

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **1 063 053**

② Número de solicitud: U 200350001

⑤ Int. Cl.:
A61K 9/12 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)
B65D 83/16 (2006.01)
A61M 5/31 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE MODELO DE UTILIDAD

U

⑫ Fecha de presentación: **23.11.2001**

⑩ Prioridad: **24.11.2000 GB 0028692**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2006**

⑦ Solicitante/s: **BTG INTERNATIONAL LIMITED**
10 Fleet Place, Limeburner Lane
London EC4M 7SB, GB

⑧ Inventor/es: **Harman, Anthony David;**
Harper, Paul V.;
Pollock, Neil y
Sinclair, Gary Stewart

⑨ Agente: **Tavira Montes-Jovellar, Antonio**

⑤ Título: **Dispositivo para producir microespuma.**

ES 1 063 053 U

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para producir microespuma.

El presente invento se refiere a un aparato para la generación de microespuma que comprende un material esclerosante, en particular un líquido esclerosante, que es adecuado para uso en el tratamiento de varias condiciones médicas en las que intervienen vasos sanguíneos, en particular venas varicosas y otros trastornos que implican malformación venosa.

La esclerosis de las venas varicosas está basada en la inyección en las venas de sustancias esclerosantes líquidas las cuales, por originar, entre otras cosas, una reacción inflamatoria localizada, favorecen la eliminación de estas venas anormales. Cuando se inyecta una sustancia esclerosante en forma líquida, la misma se mezcla con la sangre contenida en la vena y se diluye en una proporción desconocida. Los resultados son inciertos, debido a sobredosis o a infradosis, y quedan limitados a segmentos varicosos cortos. A medida que disminuye el tamaño de las venas varicosas a ser inyectadas, esta dilución se hace menor y los resultados obtenidos son más previsibles.

Hasta recientemente, la esclerosis era una técnica que se seleccionaba en los casos de venas varicosas pequeñas y medias, dejándose para tratamiento por cirugía las de diámetro igual o mayor que 7 mm. La esclerosis y la cirugía se complementaban la una a la otra, pero el tratamiento por esclerosis continuado no es aplicable a venas varicosas grandes. En estas venas varicosas grandes, si se inyectaba una sustancia esclerosante, su concentración en la vena, su distribución homogénea en la sangre y el tiempo durante el que estaba en contacto con las paredes internas del vaso tratado no eran conocidos.

En 1946, Orbach inyectó unos pocos centímetros cúbicos de aire en venas varicosas pequeñas y confirmó un desplazamiento de la sangre dentro del vaso, que era ocupado por el aire inyectado. Una solución esclerosante introducida inmediatamente después era más efectiva que si se hubiera inyectado en la sangre. No obstante, en las venas varicosas gruesas, cuando se inyecta aire no se produce el fenómeno descrito del desplazamiento de la sangre por el aire inyectado, sino que el aire forma una burbuja dentro de la vena, lo que hace que el método sea ineficaz para esos vasos.

El mismo autor tuvo años después la idea de inyectar espuma obtenida por agitación de un recipiente conteniendo sulfato tetradecil sódico, el cual es un detergente esclerosante aniónico con una buena capacidad de formación de espuma. El método fue de escaso uso, debido al gran tamaño de las burbujas que se formaban, y era peligroso a causa de los efectos colaterales del nitrógeno atmosférico, el cual es solo ligeramente soluble en la sangre. Ambos métodos tenían una repercusión práctica limitada, siendo usados únicamente en venas varicosas pequeñas.

En el documento WO-A-00/66274 (de García) se describe un dispositivo para producir agente esclerosante espumado, preferiblemente para tratar varices, el cual incluye un recipiente en el que se deposita líquido esclerosante y unos medios de conexión a una fuente de gas propulsante. El dispositivo está cerrado herméticamente por una pieza de cabeza, dentro de la cual se introduce un tubo sonda de pequeño diámetro para reducir la presión. El tubo se extiende dentro del recipiente, el cual está también cerrado por una válvula cuya actuación produce el escape del agente esclero-

rosante espumado a través de una boquilla de salida en la pieza de cabeza. No obstante, no se da información alguna sobre cómo actúa el dispositivo. García no hace exposición alguna de una microespuma.

Se ha desarrollado ahora una microespuma inyectable adecuada para usos terapéuticos y se ha descrito en el documento EP-A-0656203 y en el documento US 5676962 (que quedan aquí incorporados por sus referencias). En esas patentes se describe una microespuma producida con una sustancia esclerosante la cual, cuando se inyecta en una vena, desplaza a la sangre y asegura que el agente esclerosante hace contacto con el endotelio del vaso en una concentración conocida y durante un tiempo controlable, produciendo la esclerosis de todo el segmento ocupado.

Las ventajas del uso de esta espuma son las de que la misma permite que sea conocida la concentración del agente esclerosante en el vaso sanguíneo, dado que la microespuma desplaza a la sangre y no se diluye en ella, y en la misma medida en que lo haría un simple líquido. Además, permite que quede asegurada la distribución homogénea del producto esclerosante en la vena, y controlar el tiempo durante el que se mantiene en contacto con las paredes internas de la vena. Ninguno de cuyos factores es conocido con precisión ni controlable con el uso de agentes esclerosantes en forma líquida simple.

La preparación de tal microespuma puede ser llevada a cabo con una solución de cualquier sustancia esclerosante, en particular con el polidocanol, tetradecil sulfato de un metal alcalino, por ejemplo, sal sódica, glucosa hipertónica, o soluciones glucosalinicas, glicerol crómico, etanolamina oleato, morruato sódico, o soluciones yódicas.

No obstante, este método conocido requiere la producción de microespuma por el médico, el farmacéutico o algún ayudante, inmediatamente antes de la administración al paciente. Tal procedimiento permite que varíe el agente dependiendo de la persona que lo prepare, lo que hace que se haya de prestar atención al contenido de gas, al tamaño de la burbuja y a su estabilidad, con respecto a la condición que esté siendo tratada. También se requieren cuidados y conocimientos en alto grado, que pueden ser de difícil reproducción cuando se trabaja bajo presión, es decir, cuando se disponga de poco tiempo para preparar la espuma.

Se ofrece una solución a este problema en la solicitud de patente, pendiente de tramitación junto con la presente, WO 00/72821-A1 (BTG International Limited), que queda aquí incorporada por su referencia. En ésta se considera además la percepción de que no se deben introducir innecesariamente en los pacientes grandes volúmenes de nitrógeno, en particular cuando se estén llenando grandes vasos de espuma y eliminándose ésta, lo cual plantea un problema cuando se usa aire como el gas para producir la espuma. Existe una posibilidad de embolia gaseosa con altos niveles de nitrógeno u otros gases insolubles.

La solubilidad de los gases fisiológicos en los fluidos acuosos, tales como la sangre, varía considerablemente. Así, aunque el nitrógeno es casi dos veces más insoluble en agua que el oxígeno en condiciones de presión y temperatura normales, el dióxido de carbono es más de cincuenta veces más soluble en líquidos acuosos que el nitrógeno, y más de veinticinco veces más soluble que el oxígeno.

Una forma de dispositivo que podría proporcio-

nar potencialmente las propiedades deseadas sería un dispensador de aerosol de un tipo que produjese espumas. No obstante, para los fines de generación de una microespuma a ser inyectada en un cuerpo humano o en el de un animal, no es deseable tener un gas propulsante licuado del tipo usualmente empleado en los botes de aerosol, por ejemplo, tal como el butano. Esto determina que el gas del cual se haya de formar la espuma debe estar por sí mismo a presión para permitir la producción de espuma. Se han usado dispositivos de burbujear en accesorios para uso con dispositivos de aerosol "amigables para con el medio ambiente" que operan usando aire a baja presión, es decir, en condiciones de bombeo manual. Dos de tales dispositivos son los suministrados por la firma Airspray International como el "Airspray™ Finger Pump Foamer" y el "Airspray™ Mini-Foamer". Se dice del primero que es adecuado para formulaciones a base de simple agua, mientras que el segundo es el que se sugiere para preparados de cosméticos, para el cabello o para la piel. Un segundo de tales dispositivos es el proporcionado como un extra opcional en el dispositivo de bomba manual "Swedspray/Burospray™", como una boquilla de formación de espuma. Este dispositivo se comercializa como adecuado para uso para que "fabrique su propia espuma de limpieza, o espuma de afeitado".

Los inventores, en la solicitud de patente pendiente de tramitación junto con la presente WO 00/72821-A1 encontraron que el uso de los dispositivos de bombeo manual disponibles, que en cualquier caso no son estériles, no pueden producir una buena microespuma, debido al desprendimiento de gases con altas cargas de dióxido de carbono, ni con la inclusión de cantidades significativas de glicerol que, por lo demás, estabiliza la microespuma. Además, cuando se aplica una contrapresión significativa a la salida de tal dispositivo, tal como cuando se une a una jeringa a ser cargada para inyectar la espuma, se produce "tartamudeo" (serie de interrupciones momentáneas en la inyección). El uso de eyección a baja velocidad con este dispositivo puede originar humedecimiento en la boquilla, que dé por resultado grandes burbujas originadas por un aprisionamiento del aire. En cualquier caso, las espumas así producidas, ya sea con oxígeno o ya sea con dióxido de carbono, tienden a ser de naturaleza poliédrica, de baja densidad, con tendencia a subdividirse en el paso a lo largo de una aguja hipodérmica.

Los inventores, en la solicitud de patente pendiente de tramitación junto con la presente, WO 00/720821-A1, han resuelto esto proporcionando para ello un método y un dispositivo que son capaces de producir una microespuma inyectable uniforme con una concentración relativamente baja de un agente esclerosante y una cantidad significativa de un gas dispersable en la sangre en forma estéril, sin propulsores líquidos volátiles ni necesidad de que el operador se ocupe directamente del control de sus parámetros. El método comprende hacer pasar una mezcla de un gas dispersable en la sangre fisiológicamente aceptable y un líquido esclerosante acuoso a través de uno o más pasos que tengan al menos una dimensión de la sección transversal de 0,1 a 30 μm , siendo controlada la relación de gas a líquido de tal modo que se produzca una microespuma que tenga una densidad comprendida entre 0,07 g/ml y 0,19 g/ml y una vida media de al menos 2 minutos.

