



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

04-11586

54 TÍTULO "SISTEMA Y METODO PARA TRATAR ARRITMIAS
CARDIACAS CON CELULAS FIBROBLASTO"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIK 35/00 / A61N1/18

71 SOLICITANTE THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
CALIFORNIA THE RHYTHM THERAPEUTICS
CORPORATION

DOMICILIO OAKLAND, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS
UNIDOS DE AMERICA Y GLEN PRAIRIE,
MINNESOTA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 APODERADO NICIA, LIDREDA RICHARTE
TP 53 215

22 BOGOTÁ, D C, 05 NOV 2004
202099

05

PETITORIO

7



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación : 04111586 00000000 Folios: 114
Fecha (IMP): 2004-11-05 16:49:35
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: THE REGENTS OF THE
UNIVERSITY OF CALIFORNIA y THE
RHYTHM THERAPEUTICS
CORPORATION.

Dirección: Office of The president, 1111
Franklin Street, 12 th Floor, Oakland, CA
94607-5200 y 6520 Edenvale Boulevard,
Suite 230, Eden Prairie, MN 55348.

Nacionalidad o Domicilio: Oakland,
Estado de California, Estados Unidos de
América y Eden Prairie, Minnesota,
Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: LEE, Randall, J y MACIEJEWSKI, Mark.

Dirección: 80 Dowey Way, Hillsborough, CA 94010 y 6 Orchard Lane, Eden
Prairie, MN 55348.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/14880

Fecha: 07/05/03

Publicación Internacional No. WO 03/094855 A1

Fecha: 20/11/03

⑥

Título (54) "SISTEMA Y MÉTODO PARA TRATAR ARRITMIAS CARDIACAS CON CÉLULAS FIBROPLASTO"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K

A61N1/18 ; A61K35/00.

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

US

(32) Fecha

8/05/02

13/11/02

23/12/02

(31) Número de Solicitud

60/379,140

60/428,058

10/329,295

⑨

Comprobante de Pago No. 04-63998

Fecha: 26-10-2004

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

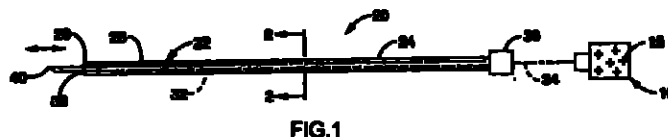


FIG.1

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

RIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 33,995
FECHA : OCTUBRE 26 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04111586 00000000
Fecha (RIB): 2004-11-05 16:49:55
Folios: 114
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

==== CONSIGNACION =====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOPEDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32108766	26/10/2004	5,285,000.00

==== CONCEPTO =====

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Folio 4, Sy 6
extracto y carpetas
Nov/2004

Expediente No		04111586	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: NO contiene este FINAL

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US03/14880

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC (7) : A61N 1/18 US CL : 607/003 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI						
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) U.S.:607/003 Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)						
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES						
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.				
A, P	US 6,464,680 A(Brisken et al) 15 Octubre 2002. Ver todo el documento.	1-52				
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes. * Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes <table border="1"> <tr> <td> Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 19 de Agosto de 2003 (19.08.2003) </td> <td> Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 28 de Octubre de 2003 </td> </tr> <tr> <td> Nombre y dirección de correo de ISA Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Comision De Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Fax No. (703) 305-3230 </td> <td> Funcionario autorizado Angela Sykes TELEFONO N°.308-0858 </td> </tr> </table>			Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 19 de Agosto de 2003 (19.08.2003)	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 28 de Octubre de 2003	Nombre y dirección de correo de ISA Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Comision De Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Fax No. (703) 305-3230	Funcionario autorizado Angela Sykes TELEFONO N°.308-0858
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 19 de Agosto de 2003 (19.08.2003)	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 28 de Octubre de 2003					
Nombre y dirección de correo de ISA Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Comision De Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Fax No. (703) 305-3230	Funcionario autorizado Angela Sykes TELEFONO N°.308-0858					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/14880

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61N 1/18

US CL : 607/003

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 607/003

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	US 6,464,680 A (Briskin et al) 15 October 2002. See entire document	1-52

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 August 2003 (19.08.2003)

Date of mailing of the international search report

28 OCT 2003

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Angela Sykes

Telephone No. 308-0858

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
20 de Noviembre de 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/094855 A1(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K(74) Agente: OBANION, Jhon, P.; RUBIN, O'Banion & Ritchey
LLP, 400 Capitol Mall, Suite 1550, Sacramento, CA 95814 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US03/14880

(22) Fecha de Registro Internacional: 7 de Mayo de 2003
(07.05.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/379,140 08 de Mayo de 2002 (08.05.2002) US
60/426,058 13 de Noviembre de 2002 (13.11.2002) US
10/329,295 23 de Diciembre de 2002 (23.12.2002) US

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA [US/US]; Office of the president, 1111 Franklin Street, 12 th Floor, Oakland, CA 94607-5200 (US). RHYTHM THERAPEUTICS CORPORATION [US/US]; 6520 Edenvale Boulevard, Suite 230, Eden prairie, MN 55346 (US).

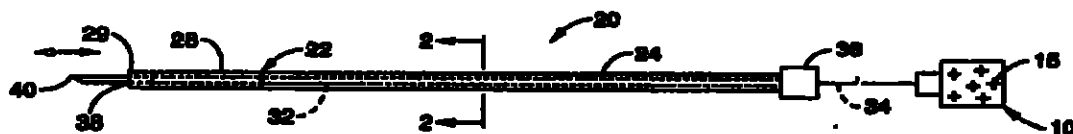
Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): LEE, Randall, J [US/US]; 80 Downey Way, Hillsborough, CA 94607-5200 (US); RHYTHM THERAPEUTICS CORPORATION [US/US]; 6520 Edenvale Boulevard, Suite 230, Eden prairie, MN 55346 (US).

(54) Título: "SISTEMA Y MÉTODO PARA TRATAR ARRITMIAS CARDIACAS CON CÉLULAS FIBROBLASTOS"



(57) Resumen:

se revela un sistema(20) que libera fibroblastos a una región de tejido cardíaco en una ubicación asociada con una arritmia cardíaca en un paciente para formar un bloqueo de conducción en la región. Un sistema de descarga cardíaca(20) acoplado a una fuente de fibroblastos (15) y descarga los fibroblastos a la ubicación para formar un bloqueo de conducción. de esta manera se evita la ablación cardíaca sustancial. Un miembro de contacto (439) es adaptado para corresponder con una región diseñada de tejido para la descarga de los fibroblastos a lo largo del patrón, tal como patrones lineable, curvilíneo o circunferencial, como se requiera para el tratamiento dxe arritmias particulares. Un ensamble de aislamiento de la vena pulmonar tiene un miembro adaptado expandible o en bucle que coopera con una distribución de agujas que descargan las células de fibroblastos en una región circunferencia del tejido encajado por el miembro expandible en donde una vena pulmonar se extiende desde el atrio. Los métodos incluyen proporcionar las células de fibroblastos como células autólogas en una preparación inyectable.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



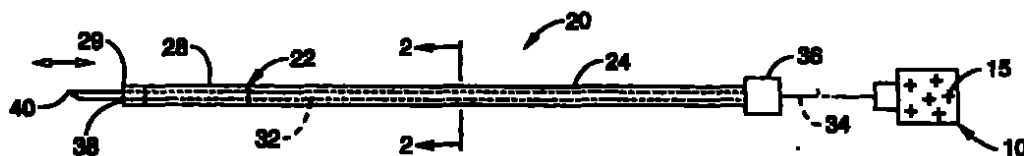
(43) International Publication Date
20 November 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/094855 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K (74) Agent: O'BANION, John, P.; O'Banion & Ritchey LLP, 400 Capitol Mall, Suite 1550, Sacramento, CA 95814 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US03/14880
- (22) International Filing Date: 7 May 2003 (07.05.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/379,140 8 May 2002 (08.05.2002) US
60/426,058 13 November 2002 (13.11.2002) US
10/329,295 23 December 2002 (23.12.2002) US
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicants (*for all designated States except US*): THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA [US/US]; Office Of The President, 1111 Franklin Street, 12th Floor, Oakland, CA 94607-5200 (US). RHYTHM THERAPEUTICS CORPORATION [US/US]; 6520 Edenvale Boulevard, Suite 230, Eden Prairie, MN 55346 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): LEE, Randall, J. [US/US]; 80 Downey Way, Hillsborough, CA 94010, - (US). MACIEJEWSKI, Mark [US/US]; 6 Orchard Lane, Eden Prairie, MN 55346 (US).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: SYSTEM AND METHOD FOR TREATING CARDIAC ARRHYTHMIAS WITH FIBROBLAST CELLS



(57) Abstract: A system (20) delivers fibroblasts to a region of cardiac tissue at a location associated with a cardiac arrhythmia in a patient to form a conduction block in the region. A cardiac delivery system (20) is coupled to a source the fibroblasts (15) and delivers the fibroblasts to the location to form a conduction block. Substantial cardiac ablation is thus avoided. A contact member (40) is shaped to correspond with a patterned region of tissue for delivering the fibroblasts along the pattern, such as linear, curvilinear, or circumferential patterns as required for treating particular arrhythmias. A pulmonary vein isolation assembly has an expandable or loop shaped member cooperating with a needle array that delivers the fibroblast cells into a circumferential region of tissue engaged by the expandable member where a pulmonary vein extends from an atrium. Methods include providing the fibroblast cells as autologous cells in an injectable preparation

WO 03/094855 A1

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente SF03-072-2FP	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US03/14880	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 07 de Mayo de 2003 (07.05.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08 de Mayo de 2002 (08.05.2002)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC(7): A61N 1/18 y US Cl.: 607/03		
Solicitante THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA.		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>3</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 26 de Noviembre de 2003 (26.11.2003)	Fecha de terminación de este reporte 20 de Enero de 2004 (20.01.2004)	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 facsimile N°. (703)305-3230	Funcionario autorizado Mark Bockelman Teléfono: N°. 703-308-0858	

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente

☒ la descripción:

páginas 1-52 , como originalmente se presentaron

páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

páginas NINGUNA , presentadas con la carta de

☒ las reivindicaciones:

páginas 53-62 , como originalmente se presentaron

páginas NINGUNA , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19

páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

páginas NINGUNA , presentadas con la carta de

☒ los dibujos:

páginas 1-19 , como originalmente se presentaron

páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

páginas NINGUNA , presentadas con la carta de

☐ la secuencia que enumera parte de la descripción:

páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron

páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

páginas NINGUNA , presentadas con la carta de

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).

☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☒ Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

☒ la descripción, páginas NINGUNA

☒ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA

☒ los dibujos, página/fig NINGUNA

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) las enmiendas no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).**

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este reporte como "presentadas originalmente" y se anexan a este reporte ya que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. AFIRMACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-52	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones	1-52	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	1-52	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO

2. CITACIONES Y EXPLICACIONES

Las reivindicaciones 1-52 cumplen los criterios establecidos en el artículo 33(2) (-3) de la PCT. Por que el estado de la técnica no enseña o sugiere levemente la introducción de células Fibroplasto en una región que contiene células cardiacas con el fin de tratar arritmia.

las reivindicaciones 1-52 cumplen los Criterios establecidos en el artículo 33(4) de PCT, y por ende tiene aplicación Industrial por que la materia objeto reivindicada puede ser preparada o usada en la industria.

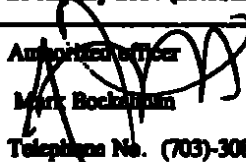
_____ NUEVAS CITACIONES _____
NINGUNA

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SP03-072-2FP	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IEPA/416)	
International application No. PCT/US03/14880	International filing date (day/month/year) 07 May 2003 (07.05.2003)	Priority date (day/month/year) 08 May 2002 (08.05.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61N 1/18 and US CL: 607/03		
Applicant THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u> </u> sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 26 November 2003 (26.11.2003)	Date of completion of this report 20 January 2004 (20.01.2004)	
Name and mailing address of the IEPA/US Mail Stop PCT, Attn: IEPA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1430 Alexandria, Virginia 22313-1430 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer  Mark Rockwell Telephone No. (703)-308-0838	

Form PCT/IEPA/409 (cover sheet) (July 1998)

Si 11

14

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US03/14680

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>1-52</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>1-52</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-52</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-52 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the introduction of fibroblasts cells into a region containing cardiac cells in order to treat an arrhythmia.

Claims 1-52 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

NEW CITATIONS

15

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US03/14880

13

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
 pages 1-32 as originally filed
 pages NONE filed with the demand
 pages NONE filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 53-62 as originally filed
 pages NONE as amended (together with any statement) under Article 19
 pages NONE filed with the demand
 pages NONE filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
 pages 1-19 as originally filed
 pages NONE filed with the demand
 pages NONE filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages NONE as originally filed
 pages NONE filed with the demand
 pages NONE filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☒ the description, pages NONE
- ☒ the claims, Nos. NONE
- ☒ the drawings, sheets/fig NONE

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

“SISTEMA Y MÉTODO PARA TRATAR ARRITMIAS CARDIACAS CON CÉLULAS FIBROPLASTO

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

se revela un sistema(20) que libera fibroblastos a una región de tejido cardiaco en una ubicación asociada con una arritmia cardiaca en un paciente para formar un bloqueo de conducción en la región. Un sistema de descarga cardiaca(20) acoplado a una fuente de fibroblastos (15) y descarga los fibroblastos a la ubicación para formar un bloqueo de conducción. de esta manera se evita la ablación cardiaca sustancial. Un miembro de contacto (439) es adaptado para corresponder con una región diseñada de tejido para la descarga de los fibroblastos a lo largo del patrón, tal como patrones lineable, curvilíneo o circunferencial, como se requiera para el tratamiento dxe arritmias particulares. Un ensamble de aislamiento de la vena pulmonar tiene un miembro adaptado expandible o en bucle que coopera con una distribución de agujas que descargan las células de fibroblastos en una región circunferencia del tejido encajado por el miembro expandible en donde una vena pulmonar se extiende desde el atrio. Los métodos incluyen proporcionar las células de fibroblastos como células autologas en una preparación inyectable.

TITULO DE LA INVENCION

SISTEMA Y METODO PARA TRATAR ARRITMIAS CARDIACAS CON CELULAS FIBROBLASTOS

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional US número serial 60/379,140 registrada el 8 de Mayo de 2002, y de la solicitud de patente provisional US número serial 60/426,058 registrada el 13 de Noviembre de 2002, y es una continuación-en-parte de la solicitud de patente no provisional US número serial 10/329,295 registrada el 23 de Diciembre de 2002; las revelaciones de estas solicitudes de patente previas están incorporadas aquí en su totalidad como referencia de este.

DECLARACION EN CUANTO A LA INVESTIGACION O DESARROLLO PATROCINADO FEDERALMENTE

No aplicable

INCORPORACION-POR-REFERENCIA DE MATERIAL SOMETIDO EN UN DISCO COMPACTO

No aplicable

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

Esta invención concierne generalmente a sistemas y métodos para el tratamiento de condiciones médicas asociadas con el corazón, y más particularmente a dispositivos y procedimientos quirúrgicos para tratar arritmias cardíacas usando terapia celular de fibroblasto.

2. Descripción de la técnica relacionada

La terapia celular para el tratamiento de condiciones cardíacas ha sido un tema de investigación y desarrollo significativo en los últimos años,

generalmente con el propósito de aumentar la conducción o función cardíaca. De hecho, se ha observado que ciertos tipos de células inyectadas se acoplan de una forma pobre con los tejidos de células cardíacas autóctonas, y varias revelaciones anteriores han citado un decrecimiento relacionado en la transmisión de conducción como un obstáculo significativo de la terapia celular buscada. Algunas revelaciones han citado un deseo para, de hecho, modificar las propiedades de las células inyectadas para incrementar el acoplamiento del tejido cardíaco para conducción o contractilidad mejoradas.

Las técnicas de ingeniería de tejido que usan transplante de mioblasto esquelético para la reparación miocárdica han ganado particular atención con la demostración que los mioblastos esqueléticos sobreviven y forman miofibras contráctiles en el miocardio normal y dañado. Sin embargo, el énfasis de la reparación miocárdica se ha enfocado en la conservación de la contractilidad miocárdica prestándole poca atención a los efectos de la ingeniería de tejido en la conducción cardíaca, o efectos en las arritmias cardíacas.

Además, según las revelaciones anteriores, las células de músculo esquelético se pueden inyectar inicialmente como mioblasto y posteriormente, diferenciarlas en miotubos/miofibras. Las propiedades de conducción de los mioblastos y los miotubos son significativamente diferentes. Adicionalmente, dependiendo de que tan viejos son los mioblastos, pueden variar sus propiedades de conducción. Por lo tanto, después de la inyección de ciertas preparaciones de mioblastos, se puede producir un entorno heterogéneo de células que pueden producir resultados de aislamiento impredecibles. Sin embargo, el uso de inyecciones de mioblastos para la creación de bloqueos de conducción para tratar arritmias debe ser, no obstante, efectiva.

Las arritmias cardíacas son condiciones anormales asociadas con las diferentes cámaras y otras estructuras del corazón, y se tratan típicamente mediante terapia de fármacos, ablación, desfibrilación o paso.

Las arritmias cardíacas son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los Estados Unidos. De hecho, se cree que aproximadamente

el 60% del riesgo de todas las muertes cardíacas están relacionadas con arritmias ventriculares malignas. La fibrilación atrial (AF) es la arritmia cardíaca sostenida que ocurre más frecuentemente, particularmente entre las personas maduras y pacientes con enfermedades cardíacas orgánicas; y es uno de los segmentos de enfermedad cardiovascular más rápido crecimiento en los Estados Unidos. Las terapias convencionales se centran en la ablación (destrucción) de las rutas de conducción aberrantes, usualmente se observa que dichas rutas recurren en una fecha después. La implantación de desfibriladores y marcapasos son efectivas pero están cargadas de fallas, altos costos, y frecuentemente efectos laterales indeseados.

Los métodos mecánicos o la implantación de marcapasos y las terapias de ablación de algún modo, generalmente tienden a re-crear la conducción normal del corazón y arreglar la perturbación inicial. El propósito de dicha terapia convencional es mejorar el proceso fisiológico normal de la conducción cardíaca normal que se mueve de célula a célula, desde el nodo SA al nodo AV del atrio a los ventrículos. Esta comunicación de cardiomiocito a cardiomiocito y conducción ocurre a través de acoplamiento electromecánico. Este acoplamiento se hace mediante discos intercalados compuestos de uniones adherentes y de brecha. La Connexin 43 (Cx43) es la mayor proteína de unión de brecha en el cardiomiocito ventricular, mientras que la N-cadherina es la mayor proteína de brecha adherente. Ambas se requieren para sincronizar la comunicación electro mecánica.

La ablación es generalmente una técnica de tratamiento destinada a crear bloqueos de conducción para intervenir y detener rutas de conducción aberrantes que de otra forma perturban el ciclo cardíaco normal. La tecnología de ablación típica para formar bloqueos de conducción usa sistemas y métodos diseñados para matar tejido en la fuente arritmogénica o a lo largo de una ruta conductora aberrante, en cascada, como mediante la aplicación de energía para destruir células por hipotermia, como con corriente eléctrica (e.g., radiofrecuencia o corriente de "RF"), ultrasonido, microondas o energía de láser, o mediante hipotermia usando crioterapia, o ablación química, como descarga de etanol destructiva al tejido cardíaco. A pesar de los beneficios significativos y los tratamientos exitosos que se han observado por la creación de bloqueos de conducción usando varias de

✓ B

estas técnicas, cada una está asociada con ciertas consecuencias adversas. Por ejemplo, se ha observado que la hipotermia ablativa, u otros modos que causan necrosis producen cicatrices, trombosis, contracción de colágeno y daño estructural indeseado a tejidos más profundos.

La fibrilación atrial (AF) es la arritmia cardíaca más común, afectando aproximadamente al 0.4% de la población general y al 10% de las personas por encima de los 65 años. La AF aparece en el 50% de los pacientes sometidos a operaciones cardíacas. Los pacientes con AF crónica tienen taquicardia sintomática o bajo rendimiento cardíaco y tienen del 5-10% de riesgo de complicaciones/eventos tromboembólicos. Un tratamiento común de la AF es la cardioversión, sola o en combinación con terapia anti-arrítmica, para reestablecer el ritmo de la cavidad hueca. Se han reportado tasas de recurrencia después de dicha terapia tan altas como del 75%. La terapia farmacológica está asociada con efectos adversos en una proporción significativa de pacientes con AF.

Otros métodos más corrientes de tratamiento de fibrilación atrial incluyen, ya sea a través de aproximación quirúrgica o mediante el uso de diferentes formas de energía para destruir la conducción en regiones atriales discretas eléctricamente aisladas. Los métodos corrientes de procedimientos de ablación tienen una alta tasa de recurrencia y mantienen altas tasas de complicación.

Más específicamente, los dispositivos y métodos de ablación se han usado con el fin de formar bloqueos de conducción como medidas curativas o profilácticas, específicamente para tratar la fibrilación atrial. Sin embargo, los efectos laterales de dicho criterio, incluyendo por ejemplo la formación de trombos a lo largo de la superficie endocardial, en donde se entrega la energía de ablación, están en particular relacionados con las cámaras, como el atrio izquierdo en particular, en donde los tromboembolismos pueden conducir a complicaciones aguas abajo incluyendo ataque. A pesar de dichos efectos laterales, los dispositivos y sistemas de ablación para la fibrilación atrial permanecen enfocados a la investigación sustancial y los esfuerzos comerciales en vista de la preponderancia sustancial y daño de esta peligrosa condición médica.

21

Por lo tanto, hay una necesidad de sistemas y métodos mejorados para el tratamiento de arritmias cardíacas sin las complicaciones y los factores de riesgo de otras terapias reveladas previamente.

En particular existe una necesidad de sistemas y métodos mejorados para la formación de bloqueos de conducción en sitios a lo largo de las estructuras de tejido cardíaco sin destruir sustancialmente el tejido cardíaco.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Un objeto de la invención es tratar las arritmias cardíacas mediante la formación de bloqueos de conducción sin destruir sustancialmente el tejido cardíaco.

También es un objeto de la invención tratar arritmias cardíacas mediante la formación de un bloqueo de conducción sin requerir tratamiento de hipotermia o hipotermia del tejido cardíaco.

También es un objeto de la invención tratar arritmias cardíacas sin requerir técnicas de cirugía directas.

Un objeto adicional de la invención es tratar arritmias cardíacas usando sistemas y métodos menos invasivos o mínimamente invasivos.

