

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 924**

51 Int. Cl.:

A61N 1/05 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/378 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2019** **PCT/US2019/048647**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2020** **WO20047152**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2019** **E 19854384 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2024** **EP 3843830**

54 Título: **Dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado**

30 Prioridad:

29.08.2018 US 201862724253 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2024

73 Titular/es:

IOTA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
1020 Atlantic Avenue, Suite 100
Alameda, CA 94501, US

72 Inventor/es:

CARMENA, JOSE M.;
MAHARBIZ, MICHEL M. y
NEELY, RYAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 985 924 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

Dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado

Campo técnico

La presente invención se relaciona con un dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado.

5 Antecedentes

El sistema nervioso periférico de un individuo opera la actividad de los órganos vitales y homeostasis fisiológica con un estricto control. Los pulsos eléctricos transmitidos a través de los nervios pueden alterar, por ejemplo, frecuencias cardíacas, inflamación, y control de vejiga o intestinos. Ciertas condiciones médicas pueden surgir cuando estas señales neuronales fallan en controlar adecuadamente el cuerpo, ya sea por sobreestimulación o subestimulación de los órganos objetivo. En otros dispositivos implantables, tal como el divulgado en el documento US 828 53 89, se estimula el tejido dentro y alrededor del corazón.

Se han desarrollado métodos invasivos para tratar la actividad fisiológica anormal controlando las señales eléctricas del sistema nervioso periférico. Tales métodos pueden incluir implantar electrodos en el cuerpo de un paciente, con las puntas de los electrodos entrando en contacto con los nervios objetivo. Estos electrodos generalmente tienen cables largos que se unen a un dispositivo externo o a un dispositivo implantado voluminoso, lo cual somete al paciente a un riesgo sustancial de infección o desplazamiento de los electrodos. Otros dispositivos implantables, tales como el divulgado en el documento US 2013 073 000, incluyen un *stent* que se implanta dentro de la vasculatura. Adicionalmente, debido a que muchos de los métodos son tan invasivos, ciertos tratamientos se limitan a entornos clínicos, y no pueden usarse como un remedio casero. Se han desarrollado dispositivos totalmente implantables para tratamientos menos invasivos, pero tales dispositivos son demasiado grandes para colocarse en muchas ubicaciones del cuerpo. Por lo tanto, los dispositivos implantados requieren el uso de cables largos, que pueden desplazarse o romperse. En otros dispositivos implantables, tales como los divulgados en los documentos WO 2017 087 681, US 2005 001 0265, y US 2007 093 875, se estimula un nervio, por ejemplo en respuesta a una señal fisiológica detectada o una señal nerviosa detectada.

Los dispositivos de neuromodulación de bucle cerrado pueden emitir un pulso eléctrico neuromodulador en respuesta a recibir una señal, tal como un potencial de acción transmitido por un nervio. Sin embargo, las señales transmitidas por los nervios pueden ser compuestas (es decir, potenciales de acción compuestos), y pueden transmitirse mediante uno de varios fascículos ubicados dentro de un haz de nervios. Por lo tanto, muchos dispositivos de bucle cerrado que detectan señales desde un nervio no son lo suficientemente precisos para distinguir entre potenciales de acción benignos y potenciales de acción que se originan desde nervios corriente abajo direccionados. Adicionalmente, la estimulación neuronal de muchos dispositivos de neuromodulación emite un pulso eléctrico amplio a un nervio, lo cual da como resultado la estimulación de nervios corriente abajo fuera de objetivo. Continúa siendo una necesidad de dispositivos implantables de bucle cerrado que puedan estimular nervios específicos de una manera controlada y con riesgos y efectos secundarios limitados.

Las divulgaciones de todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente a las que se hace referencia en este documento se incorporan cada una por la presente mediante referencia en su totalidad. En la medida en que cualquier referencia incorporada mediante referencia entre en conflicto con la presente divulgación, prevalecerá la presente divulgación.

Resumen de la invención

La invención se define en las reivindicaciones anexas. Aspectos, realizaciones y ejemplos divulgados en este documento que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones anexas no forman parte de la invención, y se proporcionan simplemente con propósitos ilustrativos.

Resumen de la divulgación

En este documento se describen un dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado y métodos de usar el dispositivo implantable.

Por ejemplo, en una realización un dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado, comprende: uno o más miembros curvados que se extienden desde un cuerpo, los miembros curvados configurados para circunscribir al menos parcialmente un nervio, en donde los miembros curvados comprenden una o más almohadillas de electrodos; comprendiendo el cuerpo: un transductor ultrasónico configurado para recibir ondas ultrasónicas y convertir la energía de las ondas ultrasónicas en una energía eléctrica; una memoria no transitoria que almacena una o más señales de detección de plantilla o uno o más pulsos de plantilla; y un circuito computacional conectado eléctricamente a la una o más almohadillas de electrodos, configurado para: recibir una señal de detección basada en una señal electrofisiológica detectada, generar una señal de

- estimulación basada en la señal de detección, en donde generar la señal de estimulación basada en la señal de detección comprende analizar la señal de detección, recuperar un pulso de plantilla desde la memoria no transitoria con base en la señal de detección analizada, en donde la desviación desde una señal de detección de línea base o la comparación con una señal de detección de plantilla determina qué pulso de plantilla se recupera, y generar la señal de estimulación con base en el pulso de plantilla recuperado. y operar la una o más almohadillas de electrodos del uno o más miembros curvados para emitir un pulso eléctrico al nervio con base en la señal de estimulación.
- En algunas realizaciones, el uno o más miembros curvados comprenden una pluralidad de almohadillas de electrodos posicionadas a lo largo del miembro curvado.
- En algunas realizaciones, el uno o más miembros curvados comprenden una almohadilla de electrodo curvada que circunscribe al menos parcialmente el nervio. En algunas realizaciones, al menos uno del uno o más miembros curvados comprende dos o más almohadillas de electrodos curvadas que cada una circunscribe al menos parcialmente el nervio en el mismo miembro curvado.
- En algunas realizaciones, la una o más almohadillas de electrodos o la pluralidad de almohadillas de electrodos comprenden tres o más almohadillas de electrodos.
- En algunas realizaciones, un dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado comprende uno o más miembros curvados que se extienden desde un cuerpo, comprendiendo cada miembro curvado una pluralidad de almohadillas de electrodos configuradas para posicionarse radialmente alrededor de un eje paralelo a la longitud de un nervio; comprendiendo el cuerpo: un transductor ultrasónico configurado para recibir ondas ultrasónicas y convertir la energía de las ondas ultrasónicas en energía eléctrica; y un circuito computacional conectado eléctricamente a la pluralidad de almohadillas de electrodos, configurado para: recibir una señal de detección basada en una señal electrofisiológica detectada, generar una señal de estimulación basada en la señal de detección, y operar la pluralidad de almohadillas de electrodos de al menos uno del uno o más miembros curvados para emitir un pulso eléctrico al nervio basado en la señal de estimulación.
- En algunas realizaciones, la pluralidad de almohadillas de electrodos comprende tres o más almohadillas de electrodos. En algunas realizaciones, las almohadillas de electrodos dentro de la pluralidad de almohadillas de electrodos están posicionadas radialmente en un plano común del nervio. En algunas realizaciones, el dispositivo está configurado para detectar la señal electrofisiológica desde un subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio. En algunas realizaciones, el dispositivo está configurado para detectar la señal electrofisiológica desde uno o más fascículos direccionados dentro del nervio, una o más fibras nerviosas aferentes direccionadas dentro del nervio, o una o más fibras nerviosas eferentes direccionadas dentro del nervio. En algunas realizaciones, el dispositivo está configurado para detectar la señal electrofisiológica desde dos o más fascículos direccionados diferentes dentro del nervio. En algunas realizaciones, el dispositivo está configurado para emitir el pulso eléctrico a un subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio.
- En algunas realizaciones, el dispositivo está configurado para emitir el pulso eléctrico a uno o más fascículos direccionados dentro del nervio, una o más fibras nerviosas aferentes direccionadas dentro del nervio, o una o más fibras nerviosas eferentes direccionadas dentro del nervio. En algunas realizaciones, el dispositivo está configurado para emitir el pulso eléctrico a dos o más fascículos direccionados diferentes dentro del nervio.
- En algunas realizaciones, el dispositivo está configurado para detectar la señal electrofisiológica desde un primer subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio, y para emitir el pulso eléctrico a un segundo subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio, en donde el primer subconjunto direccionado de fibras nerviosas y el segundo subconjunto direccionado de fibras nerviosas son iguales o diferentes.
- En algunas realizaciones, el cuerpo comprende además una batería configurada para recibir la energía eléctrica desde el transductor ultrasónico y alimentar el circuito computacional.
- El dispositivo comprende una memoria no transitoria. En algunas realizaciones, la memoria no transitoria está configurada para almacenar datos que comprenden datos basados en la señal electrofisiológica detectada, datos basados en el pulso eléctrico emitido, o datos basados en una condición fisiológica detectada o medida. En algunas realizaciones, la memoria no transitoria está configurada para almacenar datos recibidos desde un interrogador. En algunas realizaciones, el transductor ultrasónico está configurado para emitir ondas ultrasónicas de retrodispersión que codifican al menos una porción de los datos. En algunas realizaciones, los datos comprenden una marca de tiempo, una velocidad, una dirección, una amplitud, una frecuencia, o una forma de onda de la señal electrofisiológica detectada o el pulso eléctrico emitido. En algunas realizaciones, la memoria no transitoria está configurada para almacenar datos adquiridos durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, la memoria no transitoria almacena una o más señales de detección de plantilla o uno o más pulsos de plantilla. En algunas realizaciones, el circuito computacional está configurado para generar la señal de estimulación comparando la señal de detección con la una o más señales de detección de plantilla. En algunas realizaciones, generar la señal de estimulación comprende recuperar un pulso de plantilla de la memoria no transitoria, y generar la señal de estimulación con base en el pulso de plantilla recuperado.

En algunas realizaciones, la señal de estimulación se genera usando una relación matemática entre la única detección y la señal de estimulación.

En algunas realizaciones, el dispositivo comprende además un sensor configurado para detectar o medir una condición fisiológica. En algunas realizaciones, la condición fisiológica es temperatura, pH, presión, frecuencia cardíaca, tensión, o presencia o cantidad de un analito. En algunas realizaciones, la señal de detección comprende un componente de pulso electrofisiológico detectado y un componente de condición fisiológica detectado adicional.

En algunas realizaciones, el dispositivo comprende un primer miembro curvado que comprende un primer conjunto de una o más almohadillas de electrodos y un segundo miembro curvado que comprende un segundo conjunto de una o más almohadillas de electrodos, en donde el primer miembro curvado y el segundo miembro curvado están configurados cada uno para circunscribir al menos parcialmente el nervio en diferentes posiciones a lo largo de la longitud del nervio. En algunas realizaciones, el primer conjunto de una o más almohadillas de electrodos comprende una pluralidad de almohadillas de electrodos posicionadas a lo largo del primer miembro curvado, el segundo conjunto de una o más almohadillas de electrodos comprende una pluralidad de almohadillas de electrodos posicionadas a lo largo del segundo miembro curvado, o ambos. En algunas realizaciones, el primer conjunto de una o más almohadillas de electrodos comprende una almohadilla de electrodo curvada que circunscribe al menos parcialmente el nervio, el segundo conjunto de una o más almohadillas de electrodos comprende una almohadilla de electrodo curvada que circunscribe al menos parcialmente el nervio, o ambos. En algunas realizaciones, el primer conjunto de almohadillas de electrodos y el segundo conjunto de almohadillas de electrodos están configurados para detectar la señal electrofisiológica transmitida por el nervio. En algunas realizaciones, el dispositivo comprende además un tercer miembro curvado que comprende una tercera pluralidad de almohadillas de electrodos, en donde el tercer miembro curvado está configurado para circunscribir al menos parcialmente el nervio en una posición entre el primer miembro curvado y el segundo miembro curvado a lo largo de la longitud del nervio. En algunas realizaciones, el tercer conjunto de almohadillas de electrodos comprende una pluralidad de almohadillas de electrodos posicionadas a lo largo del tercer miembro curvado. En algunas realizaciones, el tercer conjunto de almohadillas de electrodos comprende una almohadilla de electrodo curvada que circunscribe al menos parcialmente el nervio. En algunas realizaciones, el circuito computacional está configurado para determinar un subconjunto de fibras nerviosas que transmite la señal electrofisiológica con base en la señal electrofisiológica detectada por una o más de la primera pluralidad de almohadillas de electrodos, la segunda pluralidad de almohadillas de electrodos, o la tercera pluralidad de almohadillas de electrodos. En algunas realizaciones, el subconjunto de fibras nerviosas que transmite la señal electrofisiológica se determina además con base en los datos recibidos desde un interrogador. En algunas realizaciones, la primera pluralidad de almohadillas de electrodos, la segunda pluralidad de almohadillas de electrodos, o la tercera pluralidad de almohadillas de electrodos están configuradas para emitir el pulso eléctrico al nervio. En algunas realizaciones, las almohadillas de electrodos dentro de la primera pluralidad de almohadillas de electrodos, la segunda pluralidad de almohadillas de electrodos, o la tercera pluralidad de almohadillas de electrodos están configuradas para activarse selectivamente para emitir el pulso eléctrico a un subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio.

En algunas realizaciones, el dispositivo comprende: un primer miembro curvado que comprende una primera pluralidad de almohadillas de electrodos, y un segundo miembro curvado que comprende una segunda pluralidad de almohadillas de electrodos, la primera pluralidad de almohadillas de electrodos y la segunda pluralidad de almohadillas de electrodos configuradas para detectar la señal electrofisiológica transmitida por el nervio; y un tercer miembro curvado que comprende una tercera pluralidad de almohadillas de electrodos, y un cuarto miembro curvado que comprende una cuarta pluralidad de almohadillas de electrodos, la tercera pluralidad de almohadillas de electrodos y la cuarta pluralidad de almohadillas de electrodos configuradas para emitir el pulso eléctrico; en donde la primera pluralidad de electrodos, la segunda pluralidad de electrodos, la tercera pluralidad de electrodos, y la cuarta pluralidad de electrodos están configurados cada uno para posicionarse radialmente alrededor del eje paralelo al nervio en diferentes posiciones a lo largo de la longitud del nervio. En algunas realizaciones, el tercer miembro curvado y el cuarto miembro curvado están posicionados entre el primer miembro curvado y el segundo miembro curvado a lo largo de la longitud del nervio. En algunas realizaciones, el dispositivo comprende además un quinto miembro curvado que comprende una quinta pluralidad de almohadillas de electrodos configuradas para detectar la señal electrofisiológica. En algunas realizaciones, el quinto miembro curvado está posicionado entre el tercer miembro curvado y el cuarto miembro curvado a lo largo de la longitud del nervio. En algunas realizaciones, el circuito computacional está configurado para determinar un subconjunto de fibras nerviosas que transmite la señal electrofisiológica con base en la señal electrofisiológica detectada por una o más de la primera pluralidad de almohadillas de electrodos, la segunda pluralidad de almohadillas de electrodos, o la quinta pluralidad de almohadillas de electrodos. En algunas realizaciones, el subconjunto de fibras nerviosas que transmite la señal electrofisiológica se determina además con base en los datos recibidos desde un interrogador. En algunas realizaciones, las almohadillas de electrodos dentro de la tercera pluralidad de almohadillas de electrodos o la cuarta pluralidad de almohadillas de electrodos están configuradas para activarse selectivamente para emitir el pulso eléctrico a un subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio.

- En algunas realizaciones, el dispositivo comprende un primer miembro curvado que comprende una primera almohadilla de electrodo y un segundo miembro curvado, en donde la primera de almohadilla de electrodo y la segunda almohadilla de electrodo están configuradas cada una para rodear al menos parcialmente el eje paralelo a la longitud del nervio en diferentes posiciones a lo largo de la longitud del nervio. En algunas realizaciones, la primera almohadilla de electrodo y la segunda almohadilla de electrodo están configuradas para detectar la señal electrofisiológica transmitida por el nervio. En algunas realizaciones, el dispositivo comprende además un tercer miembro curvado que comprende una tercera almohadilla de electrodo configurada para rodear al menos parcialmente el eje paralelo a la longitud del nervio en una posición entre el primer miembro curvado y el segundo miembro curvado a lo largo de la longitud del nervio. En algunas realizaciones, el circuito computacional está configurado para determinar un subconjunto de fibras nerviosas que transmite la señal electrofisiológica con base en la señal electrofisiológica detectada por una o más de la primera almohadilla de electrodo, la segunda almohadilla de electrodo, o la tercera almohadilla de electrodo. En algunas realizaciones, el subconjunto de fibras nerviosas que transmite la señal electrofisiológica se determina además con base en los datos recibidos desde un interrogador. En algunas realizaciones, la primera almohadilla de electrodo, la segunda almohadilla de electrodo, o la tercera almohadilla de electrodo están configuradas para activarse selectivamente para emitir el pulso eléctrico al nervio. En algunas realizaciones, la primera almohadilla de electrodo, la segunda almohadilla de electrodo, o la tercera almohadilla de electrodo están configuradas para activarse selectivamente para emitir el pulso eléctrico a un subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio.
- En algunas realizaciones, el dispositivo comprende: un primer miembro curvado que comprende una primera de almohadilla de electrodo y un segundo miembro curvado que comprende una segunda almohadilla de electrodo, la primera almohadilla de electrodo y la segunda almohadilla de electrodo configuradas para detectar la señal electrofisiológica transmitida por el nervio; y un tercer miembro curvado que comprende una tercera almohadilla de electrodo, y un cuarto miembro curvado que comprende una cuarta almohadilla de electrodo, la tercera almohadilla de electrodo y la cuarta almohadilla de electrodo configuradas para emitir el pulso eléctrico; en donde la primera almohadilla de electrodo, la segunda almohadilla de electrodo, la tercera almohadilla de electrodo, y la cuarta almohadilla de electrodo están configuradas para rodear al menos parcialmente un eje paralelo a la longitud de un nervio en diferentes posiciones a lo largo de la longitud del nervio. En algunas realizaciones, el tercer miembro curvado y el cuarto miembro curvado están posicionados entre el primer miembro curvado y el segundo miembro curvado a lo largo de la longitud del nervio. En algunas realizaciones, el dispositivo comprende además un quinto miembro curvado que comprende una quinta almohadilla de electrodo configurada para detectar la señal electrofisiológica. En algunas realizaciones, el quinto miembro curvado está posicionado entre el tercer miembro curvado y el cuarto miembro curvado a lo largo de la longitud del nervio. En algunas realizaciones, el circuito computacional está configurado para determinar un subconjunto de fibras nerviosas que transmite la señal electrofisiológica con base en la señal electrofisiológica detectada por una o más de la primera almohadilla de electrodo, la segunda almohadilla de electrodo, o la quinta almohadilla de electrodo. En algunas realizaciones, el subconjunto de fibras nerviosas que transmite la señal electrofisiológica se determina además con base en los datos recibidos desde un interrogador. En algunas realizaciones, las terceras almohadillas de electrodos o la cuarta almohadilla de electrodo están configuradas para activarse selectivamente para emitir el pulso eléctrico a un subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio.
- En algunas realizaciones, el circuito computacional está configurado para determinar una dirección o una velocidad de la señal electrofisiológica.
- En algunas realizaciones, la una o más almohadillas de electrodos o la pluralidad de almohadillas de electrodos están configuradas para posicionarse fuera del nervio y en comunicación eléctrica con el nervio.
- En algunas realizaciones, la una o más almohadillas de electrodos o la pluralidad de almohadillas de electrodos están configuradas para estar en contacto con el epineuro del nervio. En algunas realizaciones, la una o más almohadillas de electrodos o la pluralidad de almohadillas de electrodos están configuradas para penetrar el epineuro del nervio en una o más ubicaciones.
- En algunas realizaciones, el circuito computacional está configurado para submuestrear la señal de detección o un componente de la señal de detección. En algunas realizaciones, el circuito computacional está configurado para generar la señal de estimulación con base en una dirección, una velocidad, una frecuencia, una amplitud, o una forma de onda de un potencial de acción compuesto o un subconjunto del potencial de acción compuesto transmitido por el nervio o un subconjunto de fibras nerviosas dentro del nervio.
- En algunas realizaciones, la señal de estimulación comprende una temporización, amplitud, frecuencia, o forma de onda del pulso eléctrico emitido por el dispositivo.
- En este documento se describe además un sistema que comprende uno cualquiera de los dispositivos anteriores y un interrogador configurado para emitir ondas ultrasónicas que alimentan el dispositivo. En algunas realizaciones, el interrogador es un dispositivo externo. En algunas realizaciones, el dispositivo comprende una memoria no transitoria configurada para almacenar datos basados en la señal electrofisiológica detectada o el

pulso eléctrico emitido, el transductor ultrasónico está configurado para emitir ondas ultrasónicas de retrodispersión que codifican al menos una porción de los datos, y el interrogador está configurado para recibir las ondas ultrasónicas de retrodispersión. En algunas realizaciones, el interrogador está configurado además para decodificar los datos.