Una forma preferida de gas en la solicitud de patente pendiente de tramitación WPO 00/7281-A1, comprende un 50% en volumen, o más, de oxígeno, siendo el resto de dióxido de carbono, o de dióxido de carbono, nitrógeno y trazas de gases en la proporción en que se encuentran en el aire atmosférico. Preferiblemente, el agente esclerosante es una solución de polidocanol o de tetradecil sulfato sódico en un vehículo acuoso, por ejemplo, agua, en particular en una solución salina.

No obstante, los presentes inventores han identificado ahora un problema potencial con esta formulación. Hasta ahora, no ha habido comunicaciones acerca de la inestabilidad del polidocanol cuando se almacena en presencia de oxígeno, pero los inventores han observado que el polidocanol podría descomponerse lentamente en presencia de oxígeno. Aparece así como no deseable el almacenamiento de polidocanol en un bote a presión en presencia de oxígeno, por ejemplo, como se enseña en la solicitud de patente pendiente de tramitación junto con la presente, WO 00/72821-A1, puesto que ello podría dar por resultado una reducida vida en almacén.

Para los fines de esta solicitud, corresponden a los términos las siguientes definiciones. Un gas dispersable en la sangre fisiológicamente aceptable es un gas que sea capaz de ser disuelto sustancialmente por completo en, o absorbido por, la sangre. Un líquido esclerosante es un líquido que sea capaz de esclerosar los vasos sanguíneos cuando se inyecta en el interior hueco del vaso. La escleropatía o la escleroterapia se refieren al tratamiento de vasos sanguíneos para eliminarlos. Un aerosol es una dispersión de un líquido en un gas. Una proporción importante de un gas es una de más del 50% en volumen. Una proporción menor de un gas es una de menos del 50% en volumen. Una cantidad menor de un líquido en otro líquido es una de menos del 50% del volumen total. La vida media de una microespuma es el tiempo que lleva el que la mitad del líquido en la microespuma revierta a la fase de líquido no espumado.

Según un aspecto del presente invento, se ha proporcionado un dispositivo para producir una microespuma adecuada para uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, en particular de venas, que comprende un alojamiento en el cual está situada una cámara que puede ser puesta bajo presión, que contiene una solución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable al que se ha hecho referencia en el primer aspecto; un camino con uno o más orificios de salida por los cuales puede pasar la solución desde la cámara que puede ser puesta bajo presión al exterior del dispositivo, a través de dichos uno o más orificios de salida, y un mecanismo mediante el cual se puede abrir o cerrar el camino desde la cámara al exterior, de tal modo que cuando el recipiente esté puesto bajo presión y el camino esté abierto, el fluido será obligado a pasar a lo largo del camino y a través de los uno o más orificios de salida;

incorporando dicho alojamiento una entrada para la admisión de una fuente a presión de gas fisiológicamente aceptable que sea dispersable en la sangre; estando el gas en contacto con la solución al ser activado el mecanismo, de tal modo que se produzca una mezcla de gas-solución;

incluyendo dicho camino al exterior del alojamiento uno o más elementos de formación de espuma;

caracterizado porque el gas dispersable en la sangre está almacenado en un recipiente provisto de medios de acoplamiento para el alojamiento que contiene el líquido esclerosante acuoso.

El elemento (o elementos) de formación de formación de espuma pueden comprender uno o más pasos de dimensión de la sección transversal, preferiblemente de diámetro, de 0,1 μm a 30 μm , a través de los cuales se hace pasar la mezcla de solución y gas para que llegue al exterior del dispositivo, formándose al pasar dicha mezcla a través de los pasos, como se ha dicho, una microespuma de una densidad entre 0,07 a 0,19 g/ml, y de una vida media de al menos 2 minutos.

La fuente de gas dispersable en la sangre puede permanecer en posición mientras esté siendo dispensada la espuma. No obstante, preferiblemente la fuente del gas dispersable en la sangre se retira antes de que sea liberada la mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante, habiéndose puesto a presión la mezcla hasta un nivel predeterminado. Por tanto, la entrada para la admisión de gas fisiológicamente aceptable puede ser la salida usada para dispensar la mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante.

Los medios de acoplamiento pueden hacerse integrales con los recipientes, o bien pueden comprender un elemento intermedio. Parte de este elemento intermedio puede ser retirada opcionalmente antes de que sea liberada la mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante, habiéndose puesto bajo presión la mezcla hasta un nivel predeterminado. El elemento intermedio puede incluir un elemento de formación de espuma para permitir que los componentes de la mezcla actúen en reciprocidad entre sí para formar una microespuma.

Los medios de acoplamiento pueden comprender un conector que se aplique por un extremo al recipiente para el líquido esclerosante acuoso y por el otro extremo al recipiente para el gas dispersable en la sangre. Los extremos pueden estar formando cualquier ángulo, pero para asegurar que el aparato es mantenido en la posición correcta cuando se introduce el gas dispersable en la sangre, los extremos son preferiblemente paralelos entre sí. Es lo más conveniente que el conector comprenda un elemento en general cilíndrico de extremos abiertos.

El conector puede adoptar cualquier forma que permita que los recipientes sean empujados juntándolos para la introducción de gas dispersable en la sangre y para que los mismos sean separados de nuevo. Por consiguiente, puede incluir un mecanismo de acoplamiento rápido para empuje para juntar rápidamente los recipientes, o bien una rosca para empuje para juntarlos más lentamente. No obstante, preferiblemente el conector incluye una pista de leva, de modo que la rotación de los recipientes cada uno con relación al otro hace que se muevan los mismos para juntarse de una forma controlada. La pista de leva puede estar además provista de una vía de liberación, de modo que se puedan separar de nuevo los recipientes. Se pueden prever en la pista de leva uno o más fiadores, para hacer posible que el usuario gradúe el progreso de la introducción del gas dispersable en la sangre.

Se puede disponer un espaciador que pueda ser retirado, para evitar que los recipientes sean empujados a juntarse hasta que se requiera. Preferiblemente, éste toma la forma de un collarín anular situado entre

un conector de dos partes. Una parte del conector está equipada con una espiga de acoplamiento y la otra con la pista de leva.

Se puede disponer un manguito adicional desmontable que obture el conector antes de su uso. Este puede adoptar la forma de un manguito envuelto encogible que evidencie cualquier intento de apertura fraudulenta, de material plástico delgado, situado sobre el espaciador desmontable.

Las dos partes del conector se pueden separar después de la introducción del gas dispersable en la sangre. Preferiblemente, el conector incluye un mecanismo actuador de válvula de aerosol, mediante el cual la separación deja al mecanismo actuador unido al recipiente para el agente esclerosante. Preferiblemente, el conector incluye un actuador de válvula de aerosol en posición sobre el recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso. El elemento de formación de espuma puede hacerse integral con el mecanismo actuador de la válvula de aerosol.

El conector puede acoplarse con las pestañas de la copa de montaje de los dos recipientes, tal como el manguito de guía descrito en el documento EP-A-02127582 (de Unilever PLC, y otros). Alternativamente, el mismo puede estar provisto de un elemento macho, tal como una espiga, que encaje en un elemento hembra, tal como un enchufe, hecho integral con los recipientes.

Ya sea dentro de la cámara que puede ser puesta a presión dispuesta en el camino a la válvula, o ya sea en el lado de aguas debajo de la válvula, se ha previsto un elemento que tiene los uno o más pasos descritos en el primer aspecto, montado de tal modo que la mezcla de gas y líquido, es decir, la dispersión de burbujas en una macroespuma líquida o de aerosol, pase a través del paso, o los pasos, y se haga que forma espuma. Este elemento puede estar situado convenientemente en una tapa del bote, entre el montaje de la válvula y una boquilla de salida. Convenientemente, la depresión de la tapa hace que funcione la válvula. Alternativamente, el elemento está dentro del bote montado encima de la interfaz de gas y líquido.

La presión de gas empleada dependerá de los materiales que se usen y de su configuración, pero convenientemente será de 0,01 a 9 bar por encima de la presión atmosférica, más preferiblemente de 0,1 - 3 bar por encima de la presión atmosférica, y todavía más preferiblemente de 1,5 - 2,5 bar por encima de la presión atmosférica.

El gas dispersable en la sangre se almacena en un recipiente provisto de medios de acoplamiento al alojamiento que contiene al líquido esclerosante acuoso. Los medios de acoplamiento pueden estar hechos integrales con los recipientes, o bien pueden comprender un elemento intermedio. Parte de ese elemento intermedio puede ser opcionalmente desmontable antes de que sea liberada la mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante, habiéndose puesto la mezcla bajo presión hasta un nivel predeterminado. El elemento intermedio puede incluir un elemento de formación de espuma para permitir que los componentes de la mezcla actúen en reciprocidad entre sí para formar una microespuma.

Son formas preferidas de los uno o más elementos que definen los múltiples pasos para uso en el dispositivo del presente invento las mallas, los tamices, o los sinterizadores. Así, se proveerán una o más mallas o

tamices o sinterizadores perforados, con algunas formas preferidas en que se empleen una serie de tales elementos dispuestos en paralelo, con sus superficies principales perpendiculares al camino de expulsión de solución/gas.

Se prefiere que cualesquiera elementos en los dispositivos de acuerdo con el invento que tengan una dimensión crítica, y que sea probable que resulten expuestos a una solución acuosa durante más de unos pocos minutos, se hagan de un material que no cambie de dimensiones al ser expuesto al material acuoso. Así, tales elementos no deberán ser preferiblemente de un material que se hinche con el agua, tal como el Nilón 66, sino de una poliolefina tal como de polipropileno o de polietileno. Por otra parte, el Nilón 66 es ideal para elementos en los que la exposición a la solución acuosa sea tan corta que no sea probable que se produzca hinchazón, tales como el elemento que define los pasos de $0,1 \mu\text{m}$ a $30 \mu\text{m}$.