En consecuencia, un aspecto de la invención es un sistema para tratar una arritmia cardíaca en un corazón de un paciente, que incluye un sistema de descarga cardíaca acoplado a una fuente de material que comprende células fibroblastos. El sistema de descarga cardíaca está adaptado para entregar un volumen de material de la fuente a una ubicación asociada con el corazón del paciente, que incluye células cardíacas de forma que el material está adaptado para formar un bloqueo de conducción en la ubicación.

Según otro modo, el material de la fuente está adaptado para ser entregado mediante el sistema de descarga cardíaca en una matriz extracelular entre las células cardíacas en la ubicación. En una realización de este modo, el material está adaptado para intervenir con uniones de

brecha entre las células cardíacas y la ubicación.

Aún según un modo adicional, el sistema de descarga cardíaca está adaptado para entregar el material en la ubicación a lo largo de la pared del ventrículo de un ventrículo en el corazón del paciente.

En otro modo, el sistema de descarga cardíaca está adaptado para entregar el material a la ubicación a lo largo de una pared atrial de un atrio en el corazón del paciente.

En aún otro modo, el sistema de descarga cardíaca está adaptado para entregar el material a la ubicación en donde una vena pulmonar se extiende desde un atrio en el corazón del paciente, de forma que en el orificio de la vena pulmonar, o en ubicaciones en donde el tejido cardíaco se extiende en venas pulmonares a lo largo de la pared de la vena pulmonar, o inmediatamente alrededor de la vena pulmonar a lo largo de la pared atrial posterior.

En una realización adicional de este modo, el sistema de descarga cardíaca está adaptado para entregar el material a lo largo de una región circunferencial de tejido en la ubicación.

Según una variación de esta realización, el sistema de descarga cardíaca incluye un miembro expandible que está adaptado para encajarse a la región circunferencial de tejido. Dicho miembro expandible, según una característica benéfica, puede ser un globo inflable. En una característica adicional, el sistema de descarga cardíaca está adaptado para entregar el material a la región circunferencial de tejido cuando la región circunferencial de tejido está encajada mediante el globo inflable. Según otra característica de esta variación del miembro expandible, el sistema de descarga cardíaco además incluye al menos una aguja que coopera con el miembro expandible. El sistema de descarga cardíaca según esta característica está configurado para acoplar fluidamente la al menos una aguja, a la fuente de material, y entregar el material a la ubicación por medio de la aguja.

Otro aspecto de la invención es un sistema para tratar una arritmia cardíaca en un corazón de un paciente que incluye un sistema de descarga

cardiaca que coopera con medios para tratar una arritmia cardiaca mediante la entrega de células fibroblasto en una estructura de tejido cardiaco asociada con la arritmia.

En un modo de este aspecto, los medios incluyen una fuente de material que incluye células fibroblasto y está adaptado para formar un bloqueo de conducción cuando es entregado a la ubicación. Según este modo, el sistema de descarga cardiaca está adaptado para acoplarse a la fuente de material y entregar un volumen de material desde la fuente a la ubicación, y que forma un bloqueo de conducción allí.

Según otro modo, los medios para tratar la arritmia incluyen medios para formar un bloqueo de conducción sustancialmente circunferencial a lo largo de una región circunferencial de tejido en una ubicación en donde una vena pulmonar se extiende desde un atrio. En una realización de este modo, los medios para formar el bloqueo de conducción sustancialmente circunferencial incluye medios para entregar el material a la región circunferencial de tejido.

Aún según otro modo, el sistema de descarga cardiaco incluye medios para localizar la ubicación. Este medio de localizar la ubicación según una realización de este modo, incluye un electrodo que está adaptado para acoplarse a un sistema de monitoreo para la conducción eléctrica de mapeo en las estructuras de tejido cardiaco asociadas con el corazón del paciente.

Otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento de una arritmia cardiaca en un corazón de un paciente mediante la formación de un bloqueo de conducción en la ubicación asociada con el corazón del paciente que incluye células cardiacas. Además de este método, el bloqueo de conducción está formado por la entrega de un material que comprende células fibroblasto en la ubicación.

Según incluso otro modo de este método, la región a la cual el material será entregado está localizada a lo largo de una pared ventricular de un ventrículo del corazón del paciente.

En otro modo, la región a la cual el material será entregado está localizada a lo largo de una pared atrial de un atrio del corazón del paciente.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar una arritmia cardíaca en un corazón de un paciente mediante la formación de un bloqueo de conducción en una ubicación asociada con el corazón del paciente que incluye células cardíacas, mediante la entrega de células fibroblasto vivas a la ubicación.

Otro aspecto incluye proveer un sistema global que incluye: un sistema de mapeo de conducción cardíaca que está adaptado para ser usado para identificar la fuente y/o ubicación de una arritmia cardíaca; una preparación de agente material que incluye células fibroblasto que está adaptado para ser inyectado en un sitio de tejido cardíaco, y proveer un bloqueo de conducción en la ubicación; y un catéter de descarga que está adaptado para entregar la preparación de agente de material en la ubicación de forma que aisle la ubicación contra señales cardíacas conductoras y de esta forma, reducir o eliminar la arritmia.

Otro aspecto incluye un método para ensamblar un sistema de tratamiento de arritmia cardíaca que incluye: escoger un catéter de descarga que está adaptado para entregar una preparación de material celular de fibroblasto en una estructura de tejido cardíaco, en una ubicación dentro del corazón de un paciente que está diagnosticado que es una fuente de arritmia o está a lo largo de una ruta de arritmia; y acoplamiento del catéter de descarga con un volumen de agente de material celular de fibroblasto que está adaptado para proveer un aislamiento sustancial contra conducción cardíaca dentro del tejido cardíaco.

Un modo adicional de este aspecto incluye el acoplamiento de un inyector con el catéter de descarga, que está adaptado para inyectar el volumen de material celular de fibroblasto, a la ubicación por medio del catéter de descarga.

Otro aspecto de la invención es un sistema para tratar una arritmia cardíaca en un paciente, que incluye un sistema de descarga cardíaca y una fuente de material que comprende células fibroblasto acopladas al sistema

de descarga cardiaca. El sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar células fibroblasto desde la fuente, y sustancialmente a lo largo de una región diseñada de tejido, en una ubicación dentro de una estructura de tejido, asociada con el corazón del paciente, y que incluye células cardiacas. Las células fibroblasto son así adaptadas para formar un bloqueo de conducción a lo largo de la región diseñada de tejido en la ubicación.

I

Según un modo de este aspecto, el sistema de descarga cardiaca además incluye un miembro de contacto que está adaptado para contactar sustancialmente la región diseñada de tejido. El sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar las células fibroblasto sustancialmente a lo largo de la región diseñada de tejido, cuando el miembro de contacto está sustancialmente contactando la región de tejido.

En una realización de este modo, el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar las células fibroblasto a lo largo de un patrón alargado de tejido en la región de tejido de la ubicación. En otra realización, el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar las células fibroblasto a lo largo de un patrón lineal de tejido en la región de tejido de la ubicación. En otra realización, el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar las células fibroblasto a lo largo de un patrón curvilíneo de tejido en la región de tejido de la ubicación.

En otra realización de este modo, el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar las células fibroblasto sustancialmente a lo largo de una región circunferencial de tejido en la ubicación, para formar un bloqueo de conducción sustancialmente circunferencial en la ubicación. Según una variación benéfica de esta realización, el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar las células fibroblasto a lo largo de una región circunferencial de tejido, en la ubicación en donde una vena pulmonar se extiende desde un atrio. En otra variación, se provee un miembro de contacto que está adaptado para encajarse en la región circunferencial de tejido, y entregar las células fibroblasto a la región circunferencial de tejido cuando es contactada mediante el miembro de contacto. Según una característica benéfica de esta variación, el miembro de contacto puede ser un miembro expandible, como un globo inflable. Además de esta última variación, el sistema de descarga cardiaca se puede adaptar benéficamente

para entregar las células fibroblasto a la región circunferencial de tejido cuando la región circunferencial de tejido está encajada por el globo inflable.

Según otro modo, el sistema de descarga cardíaca además incluye una pluralidad de agujas que cooperan con el miembro de contacto. El sistema de descarga cardíaca está adicionalmente adaptado para entregar la pluralidad de agujas en, y sustancialmente a lo largo de la región diseñada de tejido e inyectar las células fibroblasto sustancialmente en y a lo largo de la región diseñada de tejido en la ubicación, por medio de las agujas.

Se debe apreciar que varios modos adicionales son contemplados usando células fibroblastos según los diferentes aspectos de la terapia celular de la invención en otros sitios descritos aquí, o se pueden considerar realizaciones adicionales de los diferentes modos de aquellos aspectos inventivos, o ser variaciones de las realizaciones descritas en otros sitios de dichos modos, según lo considere apropiado el técnico medio.

Por ejemplo, un dicho modo adicional incluye introducir fibroblastos en una región de un corazón de un paciente como un aislador para así crear un bloqueo de conducción suficiente para tratar arritmias cardíacas.

Según una realización de dicho modo, los fibroblastos son autólogos. Según una variación de esta realización, los fibroblastos autólogos se derivan de una biopsia de la piel de un paciente, se amplifican y se inyectan y/o injertan. En una variación adicional de esta realización, dichos fibroblastos son removidos del paciente y preparados de forma que estén adaptados para ser entregados a la región deseada del corazón. Una característica adicional de esta variación incluye el acoplamiento de dicha preparación a un catéter de descarga apropiado.

Según otra realización, los fibroblastos son entregados de forma adaptada para aislar eléctricamente uno o más puntos arritmogénicos en una vena pulmonar de un paciente.

Según otra realización, los fibroblastos son entregados de forma adaptada para tratar fibrilación atrial.

Según otra realización, los fibroblastos autólogos son entregados en una ubicación asociada con una vena pulmonar de un paciente, para crear una región encerrada aislada del annulus mitral, para aislar y reducir y/o bloquear la conducción eléctrica/mecánica entre la vena pulmonar y el atrio y/o el apéndice atrial.

Según una variación altamente benéfica de esta realización, los fibroblastos son entregados en, y sustancialmente a lo largo de una región circunferencial de tejido en una ubicación en donde la vena pulmonar se extiende desde el atrio, cuya ubicación puede ser, por ejemplo, en el orificio de la vena pulmonar, que puede ser una región en túnel, en las transiciones del atrio en la vena pulmonar, o a lo largo de una región en donde el tejido cardiaco se extiende en la vena pulmonar, o a lo largo de la pared atrial e inmediatamente en los alrededores del orificio de la vena pulmonar.

Otra realización incluye colocar fibroblastos autólogos en la vena pulmonar de un paciente para perturbar la conducción eléctrica entre el atrio y/o el apéndice atrial y la vena pulmonar para restaurar el ritmo de la cavidad hueca y reducir, eliminar o evitar la incidencia de la fibrilación atrial.

En consecuencia, esta realización, según una variación benéfica, incluye acoplar una preparación de dichos fibroblastos para entrega con un catéter de descarga de vena pulmonar que está adaptado para entregar los fibroblastos, para producir los resultados descritos.

Otra realización de este método de terapia de fibroblastos incluye introducir los fibroblastos autólogos en la vena pulmonar de un paciente para perturbar la conducción eléctrica entre el atrio y la vena pulmonar, para reducir, eliminar y/o evitar la fibrilación atrial.

Otro objeto de ciertos de los modos y realizaciones de fibroblastos de la invención es por lo tanto proveer un método para introducir fibroblastos autólogos en lugar de terapia ablativa, e.g., modalidades de microondas, térmica, RF, ultrasonido, o descarga en energía de láser, o ablación química como ablación con alcohol, con el fin de aislar una vena pulmonar de un paciente del atrio y/o apéndice atrial, y restaurar el ritmo de la cavidad hueca y/o reducir o eliminar la ocurrencia de fibrilación atrial.

Otra realización del método de terapia de fibroblastos incluye introducir fibroblastos autólogos modificados en puntos arritmogénicos como aislantes, para aislar eléctricamente los puntos arritmogénicos para el tratamiento de la fibrilación atrial.

Otra realización de este método de terapia de fibroblastos incluye introducir fibroblastos autólogos modificados en una vena pulmonar de un paciente para crear regiones encerradas aisladas del annulus mitral, para aislar y reducir y/o bloquear la conducción eléctrica/mecánica entre la vena pulmonar y el atrio y/o el apéndice atrial. En una variación adicional de esta realización, los fibroblastos autólogos modificados son inyectados.

Otra realización del modo de terapia de fibroblastos incluye introducir fibroblastos autólogos modificados en una vena pulmonar de un paciente para perturbar la conducción eléctrica entre el atrio y/o apéndice atrial, y la vena pulmonar para restaurar sustancialmente el ritmo de la cavidad hueca, o al menos reducir la incidencia de fibrilación atrial. En una variación benéfica de esta realización, los fibroblastos autólogos se pueden derivar de una biopsia de la piel del paciente, amplificar, e inyectar, y/o injertar.

Aún una realización de terapia de fibroblasto adicional incluye introducir fibroblastos autólogos modificados en la vena pulmonar de un paciente para perturbar la conducción eléctrica entre el atrio y la vena pulmonar, para reducir o eliminar la fibrilación atrial. En una variación altamente benéfica, los fibroblastos autólogos son derivados de una biopsia del corazón del paciente, son amplificados, e inyectados, y/o injertados.

Otro objeto de ciertos de los modos de terapia de fibroblastos de la invención es proveer un método que introduce fibroblastos análogos en lugar de microondas, térmica, RF, ultrasonido, o energía láser para aislar la vena pulmonar de un paciente del atrio y/o apéndice atrial, y reestablecer el ritmo de la cavidad hueca y/o reducir o eliminar la ocurrencia de la fibrilación atrial.

Otra realización de fibroblasto incluye un método para entregar fibroblastos análogos en los puntos arritmogénicos para aislar eléctricamente los puntos, para reducir o eliminar la ruta de conducción arritmogénica que

produce fibrilación ventricular o atrial o taquiarritmia, usando un sistema de inyección de aguja.

Modos adicionales de los diferentes aspectos descritos aquí contemplan sistemas y métodos de descarga particulares, como usar criterios de descarga transluminal percutánea, aunque se pueden usar otros criterios quirúrgicos más directos en otras variaciones, y en una variación particular se pueden usar sistemas y métodos transtorácicos mínimamente invasivos. La descarga s puede hacer intracardiaca mediante las cámaras cardiacas, o epidercardial, o transvascular (e.g., mediante perforadores de la cavidad hueca o septales coronarios) según variaciones adicionales de dispositivo y método adecuadas, respectivamente.

Aspectos, modos, realizaciones, variaciones y características adicionales de la invención serán resaltadas en las siguientes porciones de la descripción, en donde la descripción detallada es con el propósito de revelar totalmente las realizaciones preferidas de la invención sin colocarle limitaciones a la misma.

BREVE DESCRIPCION DE LAS DIFERENTES VISTAS DE LOS DIBUJOS

La invención se entenderá más completamente mediante la referencia de los siguientes dibujos que son únicamente para propósitos ilustrativos:

FIG. 1 es una vista esquemática de diferentes componentes de un sistema para crear bloqueos de conducción cardiaca según una realización de la invención.

FIG. 2A es una vista de corte transversal de una realización de catéter tal como se tomó a lo largo de la línea 2-2 a través del catéter mostrado en el sistema de la FIG. 1.

FIG. 2B es una vista de corte transversal según otra realización de catéter en una vista similar a la mostrada en la FIG. 2A.

FIG. 2C es una vista de corte transversal según aún otra realización de catéter en una vista similar a la mostrada en la FIG., 2A.

FIG. 3 es una vista esquemática de diferentes componentes de otro sistema para crear bloqueos de conducción cardiaca según otra realización de la invención.

FIG. 4 es un despiece de una porción de punta distal de una aguja de acuerdo con una realización adicional, para uso según un sistema de la invención como el mostrado en la FIG. 3.

FIG. 5 es un despiece de una gota de agente de material entregada a través de una aguja según la invención, como se muestra en la región 5 de la FIG. 3.

FIG. 6 muestra una vista de corte transversal parcial de una porción de punta distal de otro sistema de descarga de material no ablativo para formar un bloqueo de conducción cardiaca según otra realización de la invención.

FIGS. 7A-C muestra despieces de una región infartada de una cámara cardiaca durante modos secuenciales de uso de la presente invención, respectivamente.

FIG. 8A muestra una vista en perspectiva parcialmente segmentada de una porción extrema distal de otro sistema según una realización adicional de la invención.

FIG. 8B muestra una vista extrema tomada a lo largo de las líneas B-B en la FIG. 8A.

FIG. 9 muestra una vista parcialmente segmentada de una porción extrema distal del dispositivo mostrado en las FIGS. 9A-B, durante un modo de uso en vivo, en una ubicación en donde una vena pulmonar se extiende desde un atrio en un paciente.

FIG. 10 muestra una vista esquemática de otra realización de catéter según la invención.

FIG. 11 muestra una vista esquemática de aún otra realización de catéter según la invención.

FIGS. 12A-D muestran diferentes modos de formar un bloqueo de conducción diseñado para el aislamiento de la vena pulmonar según ciertas realizaciones de la invención.

FIGS. 13A-B muestran diferentes modos de otra realización de la invención para formar un bloqueo de conducción diseñado para el aislamiento de la vena pulmonar.

FIGS. 14A-C muestran varios modos adicionales de proveer bloqueos de conducción diseñados elongados, según la invención.

FIG. 15 muestra diferentes pasos para la formación de un sistema de descarga de células en combinación con goma de fibrina para formar un bloqueo de conducción según una realización adicional de la invención.

FIGS. 16A-B muestran vista esquemática de dos células cardíacas representativas durante dos modos según la invención, en donde la FIG. 16B muestra las células físicamente separadas mediante la inyección de un material en la unión entre las células, según una realización de la presente invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Refiriéndose más específicamente a los dibujos, para propósitos ilustrativos, la presente invención está incorporada en los sistemas y métodos generalmente mostrados en las FIG. 1 a FIG. 16B. Se apreciará que el aparato puede variar en cuanto a configuración y en cuanto a detalles de las partes, y que el método puede variar en cuanto a los pasos específicos y secuencia, sin apartarse de los conceptos básicos como se revelaron aquí.

La FIG. 1 muestra una realización de la invención que provee un sistema de tratamiento cardíaco 1 que incluye una fuente de material 10 y un catéter de descarga 20. El catéter de descarga 20 está adaptado para

acoplarse a la fuente de material 10 y entregar material 15 a una región de un corazón de un paciente, como se muestra por ejemplo en la FIG. 2. Más específicamente, según esta realización, el catéter de descarga 20 tiene un cuerpo alargado 22 con una porción extrema próxima 24, una porción extrema distal 28, y un lumen 32 que se extiende través entre los puertos próximo y distal 34, 38 localizados a lo largo de las porciones extrema próxima y distal 24, 28 respectivamente. El puerto próximo 34 incluye un acoplador próximo 36 que está adaptado para acoplar un acoplador (no mostrado) sobre la fuente de material 10.

El catéter de descarga 20 incluye una aguja 40 que está adaptada para extenderse más allá de la punta distal 29 del catéter 20, y en el tejido, y además entregar material 15 de la fuente 10 en dicho tejido. La aguja 40 puede estar fija cerca al catéter 20, o en una variación benéfica es movable, como axialmente, como se muestra en la FIG. 1, mediante la flecha de referencia axial.

El ensamble del catéter de descarga 20 y la aguja 40, en una forma altamente simplificada, puede incluir simplemente un eje de lumen simple para el cuerpo del catéter 20 que tiene un lumen simple 32, que alberga en forma móvil la aguja 40, y que además incluye su propio lumen de descarga 46 para la entrega de material 15, como un agente en el tejido objetivo. Esta distribución se muestra por ejemplo en la sección transversal de la FIG. 2A. Alternativamente, se puede incorporar un diseño multi-lumen, como se muestra en las variaciones de las figuras 2B-C, de la siguiente manera.

La FIG. 2B muestra una sección transversal de un diseño multi-lumen con la aguja 40 residiendo dentro del lumen del catéter 32, y también proporcionando lúmenes adicionales 50 y 60 en el catéter 20. Estos lúmenes adicionales pueden tener diferentes funciones, dependiendo de las necesidades particulares.

En la variación particular mostrada en la FIG. 2C, el lumen 50 alberga un alambre de tiro 56, mientras que los lúmenes 60 y 70 albergan alambres de conducción 66 y 76. El alambre de tiro 56 se extiende entre un primer punto de aseguramiento en la punta 29 y un actuador (no mostrado) a lo largo de la porción extrema próxima 24 que está adaptada para permitir

manipulación axial del alambre de tiro externamente del cuerpo, para así desviar la porción extrema distal 28 en vivo. Para los diseños de puntas desviables, generalmente se tienen en cuenta otras ciertas propiedades del material tales como diseño del eje del catéter, flexibilidad del material escogido para la construcción del eje, etc., y se contemplan otros diferentes sustitutos de deflexión u otros diseños o técnicas de manipulación. Por ejemplo, en lugar de un alambre de tiro, se pueden usar alambres de empuje u otros miembros diferentes a alambres como fibras o filamentos de polímero, o miembros torsionales. En otro diseño alternativo no mostrado, se provee un miembro de seguimiento de guía de ondas unifilar para trabajar sobre el alambre de guía como un riel para posicionamiento remoto en vivo.

Los cables de conducción 66 y 76 se extienden entre un electrodo de mapeo, tal como puede ser proveído en la punta 29 o en otra forma a lo largo de la porción extrema distal 28, y un acoplador eléctrico próximo que está adaptado para acoplarse a un montaje de monitoreo de mapeo para proveer un sistema de mapeo global con el catéter 20 para determinar la ubicación para la inyección del material para formar un bloqueo de conducción. Las configuraciones generales del electrodo de mapeo, o las combinaciones de dichos electrodos, pueden ser adecuadas para dicho uso según el técnico medio. Además, el electrodo de mapeo puede ser radioopaco para visualización con rayos X. Para este fin, también se pueden utilizar otros marcadores de punta radioopaca para dicha visualización, o se pueden usar otros marcadores o técnicas de visualización según el técnico medio, tales como ultrasonido (por ejemplo intravascular, intracardiaco o intraesofágico), imágenes de resonancia magnética ("MRI") u otros modos adecuados.

También se contempla que la aguja 40 pueda tener muchas formas diferentes, tales como aguja de punta de forma relativamente recta, o puede ser una aguja de forma de tornillo ahuecado u otro mecanismo que ayude al anclaje en la ubicación deseada.

