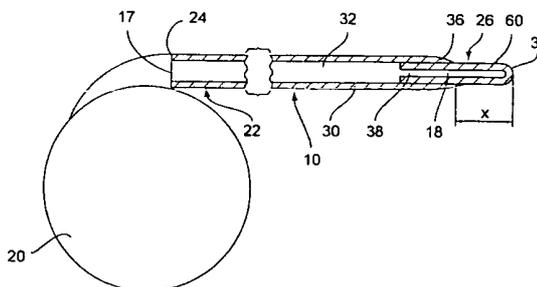
73 Titulaire(s):
 MEDTRONIC, INC
 710 Medtronic Parkway
 Minneapolis, Minnesota 55432-5604 (US)

72 Inventeur(s):
 Dennis D. Elsberry
 5345 Union Terrace Lane N.
 Minnesota 55442, Plymouth (US)
 Douglas Hankner
 1482 North Innsbruck
 Fridley, MN 55432 (US)
 Chris C. Christiansen
 4641 Hillvale Circle N.
 Oakdale, MN 55128 (US)
 Robert Cushing Hamlen
 6820 Wooddale Avenue
 Edina, MN 55435 (US)
 MORRIS, Mary, M.
 2917 Wooddale Drive
 Mounds View, MN 55112 (US)

74 Mandataire:
 Micheli & Cie ingénieurs-conseils
 122, rue de Genève, Case postale 61
 1226 Thônex (Genève) (CH)

54 Cathéter pour une administration ciblée d'un médicament en un site spécifique.

57 Le cathéter médical comprend une extrémité proximale (24) ayant une ouverture pour un fluide (17) contenant un agent thérapeutique, et une extrémité distale, celle-ci comprenant au moins une ouverture, et une portion poreuse (60) couvrant l'ouverture de l'extrémité distale.



Description

Cette invention concerne des cathéters médicaux pour une administration ciblée d'un médicament en un site spécifique.

Arrière-plan de l'invention

Les thérapies médicales peuvent nécessiter l'administration ciblée de l'agent thérapeutique à un site spécifique pour optimiser l'effet thérapeutique chez un patient et/ou pour minimiser les effets indésirables sur d'autres organes ou tissus du patient en-dehors du site visé.

Huss & Reinhardt ont décrit dans le brevet US No 4 968 306 un système de cathéter allongé pour une administration intravasculaire (intraveineuse) de fluides thérapeutiques. Ce système a une extrémité distale ayant des pores multiples, qui est entourée par un segment proximal externe: on peut faire varier la surface d'administration libre en faisant glisser le segment distal hors de la gaine proximale externe. Un inconvénient de ce système est qu'il y a un manque d'homogénéité du point de vue de la position des pores et du nombre de pores servant à administrer le fluide, lesquels pores ont une taille de 2-20 µm.

Delgado a décrit dans le brevet US No 3 640 269 un système d'administration d'un fluide ayant deux tubes flexibles et imperméables aux fluides ouverts à une extrémité et pourvus d'un élargissement en forme de sac, qui est flexible et perméable. Ce sac est constitué par une membrane ayant une porosité uniforme inférieure à 0,5 µm et présentant une perméabilité à l'eau d'au moins 60 ml/minutes/cm, ce qui définit le concept de «perméable aux fluides». Alors que par sa conception ce système est capable d'une administration uniforme de fluide aux tissus jouxtant le sac perméable, un inconvénient de ce système est qu'il ne peut pas être ciblé spécifiquement sur un site chez le patient, par suite de la présence du sac flexible distal.

Dans ces conditions, il serait hautement souhaitable de pouvoir avoir un dispositif assurant une distribution uniforme des agents thérapeutiques en un site visé ou en plusieurs sites visés chez le patient. Il serait également hautement souhaitable de pouvoir avoir un dispositif qui assure une distribution uniforme et qui néanmoins ait une rigidité suffisante pour permettre un positionnement précis du dispositif afin que celui-ci puisse administrer les agents thérapeutiques au site visé ou aux sites visés chez le patient.

Résumé de l'invention

On a maintenant découvert un nouveau cathéter médical qui assure une distribution uniforme d'agents thérapeutiques à des sites visés chez le patient. En outre, le cathéter médical de la présente invention a une structure spéciale, qui permet un positionnement précis permettant de distribuer de manière uniforme les agents thérapeutiques au site visé chez le patient.

Dans une forme d'exécution de la présente inven-

tion, le cathéter a au moins deux extrémités distales et une extrémité proximale jointe aux deux extrémités distales par l'intermédiaire d'un connecteur, comme par exemple, un connecteur en Y ayant trois branches. Ainsi, les deux extrémités distales et l'extrémité proximale se trouvent chacune à une extrémité distincte des branches du connecteur. De préférence, un réducteur de débit est placé dans chaque branche du connecteur. Un réducteur de débit est une structure qui produit une chute de pression importante au niveau du fluide qui traverse cette structure. Les réducteurs de débit de la présente invention constituent des structures servant à équilibrer le débit dans un système à cathéters multiples. Les réducteurs de débit peuvent être réalisés en un matériau approprié quelconque, comme par exemple un matériau pulvérulent tel qu'une poudre métallique frittée. Dans cette forme d'exécution, les diffuseurs sont placés aux extrémités distales. Un diffuseur est une structure qui diffuse et administre un agent thérapeutique sur une grande surface, par opposition à une source d'émission ponctuelle. Dans cette forme d'exécution, les diffuseurs et les réducteurs de débit qui sont dans chaque branche ayant une extrémité distale, sont séparés l'un de l'autre. De préférence, le diffuseur est au bout de chaque extrémité distale et chaque réducteur de débit est en amont de l'extrémité distale. Cette construction est particulièrement utile pour l'administration de médicaments par les extrémités de cathéters multiples. Par exemple, on peut réaliser une administration de médicament aux deux hémisphères du cerveau et la présente invention permet une administration sensiblement équivalente du médicament à ces deux hémisphères, grâce au fait que le ou les réducteurs de débit sont en amont des extrémités distales, plutôt qu'aux extrémités distales où se trouvent les diffuseurs. Dans cette forme d'exécution de la présente invention, on obtient les avantages suivants en séparant le diffuseur du réducteur de débit: (1) augmentation du nombre possible de variantes d'exécution pour le bout du cathéter; (2) amélioration de la fiabilité du bout du cathéter qui est implanté dans le tissu cérébral; et (3) moindre nécessité de tester la structure du réducteur de débit pour vérifier sa biostabilité.

Dans une autre forme d'exécution de la présente invention, un réducteur de débit est également placé en amont du connecteur en Y de sorte qu'il y a un réducteur de débit sur chacune des trois branches du cathéter réunies par le connecteur en Y. Cette construction apporte des avantages additionnels. Par exemple, un réducteur de débit placé en amont du connecteur en Y agit comme un pré-filtre et élimine ainsi toutes les matières particulaires avant leur arrivée au connecteur en Y. Cette fonction de pré-filtre diminue les matières particulaires arrivant aux réducteurs de débit en aval du connecteur en Y, ce qui diminue le risque de différences dans la chute de pression dans les réducteurs de débit en aval du connecteur en Y et, par conséquent, de différences dans le débit du médicament administré par les diffuseurs aux extrémités distales. En plus, cette forme d'exécution élimine la possibilité d'une insertion d'un cathéter, lorsqu'un seul réducteur de débit se trouve

en aval du connecteur en Y et qu'un réducteur de débit se trouve en amont du connecteur en Y.