Preferiblemente, se dimensiona el bote de tal modo que contenga suficiente gas y solución como para formar hasta 500 ml de microespuma, más preferiblemente de 1 ml hasta 200 ml, y lo más preferiblemente desde 10 a 60 ml, de microespuma. En particular, la cantidad de gas a presión en tales botes deberá ser la suficiente como para producir la suficiente espuma para tratar, es decir, para llenar, al menos una vena safena humana varicosa. El dispositivo de bote más preferido es desechable después de usado, o bien no puede ser vuelto a usar una vez abierto, para que se eviten los problemas del mantenimiento de su esterilidad.

En un aspecto del presente invento, se proporciona un dispositivo para producir una microespuma adecuada para uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, en forma de un kit que comprende:

(a) un alojamiento en el cual está situada una cámara que puede ser puesta a presión que contiene una solución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable, un camino con uno o más orificios de salida por el cual puede pasar la solución desde la cámara que puede ser puesta a presión al exterior del dispositivo, a través de dichos uno o más orificios de salida, y un mecanismo mediante el cual se puede abrir o cerrar el camino desde la cámara al exterior, de tal modo que cuando el recipiente esté puesto a presión y el camino esté abierto, el fluido sea obligado a pasar a lo largo del camino y a través de los uno o más orificios de salida; y

(b) un recipiente puesto a presión que contiene un gas dispersable en la sangre fisiológicamente aceptable;

incorporando dicho alojamiento una entrada para la admisión de gas dispersable en la sangre, estando el gas en contacto con la solución al ser activado el mecanismo, de tal modo que se produce una mezcla de gas-solución.

El camino al exterior del alojamiento puede incluir uno o más elementos de formación de espuma.

El alojamiento en el cual está situada la cámara que puede ser puesta a presión que contiene la solución del agente esclerosante y el recipiente que contiene el gas dispersable en la sangre están situados, preferiblemente, en un envase sellado, o bien se venden de otro modo como una sola unidad. Ésta sería normalmente destinada para un solo tratamiento, y desechada después de haber sido usada.

El líquido esclerosante puede ser almacenado en

presencia de un gas inerte o de una mezcla de gases inertes, como se vio en lo que antecede.

En otro aspecto del presente invento se ha proporcionado un dispositivo para producir una microespuma adecuada para uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, en particular de venas, que comprende un alojamiento en el cual está situada una cámara que puede ser puesta a presión que contiene una solución del agente esclerosante y un disolvente fisiológicamente aceptable al que se ha hecho referencia en el primer aspecto; un camino con uno o más orificios de salida por el cual puede pasar la solución desde la cámara que puede ser puesta a presión al exterior del dispositivo, a través de dichos uno o más orificios de salida, y un mecanismo mediante el cual se puede abrir o cerrar el camino desde la cámara al exterior, de tal modo que cuando el recipiente esté puesto a presión y el camino esté abierto, el fluido sea obligado a pasar a lo largo del camino y a través de los uno o más orificios de salida;

incorporando dicho alojamiento una entrada para la admisión de una fuente a presión de gas fisiológicamente aceptable que sea dispersable en la sangre; estando el gas en contacto con la solución al ser activado el mecanismo, de tal modo que se produce una mezcla de gas-solución;

incluyendo dicho camino al exterior del alojamiento uno o más elementos de formación de espuma;

caracterizado porque el gas dispersable en la sangre está almacenado en presencia de un gas inerte o de una mezcla de gases inertes.

A continuación se describirá con más detalle el presente invento, únicamente a modo de ilustración, con referencia a las siguientes Figuras y Ejemplos. A la luz de éstos, se les ocurrirán a quienes sean expertos en la técnica otras realizaciones que quedan comprendidas dentro del alcance del invento. En éstas se incluyen las expuestas en los documentos EP-A-0 217 582 (de Unilever PLC, y otros) y EP-A-0 997 396 (de Kurt Vogelsang GmbH).

Un método para producir una microespuma adecuada para uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, en particular de venas, comprende introducir un gas dispersable en la sangre fisiológicamente aceptable en un recipiente que contenga un líquido esclerosante acuoso y liberar la mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante, con lo que al liberar la mezcla los componentes de la mezcla actúan en reciprocidad entre sí para formar una microespuma.

La mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante se pone de preferencia a presión a un nivel predeterminado. Las presiones preferidas están comprendidas en el margen desde 800 mbar a 4,5 bar manométrica (1,8 robar a 5,5 bar absoluta). Se ha comprobado que son particularmente eficaces las presiones comprendidas en el margen entre 1 bar y 2,5 bar manométrica -a esas presiones, hay muy poco cambio en ya sea la densidad o ya sea la vida media de la espuma resultante.

La fuente de gas dispersable en la sangre puede permanecer en posición mientras esté siendo dispensada la espuma. No obstante, preferiblemente la fuente del gas dispersable en la sangre se retira antes de que la mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante sea liberada, habiéndose puesto la mezcla a presión hasta un nivel predeterminado. Así, se puede introducir el gas dispersable en la sangre a

través del mismo orificio o interior hueco que se use para la dispensación de la mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante. La formación de espuma tiene lugar al ser liberada la mezcla a través de ese orificio o interior hueco.

Alternativamente, se puede introducir el gas dispersable en la sangre a través de un orificio o interior hueco alejado del usado para la dispensación de la mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante, por ejemplo, en el fondo del recipiente que contenga al líquido esclerosante acuoso. En este caso, no habría necesidad de retirar la fuente de gas dispersable en la sangre del lugar mientras se esté dispensando la espuma.

El líquido esclerosante puede ser almacenado a la presión atmosférica (o justamente por encima de ésta) antes de que sea introducido el gas dispersable en la sangre. Esto tiene la ventaja de que no puede producirse entrada alguna de aire no estéril antes de la introducción del gas. El líquido esclerosante puede ser almacenado en presencia de un gas inerte o de una mezcla de gases inertes. Se entiende por "gas inerte", tal como se usa en esta Memoria Descriptiva, uno que no sea probable que reaccione con el líquido esclerosante, de modo que se cambie su naturaleza química. Como gases inertes adecuados se incluyen el dióxido de carbono, el helio, el neón, el argón, y especialmente el nitrógeno.

Alternativamente, el líquido esclerosante puede ser almacenado a una presión inferior a la atmosférica, reduciéndose así al mínimo la cantidad de nitrógeno en la mezcla de gas a presión final, y manteniéndose también en un nivel mínimo el dióxido de carbono no reactivo que sea soluble en la espuma, en la mezcla de gases a la presión final. Las presiones de almacenamiento preferidas son las comprendidas en el margen entre 0,3 bar a 0,7 bar absoluta (-0,7 bar a -0,3 bar manométrica). Se ha comprobado que son particularmente eficaces las presiones de almacenamiento comprendidas en el margen entre 0,4 bar y 0,6 bar absoluta, especialmente la de 0,5 bar absoluta.

El recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso estaría normalmente hecho para una especificación particular de la presión. Típicamente, los botes de aluminio tienen una presión de estallido de 12 bar. Tales botes están expuestos a implosionar durante la manipulación si se usa una presión de menos de 0,3 bar absoluta. Una vez que se haya producido la implosión, los botes pueden no funcionar correctamente, y el recalado resultante puede ser causa de que se produzca un micro agujero.

Por otra parte, usando un nivel de presión más alto una vez que haya sido puesta a presión la mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante, se hacen innecesarias las presiones inferiores a la atmosférica.

El gas dispersable en la sangre fisiológicamente aceptable puede ser introducido en el recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso inmediatamente antes de que sea liberada la mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante. Esto se efectuaría, convenientemente, el mismo día en que se haya de usar la espuma en la escleropatía de vasos sanguíneos, o bien dentro de un período de veinticuatro horas antes de que sea así usada la espuma. Sin embargo, no es necesario que se use la espuma inmediatamente; además, si el recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso es sacudido inadvertida-

mente mientras se introduce el gas dispersable en la sangre, puede ser deseable dejar que durante aproximadamente cinco minutos quede en reposo el contenido. Se evita así la formación de una macroespuma no deseable.

Para poner a presión el recipiente podría usarse un dispositivo tal como el "Airspray™ Finger Pump Foamer" y el "Airspray™ Mini-Foamer" antes descritos. No obstante, preferiblemente el gas dispersable en la sangre se almacena en un recipiente provisto de medios de acoplamiento con el recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso. Los medios de acoplamiento pueden estar hechos integrales con los recipientes, o bien pueden comprender un elemento intermedio. Parte de este elemento intermedio puede ser retirada opcionalmente antes de que sea liberada la mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante, habiéndose puesto a presión la mezcla hasta un nivel predeterminado. El elemento intermedio puede incluir un elemento de formación de espuma para permitir que los componentes de la mezcla actúen en reciprocidad entre sí para formar una microespuma. El elemento de formación de espuma puede adoptar cualquier forma, y comprende generalmente uno o más pasos de pequeña dimensión de la sección transversal, como se analiza en lo que sigue.

Después de que haya sido introducido el gas dispersable en la sangre, se hace pasar preferiblemente la mezcla a través de uno o más pasos que tengan al menos una dimensión de la sección transversal entre 0,1 y 30 μm , siendo controlada la relación de gas a líquido de tal modo que se produzca una microespuma que tenga una densidad comprendida entre 0,07 g/ml y 0,19 g/ml, y una vida media de al menos 2 minutos.

Preferiblemente, la microespuma es tal que el 50% o más en número de sus burbujas de gas de 25 μm ó más de diámetro no son de más de 200 μm de diámetro. Preferiblemente, se controla la relación de gas/líquido en la mezcla de tal modo que la densidad de la microespuma sea de 0,09 g/ml a 0,16 g/ml, y más preferiblemente de 0,10 g/ml a 0,15 g/ml.

Preferiblemente, la microespuma tiene una vida media de al menos 2,5 minutos, más preferiblemente de al menos 3 minutos. La vida media puede llegar a ser de hasta 1 ó 2 horas, o más, pero preferiblemente es de menos de 60 minutos, más preferiblemente de menos de 15 minutos, y lo más preferiblemente de menos de 10 minutos.