Además, el catéter 20 se puede adaptar para proveer la entrega de la aguja 40 en otros lugares diferentes a la punta 29, como a lo largo de la pared lateral del cuerpo alargado de la porción extrema distal 28 del catéter. Además, se pueden utilizar múltiples agujas como a lo largo de la longitud

del catéter 20 con el fin de formar los bloqueos de conducción a lo largo de la longitud prescrita. Para este fin, se puede usar la misma aguja en diferentes ubicaciones, para descarga a través de diferentes lúmenes en diferentes puertos a lo largo del catéter 20, o múltiples agujas usadas simultáneamente o secuencialmente.

La fuente de material 10 incluye un material inyectable 15 que está adaptado para formar un bloqueo de conducción en estructuras de tejido cardíaco generalmente con células fibroblasto, en las cuales, en ciertos aspectos, son ilustrativas de los materiales adaptados para formar los bloqueos de conducción sin destruir sustancialmente el tejido cardíaco. Ejemplos de otros materiales incluyen: células, polímeros, u otros fluidos o preparaciones que interfieren con las uniones intracelulares, de forma que impiden la comunicación a través o que separan físicamente las uniones de brecha celulares, y un ejemplo adicional en particular incluye un material inyectable que contiene agente colágeno como colágeno, o un precursor, o análogo o derivado de este, o uno o más materiales precursores que pueden formar colágeno.

Modos más específicos de la invención usando fibroblastos en lugar de otros tipos de células como mioblastos, células troncales, u otras células adecuadas proveen suficientes uniones de brecha con las células cardíacas para formar el bloqueo de conducción deseado. Además, con respecto a la entrega de células, estas pueden ser cultivadas de las propias células del paciente (e.g. antólogas), o pueden ser extrañas al cuerpo, tales como las de un cultivo de célula regulado.

Las técnicas de ingeniería de tejido que usan trasplante de mioblasto esquelético u otro tipo de trasplante de célula para la reparación miocardiaca han ganado atención creciente con la demostración por ejemplo, que los mioblastos esqueléticos sobreviven y forman miofibras contráctiles en el miocardio normal y dañado. Sin embargo, el énfasis de la reparación miocárdica se ha enfocado en la conservación de la contractilidad miocárdica prestándole poca atención a los efectos de la ingeniería de tejido en la conducción cardíaca o arritmogénesis.

Según ciertos sistemas y métodos descritos aquí, al usar "fibroblastos" como material de células vivas escogido para ser entregado para efectuar el bloqueo de conducción, se ha observado que en el pasado, antes de los intentos de la terapia celular, incluyendo el uso de mioblastos, se crean arritmias cuando son implantados en estructuras de tejido cardíaco normales. Se cree que dicha observación produce el bloqueo de rutas de conducción normales debido a las deficiencias de uniones de brecha entre las células transplantadas y el tejido cardíaco existente. Esto se ha visto como un problema debido a los intentos anteriores en contractibilidad y conducción aumentada con la terapia celular. En contraste, el uso de trasplante de fibroblasto según la presente invención adapta la entrega de estas células de una forma altamente localizada en ubicaciones a lo largo de las rutas arrítmicas, o en fuentes focales de arritmia, con el fin de enfocar los efectos de bloqueo de conducción de una forma positiva para, de hecho, proveer los resultados opuestos versus las observaciones previas – cura arritmias con bloqueos de conducción celulares localizados.

Los fibroblastos son una célula del tipo considerada modo altamente benéfico para crear bloqueos de conducción mediante la terapia celular. En un aspecto benéfico particular, los fibroblastos no se someten a una etapa de transición de células de proliferación a maduras, como los mioblastos esqueléticos. Por lo tanto, los fibroblastos tienen un patrón de excitación más homogéneo comparado con el músculo esquelético. Las propiedades electrofisiológicas de los fibroblastos son bastante consistentes de un fibroblasto al siguiente, y se cree que son efectivos para el bloqueo de conducción. Por lo tanto, en una realización ilustrativa usando fibroblastos para bloquear el VT por ejemplo, se pueden predecir respuestas muy similares entre lotes/inyecciones.

Por lo tanto, la invención, según las realizaciones adicionales altamente benéficas descritas aquí, provee sistemas y métodos para tratar las perturbaciones de la conducción cardíaca usando trasplante de células fibroblasto. En una realización altamente benéfica, los fibroblastos se toman de muestras dérmicas del paciente en tratamiento, y son posteriormente preparados apropiadamente (e.g. en un kit de cultivo/preparación) y transplantados a una ubicación dentro de una estructura de tejido cardíaco para retardar la conducción del tejido cardíaco a lo largo de una ruta

arrítmica, o crear rutas alternas de conducción, para tratar las perturbaciones en el corazón, tales como fibrilación atrial, taquicardia ventricular y/o arritmias ventriculares y CHF.

Por lo tanto, la invención, de acuerdo con esta realización benéfica, usa fibroblastos del propio cuerpo del paciente, y los transplanta al área de la anomalía de conducción del corazón. Los fibroblastos son células que pueden sobrevivir y multiplicarse en el ambiente bajo en oxígeno de la cicatriz (típicamente las anomalías de conducción del corazón ocurren sobre el borde conductor entre el tejido de cicatriz desde un AMI y el tejido cardíaco normal), y tienen la habilidad de bloquear o cambiar/remodelar la ruta de conducción del corazón, o cuando se puede inducir el acoplamiento electromecánico de los fibroblastos mediante células fibroblasto modificadas, crear nuevas rutas para normalizar la conducción del corazón de las rutas de conducción anormales.

Yair Feld, *et.al.* "Electrophysiological Modulation of Cardiomyocytic Tissue by Transfected Fibroblasts Expressing Potassium Channels: A Novel Strategy to Manipulate Excitability", *Circulation*, January 29, 2002 pgs 522-529, reveló que los fibroblastos transfectados con canal de potasio sensible a voltaje de 1.3 kV pueden modificar las propiedades electrofisiológicas de un cultivo cardiomiocito. Ellos revelaron *in Vitro* que los fibroblastos podían ser acoplados eléctricamente con miocitos cardíacos para causar cambios en las propiedades electrofisiológicas. La revelación de esta referencia está incorporada aquí en su totalidad para referencia de este.

Por lo tanto, según ciertas realizaciones particulares de la presente invención, los propios fibroblastos de un paciente se pueden cultivar y transplantar en las áreas identificadas de anomalías de conducción en el corazón, en donde pueden proliferar y actuar como agente de bloqueo para remodelar la ruta de conducción. O, en otras realizaciones, los métodos se pueden emplear para incluir la producción de proteínas de unión de brecha en estas células fibroblasto con el fin de usarlas mediante trasplante en las áreas cicatrizadas del corazón, para normalizar la ruta de conducción mediante la habilidad de los fibroblastos de acoplarse electromecánicamente con los miocitos cardíacos existentes.

Mientras que ciertos aspectos amplios de la invención incorporan terapia celular en general para crear bloqueos de conducción para tratar arritmias, ciertos modos más específicos se consideran también independientemente benéficos. Por ejemplo, en un modo particular se usan dichos fibroblastos autólogos para el tratamiento de AF. Los fibroblastos con una línea de célula que está típicamente asociada con daño de tejido (i.e, daño de piel, AMI), y el sanado del tejido produce cicatriz. La activación de los fibroblastos ocurre en respuesta a la lesión. Estos eventos causan una transición de los tipos de células a fenotipos activados que tienen fundamentalmente funciones biológicas diferentes de las células inactivas correspondientes en el tejido normal. Estos fenotipos celulares (que surgen de expresión de gen coordinada) son regulados por citoquinas, factores de crecimiento y objetivos nucleares aguas abajo. Como en el ejemplo de la cura de la herida, los fibroblastos están dirigidos a reparar y reconstruir el tejido. Los fibroblastos inactivos en el tejido normal principalmente son responsables del cambio de estado estable de la matriz extracelular, como se reveló por ejemplo, en las siguientes referencias: EGHBALI M, CZAJA MJ, ZEYDEL M, *et al.*, "Collagen Chain mRNAs in isolated Heart cells from young adult rats", J Mol Cell Biol 1988; 20: 267-276; y POSTLETHWAITE A, KANG A., "Fibroblasts and matrix proteins; and Gallin J, Snyderman R (eds), "Inflammation. Basic Principles and Clinical Correlates". 1989, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Las revelaciones de estas referencias están incorporadas aquí en su totalidad como referencia a este.

Los fibroblastos de la piel potencian la migración a PDGF y aumentan la acumulación de colágeno y la síntesis de MMP, y la acumulación de colágeno neto, como se reveló en el ejemplo de la siguiente referencia, que también está incorporada aquí en su totalidad como referencia a este: KAWAGUCHIY, HARA M, WRIGHT TM., "Endogenous 1 alpha from systemic sclerosis fibroblasts induces IL-6 and PDGF-A", J Clin Inves, 1999, 103:1253-1260. Esta formación de matriz de colágeno acoplada con la falta de proteínas de unión de brecha en los fibroblastos crea el aislamiento electromecánico de los cardiomiocitos. Se ha observado una falta de conducción eléctrica total en regiones de migración de fibroblasto en el miocardio de pacientes que tienen un MI previo.

Por lo tanto, los fibroblastos son células que se pueden utilizar (y proliferar) para crear aislamiento eléctrico y/o reducción de conducción eléctrica en regiones en el miocardio que se presentan como los focos arritmogénicos de rutas de conducción anormales.

Los fibroblastos se pueden obtener de biopsias de muchos tejidos en el cuerpo (pulmones, corazón, piel), ser aislados, amplificados en cultivo, e introducidos (mediante inyección, descarga de injerto, injerto con un vehículo polimérico o columna vertebral) en una región del corazón en donde hay una necesidad de reducir la conducción, aislar una ruta arritmica, o aislar un punto arritmogénico en el sistema cardiovascular incluyendo venas pulmonares, atrios y ventrículos, y apéndice del atrio.

La terapia celular para tratar arritmias cardíacas según las diferentes realizaciones presentes, se considera un ejemplo ilustrativo altamente benéfico de un medio no ablativo para crear bloqueos de conducción en las estructuras de tejido cardíaco, más específicamente asociado con las cámaras cardíacas, aunque también incluye otras ubicaciones en donde puede existir tejido cardíaco (e.g. venas pulmonares). Este aspecto provee inmenso beneficio para proveer la terapia deseada sin muchos de los otros efectos secundarios y deficiencias de otras técnicas convencionales para formar bloqueos de conducción cardíaca, tales como en particular, usando destrucción cardíaca. Por ejemplo, la hipertermia y así, la contracción del colágeno, y otras respuestas cicatrizantes sustanciales de otras modalidades de descarga de energía de ablación convencional se evitan sustancialmente. Esto tiene beneficio particular por ejemplo, previniendo la oclusión, como en la formación de los bloqueos de conducción en, o alrededor de una ubicación en donde una vena pulmonar se extiende desde un atrio, con el fin de tratar o prevenir la fibrilación atrial.

Además, la terapia celular se realiza generalmente de una forma altamente localizada, mientras que muchas técnicas de ablación sufren del control de descarga de energía y extienden el impacto de estas en los tejidos o más allá de la ubicación objetivo. Por ejemplo, se evita el carbonizado asociado con el alto gradiente de temperatura necesario para formar bloqueos de conducción transmurales usando muchas técnicas de dispositivos de ablación de energía de RF. En otro aspecto, se observa

usualmente disipación de energía indeseada en los tejidos circundantes usando muchas técnicas de ablación convencionales, y también se evita usando los sistemas y métodos de terapia celular no ablativos de la presente invención.

En consecuencia, la presente invención provee un beneficio sustancial proporcionando bloqueos de conducción para tratar arritmias cardíacas mediante el transplante de fibroblastos, sin destruir sustancialmente tejido cardíaco.

Las realizaciones del material 15 pueden incluir principalmente o solo un material según los ejemplos anteriores, o pueden incluir combinaciones de materiales. Por ejemplo, las realizaciones del material 15 que incluyen células fibroblasto pueden incluir otros materiales, tales como fluidos u otros sustratos, para proveer las células en una preparación global como un medio celular que está adaptado para ser inyectado, como en particular, a través de un lumen de descarga 32 del catéter de descarga 20. En un ejemplo particular que se ha observado ser útil, el material 15 puede incluir células fibroblasto en combinación con un agente biopolímero como agente de goma de fibrina, que puede así mismo proveerse como dos materiales precursores que se mezclan para formar la goma de fibrina que ayuda a la formación del bloqueo de conducción, cuando es entregado con las células en la ubicación deseada dentro del corazón. El colágeno o las preparaciones de este, incluyendo precursores, o análogos o derivados de colágeno también son considerados útiles en dicha combinación.

En general, un "polímero" se define aquí como una cadena de unidades múltiples o "mers". La goma de fibrina, por ejemplo, contiene monómeros de fibrina polimerizados, y además aquí se considera un ejemplo ilustrativo de un biopolímero porque sus componentes son biológicos. La trombina en un kit es un iniciador o catalizador que cliva enzimáticamente el fibrinógeno en fibrina. Los monómeros pueden luego polimerizarse en un gel o goma de fibrina. Ejemplos más detallados adicionales de goma de fibrina que pueden ser útiles según varios aspectos de la presente invención están revelados en la siguiente referencia: Sierra, DH, "Fibrin sealant adhesive systems: a review of their chemistry, material properties and clinical applications". J Biomater Appl. 1993; 7:309-52. La

revelación de esta referencia está incorporada aquí en su totalidad como referencia a este.

Aún según una combinación benéfica adicional, una preparación de células de fibroblast, y un segundo material no vivo son entregados a estructuras de tejido cardiaco para formar un bloqueo de conducción allí. En una realización adicional más detallada, el material no vivo está adaptado para mejorar la retención de las células fibroblasto entregadas en la ubicación en donde bloqueo de conducción se formará. En otro aspecto, el material no vivo está adaptado para además contribuir a la formación del bloqueo de conducción, interviniendo en las uniones de brecha entre las células en la región inyectada. Un ejemplo particular de un material que provee beneficio significativo en dicha combinación con la terapia celular de fibroblasto es goma de fibrina. Más específicamente, se ha observado que la goma de fibrina provee retención mejorada de células tales como mioblastos que son inyectados en el tejido cardiaco, con el fin de tratar estructuras cardiacas dañadas, tales como regiones infartadas de un corazón, como se desarrolla adicionalmente mediante la referencia a uno de los siguientes Ejemplos.

A pesar del beneficio significativo de usar goma de fibrina en combinación con la entrega de célula de fibroblasto para el tratamiento de arritmias cardiacas, también se han contemplado otros materiales sustitutos adecuados que tienen efectos benéficos similares en dicha combinación, tales como otros polímeros o estructuras moleculares o materiales que intervienen suficientemente en las uniones de brecha inter-celulares, o impactan de otra forma la matriz extracelular en las estructuras de tejido cardiaco para bloquear sustancialmente la conducción arrítmica de su propagación. Además, el colágeno o precursores o análogos o derivados de este se consideran adicionalmente útiles para este propósito, ya sea en adición o como alternativa a la goma de fibrina.

Para mayor información, la FIG. 3 muestra una realización adicional de la invención que provee un catéter de descarga 120 que está adaptado para acoplarse a dos fuentes 112, 116 de dos materiales separados 114, 118, respectivamente. En este aspecto, dicha combinación es considerada cuando referencia a una "fuente de material" descrita en alguna parte aquí, y

es así ilustrada como una combinación de fuente de material 110 en la FIG. 3. En esta realización particular, los dos materiales 114, 118 son dos materiales precursores que forman goma de fibrina, y su entrega combinada, ya sea como materiales precursores separados que se mezclan después, o en forma combinada mezclada como goma de fibrina, son por lo tanto considerados como "agente" de goma de fibrina. De este modo, "agente" es este uso significa el resultado final, o la combinación necesaria de componentes de material precursor que conducen al material resultante, aunque en otros aspectos, "agente" puede también incluir el material resultante deseado en sí.

En consecuencia, un sistema 100, como se muestra en la FIG. 3 y por referencia adicional en las FIGS. 4 y 5, está adaptado para entregar materiales precursores 114, 118 en el cuerpo separadamente, en donde son mezclados allí y entregados a través de la aguja 140 más allá de la punta 129 de la porción extrema distal 128 en el tejido, como una forma mezclada de goma de fibrina 160. Un montaje de aguja ejemplar 140 mostrado en la FIG. 5 para realizar este objetivo, entrega materiales precursores 114, 118 mediante lúmenes separados 144, 148, respectivamente, que convergen en el lumen de mezclado 150 relacionado con el montaje de la aguja 140, en donde la goma de fibrina 160 se forma justo antes de la inyección mediante la aguja 140, como una goma de fibrina inyectada, como se muestra en la vista en despiece de la FIG. 5.

Se contempla que el montaje y los diferentes componentes del sistema 100 mostrados mediante las realizaciones de las FIGS. 3-5 son ilustrativos, y se pueden usar otros sustitutos adecuados con el fin de alcanzar el objetivo de entregar dos materiales precursores y mezclarlos para formar el medio de inyección. Por ejemplo, en ciertas circunstancias, se pueden mezclar antes de la entrega en las porciones distales del catéter 120, como en la cámara de mezclado en el acoplador próximo 136, o antes del acoplamiento al catéter de descarga 120. Para este fin, se puede usar un acoplador para acoplar cada una de las fuentes múltiples de material para descarga, o se pueden usar múltiples acopladores próximos.

Aún adicionalmente, se puede usar más de un dispositivo de descarga para cada uno de los dos materiales entregados. Por ejemplo, la

FIG. 6 muestra una vista esquemática de un sistema 200, en un extremo distal 229 del catéter 200 en contacto con una región de referencia de tejido cardíaco 202. En esta realización, las dos agujas separadas y distintas 240, 250 se usan para entregar cada uno de los dos materiales 214, 218, respectivamente, desde las fuentes 212, 216, también respectivamente, localizadas afuera del cuerpo del paciente. De esta forma, los dos materiales precursores son entregados separadamente en el tejido 202 en donde se mezclan para formar la goma de fibrina 260 dentro de la estructura de tejido. Esto provee el beneficio de prevenir obstrucciones indeseadas del respectivo lumen de descarga dentro del catéter 220 durante la entrega remota in vivo a la ubicación de tejido.

Además de este ejemplo, se asume que varias otras estructuras forman parte del sistema global 200, tal como para el catéter 220, incluyendo por ejemplo un actuador (no mostrado) que puede ser un actuador común o actuadores múltiples independientes para agujas en avance 240, 250 en el tejido 250, y/o de otra forma, inyectar los materiales 214, 218 respectivamente a través de allí.

Además, los sistemas 100 y 200 descritos son ilustrados para uso con agentes de goma de fibrina que incluyen una combinación de dos materiales precursores. Sin embargo, se pueden sustituir otros materiales para uso en dichos sistemas, y dichos sistemas pueden ser modificados apropiadamente para una entrega de material particular. Por ejemplo, las células fibroblasto se pueden entregar en combinación con un segundo material de acuerdo con el sistema 100 o 200. Además, dicho segundo material puede en sí ser una goma de fibrina u otro agente biopolímero que puede ilustrar múltiples fuentes adicionales y lúmenes de descarga.

Para mayor entendimiento, las realizaciones de las FIG. 3-4 se pueden combinar con las de la FIG. 6 como sigue. Una fuente como la fuente 212 en la FIG. 6 puede incluir células fibroblasto como material 214 a ser entregado. Sin embargo, la fuente 216 en esa realización puede en sí incluir dos fuentes separadas que son materiales precursores de agente de goma de fibrina, y de esta forma la aguja 250 de la realización de la FIG. 6 pueden ser del tipo de aguja 140 mostrada en la FIG. 4.

La presente invención es útil para el tratamiento de arritmias cardíacas, tales como por ejemplo, las siguientes referenciadas a las FIGS. 7A-C. Más específicamente, la FIG. 7A muestra una región de tejido cardíaco 302 que incluye una zona de infarto 304 que está relacionada con una ruta de conducción re-entrante 306 (ilustrada como flechas en negrita) asociada con arritmia cardíaca. Como se muestra en la FIG. 7B, la porción del extremo distal 328 de un catéter 320 de la invención es entregada a la región en una ubicación asociada con el circuito re-entrante 306. Esto se hace por ejemplo usando un electrodo de mapeo 330 proveído en la punta distal 329, por medio de un sistema de mapeo/monitoreo externo 336 acoplado a la porción extrema próxima 324 del catéter 320 afuera del cuerpo. La aguja 340 es pinchada dentro del tejido en la ubicación, y se usa para inyectar el material de bloqueo de conducción no ablativo 315 desde la fuente 310, también acoplada a la porción extrema próxima 324 del catéter 320 fuera del cuerpo. Según esta inyección de material 315 altamente localizada, en la ubicación a través del circuito re-entrante 306, el circuito es bloqueado por el material 315 y sus efectos arrítmicos disminuyen o se remedian por completo con un retorno optimista al ritmo de la cavidad hueca.

También se considera que cada tipo de arritmia cardíaca presenta circunstancias únicas, tanto anatómicamente como funcionalmente, que pueden, en algunas circunstancias, beneficiarse de dispositivos y técnicas de descarga de células específicamente adaptadas con el fin de proveer la respectiva terapia anti-arritmia más apropiada. Por ejemplo, ciertas arritmias requieren bloqueos de conducción precisamente colocados para intervenir y bloquear su conducción anormal. Dichas circunstancias pueden beneficiarse de dispositivos de entrega especialmente adaptados, y de otras consideraciones tales como cantidad de células a ser entregadas.

Un ejemplo ilustrativo de una realización altamente benéfica que ilustra dicha adaptación particular provee un patrón circunferencial para la entrega del material de bloqueo de conducción no ablativo, y se describe en forma variada mediante la referencia de las realizaciones mostradas en las FIGS. 8A-11 siguientes.

El sistema 400 mostrado en la FIG. 8A incluye un catéter de descarga 420 con un miembro expandible 430 sobre su porción extrema distal 428, y

acoplado a un actuador próximo 434, externo al cuerpo. Más específicamente, en la realización mostrada, el miembro expandible 430 es un globo inflable que está acoplado mediante un catéter 420 a un actuador 434 que es una fuente de fluido presurizado. Se provee una pluralidad de agujas 440 a lo largo de una banda circunferencial 436 del globo 430, como se muestra en la FIG. 8A y también en la FIG. 8B.

El sistema 400 está en particular adaptado para formar un bloqueo de conducción circunferencial no ablativo para tratar la arritmia atrial, y aún más específicamente para formar un bloqueo de conducción circunferencial en una región circunferencial de tejido en una ubicación en donde una vena pulmonar se extiende desde un atrio. Como se muestra en la FIG. 9, dicha ubicación puede generalmente ser una región de túnel u orificio 404 entre el atrio 402 y la vena pulmonar respectiva 406, pero puede estar localizada hasta a lo largo de la pared de la vena pulmonar en sí, en la medida en que el tejido cardíaco está localizado allí, y también se considera que incluye una región de tejido a lo largo de la pared posterior del atrio, y los alrededores cercanos del orificio de la vena pulmonar. Todas estas regiones juntas se pueden incluir en un tratamiento y se consideran en una "ubicación en donde una vena pulmonar se extiende desde un atrio", o dicho tratamiento puede ser más localizado a solo un lugar, en cuyo caso aún es considerado como una "ubicación en donde una vena pulmonar se extiende desde un atrio".