- 5 También se describe en este documento un método de modulación de la actividad neuronal que no cae dentro del alcance de las reivindicaciones, que comprende: recibir ondas ultrasónicas en un transductor ultrasónico en un dispositivo de neuromodulación de bucle cerrado completamente implantado; convertir las ondas ultrasónicas en una energía eléctrica que alimenta el dispositivo; detectar, usando el dispositivo, una señal electrofisiológica transmitida por un subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro de un nervio; generar, usando el dispositivo, una señal de estimulación basada en la señal electrofisiológica detectada; emitir, usando el dispositivo, un pulso eléctrico al nervio con base en la señal de estimulación generada. En algunas realizaciones, el pulso eléctrico se emite a un segundo subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio.

- 15 En este documento se describe además un método de modulación de la actividad neuronal que no cae dentro del alcance de las reivindicaciones, que comprende: recibir ondas ultrasónicas en un transductor ultrasónico en un dispositivo de neuromodulación de bucle cerrado completamente implantado; convertir las ondas ultrasónicas en una energía eléctrica que alimenta el dispositivo; detectar, usando el dispositivo, una señal electrofisiológica transmitida por un nervio; generar, usando el dispositivo, una señal de estimulación basada en la señal electrofisiológica detectada; emitir, usando el dispositivo, un pulso eléctrico a un subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio con base en la señal de estimulación generada.

- 20 En algunas realizaciones de los métodos descritos, el método comprende almacenar la energía eléctrica en una batería dentro del dispositivo. En algunas realizaciones, el método comprende almacenar datos basados en la señal electrofisiológica detectada o el pulso eléctrico emitido en una memoria no transitoria dentro del dispositivo. En algunas realizaciones, los datos comprenden una marca de tiempo, una frecuencia, una amplitud, una forma de onda, una velocidad, o una dirección de la señal electrofisiológica detectada o del pulso eléctrico emitido.

- 25 En algunas realizaciones de los métodos descritos, el método comprende recibir datos desde un interrogador. En algunas realizaciones, los datos se codifican en ondas ultrasónicas transmitidas por el interrogador. En algunas realizaciones, los datos recibidos desde el interrogador se almacenan en una memoria no transitoria dentro del dispositivo.

En algunas realizaciones de los métodos descritos, el método comprende emitir una retrodispersión ultrasónica que codifica al menos una porción de los datos almacenados en el medio no transitorio.

En algunas realizaciones de los métodos descritos, el método comprende determinar una dirección o una velocidad de la señal electrofisiológica detectada.

- 35 En algunas realizaciones de los métodos descritos, el método comprende detectar o medir una condición fisiológica. En algunas realizaciones, la condición fisiológica comprende temperatura, pH, presión, frecuencia cardíaca, tensión, y/o presencia o cantidad de un analito.

En algunas realizaciones de los métodos descritos, el método comprende submuestrear la señal electrofisiológica detectada antes de generar la señal de estimulación.

- 40 En algunas realizaciones de los métodos descritos, la señal de estimulación se genera con base en una frecuencia, amplitud, o forma de onda de la señal electrofisiológica detectada.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra un esquema de un cuerpo de ejemplo para el dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado descrito en este documento.

- 45 La figura 2A ilustra un dispositivo implantable de neuromodulación de ejemplo con dos miembros curvados que se extienden desde un cuerpo y se implantan en un nervio (se muestra como un plano de sección transversal). Los miembros curvados circunscriben parcialmente el nervio, e incluyen una pluralidad de almohadillas de electrodos posicionadas a lo largo del miembro curvado.

- 50 La figura 2B ilustra un dispositivo implantable de neuromodulación de ejemplo con un miembro curvo que circunscribe sustancialmente un nervio (se muestra como un plano de sección transversal). El miembro curvo incluye una almohadilla de electrodo que circunscribe parcialmente el nervio, aunque no en la misma medida que el miembro curvado.

La figura 3A ilustra una vista frontal de un dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado de ejemplo con cinco miembros curvados que se extienden desde un cuerpo y se implantan en un nervio. La figura

3B ilustra una vista lateral del dispositivo ilustrado en la figura 3A, y la figura 3C ilustra una vista superior del dispositivo ilustrado en la figura 3A.

La figura 4 muestra un interrogador en comunicación con un dispositivo implantable a través de un transductor ultrasónico. El interrogador emite ondas portadoras que son recibidas por el dispositivo implantable. El dispositivo implantable luego emite una retrodispersión ultrasónica, que puede ser recibida por el interrogador. Opcionalmente, la retrodispersión ultrasónica codifica datos o información sobre el dispositivo implantable.

La figura 5 ilustra un interrogador de ejemplo que se puede usar en un sistema que incluye el dispositivo implantable descrito en este documento.

Descripción detallada

En este documento se describe un dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado que incluye uno o más miembros curvados que circunscriben al menos parcialmente un nervio u otro tejido filamentosos, e incluyen una o más almohadillas de electrodos. La una o más almohadillas de electrodos pueden ser, por ejemplo, una pluralidad de electrodos posicionados a lo largo del miembro curvado, o puede ser una almohadilla de electrodo curvada que circunscribe al menos parcialmente el nervio. El uno o más miembros curvados se extienden desde un cuerpo de dispositivo, que aloja uno o más transductores ultrasónicos y un circuito computacional para la computación a bordo de un pulso de estimulación en respuesta a que el dispositivo detecte una señal electrofisiológica. El uno o más transductores ultrasónicos pueden recibir ondas ultrasónicas y convertir energía desde las ondas ultrasónicas en una energía eléctrica que puede alimentar el dispositivo. En algunas realizaciones del dispositivo, la energía eléctrica se almacena en una batería, que está alojada en el cuerpo del dispositivo. La energía eléctrica alimenta el circuito computacional, que está conectado eléctricamente a las almohadillas de electrodos.

El circuito computacional permite la computación a bordo de tal manera que el dispositivo pueda emitir un pulso eléctrico en respuesta a una señal electrofisiológica detectada por el dispositivo. Por ejemplo, una señal electrofisiológica transmitida por el nervio puede detectarse mediante una o más (por ejemplo, una pluralidad de) almohadillas de electrodos en al menos uno del uno o más miembros curvados del dispositivo. La señal de detección desde la señal electrofisiológica (que puede filtrarse, digitalizarse, comprimirse, o procesarse de otro modo) es recibida por el circuito computacional, que genera una señal de estimulación usando la señal de detección. El circuito computacional puede operar además la una o más almohadillas de electrodos en al menos uno del uno o más miembros curvados (que pueden ser iguales que o diferentes del uno o más electrodos y/o miembro curvado que detectó la señal electrofisiológica) para emitir un pulso eléctrico basado en la señal de estimulación generada.

Los miembros curvados incluyen una o más almohadillas de electrodos, y están configurados para circunscribir al menos parcialmente un nervio. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el uno o más miembros curvados comprenden una pluralidad de almohadillas de electrodos posicionadas a lo largo del miembro curvado, o el uno o más miembros curvados comprenden una almohadilla de electrodo curvada que circunscribe al menos parcialmente el nervio. Esta configuración permite la detección o estimulación direccionada de la actividad nerviosa. Por ejemplo, se puede activar un subconjunto de almohadillas de electrodos para direccionar un pulso eléctrico a un subconjunto de fibras nerviosas. Adicionalmente, el dispositivo puede detectar una señal electrofisiológica transmitida por un subconjunto de fibras nerviosas detectando la señal electrofisiológica usando la pluralidad de almohadillas de electrodos y descifrando señales detectadas por las almohadillas de electrodos para determinar el subconjunto de transmisión. Por lo tanto, el dispositivo puede configurarse para detectar una señal electrofisiológica desde un fascículo direccionado dentro del nervio o emitir un pulso eléctrico a un fascículo direccionado dentro del nervio.

Los datos relacionados con la señal electrofisiológica detectada o el pulso eléctrico emitido se pueden almacenar en una memoria no transitoria dentro del cuerpo del dispositivo. Los datos se pueden transmitir a un dispositivo externo, por ejemplo codificando los datos en ondas ultrasónicas de retrodispersión emitidas por el uno o más transductores ultrasónicos. El interrogador puede transmitir las ondas ultrasónicas al dispositivo, por ejemplo las ondas ultrasónicas que se convierten en la energía eléctrica mediante el uno o más transductores ultrasónicos del dispositivo, y se emiten ondas ultrasónicas de retrodispersión. La corriente que fluye a través del uno o más transductores ultrasónicos se puede modular para codificar los datos, lo cual hace que las ondas ultrasónicas de retrodispersión emitidas por el uno o más transductores ultrasónicos codifiquen los datos.

En este documento se describen además métodos de modulación de la actividad neuronal. El método puede incluir recibir ondas ultrasónicas en uno o más transductores ultrasónicos de un dispositivo de neuromodulación de bucle cerrado implantado y convertir las ondas ultrasónicas en una energía eléctrica que alimente el dispositivo. El dispositivo se usa para detectar una señal electrofisiológica transmitida por un fascículo de señalización direccionado dentro de un nervio. El dispositivo luego se usa para generar automáticamente unas señales de estimulación usando la señal electrofisiológica detectada, y para emitir un pulso eléctrico al nervio

con base en la señal de estimulación generada. El pulso eléctrico puede direccionarse a un fascículo receptor direccionado dentro del nervio, que puede ser igual o diferente que el fascículo de señalización direccionado.

En otro ejemplo, un método de modulación de actividad neuronal incluye recibir ondas ultrasónicas en uno o más transductores ultrasónicos en un dispositivo de neuromodulación de bucle cerrado completamente implantado, y convertir las ondas ultrasónicas en una energía eléctrica que alimenta el dispositivo. El dispositivo se usa para detectar una señal electrofisiológica transmitida por un nervio. El dispositivo luego se usa para generar una señal de estimulación basada en la señal electrofisiológica detectada, y emitir un pulso eléctrico a un fascículo receptor direccionado dentro del nervio con base en la señal de estimulación generada.

Definiciones

- 10 Como se usan en este documento, las formas singulares "un", "uno, una", y "el, la" incluyen la referencia plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

La referencia a "alrededor" o "aproximadamente" un valor o parámetro en este documento incluye (y describe) variaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro *per se*. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a "alrededor de X" incluye la descripción de "X".

- 15 Se entiende que los aspectos y variaciones de la invención descrita en este documento incluyen aspectos y variaciones "que consisten" y/o "que consisten esencialmente en".

Los términos "implantable" e "implantado" se refieren a un objeto que es completamente implantable o completamente implantado en un sujeto de tal manera que ninguna porción del objeto traspasa la superficie del sujeto.

- 20 El término "sustancialmente" se refiere a 90% o más. Por ejemplo, un miembro curvado que rodea sustancialmente una sección transversal de un nervio se refiere a un miembro curvado que rodea 90% o más de la sección transversal del nervio.

El término "sujeto" y "paciente" se usan de manera intercambiable en este documento para referirse a un animal vertebrado.

- 25 Los términos "tratar", "que trata", y "tratamiento" se usan como sinónimos en este documento para referirse a cualquier acción que proporcione un beneficio a un sujeto afligido por un estado o condición de enfermedad, incluyendo la mejora en la condición a través de disminución, inhibición, supresión, o eliminación de al menos un síntoma, retraso en progresión de la enfermedad o condición, retraso en recurrencia de la enfermedad o condición, o inhibición de la enfermedad o condición.

- 30 Cuando se proporciona un rango de valores, se debe entender que cada valor interviniente entre el límite superior e inferior de ese rango, y cualquier otro valor establecido o interviniente en ese rango establecido, está abarcado dentro del alcance de la presente divulgación. Cuando el rango establecido incluye límites superiores o inferiores, los rangos que excluyen cualquiera de esos límites incluidos también se incluyen en la presente divulgación.

- 35 Debe entenderse que una, algunas o todas las propiedades de las diversas realizaciones descritas en este documento pueden combinarse para formar otras realizaciones de la presente invención. Los encabezados de secciones usados en este documento son con propósitos solamente organizativos y no deben interpretarse como que limitan la materia objeto descrita.

- 40 Las características y preferencias descritas anteriormente en relación con "realizaciones" son preferencias distintas y no se limitan solamente a esa realización particular; se pueden combinar libremente con características desde otras realizaciones, donde sea técnicamente viable, y pueden formar combinaciones preferidas de características. La descripción se presenta para permitir que un experto normal en la técnica realice y use la invención y se proporciona en el contexto de una solicitud de patente y sus requisitos. Diversas modificaciones a las realizaciones descritas serán fácilmente evidentes para aquellas personas expertas en la técnica y los principios genéricos en este documento se pueden aplicar a otras realizaciones. De este modo, la presente invención no está prevista que se limite a la realización mostrada sino que se le conceda el alcance más amplio consistente con los principios y características descritos en este documento.

Dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado

- 50 El dispositivo implantable de neuromodulación es un dispositivo de bucle cerrado que puede detectar una señal electrofisiológica desde un nervio o un subconjunto de fibras nerviosas, y emitir un pulso eléctrico al nervio o a un subconjunto de fibras nerviosas del nervio (que puede ser el mismo subconjunto o un subconjunto diferente de fibras nerviosas a partir del cual fue detectada la señal electrofisiológica) en respuesta a la señal electrofisiológica detectada. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable detecta un potencial de acción compuesto (o un subconjunto del potencial de acción compuesto) u otra modulación de la señal

electrofisiológica, y el pulso eléctrico se emite en respuesta al potencial de acción compuesto detectado (o subconjunto del mismo) u otra modulación de la señal electrofisiológica. El procesamiento para la generación de la señal de estimulación en respuesta a la señal electrofisiológica detectada se realiza mediante computación a bordo usando el circuito computacional. Por lo tanto, no se necesita comunicación externa para emitir el pulso eléctrico en respuesta a la señal electrofisiológica detectada.

El dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado incluye uno o más miembros curvados que están configurados para rodear un nervio, e incluye una o más (por ejemplo, una pluralidad de) almohadillas de electrodos que pueden detectar una señal electrofisiológica transmitida por el nervio y/o estimular el nervio emitiendo un pulso eléctrico. El dispositivo puede incluir una pluralidad de miembros curvados, con una primera porción configurada para detectar la señal electrofisiológica y una segunda porción configurada para emitir el pulso eléctrico. Los miembros curvados pueden incluir una o más (por ejemplo, una pluralidad de) almohadillas de electrodos en la superficie interior de los miembros curvados de tal manera que las almohadillas de electrodos puedan colocarse en comunicación eléctrica con el nervio cuando se implantan. Por ejemplo, los miembros curvados pueden incluir una pluralidad de almohadillas de electrodos posicionadas a lo largo del miembro curvado, que abarca al menos parcialmente el nervio, o los miembros curvos pueden incluir una almohadilla de electrodo curvada que circunscribe al menos parcialmente el nervio.

En algunas realizaciones, el miembro curvado rodea sustancialmente una sección transversal del nervio, con las almohadillas de electrodos en una superficie interior del miembro curvado y posicionadas radialmente alrededor de un eje a lo largo de la longitud del nervio. En esta configuración, las almohadillas de electrodos están alineadas circularmente con la sección transversal del nervio.

En algunas realizaciones, los miembros curvados incluyen una pluralidad de almohadillas de electrodos, que están posicionadas radialmente alrededor de un eje paralelo a la longitud del nervio, y están en comunicación eléctrica con el nervio cuando se implanta el dispositivo implantable. Los miembros curvados se extienden desde un cuerpo, que incluye uno o más transductores ultrasónicos configurados para recibir ondas ultrasónicas y convertir energía de las ondas ultrasónicas en una energía eléctrica, y un circuito computacional conectado eléctricamente a la pluralidad de almohadillas de electrodos. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable incluye uno, dos, tres, o más transductores ultrasónicos.