La vida media se mide convenientemente llenando para ello el vaso con un volumen y un peso conocidos de espuma, y permitiendo que el líquido de ésta drene a un vaso graduado, permitiendo la cantidad drenada en un tiempo dado el cálculo de la vida media, es decir, de la conversión de la microespuma de nuevo en sus fases componentes líquida y gaseosa. Esto se lleva a cabo preferiblemente a la temperatura y la presión normales, pero en la práctica bastarán las condiciones ambientales de la clínica o del laboratorio.

La relación de gas a líquido usada en la mezcla final es importante a fin de controlar la estructura de la microespuma producida de tal modo que se optimice su estabilidad para el procedimiento y para las circunstancias en las cuales se esté llevando a cabo. Para obtener espumas óptimas se prefiere mezclar 1 volumen de líquido esclerosante con aproximadamente 4 a 10 volúmenes (a presión y temperatura normales), y más preferiblemente de 6 a 9 volúmenes (a presión y temperatura normales) de gas.

Otra forma preferida de gas en la mezcla final comprende el 60% o más en volumen de oxígeno, siendo el resto de dióxido del carbono y nitrógeno. Una mezcla de gas final preferida es del 60 al 90% en volumen de oxígeno y del 5 al 40% en volumen de dióxido de carbono, y del 3 al 10% en volumen de nitrógeno. Tal mezcla puede hacerse introduciendo para ello un gas dispersable en la sangre fisiológicamente aceptable que comprenda el 95%-100% en volumen de oxígeno dentro de un recipiente que tenga almacenado un líquido esclerosante acuoso bajo una mezcla de gases de principalmente dióxido de carbono con una pequeña cantidad de nitrógeno, en la relación de 75:25 ó mayor.

Una composición preferida para la mezcla de gases final es la del 81% en volumen de oxígeno, el 13% en volumen de dióxido de carbono y el 6% en volumen de nitrógeno. Tal mezcla de gases final puede hacerse introduciendo oxígeno a una presión inicial de 5-6 bar absoluta, desde un recipiente de 300 ml dentro de un recipiente similar de 300 ml que contenga un líquido esclerosante acuoso almacenado bajo una atmósfera de gas inerte a presión reducida de 0,5 bar absoluta, tal como la atmósfera de gas inerte que comprende una mezcla del 75% en volumen de dióxido de carbono y el 25% en volumen de nitrógeno, hasta que se alcance el equilibrio de presiones entre los dos recipientes.

Se esperaría que el dióxido de carbono se disolviera en cierta medida en el líquido esclerosante. Las cifras que anteceden se refieren a las proporciones de dióxido de carbono en la hipótesis de que no haya tenido lugar disolución alguna.

Se ha visto que haciendo pasar una corriente del líquido esclerosante y el gas a presión a través de uno o más pasos de 0,1 μm a 30 μm , como se ha descrito, se proporciona una microespuma inyectable esclerosante basada en un gas dispersable en la sangre estable, que anteriormente se consideraba que únicamente podía ser producida mediante el suministro de grandes cantidades de energía usando mezcladoras y escobillas de alta velocidad.

Preferiblemente, el agente esclerosante es una solución es una solución de polidocanol o tetradecil sulfato sódico en un vehículo acuoso, por ejemplo agua, en particular en una solución salina. Más preferiblemente, la solución es del 0,25 al 5% en volumen de polidocanol, preferiblemente en agua estéril, o bien en una solución salina fisiológicamente aceptable, por ejemplo, en una solución salina del 0,5 al 2% en volumen. Ventajosamente se aumentará la concentración de esclerosante en la solución para ciertas anomalías, tales como la del síndrome de Klippel-Trenaunay.

El esclerosante puede también contener componente adicionales, tales como agentes estabilizantes, por ejemplo, agentes estabilizantes de espuma, por ejemplo tales como el glicerol. Otros componentes pueden incluir alcoholes tales como el etanol. Incluso aunque esto puede reducir la estabilidad de la espuma, se ha considerado para solubilizar los oligómeros de polidocanol de bajo peso molecular.

Más preferiblemente, la concentración de esclerosante en el líquido acuoso es una solución del 0,25-2% en volumen, preferiblemente de polidocanol, en agua o en solución salina. El agua o la solución salina contienen también preferiblemente, al menos en algunos casos, el 2-5% en volumen de alcohol fisiológica-

mente aceptable, por ejemplo de etanol. La solución de polidocanol se tampona preferiblemente con fosfato. Preferiblemente se ajusta el pH del tampón para que sea fisiológico, por ejemplo de un pH 6 a un pH 8. En presencia de dióxido de carbono disuelto, sería de esperar que el valor estuviese alrededor de un pH de 6,8.

Las presiones adecuadas antes de que sea liberada la mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante están típicamente comprendidas en el margen de 0,01 a 9 bar por encima de la presión atmosférica. Para uso de mallas, por ejemplo, de una a ocho mallas dispuestas en serie, que tengan aberturas de 10-30 μm de diámetro, serán adecuadas, entre otras, presiones de 0,8 a 4,5 bar por encima de la presión atmosférica. Para uso de tres a cinco mallas de 20 μm de abertura se ha comprobado que es suficiente una presión de 1,5-1,7 bar por encima de la presión atmosférica para producir una buena espuma. Puede usarse ventajosamente una presión de 2-2,5 bar por encima de la presión atmosférica. Para una membrana de un tamaño de poro de 1 μm , se prefiere una presión de 5 bar o más por encima de la presión atmosférica.

En una forma preferida, los pasos están en forma de una membrana, por ejemplo de polímero tal como de politetrafluoretileno, en el que la membrana está formada de fibras conectadas aleatoriamente y tiene un tamaño de poro efectivo nominal que puede ser muchas veces más pequeño que su tamaño de poro aparente. Una forma particularmente adecuada de ésta es la de una película de PTDE (politetrafluoretileno) orientado biaxialmente, proporcionada por la firma "Tetratex™ USA" bajo la marca registrada "Tetratex™", siendo los valores normales de su porosidad de 0,1 a 10 μm . Los tamaños de poro preferidos para el presente método y los presentes dispositivos son de 3 a 7 μm . Este material puede ser estratificado con un material de respaldo poroso para comunicarle resistencia y tiene la ventaja de que pueden ser suficientes una o dos de tales mallas para producir una espuma que satisfaga los requisitos de uso establecidos en lo que antecede, en lo que se refiere a la estabilidad.

Figuras

En la Figura 1 se ha representado una vista en corte transversal de un dispositivo del primer aspecto del invento, que incorpora un mecanismo de pista de leva, como se describe con más detalle en el Ejemplo 1 que sigue.

En la Figura 2 se ha representado una vista en despiece ordenado de un dispositivo de bote del primer aspecto, que incorpora una variante del mecanismo de pista de leva de la Figura 1, como se describe con más detalle en el Ejemplo 2 que sigue, en la cual la Figura 2a representa el conector, la Figura 2b representa el conjunto completo, la Figura 2c representa una parte recortada del conector, y la Figura 2d y la Figura 2e representan vistas en corte transversal del mecanismo de leva.

En la Figura 3 se ha representado una vista en despiece ordenado de un dispositivo de bote del primer aspecto que incorpora un mecanismo de rosca, como se describe con más detalle en el Ejemplo 3 que sigue, en la cual la Figura 3a representa el conjunto completo y la Figura 3b representa una vista en corte transversal del dispositivo montado.

En la Figura 4 se ha representado una vista en despiece ordenado de un dispositivo de bote del primer

aspecto que incorpora un mecanismo de acoplamiento rápido, como se describe con más detalle en el Ejemplo 4 que sigue, en la cual la Figura 4a y la Figura 4b representan el conector en la posición abierta y en la posición cerrada, la Figura 4c representa el conjunto completo, la Figura 4d representa una parte recortada del conector, y la Figura 4e, la Figura 4f, la Figura 4g y la Figura 4h representan vistas en corte transversal del mecanismo de acoplamiento rápido.

La Figura 5 es una vista del actuador seguro de las Figuras 2, 3 y 4, en la cual la Figura 5a representa la tapa, la Figura 5b representa el cuerpo, y la Figura 5c representa el actuador seguro montado.

Ejemplos

Ejemplo 1

En la Figura 1 se ha ilustrado un dispositivo del primer aspecto del invento que incorpora un mecanismo de pista de leva. El dispositivo comprende un recipiente (1) para un líquido esclerosante acuoso, un recipiente (2) para un gas dispersable en la sangre fisiológicamente aceptable, y unos medios de acoplamiento que comprenden un conector (3).

El dispositivo está diseñado para ser usado con el recipiente (1) para el líquido esclerosante acuoso cargado con 18 ml de una formulación de polidocanol, que comprende un 1% de polidocanol en una solución acuosa tamponada con fosfato de un pH de 7,3, que incluye una pequeña proporción de etanol para solubilizar el polidocanol, y una mezcla del 75% de CO₂/25% de N₂ gaseoso, a una presión absoluta de 0,5 bar. La válvula de aerosol en el bote dosifica continuamente una relación de mezcla especificada de líquido a gas, para crear una espuma de una densidad especificada.

El recipiente (2) para un gas dispersable en la sangre fisiológicamente aceptable está cargado con oxígeno puro gaseoso a una presión absoluta de 5,8 bar. Se usa el mismo para poner a presión el recipiente (1) para el líquido esclerosante acuoso, justamente antes de que se requiera la microespuma, y luego se desecha. La razón para añadir el oxígeno en el último momento antes de su uso es la de que el polidocanol aparece como incompatible con la exposición durante largo tiempo al oxígeno a presión.

Los dos recipientes se denominarán aquí en lo que sigue como el bote de PD (polidocanol) (1) y el bote de O₂ (2).

El conjunto de conector (3) entre los dos botes permite la transferencia estéril por una sola vez de oxígeno desde el bote de O₂ (2) al bote de PD (1) cuando es accionado por un usuario. Esta acción produce una mezcla de gases a presión en el bote de PD (1) a una presión absoluta de 3,15 ± 0,15 bar, cuando se haya completado la transferencia de gas estéril.