En cualquier caso, dicho bloqueo de conducción circunferencial está adaptado para aislar sustancialmente la conducción cardíaca entre el tejido localizado a un lado de la región circunferencial de tejido, e.g., dentro de la circunferencia, y tejido del otro lado, como afuera del bloqueo circunferencial. Para mayor ilustración, en el modo altamente benéfico mostrado en la FIG. 9, el globo 430 está adaptado para sentarse en la ubicación y encajar en la región circunferencial de tejido con las agujas 440 penetrando en esta. Mediante la inyección del material 414 a través de las agujas en un volumen y manera suficiente, su inyectado se inyectará suficientemente a lo largo de la circunferencia y así se podrá formar el bloqueo de conducción circunferencial.

Se apreciará que el bloqueo de conducción mediante dicho dispositivo y en forma similar, puede no ser absoluto o completo y aún así provee

resultados benéficos. En un aspecto, la transección de una porción de dicha región de tejido puede ser suficiente para bloquear una ruta de conducción arrítmica a través de esta, como "dedos" cruzados de tejido cardíaco que se han observado a lo largo desde el atrio y en la base de las venas pulmonares. Además, dichos diseños de globo que tienen insuficiente cubrimiento de aguja para proveer el traslapo entre sus inyectados se pueden rotar parcialmente una o más veces para mejor cubrimiento circunferencial y traslapo. A pesar de lo anterior, un bloqueo de conducción circunferencial completo o sustancialmente completo en dicha ubicación de orificio de vena pulmonar se considera como una realización altamente benéfica y un resultado óptimo en muchos casos. De hecho, proveer tal bloqueo de conducción en dicha ubicación en cada vena pulmonar puede curar la fibrilación atrial sin la necesidad de un mapeo tan extensivo para identificar cual recipiente específico alberga un origen focal de dicha arritmia. Aunque se han sugerido otros procedimientos usando técnicas de ablación previas, la remoción de la necesidad de ablación según la presente invención, como la modalidad de tratamiento empírico que involucra todas las venas pulmonares, puede convertirse de hecho en una elección apropiada para el cuidado del paciente AFIB.

Se pueden hacer diferentes mejoras o modificaciones adicionales del dispositivo descrito mediante la referencia a las FIGS. 8A-9. Por ejemplo, un diseño de punta desviable mostrado en la FIG. 10 se puede usar en donde el catéter 460 tiene una porción de extremo distal 468 con un globo 466 que es desviable mediante el actuador manipulador 464. Los diseños de alambre de tiro por ejemplo, se pueden usar para lograr esta realización. En otra realización mostrada en la FIG. 11, un catéter 470 tiene un mecanismo de seguimiento de guía de ondas unifilar mediante un lumen interno que se sube sobre una guía de ondas unifilar 480 de forma que la porción extrema distal 478 y el globo 476 pueden ser entregados a la vena pulmonar en donde la guía de ondas unifilar 480 está sentada. Se pueden usar formas estándar de acoplamiento de guía de ondas unifilar, e.g., usando una válvula hemostática, por ejemplo mostrada esquemáticamente en el acoplador 474 de la FIG. 11.

En modificaciones ejemplares adicionales de las realizaciones ilustrativas específicas mostradas en las figuras, las agujas se pueden

reemplazar por otros modos de entrega del material deseado, como a través de paredes de membranas porosas que forman una banda circunferencial. También se pueden usar otros dispositivos diferentes a un globo, como miembros expandibles como jaulas, u otros dispositivos como miembros elongados en forma de bucle que se pueden configurar con la dimensión apropiada para formar el bloqueo circunferencial deseado. Además, se pueden hacer otros bloqueos diferentes a los circunferenciales, y aún proveer beneficio sin apartarse del alcance destinado aquí. En un aspecto, se pueden hacer otros bloqueos de conducción tales como los similares al procedimiento "laberinto" y usando técnicas similares a las descritas previamente usando tecnología de ablación.

La presente invención ha sido descrita aquí mediante la referencia de varias realizaciones altamente benéficas, que proveen bloqueos de conducción en corazones, sin destruir sustancialmente tejido cardíaco. Se apreciará que los términos "sin destruir sustancialmente", "sustancialmente no ablativo", o términos de importancia similar significan que el mecanismo primario de acción no es la destrucción del tejido, y que la mayoría de tejido no es destruida en la ubicación de la entrega de material. Sin embargo, también se considerará que cualquier material a ser entregado en un tejido puede producir alguna muerte celular atribuible. Por ejemplo, la presión de inyección, o incluso la penetración de la aguja en sí, puede ser responsable de la muerte de algunas células, pero ese no es el mecanismo principal por el cual el bloqueo de conducción se alcanza. En un aspecto similar, en algún nivel puede haber el caso que todos los materiales tengan alguna toxicidad para todas las células. Sin embargo, un material se considera aquí sustancialmente no destructivo con respecto a las células cardíacas si dicho material no causa destrucción sustancial cuando es entregado, y las células cardíacas pueden generalmente sobrevivir en presencia de dicho material en las cantidades entregadas.

También se contempla que la entrega de célula según la invención puede producir ciertas circunstancias de muerte celular sustancial, o apoptosis posterior de las células cardíacas originales en la región en donde la entrega se realiza, pero dichas células originales son reemplazadas por las células transplantadas. El resultado de dicha circunstancia permanece benéfico en la medida que la estructura permanece celular como un tejido, y

se considera preferida sobre una cicatriz, área dañada como resultaría de las técnicas clásicas de ablación.

Además, a pesar del beneficio significativo proveído según los diferentes aspectos de la invención para los bloqueos de conducción no ablativos, las realizaciones adicionales también pueden incluir modos ablativos, tales como por ejemplo combinando célula o goma de fibrina con ablación, ya sea concurrentemente o serialmente.

Se pueden hacer otras herramientas especializadas para necesidades particulares relacionadas con ciertas arritmias localizadas. Como se consideraría generalmente ilustrado mediante las realizaciones variadas proveídas generalmente en las FIGS, por ejemplo, se provee típicamente un miembro de contacto en el sistema de descarga cardíaco ejemplar para contactar el tejido en la ubicación objetivo y proveer el material requerido allí. Como se ilustra generalmente en las FIGS. 1-7B o 15, según un técnico medio, se pueden usar ciertas agujas o catéteres de descarga de inyección de "orificio en el extremo" en ciertas instancias, para inyectar el material de bloqueo de conducción en generalmente una ubicación simple, para aislar una fuente focal de arritmia, como una vena pulmonar posterior a, o contemporánea con el encuentro de su ubicación mediante el mapeo. En dicha circunstancia se puede usar por ejemplo un catéter que provee una aguja o infusión de orificio en el extremo, en combinación con un electrodo de mapeo de punta. Se han revelado ciertos dispositivos más complejos de de inyección de "aguja", tales como por ejemplo, usando agujas de tornillo con múltiples puertos a lo largo del vástago del tornillo, o los dispositivos de aguja proveídos aquí con múltiples agujas adyacentes destinadas para proveer mezclado localizado en los tejidos (e.g. FIG. 6). Sin embargo, estos son considerados generalmente como dispositivos de descarga "puntuales" al punto que la inyección deseada está en un sitio localizado a lo largo de la pared de la estructura del tejido cardíaco.

En contraste, las realizaciones de las FIGS. 8A-11 proveen ilustración general según el técnico medio que dicha entrega se podría proveer benéficamente a lo largo de un patrón predeterminado de tejido a lo largo de la estructura de tejido cardíaco respectiva (e.g., pared) más allá de un sitio de inyección simple, como resultaría de dichas agujas o dispositivos de

extremo de orificio. Más específicamente, con el fin de crear los bloqueos de conducción necesarios para tratar muchos tipos variados de arritmias, usualmente se desea proveer el bloqueo de conducción a lo largo de una región diseñada particular de tejido en una ubicación asociada con la arritmia. De esta forma, el catéter de descarga deseado para lograr dicho bloqueo se adaptaría adecuadamente para entregar el material no ablativo a lo largo de dicha región diseñada. Dicha entrega diseñada y el bloqueo de conducción resultante generalmente provee una geometría predeterminada con dimensiones variadas (e.g., formas que tienen longitud, ancho, arcos, etc.) y pueden ser por ejemplo elongadas, como lineales o curvilíneas, tales como por ejemplo mediante miembros de contacto moldeables, e.g. desviables o de forma elongada.

Otros ejemplos específicos de patrones deseados se pueden usar mediante la combinación de múltiples bloqueos de conducción diseñados discretamente para lograr un efecto diseñado global, como por ejemplo, similar a los patrones de lesiones complejas como los revelados previamente del tipo Cox-Labirinto que proveen una "caja" que encierra las venas pulmonares en la pared atrial posterior izquierda (y usualmente incluyen un bloqueo de conducción adicional desde la caja de otra estructura cardiaca que provee terminal de conducción, e.g., válvula mitral o septum). Otros ejemplos incluyen bloqueos de conducción sustancialmente circunferenciales como los descritos aquí, por ejemplo para uso en la misma base de venas pulmonares (e.g., FIGS 8A-11).

Además, se pueden usar patrones similares en diferentes ubicaciones para proveer bloqueos de conducción contra diferentes rutas arrítmicas. Por ejemplo, los patrones circunferenciales usados para el aislamiento de la vena pulmonar también se pueden usar para aislar los apéndices atriales, o en, o adyacentes a las válvulas para aislar la conducción atrial de la ventricular. Aunque se pueden usar estructuras similares para lograr patrones similares de bloqueo de conducción en estas ubicaciones, se pueden requerir varias modificaciones para realizar dicha actividad en estas diferentes ubicaciones que pueden presentar retos de acceso únicos o características anatómicas/dimensionales.

También se debe apreciar que se pueden hacer otras modificaciones para lograr objetivos similares. Por ejemplo, los miembros de contacto tales como jaulas, globos, tornillo o anclas de aguja se pueden usar con el fin de anclar un montaje de descarga en el lugar, de forma que las agujas u otros miembros de inyección o descarga puedan luego ser extendidos desde una posición a lo largo del catéter de descarga a otra ubicación adyacente al miembro de contacto. En otro aspecto, se apreciará que los miembros de contacto pueden incluir las agujas en si, y se pueden usar múltiples agujas en una técnica espaciada sobre un patrón para descarga, permitiendo la inyección y posterior difusión u otros mecanismos de transporte en el tejido, para cerrar las brechas y completar el patrón como un ejemplo de un criterio equivalente de contacto continuo ininterrumpido de un miembro de descarga sobre ese patrón. En otras palabras, "contactar" una región diseñada de tejido se considera contextual a la realización o aplicación particular, y puede ser un contacto sustancialmente continuo e ininterrumpido en ciertas circunstancias, o en otras que tienen interrupciones, que se consideran insignificantes en el contexto de la anatomía o uso más general.

Con el propósito de ilustración adicional, otros ejemplos más específicos de dispositivos y métodos de descarga que se pueden modificar según esta revelación, para lograr los diferentes objetivos de la presente invención, se revelan en su variedad en una o más de las siguientes referencias de Patentes U.S. emitidas: US 5,722,403 a McGee *et al.*; US 5,797,903 a Swanson *et al.*; US 5,885,278 a Fleishman; US 5,938,660 a Swartz *et al.*; US 5,971,983 a Lesch; US 6,012,457 a Lesh; US 6,024,740 a Lesh *et al.*; US 6,071,279 a Whayne *et al.*; US 6,117,101 a Diederich *et al.*; US 6,164,283 a Lesh; US 6,214,002 a Fleischman *et al.*; US 6,241,754 a Swason *et al.*; US 6,245,064 a Lesh *et al.*; US 6,254,599 a Lesch *et al.*; US 6,305,378 a Lesh; US 6,371,955 a Fuimaono *et al.*; US 6,383,151 a Diederich *et al.*; US 6,416,511 a Lesh *et al.*; US 6,471,697 a Lesh; US 6,500,174 a Maguire *et al.*; US 6,502,576 a Lesch; US 6,514,249 a Maguire *et al.*; US 6,522,930 a Schaer *et al.*; US 6,527,769 a Lanberg *et al.*; US 6,547,788 a Maguire *et al.* Las revelaciones de estas referencias están incorporadas aquí en su totalidad como referencia a este.

En la medida en que estas referencias variadamente relacionan ablación de tejido, las ubicaciones destinadas y los patrones de los bloqueos

de conducción, y los usos terapéuticos, y las modalidades de descarga generales adicionales, se consideran útiles según las realizaciones adicionales de la presente invención hasta el alcance modificado de entrega de material de bloqueo de conducción no ablativo, u otra forma de trasplante celular en las estructuras de tejido cardíaco. Por ejemplo, cuando se revelan los dispositivos de ablación, varios elementos relacionados, tales como electrodos, transductores, montajes ópticos, o similares, serían reemplazados con elementos adecuados para la inyección de materiales del tipo descrito aquí. Otros elementos relacionados tales como actuadores de ablación, e.g., fuentes de poder, serían reemplazados con fuentes adecuadas de material inyectable, y estructuras lumbinales de los montajes de descarga podrían también ser modificados apropiadamente para proveer dicha inyección para reemplazar los modos anteriores de acoplamiento tales como cables eléctricos, etc. Además, en cuanto a la descarga de fluidos ablativos tales como alcohol que se pueden describir mediante los métodos y sistemas revelados anteriormente, estos pueden ser reemplazados mediante materiales y métodos novedosos descritos aquí, según las realizaciones aún adicionales de la invención.

Para mayor ilustración, la siguiente referencia a las FIGS. 12A-D y 13A-B provee tal modificación a ciertas realizaciones de la Patente US emitida número 6,012,457 a Lesh, con el fin de proveer bloqueos de conducción diseñados según la presente invención, con el fin de aislar la vena pulmonar como también se ilustró previamente mediante las realizaciones anteriores por referencia de las FIGS. 9-11.

Más específicamente, las FIGS. 12A-D muestran un sistema 500 usando un procedimiento transeptal por medio de la vaina transeptal 502 que provee un lumen de descarga 504 en el atrio izquierdo de un corazón en un paciente. El catéter de descarga 510 incluye un globo expandible 512 que está ajustado mediante un dispositivo de inflado 506 (e.g. fuente de fluido) en una configuración expandida radialmente con un diámetro exterior DE expandido a lo largo de la longitud de trabajo L que está encajada a una región circunferencial de tejido en una ubicación en donde una vena pulmonar se extiende desde un atrio. Una banda circunferencial 514 rodea el globo 512 con un ancho w menor que la longitud de trabajo L y está adaptado para acoplarse a la fuente de material 520, mostrada

esquemáticamente en la FIG. 12A. La banda circunferencial 514 puede cargar una distribución circunferencial de agujas como se describió previamente, o puede ser porosa, etc., para entregar el material que forma el bloqueo de conducción.

El catéter de descarga 510 mostrado es de un tipo de seguimiento de guía de onda unifilar particular similar al mostrado y descrito por la referencia de la FIG.11, y en esta variación ilustrativa particular es más específicamente del tipo "intercambio rápido" o "monorriel". En otras palabras, se provee un lumen 518 que hace seguimiento sobre una guía de ondas unifilar 530 sobre principalmente solo una porción extrema distal del catéter 510 que incluye el montaje del globo 512. Como se muestra en la FIG. 12B, el lumen 518 se extiende entre el puerto distal 517 y el puerto próximo 519 sobre los lados opuestos del globo 512. Sacando la guía de ondas unifilar 530, después de usarla como un riel para descargar el globo 512 en la ubicación de la vena pulmonar, para formar el bloqueo de conducción, se puede proveer la perfusión de sangre de vena pulmonar en el atrio durante el inflado del globo, como se muestra en la FIG. 12C.

A partir de una variación adicional que provee una extensión próxima del lumen 518 a lo largo del catéter 510, permite el reemplazo de la guía de ondas unifilar 530 a través del catéter 510 para uso adicional "sobre el cable", para la formación del bloqueo de conducción en una región posterior de tejido en donde otra vena pulmonar se extiende desde el atrio. Se forma un bloqueo de conducción 540 resultante ilustrativo, con el material entregado a lo largo de la banda circunferencial 514, como se muestra en la vista de sección transversal parcial de la FIG. 12D. Este bloqueo diseñado 540 puede ser ilustrativo de un patrón circunferencial completo para el bloqueo de conducción, o puede ser preciso sobre solo una porción de la circunferencia en donde se muestra. Además de esa FIG. 12D, la guía de ondas unifilar 530 se muestra adicionalmente extendida en una vena pulmonar posterior para el próximo procedimiento de bloqueo de conducción en donde se extiende desde el atrio, si se desea.

Para aún mayor ilustración, la FIG. 13A muestra un catéter de descarga 550 como una forma modificada del catéter 510 mostrado en la figura 12A, con un globo 552 que tiene en un aspecto, una banda

circunferencial 552 expandiéndose en un ancho más grande para la descarga de material sobre el patrón circunferencial. Esto provee un bloqueo de conducción 542 más extensivo (FIG. 13B) que, según la variación previa, cubre tejido en el orificio 560, así como en una región circunferencial de tejido sobre el orificio 560 dentro de la vena pulmonar, y la región circunferencial en el otro lado del orificio 560 inmediatamente alrededor del orificio 560. De nuevo, este puede ser completamente circunferencial, o arqueada sobre solo una porción de la circunferencia, según se desee para el tratamiento particular de arritmia. O, el dispositivo y/o método se puede modificar para proveer el bloqueo de conducción circunferencial en solo ciertas de estas regiones suficientes para aislar o curar un foco de arritmia.

Aún se proveen ejemplos adicionales con referencia a las FIGS, 14A-C que respectivamente modifican ciertos sistemas y métodos revelados en la patente US Número 5,971,983 a Lesh, para descargar material para formar los bloques de conducción elongados, e.g. sustancialmente lineales o curvilíneos, en un procedimiento similar a un método del tipo "Cox-Maze" para formar una red integrada de segmentos de bloqueo de conducción para convertir en compartimientos la pared atrial izquierda posterior, y en particular la región ligada mediante las venas pulmonares.

Más específicamente, una fuente de material 520 está acoplada a un catéter de descarga 610 que es entregado transeptalmente a través de un lumen 504 de una vaina de descarga transeptal 502, y sobre dos guías de ondas unifilares 630, 632 en una forma adaptada para cubrir el catéter 510 entre dos orificios de vena pulmonares adyacentes 660, 662, respectivamente, encajados por esas guías de ondas unifilares 630, 632. Un globo 612 está acoplado a la fuente de inflado 606, pero contrario a otras realizaciones anteriores funcionan principalmente como ancla para encajar una vena pulmonar sobre el orificio 662 estabilizan el catéter de descarga 610 en posición durante la descarga de material para formar el bloqueo de conducción. Como se mostró anteriormente, la guía de ondas unifilar 632 se muestra salida después de la descarga del catéter de descarga en la vena pulmonar respectiva con el fin de proveer la perfusión mediante el lumen de la guía de onda unifilar 618, mientras que el globo 612 es inflado. Sin embargo, como antes, dicha capacidad de perfusión puede no requerirse, o

puede ser adecuada sobre la guía de onda unificar a través del lumen sin requerir la sacada próxima.

Según este montaje, una región diseñada elongada 614 que se extiende entre los orificios de la vena pulmonar 660, 662 está adaptada para entregar material según la invención desde la fuente 520 a lo largo de ese patrón para formar un bloqueo de conducción allí. Las bandas están diseñadas a lo largo de la región 614 para ilustrar esquemáticamente, por ejemplo, en donde una pluralidad de inyectores de aguja espaciados se puede localizar para proveer el bloqueo de conducción diseñado. Otras regiones se muestran para incluir también dichas bandas esquemáticas, y también pueden estar adaptadas para entregar material para la formación del bloqueo de conducción.

Un modo más avanzado de formación del tipo "Laberinto" modificado de patrón de bloqueo de conducción se muestra en la FIG. 14B después de formar los bloqueos de conducción entre los orificios de la vena pulmonar 660, 662, y entre los orificios 660, 664, y entre los orificios 662, 666. Un bloqueo de conducción adicional se muestra entre el orificio inferior izquierdo 666 y el annulus de la válvula mitral para proveer la terminación en una estructura no conductora para cerrar el ciclo que de otra forma afecta la pro-arritmia que podría resultar en el atrio mediante una ruta re-entrante circular alrededor de las venas pulmonares. La FIG. 14B además ilustra en sombra la descarga de material mediante la cavidad hueca coronaria, un modo ilustrativo de modos y dispositivos de de descarga transvascular según variaciones adicionales de la invención. Un dispositivo de referencia se puede colocar en una vena pulmonar que se puede usar para ayudar a posicionar el catéter de descarga de la cavidad hueca coronaria, como se muestra esquemáticamente entre el orificio 664 en la FIG. 14B. En cualquier caso, un patrón global de bloqueo de conducción adicionalmente modificado además se muestra en la FIG. 14C, que se puede formar de muchos modos específicos variados de los revelados específicamente aquí, para simplicidad de ilustración sin apartarse del alcance deseado de la invención.

A pesar del beneficio sustancial que se puede ganar de dichas herramientas y técnicas especializadas para cumplir las necesidades particulares, se considera que dichas adaptaciones particulares para formar

bloqueos de conducción no ablativos, u otra terapia celular conductora, para el tratamiento o prevención de arritmias cardiacas no se debe considerar como limitante de los amplios aspectos de la presente invención.

EJEMPLOS

El siguiente es un resumen de algunos Ejemplos específicos de experimentos que han sido conducidos y están siendo proporcionados con el fin de brindar un entendimiento adicional de diferentes aspectos de la presente invención tal como se describieron con referencia al Resumen de la Invención y las realizaciones descritas anteriormente, y para referencia adicional de las Figuras en general.

EJEMPLO 1

Los requerimientos de acoplamiento para propagación exitosa de impulso con miocitos esqueléticos transplantados en el miocardio han sido determinados mediante modelamiento por computadora tal como sigue, con el fin de determinar si los miocitos transplantados pueden propagar impulsos eléctricos dentro del miocardio.

Los métodos de acuerdo con este ejemplo usan modelamiento por computadora, el cual construyó hebras teóricas de miocitos esqueléticos, y esqueléticos y ventriculares mezclados. Las células ventriculares fueron una adaptación de la formulación celular ventricular dinámica de Luo Rudy.