El cuerpo del dispositivo puede alojar un circuito integrado, que incluye el circuito computacional, un circuito de modulación, un circuito de detección, y un circuito de estimulación. El circuito computacional está conectado eléctricamente a la pluralidad de almohadillas de electrodos en el uno o más miembros curvados, y está configurado para operar las almohadillas de electrodos para emitir un pulso eléctrico o detectar una señal electrofisiológica a través de la almohadilla de electrodo. Por ejemplo, el circuito computacional está configurado para recibir una señal de detección, generar una señal de estimulación usando la señal de detección, y operar la pluralidad de almohadillas de electrodos de al menos uno del uno o más miembros curvados para emitir un pulso eléctrico al nervio basado en la señal de estimulación. La señal de detección se basa en la señal electrofisiológica detectada. Opcionalmente, la señal de detección puede basarse además en una condición fisiológica adicional, por ejemplo temperatura, presión, frecuencia cardíaca, pH, o detección o concentración de un analito. Es decir, la señal de detección puede incluir opcionalmente un componente de señal electrofisiológica detectado y un componente de condición fisiológica detectado. En algunas realizaciones, la condición fisiológica se detecta o mide usando un sensor, que puede estar en el dispositivo, como se describe además en este documento.

El circuito computacional puede ser un circuito digital, un circuito analógico, o un circuito integrado de señal mixta. Los circuitos computacionales de ejemplo incluyen un microprocesador, una máquina de estados finitos (FSM), un arreglo de puertas programables en campo (FPGA), y un microcontrolador. En algunas realizaciones, el circuito integrado incluye una memoria volátil, a la cual se puede acceder mediante el circuito computacional.

En algunas realizaciones, el circuito computacional está configurado para activar selectivamente las almohadillas de electrodos dentro de la pluralidad de almohadillas de electrodos para la emisión direccionada del pulso eléctrico, como se describe además en este documento.

Cuando la señal de almohadillas de electrodos está en comunicación eléctrica con el nervio, una señal electrofisiológica transmitida por el nervio es detectada por las almohadillas de electrodos. La señal electrofisiológica puede incluir una señal de línea base, y un potencial de acción o potencial de acción compuesto transmitido por el nervio da como resultado la modulación de la señal electrofisiológica. Una señal de detección basada en la señal electrofisiológica detectada por las almohadillas de electrodos del dispositivo es recibida por el circuito computacional. La señal de detección recibida por el circuito computacional puede ser una señal electrofisiológica sin procesar detectada por el dispositivo, o la señal electrofisiológica puede procesarse (por ejemplo, amplificarse, digitalizarse, y/o filtrarse) antes de ser recibida por el circuito computacional. En algunas realizaciones, la señal de detección incluye un componente de señal electrofisiológica detectado y un componente de condición fisiológica, que pueden analizarse juntos mediante el circuito computacional para generar la señal de estimulación. En algunas realizaciones, la señal de detección (o el componente de señal electrofisiológica detectado de la señal de detección) se comprime mediante el

circuito computacional u otra circuitería adecuada dentro del dispositivo. La compresión de la señal de detección permite un procesamiento más rápido y energéticamente más eficiente por el circuito computacional, lo cual permite un dispositivo de bucle cerrado más eficiente. Por ejemplo, la duración de batería de la batería a bordo es mayor con menos procesamiento de datos, y se disminuye el retraso de tiempo entre recibir la señal de detección y generar la señal de estimulación. A modo de ejemplo, la compresión de la señal de detección puede incluir submuestrear la señal de detección reteniendo una porción de los puntos de datos en la señal de detección. En otro ejemplo, en algunas realizaciones, la señal digital se comprime identificando un pico de señal electrofisiológica por encima de un umbral de línea base, y usando una marca de tiempo asociada con el pico de señal electrofisiológica como una entrada para el circuito computacional. En algunas realizaciones, la señal de detección se puede comparar con una señal de línea base, que puede ser una señal promedio (ya sea señal electrofisiológica, condición fisiológica, o ambas) detectada durante un período de tiempo. El período de tiempo puede ser, por ejemplo aproximadamente 1 minuto o más (tal como aproximadamente 2 minutos o más, aproximadamente 5 minutos o más, aproximadamente 10 minutos o más, aproximadamente 15 minutos o más, aproximadamente 30 minutos o más, o aproximadamente 45 minutos o más). En algunas realizaciones, el período de tiempo es aproximadamente 1 hora o menos (tal como aproximadamente 45 minutos o menos, aproximadamente 30 minutos o menos, aproximadamente 15 minutos o menos, aproximadamente 10 minutos o menos, aproximadamente 5 minutos o menos, o aproximadamente 2 minutos o menos). Una desviación detectada de la señal de detección desde la señal de línea base puede usarse para activar la generación de la señal de estimulación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, si la amplitud de la señal electrofisiológica modulada está por encima de una señal electrofisiológica de línea base o por encima de un umbral de amplitud predeterminado, la modulación detectada es una entrada de señal, que puede asociarse con una o más modulaciones detectadas adicionales en una dimensión temporal. En algunas realizaciones, la señal computacional analiza la señal no comprimida (por ejemplo, sin procesar).

En algunas realizaciones, el componente de señal electrofisiológica detectado de la señal de detección incluye, por ejemplo, una velocidad, una dirección, una frecuencia, una amplitud, una forma de onda de un potencial de acción compuesto o un subconjunto del potencial de acción compuesto (tal como uno o más potenciales de acción) transmitido por el nervio o un subconjunto de fibras nerviosas dentro del nervio. El componente de señal electrofisiológica detectado puede incluir adicional o alternativamente información relacionada con el subconjunto de fibras nerviosas a partir del cual fue detectada la señal electrofisiológica (es decir, una ubicación del subconjunto de fibras nerviosas dentro del nervio). Esta información puede ser usada por el circuito computacional, por ejemplo, para seleccionar una señal de detección de plantilla y/o generar la señal de estimulación.

Se puede incluir un circuito de detección en el circuito integrado, y conectar eléctricamente a la pluralidad de almohadillas de electrodos configuradas para detectar la señal electrofisiológica. El circuito de detección también puede incluir opcionalmente un convertidor analógico a digital (ADC), uno o más filtros, y/o uno o más amplificadores.

Opcionalmente, el dispositivo implantable incluye además uno o más sensores configurados para medir o detectar una condición fisiológica, tal como un analito, un pH, una temperatura, una tensión, una frecuencia cardíaca, o una presión (por ejemplo, una presión arterial). La condición fisiológica detectada por el dispositivo implantable puede ser opcionalmente un componente, además de la señal electrofisiológica detectada, de la señal de detección recibida por el circuito computacional. Por lo tanto, la señal de detección que incluye el componente de señal electrofisiológica detectado y el componente de condición fisiológica detectado adicionalmente se usa por el circuito computacional para generar la señal de simulación.

La señal de detección puede incluir una o más señales detectadas (señal electrofisiológica y/o condición fisiológica), que pueden detectarse en diferentes puntos de tiempo. Se puede asociar una marca de tiempo para las señales con la señal detectada, y se puede incluir en la señal de detección para análisis por el circuito computacional. Por ejemplo, una señal de detección que incluye un número predeterminado de picos de señales electrofisiológicas detectadas dentro de un período de tiempo puede dar como resultado la generación de una señal de estimulación por el circuito computacional.

El circuito computacional puede analizar la señal de detección para generar una señal de estimulación usando la señal de detección. El análisis puede incluir, por ejemplo, identificar una modulación de la señal de detección (tal como una modulación de la señal electrofisiológica detectada, la condición fisiológica detectada, o ambas), que puede actuar como un activador para la generación de la señal de estimulación. La modulación de la señal electrofisiológica puede indicar, por ejemplo, un potencial de acción compuesto o un componente del potencial de acción compuesto (por ejemplo, uno o más potenciales de acción) que está siendo transmitido por el nervio. La señal de estimulación se puede generar usando una relación matemática entre la señal de detección y la señal de estimulación. De este modo, el circuito computacional puede ingresar la señal de detección en la relación matemática para generar la señal de estimulación. La relación matemática se puede determinar, por ejemplo, usando aprendizaje automático o puede ser una relación matemática preseleccionada. En algunas realizaciones, el circuito computacional usa una lógica digital, una lógica analógica, una red neuronal artificial, una red neuronal convolucional (CNN), o computación neuromórfica para detectar la desviación de la señal de detección desde una señal de línea base.

En algunas realizaciones, generar la señal de estimulación puede incluir comparar la señal de detección (que puede incluir un componente de señal electrofisiológica detectado y/o un componente de señal fisiológica detectado) con una señal de detección de plantilla, y la señal de estimulación se genera con base en la variación o similitud entre la señal de detección y la señal de detección de plantilla. Se pueden almacenar una o más señales de detección de plantilla, por ejemplo, en una memoria no transitoria en el cuerpo del dispositivo. El circuito computacional puede usar, por ejemplo, una lógica digital, una lógica analógica, una red neuronal artificial, una red neuronal convolucional (CNN), o computación neuromórfica para detectar la variación o similitud entre la señal electrofisiológica detectada y la señal electrofisiológica de plantilla.

La señal de estimulación generada por el circuito computacional puede incluir información sobre el pulso eléctrico que va a ser emitido por el dispositivo, tal como amplitud, frecuencia, forma de onda, o ubicación direccionada (es decir, subconjunto de fibras nerviosas) dentro del nervio. En algunas realizaciones, uno o más pulsos de plantilla se almacenan en una memoria no transitoria dentro del dispositivo (por ejemplo, dentro del cuerpo del dispositivo). El circuito computacional puede generar la señal de estimulación recuperando un pulso de plantilla desde la memoria no transitoria usando la señal de detección. Por ejemplo, generar la señal de estimulación puede incluir analizar la señal de detección, recuperar un pulso de plantilla desde la memoria no transitoria con base en la señal de detección analizada, y generar la señal de estimulación con base en el pulso de plantilla recuperado. Dependiendo de si o cómo la señal de detección se modula desde una línea base o se compara con una señal de detección de plantilla se puede determinar qué pulso de plantilla se recupera o señal de estimulación se genera.

El circuito integrado puede incluir un circuito de estimulación, que es operado por el circuito computacional y está conectado eléctricamente a almohadillas de electrodos que emiten el pulso electrofisiológico. El circuito de estimulación puede incluir un condensador de estimulación, que puede cargarse mediante la batería o energía eléctrica convertida a partir de las ondas ultrasónicas mediante el uno o más transductores ultrasónicos. El estado del condensador de estimulación, por ejemplo carga de condensador, puede determinarse mediante el circuito computacional. Opcionalmente, el estado del condensador de estimulación se registra en la memoria no transitoria o se codifica en ondas ultrasónicas de retrodispersión a través del circuito de modulación operado por el circuito computacional.

El circuito computacional opera las almohadillas de electrodos de al menos uno del uno o más miembros curvados para emitir un pulso eléctrico al nervio basado en la señal de estimulación. Por ejemplo, la señal de estimulación puede incluir una amplitud, frecuencia, y/o forma de onda de pulso, y el circuito computacional controla las almohadillas de electrodos para emitir el pulso de acuerdo con la señal de estimulación. El dispositivo puede incluir un condensador (es decir, un condensador estimulante), tal como dentro del cuerpo del dispositivo, que almacena una carga eléctrica y está controlado por el circuito computacional. El circuito computacional controla el condensador para emitir el pulso eléctrico a través de las almohadillas de electrodos. En algunas realizaciones, el circuito computacional está configurado para determinar un estado de condensador estimulante, tal como una carga del condensador. El estado de condensador puede almacenarse en la memoria no transitoria y/o codificarse en ondas ultrasónicas de retrodispersión.

En algunas realizaciones, el dispositivo implantable incluye además una batería configurada para recibir la energía eléctrica desde el uno o más transductores ultrasónicos y alimentar el circuito computacional. La inclusión de la batería permite que el circuito computacional funcione sin una fuente de potencia externa, incluyendo detectar una señal electrofisiológica o emitir un pulso eléctrico al nervio. La batería puede estar contenida dentro del cuerpo del dispositivo implantable. La batería puede ser, por ejemplo, una batería electroquímica recargable. La energía almacenada por la batería puede alimentar el dispositivo, por ejemplo cuando el uno o más transductores ultrasónicos no están recibiendo ondas ultrasónicas. La batería se puede cargar transmitiendo ondas ultrasónicas al dispositivo usando un interrogador que son recibidas por el uno o más transductores ultrasónicos. El uno o más transductores ultrasónicos convierten las ondas ultrasónicas en una energía eléctrica, y están conectados eléctricamente a la batería. De esta manera, la energía eléctrica carga la batería del dispositivo.

El dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado también puede incluir una memoria no transitoria configurada para almacenar datos con base en una señal electrofisiológica detectada por el dispositivo o un pulso eléctrico emitido por el dispositivo. Los datos pueden incluir, por ejemplo, una marca de tiempo, una velocidad, una dirección, una amplitud, una frecuencia, o una forma de onda de un potencial de acción o potencial de acción compuesto detectado; y/o una marca de tiempo, una amplitud, una frecuencia, o una forma de onda de un pulso eléctrico emitido por el dispositivo implantable. En algunas realizaciones, la memoria no transitoria puede almacenar datos relacionados con una condición fisiológica detectada (tal como temperatura, pH, presión, frecuencia cardíaca, tensión, y/o presencia o cantidad de un analito). Los datos almacenados en la memoria no transitoria pueden adquirirse durante un período de tiempo (tal como aproximadamente 1 minuto o más, aproximadamente 5 minutos o más, aproximadamente 10 minutos o más, aproximadamente 15 minutos o más, aproximadamente 30 minutos o más, aproximadamente 45 minutos o más, aproximadamente 1 hora o más, aproximadamente 2 horas o más, aproximadamente 4 horas o más, aproximadamente 6 horas o más, aproximadamente 8 horas o más, aproximadamente 12 horas o más, o aproximadamente 24 horas o más).

En algunas realizaciones, el dispositivo está configurado para codificar al menos una porción de los datos almacenados en la memoria no transitoria en ondas ultrasónicas de retrodispersión. Esto permite que los datos se transmitan de manera inalámbrica a un interrogador, que puede estar implantado o ser externo al sujeto. Los datos codificados en las ondas ultrasónicas de retrodispersión se pueden comprimir. La compresión se puede usar, por ejemplo, para una transmisión eficiente de los datos debido a los límites de ancho de banda entre el dispositivo implantable y el interrogador. A modo de ejemplo, la compresión de datos puede incluir transmitir datos submuestreados desde la señal de detección, datos procesados, o una o más características en la señal (tal como una marca de tiempo de un pico de señal electrofisiológica detectado). El dispositivo implantable puede incluir un circuito de modulación conectado eléctricamente al uno o más transductores ultrasónicos. Tras recibir ondas ultrasónicas desde un interrogador, se genera una corriente que fluye a través del uno o más transductores ultrasónicos y el circuito de modulación. El circuito computacional puede operar el circuito de modulación para codificar datos almacenados en la memoria no transitoria en la corriente. El uno o más transductores ultrasónicos del dispositivo emiten ondas ultrasónicas de retrodispersión, que pueden codificar los datos codificados en la corriente. Las ondas ultrasónicas de retrodispersión pueden recibirse mediante un interrogador, que puede ser igual o diferente que el interrogador que transmite las ondas ultrasónicas al dispositivo implantable, y los datos codificados en las ondas ultrasónicas de retrodispersión pueden descifrarse.

La memoria no transitoria también se puede usar para almacenar datos transmitidos al dispositivo desde un interrogador. El interrogador puede transmitir datos (tales como datos de temperatura, o datos relacionados con alguna otra condición fisiológica, tal como una concentración de analito en la sangre o fluido intersticial de un sujeto), que son recibidos por el dispositivo implantable y pueden almacenarse en la memoria no transitoria. Los datos se pueden transmitir, por ejemplo, a través de ondas ultrasónicas que codifican los datos. El interrogador puede transmitir las ondas ultrasónicas, que son recibidas por el transductor ultrasónico del dispositivo y descifradas por el circuito computacional.

La memoria no transitoria puede almacenar una o más instrucciones para operar el dispositivo, que pueden ejecutarse usando el circuito computacional. Por ejemplo, la memoria no transitoria puede incluir instrucciones para recibir una señal de detección basada en señal electrofisiológica detectada; generar una señal de estimulación usando la señal de detección; y operar la pluralidad de almohadillas de electrodos de al menos uno del uno o más miembros curvados para emitir un pulso eléctrico al nervio basado en la señal de estimulación. En algunas realizaciones, la memoria no transitoria incluye instrucciones para activar selectivamente uno o más electrodos con la pluralidad de electrodos para la emisión direccionada del pulso eléctrico. En algunas realizaciones, la memoria no transitoria comprende instrucciones para analizar una señal electrofisiológica detectada (y, opcionalmente, una condición fisiológica medida), por ejemplo determinando una variación en la señal electrofisiológica detectada (y/o condición fisiológica) en comparación con una señal electrofisiológica de línea base (y/o condición fisiológica). En algunas realizaciones, la memoria no transitoria comprende instrucciones para comparar la señal electrofisiológica detectada (y/o condición fisiológica) con una señal electrofisiológica de plantilla (y/o condición fisiológica).

La figura 1 ilustra un esquema de un cuerpo de ejemplo para el dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado descrito en este documento. El cuerpo incluye un transductor ultrasónico conectado eléctricamente a una batería y un circuito de modulación. La batería está conectada eléctricamente y alimenta un circuito computacional, que está conectado eléctricamente a una memoria no transitoria y al circuito de modulación. El circuito computacional también está conectado eléctricamente y está configurado para operar los electrodos en el miembro curvado o miembros curvados del dispositivo a través de un circuito de estimulación o un circuito de detección. Las ondas ultrasónicas son recibidas por el transductor ultrasónico, que convierte la energía de las ondas ultrasónicas en una energía eléctrica que carga la batería. Los electrodos en el dispositivo están configurados para detectar una señal electrofisiológica, y una señal de detección basada en la señal electrofisiológica es recibida por el circuito computacional. La señal de detección recibida por el circuito computacional puede ser procesada (por ejemplo, amplificada, digitalizada, y/o filtrada) por el circuito de detección antes de ser recibida por el circuito computacional. Opcionalmente, el circuito computacional accede a la memoria no transitoria para almacenar datos relacionados con la señal electrofisiológica detectada. El circuito computacional puede generar una señal de estimulación basada en la señal de detección, y operar los electrodos para emitir un pulso eléctrico al nervio basado en la señal de estimulación. Opcionalmente, el circuito computacional accede a la memoria no transitoria para almacenar datos relacionados con la señal de estimulación o pulso eléctrico emitido al nervio. Los datos almacenados en la memoria no transitoria se pueden transmitir de manera inalámbrica a través de ondas ultrasónicas de retrodispersión emitidas por el transductor ultrasónico. El transductor ultrasónico recibe ondas ultrasónicas, y genera una corriente que fluye a través del circuito de modulación. El circuito computacional accede a la memoria y opera el circuito de modulación para modular la corriente que fluye a través del circuito de modulación para codificar los datos. Las ondas ultrasónicas de retrodispersión emitidas por el transductor ultrasónico codifican de esa manera los datos.