Dans une autre forme d'exécution, le cathéter de la présente invention comporte un ensemble rigide comprenant un tube rigide pour positionner l'extrémité distale du cathéter au voisinage du ou des sites visés chez le patient, l'extrémité distale du cathéter a un segment rigide d'administration qui est poreux avec une porosité inférieure à 0,50 microns, pour assurer une administration homogène au site visé chez le patient. Plus particulièrement, dans cette forme d'exécution, le cathéter de la présente invention comporte un ensemble rigide ayant un tube ouvert avec une extrémité distale, l'extrémité distale ayant un segment d'administration en poudre de métal frittée, par exemple en microsphères de métal, pour assurer une porosité uniforme. Dans cette forme d'exécution, l'extrémité distale comprend au moins une surface uniforme faite en poudre de métal frittée. De préférence, la poudre de métal frittée peut être constituée de n'importe quel matériau léger ayant une résistance élevée à la rupture en traction, par exemple le tungstène, le titane ou le tantale. Dans cette forme d'exécution, l'ensemble rigide agit aussi bien comme diffuseur que comme réducteur de débit. L'ensemble rigide en métal fritté de cette forme d'exécution peut être fabriqué en utilisant un moule en carbone à une seule cavité et un noyau de moule. Egalement, l'ensemble rigide en métal fritté peut être fabriqué en utilisant du métal en poudre et un frittage pyrogène, faisant appel à une haute pression et à une haute température. L'ensemble rigide en métal fritté peut être positionné aux extrémités distales des branches individuelles d'un cathéter, lorsque l'administration se fait à des sites multiples chez le patient. Les extrémités distales peuvent être connectées chacune à un connecteur (par exemple un connecteur en Y pour une connexion à une seule source d'agent thérapeutique. L'ensemble rigide en métal fritté de cette forme d'exécution fonctionne simultanément comme réducteur de débit de fluide et comme diffuseur de fluide. On peut ainsi combiner les fonctions de diffuseur et de réducteur de débit comme par exemple dans un bout à membrane ou les séparer, le réducteur de débit étant alors en amont du diffuseur dans chaque branche du cathéter.

Quand on souhaite que la poudre de métal frittée soit opaque aux rayonnements X, on peut utiliser un matériau opaque aux rayonnements X tel que le tungstène, le titane ou le tantale. Ces métaux sont non magnétiques et, par conséquent, ils sont d'une utilisation sans risque en imagerie par résonance magnétique.

Un objectif de la présente invention est de fournir des extrémités de cathéters multiples pour une administration d'un médicament faisant appel à une seule pompe. La présente invention fournit une construction de cathéter qui assure la distribution souhaitée dans une région visée chez le patient, par exemple dans le cas d'une administration intraparenchymale dans un tissu. L'administration de médicament selon la présente invention peut se faire à un organe et on peut obtenir une distribution uniforme dans cet organe, lorsque cela est souhaité. Un autre objectif de

la présente invention est de fournir des extrémités de cathéters multiples, au moins deux, qui sont introduites dans le cerveau du patient et; plus particulièrement dans les deux hémisphères du cerveau, chaque cathéter étant alimenté avec l'agent thérapeutique par la même pompe et le débit du fluide contenant l'agent thérapeutique étant sensiblement identique aux deux extrémités des cathéters. Il est habituellement souhaitable d'avoir des quantités identiques de médicament amenées aux deux hémisphères du cerveau.

Un autre objectif de la présente invention est de fournir un cathéter pour diffuser un agent thérapeutique sur une surface plus importante qu'à partir d'une source ponctuelle unique. Cette structure a pour effet de diminuer le flux du fluide et elle risque moins de causer des dommages au tissu près du site d'administration. Pour égaliser ou presque égaliser l'administration bilatérale du médicament, il faut deux extrémités distales, puisque l'extrémité distale administrant le fluide à un site visé dans un hémisphère ne va pas administrer du fluide à l'autre hémisphère.

La présente invention peut être mise en œuvre pour l'administration de nombreux médicaments, en particulier mais non exclusivement, pour une administration intraparenchymale, intratissulaire (par exemple l'administration dans le tissu du cerveau), intrathécale ou intracérébro-ventriculaire (ICV) de médicaments ou l'administration d'un médicament approprié quelconque dans un espace rempli de fluide ou dans une tumeur.

Breve description des dessins

La fig. 1 représente le cathéter de la présente invention, lorsqu'il est implanté dans un emplacement préféré du corps humain, pour administrer un médicament à chacun des deux côtés du cerveau du patient.

La fig. 2 est une vue d'en haut du cathéter de la présente invention lorsqu'il est implanté pour administrer un médicament aux deux hémisphères du cerveau du patient.

La fig. 3A représente une forme d'exécution du cathéter de la présente invention en combinaison avec le dispositif 20.

La fig. 3B représente une autre forme d'exécution du cathéter de la présente invention en combinaison avec le dispositif 20.

La fig. 3C représente une autre forme d'exécution du cathéter de la présente invention en combinaison avec le dispositif 20, cette forme d'exécution ayant deux segments de cathéter distaux, chacun avec un diffuseur et un réducteur du débit.

La fig. 3D représente une autre forme d'exécution de la présente invention en combinaison avec le dispositif 20, cette forme d'exécution ayant plus de deux segments de cathéter distaux avec chacun un diffuseur et un réducteur de débit.

La fig. 4A représente une autre forme d'exécution du cathéter de la présente invention en combinaison avec le dispositif 20, cette forme d'exécution comportant un réducteur de débit séparé placé entre chaque segment de cathéter à diffuseur et le connecteur 50.

La fig. 4B représente une autre forme d'exécution de la présente invention en combinaison avec le dispositif 20, cette forme d'exécution ayant des connecteurs multiples 50 et des segments distaux de cathéter avec chacun un diffuseur et un réducteur de débit séparé, disposé entre le segment distal de cathéter à diffuseur et le connecteur correspondant 50.

La fig. 5A représente une autre forme d'exécution du cathéter de la présente invention en combinaison avec le dispositif 20, cette forme d'exécution comportant des réducteurs de débit séparés placés entre chaque segment distal de cathéter à diffuseur et le connecteur correspondant 50, ainsi qu'un réducteur de débit 90 entre l'extrémité proximale 24 et le premier connecteur 50, en aval de l'extrémité proximale 24.

La fig. 5B montre la même structure que la fig. 4B, sauf que dans cette autre forme d'exécution de la présente invention, un réducteur de débit 90 est placé entre l'extrémité proximale 24 et le premier connecteur 50 en aval de l'extrémité proximale 24.

Description des formes d'exécution préférées

Comme représenté sur les fig. 1 et 2, dans une forme d'exécution de la présente invention, le cathéter 22 a une extrémité proximale 24 et des extrémités distales 26 et 26'. Les extrémités distales 26 et 26' sont connectées au cathéter 22 qui se scinde à un connecteur en Y 50. L'extrémité distale 26 est positionnée dans la partie antérieure droite du cortex cérébral 16 et l'extrémité distale 26' est positionnée dans la partie antérieure gauche du cortex cérébral 16'. Le dispositif 20, qui peut être une pompe d'administration implantable, est monté à l'extrémité proximale 24. Alors que deux extrémités distales sont représentées, la présente invention peut avoir une extrémité distale ou plus de deux extrémités distales.

Par ailleurs, comme cela ressort de la forme d'exécution représentée sur la fig. 2, le cathéter 22 a une portion de cathéter 10 en aval du dispositif 20 et en amont du connecteur 50.

Diffuseur/réducteur de débit combiné

Comme représenté sur la fig. 3A, où il n'y a qu'une extrémité distale 26, il n'y a aucun connecteur 50. La portion de cathéter 10 comprend, de préférence, une paroi tubulaire allongée 30 définissant un canal central 32. Dans cette forme d'exécution, le cathéter 22 commence à l'extrémité proximale 24 et se termine à l'extrémité distale 26. Dans cette forme d'exécution, l'extrémité distale 26 a un bout 34 de cathéter. L'extrémité proximale 24 a une ouverture 17. Le canal 32 est délimité par la paroi tubulaire 30. La paroi tubulaire 30 se termine par le bout 36. Dans cette forme d'exécution, le bout 34 du cathéter est fixé à la paroi tubulaire 30. Le bout 34 du cathéter a un canal 38 pour recevoir un médicament du canal 32, lequel peut recevoir un médicament pompé depuis le dispositif 20. La portion tubulaire 30 se termine par le bout 36. Dans toute cette description, la longueur de la portion du bout 34 du cathéter qui est

en contact avec le tissu du patient est indiquée par la distance x.