Cada uno de los botes (1, 2) está provisto de un montaje de ajuste de acoplamiento rápido (4, 5). Estos pueden hacerse como piezas moldeadas idénticas. Las partes de ajuste de acoplamiento rápido (4, 5) se aplican a la copa de montaje recalcada (6, 7) de cada bote (1, 2) con una gran fuerza de fricción. El conector está hecho de dos mitades (8, 9) y la gran fuerza de fricción permite al usuario agarrar los dos botes conectados (1, 2) y girar las mitades (8, 9) del conector cada una con relación a la otra, sin resbalamiento entre el conector (3) y los botes. Cada uno de estos montajes de bote (6, 7) tiene agujeros de ajuste de acoplamiento rápido (10, 11) para acoplamiento a púas coincidentes con ellos (12, 13), las cuales están

en las superficies apropiadas de las dos mitades (8, 9) del conector.

El conector (3) es un conjunto que comprende una serie de piezas moldeadas por inyección. Las dos mitades (8, 9) del conector están en forma de manguitos de pista de leva que ajustan entre sí como dos tubos concéntricos. Estos tubos están enlazados por espigas (14) sobresalientes en una mitad, que encajan en pistas de leva hundidas (15) en la otra mitad. Las pistas de leva tienen tres posiciones de tope provistas de fiadores. El primero de estos fiadores es la posición de tope para almacenamiento. Se obtiene una seguridad extra en esta fiador colocando para ello un collarín desmontable (16) en un espacio de separación entre el extremo de un manguito y el otro. Hasta que no se retira el collarín (16) no es posible girar los manguitos más allá de la posición del primer fiador. Esto asegura contra la actuación accidental del conector.

Se obtiene otro elemento de seguridad proporcionando para ello una etiqueta que evidencie la intención de apertura fraudulenta a través de la unión entre el manguito (9) de pista de leva y el collarín desmontable (16).

Los manguitos (8, 9) de pista de leva son moldeados por inyección de ABS (acrilonitrilo butadieno estireno) como elementos separados, y se montan más tarde de modo que apliquen el uno con el otro en el primer tope de la pista de leva provista de fiadores. Los manguitos montados son ajustados con acoplamiento rápido como una unidad sobre la placa de montaje (5) del bote de O₂ (2) por medio de cuatro púas de localización. El collarín de seguridad y la etiqueta que evidencia el intento de apertura fraudulenta se añaden en este punto, para formar un subconjunto de bote de O₂.

El conector (3) incluye en su interior una lanzadera (17) de pila de mallas en la mitad (8) del conector adyacente al bote (1) de PD. La lanzadera (17) de pila de mallas está constituida por cuatro filtros de disco moldeados por inyección con un tamaño de los agujeros de las mallas de 20 micrómetros y un área abierta de aproximadamente el 10%. Estos son premontados dentro de un tubo de envuelta (18). Los acoplamientos en los extremos de la pila (17) están diseñados para proporcionar una cara estanca a los gases y/o sellos de reborde contra las válvulas de vástago (19, 20) de los dos botes (1, 2) para asegurar la esterilidad de la transferencia de gas entre los dos botes.

La lanzadera (17) de pila de mallas se monta sobre la válvula (19) del bote de PD por ajuste de los componentes empujándolos para que se junten en un ambiente estéril.

El bote de PD (1) y la lanzadera (17) unida son ofrecidos al conector (3) y al bote de O₂ (2) unido, y se efectúa un ajuste de deslizamiento para permitir el ajuste con acoplamiento rápido de las cuatro púas de localización (12) en el lado del bote de PD del conector (3) dentro de los agujeros coincidentes (10) en la placa de montaje (4) en el bote de PD (1). Esto completa el montaje del sistema. En este estado, hay alrededor de 2 mm de holgura entre la válvula de vástago (20) del bote de O₂ (2) y el punto en el cual se formará un sello contra una salida de Luer hembra desde la pila.

Cuando se hayan retirado el manguito para evidenciar el intento de apertura fraudulenta y el collarín

de seguridad (16), es posible agarrar los dos botes (1, 2) y hacer girar una mitad del conector (3) contra la otra mitad para acoplarse y abrir a la válvula (20) del bote de O₂.

Al continuar la rotación del conector (3) a la posición de su segundo fiador, se abre por completo la válvula (19) del bote de PD. El flujo de gas desde el bote de O₂ (2) está restringido por un pequeño agujero de salida (21) en la válvula de vástago (20). Son precisos aproximadamente 30 segundos en la posición del segundo fiador para que la presión del gas se equilibre (casi) entre los dos botes, en un nivel de 3,5 bar ± 0,15 bar.

Tras la espera de 30 segundos en la posición del segundo fiador, el usuario gira más el conector (3), a la posición del tercer fiador. En esta posición se pueden separar los dos botes (1, 2), dejando el bote de PD (1) con la mitad (8) del conector, y el conjunto de lanzadera (17) cautivo entre el conector y el bote de PD. En este punto se desecha el bote de O₂ (2).

Es importante mantener vertical el bote de PD (1) y no sacudir el contenido, pues con ello se formaría una macroespuma en el bote y se perturbaría la relación especificada de mezclar de gas y líquido, y por consiguiente la densidad de la microespuma. Sin embargo, si se sacude inadvertidamente el bote de PD (1) mientras está introducido el gas, puede dejarse que repose durante unos cinco minutos, para permitir que sedimente el contenido. Se elimina así la macroespuma no deseable. Incluso aunque no se sacuda el bote inadvertidamente, es deseable esperar de dos a tres minutos a que se colapse la macroespuma formada por la operación de gasificación.

Cada bote (1, 2) es de un diseño normal de 200 a 350 ml, con una pared de aluminio, cuya superficie interior está recubierta con una resina de epoxi resistente a la acción del polidocanol y del oxígeno (por ejemplo, la "Hoba 7940" de la firma Holden del Reino Unido). El fondo del bote de PD (1) tiene forma de cúpula hacia dentro. La cúpula proporciona una área perimetral alrededor del fondo de la cámara interior en la cual es retenido un nivel de solución de polidocanol suficiente para que el extremo del fondo abierto de un tubo de inmersión sea sumergido en el mismo cuando la parte superior de la cúpula deje ya de estar cubierta con la solución. De esta manera, mediante el uso de marcas indicadoras en el exterior del bote para indicar la posición del tubo de inmersión, se puede orientar el bote para extraer la última fracción de solución, si se desea. En la práctica, es suficiente una orientación vertical.

En la parte superior del bote de PD (1) se recalca una válvula de aerosol (19) de 2,54 cm de diámetro, normal (de la firma Precision Valves, de Peterborough, Reino Unido) antes o después del relleno estéril con la solución y que puede ser activada por depresión de la lanzadera (17) de pila de mallas, la cual funciona como un mecanismo actuador de válvula de aerosol, para liberar el contenido a través de una boquilla de salida (22) dimensionada para acoplarse a un racor Luer de una jeringa, o a un conector de múltiples vías (no representado).

Ejemplo 2

En la Figura 2 se ha representado otra realización del presente invento, la cual es en líneas generales similar en su funcionamiento a la del Ejemplo 1, aunque incorporando una variante del mecanismo de pista de leva. El dispositivo comprende un recipiente (1)

para un líquido esclerosante acuoso, un recipiente (2) para un gas dispersable en la sangre fisiológicamente aceptable, y unos medios de acoplamiento que comprenden un conector (3). A los dos recipientes se hará de nuevo aquí referencia como el bote (1) de PD [polidocanol] y el bote (2) de O₂.

El conector (3) es un conjunto que comprende una serie de piezas moldeadas por inyección. Está hecho en dos mitades (8, 9) que cada una está provista de nervios para permitir que el usuario agarre y gire las mitades (8, 9) del conector, cada una con relación a la otra. Las dos mitades (8, 9) del conector adoptan la forma de manguitos de pista de leva que ajustan juntándose como dos tubos concéntricos. Estos tubos están enlazados por una espiga sobresaliente (14) en una mitad, que encaja en una pista de leva hundida (15) en la otra mitad. La pista de leva tiene dos posiciones (23) de tope provistas de fiadores. El primero de estos fiadores (23a) es el de la posición de tope para almacenamiento a continuación del montaje. Se obtiene una seguridad extra en este fiador colocando para ello un collarín desmontable (16) en un espacio de separación entre el extremo de un manguito y el otro. Hasta que no se retire ese collarín (16) no es posible girar los manguitos más allá de la posición del primer fiador. Esto asegura contra una actuación accidental del conector. El collarín desmontable (16) comprende un espaciador en forma de una tira soldada por ultrasonidos, de material plástico, y hasta que no se saca la espiga (14) es retenido en una posición de estacionado en la que está aplicado al primer tope (23a) de la pista de leva (15) provista de fiadores.

Los manguitos (8, 9) de pista de leva son moldeados por inyección de ABS como elementos separados, comprendiendo un collarín de leva (8) y un collarín de espiga (9). La espiga (14) está situada en una parte elástica del collarín de espiga (9). Más tarde se montan juntándolos por acoplamiento rápido en la dirección de la flecha A, de modo que la espiga se mueve desde la posición 1 en la Fig. 2a a la posición 2, y los manguitos (8, 9) de pista de leva se aplican el uno con el otro en el primer tope (23a) de la pista de leva (15) provista de fiadores. Los manguitos montados son acoplados a presión como una unidad sobre el bote de O₂ (2) juntos en la dirección de la flecha B. En este punto se añade el collarín de seguridad por soldadura ultrasónica del mismo a la unidad, para formar un subconjunto de bote de O₂.