Los resultados de acuerdo con este estudio de modelamiento por computadora fueron tal como sigue. En el modelo de hebras mezcladas, los requerimientos de acoplamiento cardiaco a esquelético fueron similares a los requerimientos cardiaco – cardiaco. En contraste, la propagación esquelético a cardiaco falló a los 300 nS, consistente con la necesidad de un mayor grado de acoplamiento. De acuerdo con estos resultados, las condiciones que disminuyen el acoplamiento intercelular parecen tener una marcada disminución sobre la transmisión entre las células esqueléticas transplantadas y el miocardio contiguo. Ha sido observado que tal efecto presenta riesgo de resultados altamente nocivos cuando se tratan corazones

en ritmo de cavidad hueca normal, en la medida que la propagación normal de la conducción pueda ser desmantelada.

Sin embargo, la presente invención contempla el uso localizado de tales células esqueléticas transplantadas dentro de áreas de células cardíacas donde la conducción es irregular, tales como las rutas de arritmia re-entrante. En este escenario y ambiente único de uso, la transmisión disminuida de conducción que surge a partir de la inyección de células de este tipo o similares dentro de los tejidos cardíacos a lo largo de tales rutas de arritmia, se convierte en un potente modo para el bloqueo y por lo tanto el tratamiento de tales arritmias relacionadas.

EJEMPLO 2

Para evaluar las consecuencias electrofisiológicas del trasplante del músculo esquelético dentro del miocardio, fue utilizado un modelo in vivo para determinar la conducción cardíaca. La posibilidad de transferencia de genes a áreas específicas del sistema de conducción cardíaca han sido previamente demostrados (Lee *et al.* 1998 PACE 21-II: 606; Gallinghouse *et al.* Noviembre 1996 Am Heart Assoc.; U. S. Patent No. 6,059,726). Por ejemplo, la expresión altamente eficiente y específicamente localizada de beta galactosidasa recombinante en el nodo AV de ratas y cerdos ha sido descrita. La exactitud y reproducibilidad de las inyecciones nodales AV ha sido validada por la producción del bloqueo AV en ratas (Lee *et al.* 1998 J Appl Physiol. 85 (2): 758-763). Como un conducto eléctricamente aislado para la transmisión entre el atrio y el ventrículo, el eje de conducción AV está en una posición estratégica para el estudio de la electrofisiología cardíaca.

Para observar el efecto del trasplante del músculo esquelético sobre la conducción, y en particular en relación con las propiedades electrofisiológicas de los nodos AV, fue utilizado un modelo en rata para las inyecciones en el nodo AV (Lee *et al.* 1998 J Appl Physio. 85 (2): 758-763).

Los animales fueron desnervados químicamente (empleando atropina y propanolol para inhibir la influencia del sistema nervioso autónomo) y estudiados con un paso sobre esforzado atrial derecho y una extra estimulación atrial programada, tanto en la pre-inyección como en el momento del sacrificio. Los intervalos superficiales ECG PR fueron medidos,

junto con la longitud del ciclo de bloqueo nodal AV (AVBCL) (la velocidad a la cual la conducción AV pasa a ser secuencialmente más larga, entonces falla para conducir), y el período refractario efectivo (ERP) (el intervalo de acoplamiento al cual un estímulo extra atrial falla para conducir a través del nodo AV). Una sola inyección de mioblastos esqueléticos (1×10^5 , 15 μ l) o de vehículo fue inyectada dentro del AVN de ratas ($n=8$).

Las propiedades electrofisiológicas de la unión AV fueron significativamente alteradas en los animales con trasplante de mioblastos esqueléticos. Fueron registradas alteraciones significativas en la longitud del ciclo de Wenkebach (70.0 ± 4.4 vs 57.0 ± 5.0 msec; $p < 0.01$) y en el período refractario nodal AV (113.8 ± 5.6 vs 87.0 ± 6.2 msec; $p < 0.005$) en las ratas inyectadas con mioblastos esqueléticos comparadas con los animales de control. El examen histológico del AVN reveló que aproximadamente el 10% del AVN estuvo involucrado con inflamación mínima a ninguna. Histológicamente, el eje de conducción AV apareció normal en las inyecciones de vehículos de control. Interesantemente, el intervalo PR no cambió significativamente, reflejando la insensibilidad de los marcadores de superficie EKG para las propiedades de conducción cardíaca.

Estos resultados proporcionaron evidencia adicional de que los mioblastos esqueléticos transplantados (incluso cuando involucran una pequeña porción del AVN) alteran la conducción cardíaca y pueden conducir a áreas de baja conducción o bloqueo de conducción. Por lo tanto, a medida que los mioblastos esqueléticos se diferencian en miotubos y pierden su capacidad para formar uniones de brechas, la capacidad para propagar los impulsos eléctricos decrece.

Tal pérdida de la propagación de impulso eléctrico, e.g., vía pérdida de unión de brecha tal como se demostró en este estudio, ha sido previamente sugerida para representar una consecuencia adversa al resultado deseado del tratamiento de tejido cardíaco dañado vía terapia celular mediante el incremento de la conductividad y/o contractilidad. En particular, con respecto a los tratamientos del nodo AV previamente propuestos, tal disminución en la propagación eléctrica al grado de formar bloqueos de conducción, no había sido sugerida previamente para ser un resultado deseado.

Sin embargo, la presente invención contempla el uso localizado de tales células esqueléticas transplantadas hacia áreas de células cardiacas donde la conducción es irregular, tales como las rutas de arritmia re-entrante. En este escenario y ambiente único de uso, la transmisión disminuida de conducción que surge a partir de la inyección de células de este tipo o similares dentro de los tejidos cardiacos a lo largo de tales rutas de arritmia se convierte en un potente modo para el bloqueo y por lo tanto para el tratamiento de tales arritmias relacionadas.

EJEMPLO 3

En este estudio el músculo esquelético fue escogido como una forma de prueba de la terapia celular para trasplante dentro del miocardio en animales arrítmicos para la observación de efectos antiarrítmicos.

Los materiales y métodos utilizados de acuerdo con este estudio fueron los siguientes. Mioblastos esqueléticos neonatales fueron aislados tal como se describió anteriormente mediante dispersión enzimática a partir de ratas neonatas Sprague Dawley de 2-5 días de edad y fueron cultivados tal como se describió previamente (Rando, T. , y Blau, H. M. (1994), J. Cell Biol. 125, 1275- 1287). Después del aislamiento, las células fueron cultivadas con medio de crecimiento (GM) (80% de medio F-10 (GIBCO BRL), 20% FBS (HyClone Laboratories, Inc.), penicilina G 100U/ml y estreptomycin 100 ug/ml, bFGF 2.5ng/ml (humana, Promega Corp)). Los mioblastos esqueléticos fueron mantenidos en medio GM en aire humidificado al 95% y 5% de CO₂ hasta que fueron usados para trasplante.

Las ratas Sprague-Dawley fueron sometidas a 30 minutos de oclusión de la arteria coronaria izquierda y 2 horas de perfusión. Una semana después de la creación de un infarto al miocardio (MI) las ratas fueron divididas en dos grupos. El Grupo 1 (n=7) recibió dos inyecciones (25 ul/inyección) de vehículo de control (PBS con 0.5% BSA) y el Grupo 2 (n=5) recibió dos inyecciones (25 ul/inyección) de mioblastos esqueléticos de rata (cantidad total de células: 5×10^6). Un tercer grupo de animales (Grupo 3) fue añadido. Los animales del Grupo 3 fueron sometidos al trasplante de mioblastos esqueléticos (1.5×10^6) sin un MI. Los animales sobrevivieron.

En las semanas 5-6 post-MI/inyección celular, las ratas fueron sometidas a estimulación ventricular programada y prueba del umbral de fibrilación ventricular. Después de completar los protocolos de paso, los corazones de rata fueron recolectados para histología.

Para este experimento ilustrativo particular, utilizamos una aguja de medida 30 para inyectar las células en una única inyección mediante una toracotomía con visión directa del corazón. La ubicación de la inyección se basó en los resultados de un estudio previo, en donde otro grupo de animales fue sometido a 30 minutos de oclusión de la arteria coronaria izquierda y 2 horas de perfusión. Después de 5-6 semanas, los animales fueron sacrificados y los corazones aislados y perfundados en una preparación Langendorf. Fue realizado un mapeo óptico que demostró un circuito de re-entrada después de la inducción de taquicardia ventricular. La localización de inyecciones de células para el presente estudio fue entonces escogida hasta incluir la zona límite para interrumpir tal circuito de re-entrada.

Antes del sacrificio, fue realizada una estimulación ventricular programada mediante la aplicación del electrodo de paso sobre el ventrículo derecho. El protocolo de paso consistió del paso del ventrículo derecho con un tren de 8 latidos (longitud de ciclo de 140 ms) con hasta tres estímulos extra. La taquicardia ventricular sostenida (VT) fue definida como la VT que persistió por más de 10 segundos y que requirió de cardioversión al ritmo de cavidad hueca. La VT no sostenida (NSVT) fue definida como la que dura menos de 10 segundos y es autolimitada.

Los umbrales de fibrilación ventricular (VFT) fueron obtenidos mediante la colocación del electrodo de paso sobre el ventrículo derecho. El paso de esfuerzo máximo (50/seg por 2 seg) fue aplicado e intensificado por 0.1 mA cada vez, empleando un Stimulator (Modelo DTU, Bloom Associates, LTD, Reading, PA). El umbral promedio de VF de tres partes del ventrículo derecho fue utilizado como la intensidad eléctrica que inducía VF.

La observación de los sujetos de prueba produjo los siguientes resultados mostrados en la Tablas 1 y 2:

Tabla 1: Efectos del Transplante de Mioblasto sobre VT

	NSVT	VT	No VT
Grupo 1 (MI + vehículo)	1	6	0
Grupo 2 (MI + mioblastos)	2	0	3
Grupo 3 (No MI + mioblastos)	0	0	4

Tabla 2: Efectos del Transplante de Mioblasto sobre VFT

	VFT (mA)
Grupo 1 (MI + vehículo)	1.2 ± 0.7
Grupo 2 (mioblastos)	3.3 ± 1.8

El bloqueo de conducción fue observado deductivamente a medida que los estudios de mapeo óptico demostraban un patrón de re-entrada y la descarga celular prevenía la VT sostenida.

De acuerdo con las observaciones y resultados precedentes de este estudio, el transplante de mioblastos esqueléticos dentro del tejido de la pared del ventrículo, previene completamente la VT sostenible en todos los sujetos que recibieron la terapia celular. En otro aspecto, el transplante de mioblastos esqueléticos incrementa la cantidad de energía requerida para inducir VF versus miocardio no tratado. En consecuencia, el transplante de mioblastos dentro del tejido cardiaco de la pared del ventrículo proporciona un potente efecto anti-arrítmico sobre dicho tejido. Más aún, las inyecciones de mioblastos dentro de regiones asociadas con circuitos de re-entrada demostraron efectos anti-arrítmicos atribuibles al bloqueo de conducción.

Las observaciones, resultados y conclusiones relacionadas con el estudio precedente son consideradas ilustrativas de la terapia celular en general, como un potente agente para la prevención y tratamiento de arritmia, y más específicamente la creación de bloqueos de conducción sin la ablación del tejido. Los mioblastos esqueléticos fueron empleados como la muestra de prueba escogida, y son considerados un modo altamente benéfico de acuerdo con la presente invención tal como se mostró en este estudio. Sin embargo, tal como se mencionó anteriormente, tal uso de los

mioblastos es considerado ilustrativo de una clase de células cuya introducción dentro de las estructuras del tejido cardiaco interviene suficientemente en las rutas de conducción arrítmica tanto para crear un bloqueo o bajar la transducción suficiente para reducir el efecto global sobre el ritmo de la cavidad. Tal clase incluye por ejemplo otros tipos sustitutos adecuados de células para proporcionar una terapia similar o profilaxis de arritmias cardiacas, tales como por ejemplo células troncales o fibroblastos. Por consiguiente, en particular con respecto a las revelaciones previas de terapia celular pensadas para incrementar principalmente la conducción cardiaca tal como por medio de la modificación de la actividad de las células que están siendo descargadas, la invención puede ser considerada como que abarca ampliamente la terapia celular adaptada para bloquear la conducción de arritmias en tejidos asociados con las cámaras cardiacas.

Más aún, las arritmias ventriculares fueron empleadas como la prueba ambiental elegida para la observación de tales efectos anti-arrítmicos. En consecuencia, un método altamente benéfico para el tratamiento de arritmias ventriculares, y en particular la fibrilación ventricular y la taquicardia, ha sido enseñado y es considerado un aspecto benéfico de la invención. Sin embargo, esta también contemplado que tal uso es además ilustrativo de los modos para el tratamiento de arritmias en general, y son contempladas otras modalidades de tratamiento sustituto adecuado empleando terapia celular. Por ejemplo, arritmias de uno o los dos ventrículos puede ser tratada o prevenida empleando tales técnicas de terapia celular. Adicionalmente, las arritmias tales como la fibrilación atrial pueden ser tratadas o prevenidas. En general, la capacidad para emplear el trasplante celular para bloquear las rutas de conducción arrítmica tal como se ha ilustrado en este Ejemplo presente es considerado aplicable a tales rutas de cualquiera o todos las cámaras.

No obstante lo anterior, cada tipo de célula es considerado único y por lo tanto se cree que proporciona aspectos particulares a ser tomados en consideración durante el uso.

EJEMPLO 4

En este estudio, los fibroblastos fueron utilizados de acuerdo con diferentes aspectos de la invención para observar los efectos de su trasplante dentro del tejido cardíaco sobre las arritmias cardíacas.

El propósito del estudio es confirmar que el trasplante de fibroblastos dentro del miocardio afecta la remodelación del miocardio y actúa como un agente anti-arrítmico en la prevención de la taquicardia ventricular.

Los fibroblastos dérmicos fueron preparados a partir de la piel de ratas Fisher fetales. Los fragmentos de tejido fueron sometidos a digestión durante 30 minutos en 0.2 U/ml de solución de colagenasa antes de ser plaqueados sobre discos recubiertos de colágeno en DMEM con 10% de FBS y Pen-Strep. Las células crecieron a 37 °C en 5% de CO₂ y pasadas después de alcanzar ~ 70% de confluencia, hasta la cuarta pasada. Los fibroblastos fueron seleccionados empleando un método de adhesión diferencial, donde la población celular mezclada fue incubada durante 15 minutos en condiciones de cultivo, tiempo durante el cual los fibroblastos se adhirieron al plato de cultivo y los mioblastos permanecieron en suspensión para ser reemplazados por un medio de cultivo fresco.

Para verificar la pureza del cultivo de fibroblastos, fue desarrollada una inmunohistoquímica empleando anticuerpos para vimentina (dilución 1:20), un filamento intermediario presente tanto en mioblastos y fibroblastos, y desmina (dilución 1:100), una proteína específica del músculo. Las suspensiones celulares de los cultivos de fibroblastos fueron pipeteadas dentro de cámaras deslizantes y se permitió que las células se unieran y desplegaran durante la noche. Fueron fijadas con paraformaldehído al 2% durante 5 minutos, posteriormente metanol al 100% a 0 grados C durante otros 5 minutos. Después de varios lavados con PBS y decoloramiento con amortiguador de bloqueo, los anticuerpos primarios fueron añadidos para separar las cámaras durante una hora. (Un cultivo de mioblasto puro también fue utilizado para un control positivo para anti-desmina) Los anticuerpos secundarios utilizados fueron anti-conejo IgG Cy3-conjugado (dilución 1:500) para las manchas anti desmina, y anti-ratón IgG Cy3-

conjugado (dilución 1:200) para las manchas anti-vimentina.

Las ratas Fisher fueron sometidas a 30 minutos de oclusión de la arteria coronaria izquierda y 2 horas de perfusión. Una semana después de la creación de un infarto al miocardio (MI) las ratas fueron divididas en dos grupos. El Grupo 1 (n=8) recibió dos inyecciones (25 ul/inyección) de vehículo de control (PBS con BSA 0.5%) y el Grupo 2 (n=8) recibió dos inyecciones (25 ul/inyección) de fibroblastos de rata (cantidad total de células: 5×10^6). Se desarrolló una respuesta de dosis con por lo menos otras 2 dosis de fibroblastos. Los fibroblastos fueron aislados a partir de una biopsia de piel, amplificados y reinyectados dentro de la rata a partir de la cual fue tomada la biopsia para evitar el rechazo. Los fibroblastos fueron teñidos con colorantes marcadores tales como CFDA-SE o transfectados con B-galactosidasa para identificar los fibroblastos transplantados de los fibroblastos cardíacos. Un tercer grupo de animales (Grupo 3, n=8) recibió trasplante de fibroblastos (1.5×10^6) sin un MI. Los animales sobrevivieron y fueron sometidos a ecocardiografía en la semana 1 y en la semana 5. En las semanas 5-6 post-MI/inyección celular, las ratas recibieron estimulación ventricular programada y evaluación de umbral de fibrilación ventricular. Después de completar los protocolos de paso, los corazones de las ratas fueron recogidos para histología. El tamaño y distribución de MI de fibroblastos transplantados fueron determinados mediante examen histológico.

La estimulación ventricular programada fue desarrollada mediante aplicación del electrodo de paso en el ventrículo derecho. El protocolo de paso consistió en el paso del ventrículo derecho con un tren de 8 latidos (longitud de ciclo de 140 ms) con hasta tres estímulos extra. La taquicardia ventricular sostenida (VT) fue definida como la VT que persiste por más de 10 segundos y que requirió cardioversión al ritmo de la cavidad. La VT no sostenida (NSTV) fu definida como la que dura menos de 10 segundos y es autolimitada.

Los umbrales de fibrilación ventricular (VFT) fueron obtenidos mediante la colocación del electrodo de paso sobre el ventrículo derecho. El paso de esfuerzo máximo (50/seg por 2 seg) fue aplicado e intensificado por 0.1 mA cada vez, empleando un Stimulator (Modelo DTU, Bloom Associates,

LTD, Reading, PA). El umbral promedio de VF de tres partes del ventrículo derecho fue utilizado como la intensidad eléctrica que inducía VF.

De acuerdo con los resultados iniciales por este protocolo anterior, cinco (5) ratas tienen VT no inducible, con un umbral de fibrilación ventricular promedio igual a 5.5 mA. Sin embargo, en contraste con los experimentos previos de los Ejemplos 2-3 anteriores, este estudio solamente tuvo 3 animales de control que no tuvieron VT inducible. En un aspecto, en contraste con los otros estudios anteriores, este estudio utilizó una especie diferente de ratas.

A pesar de la ausencia de un control utilizable en este estudio que muestra resultados únicos entre los grupos, se cree que los bloqueos de conducción fueron formados por los fibroblastos en las ratas del grupo de tratamiento basados en: (i) la experiencia de mioblasto de los ejemplos anteriores, (ii) por una comprensión adicional de la actividad de fibroblasto tal como se notó anteriormente, y (iii) en consideración de los resultados de este estudio que muestra VT no sostenible en las ratas del grupo de tratamiento. La confirmación de tal creencia simplemente requiere la reproducción de tal estudio en una forma que proporcione un mejor control (e.g., en una especie animal diferente).

EJEMPLO 5

El propósito de este estudio fue confirmar aún más los efectos de la terapia con fibroblastos sobre la arritmogenicidad ventricular en un modelo de rata de isquemia-reperfusión, y más específicamente confirmar que el trasplante de fibroblastos dentro del miocardio actúa como un agente antiarrítmico en la prevención de taquicardia ventricular.

Las técnicas de ingeniería de tejidos que utilizan el trasplante de mioblastos esqueléticos para la reparación miocárdial ha ganado una atención creciente con la demostración de que los mioblastos esqueléticos sobreviven y forman miofibras contráctiles en el miocardio normal y herido. Sin embargo, el énfasis en la reparación miocárdial se ha enfocado en la preservación de la contractilidad miocárdial dando poca atención a los efectos de la ingeniería de tejidos sobre la conducción o arritmogénesis.

64

Las propiedades electrofisiológicas de los fibroblastos son regularmente consistentes de un fibroblasto al siguiente. Por lo tanto, cuando los fibroblastos son utilizados para bloquear la VT, existe un mayor grado de certeza de que la misma respuesta resultaría de un lote/inyección al siguiente. De acuerdo con lo anterior, el trasplante de fibroblasto dentro de las estructuras de los tejidos cardíacos puede bloquear la conducción en un modo repetible y predecible. En contraste, el trasplante de músculo esquelético generalmente involucra la inyección inicial a medida que los mioblastos se diferencian en miotubos y miofibras que tienen propiedades de conducción significativamente diferentes. Adicionalmente, dependiendo de que tan viejos sean los mioblastos, pueden variar en las propiedades de conducción. Por lo tanto, después de la inyección de mioblastos, puede resultar un entorno heterogéneo de células en ciertos casos en los cuales pueden no ser proporcionadas las propiedades de aislamiento deseadas para un bloqueo de conducción efectivo. No obstante, se ha mostrado que la terapia con mioblasto generalmente proporciona propiedades antiarrítmicas efectivas y una técnica de bloqueo de conducción efectiva que se cree que es efectiva en muchos sino en la mayoría de los casos. Por lo tanto se cree que, no obstante los resultados benéficos observados con el trasplante de mioblastos para la formación de bloqueos de conducción, los fibroblastos son considerados como particularmente benéficos en ciertos aspectos.

De acuerdo con este estudio, las ratas Fisher fueron sometidas a 30 minutos de oclusión de la arteria coronaria izquierda y 2 horas de reperusión. Una semana después de la creación de un infarto al miocardio (MI) las ratas fueron divididas en dos grupos. El Grupo 1 (n=14) recibió dos inyecciones (25 ul/inyección) de vehículo de control (PBS con BSA 0.5%) y el Grupo 2 (n=11) recibió dos inyecciones (25 ul/inyección) de fibroblastos de rata (cantidad total de células: 5×10^6). En las semanas 5-6 de inyección celular, las ratas fueron sometidas a estimulación ventricular programada y evaluación de umbral de fibrilación ventricular.

La estimulación ventricular programada fue desarrollada mediante aplicación del electrodo de paso en el ventrículo derecho. El protocolo de paso consistió en el paso del ventrículo derecho con un tren de 8 latidos (longitud de ciclo de 140 ms) con hasta tres estímulos extra. La taquicardia

45 63

ventricular sostenida (VT) fue definida como la VT que persiste por más de 10 segundos y que requirió cardioversión al ritmo de la cavidad. La VT no sostenida (NSTV) fu definida como la que dura menos de 10 segundos y es autolimitada.