Dans cette forme d'exécution, le cathéter 22 de la présente invention constitue un ensemble rigide ayant une paroi tubulaire rigide 30 pour positionner l'extrémité distale 26 du cathéter 22, au voisinage du site visé chez le patient, l'extrémité distale 26 ayant une portion poreuse rigide 60 (ou segment d'administration du médicament) constituée d'un matériau obtenu par frittage de microsphères et ayant une porosité inférieure à 0,50 µm, pour assurer une administration homogène au site visé chez le patient. Dans cette forme d'exécution, le segment rigide poreux 60 pour l'administration du médicament comprend des microsphères métalliques frittées pour assurer une porosité uniforme. Ainsi, un médicament peut être pompé depuis le dispositif 20 par l'ouverture 17, via le canal 32, le canal 38 et le segment poreux 60 pour une administration du médicament au site visé chez le patient. Dans la forme d'exécution représentée sur la fig. 3A, le segment d'administration 60 peut également être appelé «diffuseur et réducteur de débit combinés». En d'autres termes, le segment d'administration 60 restreint le débit du fluide contenant un agent thérapeutique et diffuse également ce fluide pour que celui-ci soit distribué sur la surface externe du segment d'administration 60 en contact avec le site visé chez le patient et émis depuis cette surface.

Dans cette forme d'exécution, la poudre de métal frittée du segment d'administration 60 comporte une multitude de pores ou d'ouvertures poreuses 25. De préférence, la poudre de métal frittée est obtenue à partir d'un matériau léger quelconque, présentant une tension à la rupture en traction élevée, par exemple le tungstène, le titane ou le tantale.

Les ensembles rigides de métal fritté peuvent être fabriqués en utilisant un moule en carbone à une seule cavité, avec une pièce d'insertion. L'ensemble rigide métallique peut aussi être formé sous une haute pression pour obtenir un élément «vert» qui est soumis à un traitement thermique, qui a pour effet de convertir l'élément «vert» en une structure fusionnée (sans moule de carbone). Les microsphères peuvent aussi être comprimées ensemble dans un moule et y subir un traitement thermique.

Lorsqu'on souhaite que la poudre de métal fritté soit opaque aux rayonnements X, on peut utiliser un matériau opaque aux rayonnements X tels que le tungstène, le titane ou le tantale. Ces métaux sont non magnétiques et, par conséquent, ils sont d'une utilisation sans risque en imagerie par résonance magnétique.

La porosité souhaitée pour le bout poreux peut être sélectionnée d'après le diamètre des sphères de la poudre métallique utilisée dans le procédé de fabrication en moule. Dans cette forme d'exécution, la distance dimensionnelle maximale entre les microsphères adjacentes (c'est-à-dire la taille des pores) est directement liée au diamètre des microsphères et elle est, de préférence, comme suit:

Diamètre	Distance dimensionnelle maximale des microsphères (c'est-à-dire taille des pores)
40 microns	Moins de 6,2 microns
30 microns	Moins de 4,7 microns
20 microns	Moins de 3,1 microns
10 microns	Moins de 1,6 microns
5 microns	Moins de 0,8 microns
3 microns	Moins de 0,5 microns
2 microns	Moins de 0,3 microns

Dans la pratique, l'espace dimensionnel maximum est inférieur à la valeur idéale, puisque la compression durant le processus de frittage diminue les dimensions.

Dans le brevet US No. 5 846 220 (accordé à Medtronic), qui est incorporé ici par référence, on décrit un procédé thérapeutique pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Dans ce brevet US No. 5 846 220, l'extrémité distale a un bout poreux ou une extrémité fermée, ce bout du cathéter est, de préférence, réalisé en un matériau poreux tel que des fibres creuses de polysulfone, fabriquées par Amicon (étant entendu que le polyéthylène, les polyamides, le polypropylène et le polytétrafluoroéthylène expansé (PTFEe) conviennent aussi), il est, de préférence, poreux sur toute sa longueur pour permettre à de l'indométhacine d'arriver à l'hippocampe et la taille préférée des pores est approximativement dans la plage entre 0,1 et 0,2 μm , voir colonne 5, ligne 64 à colonne 6, ligne 4 du brevet US No 5 846 220.

La présente invention diffère du brevet US No 5 846 220, parce que, entre autres, la présente invention prévoit des pores d'une taille plus grande, d'environ 0,3 à 6,2 μm et parce que le matériau poreux dans la présente invention est constitué, de préférence, de microsphères métalliques frittées.

Une autre forme d'exécution est représentée sur la fig. 3B. Cette forme d'exécution est similaire à celle de la fig. 3A, sauf qu'il y a une ouverture latérale 29 prévue à l'extrémité distale 26 et un segment d'administration 60 est prévu dans l'ouverture latérale 29. Une autre possibilité est que le segment 60 soit positionné sur ou sous l'ouverture latérale 29 par rapport à la paroi tubulaire 30. L'ouverture latérale 29 peut être incorporée dans d'autres formes d'exécution représentées et/ou décrites ici.

Une autre forme d'exécution est représentée sur la fig. 3C. La fig. 3C est similaire à la fig. 3A, sauf qu'il y a deux extrémités distales 26 et 26', deux segments 60 pour l'administration du médicament et deux branches 80 et 80' connectées à un connecteur 50 et aux extrémités distales correspondantes 26 et 26'. Cette forme d'exécution peut être considérée comme un cathéter ayant deux segments de cathéter avec chacun un diffuseur/réducteur de débit. Cette forme d'exécution peut être utilisée pour amener un médicament à deux sites visés chez le patient.

Une autre forme d'exécution est représentée sur la fig. 3D. Cette forme d'exécution est la même que

celle représentée sur la fig. 3C, sauf qu'il y a plus d'un connecteur 50 et plus de deux extrémités distales (dans cette forme d'exécution, il y a deux extrémités distales 26 et deux extrémités distales 26' ce qui correspond à un total de quatre extrémités distales), plus de deux portions de segments d'administration 60, plus d'une portion de cathéter 10 et plus de deux bouts distaux 34 ayant des canaux 38 pour recevoir un médicament depuis les canaux 32. Alors que quatre extrémités distales sont représentées, la présente invention peut avoir, à volonté, un nombre quelconque d'extrémités distales pour amener le médicament aux sites visés chez le patient. Des connecteurs 50 sont utilisés pour connecter l'extrémité proximale 24 avec les portions de cathéter 10 et pour connecter les portions de cathéter 10 aux branches 80 et 80'. Cette forme d'exécution peut être considérée comme un cathéter ayant de multiples segments de cathéter pourvus chacun d'un diffuseur/réducteur de débit. Cette forme d'exécution peut être utilisée pour administrer un médicament à plus de deux sites chez le patient.

Diffuseur et réducteur de débit séparés

Une autre forme d'exécution de la présente invention est représentée sur la fig. 4A. Beaucoup parmi les éléments de cette forme d'exécution sont les mêmes que ceux décrits précédemment pour les autres formes d'exécution et, en particulier, pour la forme d'exécution représentée sur la fig. 3C. Cette forme d'exécution représentée sur la fig. 4A a un cathéter 22 ayant au moins deux extrémités distales 26 et 26' et une portion ou branche de cathéter 10 connectée à l'extrémité distale avec un connecteur 50. Par ailleurs, des réducteurs de débit 70 et 70' sont placés dans chacune des branches 80 et 80' qui sont en aval du connecteur 50. Les réducteurs de débit 70 et 70' peuvent être réalisés en un matériau approprié quelconque, en particulier, mais sans que cela ne limite l'invention, par exemple de la poudre métallique frittée, qui a été décrite ci-dessus ou un dispositif qui crée un petit diamètre pour le trajet du fluide, tel qu'un tube capillaire. Dans cette forme d'exécution, les segments d'administration du médicament (c'est-à-dire les diffuseurs) 60 et les réducteurs de débit 70 et 71' sont séparés les uns des autres. Les segments d'administration du médicament 60 sont respectivement aux bouts 34 de chacune des extrémités distales 26 et 26' et les réducteurs de débit 70 et 71' sont en amont des extrémités distales respectives 26 et 26'. Cette construction est particulièrement utile pour l'administration de médicaments par l'intermédiaire de plusieurs extrémités de cathéter. Par exemple on peut vouloir effectuer une administration d'un médicament aux deux hémisphères du cerveau: la présente invention permet d'amener le médicament en des quantités substantiellement égales aux deux hémisphères, à cause des réducteurs de débit en amont des extrémités distales, plutôt qu'aux extrémités distales où se trouvent les diffuseurs. Dans cette forme d'exécution de la présente invention, on obtient les avantages suivants en séparant le diffuseur du réducteur de débit: (1) augmentation du nombre possible de variantes

d'exécution pour le bout du cathéter; (2) amélioration de la fiabilité du bout du cathéter qui est implanté dans le tissu cérébral; et (3) moindre nécessité de tester la structure du réducteur de débit pour vérifier sa biocompatibilité.