El conector (3) está diseñado para incluir en su interior un actuador seguro (17) que incorpora una lanzadera de pila de mallas en el collarín de leva (8) adyacente al bote de PD (1), como en el Ejemplo 1. El actuador seguro (17) está montado sobre la válvula (19) del bote de PD en la dirección de la flecha C, y se ha representado mejor en la Figura 5. Comprende el mismo un cuerpo tronco-cónico, en general cilíndrico, (17b), y una tapa anular (17a). El cuerpo en general cilíndrico (17b) está conectado a una boquilla de salida (22), dimensionada para acoplarse a un acoplamiento de Luer de una jeringa o conector de múltiples vías, por medio de resortes de lámina (17c). La tapa anular (17a) se aplica al extremo abierto del cuerpo en general cilíndrico (17b), de modo que oculta los resortes de lámina (17c). Dentro del actuador seguro está oculta la lanzadera de pila de mallas (no representada).

El bote de PD (1) y el actuador seguro unido (17) son ofrecidos al conector (3) y al bote de O₂ (2)

unido, y se efectúa un ajuste de deslizamiento en la dirección de la flecha D. Esto completa el montaje del sistema.

Cuando se retira el collarín de seguridad (16) es posible agarrar los nervios en las dos mitades (8, 9) del conector y girar una mitad del conector (3) contra la otra mitad en el sentido de la flecha E, moviendo la espiga (14) desde su posición 2 de estacionada en acoplamiento con el primer tope (23a) de la pista de leva (15) provista de fiadores, a una posición 3 de actuación en acoplamiento con el segundo tope (23b) de la pista de leva (15). Esto origina el acoplamiento a, y la apertura de, las válvulas (19, 20) de los botes. La carrera de actuación real es la distancia f.

Tras una espera de 30 segundos en la posición de actuación 3, el usuario gira más el conector (3) en el sentido de la flecha F. En esta posición, se pueden separar los dos botes (1, 2) moviendo para ello la espiga (14) llevándola a la posición 4 en la Fig. 4e, en la dirección de la flecha G, y dejando el bote de PD (1) con la mitad (8) del conector, y el conjunto de lanzadera (17) cautivo entre el conector y el bote de PD. En este punto se desecha el bote de O₂ (2).

Ejemplo 3

En la Figura 3 se ha representado otra realización del presente invento, que incorpora un mecanismo de rosca. La forma externa de los diversos elementos es similar a la del Ejemplo 2. El dispositivo comprende un recipiente (1) para un líquido esclerosante acuoso, un recipiente (2) para un gas dispersable en la sangre fisiológicamente aceptable, y unos medios de acoplamiento que comprenden un conector (3). Los dos recipientes se designarán aquí de nuevo en lo que sigue como el bote de PD [polidocanol] (1) y el bote de O₂ (2).

El conector (3) es un conjunto que comprende una serie de piezas moldeadas por inyección. Está hecho en dos mitades (8, 9), que cada una está provista de nervios para permitir que el usuario agarre y gire las mitades (8, 9) del conector, cada una con relación a la otra. Las mitades (8, 9) moldeadas por inyección comprenden un collarín macho (8) y un collarín hembra (9). Se obtiene una seguridad extra colocando para ello un collarín desmontable (16) alrededor del conector (3). El collarín desmontable (16) comprende un espaciador en forma de un tubo de cartón. Cada uno de los dos collarines (8, 9) está provisto de colas de accionamiento (24) para hacer posible que una herramienta correspondiente las empuje para juntarlas en la dirección de las flechas C, con el tubo de cartón (16) aplicado.

El collarín hembra (9) es montado por acoplamiento rápido sobre el bote de O₂ (2) en la dirección de la flecha B. El collarín macho (8) incluye en su interior un actuador seguro (17) que incorpora una lanzadera de pila de mallas como en el Ejemplo 2. El actuador seguro (17) se monta sobre la válvula (19) del bote de PD en la dirección de la flecha A, y se empuja el collarín macho (8) sobre éste en la dirección de la flecha D.

Cuando se retira el tubo de cartón (16), es posible agarrar los nervios en las dos mitades (8, 9) del conector, y girar una mitad del conector (3) contra la otra mitad, en sentido a derechas. Esto produce el acoplamiento a, y la apertura de, la válvula del bote de O₂ y la válvula del bote de PD, como en el Ejemplo 2.

Tras una espera de 30 segundos, se giran las dos mitades del conector (3) en sentido a izquierdas. Se pueden separar los dos botes (1, 2) y desechar el bote de O₂ (2).

Ejemplo 4

En la Figura 4 se ha representado otra realización del presente invento que incorpora un mecanismo de acoplamiento rápido. La forma externa de los diversos elementos es similar a la del Ejemplo 3. El dispositivo comprende un recipiente (1) para un líquido esclerosante acuoso, un recipiente (2) para un gas dispersable en la sangre fisiológicamente aceptable, y unos medios de acoplamiento que comprenden un conector (3). Los dos recipientes se denominarán aquí de nuevo en lo que sigue como el bote de PD [polidocanol] (1) y el bote de O₂ (2).

El conector (3) es un conjunto e incluye dos mitades moldeadas por inyección (8, 9), que comprenden un collarín macho (8) y un collarín hembra (9). Se obtiene una seguridad extra colocando para ello un collarín desmontable (16). El collarín desmontable (16) comprende un espaciador flexible de material plástico que incluye un enchufe elástico (16a) y un receptáculo (16b) que sirven para bloquear el collarín desmontable (16) en posición por acoplamiento rápido en la dirección de la flecha E. El espaciador flexible (16) puede además ser soldado por ultrasonidos. Las dos mitades moldeadas por inyección (8, 9) se montan empujándolas para juntarlas en la dirección de las flechas C, como se ha ilustrado en las Figuras 4e y 4f, habiéndose ilustrado en la Figura 4f el dispositivo en su posición de transporte.

El collarín hembra (9) se acopla por acoplamiento rápido en el bote de O₂ (2) en la dirección de la flecha B. El collarín macho (8) incluye en su interior un actuador seguro (17) que incorpora una lanzadera de pila de mallas, como en el Ejemplo 2. El actuador seguro (17) se monta sobre la válvula (19) del bote de PD en la dirección de la flecha A, y se empuja sobre éste el collarín macho (8) en la dirección de la flecha D.

El collarín hembra (9) está hecho de material elástico y está provisto de dientes flexibles (9a) y colas (9b). En la posición de transporte, los dientes descansan en las estrías correspondientes (8a) en el collarín macho (8). Se han previsto estrías adicionales (8c) adyacentes a éstas, más próximas al bote de PD (1). Las colas (9b) bloquean contra los correspondientes nervios (8b) en el collarín macho (8).

Cuando se retira el espaciador flexible (16) tirando para ello del enchufe elástico (16a), para sacarlo del receptáculo (16b), en la dirección de la flecha F, es posible agarrar los dos botes (1, 2) y empujar una mitad del conector (3) hacia la otra mitad en la dirección de la flecha G, como se ha ilustrado en la Figura 4g. Los dientes flexibles (9a) en el collarín hembra (9) se mueven con ello entrando en las estrías (8c) más próximas al bote de PD (1). Esto produce el acoplamiento a, y la apertura de, la válvula del bote de O₂ y la válvula del bote de PD, como en el Ejemplo 2.

Tras una espera de 30 segundos, se giran las dos mitades del conector (3), cada una con relación a la otra, en el sentido de la flecha H. Esto es posible dado que las colas (9b) están ahora libres de los nervios (8b) en el collarín macho (8). La rotación hace que los dientes flexibles (9a) del collarín hembra (9) se desapliquen. Se pueden separar los dos botes (1, 2) y desechar el bote de O₂ (2).

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para producir una microespuma adecuada para uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, que comprende un alojamiento en el cual está situada una cámara que puede ser puesta a presión que contiene una solución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable; un camino con uno o más orificios de salida por el cual puede pasar la solución desde la cámara que puede ser puesta a presión al exterior del dispositivo a través de dichos uno o más orificios de salida, y un mecanismo mediante el cual se puede abrir o cerrar el camino desde la cámara al exterior, de tal modo que cuando el recipiente esté puesto a presión y el camino esté abierto, será obligado a pasar fluido a lo largo del camino y a través de los uno o más orificios de salida;

incorporando dicho alojamiento una entrada para la admisión de una fuente a presión de gas fisiológicamente aceptable que es dispersable en la sangre; estando el gas en contacto con la solución al ser activado el mecanismo, de tal modo que se produce una mezcla de gas-solución;

incluyendo dicho camino al exterior del alojamiento uno o más elementos de formación de espuma;

caracterizado porque el gas dispersable en la sangre se almacena en un recipiente provisto de medios de acoplamiento con el alojamiento que contiene al líquido esclerosante acuoso.

2. Un dispositivo según la Reivindicación 1, **caracterizado** porque el elemento (o elementos) de formación de espuma comprende uno o más pasos con dimensión de la sección transversal de 0,1 μm a 30 μm , a través de los cuales se hace pasar la mezcla de solución y gas para que llegue al exterior del dispositivo.

3. Un dispositivo según la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, **caracterizado** porque la entrada para la admisión de gas fisiológicamente aceptable comprende la salida usada para dispensar la mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante.

4. Un dispositivo según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque los medios de acoplamiento comprenden un elemento intermedio.

5. Un dispositivo según la Reivindicación 4, **caracterizado** porque parte del elemento intermedio puede ser retirada antes de que sea liberada la mezcla de gas dispersable en la sangre y líquido esclerosante, habiéndose puesto a presión la mezcla hasta un nivel predeterminado.

6. Un dispositivo según la Reivindicación 4 ó la Reivindicación 5, **caracterizado** porque el elemento intermedio incluye un elemento de formación de espuma para permitir que los componentes de la mezcla actúen en reciprocidad entre sí para formar una microespuma.

7. Un dispositivo según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque los medios

de acoplamiento comprenden un conector que se aplica por un extremo con el recipiente para el líquido esclerosante, y por el otro extremo con el recipiente para el gas dispersable en la sangre.

8. Un dispositivo según la Reivindicación 7, **caracterizado** porque el conector comprende un elemento en general cilíndrico con los extremos abiertos.

9. Un dispositivo según la Reivindicación 7 u 8, **caracterizado** porque el conector incluye una pista de leva, con lo que la rotación de los recipientes, cada uno con relación al otro, hace que se muevan juntándose en una forma controlada.

10. Un dispositivo según la Reivindicación 9, **caracterizado** porque la pista de leva está además provista de una pista de liberación, de modo que los recipientes pueden ser separados de nuevo.

11. Un dispositivo según la Reivindicación 9 ó 10, **caracterizado** porque se han previsto en la pista de leva uno o más fiadores, para hacer posible que el usuario gradúe el progreso de la introducción del gas dispersable en la sangre.

12. Un dispositivo según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque se ha previsto un espaciador desmontable para impedir que los recipientes sean empujados para juntarlos hasta que se requiera.

13. Un dispositivo según la Reivindicación 12, **caracterizado** porque el espaciador desmontable adopta la forma de un collarín anular situado entre un conector en dos partes.

14. Un dispositivo según una cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 11, **caracterizado** porque el conector incluye un mecanismo actuador de válvula de aerosol, y los recipientes pueden estar separados para dejar el mecanismo actuador unido al recipiente para el agente esclerosante.

15. Un dispositivo según la Reivindicación 1, en forma de un kit que comprende:

a) un alojamiento en el cual está situada una cámara que puede ser puesta a presión que contiene una solución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable; y

b) un recipiente puesto a presión que contiene un gas dispersable en la sangre fisiológicamente aceptable.

16. Un dispositivo según la Reivindicación 15, **caracterizado** porque dicho camino al exterior del alojamiento incluye uno o más elementos de formación de espuma.

17. Un dispositivo según una cualquiera de la Reivindicación 15 ó la Reivindicación 16, **caracterizado** porque el alojamiento en el cual está situada la cámara que puede ser puesta a presión, que contiene la solución del agente esclerosante y el recipiente que contiene el gas dispersable en la sangre están situados en un envase sellado.

18. Un dispositivo según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, **caracterizado** porque el líquido esclerosante está almacenado en presencia de un gas inerte o de una mezcla de gases inertes.

Fig.1.

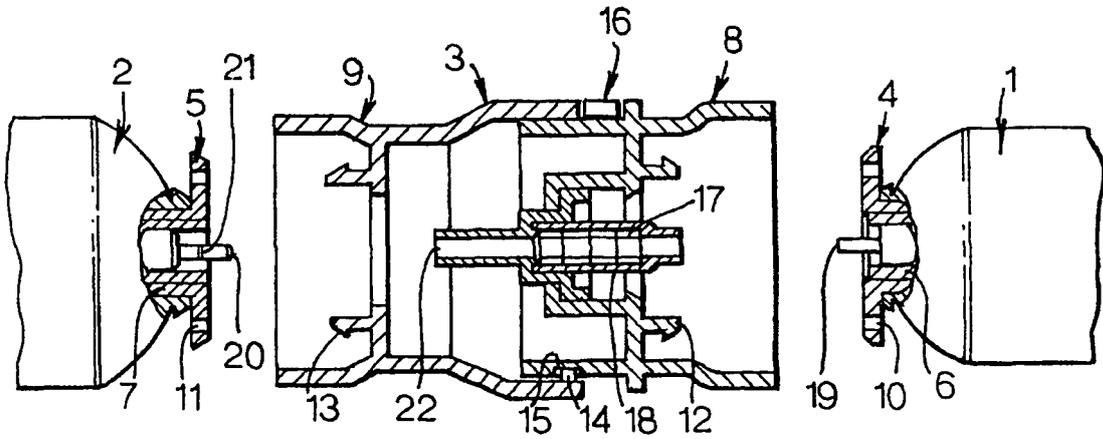


Fig.5a.

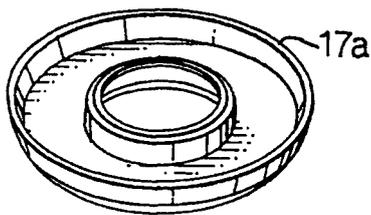


Fig.5b.

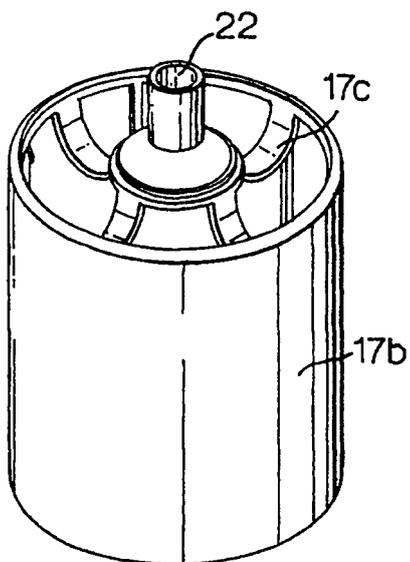
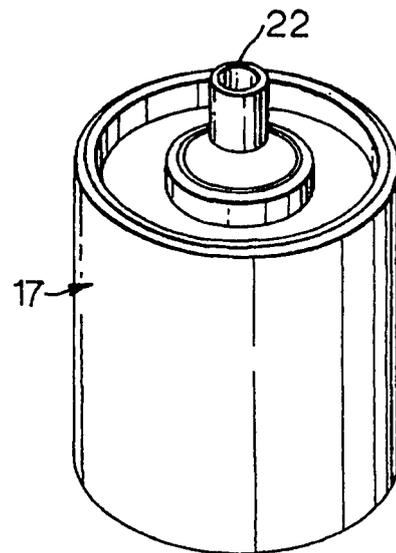
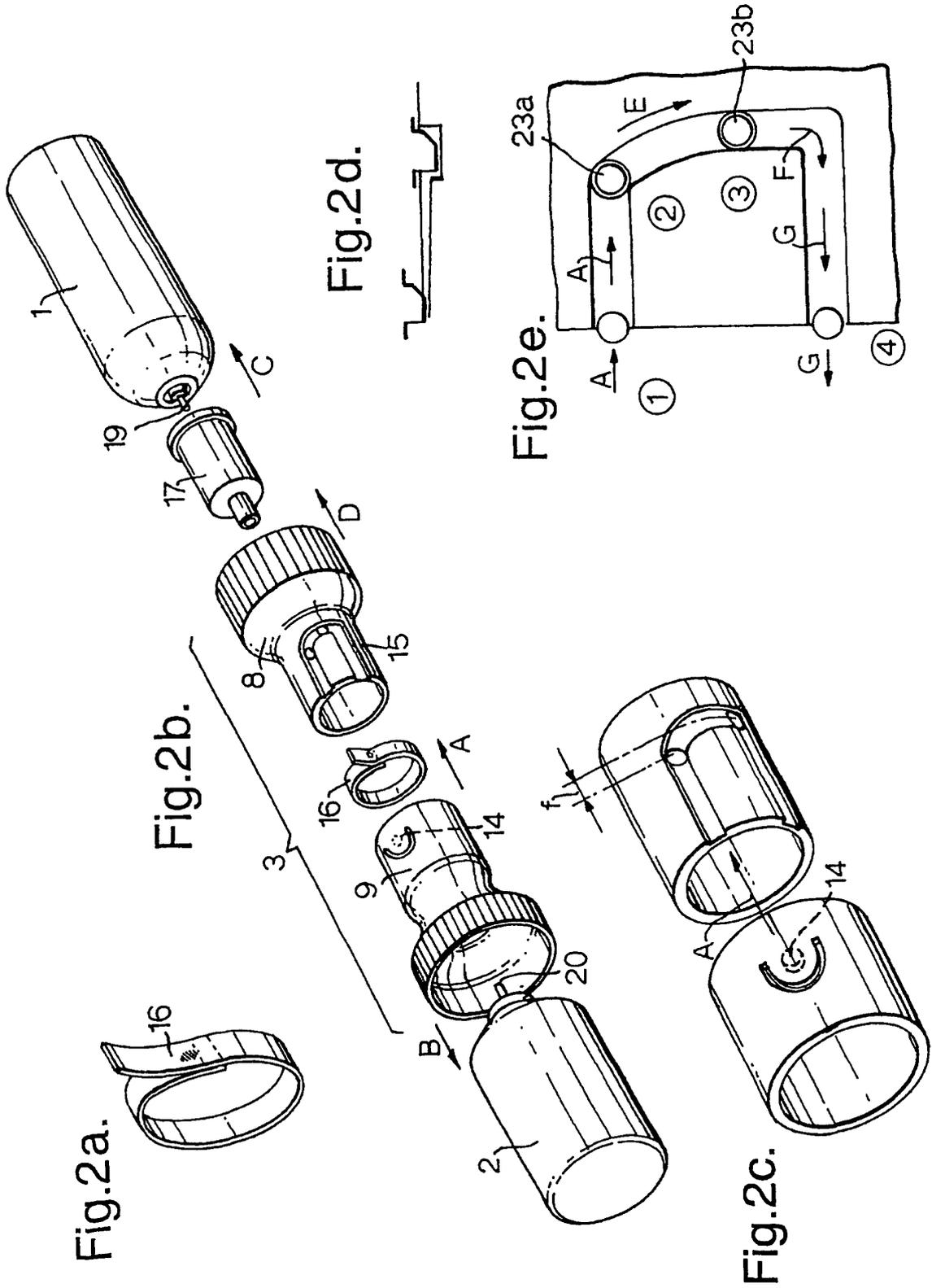


Fig.5c.





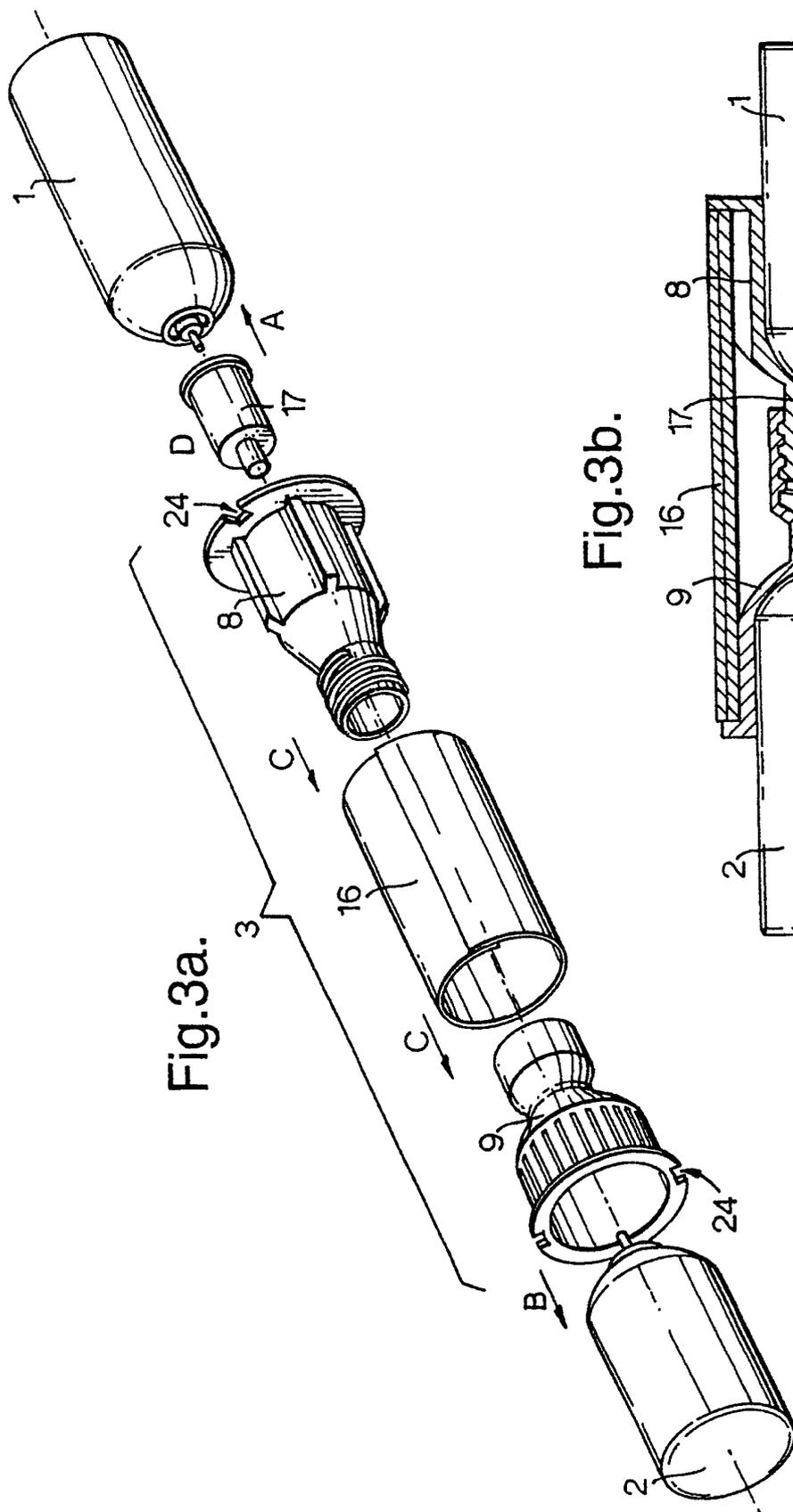
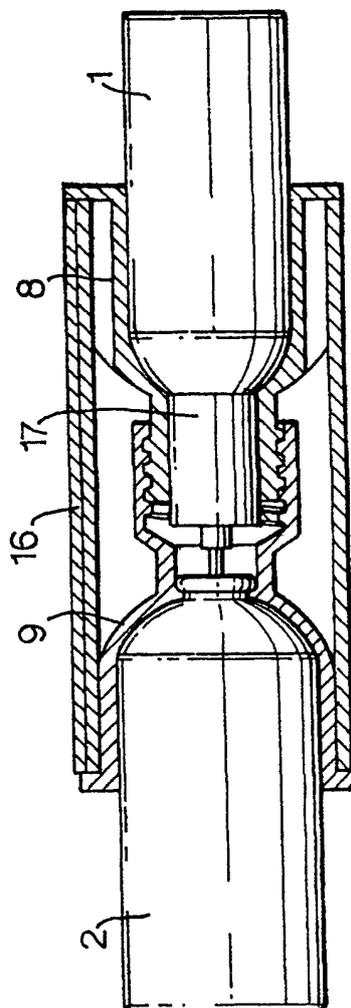


Fig. 3b.



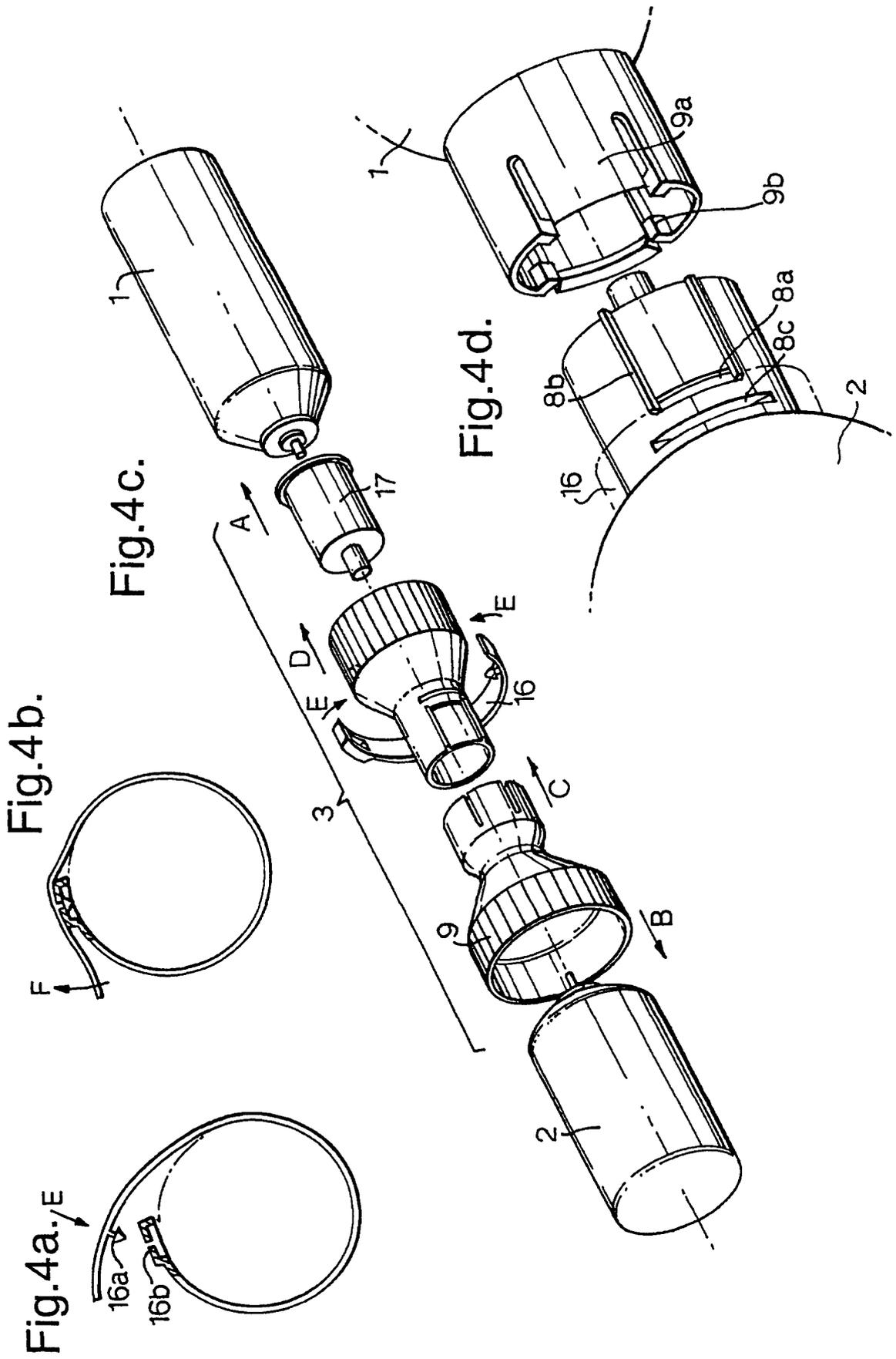


Fig.4e.

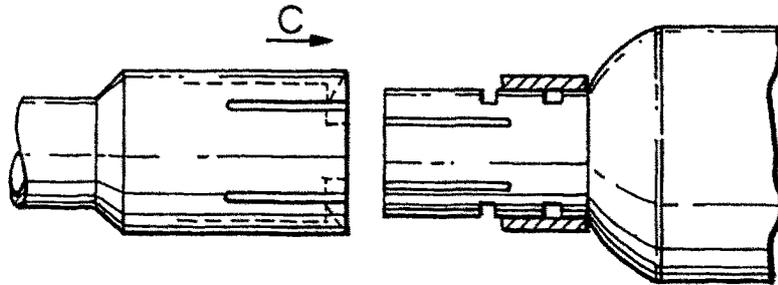


Fig.4f.

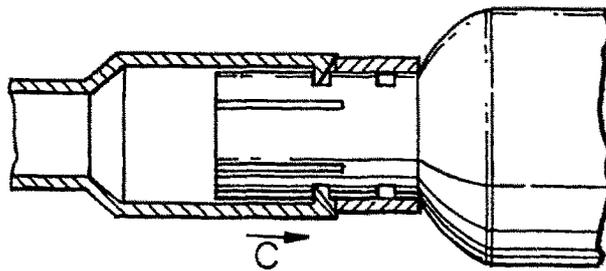


Fig.4g.

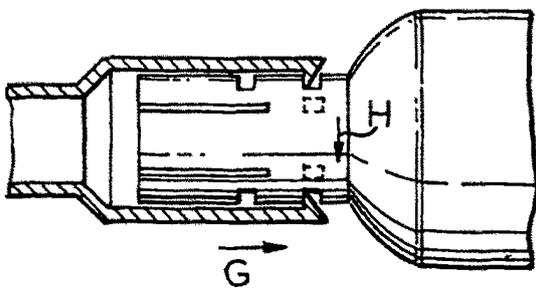


Fig.4h.