Los umbrales de fibrilación ventricular (VFT) fueron obtenidos mediante la colocación del electrodo de paso sobre el ventrículo derecho. El paso de esfuerzo máximo (50/seg por 2 seg) fue aplicado e intensificado por 0.1 mA cada vez, empleando un Stimulator (Modelo DTU, Bloom Associates, LTD, Reading, PA). El umbral promedio de VF de tres partes del ventrículo derecho fue utilizado como la intensidad eléctrica que inducía VF.

Tabla 3: Efectos del Transplante de Fibroblasto sobre VT

	Número total	VT sostenida	VT no sostenida o no VT
Grupo fibroblasto	11	4	7
Grupo BSA	14	13	1

valor P (prueba cuadrados chi) < 0.003

Tabla 4: Efectos del Transplante de Fibroblasto sobre VFT

	Número total	Umbral VF (mA)
Grupo Fibroblasto	11	3.76 ± 1.5
Grupo BSA	14	1.70 ± 1.4

valor P (Prueba T) < 0.002

De acuerdo con los resultados observados y resumidos en las Tablas 3 y 4 inmediatamente anteriores, el transplante de fibroblasto dentro de la pared del ventrículo previene la taquicardia ventricular e incrementa el umbral de fibrilación ventricular (en otras palabras, toma más energía inducir la fibrilación ventricular).

Debe notarse además que dos animales empleando el protocolo anterior (ligamiento de LAD para producir infarto al miocardio) también fueron sometidos a la inyección de fibrina con fibroblastos. 5 semanas

después de la inyección, la estimulación eléctrica programada fue desarrollada. Ninguna VT fue inducida. Este resultado preliminar sugiere que la fibrina con fibroblastos puede prevenir las arritmias ventriculares.

EJEMPLO 6

En este estudio, fueron estudiados los efectos de la inyección de goma de fibrina, un biopólímero inyectable, dentro de las estructuras del tejido cardíaco, en particular en relación con el suministro de un soporte interno y estructura, y si podría mejorar la función cardíaca e incrementar el espesor de la pared infartada después de un MI. Basado en tales observaciones, un empleo adicional en la formación de bloqueos de conducción fue explorado.

Un modelo de reperfusión de isquemias en rata previamente descrito fue empleado en este estudio. Ratas hembras Sprague-Dawley (225-250 g) fueron anestesiadas con cetamina (90 mg/kg) y xilazina (10 mg/kg). Bajo técnica estéril, las ratas fueron colocadas en posición boca arriba y el tórax fue lavado y afeitado. El tórax fue abierto para la realización de una esternotomía mediana. Manteniendo las marcas de la base del atrio izquierdo y el surco interventricular a la vista, un punto sencillo de sutura Ticon 7-0 fue colocado a través del miocardio a una profundidad ligeramente mayor que el nivel percibido de la porción descendiente anterior izquierda (LAD) de la arteria coronaria izquierda mientras se tiene cuidado de no entrar en la cámara ventricular. La sutura fue apretada para ocluir la LDA por 17 minutos y posteriormente removida para permitir la reperfusión. El pecho fue entonces cerrado y se permitió que el animal se recuperara durante 1 semana.

Los mioblastos del músculo del miembro posterior de ratas Sprague-Dawley neonatas (2-5 días de edad) fueron aislados y purificados de acuerdo con el siguiente procedimiento descrito. Brevemente, el miembro posterior fue recogido bajo solución salina amortiguada de Fosfato (PBS) – Penicilina/Estreptomicina (PCN/Estrep) y fue mecánicamente desmenuzado. El tejido fue disociado enzimáticamente con dispasa y colagenasa (Worthington) en PBS de Dulbecco (Sigma) durante 45 minutos a 37 °C. La

suspensión resultante fue entonces pasada a través de un filtro de 80 μm y las células fueron recolectadas por centrifugación. Las células fueron predepositadas durante 10 minutos con el fin de aislar los mioblastos de los fibroblastos. La suspensión de mioblastos fue transferida a un disco de colágeno de cultivo de tejido recubierto con 100 mm de poliestireno (Corning Inc) y se permitió que proliferara en medio de crecimiento (80% de medio Ham F10C, 20% de suero bovino fetal, 1% de PCN/Estrep, 2.5 ng/ml de factor de crecimiento de fibroblasto humano básico recombinante) a 37 °C en una atmósfera húmeda de 95% aire más 5% CO₂. Se permitió que los cultivos alcanzaran una confluencia de 70-75% y se pasaron cada 3-4 días (división 1:4).

La goma de fibrina utilizada en este estudio fue el sellante de fibrina comercialmente disponible Tisseel VH (comercialmente disponible de Baxter). Es un sistema de dos componentes que permanece líquido por varios segundos antes de solidificarse en una matriz de gel sólido. El primer componente consiste de fibrinógeno concentrado y aprotinina, un inhibidor de fibrinólisis. El segundo es una mezcla de Trombina y CaCl₂. Es descargado a través del aplicador Duploject suministrado, el cual mantiene los dos componentes en jeringas separadas, respectivamente, y proporciona mezcla y descarga simultáneas (tal como se muestra esquemáticamente en pasos en la Fig. 15). La proporción de los componentes fibrinógeno a trombina fue 1:1.

Aproximadamente 1 semana después del MI, tanto 0.5% de albúmina de suero bovino (BSA) en 50 microlitros de PBS (grupo de control), 50 microlitros de goma de fibrina, 5×10^6 mioblastos en 50 microlitros de 0.5% BSA, ó 5×10^6 mioblastos en 50 microlitros de goma de fibrina fueron inyectados dentro del LV isquémico. Bajo técnica estéril, las ratas fueron anestesiadas y el abdomen fue abierto desde el proceso xifoide hasta un nivel subaxilar izquierdo a lo largo de la costilla inferior. El vértice LV fue expuesto mediante una incisión subdiafragmática, dejando la pared del tórax y el esternón intactos. Las ratas fueron aleatorizadas para tanto los grupos de control o tratamiento y las inyecciones fueron hechas a través de una aguja de medida 30 dentro del LV isquémico. En el grupo de células, 5×10^6 mioblastos fueron suspendidos en 50 microlitros de BSA 0.5% e inyectados

dentro del miocardio. En el grupo de células en fibrina, 5×10^6 mioblastos fueron suspendidos en 25 microlitros del componente trombina de la goma de fibrina. La mezcla trombina-célula fue inyectada simultáneamente en el miocardio con 25 microlitros del componente fibrinógeno (Figura 15). 25 microlitros de trombina y 25 microlitros de fibrinógeno fueron inyectados simultáneamente dentro del miocardio isquémico en el grupo de fibrina. El diafragma fue suturado cerrado después de la succión de la cavidad del tórax y el abdomen fue cerrado subsecuentemente.

Se realizó una ecocardiografía transtorácica en todos los animales en estado consciente aproximadamente una semana después del MI (línea base del ecocardiograma), seguida por inyecciones de control o tratamiento 1-2 días después. Entonces un ecocardiograma de seguimiento fue realizado aproximadamente 4 semanas después. La metodología de ecocardiografía utilizada en este laboratorio ha sido descrita previamente. Otros reportes han demostrado la exactitud y reproducibilidad de la ecocardiografía transtorácica en ratas con infartos miocárdiales.

Brevemente, los animales fueron afeitados y colocados en retenedores plásticos DecapiCone (Braintree Scientific Inc.) en estado consciente. Una capa de gel de acoplamiento acústico fue aplicada al tórax. Entonces el animal es colocado en una posición de pronación o ligaramente decúbito lateral. La ecocardiografía fue realizada usando un sistema transductor de arreglo lineal de 15-MHz (Acuson Sequoia c256, Mountain View, CA). Se tuvo cuidado para evitar la presión excesiva en el tórax, lo cual puede inducir bradicardia. Se obtuvieron imágenes de dos dimensiones en las dos vistas axiales paraesternales larga y corta (al nivel del músculo papilar). Una función de imagen de resolución mejorada (RES) fue activada con una región de interés ajustada al tamaño del corazón cuando es posible. La ganancia fue establecida para la mejor imagen, y la compresión fue establecida a 70 dB. Las imágenes fueron adquiridas digitalmente y almacenadas en un disco magneto-óptico (SONY EDM-230C).

Se utilizaron dos criterios para la imagen de acuerdo con este modelo particular de experimento. Primero, la vista del eje corto proporcionó los criterios para mostrar al menos 80% del borde endocardial y epicardial. Segundo, la vista del eje largo proporcionó los criterios para mostrar el plano

de la válvula mitral, en donde el anillo y el vértice pueden ser visualizados. Después de obtener imágenes adecuadas en dos dimensiones, el cursor de modo M fue posicionado perpendicular a la pared anteroseptal ventricular (en el sitio del infarto) y la pared posterior, al nivel de la de los músculos papilares. El espesor de la pared y las dimensiones internas del ventrículo izquierdo fueron medidos de acuerdo con el método de borde principal de la American Society of Echocardiography. El acortamiento fraccional (FS) como una medida de la función sistólica fue calculado como $FS (\%) = [(LVIDd - LVIDs) / LVIDd] \times 100\%$, en donde LVID era la dimensión interna ventricular izquierda, d era diástole y s sístole. Un ecocardiógrafo no relacionado con el grupo de tratamiento adquirió las imágenes y desarrolló el análisis de datos. La exactitud y reproducibilidad de la técnica ha sido reportada en un estudio previo de este laboratorio.

Aproximadamente 4 semanas después de las cirugías de inyección, las ratas fueron eutanizadas con una sobredosis de pentobarbital (200 mg/Kg). Los corazones fueron cortados rápidamente y congelados frescos en un medio congelante Tissue Tek O. C. T. Fueron entonces seccionados en rebanadas de 5 micrones y teñidos con hematoxilina y eosina (H& E). Un subgrupo de corazones del grupo de células y del grupo de células en goma de fibrina fueron teñidos con el clon MY-32(Sigma), el cual está dirigido contra el isomorfo veloz esquelético de la cadena pesada de miosina (MHC), con el fin de marcar las células transplantadas. Un anticuerpo secundario anti-ratón Cy-3 conjugado (Sigma) fue utilizado para visualizar las células marcadas. Una muestra de 250 microlitros de goma de fibrina también fue congelada fresca, seccionada en rebanadas de 5 micrones y teñida con H & E.

Los datos son presentados como el promedio $\pm$ desviación estándar. Ha sido generalmente observado que el modelo de infarto miocárdial de rata tiene un alto grado de variabilidad, por lo tanto los controles internos son implementados con el fin de evaluar los efectos del tratamiento. Las diferencias del acortamiento fraccional y del espesor de pared infartada entre medidas antes y después de la inyección fueron comparados utilizando una prueba *t* de 2 extremos apareados. Tales diferencias fueron comparadas a lo largo del grupo de tratamiento utilizando un ajuste de una vía ANOVA

con Bonferroni. Las medidas después de la inyección también fueron comparadas entre grupos utilizando un ajuste de una vía ANOVA con Bonferroni. La significancia fue aceptada a $P < 0.05$.

Un total de 41 ratas fueron empleadas en este estudio. Seis ratas murieron durante o inmediatamente después de la cirugía de infarto mientras que una rata murió durante la cirugía de inyección (grupo de células en goma de fibrina). Post-cirugía de inyección, hubo un 100% de supervivencia en todos los grupos. Las medidas finales de ecocardiografía fueron realizadas en 34 ratas. El grupo de control ($n=7$) fue inyectado con BSA 0.5%, el grupo de fibrina ($n=6$) fue inyectado con goma de fibrina, el grupo de células ($n=6$) fue inyectado con 5×10^6 mioblastos, y las células en el grupo de fibrina ($n=5$) fueron inyectadas con 5×10^6 mioblastos en goma de fibrina.

Las medidas de ecocardiografía fueron recolectadas aproximadamente una semana post-MI (antes de la cirugía de inyección) y aproximadamente cuatro semanas después de la cirugía de inyección, con el fin de determinar los efectos de la goma de fibrina, mioblastos, y una combinación de los dos sobre la función LV y el espesor de pared infartada. Los resultados son proporcionados a continuación en la Tabla 5:

Tabla 5: Datos de Ecocardiografía

	Antes de la inyección	4 semanas post-inyección	P
Acortamiento fraccional, %			
Grupo de control	45±8	22±6	0.0005
Grupo de fibrina	26±5	23±8	0.18
Grupo de células	29±14	28±2	0.89
Grupo de células en fibrina	42±10	33±6	0.19
Espesor de la pared infartada, cm			
Grupo de control	0.29±0.8	0.24±0.04	0.02
Grupo de fibrina	0.26±0.04	0.23±0.06	0.40
Grupo de células	0.30±0.08	0.26±0.06	0.44
Grupo de células en fibrina	0.30±0.04	0.32±0.02	0.43

El grupo de control exhibió, como típico de la progresión post-MI, un deterioro de la función LV y un adelgazamiento de la pared infartada. Después de cuatro semanas hubo un deterioro significativo en FS ($P = 0.0005$) así como también una disminución significativa en el espesor de la pared infartada ($P = 0.02$) (Tabla 5, grupo de control).

En contraste, la inyección de goma de fibrina sola, mioblastos solos, y mioblastos en goma de fibrina produjo la conservación de FS y del espesor de la pared infartada. El FS para el grupo de fibrina, el grupo de células, y el

grupo de células en fibrina no disminuyó significativamente mediante los valores de P de 0.18, 0.89 y 0.19 respectivamente (Tabla 5). Adicionalmente, no existió una diferencia significativa en el espesor de pared infartada para todos los grupos de tratamiento ($P = 0.40, 0.44, 0.43$, respectivamente) (Tabla 5). Las diferencias entre FS antes de la inyección y post-inyección y el espesor de pared infartada fueron comparadas entre los grupos de tratamiento. Ninguna diferencia significativa fue observada ($P = 0.52$ y $P = 0.56$ respectivamente), indicando por lo tanto que ningún tratamiento particular fue más efectivo que los otros. Una comparación del espesor de pared infartada entre todos los grupos, cuatro semanas después de la inyección demostró que el espesor de pared del grupo de células en fibrina es estadísticamente más alto que en los grupos de control ($P = 0.009$) y fibrina ($P = 0.04$); sin embargo, debido al alto grado de variabilidad entre los infartos tal como fue previamente establecido, es más significativo emplear datos comparando controles internos.

Se ha observado que generalmente la goma de fibrina forma una estructura fibrosa y porosa que contiene fibrillas y poros que tienen un diámetro mayor que 2 micrones, y es llamada generalmente un gel grueso. El examen de las secciones de corazón teñidas con H&E reveló MI's transmurales extensivos en todos los grupos. En la región de infarto, los cardiomiocitos nativos fueron reemplazados por un tejido de cicatriz colagenoso fibrilar. A las cuatro semanas después de la inyección, la goma de fibrina fue degradada completamente y no era visible. La inmunotinción para MHC esquelético veloz demostró que las células transplantadas tanto en el grupo de células como en el grupo de células en fibrina fueron viables cuatro semanas post-inyección y fueron distribuidas a lo largo de la cicatriz de infarto. Se observó que los mioblastos transplantados en la pared infartada de un corazón que fue inyectado con mioblastos en goma de fibrina se alinearon en una orientación paralela.

Adicionalmente, la supervivencia celular dentro del miocardio infartado fue mejorada. El área promedio cubierta por los mioblastos transplantados fue significativamente mayor cuando se inyectó en la fibrina soportada comparada con la inyección en BSA ($P=0.02$). El área de mioblasto para células inyectadas en goma de fibrina fue $2.8 \pm 0.9 \text{ mm}^2$ mientras que el área

para células inyectadas en BSA fue $1.45 \pm 0.5 \text{ mm}^2$. Los mioblastos transplantados inyectados en BSA fueron encontrados más a menudo en el borde de la cicatriz cardiaca y no dentro del tejido isquémico. En contraste, los mioblastos inyectados en goma de fibrina fueron encontrados tanto en el borde como dentro de la cicatriz de infarto. Las células transplantadas en goma de fibrina estuvieron rodeando a menudo las arteriolas dentro de la cicatriz de infarto.

La goma de fibrina, si bien es altamente beneficiosa de acuerdo con las realizaciones del estudio aquí revelado, es un biopolímero y por lo tanto es ilustrativa de otros materiales de composición o función similar en el ambiente de empleo que pueden ser sustitutos adecuados, por ejemplo, otros biopolímeros.

La goma de fibrina se forma mediante la adición de trombina a fibrinógeno. La trombina se cliva enzimáticamente a fibrinógeno que altera la carga y conformación de la molécula, formando un monómero de fibrina. Los monómeros de fibrina luego proceden a agregarse formando el biopolímero fibrina. La fibrina está altamente involucrada en la cura de heridas en el cuerpo, y en conjunción con las plaquetas, es la base de un coágulo. No se observaron reacciones adversas a la inyección en el miocardio, incluyendo no descarga de un coágulo hacia o desde el corazón. La fibrina se reabsorbe mediante rutas enzimáticas y fagocíticas, así se esperaba que no permanecieran trazas de fibrina cuatro semanas post-inyección.

Los resultados del presente estudio indican que la goma de fibrina es útil como un soporte y/o estructura de ingeniería de tejido para prevenir el remodelamiento de LV y mejorar la función cardiaca seguido del MI. La inyección de goma de fibrina sola, así como la inyección de mioblastos esqueléticos en la goma de fibrina atenuaron cualquier disminución en el espesor de pared de infarto y el acortamiento fraccional seguido del MI en las ratas. Según otros estudios, también encontramos que la inyección de mioblastos esqueléticos solos fue capaz de prevenir el remodelamiento negativo del LV infartado y el deterioro de la función del LV. Aunque el mecanismo exacto por el cual los mioblastos preservan la función del LV es

desconocido, no es probable que sea de la generación de fuerza activa durante el sístole porque los mioblastos implantados no forman uniones de brecha con los cardiomiocitos circundantes. Se cree que la atenuación del remodelamiento ventricular izquierdo negativo por los mioblastos es el mecanismo que conserva la función cardíaca. Los mioblastos pueden servir como un soporte de pared por endurecimiento en aumento, o pueden simplemente afectar el remodelamiento mediante el aumento del espesor de pared. Los datos según este estudio además lo soportan. La inyección de goma de fibrina sola no produjo resultados estadísticamente diferentes de la inyección de mioblastos esqueléticos, sugiriendo así que el mecanismo de acción de los mioblastos es mediante la preservación del espesor de pared, y previniendo el remodelamiento ventricular de deterioro, no por la generación de fuerza activa.

Un estudio reciente reveló el uso de una malla de polímero para el propósito buscado de actuar como un soporte externo para prevenir la dilatación del LV. La goma de fibrina puede actuar como un soporte interno para preservar la función cardíaca. Durante el estado inicial en MI, la matriz de metaloproteasas está regulada hacia arriba, lo que produce una degradación de la matriz extracelular (ECM). Esta degradación de ECM conduce al debilitamiento de la pared infartada y a la disminución de miocitos conduciendo a un aneurisma de LV. Adicionalmente, se ha revelado que el remodelamiento ventricular negativo continúa hasta que la resistencia a la tensión de la cicatriz de colágeno fortalece la pared infartada. Mediante la administración de goma de fibrina durante la etapa inicial de un infarto puede evitar la remodelación aumentando la resistencia mecánica del infarto antes que la cicatriz de colágeno tenga tiempo para desarrollarse totalmente. Además, la goma de fibrina se adhiere a diferentes sustratos incluyendo colágeno y receptores de superficie celular (principalmente integrinas) a través de enlaces covalentes, enlaces de hidrógeno y otros enlaces electrostáticos, y entrelazado mecánico. Por consiguiente, puede prevenir la reducción de miocitos y el posterior aneurisma mediante el ligamiento a la región vecina del miocardio. Finalmente, también se cree que la inyección de goma de fibrina produce una regulación hacia arriba o liberación de ciertos factores de crecimiento como los factores de crecimiento angiogénico, que pueden mejorar la función cardíaca.

Además de proveer un soporte interno, según los datos de este estudio, se cree que la fibrina es útil como estructura de ingeniería de tejido en el miocardio. La inyección de mioblastos en la goma de fibrina previno el adelgazamiento de la pared infartada y conservó la función cardíaca. El espesor de pared de este grupo también fue significativamente más grande que el de otros grupos. Se han revelado varias publicaciones previas que entregan una variedad de tipos de células incluyendo queratinocitos, fibroblastos, condrocitos, células uroteliales y células epiteliales corneales en una estructura de goma de fibrina. Los resultados según el presente estudio también indicaron que la goma de fibrina es capaz de entregar células viables al miocardio. Aunque es improbable que los mioblastos esqueléticos mejoren la contractilidad, otro tipo de células, incluyendo cardiomiocitos fetales y células troncales de médula ósea adultas, que producen uniones de brecha en los corazones recipientes, podrían ser entregadas al miocardio en la goma de fibrina con el fin tanto de mejorar la contractilidad como prevenir el remodelamiento.

Otra revelación anterior usaba un criterio de ingeniería de tejido mediante la entrega de cardiomiocitos fetales en estructuras de alginato en la superficie del miocardio y se reportó la conservación de la función cardíaca. Sus resultados se debieron más probablemente por el trasplante de cardiomiocitos fetales y no por el soporte externo de la estructura debido a su pequeño tamaño comparado con el LV. El beneficio de usar goma de fibrina como una estructura es que es inyectable, requiriendo así solo un procedimiento mínimamente invasivo en humanos. En adición, las células son entregadas directamente en el tejido infartado en lugar de simplemente en la superficie epicardial.

No obstante lo anterior, y a pesar que están involucrados mecanismos específicos en particular, la preparación de compuestos, sistemas y métodos revelados aquí, sin embargo, claramente muestran que proveen los resultados buscados para el tratamiento de ciertas condiciones cardíacas consistentes con los diferentes objetos y aspectos de la invención.

Los resultados según este estudio confirman que las preparaciones y usos de goma de fibrina según la presente invención proveen un tratamiento benéfico para pacientes que sufren de MI. El estudio muestra el uso de un

soporte interno inyectable y/o una estructura de tejido de ingeniería para prevenir el deterioro del remodelamiento ventricular y el deterioro de la función cardíaca. Como un soporte, la goma de fibrina puede ser modificada para ajustar sus propiedades mecánicas para esta aplicación particular, cuyas modificaciones están contempladas dentro del alcance de la invención. Un aumento en la concentración de trombina o fibrinógeno produce un aumento en la resistencia a la tensión y en el modulo de Young. Un aumento en la concentración de fibrinógeno también disminuirá la tasa de degradación del biopolímero. Como una estructura de tejido de ingeniería, la goma de fibrina es también capaz de entregar proteínas y plásmidos, y realizaciones adicionales contemplaban el uso de este mecanismo para entregar factores de crecimiento, ya sea en forma de proteínas o plásmidos, y células al miocardio.