Une autre forme d'exécution est représentée sur la fig. 4B. Cette forme d'exécution est la même que celle représentée sur la fig. 4A, sauf qu'il y a plus d'un connecteur 50, plus de deux extrémités distales (dans cette forme d'exécution deux extrémités distales 26 et deux extrémités distales 26' ce qui correspond à un total de quatre extrémités distales), plus de deux portions de segments d'administration 60, plus d'une portion de cathéter 10, plus d'une branche 80, plus d'une branche 80' et plus de deux bouts distaux 34 ayant un canal 38 pour recevoir un médicament depuis le canal 32. Les connecteurs 50 sont utilisés pour connecter des portions de cathéter 10 à l'extrémité proximale 24. Cette forme d'exécution peut être utilisée pour amener un médicament à plus de deux sites visés chez le patient.

La fig. 5A montre la même structure que celle de la fig. 4A, sauf que dans cette autre forme d'exécution de la présente invention, un réducteur de débit 90 est placé en amont du connecteur 50, de sorte qu'il y a un réducteur de débit dans les branches 80, 80' et dans une portion de cathéter 10 du cathéter 22, jointes par le connecteur 50. Cette construction apporte des avantages additionnels. Par exemple, le fait d'avoir un réducteur de débit 90 en amont du connecteur 50 assure une pré-filtration et donc élimine toute matière particulaire avant le connecteur 50. Cette fonction de pré-filtre diminue les matières particulaires arrivant aux réducteurs de débit 70 et 70' en aval du connecteur 50, ce qui diminue le risque d'une différence dans la chute de pression et dans le débit des réducteurs de débit 70 et 70' en aval du connecteur 50 et, en fin de compte, dans le débit du médicament administré par les diffuseurs ou segments d'administration 60 aux extrémités distales. En plus, cette forme d'exécution élimine la possibilité d'une insertion incorrecte d'un cathéter avec un seul réducteur de débit en aval du connecteur, un réducteur de débit en amont du connecteur 50 et une branche 80 ou 80' n'ayant pas de réducteur de débit.

La fig. 5B montre la même structure que la fig. 4B, sauf que, dans cette autre forme d'exécution de la présente invention, un réducteur de débit 90 est placé entre l'extrémité proximale 24 et le premier connecteur 50 en aval de l'extrémité proximale 24, pour amener le médicament à plus d'un site visé chez le patient.

Conformément aux formes d'exécution représentées sur les fig. 4A, 4B, 5A et 5B, le fluide contenant le médicament est poussé à travers les nombreux petits pores du segment 60 d'administration du médicament et les réducteurs de débit 70, 70' et 90, dans lesquels le fluide administré suit un trajet tortueux présentant une résistance à l'écoulement qui est sensiblement égale. Dans ces formes d'exécution, la somme des résistances au flux jusqu'aux extrémités distales multiples du cathéter reste de préférence inchangée, de sorte qu'un débit identique est obtenu aux extrémités distales du cathéter multiple.

Les structures décrites ci-dessus et représentées sur les fig. 4A, 4B, 5A et 5B assurent un débit sensiblement égal aux extrémités distales multiples. Une description plus détaillée du segment d'administration du médicament (c'est-à-dire du diffuseur) et du réducteur de débit est faite ci-après.

Diffuseur de fluide – Une modélisation de l'écoulement du fluide montre qu'une distribution de l'écoulement du fluide se fait avec de petits trous multiples dans de simples cathéters en silicone ou en polyuréthane. Le diffuseur, comme par exemple, le segment d'administration du médicament 60 représenté sur les fig. 4A, 4B, 5A et 5B peut comprendre toute structure appropriée. Par exemple, le diffuseur peut avoir un matériau ayant des trous perforés par laser avec 0,001 à 0,005 pouces de diamètre et avec environ 20–100 trous par diffuseur. Dans une forme d'exécution, le point le plus distal des quarante trous ayant un diamètre de 0,005 pouces de diamètre devrait avoir 76% du débit du trou le plus proximal (débit total 1 microlitre/minute). Pour les trous qui ont 0,001 pouces de diamètre, le trou distal doit avoir 99,95% du débit du trou proximal. En plus, de nombreux matériaux poreux tels que le métal fritté, le polyéthylène fritté ou le PTFE poreux (par exemple, le Téflon) ont une capacité de diffusion. Ainsi, ces structures sont de bons diffuseurs avec des débits d'environ 1 microlitre/minute à environ 20 microlitres/minute. Concernant le matériau du diffuseur, la préférence va à une constante de perméabilité inférieure à 30 000 environ et un point de bulle inférieur à 10 psi environ.

Réducteur du débit du fluide – Pour équilibrer le débit dans chaque hémisphère du cerveau du patient, la résistance à l'écoulement du fluide dans chaque branche du cathéter doit être importante par comparaison avec la résistance à l'interface avec le tissu. Quand le réducteur de débit provoque une chute de pression d'environ 2–10 psi pour un débit d'environ 10 microlitres/minute, une variation de la pression interstitielle (inférieure à 0,5 psi) ne va pas créer un déséquilibre dans le débit dans les deux branches du cathéter pour un débit souhaité d'environ 1–10 microlitres/minute. Pour obtenir cette chute de pression, le matériau utilisé pour le réducteur de débit doit avoir des trajets très tortueux et il doit avoir une longueur significative (c'est-à-dire une épaisseur significative). Pour ce qui concerne le matériau du réducteur de débit, la préférence va à une constante de perméabilité inférieure à 5000 environ et à un point de bulle inférieur à 10 psi environ. Comme le réducteur de débit est séparé du diffuseur dans cette forme d'exécution, les dimensions et les matériaux ne sont pas limités à ceux typiquement considérés comme acceptables pour une implantation intraparenchymale. Comme matériaux acceptables pour les réducteurs de débit et compte tenu des longueurs plus importantes qui sont possibles en dehors du cerveau, on peut citer les métaux poreux frittés et/ou les polymères poreux frittés. Comme matériaux utiles pour la fabrication des réducteurs de débit de la présente invention on peut citer, sans que la liste ne soit exhaustive, de fines feuilles filtrantes (par exemple, en polyéthylène sulfoné ou en polypropylène de Pall Corporation (East Hills NY), des

membranes en polycarbonate (d'Osmonics Inc. (Minnetonka, MN)), en fluorure de polyvinylidène (de Millipore Corporation (Bedford, MA)), des filtres épais en métal fritté (de Mott, Inc. (Farmington CT)), en polyéthylène fritté (de Porex Surgical (College Park)), en verre fritté (de Robu Glasfilter-Geräte GmbH (Hattert, Allemagne), des orifices dans un saphir et/ou des tubes capillaires. De préférence, le réducteur de débit est un filtre épais, car un tel filtre ne présente pas les inconvénients des autres matériaux. Les membranes fines ont l'inconvénient qu'elles ont de très petits pores qui peuvent se colmater et qu'elles nécessitent l'application d'une pression d'air élevée pour faire passer de l'air à travers la membrane humide (un point de bulle élevé). Les réducteurs de débit à orifice ont comme inconvénients que la chute de pression est extrêmement sensible au diamètre, et qu'il est difficile et coûteux d'assurer un débit sensiblement égal avec des réducteurs de débit de ce type lorsqu'ils sont placés en parallèle.

Le réducteur de débit doit permettre une chute de pression importante. La chute de pression peut être exprimée par la loi de Darcy. La loi de Darcy s'exprime comme suite:

$$K = \frac{F \mu T}{A \delta P}$$

A δ P

dans laquelle

K = constante de perméabilité

F = débit

μ = viscosité du fluide

T = épaisseur du trajet poreux

A = surface

delta P = delta de pression

Les exigences contraires d'avoir une surface importante pour le diffuseur et une chute de pression importante dans le réducteur de débit peuvent être conciliées en ayant une structure séparée pour chacune de ces deux fonctions.

En séparant les réducteurs de débit des diffuseurs et en plaçant les réducteurs de débit en amont des diffuseurs, on a pour résultat que la résistance au débit aux extrémités distales est insignifiante par comparaison avec la résistance totale au débit et que le débit du fluide par les cathéters multiples est sensiblement égal.