En algunas realizaciones, el cuerpo incluye un alojamiento, que puede incluir una base, una o más paredes laterales, y una parte superior. El alojamiento puede encerrar el uno o más transductores ultrasónicos y el circuito integrado (que incluye el circuito computacional, la memoria no transitoria, la batería, el circuito de modulación, un circuito de detección, y/o un circuito de estimulación (que puede incluir un condensador

estimulante)). La manguera puede sellarse cerrada (por ejemplo mediante soldadura o soldadura por láser) para evitar que el fluido intersticial entre en contacto con los transductores ultrasónico y/o el circuito integrado. El alojamiento está hecho preferiblemente a partir de un material bioinerte, tal como un metal bioinerte (por ejemplo, acero o titanio) o una cerámica bioinerte (por ejemplo, titania o alúmina). El alojamiento (o la parte superior del alojamiento) puede ser delgado para permitir que las ondas ultrasónicas penetren a través del alojamiento. En algunas realizaciones, el espesor del alojamiento es aproximadamente 100 micrómetros (μm) o menos en espesor, tal como aproximadamente 75 μm o menos, aproximadamente 50 μm o menos, aproximadamente 25 μm o menos, o aproximadamente 10 μm o menos. En algunas realizaciones, el espesor del alojamiento es aproximadamente 5 μm a aproximadamente 10 μm , aproximadamente 10 μm a aproximadamente 25 μm , aproximadamente 25 μm a aproximadamente 50 μm , aproximadamente 50 μm a aproximadamente 75 μm , o aproximadamente 75 μm a aproximadamente 100 μm en espesor.

El cuerpo del dispositivo implantable es relativamente pequeño, lo cual permite una implantación cómoda y a largo plazo mientras que limita la inflamación de tejido que a menudo se asocia con los dispositivos implantables. En algunas realizaciones, la dimensión más larga del cuerpo del dispositivo es aproximadamente 10 mm o menos, tal como aproximadamente 5 mm a aproximadamente 9 mm, o aproximadamente 6 mm a aproximadamente 8 mm.

En algunas realizaciones, el cuerpo comprende un material, tal como un polímero, dentro del alojamiento. El material puede llenar el espacio vacío dentro del alojamiento para reducir la no coincidencia de impedancia acústica entre el tejido fuera del alojamiento y dentro del alojamiento. Por consiguiente, el cuerpo del dispositivo está preferiblemente desprovisto de aire o vacío.

Uno o más transductores ultrasónicos del dispositivo implantable pueden ser un transductor ultrasónico micromecanizado, tal como un transductor ultrasónico micromecanizado capacitivo (CMUT) o un transductor ultrasónico micromecanizado piezoeléctrico (PMUT), o puede ser un transductor piezoeléctrico en volumen. Los transductores piezoeléctricos en volumen pueden ser cualquier material natural o sintético, tal como un cristal, cerámica, o polímero. Los materiales de transductores piezoeléctricos en volumen de ejemplo incluyen titanato de bario (BaTiO_3), titanato de circonato de plomo (PZT), óxido de zinc (ZO), nitruro de aluminio (AlN), cuarzo, berlinita (AlPO_4), topacio, langasita ($\text{La}_3\text{Ga}_5\text{SiO}_{14}$), ortofosfato de galio (GaPO_4), niobato de litio (LiNbO_3), tantalita de litio (LiTaO_3), niobato de potasio (KNbO_3), tungstato de sodio (Na_2WO_3), ferrita de bismuto (BiFeO_3), (difluoruro de polivinilideno (PVDF), y niobato de plomo y magnesio-titanato de plomo (PMN-PT).

En algunas realizaciones, el transductor piezoeléctrico en volumen es aproximadamente cúbico (es decir, una relación de aspecto de aproximadamente 1:1:1 (longitud:ancho:altura). En algunas realizaciones, el transductor piezoeléctrico es similar a una placa, con una relación de aspecto de aproximadamente 5:5:1 o mayor ya sea en el aspecto de longitud o ancho, tal como aproximadamente 7:5:1 o mayor, o aproximadamente 10:10:1 o mayor. En algunas realizaciones, el transductor piezoeléctrico en volumen es largo y estrecho, con una relación de aspecto de aproximadamente 3: 1:1 o mayor, y donde la dimensión más larga está alineada con la dirección de las ondas ultrasónicas de retrodispersión (es decir, el eje de polarización). En algunas realizaciones, una dimensión del transductor piezoeléctrico en volumen es igual a la mitad de la longitud de onda (λ) que corresponde a la frecuencia de accionamiento o frecuencia resonante del transductor. En la frecuencia resonante, la onda ultrasónica que incide en cualquiera de las caras del transductor experimentará un desplazamiento de fase de 180° para alcanzar la fase opuesta, provocando el mayor desplazamiento entre las dos caras. En algunas realizaciones, la altura del transductor piezoeléctrico es aproximadamente 10 μm a aproximadamente 1000 μm (tal como aproximadamente 40 μm a aproximadamente 400 μm , aproximadamente 100 μm a aproximadamente 250 μm , aproximadamente 250 μm a aproximadamente 500 μm , o aproximadamente 500 μm a aproximadamente 1000 μm). En algunas realizaciones, la altura del transductor piezoeléctrico es aproximadamente 5 mm o menos (tal como aproximadamente 4 mm o menos, aproximadamente 3 mm o menos, aproximadamente 2 mm o menos, aproximadamente 1 mm o menos, aproximadamente 500 μm o menos, aproximadamente 400 μm o menos, 250 μm o menos, aproximadamente 100 μm o menos, o aproximadamente 40 μm o menos). En algunas realizaciones, la altura del transductor piezoeléctrico es aproximadamente 20 μm o más (tal como aproximadamente 40 μm o más, aproximadamente 100 μm o más, aproximadamente 250 μm o más, aproximadamente 400 μm o más, aproximadamente 500 μm o más, aproximadamente 1 mm o más, aproximadamente 2 mm o más, aproximadamente 3 mm o más, o aproximadamente 4 mm o más) en longitud.

En algunas realizaciones, el uno o más transductores ultrasónicos tienen una longitud de aproximadamente 5 mm o menos tal como aproximadamente 4 mm o menos, aproximadamente 3 mm o menos, aproximadamente 2 mm o menos, aproximadamente 1 mm o menos, aproximadamente 500 μm o menos, aproximadamente 400 μm o menos, 250 μm o menos, aproximadamente 100 μm o menos, o aproximadamente 40 μm o menos) en la dimensión más larga. En algunas realizaciones, el transductor ultrasónico tiene una longitud de aproximadamente 20 μm o más (tal como aproximadamente 40 μm o más, aproximadamente 100 μm o más, aproximadamente 250 μm o más, aproximadamente 400 μm o más, aproximadamente 500 μm o más, aproximadamente 1 mm o más, aproximadamente 2 mm o más, aproximadamente 3 mm o más, o aproximadamente 4 mm o más) en la dimensión más larga.

El transductor ultrasónico está conectado a dos electrodos para permitir la comunicación eléctrica con el circuito computacional. El primer electrodo está unido a una primera cara del transductor y el segundo electrodo está unido a una segunda cara del transductor, en donde la primera cara y la segunda cara son lados opuestos del transductor a lo largo de una dimensión. En algunas realizaciones, los electrodos comprenden plata, oro, platino, negro platino, poli(3,4-etilendioxitiofeno (PEDOT), un polímero conductor (tal como PDMS conductor o poliimida), o níquel. En algunas realizaciones, el eje entre los electrodos del transductor es ortogonal al movimiento del transductor.

Los miembros curvados del dispositivo se extienden desde el cuerpo del dispositivo para circunscribir al menos parcialmente un nervio, y se incluyen una o más almohadillas de electrodos en los miembros curvados. Las almohadillas de electrodos pueden configurarse para estar en comunicación eléctrica con el nervio, por ejemplo para detectar una señal electrofisiológica transmitida por el nervio y/o emitir uno o más pulsos eléctricos al nervio. Por ejemplo, la una o más almohadillas de electrodos pueden estar en una superficie interior de los miembros curvados, y el uno o más miembros curvados pueden acoplarse al nervio o al tejido filamentosos que incluye el nervio (tal como un vaso sanguíneo conectado al nervio) para asegurar el dispositivo al nervio u otro tejido filamentosos y posicionar las almohadillas de electrodos.

Los miembros curvados pueden ser flexibles, lo cual permite la deformación de los miembros curvados durante la implantación del dispositivo. Por ejemplo, los miembros curados pueden flexionarse hacia afuera mientras el dispositivo está siendo posicionado sobre el nervio. La liberación de los miembros curvados permite que los miembros curvados se envuelvan alrededor del nervio o del tejido filamentosos que contiene el nervio. Opcionalmente, el miembro curvado incluye dos porciones que están unidas por el cuerpo del dispositivo.

La almohadilla (o almohadillas) de electrodos puede, por ejemplo, configurarse para rodear al menos parcialmente un eje paralelo a la longitud de un nervio, o una pluralidad de almohadillas de electrodos puede configurarse para posicionarse radialmente alrededor del eje paralelo a la longitud del nervio. El dispositivo puede incluir miembros curvados con diferentes configuraciones de almohadilla de electrodo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un dispositivo puede incluir uno o más miembros curvados con una pluralidad de almohadillas de electrodos posicionadas a lo largo del miembro curvado, y uno o más miembros curvados con una almohadilla de electrodo curvada que circunscribe al menos parcialmente el nervio.

En algunas realizaciones, los miembros curvados que se extienden desde el cuerpo del dispositivo incluyen cada uno una pluralidad de almohadillas de electrodos configuradas para posicionarse radialmente alrededor del nervio (es decir, alrededor de un eje que recorre paralelo a través del centro de y a lo largo de la longitud del nervio) y en comunicación eléctrica con el nervio. Los miembros curvados se extienden lejos del cuerpo antes de curvarse hacia el cuerpo a medida que los miembros curvados se extienden por debajo del cuerpo, dando como resultado una estructura similar a anillo que da como resultado que los miembros curvados circunscriban de manera sostenible una sección transversal del nervio o tejido filamentosos que incluye el nervio (tal como un vaso sanguíneo conectado al nervio). En algunas realizaciones, los miembros curvados hacen un único bucle alrededor de la sección transversal del nervio. Una vez en posición, las almohadillas de electrodos de un miembro curvado dado están dentro de la misma ubicación de sección transversal en relación con el nervio. Se puede incluir un espacio dentro del miembro curvado para permitir que el dispositivo se implante en el nervio. Los miembros curvados pueden ser flexibles, lo cual permite la deformación de los miembros curvados durante la implantación del dispositivo. Los miembros curados se pueden flexionar hacia afuera mientras el dispositivo está siendo posicionado sobre el nervio. La liberación de los miembros curvados permite que los miembros curvados se envuelvan alrededor del nervio o del tejido filamentosos que contiene el nervio. Opcionalmente, el miembro curvado incluye dos porciones que están unidas por el cuerpo del dispositivo.

La figura 2A ilustra una realización de ejemplo de un dispositivo con un primer miembro curvado y un segundo miembro curvado que cada uno circunscribe parcialmente un nervio para acoplarse con el nervio. El dispositivo 200 incluye un cuerpo 202 unido a un primer miembro curvado 204 y un segundo miembro curvado 206. Una pluralidad de electrodos 208 en la superficie interior del primer miembro curvado 204 está posicionada a lo largo del primer miembro curvado, 204, y una pluralidad de electrodos 212 está posicionada a lo largo del segundo miembro curvado 206. En el ejemplo ilustrado, el primer miembro curvado 204 y el segundo miembro curvado 206 son miembros flexibles que están separados por una brecha (es decir, una separación) 214. En esta configuración, el primer miembro curvado 204 y el segundo miembro curvado 206 se pueden flexionar hacia afuera (ampliando de esa manera la brecha 214) para permitir que el nervio 208 se posicione dentro del espacio entre los miembros curvados, y los miembros curvados se pueden liberar de tal manera que los miembros curvados se envuelvan alrededor del nervio.

La figura 2B ilustra otra realización de ejemplo de un dispositivo con un miembro curvado que se acopla a un nervio. El dispositivo 216 incluye un cuerpo 218 y un miembro curvado 220 que circunscribe sustancialmente un nervio 222. La superficie interior del miembro curvado 220 incluye una almohadilla de electrodo curvada 224 que circunscribe el nervio 222. El miembro curvado 220 puede ser flexible, y un espacio 226 puede estar presente entre el cuerpo 218 y el extremo 228 del miembro curvado 220 (o entre un primer miembro curvado y un segundo miembro curvado). El miembro curvado puede flexionarse hacia afuera para permitir que el nervio

222 se posicione dentro del espacio formado por el miembro curvado, y el miembro curvado puede liberarse de tal manera que el miembro curvado se envuelva alrededor del nervio 222.

Las configuraciones de los miembros curvados y almohadillas de electrodos que se muestran en la figura 2A y figura 2B se pueden combinar. Por ejemplo, un dispositivo puede incluir un miembro curvado como se muestra en la figura 2A y un miembro curvado como se muestra en la figura 2B. En otra realización, el dispositivo puede incluir primer y segundo miembros curvados (como se muestra en la figura 2A) y un electrodo curvado (como se muestra en la figura 2B). En otra realización, el dispositivo puede incluir un miembro curvado que rodea sustancialmente el nervio (por ejemplo, como se muestra en la figura 2B) con una pluralidad de electrodos posicionados a lo largo del miembro curvado (por ejemplo, como se muestra en la figura 2A).

El tamaño, conformación, y espaciado del uno o más miembros curvados en el dispositivo pueden depender del tipo y tamaño del tejido en el que se acopla el dispositivo. En algunas realizaciones, los dos o más miembros curvados están espaciados por aproximadamente 0.25 mm o más (tal como aproximadamente 0.5 mm o más, aproximadamente 1 mm o más, aproximadamente 2 mm o más, aproximadamente 3 mm o más, aproximadamente 4 mm o más, aproximadamente 5 mm o más, aproximadamente 6 mm o más, o aproximadamente 7 mm o más). En algunas realizaciones, los dos o más miembros curvados están separados por aproximadamente 8 mm o menos (tal como aproximadamente 7 mm o menos, aproximadamente 6 mm o menos, aproximadamente 5 mm o menos, aproximadamente 4 mm o menos, aproximadamente 3 mm o menos, aproximadamente 2 mm o menos, aproximadamente 1 mm o menos, o aproximadamente 0.5 mm o menos). A modo de ejemplo, los dos o más miembros curvados pueden estar espaciados por aproximadamente 0.25 mm a aproximadamente 0.5 mm, aproximadamente 0.5 mm a aproximadamente 1 mm, aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2 mm, aproximadamente 2 mm a aproximadamente 3 mm, aproximadamente 3 mm a aproximadamente 4 mm, aproximadamente 4 mm a aproximadamente 5 mm, aproximadamente 5 mm a aproximadamente 6 mm, aproximadamente 6 mm a aproximadamente 7 mm, o aproximadamente 7 mm a aproximadamente 8 mm de separación. El ancho de los miembros curvados también puede variar dependiendo de la aplicación del dispositivo o del tejido acoplado por el dispositivo. En algunas realizaciones, el ancho del miembro curvado es aproximadamente 100 μ m o más (tal como aproximadamente 150 μ m o más, aproximadamente 250 μ m o más, aproximadamente 500 μ m o más, aproximadamente 1 mm o más, o aproximadamente 1.5 mm o más). En algunas realizaciones, el ancho del miembro curvado es aproximadamente 2 mm o menos (tal como aproximadamente 1.5 mm o menos, aproximadamente 1 mm o menos, aproximadamente 500 μ m o menos, aproximadamente 250 μ m o menos, o aproximadamente 150 μ m o menos). En algunas realizaciones, el ancho de los miembros curvados es aproximadamente 100 μ m a aproximadamente 2 mm (tal como aproximadamente 100 μ m a aproximadamente 150 μ m, aproximadamente 150 μ m a aproximadamente 250 μ m, aproximadamente 250 μ m a aproximadamente 500 μ m, aproximadamente 500 μ m a aproximadamente 1 mm, aproximadamente 1 mm a aproximadamente 1.5 mm, o aproximadamente 1.5 mm a aproximadamente 2 mm). La superficie interior de los miembros curvados forma un espacio cilíndrico a través del cual pasa el nervio y/o tejido filamentosos. El diámetro del espacio cilíndrico formado por los miembros curvados depende del nervio objetivo y/o del tejido filamentosos con el que se acoplará el dispositivo implantable. En algunas realizaciones, el uno o más miembros curvados del dispositivo forman un espacio cilíndrico con un diámetro de aproximadamente 50 μ m a aproximadamente 15 mm (por ejemplo, aproximadamente 50 μ m a aproximadamente 100 μ m, aproximadamente 100 μ m a aproximadamente 250 μ m, aproximadamente 250 μ m a aproximadamente 500 μ m, aproximadamente 500 μ m a aproximadamente 1 mm, aproximadamente 1 mm a aproximadamente 1.5 mm, aproximadamente 1.5 mm a aproximadamente 2.5 mm, aproximadamente 2.5 mm a aproximadamente 5 mm, aproximadamente 5 mm a aproximadamente 10 mm, o aproximadamente 10 mm a aproximadamente 15 mm).

El uno o más miembros curvados pueden configurarse para circunscribir al menos parcialmente el nervio u otro tejido filamentosos. Por ejemplo, el miembro curvado puede configurarse para circunscribir al menos 25%, al menos 33%, al menos 50%, al menos 66%, al menos 75%, al menos 90%, o al menos 100% (por ejemplo, el miembro curvo puede rodear completamente el nervio o tejido filamentosos, o puede incluir más de un bucle completo alrededor del nervio o tejido filamentosos) del nervio o tejido filamentosos. De manera similar, la una o más almohadillas de electrodos curvadas pueden circunscribir al menos 25%, al menos 33%, al menos 50%, al menos 66%, al menos 75%, al menos 90%, o al menos 100% del nervio, y la porción del nervio circunscrita por la almohadilla de electrodo curvada puede ser igual o menor que la porción del nervio circunscrita por el miembro curvado. La pluralidad de almohadillas de electrodos posicionadas en el miembro curvado se pueden posicionar a lo largo de toda la longitud del miembro curvado o de una porción de la longitud del miembro curvado.

En algunas realizaciones, el dispositivo implantable incluye uno o más miembros de aseguramiento adicionales configurados para asegurar el dispositivo implantable al tejido filamentosos. Tales miembros de aseguramiento pueden incluir, por ejemplo, bucles para suturar el dispositivo implantable a una estructura anatómica (tal como el tejido o nervio filamentosos, u otro tejido que rodee el tejido o nervio filamentosos), pasadores, o abrazaderas. Por ejemplo, el dispositivo implantable puede suturarse al tejido o nervio filamentosos, o al tejido que rodea el tejido o nervio filamentosos, para limitar el movimiento del dispositivo implantable una vez implantado.

Los miembros curvados del dispositivo implantable pueden comprender un metal, aleación de metal, cerámica, silicio, o un material no polimérico. Los miembros curvados pueden ser flexibles, y preferiblemente saltan de tal manera que los miembros curvados puedan posicionarse alrededor del nervio y/o tejido filamentoso. En algunas realizaciones, el uno o más miembros curvados o una porción del uno o más miembros curvados están recubiertos con un recubrimiento elastomérico o un recubrimiento no elastomérico, que es preferiblemente bioinerte, tal como polidimetilsiloxano (PDMS), una silicona, un polímero de uretano, un polímero de poli(p-xilileno) (tal como un polímero de poli(p-xilileno) vendido bajo el nombre comercial PARYLENE®), o una políimida. Cada uno del uno o más miembros curvados incluye una pluralidad de almohadillas de electrodos en una superficie interior de los miembros curvados. En algunas realizaciones, las almohadillas de electrodos en la superficie interior de los miembros curvados no están recubiertas con el recubrimiento elastomérico o el recubrimiento de polímero no elastomérico, aunque pueden estar recubiertas con un material conductor (por ejemplo, galvanizado con un polímero de PEDOT o un metal para mejorar las características eléctricas de la almohadilla de electrodo). Por consiguiente, en algunas realizaciones, solo la superficie exterior del miembro curvado está recubierta con el recubrimiento. Opcionalmente, el recubrimiento recubre además el alojamiento del cuerpo.

El uno o más miembros curvados pueden mantener el dispositivo implantable en su lugar sobre el nervio y/o tejido filamentoso. En algunas realizaciones, el uno o más miembros curvados permiten algún movimiento de rotación del dispositivo implantable sobre el nervio y/o tejido filamentoso. En algunas realizaciones, el uno o más miembros curvados agarran el nervio y/o tejido filamentoso ejerciendo una presión hacia adentro sobre el nervio y/o tejido filamentoso. La cantidad de presión hacia dentro ejercida por el uno o más miembros curvados se puede determinar con base en el tamaño y curvatura de los miembros curvados, así como por la constante de resorte de los miembros curvados. La presión hacia adentro debe ser suficiente para mantener el dispositivo implantable en su lugar mientras el tejido sana después de la inserción, pero no tan alta que se dañen el epineuro o paredes vasculares que entran en contacto con los miembros curvados. En algunas realizaciones, la presión hacia adentro sobre el nervio o tejido filamentoso es aproximadamente 1 MPa o menos (tal como aproximadamente 0.7 MPa o menos, aproximadamente 0.5 MPa o menos, o aproximadamente 0.3 MPa o menos). En algunas realizaciones, la presión hacia adentro sobre el nervio o tejido filamentoso es aproximadamente 0.1 MPa a aproximadamente 1 MPa (tal como aproximadamente 0.1 MPa a aproximadamente 0.3 MPa, aproximadamente 0.3 MPa a aproximadamente 0.5 MPa, aproximadamente 0.5 MPa a aproximadamente 0.7 MPa, o aproximadamente 0.7 MPa a aproximadamente 1 MPa).

La pluralidad de almohadillas de electrodos en cada miembro curvado se posiciona en una superficie interior del miembro curvado (es decir, la superficie de la superficie curvada que está configurada para interconectarse con el nervio y/o tejido filamentoso). En algunas realizaciones, la pluralidad de almohadillas de electrodos incluye 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más almohadillas de electrodos, tales como entre aproximadamente 3 y aproximadamente 50 almohadillas de electrodos, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 almohadillas de electrodos, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 almohadillas de electrodos, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25 almohadillas de electrodos, o entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50 almohadillas de electrodos. En algunas realizaciones, las almohadillas de electrodos dentro de la pluralidad de almohadillas de electrodos pueden activarse selectivamente mediante el circuito computacional, lo cual permite la emisión de pulsos eléctricos direccionados, como se describe además en este documento.

Las almohadillas de electrodos pueden incluir cualquier material conductor adecuado, tal como uno o más de (o una aleación de uno o más de) tungsteno, platino, paladio, oro, iridio, niobio, tantalio, o titanio. El material de las almohadillas de electrodos de detección y de las almohadillas de electrodos de estimulación pueden ser iguales o diferentes. El tamaño y conformación de las almohadillas de electrodos también pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, las almohadillas de electrodos en unos miembros curvados dados pueden ser del mismo o diferente tamaño, y las almohadillas de electrodos en diferentes miembros curvados pueden ser del mismo o diferente tamaño.

Las almohadillas de electrodos del dispositivo implantable se posicionan mediante los miembros curvados para que estén en comunicación eléctrica con el nervio. En algunas realizaciones, las almohadillas de electrodos no están en contacto directo con el nervio (por ejemplo contacto exterior y no indirecto con el nervio), sino que están en comunicación eléctrica con el nervio. En algunas realizaciones, las almohadillas de electrodos se posicionan dentro de aproximadamente 2 mm (dentro de aproximadamente 1.8 mm, dentro de aproximadamente 1.6 mm, dentro de aproximadamente 1.4 mm, dentro de aproximadamente 1.2 mm, dentro de aproximadamente 1.0 mm, dentro de aproximadamente 0.8 mm, dentro de aproximadamente 0.6 mm, dentro de aproximadamente 0.4 mm, o dentro de aproximadamente 0.2 mm del nervio. En algunas realizaciones, la pluralidad de almohadillas de electrodos está configurada para penetrar el epineuro del nervio en una o más ubicaciones. Por ejemplo, las almohadillas de electrodos pueden ser en forma de aguja, lo cual permite la penetración del epineuro. En algunas realizaciones, las almohadillas de electrodos entran en contacto directamente con el nervio, por ejemplo el epineuro del nervio.

En algunas realizaciones, uno o más de los miembros curvados en el dispositivo están configurados para detectar la señal electrofisiológica transmitida por el nervio. En algunas realizaciones, uno o más miembros

curvados en el dispositivo están configurados para emitir el pulso eléctrico. El uno o más miembros curvados que están configurados para detectar la señal electrofisiológica transmitida por el nervio pueden ser iguales o diferentes del uno o más miembros curvados que están configurados para emitir el pulso eléctrico. Por ejemplo, en algunas realizaciones el dispositivo incluye un primer miembro curvado que incluye una primera pluralidad de almohadillas de electrodos configuradas para detectar la señal electrofisiológica transmitida por el nervio, y un segundo miembro curvado que incluye una segunda pluralidad de almohadillas de electrodos configuradas para emitir el pulso eléctrico al nervio. En algunas realizaciones, el dispositivo incluye dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más miembros curvados. En algunas realizaciones, el dispositivo incluye uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más miembros curvados configurados para detectar la señal electrofisiológica transmitida por el nervio, y uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más miembros curvados configurados para emitir el pulso eléctrico. En algunas realizaciones, los miembros curvados que tienen almohadillas de electrodos configuradas para detectar la señal electrofisiológica y los miembros curvados que tienen almohadillas de electrodos configuradas para emitir el pulso eléctrico son miembros curvados separados para permitir la detección simultánea de la señal electrofisiológica y la emisión del pulso eléctrico.

Se pueden posicionar múltiples miembros curvados a lo largo de la longitud del nervio. Esta configuración permite la detección de señales electrofisiológicas y/o emisión de un pulso eléctrico, que puede direccionarse a un subconjunto de fibras nerviosas dentro del nervio, en diferentes puntos a lo largo de la longitud del nervio. Al detectar una señal electrofisiológica en dos o más posiciones a lo largo de la longitud del nervio, el circuito computacional puede determinar una dirección y/o velocidad de la señal electrofisiológica transmitida por el nervio. Para determinar la dirección de la señal electrofisiológica (por ejemplo, una señal eferente o una señal aferente), el circuito computacional puede usar una primera marca de tiempo de la señal electrofisiológica detectada por un primer miembro curvado y una segunda marca de tiempo de la señal electrofisiológica detectada por el segundo miembro curvado. Para determinar la velocidad de la señal electrofisiológica, el circuito computacional puede usar además la distancia conocida entre el primer miembro curvado y el segundo miembro curvado. En algunas realizaciones, la identidad de la señal electrofisiológica detectada por las almohadillas de electrodos del primer miembro curvado y el segundo miembro curvado se confirma comparando una o más características de señal electrofisiológica (por ejemplo, amplitud, frecuencia, o forma de onda) detectadas por las almohadillas de electrodos en el primer miembro curvado y las almohadillas de electrodos del segundo miembro curvado.

El dispositivo implantable también puede incluir dos o más miembros curvados que comprenden una pluralidad de electrodos configurados para emitir un pulso eléctrico o un tren de pulsos eléctricos. Los dos o más miembros curvados pueden posicionarse en diferentes ubicaciones a lo largo de la longitud del nervio, y están configurados para emitir un pulso eléctrico en las diferentes posiciones. El pulso eléctrico emitido por los dos o más miembros curvados diferentes puede ser el mismo o diferente, y puede estar direccionado al mismo o diferente subconjunto de miembros curvados dentro del nervio. Por ejemplo, una primera almohadilla de electrodo (o una primera pluralidad de almohadillas de electrodos) en un primer miembro curvado puede emitir un pulso eléctrico configurado para bloquear la transmisión de una señal electrofisiológica por un primer subconjunto de subconjunto de nervios de fibras nerviosas, y una segunda almohadilla de electrodo (o segunda pluralidad de almohadillas de electrodos) en un segundo miembro curvado puede configurarse para emitir un pulso eléctrico que estimula un segundo subconjunto de fibras nerviosas. En algunas realizaciones, el primer subconjunto de fibras nerviosas puede ser, por ejemplo, fibras nerviosas eferentes, mientras que el segundo subconjunto de fibras nerviosas son fibras nerviosas aferentes. En otras realizaciones el primer subconjunto de fibras nerviosas son fibras nerviosas aferentes, y el segundo subconjunto de fibras nerviosas son fibras nerviosas eferentes. Al bloquear la transmisión de una señal electrofisiológica en un primer subconjunto de fibras nerviosas y estimular un segundo subconjunto de fibras nerviosas, se minimizan los efectos fuera de objetivo de la estimulación. En otro ejemplo, la una o más almohadillas de electrodos dentro de la primera pluralidad de almohadillas de electrodos en el primer miembro curvado y una o más almohadillas de electrodos dentro de la segunda pluralidad de almohadillas de electrodos en los segundos miembros curvados pueden operarse para estimulación bipolar a lo largo de la longitud del nervio. En un ejemplo adicional, la pluralidad de electrodos en el primer miembro curvado y la pluralidad de electrodos en el segundo miembro curvado pueden emitir cada uno un pulso eléctrico coordinado (es decir, los pulsos eléctricos emitidos por las pluralidades separadas de electrodos están coordinados entre sí), que se puede usar para estimulación focal específica.

A modo de ejemplo, en algunas realizaciones el dispositivo comprende un primer miembro curvado que comprende una primera pluralidad de almohadillas de electrodos y un segundo miembro curvado que comprende una segunda pluralidad de almohadillas de electrodos, en donde la primera pluralidad de electrodos y la segunda pluralidad de electrodos están configurados cada uno para posicionarse radialmente alrededor del eje paralelo a la longitud del nervio en diferentes posiciones a lo largo de la longitud del nervio. En algunas realizaciones, la primera pluralidad de almohadillas de electrodos y la segunda pluralidad de almohadillas de electrodos están configuradas para detectar la señal electrofisiológica transmitida por el nervio. En algunas realizaciones, el dispositivo opcionalmente comprende además un tercer miembro curvado que comprende una tercera pluralidad de almohadillas de electrodos, en donde la tercera pluralidad de almohadillas de electrodos está configurada para posicionarse radialmente alrededor del eje paralelo a la longitud del nervio en una posición entre el primer miembro curvado y el segundo miembro curvado a lo largo de la longitud del nervio.

Como otro ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo incluye un primer miembro curvado que comprende una primera pluralidad de almohadillas de electrodos y un segundo miembro curvado que comprende una segunda pluralidad de almohadillas de electrodos, en donde la primera pluralidad de electrodos y la segunda pluralidad de electrodos están configurados cada uno para posicionarse radialmente alrededor del eje paralelo a la longitud del nervio en diferentes posiciones a lo largo de la longitud del nervio, en donde la primera pluralidad de almohadillas de electrodos o la segunda pluralidad de almohadillas de electrodos están configuradas para emitir el pulso eléctrico al nervio. En algunas realizaciones, las almohadillas de electrodos dentro de la primera pluralidad de almohadillas de electrodos y/o la segunda pluralidad de almohadillas de electrodos están configuradas para activarse selectivamente para emitir el pulso eléctrico al nervio por ejemplo direccionando a un subconjunto de fibras nerviosas dentro del nervio.

En otro ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo incluye un primer miembro curvado que comprende una primera pluralidad de almohadillas de electrodos, y un segundo miembro curvado que comprende una segunda pluralidad de almohadillas de electrodos, la primera pluralidad de almohadillas de electrodos y la segunda pluralidad de almohadillas de electrodos configuradas para detectar la señal electrofisiológica transmitida por el nervio; y un tercer miembro curvado que comprende una tercera pluralidad de almohadillas de electrodos, y un cuarto miembro curvado que comprende una cuarta pluralidad de almohadillas de electrodos, la tercera pluralidad de almohadillas de electrodos y la cuarta pluralidad de almohadillas de electrodos configuradas para emitir el pulso eléctrico; en donde la primera pluralidad de electrodos, la segunda pluralidad de electrodos, la tercera pluralidad de electrodos, y la cuarta pluralidad de electrodos están configurados cada uno para posicionarse radialmente alrededor del eje paralelo al nervio en diferentes posiciones a lo largo de la longitud del nervio. Opcionalmente, el tercer miembro curvado y el cuarto miembro curvado están posicionados entre el primer miembro curvado y el segundo miembro curvado a lo largo de la longitud del nervio. En algunas realizaciones, el dispositivo incluye además un quinto miembro curvado que comprende una quinta pluralidad de almohadillas de electrodos configuradas para detectar la señal electrofisiológica o emitir el pulso eléctrico. El quinto miembro curvado está posicionado opcionalmente entre el tercer miembro curvado y el cuarto miembro curvado a lo largo de la longitud del nervio. En algunas realizaciones, la primera pluralidad de almohadillas de electrodos, la segunda pluralidad de almohadillas de electrodos, la tercera pluralidad de almohadillas de electrodos, o la cuarta pluralidad de almohadillas de electrodos y/o la quinta pluralidad de almohadillas de electrodos están configuradas para activarse selectivamente para emitir el pulso eléctrico.

Las figuras 3A-3C ilustran una vista frontal (3A), lateral (3B), y superior (3C) de un dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado de ejemplo con cinco miembros curvados que se extienden (302, 304, 306, 308, y 310) desde un cuerpo 312, implantado en un nervio 314. El cuerpo del dispositivo incluye el circuito integrado 324, una memoria no transitoria 326, una batería 328, y un transductor ultrasónico 330 (tal como un transductor piezoeléctrico). Como se ve en la figura 3A, los miembros curvados pueden incluir una primera porción 302a y una segunda porción 302b unidas por el cuerpo 312 en el punto 316. En algunas realizaciones, la primera porción 302a y la segunda porción 302b están conectadas directamente, y el miembro curvado está unido al cuerpo a través de un miembro de conexión. Los miembros curvados incluyen una pluralidad de almohadillas de electrodos 318 en la superficie interior de los miembros curvados, y las almohadillas de electrodos 318 están posicionadas radialmente alrededor de un eje paralelo a la longitud del nervio. Una separación 320 entre la primera porción 302a y la 302b está presente a lo largo del miembro curvado (que puede estar presente de manera similar en otros miembros curvados del dispositivo). El dispositivo implantable se puede implantar flexionando la primera porción y la segunda porción del miembro curvado hacia afuera, expandiendo de esa manera el tamaño de la separación y permitiendo que el nervio u otro tejido filamentosos pase a través de la separación y encaje dentro del espacio cilíndrico formado por el miembros curvados. La primera porción y la segunda porción del miembro curvado pueden liberarse, lo cual permite que el miembro curvado se envuelva alrededor del nervio u otro tejido filamentosos.

La pluralidad de almohadillas de electrodos del dispositivo de ejemplo mostrado en la figura 3A están fuera del nervio, pero en contacto directo con el epineuro del nervio. El nervio incluye varios fascículos 322 dentro del nervio. Las almohadillas de electrodos 318 dentro de un miembro curvado pueden operarse para la emisión direccionada de un pulso eléctrico a uno o más de los fascículos 322 u otro subconjunto de fibras nerviosas, y/u operarse para la detección direccionada de una señal electrofisiológica transmitida por uno o más de los fascículos 322 u otro subconjunto de fibras nerviosas. Por ejemplo, las almohadillas de electrodos 318 pueden activarse selectivamente mediante el circuito computacional dentro del circuito integrado 324, que está alojado dentro del cuerpo 212, para emitir un pulso eléctrico direccionado a uno o más fascículos 322. En otro ejemplo, las almohadillas de electrodos 218 son operadas por el circuito computacional para detectar una señal electrofisiológica transmitida por uno o más de los fascículos 322 dentro del nervio 314. Los miembros curvados pueden configurarse para detectar la señal electrofisiológica transmitida por el nervio o un subconjunto de fibras nerviosas, emitir un pulso eléctrico al nervio o direccionado a un subconjunto de fibras nerviosas, o ambos detectan la señal electrofisiológica transmitida por el nervio o un subconjunto de fibras nerviosas y emiten un pulso eléctrico al nervio o direccionado a un subconjunto de fibras nerviosas. A modo de ejemplo, los miembros curvados 302, 306, y 310 pueden configurarse para detectar la señal electrofisiológica transmitida por el nervio o un subconjunto de fibras nerviosas, y los miembros curvados 304 y 308 pueden configurarse para emitir un pulso eléctrico al nervio o direccionado a un subconjunto de fibras nerviosas.

El uno o más miembros curvados del dispositivo implantable están dimensionados para acoplarse a un nervio seleccionado o tejido fibroso que contiene un nervio. El nervio puede ser la médula espinal o un nervio periférico. En algunas realizaciones, el nervio es un nervio autónomo o un nervio somático. En algunas realizaciones, el nervio es un nervio simpático o un nervio parasimpático. En algunas realizaciones, el nervio es un nervio vago, un nervio mesentérico, un nervio esplénico, un nervio ciático, un nervio tibial, un nervio pudendo, un ganglio celíaco, un nervio sacro, o cualquier rama de los mismos.

Detección direccionada de una señal electrofisiológica

Uno o más de los miembros curvados del dispositivo implantable pueden configurarse para detectar la señal electrofisiológica desde un subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio. El subconjunto de fibras puede ser, por ejemplo, uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, o más) fascículos, o una porción de uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, o más) fascículos dentro del nervio. En algunas realizaciones, el subconjunto de fibras nerviosas comprende o consiste en fibras nerviosas aferentes dentro del nervio, o un subconjunto de fibras nerviosas aferentes dentro del nervio. En algunas realizaciones, el subconjunto de fibras nerviosas comprende o consiste en fibras nerviosas eferentes dentro del nervio, o un subconjunto de fibras nerviosas eferentes dentro del nervio. En algunas realizaciones, el subconjunto de fibras nerviosas comprende o consiste en fibras nerviosas eferentes dentro de dos o más fascículos dentro del nervio o fibras nerviosas aferentes dentro de dos o más fascículos dentro del nervio.

Se pueden usar una o más técnicas tales como modelado computacional (por ejemplo, modelos de elementos finitos), estimación de fuente inversa, registro neuronal multipolar (por ejemplo, tripolar), registro selectivo de velocidad, o formación de haces para direccionar selectivamente al subconjunto de fibras nerviosas. Véase, por ejemplo, Taylor et al., Multiple-electrode nerve cuffs for low-velocity and velocity selective neural recording, Medical & Biological Engineering & Computing, vol. 42, pp. 634-643 (2004); y Wodlinger et al., Localization and Recovery of Peripheral Neural Sources with Beamforming Algorithms, IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, vol. 17, no. 5, pp. 461-468 (2009).

El circuito computacional del dispositivo implantable opera la pluralidad de electrodos en uno o más miembros curvados del dispositivo para la detección direccionada de la señal electrofisiológica. El circuito computacional puede analizar la señal electrofisiológica detectada por todas o un subconjunto de las almohadillas de electrodos para determinar el subconjunto de fibras nerviosas dentro del nervio que están transmitiendo la señal electrofisiológica. Ciertos nervios pueden transmitir señales electrofisiológicas compuestas (o potenciales de acción compuestos), que es la suma de las señales electrofisiológicas (o potenciales de acción) transmitidas simultáneamente por dos o más subconjuntos diferentes de fibras nerviosas. Con base en la señal electrofisiológica detectada por la pluralidad de almohadillas de electrodos, el circuito computacional es capaz de determinar qué subconjunto de fibras nerviosas transmite qué señal electrofisiológica. En algunas realizaciones los datos recibidos desde el interrogador (tales como datos de temperatura, o datos relacionados con una concentración de analito u otra condición fisiológica) se usan además para determinar qué subconjunto de fibras nerviosas transmite la señal electrofisiológica.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, el circuito computacional está configurado para detectar selectivamente una señal electrofisiológica desde un subconjunto direccionado de fibras nerviosas usando registro selectivo de velocidad, que puede combinarse con un registro multipolar (por ejemplo, tripolar) (que puede incluir cualquier número de tripolos dentro de la pluralidad de electrodos en uno o más miembros curvados).

La formación de haces se puede usar adicional o alternativamente para detectar las señales electrofisiológicas desde el subconjunto direccionado de fibras nerviosas. Una porción de o todas las almohadillas de electrodos de uno o más miembros curvados pueden detectar la señal electrofisiológica del nervio, y el circuito computacional puede determinar la ubicación de sección transversal de la señal transmitida dentro del nervio con base en las diferencias en la señal electrofisiológica detectada por una porción o todas las almohadillas de electrodos del uno o más miembros curvados.

La estimulación de uno o más nervios en una ubicación separada de la ubicación del dispositivo implantado puede dar como resultado una modulación de la señal electrofisiológica en la ubicación del dispositivo implantado. La modulación de la señal electrofisiológica detectada en diferentes subconjuntos de fibras nerviosas dentro del nervio en comunicación eléctrica con las almohadillas de electrodos del dispositivo puede ser el resultado de estimulación en diferentes nervios distantes. Por ejemplo, la estimulación del nervio esplénico puede dar como resultado la modulación de una señal electrofisiológica detectada desde un primer subconjunto de fibras nerviosas dentro del nervio vago, y la estimulación de un nervio renal puede dar como resultado la modulación de una señal electrofisiológica detectada desde un segundo subconjunto de fibras nerviosas dentro del nervio vago. Por lo tanto, un dispositivo implantable posicionado sobre el nervio vago puede detectar una señal electrofisiológica del primer subconjunto de fibras nerviosas para monitorizar la estimulación del nervio esplénico, y un segundo subconjunto de fibras nerviosas para monitorizar la estimulación del nervio renal.

En algunas realizaciones, el dispositivo implantable está posicionado en un primer locus nervioso y está configurado para detectar la estimulación de un segundo locus nervioso detectando selectivamente una señal electrofisiológica desde un subconjunto de fibras nerviosas dentro del primer locus nervioso que está asociado con el segundo locus nervioso. En algunas realizaciones, el primer locus nervioso y el segundo locus nervioso están separados por uno o más puntos de rama nerviosa o una o más sinapsis. En algunas realizaciones, el segundo locus nervioso está proximal al cerebro en relación con el primer locus nervioso, y en alguna realización el segundo locus nervioso está distal del cerebro en relación con el primer locus nervioso. En algunas realizaciones, el subconjunto direccionado de fibras nerviosas comprende o consiste en fibras nerviosas aferentes. En algunas realizaciones, el subconjunto direccionado de fibras nerviosas comprende o consiste en fibras nerviosas eferentes.

Estimulación direccionada de un nervio

Uno o más de los miembros curvados del dispositivo pueden configurarse para emitir un pulso eléctrico direccionado a un subconjunto de fibras nerviosas dentro del nervio activando selectivamente una o más almohadillas de electrodos dentro de la pluralidad de almohadillas de electrodos en el miembro curvado. El circuito computacional del dispositivo puede operar las almohadillas de electrodos para activar selectivamente las almohadillas de electrodos. La activación selectiva puede incluir, por ejemplo, activar una porción de las almohadillas de electrodos dentro de la pluralidad de almohadillas de electrodos de uno o más miembros curvados y/o activar diferencialmente todas o una porción de las almohadillas de electrodos dentro de la pluralidad de almohadillas de electrodos del uno o más miembros curvados. La pluralidad de electrodos por lo tanto se puede operar para direccionar el pulso eléctrico emitido por la pluralidad de almohadillas de electrodos hacia el subconjunto objetivo de fibras nerviosas. Se pueden usar técnicas tales como interferencia de campo eléctrico y/o estimulación multipolar (por ejemplo, estimulación tripolar) para direccionar el pulso eléctrico al subconjunto de fibras nerviosas dentro del nervio. Véase, por ejemplo, Grossman, et al., Noninvasive Deep Brain Stimulation via Temporally Interfering Electrical Fields, Cell, vol. 169, pp. 1029-1041 (2017). Las almohadillas de electrodos con uno o más miembros curvados pueden activarse selectivamente mediante el circuito computacional para direccionar el pulso eléctrico emitido al subconjunto de fibras nerviosas.

El subconjunto de fibras nerviosas direccionado por el pulso eléctrico emitido puede ser el mismo o diferente que el subconjunto de fibras nerviosas a partir del cual se detecta la señal electrofisiológica. El uno o más miembros curvados configurados para emitir el pulso eléctrico direccionado pueden ser iguales o diferentes que el uno o más miembros curvados en el dispositivo configurado para detectar la señal electrofisiológica. El pulso eléctrico direccionado emitido puede estimular el nervio en la posición del dispositivo implantable. El subconjunto de fibras nerviosas direccionado por el pulso eléctrico puede ser el mismo o un subconjunto diferente de fibras nerviosas para el cual se detecta selectivamente la señal electrofisiológica.

El subconjunto de fibras nerviosas direccionado por el pulso eléctrico emitido por el dispositivo puede ser, por ejemplo, uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, o más) fascículos, o una porción de uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, o más) fascículos dentro del nervio. En algunas realizaciones, el subconjunto de fibras nerviosas comprende o consiste en fibras nerviosas aferentes dentro del nervio, o un subconjunto de fibras nerviosas aferentes dentro del nervio. En algunas realizaciones, el subconjunto de fibras nerviosas comprende o consiste en fibras nerviosas eferentes dentro del nervio, o un subconjunto de fibras nerviosas eferentes dentro del nervio. En algunas realizaciones, el subconjunto de fibras nerviosas comprende o consiste en fibras nerviosas eferentes dentro de dos o más fascículos dentro del nervio o fibras nerviosas aferentes dentro de dos o más fascículos dentro del nervio.

La estimulación direccionada de un subconjunto de fibras nerviosas al emitir un pulso eléctrico direccionado al subconjunto de fibras nerviosas puede dar como resultado la estimulación de un nervio en una ubicación distante de la posición del nervio. El nervio distante estimulado por el dispositivo implantable depende del subconjunto de nervios en la posición del dispositivo implantable direccionado por el pulso eléctrico emitido por el dispositivo. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable se posiciona en un primer locus nervioso y está configurado para estimular un segundo locus nervioso emitiendo un pulso eléctrico direccionado a un subconjunto de fibras nerviosas dentro del primer locus nervioso que está asociado con el segundo locus nervioso. En algunas realizaciones, el primer locus nervioso y el segundo locus nervioso están separados por uno o más puntos de rama nerviosa o una o más sinapsis. En algunas realizaciones, el segundo locus nervioso está proximal al cerebro en relación con el primer locus nervioso, y en alguna realización el segundo locus nervioso está distal del cerebro en relación con el primer locus nervioso. En algunas realizaciones, el subconjunto direccionado de fibras nerviosas comprende o consiste en fibras nerviosas aferentes. En algunas realizaciones, el subconjunto direccionado de fibras nerviosas comprende o consiste en fibras nerviosas eferentes.

Comunicación inalámbrica

Aunque el dispositivo implantable puede emitir un pulso eléctrico en respuesta a una señal electrofisiológica detectada a través de un circuito computacional a bordo, de bucle cerrado, en algunas realizaciones hay un sistema que incluye un dispositivo implantable de bucle cerrado descrito en este documento y un interrogador

configurado para emitir ondas ultrasónicas que alimentan el dispositivo. El interrogador puede ser un dispositivo externo (es decir, no implantado) o un dispositivo separado pero completamente implantado. Si se implanta, el interrogador puede comunicarse de manera inalámbrica con un dispositivo externo, por ejemplo usando comunicación ultrasónica o radiofrecuencia (RF). El transductor ultrasónico en el dispositivo implantable está configurado para recibir las ondas ultrasónicas emitidas por el interrogador, que convierte la energía de las ondas ultrasónicas en una energía eléctrica. La energía eléctrica se puede almacenar en una batería en el dispositivo, si está presente, y se puede usar para alimentar componentes de dispositivo tal como el circuito computacional.

En algunas realizaciones, el interrogador está configurado para comunicarse de manera inalámbrica con el dispositivo implantable de bucle cerrado a través de comunicación ultrasónica. El dispositivo implantable recibe ondas ultrasónicas desde el interrogador a través del transductor ultrasónico del dispositivo implantable. Opcionalmente, las ondas ultrasónicas transmitidas por el interrogador al dispositivo implantable pueden codificar instrucciones para operar el dispositivo implantable, que pueden ser recibidas por el circuito computacional. Las vibraciones del transductor ultrasónico en el dispositivo implantable causadas por las ondas ultrasónicas generan un voltaje a través de los terminales eléctricos del transductor, y la corriente fluye a través del dispositivo, incluyendo el circuito integrado. Las ondas ultrasónicas que codifican la información o instrucciones emitidas por el interrogador son recibidas por el transductor ultrasónico en el dispositivo implantable. La información o instrucciones se codifican luego en una corriente eléctrica que fluye a través del transductor ultrasónico que resulta de recibir las ondas ultrasónicas, y la información o instrucciones codificadas pueden ser descifradas por el circuito computacional. En algunas realizaciones, el circuito computacional almacena las instrucciones o información en la memoria no transitoria del dispositivo.

La información codificada en las ondas ultrasónicas emitidas por el interrogador y recibida por el dispositivo implantable de bucle cerrado puede incluir, por ejemplo, instrucciones para iniciar o detener la neuromodulación de bucle cerrado, una o más instrucciones de calibración, una o más actualizaciones del software de operación, y/o una o más plantillas (tales como señales electrofisiológicas de plantilla, una o más señales electrofisiológicas de plantilla, y/o una o más señales de estimulación de plantilla). La información codificada en las ondas ultrasónicas puede ser procesada por el circuito computacional y/o almacenada en la memoria no transitoria, si está presente. Las instrucciones de calibración para el dispositivo pueden incluir, por ejemplo, una asociación entre (1) un subconjunto de fibras nerviosas dentro del nervio, y (2) un nervio o un subconjunto de fibras nerviosas, en un locus nervioso diferente dentro del sujeto. En algunas realizaciones, la asociación incluye instrucciones para estimular un segundo locus nervioso al emitir pulso eléctrico direccionado a un subconjunto de fibras nerviosas dentro de un primer locus nervioso en comunicación eléctrica con el dispositivo. En algunas realizaciones, la asociación incluye instrucciones para detectar la estimulación de un segundo locus nervioso al detectar selectivamente una señal electrofisiológica desde un subconjunto de fibras nerviosas en un primer locus nervioso en comunicación eléctrica con el dispositivo.

En algunas realizaciones, el dispositivo implantable de bucle cerrado transmite información al interrogador a través de retrodispersión ultrasónica. La figura 4 muestra un interrogador en comunicación con un dispositivo implantable a través de un transductor ultrasónico. El transceptor ultrasónico externo emite ondas ultrasónicas ("ondas portadoras") que pueden atravesar el tejido. Las ondas portadoras provocan vibraciones mecánicas en el transductor ultrasónico (por ejemplo, un transductor piezoeléctrico en volumen, un PUMT, o un CMUT). Se genera un voltaje a través del transductor ultrasónico, que imparte una corriente que fluye a través de un circuito integrado en el dispositivo implantable. La corriente que fluye hacia el transductor ultrasónico hace que el transductor en el dispositivo implantable emita ondas ultrasónicas de retrodispersión. En algunas realizaciones, el circuito integrado modula la corriente que fluye a través del transductor ultrasónico para codificar información, y las ondas ultrasónicas de retrodispersión resultantes codifican la información. Las ondas de retrodispersión pueden ser detectadas por el interrogador, y pueden ser analizadas para interpretar la información codificada en la retrodispersión ultrasónica.

La retrodispersión ultrasónica emitida desde el dispositivo implantable puede codificar información relacionada con el dispositivo implantable. La retrodispersión ultrasónica puede ser recibida por el dispositivo interrogador (que puede ser el mismo o diferente del interrogador que transmitió las ondas ultrasónicas recibidas por el transductor ultrasónico en el dispositivo implantable), y descifrada para determinar la información codificada en las ondas ultrasónicas de retrodispersión. La información se puede codificar usando un circuito de modulación dentro del circuito integrado del dispositivo implantable. El circuito de modulación puede modular la corriente que fluye a través del transductor ultrasónico para codificar la información. La corriente modulada fluye a través del transductor ultrasónico para modular la retrodispersión ultrasónica, codificando de esa manera la información en las ondas ultrasónicas de retrodispersión. El circuito de modulación incluye uno o más conmutadores, tal como un conmutador de encendido/apagado o un transistor de efecto de campo (FET). Un FET de ejemplo que se puede usar con algunas realizaciones del dispositivo implantable es un transistor de efecto de campo semiconductor de óxido metálico (MOSFET). El circuito de modulación puede alterar la impedancia de una corriente que fluye a través del transductor ultrasónico, y la variación en corriente que fluye a través del transductor codifica la información.

La información codificada en la retrodispersión ultrasónica emitida desde el dispositivo puede incluir información relacionada con una señal electrofisiológica detectada, una condición fisiológica detectada (por ejemplo, temperatura, pH, niveles de oxígeno, presión, etc.), información relacionada con el estado de dispositivo (por ejemplo si el dispositivo está en operación, o un estado de condensador de estimulación, tal como carga de condensador de estimulación), o información relacionada con el pulso eléctrico emitido. Por ejemplo, la información relacionada con la señal electrofisiológica detectada puede incluir información relacionada con el subconjunto de fibras nerviosas a partir de las cuales se detecta la señal electrofisiológica (por ejemplo, información de ubicación), amplitud o frecuencia de la señal electrofisiológica detectada, similitud con un pulso electrofisiológico de plantilla, y/o una marca de tiempo de la señal electrofisiológica detectada. La información relacionada con la condición fisiológica detectada puede incluir, por ejemplo, una temperatura, un pH, un nivel de oxígeno, o una presión; y/o una marca de tiempo para la condición fisiológica detectada. La información relacionada con el pulso eléctrico emitido puede incluir, por ejemplo, información relacionada con el subconjunto de fibras nerviosas (por ejemplo, una ubicación direccionada del pulso eléctrico emitido); una amplitud, frecuencia, o forma de onda del pulso eléctrico emitido, y/o una marca de tiempo del pulso eléctrico emitido.

En algunas realizaciones, la información codificada en la retrodispersión ultrasónica incluye un identificador único para el dispositivo implantable, que es opcionalmente un identificador único digitalizado. Esto puede ser útil, por ejemplo, para asegurar que el interrogador esté en comunicación con el dispositivo implantable correcto cuando se implanta una pluralidad de dispositivos implantables en el sujeto. En algunas realizaciones, la información codificada en la retrodispersión ultrasónica incluye una señal de verificación que verifica que un pulso eléctrico fue emitido por el dispositivo implantable. En algunas realizaciones, la información codificada en la retrodispersión ultrasónica incluye una cantidad de energía almacenada o un voltaje en el circuito de almacenamiento de energía (o uno o más condensadores en el circuito de almacenamiento de energía).

En algunas realizaciones, el ultrasonido retrodispersado se digitaliza por el dispositivo implantable. Por ejemplo, el dispositivo implantable puede incluir un osciloscopio o convertidor de análogo a digital (ADC) y/o una memoria, que puede codificar digitalmente información en fluctuaciones de corriente (o impedancia). Las fluctuaciones de corriente digitalizadas, que pueden codificar información, son recibidas por el transductor ultrasónico, que luego transmite ondas acústicas digitalizadas. Los datos digitalizados pueden comprimir los datos analógicos, por ejemplo usando una descomposición de valores singulares (SVD) y compresión basada en mínimos cuadrados. En algunas realizaciones, la compresión se realiza mediante un correlacionador o algoritmo de detección de patrones. La señal de retrodispersión puede pasar a través de una serie de transformaciones no lineal, tal como integración de rectificación de filtro de paso de banda Butterworth de 4^{to} orden de regiones de retrodispersión para generar un punto de datos de reconstrucción en una única instancia de tiempo. Tales transformaciones se pueden hacer ya sea en hardware (es decir, codificadas en físico) o en software.

En algunas realizaciones, la señal digitalizada comprime el tamaño de la señal analógica. El tamaño reducido de la señal digitalizada puede permitir un reporte más eficiente de información codificada en la retrodispersión ultrasónica. Al comprimir el tamaño de la información transmitida a través de la digitalización, se pueden transmitir con precisión señales potencialmente superpuestas.

La comunicación entre el interrogador y el dispositivo implantable puede usar un método de pulso-eco de transmisión y recepción de ondas ultrasónicas. En el método de pulso-eco, el interrogador transmite una serie de pulsos de interrogación a una frecuencia predeterminada, y luego recibe ecos de retrodispersión desde el dispositivo implantado. En algunas realizaciones, los pulsos son cuadrados, rectangulares, triangulares, diente de sierra, o sinusoidales. En algunas realizaciones, la salida de pulsos puede ser de dos niveles (GND y POS), tres niveles (GND, NEG, POS), 5 niveles, o cualquier otro nivel múltiple (por ejemplo, si se usa DAC de 24 bits). En algunas realizaciones, los pulsos son transmitidos continuamente por el interrogador durante la operación. En algunas realizaciones, cuando los pulsos se transmiten continuamente por el interrogador una porción de los transductores en el interrogador están configurados para recibir ondas ultrasónicas y una porción de los transductores en el interrogador están configurados para transmitir ondas ultrasónicas. Los transductores configurados para recibir ondas ultrasónicas y los transductores configurados para transmitir ondas ultrasónicas pueden estar en el mismo arreglo de transductores o en diferentes arreglos de transductores del interrogador. En algunas realizaciones, se puede configurar un transductor en el interrogador para transmitir o recibir alternativamente las ondas ultrasónicas. Por ejemplo, un transductor puede iterar entre transmitir uno o más pulsos y un período de pausa. El transductor está configurado para transmitir las ondas ultrasónicas cuando transmite el uno o más pulsos, y luego puede conmutar a un modo de recepción durante el período de pausa.

El interrogador incluye uno o más transductores ultrasónicos, que pueden operar como un transmisor ultrasónico y/o un receptor ultrasónico (o como un transceptor, que puede configurarse para transmitir o recibir alternativamente las ondas ultrasónicas). El uno o más transductores pueden disponerse como un arreglo de transductores, y el interrogador puede incluir opcionalmente uno o más arreglos de transductores. En algunas realizaciones, la función de transmisión de ultrasonidos está separada de la función de recepción de ultrasonidos en dispositivos separados. Es decir, opcionalmente, el interrogador comprende un primer dispositivo que transmite ondas ultrasónicas al dispositivo implantable, y un segundo dispositivo que recibe

retrodispersión ultrasónica desde el dispositivo implantable. En algunas realizaciones, los transductores en el arreglo pueden tener espaciado regular, espaciado irregular, o estar escasamente colocados. En algunas realizaciones el arreglo es flexible. En algunas realizaciones el arreglo es plano, y en algunas realizaciones el arreglo no es plano.

5 En la figura 5 se muestra un interrogador de ejemplo. El interrogador ilustrado muestra un arreglo de transductores con una pluralidad de transductores ultrasónicos. En algunas realizaciones, el arreglo de transductores incluye 1 o más, 2 o más, 3 o más, 5 o más, 7 o más, 10 o más, 15 o más, 20 o más, 25 o más, 50 o más, 100 o más, 250 o más, 500 o más, 1000 o más, 2500 o más, 5000 o más, o 10,000 o más transductores. En algunas realizaciones, el arreglo de transductores incluye 100,000 o menos, 50,000 o menos, 25,000 o menos, 10,000 o menos, 5000 o menos, 2500 o menos, 1000 o menos, 500 o menos, 200 o menos, 150 o menos, 100 o menos, 90 o menos, 80 o menos, 70 o menos, 60 o menos, 50 o menos, 40 o menos, 30 o menos, 25 o menos, 20 o menos, 15 o menos, 10 o menos, 7 o menos o 5 o menos transductores. El arreglo de transductores puede ser, por ejemplo un chip que comprende 50 o más píxeles de transductor ultrasónico.

10 El interrogador que se muestra en la figura 5 ilustra un único arreglo de transductores; sin embargo el interrogador puede incluir 1 o más, 2 o más, o 3 o más arreglos separados. En algunas realizaciones, el interrogador incluye 10 o menos arreglos de transductores (tales como 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 arreglos de transductores). Los arreglos separados, por ejemplo, pueden colocarse en diferentes puntos de un sujeto, y pueden comunicarse con el mismo o diferentes dispositivos implantables. En algunas realizaciones, los arreglos están ubicados en lados opuestos de un dispositivo implantable. El interrogador puede incluir un circuito integrado de aplicación específica (ASIC), que incluye un canal para cada transductor en el arreglo de transductores. En algunas realizaciones, el canal incluye un conmutador (indicado en la figura 5 mediante "T/Rx"). El conmutador puede configurar alternativamente el transductor conectado al canal para transmitir ondas ultrasónicas o recibir ondas ultrasónicas. El conmutador puede aislar el circuito receptor de ultrasonidos del circuito transmisor de ultrasonidos de mayor voltaje.

15 En algunas realizaciones, el transductor conectado al canal está configurado solo para recibir o solo para transmitir ondas ultrasónicas, y opcionalmente el conmutador se omite del canal. El canal puede incluir un control de retraso, que opera para controlar las ondas ultrasónicas transmitidas. El control de retraso puede controlar, por ejemplo, el desplazamiento de fase, retraso de tiempo, frecuencia de pulso y/o conformación de onda (incluyendo amplitud y longitud de onda). El control de retraso se puede conectar a un desplazador de nivel, que desplaza los pulsos de entrada desde el control de retraso a un voltaje más alto usado por el transductor para transmitir las ondas ultrasónicas. En algunas realizaciones, los datos que representan la conformación de onda y frecuencia para cada canal se pueden almacenar en una 'tabla de ondas'. Esto permite que la forma de onda de transmisión en cada canal sea diferente. Luego, se pueden usar control de retraso y desplazadores de nivel para transferir datos a las señales de transmisión reales al arreglo de transductores. En algunas realizaciones, la forma de onda de transmisión para cada canal puede producirse directamente mediante una salida en serie de alta velocidad de un microcontrolador u otro sistema digital y enviarse al elemento transductor a través de un desplazador de nivel o amplificador de alto voltaje. En algunas realizaciones, el ASIC incluye una bomba de carga (ilustrada en la figura 5) para convertir un primer voltaje suministrado al ASIC en un segundo voltaje más alto, que se aplica al canal. Los canales pueden controlarse mediante un controlador, tal como un controlador digital, que opera el control de retraso.

20 En el circuito receptor de ultrasonido, las ondas ultrasónicas recibidas se convierten en corriente mediante los transductores (configurados en un modo de recepción), que se transmite a un circuito de captura de datos. En algunas realizaciones, un amplificador, un convertidor de análogo a digital (ADC), un amplificador de ganancia variable, o un amplificador de ganancia variable controlado por ganancia de tiempo que compensa la pérdida de tejido, y/o un filtro de paso de banda está incluido en el circuito receptor. El ASIC puede extraer potencia desde una fuente de alimentación, tal como una batería (que se prefiere para una realización portátil del interrogador). En la realización ilustrada en la figura 5, se proporciona un suministro de 1.8 V al ASIC, que se aumenta por la bomba de carga a 32 V, aunque se puede usar cualquier voltaje adecuado. En algunas realizaciones, el interrogador incluye un procesador y o una memoria no transitoria legible por ordenador. En algunas realizaciones, el canal descrito anteriormente no incluye un conmutador T/Rx sino que en cambio contiene Tx (transmisión) y Rx (recepción) independientes con un Rx (circuito receptor) de alto voltaje en la forma de un amplificador de bajo ruido con buena recuperación de saturación. En algunas realizaciones, el circuito T/Rx incluye un circulador. En algunas realizaciones, el arreglo de transductores contiene más elementos transductores que canales de procesamiento en la circuitería de transmisión/recepción de interrogador, con un multiplexor eligiendo diferentes conjuntos de elementos transmisores para cada pulso. Por ejemplo, 64 canales de recepción de transmisión conectados a través de un multiplexor 3:1 a 192 elementos transductores físicos - con solo 64 elementos transductores activos en un pulso dado.

25 A modo de ejemplo, en algunas realizaciones el interrogador, o los transductores del interrogador, son portátiles. Por ejemplo, el interrogador, o los transductores del interrogador, pueden fijarse al cuerpo mediante una correa o adhesivo. En otro ejemplo, el interrogador puede ser una varita, que puede ser sostenida por un usuario (tal como un profesional sanitario). En algunas realizaciones, el interrogador puede sujetarse al cuerpo a través de sutura, tensión superficial simple, un dispositivo de fijación basado en ropa tal como una envoltura

de tela, una manga, una banda elástica, o mediante fijación subcutánea. El transductor o arreglo de transductores del interrogador se puede posicionar por separado desde el resto del transductor. Por ejemplo, el arreglo de transductores puede fijarse a la piel de un sujeto en una primera ubicación (tal como proximal a uno o más dispositivos implantados), y el resto del interrogador puede ubicarse en una segunda ubicación, con un cable que ata el transductor o arreglo de transductores al resto del interrogador.

El diseño específico del arreglo de transductores del interrogador depende de la profundidad de penetración deseada, tamaño de apertura, y tamaño de los transductores individuales dentro del arreglo. La distancia de Rayleigh, R , del arreglo de transductores se calcula como:

$$R = \frac{D^2 - \lambda^2}{4\lambda} \approx \frac{D^2}{4\lambda}, D^2 \gg \lambda^2$$

donde D es el tamaño de la apertura y λ es la longitud de onda del ultrasonido en el medio de propagación (es decir, el tejido). Como se entiende en la técnica, la distancia de Rayleigh es la distancia a la cual se forma completamente el haz irradiado por el arreglo. Es decir, la presión presentada converge a un foco natural a la distancia de Rayleigh con el fin de maximizar la potencia recibida. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el dispositivo implantable está aproximadamente a la misma distancia del arreglo de transductores que la distancia de Rayleigh.

Los transductores individuales en un arreglo de transductores se pueden modular para controlar la distancia de Raleigh y la posición del haz de ondas ultrasónicas emitido por el arreglo de transductores a través de un proceso de formación de haces o direccionamiento de haces. Se pueden usar técnicas tales como formación de haces de varianza mínima linealmente restringida (LCMV) para comunicar una pluralidad de dispositivos implantables con un transceptor ultrasónico externo. Véase, por ejemplo, Bertrand et al., Beamforming Approaches for Untethered, Ultrasonic Neural Dust Motes for Cortical Recording: a Simulation Study, IEEE EMBC (agosto de 2014). En algunas realizaciones, el direccionamiento de haces se realiza ajustando la potencia o fase de las ondas ultrasónicas emitidas por los transductores en un arreglo.

En algunas realizaciones, el interrogador incluye una o más instrucciones para direccionar por haces ondas ultrasónicas usando uno o más transductores, instrucciones para determinar la ubicación relativa de uno o más dispositivos implantables, instrucciones para monitorizar el movimiento relativo de uno o más dispositivos implantables, instrucciones para registrar el movimiento relativo de uno o más dispositivos implantables, e instrucciones para desconvolucionar la retrodispersión desde una pluralidad de dispositivos implantables.

Opcionalmente, el interrogador se controla usando un sistema de ordenador separado, tal como un dispositivo móvil (por ejemplo, un teléfono inteligente o una mesa). El sistema de ordenador puede comunicarse de manera inalámbrica con el interrogador, por ejemplo a través de una conexión de red, una conexión de radiofrecuencia (RF), o Bluetooth. El sistema de ordenador puede, por ejemplo, encender o apagar el interrogador o analizar información codificada en ondas ultrasónicas recibidas por el interrogador.

En algunas realizaciones, un interrogador se comunica con una pluralidad de dispositivos implantables. Esto se puede realizar, por ejemplo, usando la teoría de sistemas de múltiple entrada, múltiple salida (MIMO). Por ejemplo, comunicación entre el interrogador y la pluralidad de dispositivos implantables usando multiplexación por división de tiempo, multiplexación espacial, o multiplexación de frecuencia. El interrogador puede recibir una retrodispersión combinada desde la pluralidad de dispositivos implantables, que puede desconvolucionarse, extrayendo de esa manera información desde cada dispositivo implantable. En algunas realizaciones, el interrogador enfoca las ondas ultrasónicas transmitidas desde un arreglo de transductores a un dispositivo implantable particular a través del direccionamiento de haces. El interrogador enfoca las ondas ultrasónicas transmitidas a un primer dispositivo implantable, recibe retrodispersión desde el primer dispositivo implantable, enfoca ondas ultrasónicas transmitidas a un segundo dispositivo implantable, y recibe retrodispersión desde el segundo dispositivo implantable. En algunas realizaciones, el interrogador transmite ondas ultrasónicas a una pluralidad de dispositivos implantables, y luego recibe ondas ultrasónicas desde la pluralidad de dispositivos implantables.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado, que comprende:
 - 5 uno o más miembros curvados (302, 304, 306, 308, 310) que se extienden desde un cuerpo (312), los miembros curvados configurados para circunscribir al menos parcialmente un nervio, en donde los miembros curvados comprenden una o más almohadillas de electrodos (318);
 - comprendiendo el cuerpo:
 - un transductor ultrasónico (330) configurado para recibir ondas ultrasónicas y convertir energía de las ondas ultrasónicas en una energía eléctrica;
 - 10 una memoria no transitoria (326) que almacena una o más señales de detección de plantilla o uno o más pulsos de plantilla; y
 - un circuito computacional (324) conectado eléctricamente a la una o más almohadillas de electrodos (318), configurado para:
 - recibir una señal de detección basada en una señal electrofisiológica detectada,
 - 15 generar una señal de estimulación basada en la señal de detección, caracterizado porque generar la señal de estimulación basada en la señal de detección comprende analizar la señal de detección, recuperar un pulso de plantilla desde la memoria no transitoria con base en la señal de detección analizada, en donde la desviación de una señal de detección de línea base o comparación con una señal de detección de plantilla determina qué pulso de plantilla se recupera, y generar la señal de estimulación con base en el pulso de plantilla recuperado; y
 - 20 operar la una o más almohadillas de electrodos (318) del uno o más miembros curvados (302, 304, 306, 308, 310) para emitir un pulso eléctrico al nervio basado en la señal de estimulación.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, (a) en donde el uno o más miembros curvados comprenden una pluralidad de almohadillas de electrodos posicionadas a lo largo del miembro curvo; o (b) en donde el uno o más miembros curvados comprenden una almohadilla de electrodo curvada que circunscribe al menos
 - 25 parcialmente el nervio, en donde opcionalmente al menos uno del uno o más miembros curvados comprende dos o más almohadillas de electrodos curvadas que cada una circunscribe al menos parcialmente el nervio en el mismo miembro curvado.
3. El dispositivo implantable de neuromodulación de bucle cerrado de la reivindicación 1, caracterizado porque:
 - 30 cada miembro curvado comprende una pluralidad de almohadillas de electrodos configuradas para posicionarse radialmente alrededor de un eje paralelo a la longitud de un nervio; y
 - el circuito computacional está conectado eléctricamente a la pluralidad de almohadillas de electrodos, y está configurado para operar la pluralidad de almohadillas de electrodos de al menos uno del uno o más miembros curvados para emitir un pulso eléctrico al nervio basado en la señal de estimulación.
4. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:
 - 35 (a) la una o más almohadillas de electrodos o la pluralidad de almohadillas de electrodos comprende tres o más almohadillas de electrodos; y/o
 - (b) el dispositivo está configurado para detectar la señal electrofisiológica desde un subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio; en donde opcionalmente el dispositivo está configurado para detectar la señal electrofisiológica desde uno o más fascículos direccionados dentro del nervio, una o más fibras nerviosas
 - 40 aferentes direccionadas dentro del nervio, o una o más fibras nerviosas eferentes direccionadas dentro del nervio; en donde además opcionalmente el dispositivo está configurado para detectar la señal electrofisiológica desde dos o más fascículos direccionados diferentes dentro del nervio; y/o
 - (c) el dispositivo está configurado para emitir el pulso eléctrico a un subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio; en donde opcionalmente el dispositivo está configurado para emitir el pulso eléctrico a uno o más fascículos direccionados dentro del nervio, una o más fibras nerviosas aferentes
 - 45 direccionadas dentro del nervio, o una o más fibras nerviosas eferentes direccionadas dentro del nervio; en donde además opcionalmente el dispositivo está configurado para emitir el pulso eléctrico a dos o más fascículos direccionados diferentes dentro del nervio; y/o
 - (d) el dispositivo está configurado para detectar la señal electrofisiológica desde un primer subconjunto
 - 50 direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio, y para emitir el pulso eléctrico a un segundo subconjunto

direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio, en donde el primer subconjunto direccionado de fibras nerviosas y el segundo subconjunto direccionado de fibras nerviosas son iguales o diferentes.

- 5 El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el cuerpo comprende además una batería configurada para recibir la energía eléctrica desde el transductor ultrasónico y alimentar el circuito computacional.
- 6 El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la memoria no transitoria está configurada para almacenar datos que comprenden datos basados en la señal electrofisiológica detectada, datos basados en el pulso eléctrico emitido, o datos basados en una condición fisiológica detectada o medida.
- 10 7. El dispositivo de la reivindicación 6, en donde el transductor ultrasónico está configurado para emitir ondas ultrasónicas de retrodispersión que codifican al menos una porción de los datos.
8. El dispositivo de la reivindicación 6 o 7, en donde los datos comprenden una marca de tiempo, una velocidad, una dirección, una amplitud, una frecuencia, o una forma de onda de la señal electrofisiológica detectada o el pulso eléctrico emitido.
- 15 9. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la memoria no transitoria está configurada para almacenar datos recibidos desde un interrogador.
10. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la memoria no transitoria está configurada para almacenar datos adquiridos durante un período de tiempo.
11. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el dispositivo comprende además un sensor configurado para detectar o medir una condición fisiológica, en donde opcionalmente:- 20 la condición fisiológica es temperatura, pH, presión, frecuencia cardíaca, tensión, o presencia o cantidad de un analito.
- 12. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la señal de detección comprende un componente de pulso electrofisiológico detectado y un componente de condición fisiológica detectado adicional.
- 25 13. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el dispositivo comprende un primer miembro curvado que comprende un primer conjunto de una o más almohadillas de electrodos y un segundo miembro curvado que comprende un segundo conjunto de una o más almohadillas de electrodos, en donde el primer miembro curvado y el segundo miembro curvado están configurados cada uno para circunscribir al menos parcialmente el nervio en diferentes posiciones a lo largo de la longitud del nervio, en donde
30 opcionalmente:- (a) (i) el primer conjunto de una o más almohadillas de electrodos comprende una pluralidad de almohadillas de electrodos posicionadas a lo largo del primer miembro curvado, el segundo conjunto de una o más almohadillas de electrodos comprende una pluralidad de almohadillas de electrodos posicionadas a lo largo del
35 segundo miembro curvado, o ambos; o (ii) el primer conjunto de una o más almohadillas de electrodos comprende una almohadilla de electrodo curvada que circunscribe al menos parcialmente el nervio, el segundo conjunto de una o más almohadillas de electrodos comprende una almohadilla de electrodo curvada que circunscribe al menos parcialmente el nervio, o ambos; y/o
- (b) el primer conjunto de una o más almohadillas de electrodos y el segundo conjunto de una o más almohadillas de electrodos están configurados para detectar la señal electrofisiológica transmitida por el nervio; y/o
- 40 (c) el dispositivo comprende además un tercer miembro curvado que comprende un tercer conjunto de una o más almohadillas de electrodos, en donde el tercer miembro curvado está configurado para circunscribir al menos parcialmente el nervio en una posición entre el primer miembro curvado y el segundo miembro curvado a lo largo de la longitud del nervio; en donde además opcionalmente (i) el tercer conjunto de almohadillas de electrodos comprende una pluralidad de almohadillas de electrodos posicionadas a lo largo del tercer miembro
45 curvado, o (ii) el tercer conjunto de almohadillas de electrodos comprende una almohadilla de electrodo curvada que circunscribe al menos parcialmente el nervio; y/o
- (d) el circuito computacional está configurado para determinar un subconjunto de fibras nerviosas que transmite la señal electrofisiológica con base en la señal electrofisiológica detectada por uno o más del primer conjunto
50 de una o más almohadillas de electrodos, el segundo conjunto de una o más almohadillas de electrodos, o el tercer conjunto de una o más almohadillas de electrodos; en donde además opcionalmente el subconjunto de fibras nerviosas que transmite la señal electrofisiológica se determina además con base en los datos recibidos desde un interrogador; y/o
- (e) el primer conjunto de una o más almohadillas de electrodos, el segundo conjunto de una o más almohadillas de electrodos, o el tercer conjunto de una o más almohadillas de electrodos está configurado para emitir el

- pulso eléctrico al nervio; en donde además opcionalmente las almohadillas de electrodos dentro del primer conjunto de una o más almohadillas de electrodos, el segundo conjunto de una o más almohadillas de electrodos, o el tercer conjunto de una o más almohadillas de electrodos están configurados para activarse selectivamente para emitir el pulso eléctrico a un subconjunto direccionado de fibras nerviosas dentro del nervio.
- 5
14. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde:
- (a) el circuito computacional está configurado para determinar una dirección o una velocidad de la señal electrofisiológica; y/o
- 10 (b) la una o más almohadillas de electrodos están configuradas para posicionarse fuera del nervio y en comunicación eléctrica con el nervio, en donde opcionalmente la una o más almohadillas de electrodos están configuradas para estar en contacto con el epineuro del nervio; y/o
- (c) la una o más almohadillas de electrodos están configuradas para penetrar el epineuro del nervio en una o más ubicaciones; y/o
- 15 (d) el circuito computacional está configurado para submuestrear la señal de detección o un componente de la señal de detección; y/o
- (e) el circuito computacional está configurado para generar la señal de estimulación con base en una dirección, una velocidad, una frecuencia, una amplitud, o una forma de onda de un potencial de acción compuesto o un subconjunto del potencial de acción compuesto transmitido por el nervio o un subconjunto de fibras nerviosas dentro del nervio; y/o
- 20 (f) la señal de estimulación comprende una temporización, amplitud, frecuencia, o forma de onda del pulso eléctrico emitido por el dispositivo.
15. Un sistema, que comprende el dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un interrogador configurado para emitir ondas ultrasónicas que alimentan el dispositivo,
16. El sistema de la reivindicación 15, en donde:
- 25 (a) el interrogador es un dispositivo externo; y/o
- (b) el dispositivo comprende una memoria no transitoria configurada para almacenar datos basados en la señal electrofisiológica detectada o el pulso eléctrico emitido,
- el transductor ultrasónico está configurado para emitir ondas ultrasónicas de retrodispersión que codifican al menos una porción de los datos, y
- 30 el interrogador está configurado para recibir las ondas ultrasónicas de retrodispersión;
- en donde opcionalmente el interrogador está configurado además para decodificar los datos.

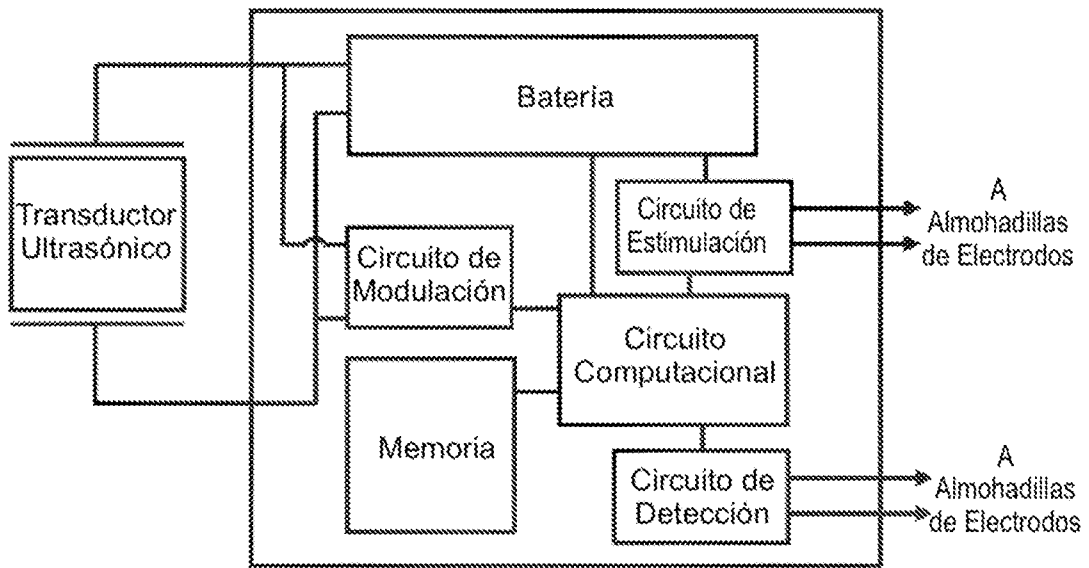


FIG. 1

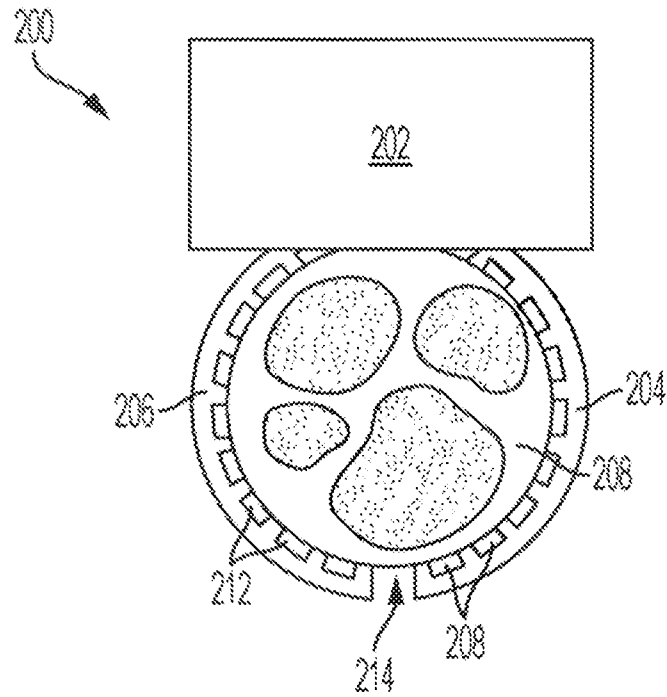


FIG. 2A

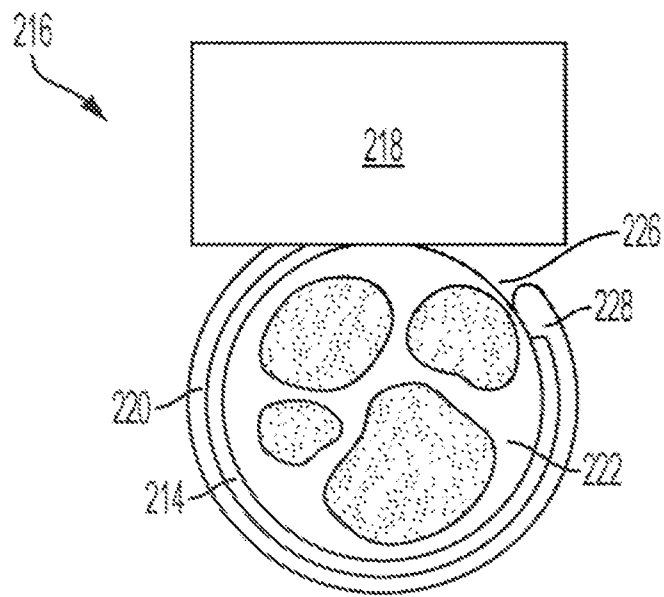


FIG. 2B

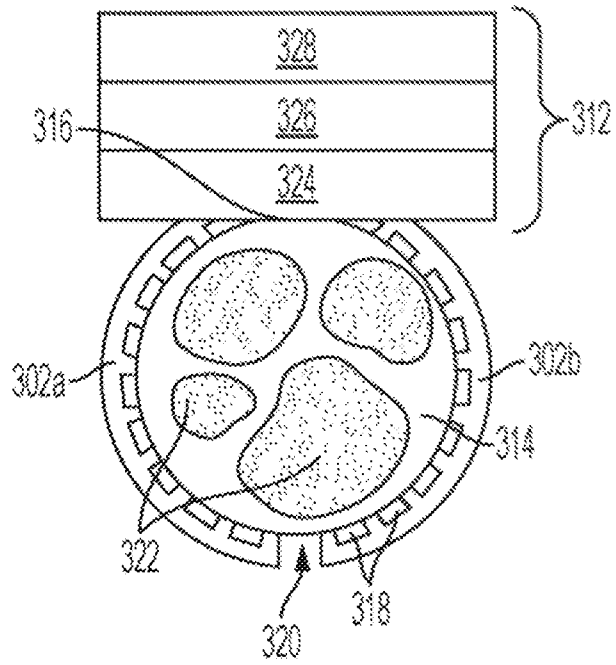


FIG. 3A

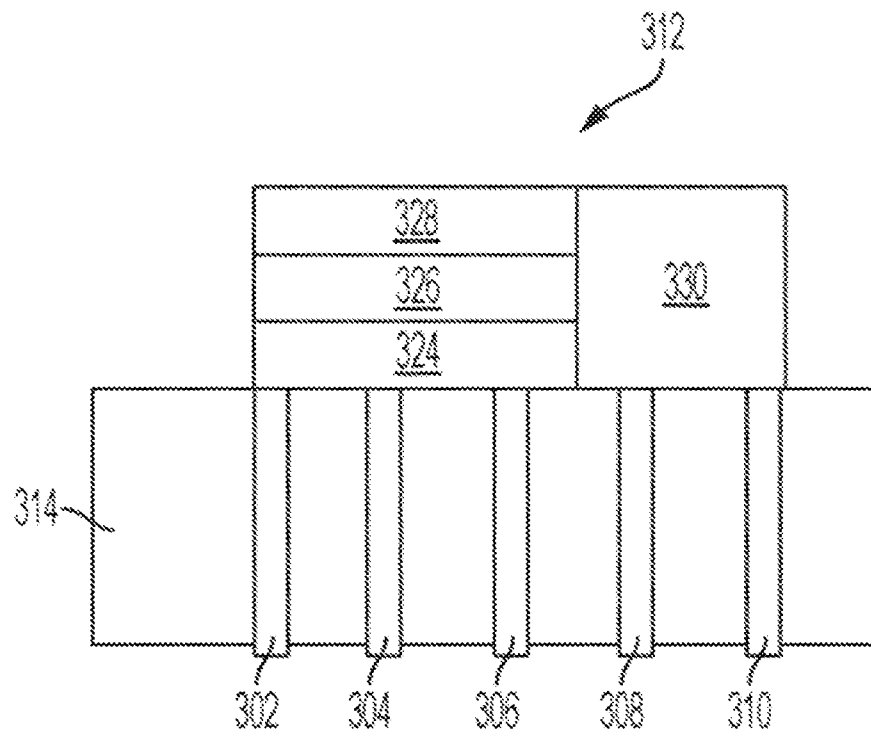


FIG. 3B

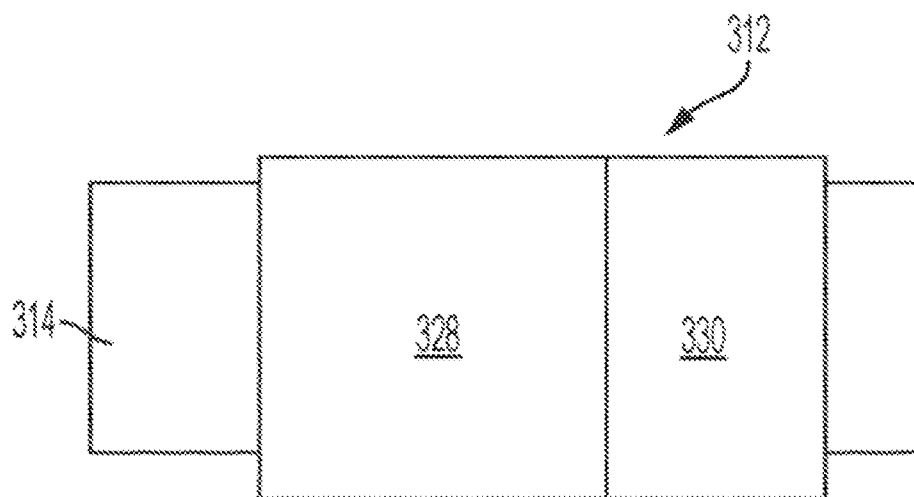


FIG. 3C

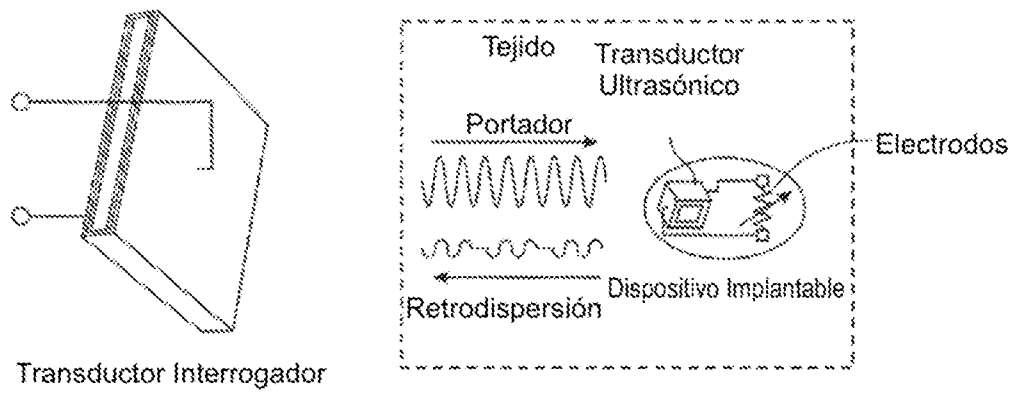


FIG. 4

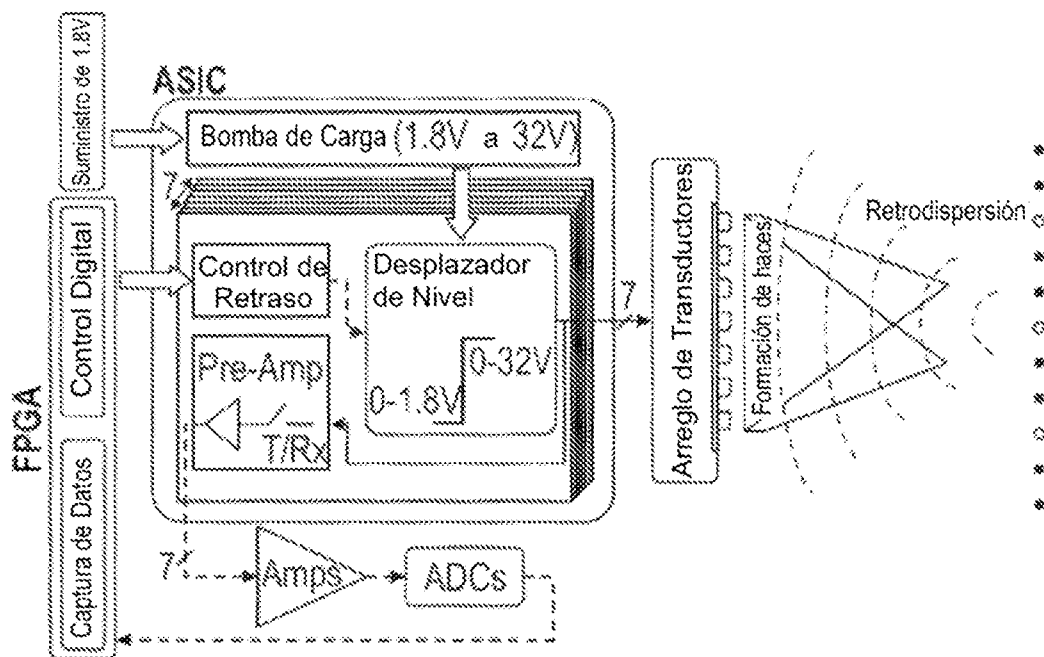


FIG. 5