Según las observaciones y los resultados del estudio anterior, la presente invención además contempla el uso de agente de goma de fibrina, ya sea sola o en combinación con ciertos tipos de células, como un material inyectable para formar el bloqueo de conducción en el tejido cardíaco.

Además de los mecanismos de acción descritos en algún otro sitio de esta, además se contempla que los materiales inyectables tales como goma de fibrina según la invención, pueden proveer resultados de bloqueo de conducción, al menos en parte, por la separación física de las células en la región de inyección. Para mayor ilustración, las FIGS. 16A-B muestran la transición entre una matriz celular en una condición de unión de brecha inicial (FIG. 16A), y en una condición de post-tratamiento, en donde el espaciamiento entre las células es separado físicamente entre la distancia inicial d a una distancia D separada, más grande (FIG. 16B). Estas separaciones pueden ser suficientes para elevar la acción potencial para estimular la conducción entre las células a un nivel tal que la conducción sea bloqueada o retardada de otra forma, para detener la arritmia.

No obstante ciertas teorías y creencias proveídas aquí, con respecto a los mecanismos por los cuales ciertas realizaciones de llevan a cabo, se apreciará que el uso de ciertos materiales y procedimientos, en la medida en que producen los resultados buscados, están contemplados bajo la invención, a pesar del mecanismo real por el cual los resultados son

obtenidos.

Varias descripciones de materiales proveídos aquí pueden ser benéficos en particular, como por ejemplo varias referencias a la goma de fibrina o agente relacionado, o análogos o derivados de esta. Sin embargo, se pueden usar otros materiales adecuados en ciertas aplicaciones, ya sea en combinación o como sustitutos para tales materiales particulares mencionados. En un aspecto particular, en donde la goma de fibrina o agentes relacionados aquí están descritos, se contempla además que también se puede usar colágeno, o precursores o análogos o derivados de este, en tales circunstancias, en particular en relación con la formación de bloqueos de conducción u otras formas para tratar arritmias cardíacas. Más aún, en donde se incluye de esta forma el colágeno, precursor, o análogo o derivados de este están adicionalmente contemplados, como por ejemplo estructuras que son metabolizadas o alteradas de otra forma dentro del cuerpo para formar colágeno o materiales de combinación que reaccionan para formar colágeno, o materiales cuya estructura molecular varía insustancialmente con la del colágeno, de forma que su actividad es sustancialmente similar a la de este, con respecto a los usos buscados contemplados aquí (e.g., remover o alterar los grupos no funcionales con respecto a dicha función). Tal grupo de colágeno o tales precursores o análogos o derivados de este están referidos aquí como "agentes de colágeno". Asimismo, la referencia aquí de otras formas de "agentes", tales como por ejemplo "agente polímero" o "agente de goma de fibrina" pueden además incluir el producto final real, e.g. polímero o goma de fibrina, respectivamente, o uno o más materiales precursores respectivos entregados junto con, o en una manera coordinada para formar el material resultante.

Aunque la descripción anterior contiene muchos detalles, estos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención sino como que proveen ilustraciones de algunas de las realizaciones preferidas presentes de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención abarca totalmente otras realizaciones que pueden volverse obvias para los expertos en la técnica, y que el alcance de la presente invención no está, por consiguiente, limitado por nada más que las reivindicaciones anexas, en las cuales la referencia de un elemento en

singular no significa "una y solo una", a menos que se indique explícitamente de esta forma, sino mejor "una o más". Todos los equivalentes estructurales, químicos y funcionales a los elementos de la realización preferida descrita anteriormente, que son conocidos por los expertos en la técnica, están expresamente incorporados aquí como referencia y se busca que están abarcados por las reivindicaciones presentes. Más aún, no es necesario dirigir un dispositivo o método a cada uno de los problemas vistos para ser resuelto por la presente invención, para que sea abarcado por las presentes reivindicaciones. Además, ningún elemento, componente o paso de método en la presente revelación pretende dedicarse al público a menos que el elemento, componente o paso de método esté explícitamente enumerado en las reivindicaciones. Ningún elemento de reivindicación aquí se debe interpretar bajo las provisiones de la 35 U.S.C. 112, parágrafo 6, a menos que el elemento esté expresamente enumerado usando la frase "medios para".

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para formar un bloqueo de conducción en una estructura de tejido cardiaco con el fin de tratar una arritmia cardiaca en un corazón de un paciente, que comprende:

un sistema de descarga cardiaca; y

una fuente de material acoplada al sistema de descarga cardiaca;

en donde el sistema de descarga está adaptado para entregar un volumen del material desde la fuente a una región de tejido en una ubicación asociada con la arritmia cardiaca y que incluye las células cardiacas; y

en donde el volumen de células fibroblasto, cuando son entregadas en la región de tejido en la ubicación, está adaptado para formar un bloqueo de conducción en la región.

2. El sistema de la reivindicación 1, en donde

el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar el material en la ubicación a lo largo de una pared de un ventrículo en el corazón de un paciente.

3. El sistema de la reivindicación 1, en donde

el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar el material en la ubicación a lo largo de una pared atrial de un atrio en el corazón de un paciente.

4. El sistema de la reivindicación 1, en donde

el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar el material en la ubicación en donde una vena pulmonar se extiende desde un atrio en el corazón de un paciente.

5. El sistema de la reivindicación 4, en donde el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar el material a lo largo de una región circunferencial de tejido en la ubicación.

6. El sistema de la reivindicación 5, en donde el sistema de descarga cardiaca comprende:

un miembro de contacto que está adaptado para encajarse a la región

circunferencial de tejido.

7. El sistema de la reivindicación 6, en donde el miembro de contacto comprende un miembro en forma de bucle.

8. El sistema de la reivindicación 6, en donde el miembro de contacto comprende un miembro expandible.

9. El sistema de la reivindicación 8, en donde el miembro expandible comprende un globo inflable.

10. El sistema de la reivindicación 9, en donde el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar el material a la región circunferencial de tejido cuando la región circunferencial de tejido está encajada por el globo inflable.

11. El sistema de la reivindicación 6, en donde el sistema de descarga cardiaca comprende además:

al menos una aguja que coopera con el miembro de contacto;

en donde el sistema de descarga cardiaca esté adicionalmente adaptado para acoplar fluidamente la al menos una aguja a la fuente de material, y entregar el material en la ubicación mediante la al menos una aguja.

12. El sistema de la reivindicación 12, que además comprende:

un sistema de mapeo cardiaco que tiene un electrodo de mapeo y que está adaptado para la conducción cardiaca de trazado para localizar la ubicación.

13. El sistema de la reivindicación 12, en donde el electrodo de mapeo está acoplado al sistema de descarga cardiaca.

14. El sistema de la reivindicación 1, que además comprende un montaje de inyector que está adaptado para inyectar el volumen de material mediante el sistema de descarga cardiaca y en la región en la ubicación.

15. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de descarga

65 79 /

cardiaca comprende:

un catéter de descarga con un cuerpo elongado con una porción extrema próxima, una porción extrema distal y un lumen que se extiende entre un puerto próximo a lo largo de la porción extrema próxima, y un puerto distal a lo largo de la porción extrema distal;

una vaina de descarga transeptal que tiene un cuerpo elongado con una porción extrema próxima, y un pasillo de descarga que se extiende entre un puerto próximo a lo largo de la porción extrema próxima y un puerto distal a lo largo de la porción extrema distal;

en donde la vaina de descarga transeptal está adaptada para proveer acceso transeptal en el atrio izquierdo del corazón por medio del pasillo de descarga;

en donde el catéter de descarga está adaptado para ser entregado a través del pasillo de descarga transeptalmente en el atrio izquierdo, para así entregar el volumen de material en la ubicación.

16. El sistema de la reivindicación 15, en donde el catéter de descarga está adaptado para entregar el volumen de material a una ubicación a lo largo de la pared atrial o el atrio izquierdo.

17. El sistema de la reivindicación 15, en donde el catéter de descarga está adaptado para entregar el volumen de material a una ubicación en donde una vena pulmonar se extiende desde un atrio izquierdo.

18. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de descarga cardiaca comprende un sistema de descarga intracardiaco.

19. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de descarga cardiaca comprende un sistema de descarga epicardial.

20. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de descarga cardiaca comprende un sistema de descarga transvascular que está adaptado para entregar el volumen de material en la ubicación, a través de una pared de recipiente de un recipiente asociado con la estructura de tejido cardiaco.

21. El sistema de la reivindicación 1, que además comprende:

82

Un kit adaptado para preparar células autólogas como el material en una forma inyectable para entrega con el sistema de descarga cardiaca en la ubicación.

22. El sistema de la reivindicación 1, en donde :

el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar el volumen de material que comprende células fibroblasto desde la fuente y sustancialmente a lo largo de una región diseñada de tejido en la ubicación; y

el material que comprende células fibroblasto está adaptado para formar un bloqueo de conducción a lo largo de la región diseñada de tejido en la ubicación.

23. El sistema de la reivindicación 22, en donde el sistema de descarga cardiaca comprende:

un miembro de contacto está adaptado para contactar sustancialmente la región diseñada de tejido; y

en donde el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar el material que comprende células fibroblasto sustancialmente a lo largo de la región diseñada de tejido cuando el miembro de contacto hace contacto sustancial con la región diseñada de tejido.

24. El sistema de la reivindicación 23, en donde el sistema de descarga cardiaca comprende además:

Una pluralidad de agujas que cooperan con el miembro de contacto;

en donde el sistema de descarga cardiaco está además adaptado para entregar la pluralidad de agujas en y sustancialmente a lo largo de la región diseñada de tejido e inyectar el material sustancialmente e y a lo largo de la región diseñada de tejido en la ubicación, mediante las agujas.

25. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar el volumen de material que comprende células fibroblasto a lo largo de un patrón elongado de tejido en la región de tejido en la ubicación.

26. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar el volumen de material que comprende

células fibroblasto a lo largo de un patrón lineal de tejido en la región de tejido en la ubicación.

27. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar el volumen de material que comprende células fibroblasto a lo largo de un patrón curvilíneo de tejido en la región de tejido en la ubicación.

28. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de descarga cardiaca está adaptado para entregar el volumen de material que comprende células fibroblasto sustancialmente a lo largo de una región circunferencial de tejido en la región de tejido en la ubicación para formar un bloqueo de conducción sustancialmente circunferencial en la ubicación.

29. El sistema de la reivindicación 28, en donde el sistema de descarga cardiaca comprende:

un miembro de contacto que está adaptado para encajarse a la región circunferencial de tejido y entregar el volumen de material a la región circunferencial de tejido cuando es contactada mediante el miembro de contacto.

30. El sistema de la reivindicación 29, en donde el miembro de contacto comprende un miembro en forma de bucle.

31. El sistema de la reivindicación 29, en donde el miembro de contacto comprende un miembro expandible.

32. El sistema de la reivindicación 31, en donde el miembro expandible comprende un globo inflable.

33. El sistema de la reivindicación 32, en donde el sistema de descarga cardiaco está adaptado para entregar el material a la región circunferencial de tejido cuando la región circunferencial de tejido está encajada mediante el balón inflable.

34. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de descarga cardiaca comprende al menos una aguja que está adaptada para inyectar el

material en la región de tejido en la ubicación.

35. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de descarga cardíaca comprende:

un catéter que tiene un cuerpo elongado con una porción extrema próxima, una porción extrema distal y un lumen que se extiende entre un puerto próximo a lo largo de la porción extrema próxima, y un puerto distal a lo largo de la porción extrema distal; y

en donde el puerto distal está adaptado para acoplarse a la fuente que contiene al menos una parte del material.

36. El sistema de la reivindicación 35, en donde el catéter además comprende:

al menos un electrodo de mapeo localizado a lo largo de la porción extrema distal; y

en donde el al menos un electrodo está adaptado para ser acoplado a un sistema de monitoreo para monitorear las señales eléctricas en tejido cardíaco mediante el electrodo, con el fin de identificar la ubicación para la entrega de material, para así formar el bloqueo de conducción.

37. Un método para tratar una arritmia cardíaca en el corazón de un paciente, que comprende:

entregar un material que comprende células fibroblasto a la región de tejido en una ubicación asociada con la arritmia cardíaca que incluye células cardíacas; y

formar un bloqueo de conducción en la región sustancialmente con el material que comprende células fibroblasto.

38. El método de la reivindicación 37, en donde la entrega de material a la región de tejido en la ubicación comprende además:

entregar el material que comprende células fibroblasto a la región de tejido en una ubicación, a lo largo de una pared ventricular o un ventrículo del corazón de un paciente.

39. El método de la reivindicación 37, en donde la entrega de material a la región de tejido en la ubicación comprende además:

entregar el material que comprende células fibroblasto a la región de

tejido en una ubicación, a lo largo de una pared atrial o un atrio del corazón de un paciente.

40. El método de la reivindicación 37, en donde la entrega de material a la región de tejido en la ubicación comprende además:

entregar el material que comprende células fibroblasto a la región de tejido en una ubicación en donde una vena pulmonar se extiende desde un atrio.

41. El método de la reivindicación 37, en donde la entrega de material a la región de tejido en la ubicación comprende además:

entregar el material que comprende células fibroblasto a lo largo de una región diseñada de tejido en la ubicación.

42. El método de la reivindicación 41, en donde la entrega de material a lo largo de la región diseñada de tejido comprende:

entregar el material que comprende células fibroblasto a lo largo de una región elongada de tejido en la ubicación.

43. El método de la reivindicación 41, en donde la entrega de material a lo largo de la región diseñada de tejido comprende:

entregar el material que comprende células fibroblasto a lo largo de una región sustancialmente circunferencial de tejido en la ubicación.

44. El método de la reivindicación 41, que comprende adicionalmente:

Contactar la región diseñada de tejido en la ubicación, con un miembro de contacto; y

entregar el volumen de material que comprende células fibroblasto a la región diseñada de tejido mientras hace contacto sustancialmente con la región diseñada de tejido con el miembro de contacto.

45. El método de la reivindicación 37, que además comprende:

Anclar un dispositivo de descarga con un ancla en una posición asociada con la ubicación;

Entregar el material que comprende células fibroblasto a la región de tejido en la ubicación, mientras el ancla está anclada en la posición.

46. El método de la reivindicación 37, que comprende adicionalmente:

la descarga del material que comprende células de fibroblasto ala región de tejido en la ubicación en al menos transeptalmente en parte a través del septum atrial con una vaina de descarga transeptal.

47. Un método para tratar una arritmia cardíaca en un corazón de un paciente, que comprende:

entregar células fibroblasto en una región de tejido en una ubicación que está, en un origen focal de arritmia o a lo largo de una ruta de conducción de arritmia.

48. El método de la reivindicación 47, que además comprende:

entregar células fibroblasto en una región de tejido en una ubicación en donde una vena pulmonar se extiende desde un atrio.

49. El método de la reivindicación 47, que además comprende:

entregar células fibroblasto en y sustancialmente a lo largo de una región diseñada de tejido en la ubicación.

50. El método de la reivindicación 49, que además comprende:

entregar células fibroblasto en y sustancialmente a lo largo de una región diseñada de tejido mediante una porción formada del miembro de descarga que tiene una forma sustancialmente correspondiente a la región diseñada de tejido.

51. Un método para ensamblar un sistema de tratamiento de arritmia cardíaca a partir de una pluralidad de sistemas de descarga cardíaca, en donde cada sistema de descarga cardíaca está adaptado para entregar un volumen de material inyectable ya sea a lo largo de un patrón único de tejido cardíaco, o en una única ubicación asociada con el corazón de un paciente, el método comprende:

escoger un sistema de descarga cardíaca de una pluralidad de sistemas de descarga cardíaca con base en al menos una región diseñada conocida de tejido y la ubicación en donde se formará un bloqueo de conducción;

acoplar un volumen de material inyectable que comprende células fibroblasto al sistema de descarga cardíaca;

en donde el sistema de descarga cardíaca escogido está adaptado para entregar el volumen de material inyectable en y a lo largo de la región diseñada de tejido en la ubicación;

en donde el material inyectable que comprende células fibroblasto,

está adaptado para ser inyectado mediante el sistema de descarga cardíaca en y a lo largo de la región diseñada de tejido en la ubicación; y

en donde el material inyectable que comprende células fibroblasto, está adaptado para formar un bloqueo de conducción cuando es entregado en y a lo largo de la región diseñada de tejido en la ubicación.

52. Un sistema para tratar una arritmia cardíaca en un paciente, que comprende:

un sistema de descarga cardíaca con un miembro de contacto y una pluralidad de agujas que cooperan con el miembro de contacto.

una fuente de material que comprende células fibroblasto que está adaptada para ser acoplada al sistema de descarga cardíaca;

en donde el miembro de contacto está adaptado para ser entregado en la ubicación asociada con la arritmia y para contactar sustancialmente una región diseñada de tejido en la ubicación que incluye células cardíacas;

en donde la pluralidad de agujas están adaptadas para ser insertadas en y sustancialmente a lo largo de la región diseñada de tejido, cuando el miembro de contacto es contactado con la región diseñada de tejido;

en donde el sistema de descarga cardíaca está adaptado para se acoplado a la fuente de material que comprende células fibroblasto, y para entregar un volumen del material que comprende células fibroblasto desde la fuente en, y sustancialmente a lo largo de la región diseñada de tejido mediante la pluralidad de agujas; y

en donde el material que comprende células fibroblasto está adaptado para formar un bloqueo de conducción a lo largo de la región diseñada de tejido en la ubicación.

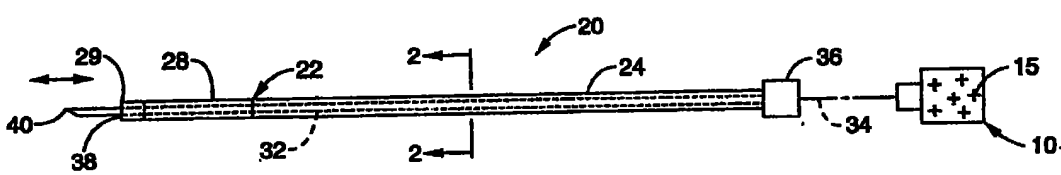


FIG. 1

86

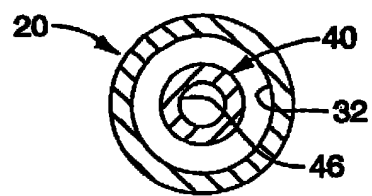


FIG. 2A

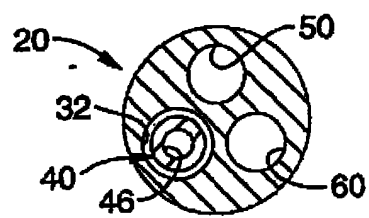
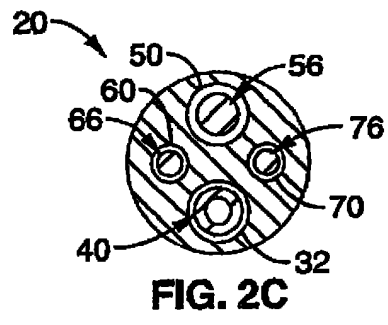


FIG. 2B

91



2b

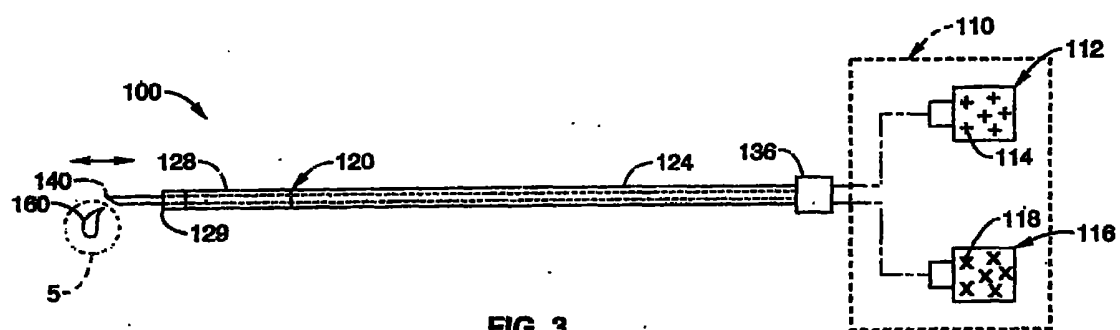


FIG. 3

90

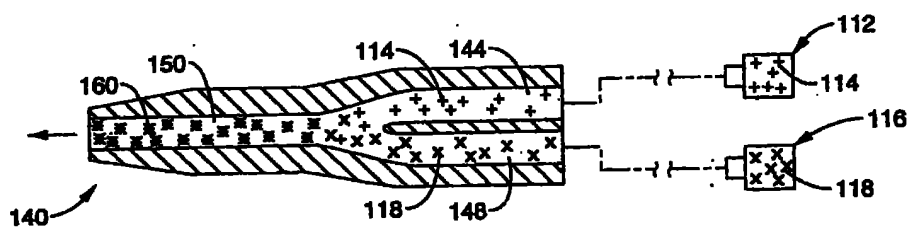


FIG. 4

91

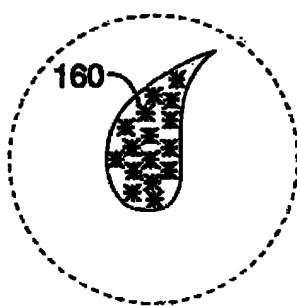


FIG. 5

92

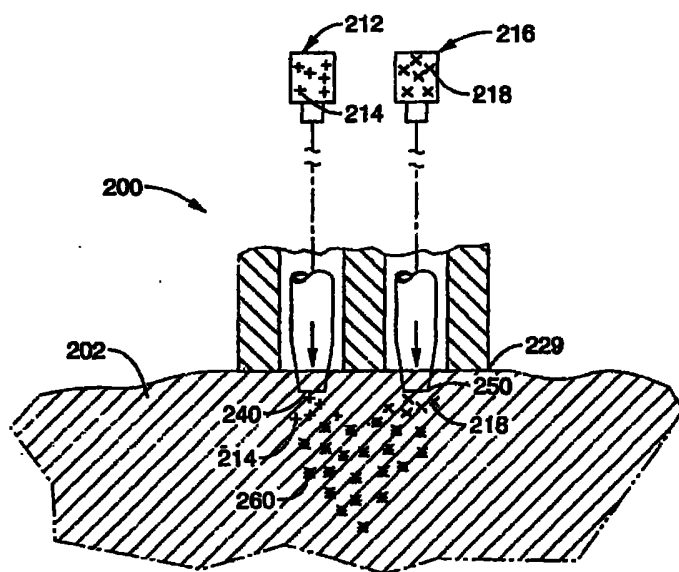
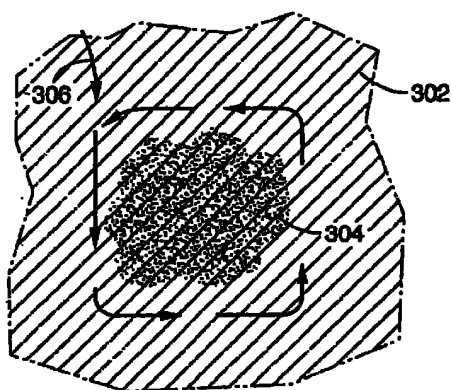