Par exemple, pour un cathéter en Y, lorsque la résistance au débit dans un premier diffuseur a une valeur relative de 1 et que la résistance au débit par le second diffuseur a une valeur relative de 2, à ce moment le débit dans le premier diffuseur sera double de celui dans le second diffuseur.

Par ailleurs, quand des réducteurs de débit avec une valeur de résistance relative de 100 sont placés en amont des premier et second diffuseurs, la résistance globale au débit dans le premier diffuseur aura comme valeur relative 101 et la résistance globale au débit dans le second diffuseur aura comme valeur relative 102 et, à ce moment, le débit par les premier et second diffuseurs sera sensiblement égal. Une réduction sensiblement égale du débit de fluide

dans chaque branche est la clé d'un débit de fluide sensiblement égal dans chaque branche.

Comme traits caractéristiques pour cette forme d'exécution on peut citer:

1. Utilisation d'un réducteur de débit et d'un diffuseur séparés permettant une administration intraparenchymale bilatérale d'un médicament par un cathéter.

2. Possibilité de réaliser des réducteurs de débit acceptables avec des diffuseurs simples ayant une structure poreuse à tortuosité faible.

3. Utilisation de petits trous multiples (moins de 0,005 pouces de diamètre, réalisés avec un faisceau laser) comme diffuseur de fluide.

4. Positionnement du réducteur de débit du cathéter à l'extrémité proximale (et non distale) du cathéter, ce qui confère une plus grande flexibilité au dispositif et permet de réduire le nombre de connexions, de couplages et de composants nécessaires pour réaliser le segment de cathéter distal.

5. Possibilité de contrôler le débit dans le cathéter allant au cerveau par des changements dans la structure/le matériau de la partie du cathéter qui n'est pas directement implantée dans les tissus du cerveau.

Ainsi, la présente invention fournit des cathéters à extrémités multiples pour une administration d'un médicament. Plus particulièrement, la présente invention fournit des cathéters à extrémités multiples, par exemple, au moins deux, pouvant être placés dans le cerveau du patient et, plus particulièrement, dans les deux hémisphères de son cerveau, chaque extrémité de cathéter étant alimentée avec un agent thérapeutique par la même pompe et avec un débit du fluide contenant l'agent thérapeutique qui est sensiblement égal aux deux extrémités du cathéter.

La présente invention fournit un cathéter pour diffuser un agent thérapeutique sur une surface plus importante qu'une source ponctuelle. L'avantage de cette structure est qu'elle diminue le flux de fluide et qu'elle diminue les risques d'endommager le tissu du patient. Pour pouvoir effectuer une administration bilatérale de médicament équivalent ou presque, il faut deux cathéters. Il est souhaitable d'avoir un flux égal dans les deux cathéters pour administrer des quantités égales de médicament aux deux hémisphères du cerveau.

La présente invention peut être utilisée pour de nombreuses applications d'administration de médicaments, en particulier, mais non exclusivement, pour l'administration de médicaments dans les tissus intraparenchymaux et pour l'administration intrathécale et cérébro-intraventriculaire de médicaments.

De nombreuses modifications et changements sont possibles dans les techniques et les structures décrites et illustrées ici, sans se départir de l'esprit de la présente invention et sans sortir de son domaine d'application. Par exemple, la présente invention peut être utilisée pour administrer un agent cytostatique dans une masse maligne située dans différents endroits du corps, pour injecter un facteur de croissance des nerfs dans l'espace intrathécal de la colonne vertébrale ou pour traiter la maladie d'Alzheimer par l'injection d'indométhacine ou d'autres médicaments dans l'hippocampe du patient. Dans ces

conditions, les techniques et les structures décrites et illustrées ici doivent être comprises comme étant uniquement des illustrations qui ne limitent pas le domaine d'application de la présente invention.

Revendications

1. Cathéter médical comprenant:
une extrémité proximale ayant une ouverture pour un fluide contenant un agent thérapeutique;
au moins une extrémité distale définissant une ouverture; et
au moins un diffuseur couvrant l'ouverture définie par ladite extrémité distale.
2. Cathéter médical selon la revendication 1, dans lequel l'ouverture définie par ladite extrémité distale est une ouverture latérale.
3. Cathéter médical selon la revendication 1 ou 2, dans lequel ledit diffuseur comprend une portion poreuse.
4. Cathéter médical selon la revendication 3, dans lequel la portion poreuse a des pores ayant un diamètre dans la plage allant de 0,3 à 6,2 μm .
5. Cathéter médical selon la revendication 3 ou 4, dans lequel la portion poreuse comprend des microsphères métalliques frittées.
6. Cathéter médical selon l'une des revendications 3 à 5, dans lequel la portion poreuse comprend un matériau opaque aux rayonnements X.
7. Cathéter médical selon l'une des revendications 3 à 6, dans lequel la portion poreuse comprend du tungstène, du tantale ou du titane.
8. Cathéter médical selon l'une des revendications 3 à 7, dans lequel la portion poreuse limite le débit du fluide et diffuse ce dernier par l'ouverture définie par ladite au moins une extrémité distale.
9. Cathéter médical selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé par le fait qu'il comprend au moins deux extrémités distales définissant chacune au moins une ouverture, et une pluralité de diffuseurs de manière à ce que chaque ouverture soit couverte par un diffuseur, et dans lequel l'extrémité proximale est connectée aux extrémités distales avec un connecteur à branches.
10. Cathéter médical selon la revendication 9, comprenant, en outre, un réducteur de débit entre le connecteur à branches et chaque extrémité distale, pour assurer un débit sensiblement égal par chaque extrémité distale.
11. Cathéter médical selon la revendication 10, comportant, en outre, un réducteur de débit en amont du connecteur.
12. Cathéter médical selon l'une des revendications 9 à 11, dans lequel au moins un des diffuseurs comprend un matériau opaque aux rayonnements X.
13. Cathéter médical selon l'une des revendications 10 à 12, dans lequel chaque réducteur de débit comprend un matériau opaque aux rayonnements X.
14. Cathéter médical selon l'une des revendications 10 à 13, dans lequel au moins un réducteur de débit comprend du tungstène, du tantale ou du titane.
15. Cathéter médical selon l'une des revendications 10 à 14, dans lequel le réducteur de débit en amont du connecteur comprend un matériau formant

des pores ayant un diamètre dans la plage allant de 0,3 à 6,2 μm .

16. Cathéter médical selon l'une des revendications 10 à 15, dans lequel le réducteur de débit en amont du connecteur comprend un matériau opaque aux rayonnements X.

17. Cathéter médical selon l'une des revendications 10 à 16, dans lequel le réducteur de débit en amont du connecteur comprend du tungstène, du tantale ou du titane.

Fig.1

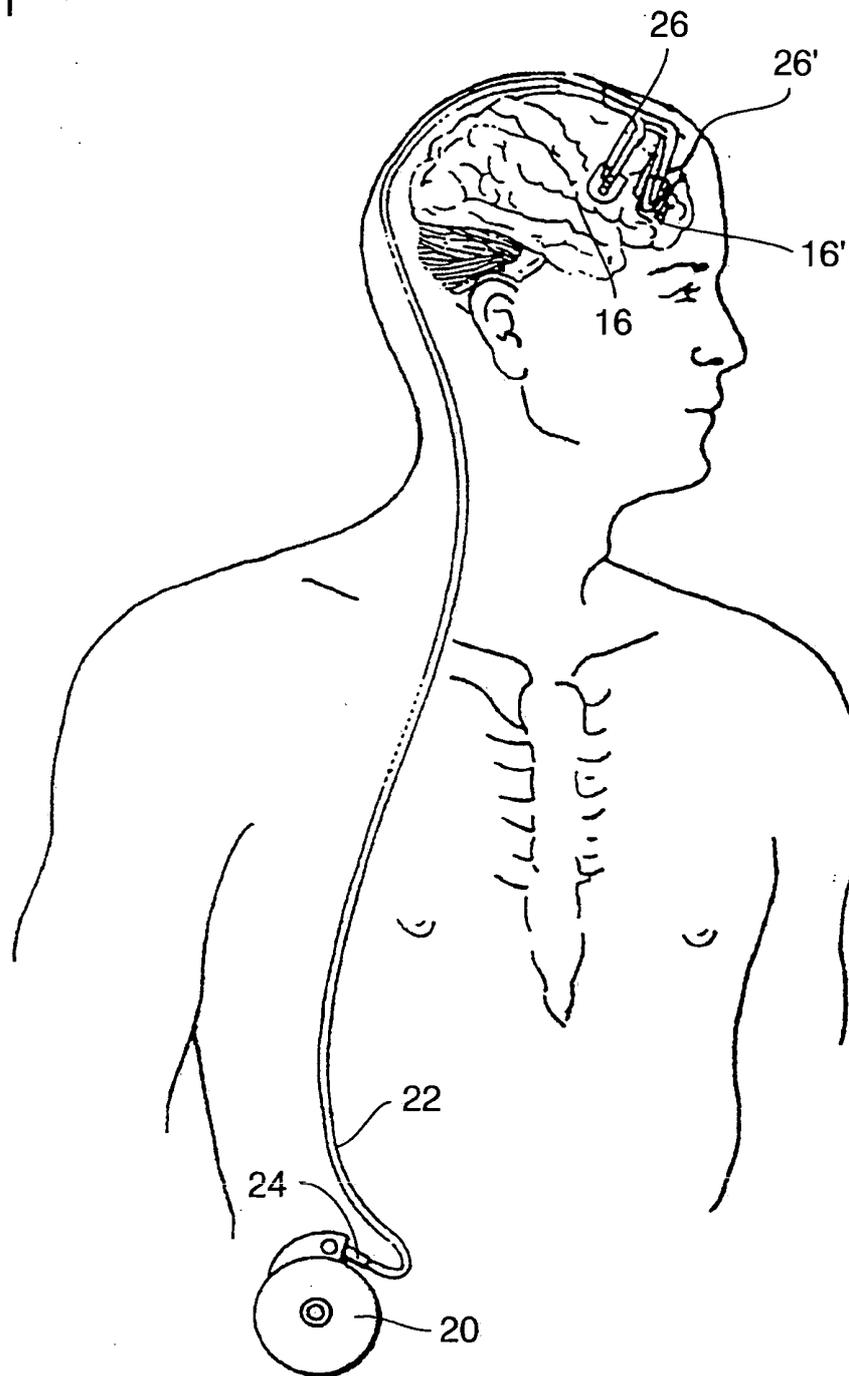


Fig.2

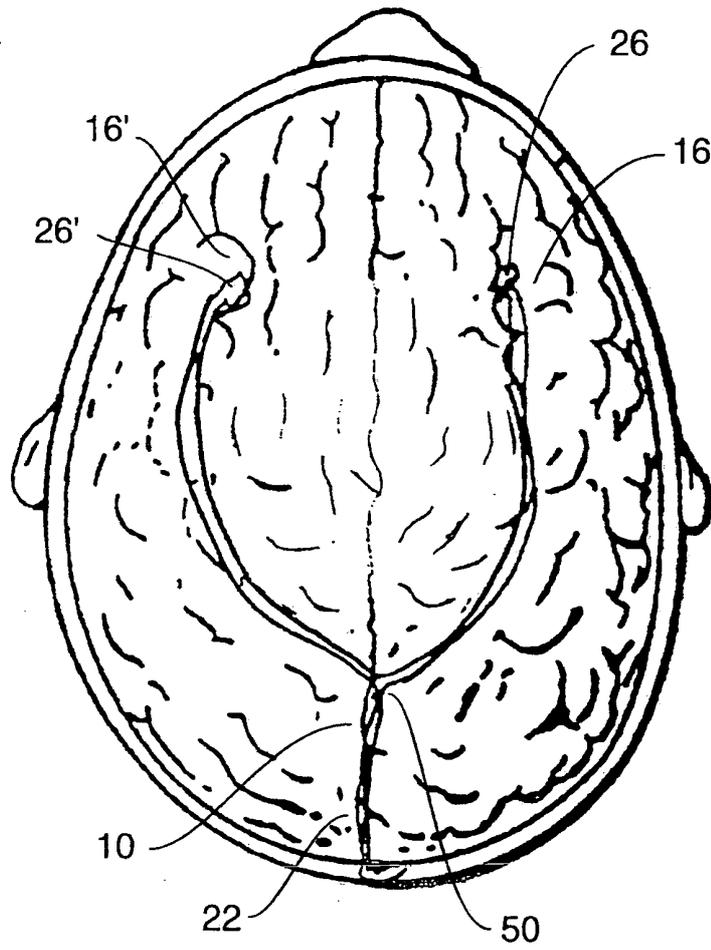


Fig.3A

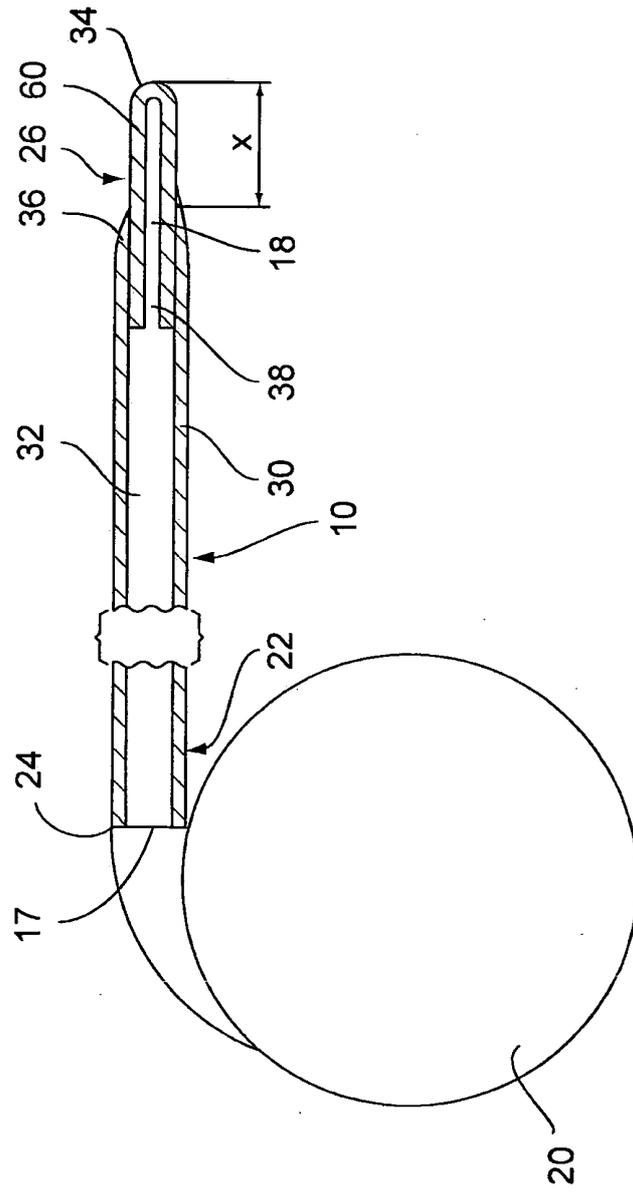


Fig.3B

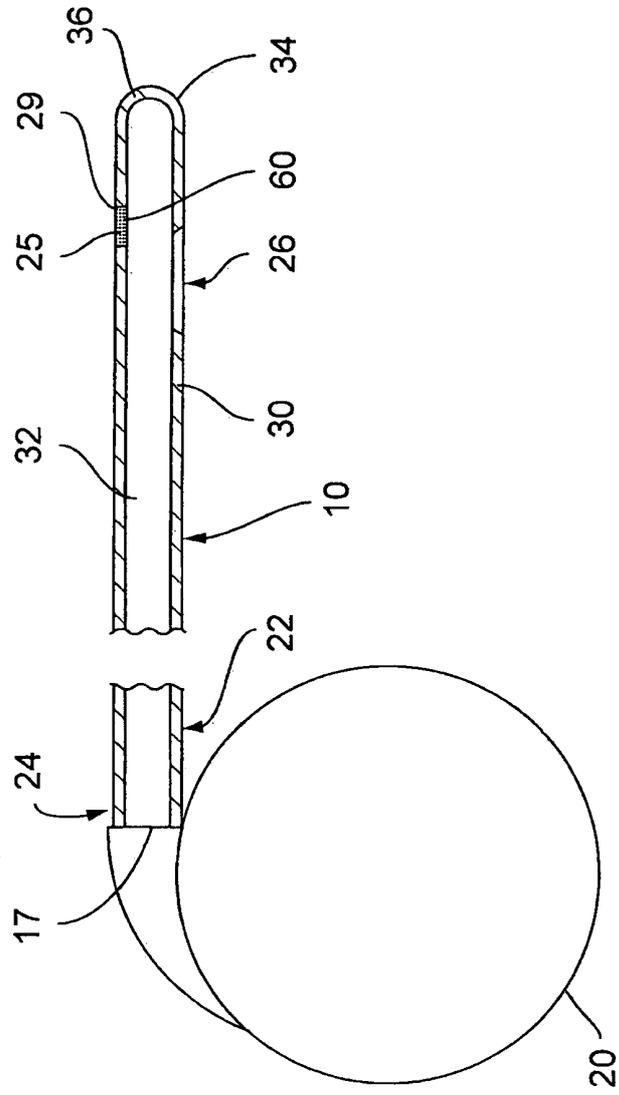


Fig.3D

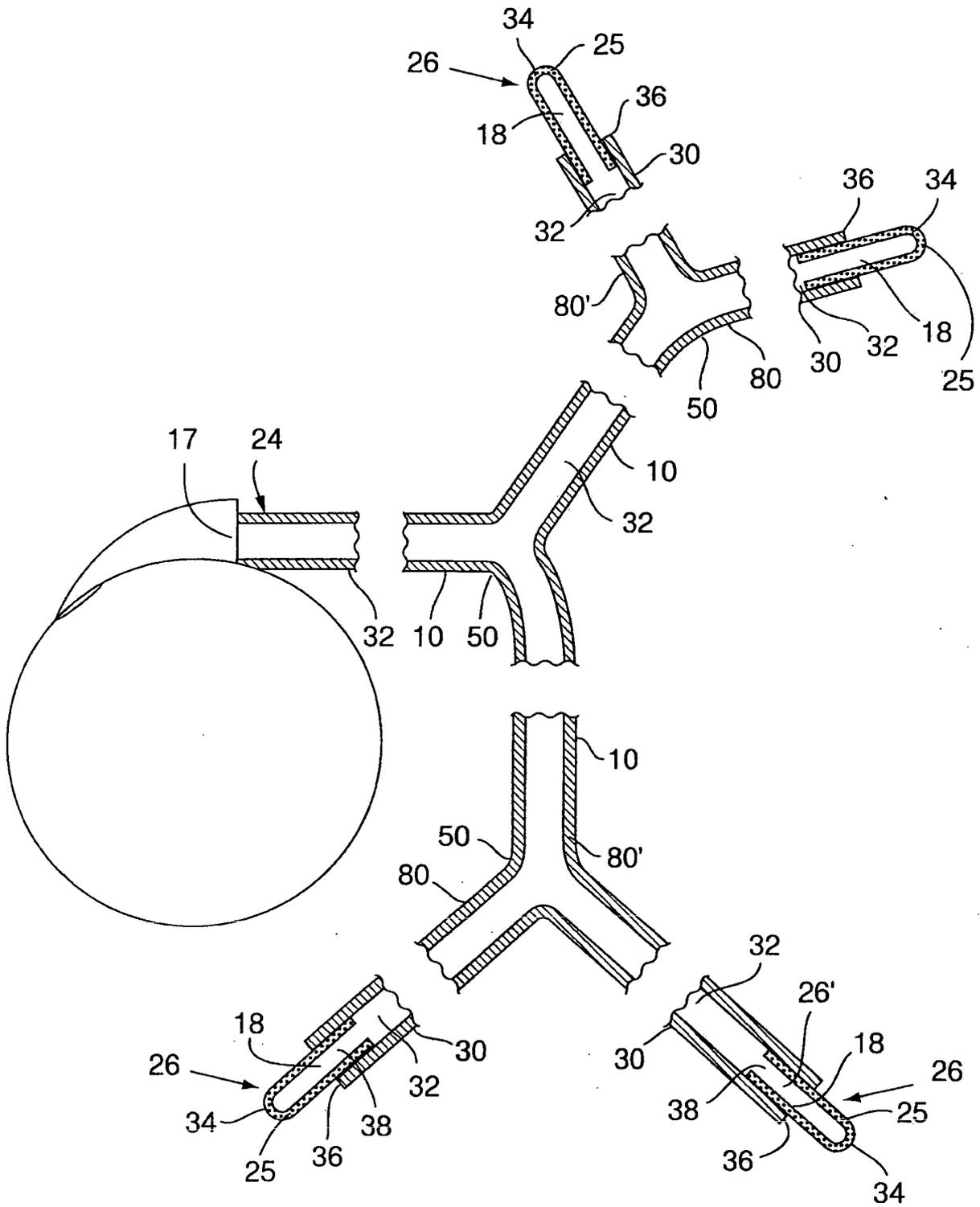


Fig.4A

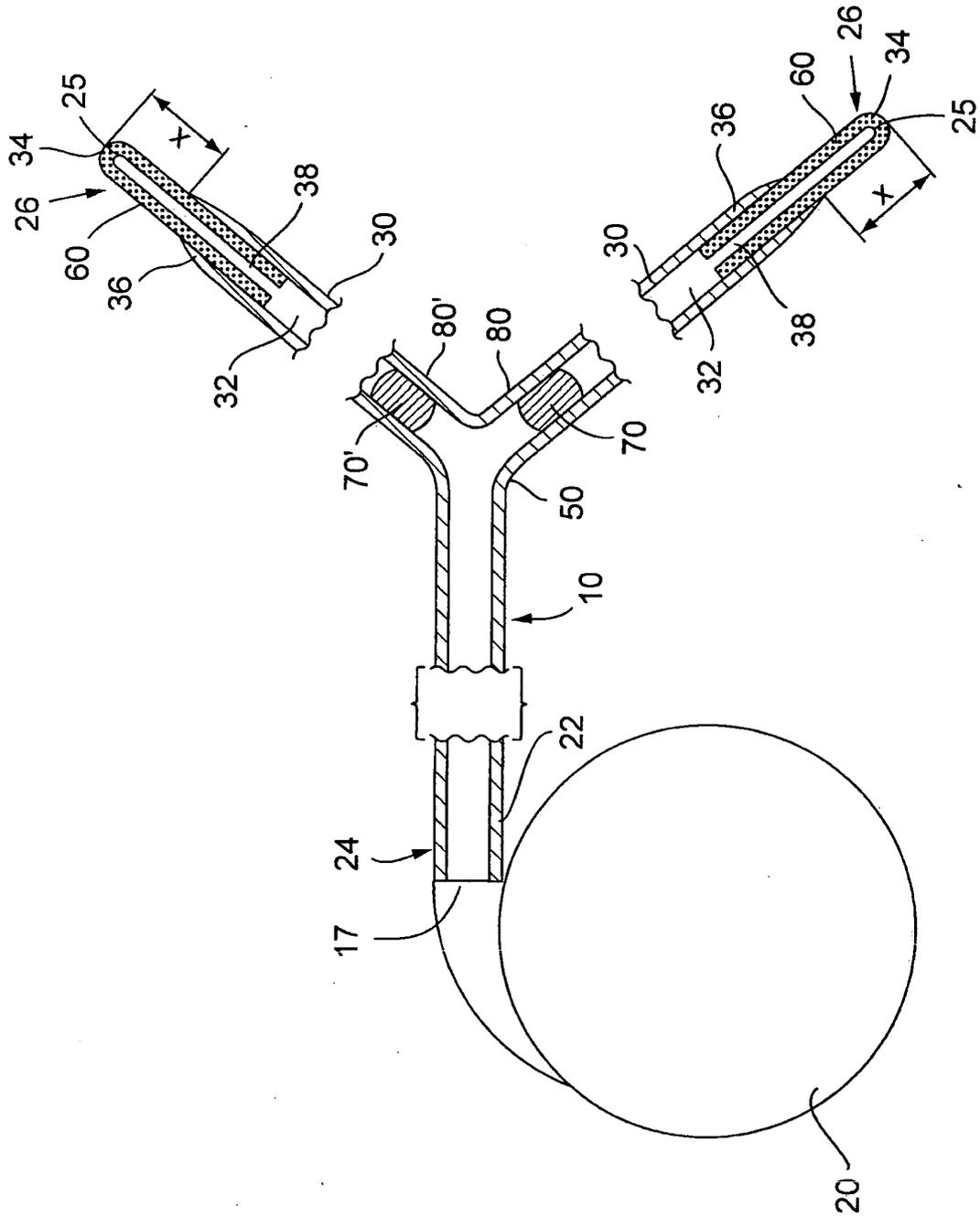


Fig.4B

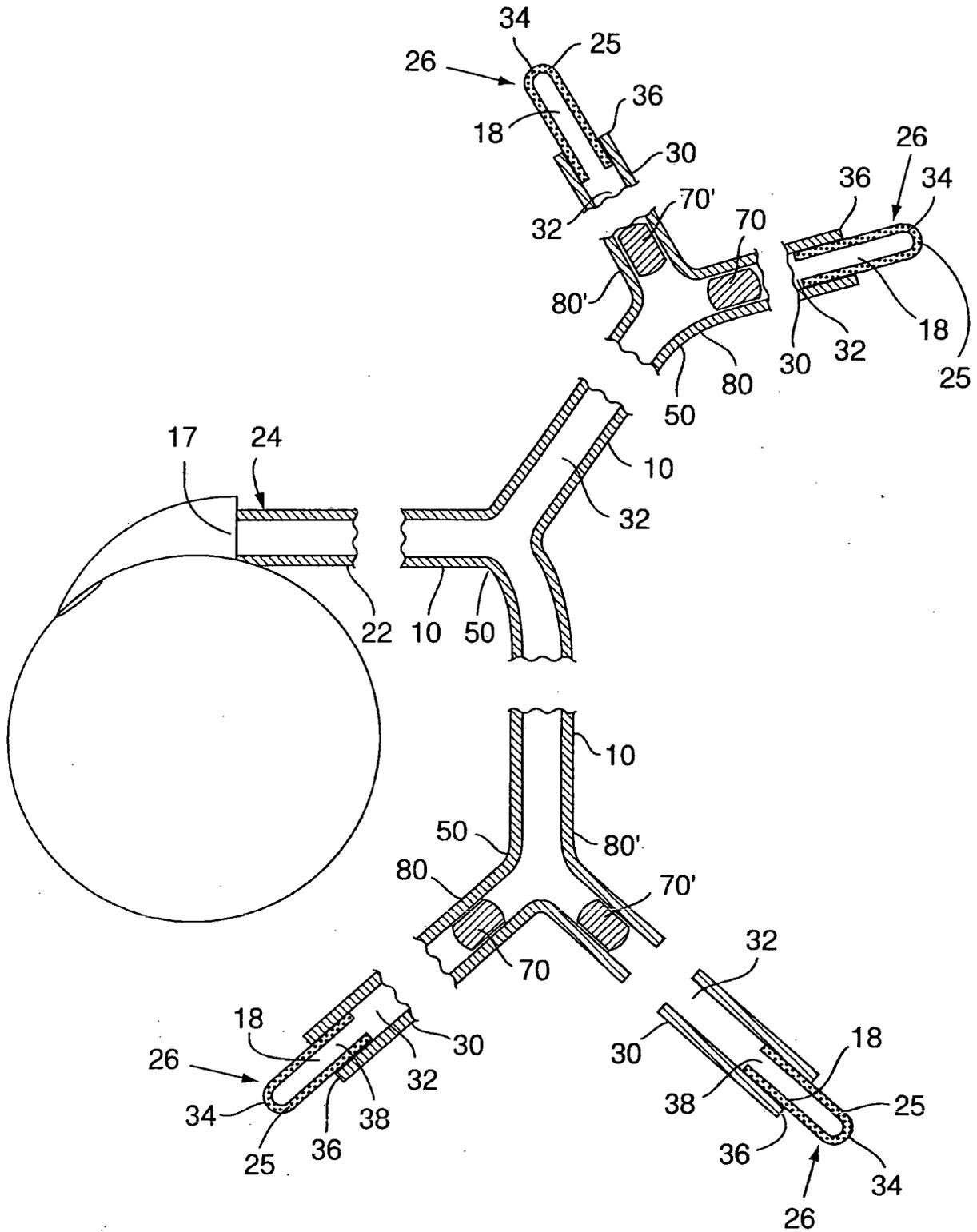


Fig.5A

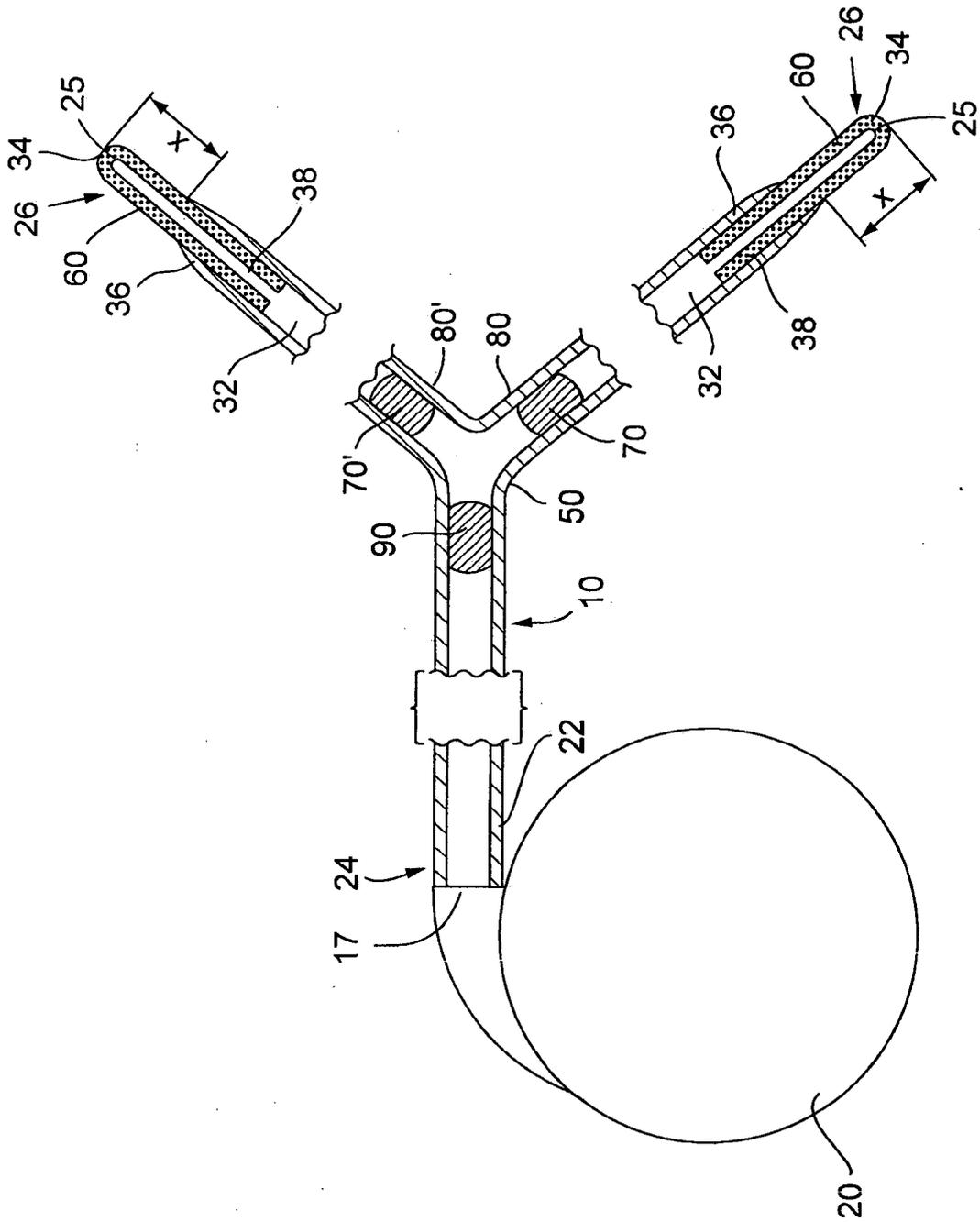


Fig.5B