FIG. 6

93

FIG. 7A



5

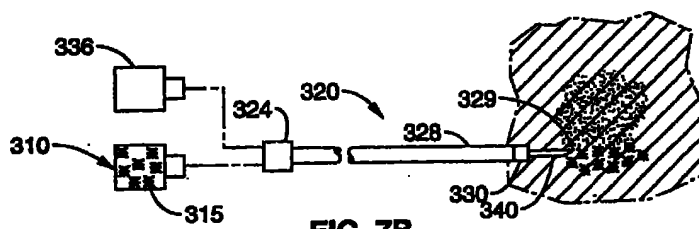
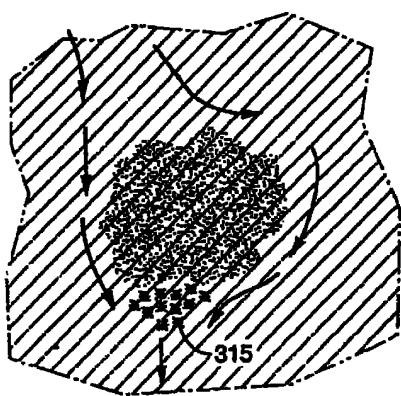


FIG. 7B

**FIG. 7C**

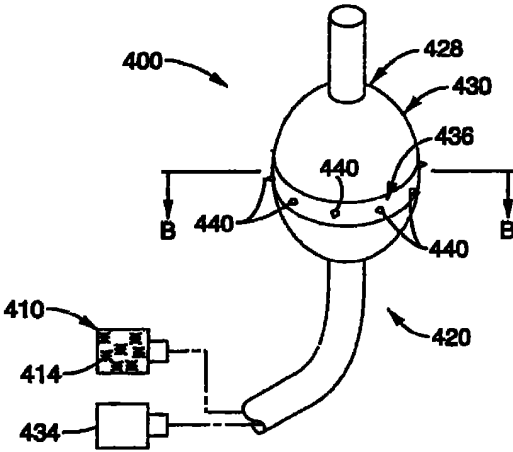
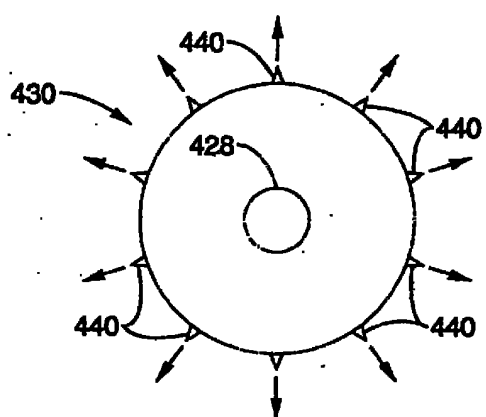


FIG. 8A

**FIG. 8B**

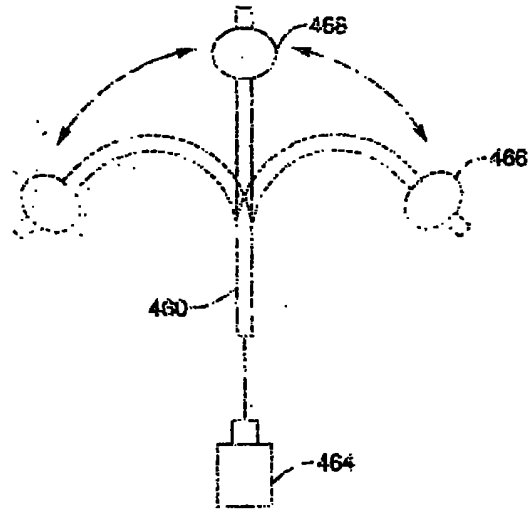


FIG. 10

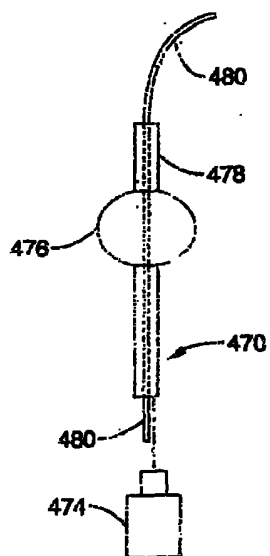


FIG. 11

54

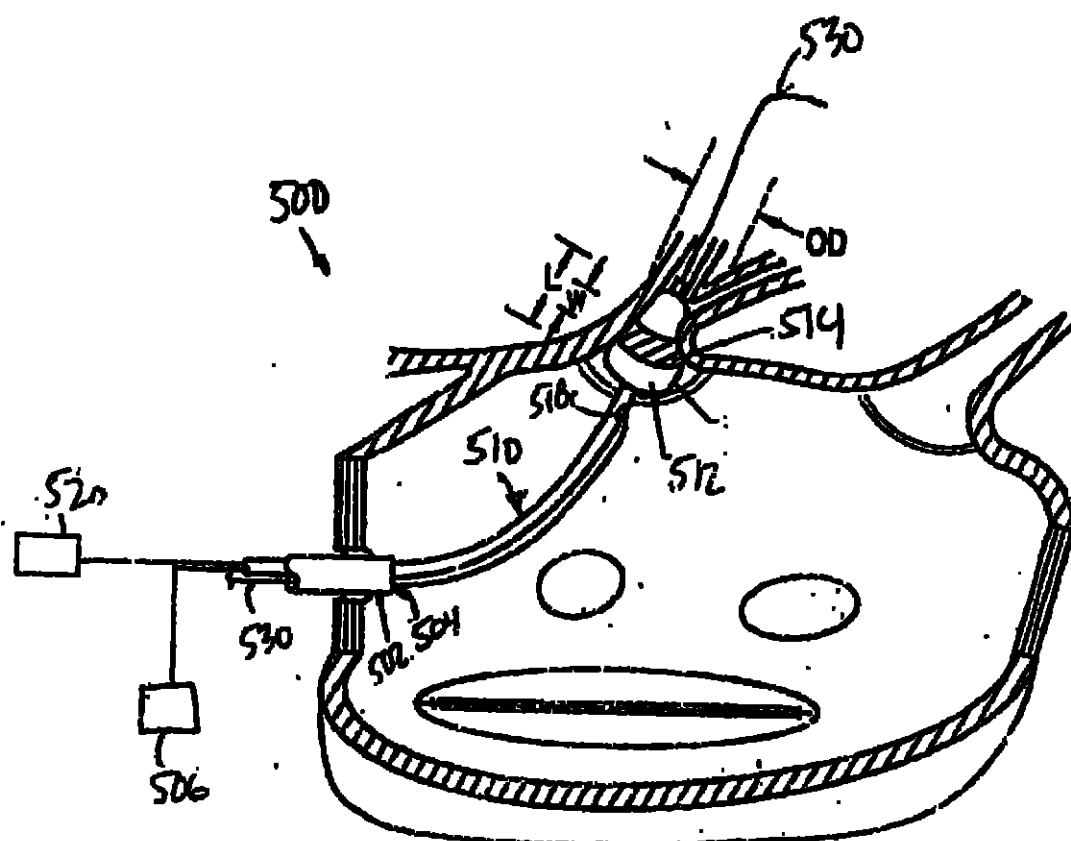


FIG. 12A

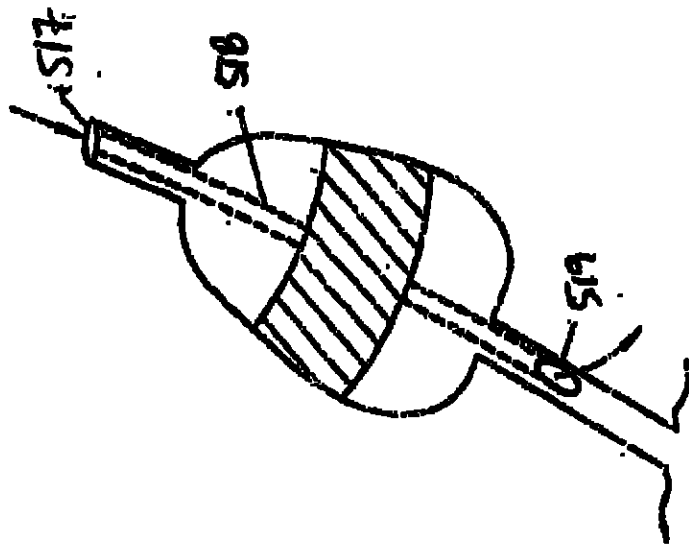


FIG. 12B

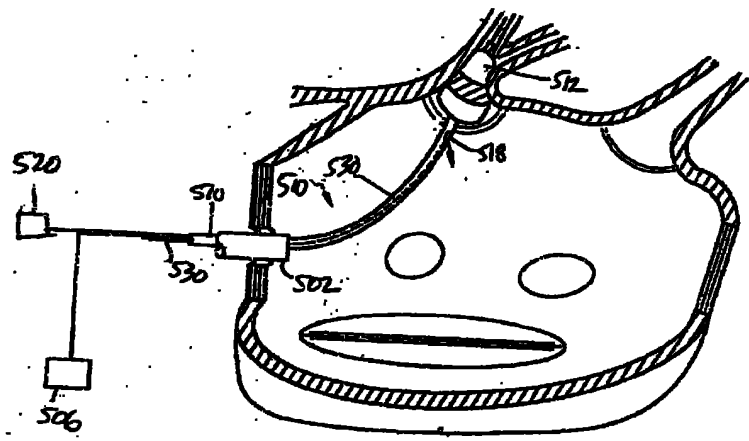


FIG. 12C

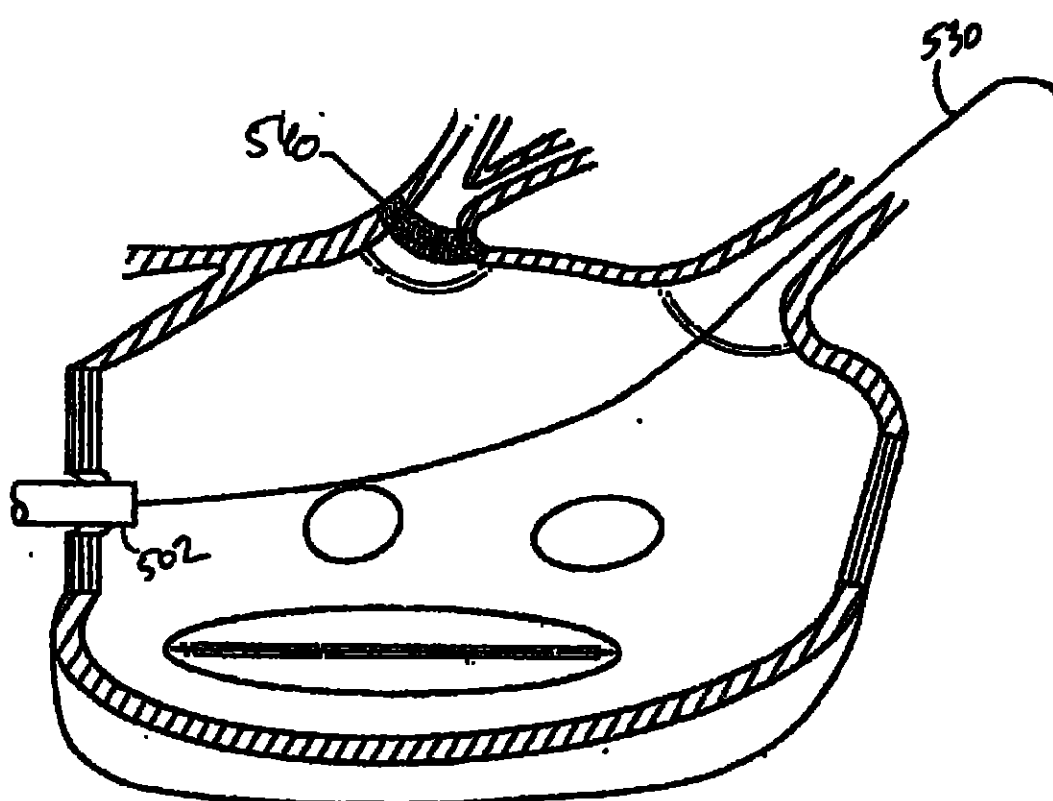
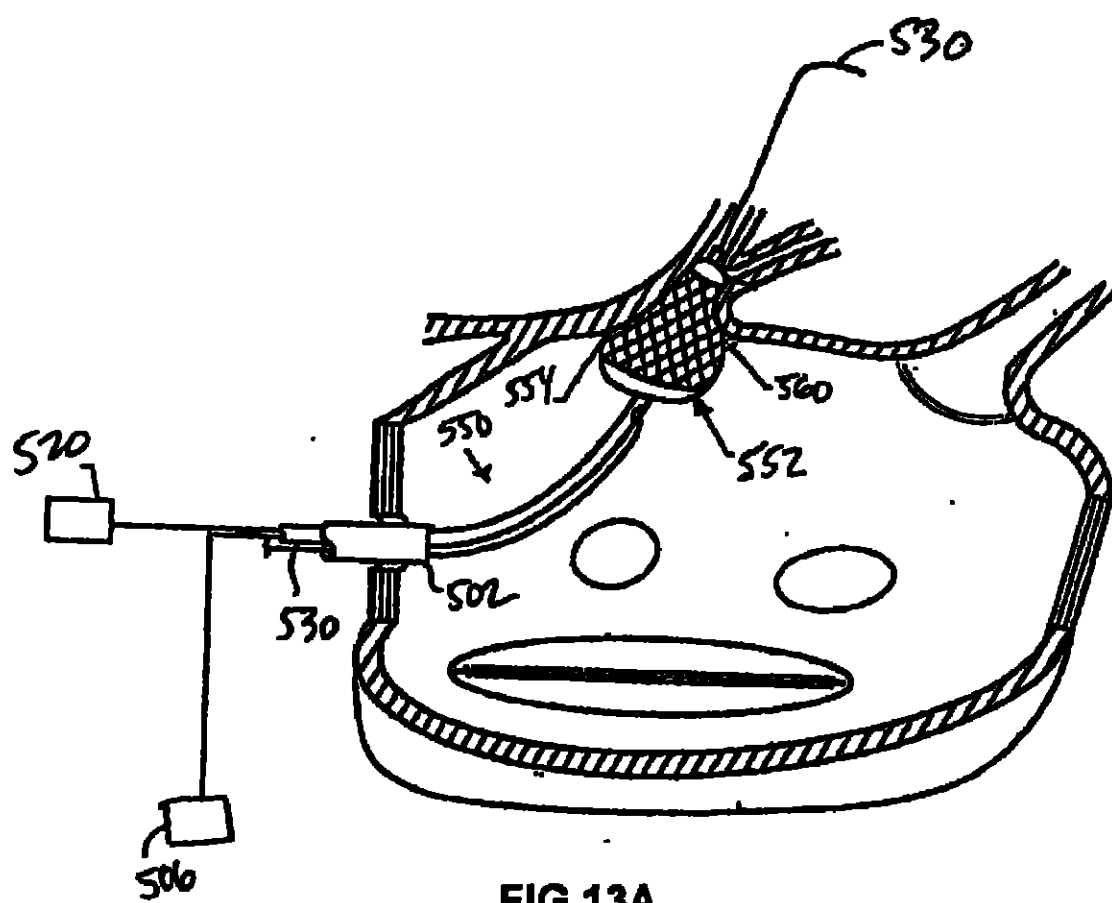


FIG. 12D



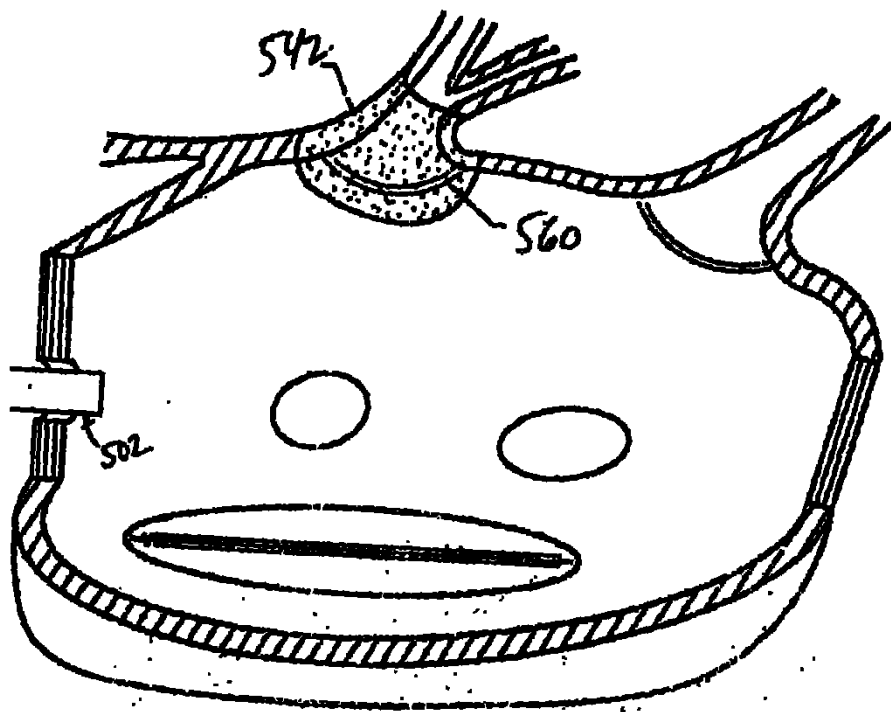


FIG.13B

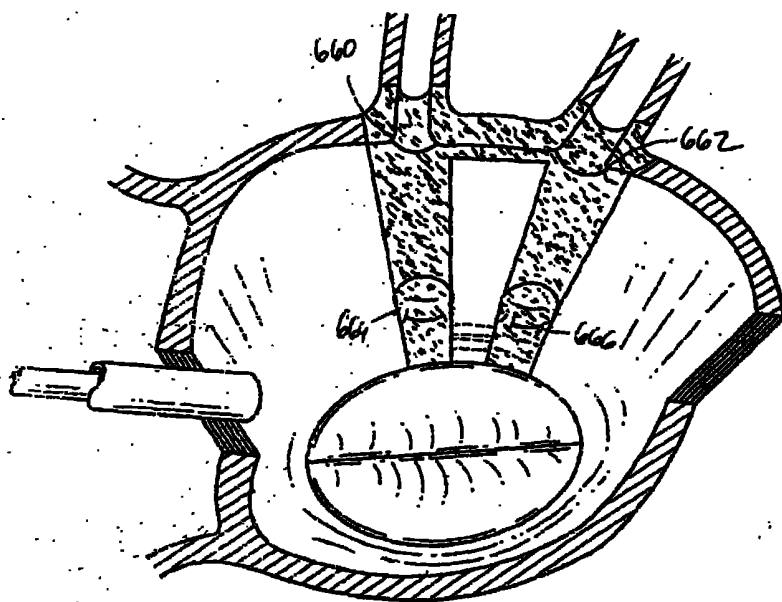


FIG. 14C

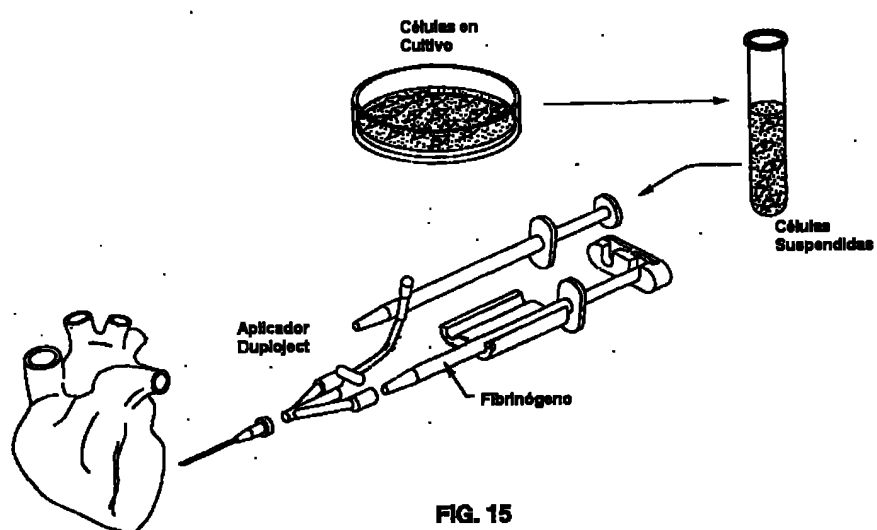
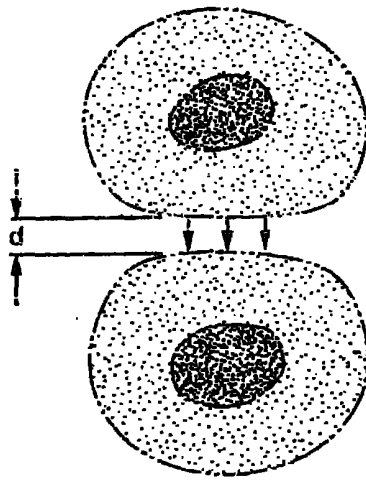


FIG. 15

**FIG. 16A**

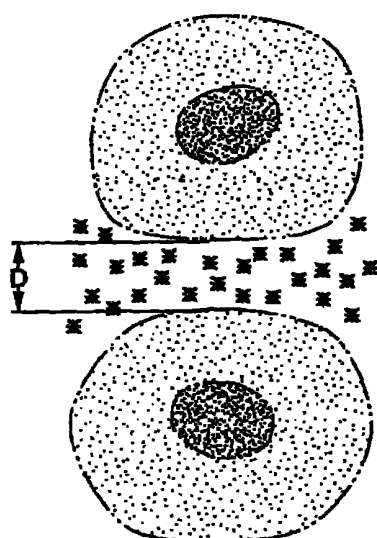


FIG. 16B

7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

745

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 18
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 90-11
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 1

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá D C

Doctor(a) Oficio N° 10592
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA y THE RHYTHM
THERAPEUTICS CORPORATION

ASUNTO:

Radicación N°	04-111586
Solicitud internacional	PCT/US03/14880
Fecha inicio fase nacional	08/12/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
9 NOV 2004

202044

Sede Central: Carrera 13 No. 27-40 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia