



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 281 465**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

B65D 83/16 (2006.01)

A61M 5/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01997296 .7**

86 Fecha de presentación : **23.11.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1337238**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2003**

54 Título: **Generación de microespuma terapéutica.**

30 Prioridad: **24.11.2000 GB 0028692**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2007

73 Titular/es: **BTG INTERNATIONAL LIMITED**
10 Fleet Place, Limeburner Lane
London EC4M 7SB, GB

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

74 Agente: **Polo Flores, Carlos**

ES 2 281 465 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Generación de microespuma terapéutica.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento y a un aparato para la generación de una microespuma que comprende un material esclerosante, especialmente un líquido esclerosante, que es adecuada para uso en el tratamiento de diversas dolencias médicas que implican a vasos sanguíneos, en particular a varices y para uso en el tratamiento de otros trastornos que implican malformaciones venosas.

10 La esclerosis de las varices se basa en la inyección en las venas de sustancias líquidas esclerosantes que causando, *inter alia*, una reacción inflamatoria localizada, favorecen la eliminación de estas venas anormales. Cuando se inyecta una sustancia esclerosante en forma líquida, ésta se mezcla con la sangre contenida en la vena y se diluye en una proporción desconocida. Los resultados son inciertos, debido a la sobredosis o a la subdosis y se limitan a segmentos varicosos cortos. A medida que disminuye el tamaño de las varices que se van a inyectar, esta dilución es menor y los
15 resultados obtenidos son más predecibles.

Hasta hace poco, la esclerosis era una técnica seleccionada en casos de varices pequeñas y medianas, tratándose mediante cirugía aquellas varices con diámetros iguales o mayores de 7 mm. La esclerosis y la cirugía se complementan entre sí, aunque el tratamiento de esclerosis continuado no es aplicable para varices grandes. En estas varices
20 grandes, si se inyectase una sustancia esclerosante, su concentración en la vena, su distribución homogénea en la sangre y el tiempo durante el que está en contacto con las paredes internas de la vena tratada serían desconocidos.

En 1946, Orbach inyectó unos pocos centímetros cúbicos de aire en varices pequeñas y confirmó un desplazamiento de la sangre dentro del vaso que era ocupado por el aire inyectado. Una disolución esclerosante introducida
25 inmediatamente después era más eficaz que si se hubiese inyectado en la sangre. Sin embargo, en las varices gruesas, cuando se inyecta aire no tiene lugar el fenómeno descrito de desplazamiento de la sangre por el aire inyectado, sino que el aire forma una burbuja dentro de la vena que hace que el procedimiento sea ineficaz en estos vasos.

El mismo autor tuvo la idea, unos pocos años más tarde, de inyectar una espuma obtenida mediante la agitación
30 de un recipiente que contenía tetradecil sulfato de sodio, que es un detergente esclerosante aniónico con una buena capacidad para formar espumas. El procedimiento sirvió de poco debido al gran tamaño de las burbujas formadas y era peligroso debido a los efectos secundarios del nitrógeno atmosférico que es solo ligeramente soluble en la sangre. Ambos procedimientos tenían una repercusión práctica limitada, usándose solo en varices pequeñas.

El documento WO-A-00/66274 (García) describe un dispositivo para la producción de un agente esclerosante en
35 forma de espuma, preferentemente para el tratamiento de varices, que incluye un recipiente en el que se deposita el líquido esclerosante y un medio de conexión a una fuente de gas propulsor de aerosoles. El dispositivo se cierra herméticamente mediante una pieza de cabeza en la que se inserta un tubo sonda de pequeño diámetro para reducir la presión. El tubo se extiende dentro del recipiente, que también está cerrado por una válvula cuya actuación causa el
40 escape del agente esclerosante en forma de espuma a través de una boquilla de salida situada en la pieza de cabeza. Sin embargo, no se proporciona información sobre cómo funciona el dispositivo. No hay descripción de una microespuma por parte de García.

Ahora se ha desarrollado una microespuma inyectable adecuada para usos terapéuticos y se describe en los documentos EP-A-0656203 y US 5676962.

Estas patentes describen una microespuma producida con una sustancia esclerosante que, cuando se inyecta en una
50 vena, desplaza la sangre y asegura que el agente esclerosante contacta con el endotelio del vaso en una concentración conocida y durante un tiempo controlable, logrando la esclerosis del segmento completo ocupado.

Las ventajas del uso de esta espuma son que permite conocer la concentración del agente esclerosante en el vaso
55 sanguíneo, ya que la microespuma desplaza a la sangre y no se diluye allí en la misma extensión que lo haría un simple líquido. Además permite asegurar la distribución homogénea del producto de esclerosis en la vena y controlar el tiempo durante el que se mantiene en contacto con las paredes internas de la vena. Ninguno de dichos factores se conoce de forma precisa o se puede controlar con el uso de agentes esclerosantes que estén en una forma líquida simple.

La preparación de semejante microespuma se puede llevar a cabo con una disolución de una sustancia esclerosante,
60 especialmente con polidocanol, tetradecil sulfato de metal alcalino, por ejemplo la sal de sodio, glucosa hipertónica o disoluciones glucosalinas, glicerol crómico, oleato de etanolamina, morruato de sodio o disoluciones yódicas.

Sin embargo, este procedimiento conocido requiere la producción de una microespuma por parte del médico, del farmacéutico o de un auxiliar inmediatamente antes de la administración al paciente. Dicho procedimiento permite la
65 variación del agente dependiendo de la persona que lo prepare, con el contenido de gas, tamaño y estabilidad de las burbujas, lo cual requiere prestar atención en lo que respecta a la dolencia a tratar. También se requiere un alto grado de cuidado y de conocimiento que puede hacer que sea difícil de reproducir bajo presión, es decir, cuando el tiempo disponible para preparar la espuma es escaso.

ES 2 281 465 T3

Una solución a este problema se propone en la solicitud pendiente de tramitación WO 00/72821-A1 (BTG International Limited). Ésta además dirige la atención hacia la percepción de que no se deberían introducir en los pacientes de forma innecesaria grandes volúmenes de nitrógeno, en particular cuando se estén rellenando y eliminando con espuma vasos grandes, lo cual es un problema cuando se usa aire como el gas que produce la espuma. La embolia gaseosa con niveles elevados de nitrógeno o de otros gases insolubles sigue siendo posible.

La solubilidad de gases fisiológicos en fluidos acuosos, tales como la sangre, varía de forma considerable. Así, mientras que el nitrógeno es casi el doble de insoluble en agua que el oxígeno en condiciones SPT, 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 suministrar potencialmente las propiedades deseadas sería un dispensador de aerosol de un tipo que produzca espumas. Sin embargo, para el propósito de la generación de una microespuma que se vaya a inyectar en el cuerpo de un ser humano o de un animal, es deseable tener un gas propulsor de aerosoles licuado del tipo empleado por lo general en alojamientos metálicos herméticos para aerosoles, por ejemplo tales como el butano. Esto determina que el gas a partir del que se va a preparar la espuma debe estar en sí mismo presurizado para permitir la producción de la espuma.

Se han usado dispositivos de burbujeo en accesorios para uso con dispositivos de aerosoles “respetuosos con el medioambiente” que operan usando aire a baja presión, es decir, condiciones de bombeo manuales. Dos de dichos dispositivos son suministrados por Airspray International como el “Airspray^{MR} Finger Pump Foamer” y como el “Airspray^{MR} Mini-Foamer”. Se dice que el primero es adecuado para formulaciones sencillas basadas en agua, mientras que el último se aconseja para cosméticos, preparados para el cuidado del cabello o de la piel. Un segundo de dichos dispositivos se suministra como un extra opcional en el dispositivo de bomba manual Swedspray/Eurospray^{MR} como una boquilla para la formación de espumas. Este dispositivo se comercializa como que es adecuado para usar para “hacer su propia espuma de limpieza o su propia espuma de afeitar”.

Los inventores de la solicitud pendiente de tramitación WO 00/72821-A1 descubrieron que el uso de los dispositivos de bomba manual disponibles, que en cualquier caso no son estériles, no puede producir una buena microespuma debido a la desgasificación que tiene lugar con cargas elevadas de dióxido de carbono, ni tampoco permiten la inclusión de cantidades significativas de glicerol, que por otra parte estabiliza la microespuma. Además, cuando se aplica una contrapresión a la salida de dicho dispositivo, tal como cuando se acopla a una jeringa para cargarla para la inyección de la espuma, tienen lugar fluctuaciones. El uso de una velocidad de eyección baja con este dispositivo puede causar que se moje la boquilla, lo que da como resultado burbujas grandes causadas por atrapamiento de aire. En cualquier caso, las espumas así producidas, ya sea con oxígeno o con dióxido de carbono, tienden a ser espumas de naturaleza poliédrica de baja densidad, con tendencia a romperse durante el paso a través de una aguja hipodérmica.

En la solicitud pendiente de tramitación WO 00/72821-A1 los inventores han resuelto esto proporcionando un procedimiento y un dispositivo que son capaces de producir una microespuma inyectable uniforme con una concentración relativamente baja de un agente esclerosante y con una cantidad significativa de un gas dispersable en sangre de forma estéril sin propulsores líquidos volátiles o sin la necesidad para el operador de ocuparse directamente del control de sus parámetros. El procedimiento comprende el paso de una mezcla de un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable y de un líquido esclerosante acuoso a través de uno o más pasos que tienen al menos una dimensión transversal de entre 0,1 y 30 μm , controlándose la proporción de gas a líquido de tal forma que se produce una microespuma que tiene una densidad de entre 0,07 g/ml y 0,19 g/ml y una semivida de al menos 2 minutos.

En la solicitud pendiente de tramitación WO 00/72821-A1 una forma preferida de gas comprende el 50% vol/vol o más de oxígeno, siendo el resto dióxido de carbono, o dióxido de carbono, nitrógeno y trazas de gases en la proporción encontrada en el aire atmosférico. Preferentemente, el agente esclerosante es una disolución de polidocanol o de tetradecil sulfato de sodio en un vehículo acuoso, por ejemplo agua, especialmente en una solución salina.

Sin embargo, los inventores de la presente invención han identificado ahora un problema potencial con esta formulación. Hasta ahora, no ha habido informes sobre la inestabilidad del polidocanol cuando se almacena en presencia de oxígeno, aunque los inventores han observado que el polidocanol se podría descomponer lentamente en presencia de oxígeno. Así, parece ser indeseable almacenar polidocanol en un bote presurizado en presencia de oxígeno, por ejemplo tal como se enseña en la solicitud pendiente de tramitación WO 00/72821-A1, ya que esto puede dar como resultado una semivida reducida.

Para el propósito de esta solicitud los términos tienen las siguientes definiciones. Gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable es un gas que es capaz de disolverse o de absorberse sustancialmente por completo en la sangre. Un líquido esclerosante es un líquido que es capaz de esclerosar los vasos sanguíneos cuando se inyecta dentro del interior de la luz del vaso. Escleropatía o escleroterapia se refiere al tratamiento de vasos sanguíneos para eliminarlos. Un aerosol es una dispersión de un líquido en un gas. Una proporción mayoritaria de un gas es de más del 50% volumen/volumen. Una proporción minoritaria de un gas es por debajo del 50% volumen/volumen. Una proporción minoritaria de un líquido en otro líquido es por debajo del 50% del volumen total. La semivida de una microespuma es el tiempo que tarda la mitad del líquido de la microespuma en volver a una fase líquida sin espumar.

ES 2 281 465 T3

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la producción de una microespuma adecuada para su uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, en particular de venas, procedimiento caracterizado porque comprende la introducción, dentro de un periodo de veinticuatro horas antes de que se use la espuma en la escleropatía de vasos sanguíneos, de un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable desde un recipiente hacia el interior de un recipiente que contiene un líquido esclerosante acuoso y que comprende la liberación de la mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante, mediante el cual tras la liberación de la mezcla los componentes de la mezcla interaccionan para formar una microespuma, estando provisto el recipiente del gas dispersable en sangre de un medio de acoplamiento para el recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso, estando adaptado el medio de acoplamiento para permitir que el gas dispersable en sangre se introduzca hacia el interior del recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso.

Preferentemente, la mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante se presuriza hasta un nivel predeterminado. Las presiones preferidas se encuentran dentro del intervalo de presión manométrica comprendido entre 80 kPa (800 mbar) y 450 kPa (4,5 bar) (entre 180 kPa (1,8 bar) y 550 kPa (5,5 bar) de presión absoluta). Se ha descubierto que las presiones manométricas comprendidas en el intervalo de entre 100 kPa (1 bar) y 250 kPa (2,5 bar) son especialmente eficaces ya que a estas presiones hay muy poco cambio tanto en la densidad, como en la semivida de la espuma resultante.

La fuente de gas dispersable en sangre puede permanecer en su sitio mientras se dispensa la espuma. Sin embargo, preferentemente la fuente de gas dispersable en sangre se retira antes de que se libere la mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante, habiendo presurizado la mezcla hasta un nivel predeterminado. Así, el gas dispersable en sangre se puede introducir a través del mismo orificio o de la misma luz que se usa para dispensar la mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante. La formación de espuma tiene lugar tras la liberación de la mezcla a través de este orificio o luz.

De forma alternativa, el gas dispersable en sangre se puede introducir a través de un orificio o luz alejado del que se usa para dispensar la mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante, por ejemplo en el fondo del recipiente que contiene al líquido esclerosante acuoso. En este caso, no habría necesidad de quitar la fuente de gas dispersable en sangre de su lugar mientras se esté dispensando la espuma.

El líquido esclerosante se puede almacenar a presión atmosférica (o justo por encima) antes de que se introduzca el gas dispersable en sangre. Esto tiene la ventaja de que no puede tener lugar la penetración de aire no estéril antes de la introducción del gas. El líquido esclerosante se puede almacenar en presencia de un gas inerte o de una mezcla de gases inertes. La expresión "gas inerte", tal como se usa en esta memoria descriptiva, se refiere a un gas que es poco probable que reaccione con el líquido esclerosante de forma que cambie su naturaleza química. Los gases inertes adecuados incluyen dióxido de carbono, helio, neón, argón y especialmente nitrógeno.

De forma alternativa, el líquido esclerosante se puede almacenar a presión subatmosférica, minimizando así la cantidad de nitrógeno en la mezcla de gas presurizada final y manteniendo no reactivo también al dióxido de carbono, que es soluble en la espuma en un nivel mínimo en la mezcla de gas presurizada final. Las presiones de almacenamiento preferidas se encuentran dentro del intervalo comprendido entre 30 kPa (0,3 bar) y 70 kPa (0,7 bar) de presión absoluta (entre -70 kPa (-0,7 bar) y -30 kPa (-0,3 bar) de presión manométrica). Se ha descubierto que las presiones de almacenamiento comprendidas en el intervalo de entre 40 kPa (0,4 bar) y 60 kPa (0,6 bar) de presión absoluta, especialmente 50 kPa (0,5 bar) de presión absoluta, son especialmente eficaces.

El recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso normalmente se haría para una especificación de presión en particular. Típicamente, los botes de aluminio tienen una presión de rotura de 1200 kPa (12 bar). Dichos botes son propensos a experimentar una implosión durante su manipulación si se usa una presión absoluta inferior a 30 kPa (0,3 bar). Una vez que ha tenido lugar la implosión, los botes no pueden funcionar de forma correcta y el corrugado resultante puede causar que se produzca un microagujero.

Por otro lado, el uso de un nivel de presión más grande una vez que se ha presurizado la mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante hace innecesarias las presiones subatmosféricas.

La invención permite que se introduzca el gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable hacia el interior del recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso justo antes de que se libere la mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante. Esto se llevaría a cabo de forma conveniente en el mismo día en el que se va a usar la espuma en la escleropatía de vasos sanguíneos, o en el espacio de un periodo de veinticuatro horas antes de que se vaya a usar la espuma. Sin embargo, la espuma no tiene que usarse de inmediato; además, si el recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso se agita por descuido mientras que se introduce el gas dispersable en sangre, puede ser deseable dejarlo durante alrededor de cinco minutos para permitir que se establezca el contenido. Así se evita la formación de una macroespuma indeseable.

El gas dispersable en sangre se almacena en un recipiente provisto de un medio de acoplamiento para el recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso. El medio de acoplamiento puede hacerse una parte integrante con los recipientes o puede comprender un elemento intermedio. Parte de este elemento intermedio se puede desmontar de forma opcional antes de que se libere la mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante, habiendo presurizado la mezcla hasta un nivel predeterminado. El elemento intermedio puede incluir un elemento formador de espuma

ES 2 281 465 T3

para permitir que los componentes de la mezcla interactúen para formar una microespuma. El elemento formador de espuma puede tomar cualquier forma y en general comprende uno o más pasos de pequeña dimensión transversal, tal como se comenta a continuación.

5 Después de que se ha introducido el gas dispersable en sangre, preferentemente la mezcla se pasa a través de uno o más pasos que tienen al menos una dimensión transversal de entre 0,1 y 30 μm , controlándose la proporción de gas a líquido de tal forma que se produce una microespuma que tiene una densidad de entre 0,07 g/ml y 0,19 g/ml y una semivida de al menos 2 minutos.

10 Preferentemente la microespuma es tal que el 50% en número o más de sus burbujas de gas tienen un diámetro de 25 μm y por encima y éstas tienen un diámetro de no más de 200 μm .

Preferentemente, la proporción gas/líquido en la mezcla se controla de forma que la densidad de la microespuma sea de entre 0,09 g/ml y 0,16 g/ml, más preferentemente entre 0,10 g/ml y 0,15 g/ml.

15 Preferentemente la microespuma tiene una semivida de al menos 2,5 minutos, más preferentemente de al menos 3 minutos. La semivida puede ser tan prolongada como de 1 ó 2 horas o más, aunque preferentemente es menor de 60 minutos, más preferentemente es menor de 15 minutos y de la forma más preferente es menor de 10 minutos.

20 La semivida se mide de forma conveniente llenando un alojamiento con un volumen y un peso conocidos de espuma y permitiendo al líquido de ésta que drene en un alojamiento graduado, la cantidad drenada en un tiempo dado permite el cálculo de la semivida, es decir, permite el cálculo de la conversión de la microespuma de nuevo en sus fases de componentes líquidos y gaseosos. Preferentemente, esto se lleva a cabo a una temperatura y presión normales, aunque en la práctica serán suficientes las condiciones ambientales de la clínica o del laboratorio.

25 La proporción de gas a líquido usada en la mezcla final es importante a fin de controlar la estructura de la microespuma producida de forma que se optimice su estabilidad para el procedimiento y las circunstancias en las que ésta se esté llevando a cabo. Para las espumas óptimas, se prefiere mezclar un volumen de líquido esclerosante con entre aproximadamente 4 y 10 volúmenes (STP) de gas, más preferentemente con entre 6 y 8 volúmenes (STP) de gas.

30 Una forma adicional preferida de gas en la mezcla final comprende el 60% vol/vol o más de oxígeno, siendo el resto dióxido de carbono y nitrógeno. Una mezcla de gas final preferida es de entre el 60 y el 90% vol/vol de oxígeno y entre el 5 y el 40% vol/vol de dióxido de carbono y entre el 3 y el 10% vol/vol de nitrógeno. Dicha mezcla se puede preparar introduciendo un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable que comprenda entre el 95%-100% vol/vol de oxígeno dentro de un recipiente que contiene un líquido esclerosante acuoso almacenado bajo una mezcla de gases formada principalmente por dióxido de carbono con una pequeña cantidad de nitrógeno, en la proporción 75:25 o mayor.

35 Una composición preferida para la mezcla de gas final es 81% vol/vol de oxígeno, 13% vol/vol de dióxido de carbono y 6% vol/vol de nitrógeno. Dicha mezcla de gas final se puede preparar introduciendo oxígeno a una presión inicial de entre 500-600 kPa (5-6 bar) de presión absoluta desde un recipiente de 300 ml hacia el interior de un recipiente similar de 300 ml que contiene un líquido esclerosante acuoso almacenado bajo una atmósfera de gas inerte a una presión reducida de 50 kPa (0,5 bar) de presión absoluta, atmósfera de gas inerte que comprende una mezcla del 75% vol/vol de dióxido de carbono y del 25% vol/vol de nitrógeno, hasta que se alcance la presión de equilibrio entre los dos recipientes.

Se esperaría que el dióxido de carbono se disolviese en cierta medida en el líquido esclerosante. Las cifras anteriores se refieren a las proporciones de dióxido de carbono bajo la suposición de que no ha tenido lugar disolución.

50 Se encuentra que el paso de una corriente de líquido esclerosante y de gas bajo presión a través de uno o de más pasos de entre 0,1 μm y 30 μm tal como se describe, proporciona una microespuma inyectable esclerosante basada en gas dispersable en sangre que anteriormente se pensaba que solo se podía producir mediante el suministro de grandes cantidades de energía usando cepillos y mezcladoras de alta velocidad.

55 Preferentemente, el agente esclerosante es una disolución de polidocanol o de tetradecil sulfato de sodio en un vehículo acuoso, por ejemplo agua, especialmente en una solución salina. Más preferentemente la disolución es de entre el 0,25 y el 5% v/v de polidocanol, preferentemente en agua esterilizada o en una solución salina fisiológicamente aceptable, por ejemplo en entre el 0,5 y el 2% v/v de solución salina. La concentración de esclerosante en la disolución se incrementará de forma ventajosa para ciertas anomalías tales como el síndrome de Klippel-Trenaunay.

60 El esclerosante también puede contener componentes adicionales, tales como agentes estabilizantes, por ejemplo agentes estabilizantes de espumas, tales como por ejemplo glicerol. Los componentes adicionales pueden incluir alcoholes tales como etanol. Aún cuando esto puede reducir la estabilidad de la espuma, se cree que el esclerosante solubiliza oligómeros de polidocanol de bajo peso molecular.

65 De la forma más preferente, la concentración de esclerosante en el líquido acuoso es una disolución de entre el 0,25-2% vol/vol, preferentemente de polidocanol, en agua o en solución salina. El agua o la solución salina, al menos en algunos casos, también contiene preferentemente entre el 2-5% vol/vol de un alcohol fisiológicamente aceptable,

ES 2 281 465 T3

por ejemplo etanol. Preferentemente la disolución de polidocanol se tampona con fosfato. Preferentemente, el pH del tampón se ajusta para ser un pH fisiológico, por ejemplo entre un pH 6 y un pH 8. En presencia de dióxido de carbono disuelto, se esperaría que el valor de pH fuese de alrededor de 6,8.

5 Las presiones adecuadas antes de que se libere la mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante se encuentran típicamente en el intervalo comprendido entre 1 kPa (0,01 bar) y 900 kPa (9 bar) por encima de la presión atmosférica. Para el uso de mallas, por ejemplo entre una y ocho mallas dispuestas en serie, que tengan aperturas con un diámetro de entre 10-30 μm , serán adecuadas, entre otras, presiones de entre 81,06 y 455,96 kPa (0,8 y 4,5 atmósferas) por encima de un bar. Para el uso de entre tres y cinco mallas con una apertura de 20 μm se encuentra que
10 para producir una espuma buena es suficiente una presión de entre 150-170 kPa (1,5-1,7 bar) por encima de la presión atmosférica. Se puede usar de forma ventajosa una presión de entre 200-250 kPa (2-2,5 bar) por encima de la presión atmosférica. Para una membrana con un tamaño de poro de 1 μm , se prefiere una presión de 500 kPa (5 bar) o más por encima de la presión atmosférica.

15 En una forma de realización preferida de la invención, los pasos son en forma de membrana, por ejemplo una membrana de un polímero tal como politetrafluoroetileno, en la que la membrana está formada por fibras conectadas de forma aleatoria y tiene un tamaño de poro eficaz estimado que puede ser varias veces menor que su tamaño de poro aparente. Una forma especialmente adecuada de esto es una película de PTFE de orientación biaxial proporcionada por Tetratex^{MR} USA bajo la marca comercial Tetratex^{MR}, encontrándose las valoraciones estándar de porosidad entre
20 0,1 y 10 μm . Los tamaños de poro preferidos para el procedimiento y para los dispositivos de la presente invención son de entre 3 y 7 μm . Este material se puede laminar con un material de soporte poroso para proporcionarle resistencia y tiene la ventaja de que pueden ser suficientes una o más de dichas mallas para producir una espuma que reúna los requisitos de uso expuestos anteriormente en relación con la estabilidad.

25 En un segundo aspecto de la presente invención se proporciona un dispositivo para la producción de una microespuma adecuada para el uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, en particular de venas, que comprende un alojamiento en el que se sitúa una cámara presurizada que contiene una disolución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable mencionado en el primer aspecto de la presente invención; una vía con uno o más orificios de salida por la que puede pasar la disolución desde la cámara presurizada hasta el exterior del dispositivo a través de
30 dicho uno o más orificios de salida y que comprende un mecanismo mediante el cual se puede abrir o cerrar la vía desde la cámara hasta el exterior de forma que, cuando el recipiente está presurizado y la vía está abierta, el fluido se forzará a pasar a lo largo de la vía y a través de uno o más orificios de salida;

35 incorporando dicho alojamiento una entrada para la admisión de una fuente presurizada de un gas fisiológicamente aceptable que sea dispersable en sangre; estando el gas en contacto con la disolución después de la activación del mecanismo de tal forma que se produzca una mezcla gas-disolución;

incluyendo dicha vía hacia el exterior del alojamiento uno o más elementos formadores de espuma;

40 caracterizado porque el gas dispersable en sangre se almacena en un recipiente provisto de un medio de acoplamiento para el alojamiento que contiene al líquido esclerosante acuoso, medio de acoplamiento que comprende un conector que se acopla en un extremo con el recipiente para el líquido esclerosante acuoso y en el otro extremo con el recipiente para el gas dispersable en sangre, para permitir que el gas dispersable en sangre se introduzca hacia el interior de la cámara que contiene el líquido esclerosante acuoso.

45 El elemento(s) formador de espuma puede comprender uno o más pasos con una dimensión transversal, preferentemente con un diámetro, de entre 0,1 μm y 30 μm , a través de los que se pasan la disolución y la mezcla de gas para alcanzar el exterior del dispositivo, formando dicho paso de dicha mezcla a través de los pasos una microespuma con una densidad de entre 0,07 y 0,19 g/ml y con una semivida de al menos 2 minutos.

50 La fuente de gas dispersable en sangre puede permanecer en su sitio mientras se dispensa la espuma. Sin embargo, preferentemente la fuente de gas dispersable en sangre se retira antes de que se libere la mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante, habiendo presurizado la mezcla hasta un nivel predeterminado. Así, la entrada para la admisión del gas fisiológicamente aceptable puede ser la salida usada para dispensar la mezcla de gas dispersable
55 en sangre y líquido esclerosante.

El medio de acoplamiento puede hacerse de forma integral con los recipientes, o puede comprender un elemento intermedio. Parte de este elemento intermedio puede ser desmontable de forma opcional antes de que se libere la mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante, habiendo presurizado la mezcla hasta un nivel predeterminado. El elemento intermedio puede incluir un elemento formador de espuma para permitir que los componentes de la mezcla interactúen para formar una microespuma.

60 El medio de acoplamiento comprende un conector que se acopla en un extremo con el recipiente para el líquido esclerosante acuoso y en el otro extremo con el recipiente para el gas dispersable en sangre. Los extremos pueden estar en cualquier ángulo, aunque para asegurar que el aparato se mantiene en la posición correcta cuando se introduce el gas dispersable en sangre, preferentemente los extremos son paralelos entre sí. De la forma más conveniente, el conector comprende un elemento generalmente cilíndrico con los extremos abiertos.

ES 2 281 465 T3

5 El conector puede tomar cualquier forma que permita a los recipientes presionarse conjuntamente para la introducción del gas dispersable en sangre y que les permita separarse de nuevo. Así, esto puede incluir un mecanismo de sujeción a presión para ejercer presión entre los recipientes conjuntamente de forma rápida, o un paso de rosca para apretarlos conjuntamente de forma más lenta. Sin embargo, preferentemente el conector incluye una pista de levas mediante la que la rotación de los recipientes uno en relación con el otro los mueve conjuntamente de una forma controlada. La pista de levas puede estar provista además de una pista de liberación, de forma que los recipientes se puedan separar de nuevo. En la pista de levas se pueden proveer uno o más retenes para permitir que el usuario gradúe el progreso de la introducción del gas dispersable en sangre.

10 Se puede proporcionar un espaciador desmontable para evitar que los recipientes se presionen conjuntamente hasta que se requiera. Preferentemente este espaciador toma la forma de un collar anular situado entre un conector de dos piezas. Una pieza del conector se equipa con una clavija de acoplamiento y la otra con la pista de levas.

15 Se puede proporcionar una camisa desmontable adicional que selle el conector antes de su uso. Esta camisa puede tomar la forma de una camisa envuelta en plástico retráctil con sello de garantía hecho de materiales plásticos delgados situados sobre el espaciador desmontable.

20 Las dos piezas del conector se pueden separar después de la introducción del gas dispersable en sangre. Preferentemente el conector incluye un mecanismo de accionamiento de válvula para aerosoles, por medio de cuya separación se deja al mecanismo de accionamiento acoplado al recipiente para el agente esclerosante. Preferentemente el conector incluye un mecanismo de accionamiento de válvula para aerosoles en una posición sobre el recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso. El elemento formador de espuma puede hacerse una parte integrante con el mecanismo de accionamiento de la válvula para aerosoles.

25 El conector se puede acoplar con las bridas de la copa de montaje de los dos recipientes, tal como la camisa guía descrita en el documento EP-A-0217582 (Unilever PLC y col.). De forma alternativa, puede estar provisto de un elemento macho, tal como una clavija, que se acople con un elemento hembra, tal como un enchufe, que se hace integrante con los recipientes.

30 O en el interior de la cámara presurizable dispuesta en la vía hacia la válvula, o en el lado aguas abajo de la válvula, se proporciona un elemento que tiene montados uno o más pasos descritos en el primer aspecto de forma que la mezcla de líquido y gas, es decir la dispersión de burbujas en el líquido, aerosol o macroespuma, pasa a través del paso o de los pasos y se causa que se forme una espuma. Este elemento se puede situar de forma conveniente en una tapa sobre el alojamiento metálico hermético entre el montaje de la válvula y una boquilla de salida. De forma conveniente, la depresión de la tapa hace funcionar la válvula. De forma alternativa, el elemento está dentro del alojamiento metálico hermético montado encima de la interfase líquido gas.

35 La presión de gas empleada dependerá de los materiales que se estén usando y de su configuración, aunque de forma conveniente será de entre 1 kPa y 900 kPa (0,01 y 9 bar) por encima de la presión atmosférica, más preferentemente entre 10-300 kPa (0,1-3 bar) por encima de la presión atmosférica y aún más preferentemente entre 150-250 kPa (1,5-2,5 bar) por encima de la presión atmosférica.

45 El gas dispersable en sangre se almacena en un recipiente provisto de un medio de acoplamiento para el alojamiento que contiene el líquido esclerosante acuoso. El medio de acoplamiento puede hacerse una parte integrante con los recipientes, o puede comprender un elemento intermedio. Parte de este elemento intermedio puede ser desmontable de forma opcional antes de que se libere la mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante, habiendo presurizado la mezcla hasta un nivel predeterminado. El elemento intermedio puede incluir un elemento formador de espuma para permitir que los componentes de la mezcla interactúen para formar una microespuma.

50 Las formas preferidas del uno o más elementos que definen los pasos múltiples para uso en el dispositivo de la presente invención son mallas, tamices o aglomerados sinterizados. Así, se proporcionarán una o más mallas o tamices perforados o aglomerados sinterizados, con algunas formas preferidas que emplean una serie de dichos elementos dispuestos en paralelo con sus superficies principales perpendiculares a la vía de expulsión de la disolución/gas.

55 Se prefiere que cualquier elemento en los dispositivos de acuerdo con la invención que tenga una dimensión crítica y que es probable que se esponga a una disolución acuosa durante más de unos pocos minutos, esté fabricado de un material que no cambie la dimensión cuando se esponga al material acuoso. Así, preferentemente dichos elementos no deberían ser de un material que se hinche con el agua tal como el Nylon 66, sino de una poliolefina tal como polipropileno o polietileno. Por otra parte, el Nylon 66 es ideal para elementos en los que la exposición a la disolución acuosa es tan breve que es poco probable que tenga lugar hinchamiento, tal como el elemento que define los pasos con una dimensión de entre 0,1 μm -30 μm .

65 Preferentemente, el alojamiento metálico hermético se dimensiona de forma que contenga suficiente gas y disolución como para formar hasta 500 ml de microespuma, más preferentemente entre 1 ml y hasta 200 ml y de la forma más preferente entre 10 y 60 ml de microespuma. En particular, la cantidad de gas a presión en dichos alojamientos metálicos herméticos debería ser suficiente para producir suficiente espuma para tratar, es decir para llenar, al menos una vena safena humana varicosa. El dispositivo de alojamiento metálico hermético más preferido es desechable

ES 2 281 465 T3

después de su uso, o no se puede utilizar de nuevo una vez que se ha abierto, para evitar por ejemplo problemas de mantenimiento de la esterilidad.

En un tercer aspecto de la presente invención se proporciona un dispositivo para la producción de una microespuma adecuada para su uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, en forma de un kit que comprende:

- (a) un alojamiento en el que se sitúa una cámara presurizada que contiene una disolución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable; una vía con uno o más orificios de salida por la que puede pasar la disolución desde la cámara presurizada hasta el exterior del dispositivo a través de dichos uno o más orificios de salida y un mecanismo mediante el cual se puede abrir o cerrar la vía desde la cámara hasta el exterior de forma que, cuando el recipiente está presurizado y la vía está abierta, el fluido se forzará a pasar a lo largo de la vía y a través de uno o más orificios de salida y
- (b) un recipiente presurizado que contiene un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable provisto de un medio de acoplamiento para dicho alojamiento, medio de acoplamiento que está adaptado para permitir que el gas dispersable en sangre se introduzca hacia el interior de dicho alojamiento;

incorporando dicho alojamiento una entrada para la admisión de gas dispersable en sangre; estando el gas en contacto con la disolución después de la activación del mecanismo de tal forma que se produzca una mezcla gas-disolución.

La vía hacia el exterior del alojamiento puede incluir uno o más elementos formadores de espuma.

El alojamiento en el que se sitúa la cámara presurizable que contiene la disolución del agente esclerosante y el recipiente que contiene el gas dispersable en sangre se colocan en un paquete sellado, o comercializado de otra manera en forma de una sola unidad. Normalmente esto estaría destinado para un tratamiento individual y se desecharía después de su uso.

El líquido esclerosante se puede almacenar en presencia de un gas inerte o de una mezcla de gases inertes, tal como se discutió anteriormente.

En un cuarto aspecto de la presente invención se proporciona un dispositivo para la producción de una microespuma adecuada para el uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, en particular de venas, que comprende un alojamiento en el que se sitúa una cámara presurizada que contiene una disolución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable mencionado en el primer aspecto de la presente invención; una vía con uno o más orificios de salida por la que puede pasar la disolución desde la cámara presurizada hasta el exterior del dispositivo a través de dicho uno o más orificios de salida y que comprende un mecanismo mediante el cual se puede abrir o cerrar la vía desde la cámara hasta el exterior de forma que, cuando el recipiente está presurizado y la vía está abierta, el fluido se forzará a pasar a lo largo de la vía y a través de uno o más orificios de salida;

incorporando dicho alojamiento una entrada para la admisión de una fuente presurizada de un gas fisiológicamente aceptable que sea dispersable en sangre; estando el gas en contacto con la disolución después de la activación del mecanismo de tal forma que se produzca una mezcla gas-disolución;

incluyendo dicha vía hacia el exterior del alojamiento uno o más elementos formadores de espuma;

caracterizado porque el gas dispersable en sangre se almacena en presencia de un gas inerte o de una mezcla de gases inertes.

La presente invención se describirá a continuación de forma adicional a modo de ilustración solo a modo de referencia en las siguientes figuras y ejemplos. Las formas de realización adicionales que están dentro del alcance de la invención se les ocurrirán a los expertos en la técnica a la luz de éstos. Éstas incluyen a aquellas descritas en los documentos EP-A-0217582 (Unilever PLC y col.) y EP-A-0997396 (Kart Vogelsang GmbH).

Figuras

La figura 1 muestra una vista transversal de un dispositivo del segundo aspecto de la invención que incorpora un mecanismo de pista de levas, tal como se describe de forma adicional en el ejemplo 1 que sigue a continuación.

La figura 2 muestra una vista en despiece ordenado de un dispositivo de un alojamiento metálico hermético del segundo aspecto que incorpora una variante del mecanismo de pista de levas de la figura 1, tal como se describe de forma adicional en el ejemplo 2 que sigue a continuación, en la que la figura 2a muestra el conector, la figura 2b muestra el ensamblaje completo, la figura 2c muestra una porción en corte del conector y la figura 2d y la figura 2e muestran secciones transversales del mecanismo de levas.

La figura 3 muestra una vista en despiece ordenado de un dispositivo de alojamiento metálico hermético del segundo aspecto que incorpora un mecanismo con paso de rosca, tal como se describe de forma adicional en el ejemplo 3 que sigue a continuación, en la que la figura 3a muestra el ensamblaje completo y la figura 3b muestra una sección transversal del dispositivo ensamblado.

ES 2 281 465 T3

La figura 4 muestra una vista en despiece ordenado de un dispositivo de alojamiento metálico hermético del segundo aspecto que incorpora un mecanismo de sujeción a presión, tal como se describe de forma adicional en el ejemplo 4 que sigue a continuación, en la que la figura 4a y la figura 4b muestran al conector en la posición abierta y cerrada, la figura 4c muestra el ensamblaje completo y en la que la figura 4e, la figura 4f, la figura 4g y la figura 4h muestran secciones transversales del mecanismo de sujeción.

La figura 5 es una vista del actuador seguro de las figuras 2, 3 y 4, en la que la figura 5a muestra la tapa, la figura 5b muestra el cuerpo y la figura 5c muestra el actuador seguro ensamblado.

10 Ejemplos

Ejemplo 1

La figura 1 ilustra un dispositivo del segundo aspecto de la invención que incorpora un mecanismo de pista de levas. El dispositivo comprende un recipiente (1) para un líquido esclerosante acuoso, un recipiente (2) para un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable y un medio de acoplamiento que comprende un conector (3).

El dispositivo está diseñado para usarse con el recipiente (1) para el líquido esclerosante acuoso cargado con 18 ml de una formulación de polidocanol, que comprende polidocanol al 1% en una disolución acuosa tamponada con fosfato con un pH de 7,3 que incluye una pequeña proporción de etanol para solubilizar el polidocanol y cargado con una mezcla gaseosa del 75% de CO₂/25% de N₂ a una presión absoluta de 50 kPa (0,5 bar). La válvula para aerosoles sobre el bote mide de forma continua una proporción de mezcla especificada de líquido a gas para crear una espuma de densidad especificada.

El recipiente (2) para un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable se carga con oxígeno puro gaseoso a una presión absoluta de 580 kPa (5,8 bar). Éste se usa para presurizar el recipiente (1) para el líquido esclerosante acuoso justo antes de que se requiera la microespuma y a continuación se desecha. La razón para la adición del oxígeno en el último momento antes del uso es que el polidocanol parece ser incompatible con la exposición de larga duración al oxígeno presurizado.

Así, en lo sucesivo los dos recipientes se conocerán como el bote de PD [polidocanol] (1) y el bote de O₂ (2).

El ensamblaje del conector (3) entre los dos botes permite la transferencia de una sola vez del oxígeno del bote de O₂ (2) al bote de PD (1) cuando se acciona por un usuario. Esta acción produce una mezcla de gas presurizado en el bote de PD (1) a una presión absoluta de 350 ± 15 kPa (3,15 ± 0,15 bar) cuando se completa la transferencia de gas esterilizado.

Cada uno de los botes (1, 2) está provisto de un montaje de encaje a presión (4, 5). Éstos se pueden fabricar como molduras idénticas. Las piezas del encaje a presión (4, 5) se acoplan a la copa de montaje engastada (6, 7) de cada bote (1, 2) con una fuerza de rozamiento elevada. El conector se fabrica en dos mitades (8, 9), y la elevada fuerza de rozamiento permite al usuario sujetar los dos botes conectados (1, 2) y hacer girar las mitades (8, 9) del conector en relación con la otra sin resbalar entre el conector (3) y los botes. Cada uno de estos montajes para botes (6, 7) tiene agujeros de encaje a presión (10, 11) para el acoplamiento de los dientes de acoplamiento (12, 13) que están sobre las superficies apropiadas de las dos mitades (8, 9) del conector.

El conector (3) es un ensamblaje que comprende varias piezas moldeadas por inyección. Las dos mitades (8, 9) del conector tienen la forma de camisas de pista de levas que se ajustan conjuntamente en forma de dos tubos concéntricos. Estos tubos están interconectados mediante clavijas (14) con protuberancias en una mitad que conectan las pistas de levas (15) hundidas de la otra mitad. Las pistas de levas tienen tres posiciones de descanso con retenes. El primero de estos retenes es la posición de descanso para el almacenamiento. Se proporciona una seguridad extra en este retén colocando un collar desmontable (16) en un hueco entre el extremo de una camisa y el de la otra. Hasta que se retire este collar (16) no es posible hacer girar las camisas más allá de la posición del primer retén. Esto asegura al conector contra su accionamiento accidental.

Se suministra un elemento de seguridad adicional proporcionando una etiqueta con sello de garantía a través de la unión entre la camisa (9) de la pista de levas y el collar desmontable (16).

Las camisas (8, 9) de la pista de levas se moldean por inyección en ABS como piezas por separado y más tarde se ensamblan de forma que se acoplen la una a la otra en el primer tope de la pista de levas con retenes. Las camisas ensambladas se encajan a presión como una unidad sobre la placa de montaje (5) del bote de O₂ (2) a través de cuatro dientes de fijación. El collar de seguridad y la etiqueta con sello de garantía se añaden en este punto para hacer un subensamblaje del bote de O₂.

El conector (3) incluye en su parte interior una lanzadera de bloque de malla (17) sobre la mitad del conector (8) contigua al bote de PD (1). La lanzadera de bloque de malla (17) está compuesta por cuatro filtros de disco moldeados por inyección con un tamaño de orificio de malla de 20 micrómetros y con un área abierta de aproximadamente el 10%. Éstos están preensamblados en el interior de un tubo de revestimiento (18). Los extremos de conexión del bloque (17)

ES 2 281 465 T3

se diseñan para proporcionar una cara hermética para el gas y/o juntas de anillo 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.

5 La lanzadera de bloque de malla (17) se ensambla sobre la válvula (19) del bote de PD mediante el ajuste a presión de los componentes conjuntamente en un medio esterilizado.

10 El bote de PD (1) y la lanzadera de bloque de malla (17) acoplada se ofrecen hacia el conector (3) y hacia el bote de O₂ (2) acoplado y hacia un ajuste deslizante fabricado para permitir el encaje a presión de los cuatro dientes de fijación (12) en el lado del bote de PD del conector (3) dentro de los orificios de acoplamiento (10) en la placa de montaje (4) en el bote de PD (1). Esto completa el ensamblaje del sistema. En este estado, hay aproximadamente 2 mm de espacio libre entre la válvula de vástago (20) del bote de O₂ (2) y el punto en el que éste formaría una junta contra un luer hembra de salida desde el bloque.

15 Cuando se retiran la camisa con sello de garantía y el collar de seguridad (16), es posible asir los dos botes (1, 2) y hacer girar una mitad del conector (3) contra la otra mitad para acoplar y abrir la válvula (20) del bote de O₂.

20 A medida que continúa la rotación del conector (3) hacia su segunda posición de retén, la válvula (19) del bote de PD se abre por completo. El flujo de gas desde el bote de O₂ (2) está limitado por un pequeño orificio de salida (21) en la válvula de vástago (20). Se necesitan aproximadamente 30 segundos en la segunda posición de retén para que la presión del gas (casi) se equilibre entre los dos botes a un nivel de 315 kPa ± 15 kPa (3,15 bar ± 0,15 bar).

25 Después de la espera de 30 segundos en la segunda posición de retén, el conector (3) se hace girar por parte del usuario de forma adicional hasta la tercera posición de retén. En esta posición, los dos botes (1, 2) se pueden separar, dejando al bote de PD (1) con la mitad (8) del conector y al ensamblaje de la lanzadera (17) cautivo entre el conector y el bote de PD. En este punto, se desecha el bote de O₂ (2).

30 Es importante mantener el bote de PD (1) en posición vertical y no agitar los contenidos, ya que esto formaría una macroespuma en el bote y perturbaría la proporción de mezcla especificada de gas a líquido y, por lo tanto, la densidad de la microespuma. No obstante, si el bote de PD (1) se agita en un descuido mientras que se introduce el gas, éste se puede dejar durante alrededor de cinco minutos para permitir que se estabilice el contenido. Así, se elimina la macroespuma indeseable. Incluso si el bote no se agita en un descuido, es deseable esperar dos o tres minutos para que se colapse la macroespuma formada a partir de la operación de gasificación.

35 Cada alojamiento metálico hermético (1, 2) es de un diseño estándar de entre 200 y 350 ml con paredes de aluminio, cuya superficie interior está recubierta con una resina epoxi resistente a la acción del polidocanol y del oxígeno (por ejemplo Hoba 7940, Holden Reino Unido). El fondo del bote de PD (1) está abovedado hacia el interior. La bóveda proporciona una zona de perímetro alrededor del fondo de la cámara interna en la que se retiene un nivel de disolución de polidocanol suficiente para que se sumerja allí el extremo abierto del fondo de un tubo de inmersión cuando la parte superior de la bóveda ya no esté cubierta con la disolución. De esta forma, mediante el uso de señales en el exterior del alojamiento metálico hermético para indicar la posición del tubo de inmersión, el alojamiento metálico hermético se puede orientar para extraer la última fracción de la disolución si se desea. En la práctica es suficiente una orientación vertical.

45 En la parte superior del bote de PD (1) se engarza una válvula para aerosoles (19) con un diámetro estándar de 2,54 cm (1") (Precision Valves, Peterborough, Reino Unido) antes o después del llenado estéril con la disolución y la válvula se puede activar apretando la lanzadera de bloque de malla (17), que actúa como un mecanismo de accionamiento de la válvula para aerosoles, para liberar los contenidos a través de una boquilla de salida (22) dimensionada para acoplar un ajuste luer de una jeringa o de un conector de múltiples vías (no mostrados).

50 Ejemplo 2

55 En la figura 2 se muestra una forma de realización adicional de la presente invención, que en general es similar en operación al ejemplo 1, aunque incorpora una variante del mecanismo de la pista de levas. El dispositivo comprende un recipiente (1) para un líquido esclerosante acuoso, un recipiente (2) para un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable y un medio de acoplamiento que comprende un conector (3). En lo sucesivo los dos recipientes se conocerán de nuevo como el bote de PD [polidocanol] (1) y el bote de O₂ (2).

60 El conector (3) es un ensamblaje que comprende varias piezas moldeadas por inyección. Está fabricado en dos mitades (8, 9), provistas cada una de nervaduras para permitir al usuario sujetar y hacer girar las mitades (8, 9) del conector una en relación con la otra. Las dos mitades (8, 9) del conector tienen la forma de camisas de pista de levas que se ajustan conjuntamente en forma de dos tubos concéntricos. Estos tubos están interconectados mediante una clavija (14) con protuberancia en una mitad que conecta una pista de levas (15) hundida en la otra mitad. La pista de levas tiene dos posiciones de descanso con retenes (23). El primero de estos retenes (23a) es la posición de descanso para el almacenamiento después del ensamblaje. Se proporciona una seguridad extra en este retén colocando un collar desmontable (16) en un hueco entre el extremo de una camisa y el de la otra. Hasta que se retire este collar (16) no es posible hacer girar las camisas más allá de la posición del primer retén. Esto asegura al conector contra su accionamiento accidental. El collar desmontable (16) comprende un espaciador en forma de una banda soldada

ES 2 281 465 T3

ultrasonicamente de materiales plásticos y hasta que se retire la clavija (14) se mantiene en una posición de reposo acoplándose al primer tope (23a) de la pista de levas con retenes (15).

5 Las camisas (8, 9) de la pista de levas se moldean por inyección en ABS como piezas por separado, que comprenden un collar de levas (8) y un collar de clavijas (9). La clavija (14) se sitúa sobre una parte resiliente del collar de clavijas (9). Más tarde se ensamblan mediante su encaje a presión conjuntamente en la dirección de la flecha A de forma que la clavija se mueve desde la posición 1 de la fig. 2e hasta la posición 2 y las camisas (8, 9) de la pista de levas se acoplan una con otra en el primer tope (23a) de la pista de levas con retenes (15). Las camisas ensambladas se encajan a presión como una unidad sobre el bote de O₂ (2) conjuntamente en la dirección de la flecha B. En este punto, se
10 añade el collar de seguridad soldándolo ultrasonicamente a la unidad para fabricar un subensamblaje del bote de O₂.

El conector (3) se diseña para incluir en su interior un actuador seguro (17) que incorpora una lanzadera de bloque de malla en el collar de la pista de levas (8) contiguo al bote de PD (1), tal como en el ejemplo 1. El actuador seguro (17) se ensambla sobre la válvula (19) del bote de PD en la dirección de la flecha C y se muestra mejor en la figura 5. Éste
15 comprende un cuerpo frusto-cónico generalmente cilíndrico (17b) y una tapa anular (17a). El cuerpo generalmente cilíndrico (17b) se conecta a una boquilla de salida (22), dimensionada para acoplar un ajuste luer de una jeringa o de un conector de múltiples vías, por medio de ballestas (17c). La tapa anular (17a) se acopla al extremo abierto del cuerpo generalmente cilíndrico (17b), de forma que oculta las ballestas (17c). En el interior del actuador seguro se oculta la lanzadera de bloque de malla (no mostrada).
20

El bote de PD (1) y el actuador seguro (17) acoplado se ofrecen hacia el conector (3) y hacia el bote de O₂ (2) acoplado y hacia un ajuste deslizante fabricado en la dirección de la flecha D. Esto completa el ensamblaje del sistema.

25 Cuando se retira el collar de seguridad (16), es posible asir las nervaduras sobre las dos mitades (8, 9) del conector y hacer girar una mitad del conector (3) contra la otra mitad en la dirección de la flecha E, moviendo la clavija (14) desde su posición de reposo 2 que acopla el primer tope (23a) de la pista de levas con retenes (15) hacia una posición de accionamiento 3 que acopla el segundo tope (23b) de la pista de levas (15). Esto causa el acoplamiento y la apertura de las válvulas (19, 20) de los botes. El recorrido de actuación real es la distancia f.

30 Después de una espera de 30 segundos en la posición de accionamiento 3, el conector (3) se hace girar de forma adicional por parte del usuario en la dirección de la flecha F. En esta posición, los dos botes (1, 2) se pueden separar moviendo la clavija (14) hacia la posición 4 mostrada en la fig. 4e en la dirección de la flecha G y dejando al bote de PD (1) con la mitad (8) del conector y al ensamblaje de la lanzadera (17) cautivo entre el conector y el bote de PD. En este punto, se desecha el bote de O₂ (2).
35

Ejemplo 3

En la figura 3 se muestra una forma de realización adicional de la presente invención que incorpora un mecanismo con paso de rosca. La forma externa de los distintos elementos es similar a la del ejemplo 2. El dispositivo comprende
40 un recipiente (1) para un líquido esclerosante acuoso, un recipiente (2) para un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable y un medio de acoplamiento que comprende un conector (3). En lo sucesivo los dos recipientes se conocerán de nuevo como el bote de PD [polidocanol] (1) y el bote de O₂ (2).

El conector (3) es un ensamblaje que comprende varias piezas moldeadas por inyección. Está fabricado en dos
45 mitades (8, 9), provistas cada una de nervaduras para permitir al usuario sujetar y hacer girar las mitades (8, 9) del conector una en relación con la otra. Las mitades moldeadas por inyección (8, 9) comprenden un collar macho (8) y un collar hembra (9). Colocando un collar desmontable (16) alrededor del conector (3) se proporciona una seguridad extra. El collar desmontable (16) comprende un espaciador en forma de un tubo de cartón. Los dos collares (8, 9) están provistos cada uno con lengüetas de transmisión (24) para permitir que la herramienta correspondiente los empuje
50 conjuntamente en la dirección de las flechas C con el tubo de cartón (16) aplicado.

El collar hembra (9) se encaja a presión sobre el tubo de O₂ (2) en la dirección de la flecha B. El collar macho (8) incluye en su interior un actuador seguro (17) que incorpora una lanzadera de bloque de malla tal como en el ejemplo 2. El actuador seguro (17) se ensambla sobre la válvula (19) del bote de PD en la dirección de la flecha A y el collar macho (8) se empuja sobre éste en la dirección de la flecha D.
55

60 Cuando se retira el tubo de cartón (16), es posible asir las nervaduras sobre las dos mitades (8, 9) del conector y hacer girar una mitad del conector (3) contra la otra mitad en la dirección de las agujas del reloj. Esto causa el acoplamiento y la abertura de la válvula del bote de O₂ y de la válvula del bote de PD, tal como en el ejemplo 2.

Después de una espera de 30 segundos, las dos mitades del conector (3) se hacen girar en dirección contraria a la de las agujas del reloj. Los dos botes (1, 2) se pueden separar y el bote de O₂ (2) se puede desechar.

Ejemplo 4

65 En la figura 4 se muestra una forma de realización adicional de la presente invención que incorpora un mecanismo de sujeción a presión. La forma externa de los distintos 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 san-

ES 2 281 465 T3

gre fisiológicamente aceptable y un medio de acoplamiento que comprende un conector (3). En lo sucesivo los dos recipientes se conocerán de nuevo como el bote de PD [polidocanol] (1) y el bote de O₂ (2).

5 El conector (3) es un ensamblaje e incluye dos mitades (8, 9) moldeadas por inyección que comprenden un collar macho (8) y un collar hembra (9). Colocando un collar desmontable (16) se proporciona una seguridad extra. El collar desmontable (16) comprende un espaciador flexible de materiales plásticos que incluyen una clavija (16a) y una ranura (16b) resilientes que sirven para bloquear el collar desmontable (16) en el sitio presionando en la dirección de la flecha E. Además, el espaciador flexible (16) se puede soldar ultrasónicamente. Las dos mitades (8, 9) moldeadas por inyección se ensamblan presionándolas conjuntamente en la dirección de las flechas C, tal como se muestra en las
10 figuras 4e y 4f, mostrando la figura 4f el dispositivo en su posición de transporte.

El collar hembra (9) se encaja a presión sobre el tubo de O₂ (2) en la dirección de la flecha B. El collar macho (8) incluye en su interior un actuador seguro (17) que incorpora una lanzadera de bloque de malla tal como en el ejemplo 2. El actuador seguro (17) se ensambla sobre la válvula (19) del bote de PD en la dirección de la flecha A y el collar macho (8) se empuja sobre éste en la dirección de la flecha D.
15

El collar hembra (9) se fabrica en un material resiliente y está provisto de dientes (9a) y lengüetas (9b) flexibles. En la posición de transporte, los dientes descansan en las ranuras correspondientes (8a) en el collar macho (8). Se proporcionan ranuras adicionales (8c) contiguas a éstas, más cerca del bote de PD (1). Las lengüetas (9b) se bloquean contra los surcos correspondientes (8b) en el collar macho (8).
20

Cuando se retira el espaciador flexible (16) tirando de la clavija resiliente (16a) hacia afuera de la ranura (16b) en la dirección de la flecha F, es posible asir los dos botes (1, 2) y empujar una mitad del conector (3) hacia la otra mitad en la dirección de la flecha G, tal como se muestra en la figura 4g. Los dientes flexibles (9a) en el collar hembra (9) se mueven de ese modo hacia el interior de las ranuras (8c) que están más cerca del bote de PD (1). Esto causa el acoplamiento y la abertura de la válvula del bote de O₂ y de la válvula del bote de PD, tal como en el ejemplo 2.
25

Después de una espera de 30 segundos, las dos mitades del conector (3) se hacen girar una en relación con la otra en la dirección de la flecha H. Esto es posible porque ahora las lengüetas (9b) están libres de los surcos (8b) en el collar (8). La rotación causa que se desacoplen los dientes flexibles (9a) en el collar hembra (9). Los dos botes (1, 2) se pueden separar y el bote de O₂ (2) se puede desechar.
30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para la producción de una microespuma adecuada para su uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, **caracterizado** porque comprende la introducción, dentro de un periodo de veinticuatro horas antes de que se use la espuma en la escleropatía de vasos sanguíneos, de un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable desde un recipiente hacia el interior de un recipiente que contiene un líquido esclerosante acuoso y la liberación de la mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante, mediante el cual tras la liberación de la mezcla los componentes de la mezcla interactúan para formar una microespuma, estando provisto el recipiente para el gas dispersable en sangre de un medio de acoplamiento para el recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso, estando adaptado el medio de acoplamiento para permitir que el gas dispersable en sangre se introduzca hacia el interior del recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso.
- 15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante se presuriza hasta un nivel predeterminado en el intervalo de entre 80 kPa y 450 kPa (800 mbar y 4,5 bar) de presión manométrica.
- 20 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque la fuente de gas dispersable en sangre se retira antes de que se libere la mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante, habiendo presurizado la mezcla hasta un nivel predeterminado.
- 25 4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el gas dispersable en sangre se puede introducir a través del mismo orificio o de la misma luz que se usa para dispensar la mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante.
- 30 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable se introduce dentro del recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso en el mismo día en el que se va a usar la espuma en la escleropatía de vasos sanguíneos.
- 35 6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el líquido esclerosante se almacena en presencia de un gas inerte o de una mezcla de gases inertes.
- 40 7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el medio de acoplamiento comprende un elemento intermedio.
- 45 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque parte del elemento intermedio se retira antes de que se libere la mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante, habiendo presurizado la mezcla hasta un nivel predeterminado.
- 50 9. Un procedimiento según la reivindicación 7 ó la reivindicación 8, **caracterizado** porque el elemento intermedio incluye un elemento formador de espuma para permitir que los componentes de la mezcla interactúen para formar una microespuma.
- 55 10. Un procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado** porque el elemento formador de espuma comprende uno o más pasos de pequeña dimensión transversal.
- 60 11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la mezcla se pasa a través de uno o más pasos que tienen al menos una dimensión transversal de entre 0,1 y 30 μm , controlándose la proporción de gas a líquido de tal forma que se produce una microespuma que tiene una densidad de entre 0,07 g/ml y 0,19 g/ml y una semivida de al menos 2 minutos.
- 65 12. Un dispositivo para la producción de una microespuma adecuada para su uso en la escleropatía de vasos sanguíneos que comprende un alojamiento en el que se sitúa una cámara presurizada que contiene una disolución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable; una vía con uno o más orificios de salida por la que puede pasar la disolución desde la cámara presurizada hasta el exterior del dispositivo a través de dichos uno o más orificios de salida y un mecanismo mediante el cual se puede abrir o cerrar la vía desde la cámara hasta el exterior de forma que, cuando el recipiente está presurizado y la vía está abierta, el fluido se forzará a pasar a lo largo de la vía y a través de uno o más orificios de salida;
- incluyendo dicha vía hacia el exterior del alojamiento uno o más elementos formadores de espuma;
- caracterizado** porque el gas dispersable en sangre se almacena en un recipiente provisto de un medio de acoplamiento para el alojamiento que contiene al líquido esclerosante acuoso, medio de acoplamiento que comprende un conector que se acopla en un extremo con el recipiente para el líquido esclerosante acuoso y en el otro extremo con

ES 2 281 465 T3

el recipiente para el gas dispersable en sangre, para permitir que el gas dispersable en sangre se introduzca hacia el interior de la cámara que contiene el líquido esclerosante acuoso.

5 13. Un dispositivo según la reivindicación 12, **caracterizado** porque el elemento(s) formador de espuma puede comprender uno o más pasos con una dimensión transversal de entre $0,1 \mu\text{m}$ y $30 \mu\text{m}$, a través de los que se pasan la disolución y la mezcla de gas para alcanzar el exterior del dispositivo, formando dicho paso de dicha mezcla a través de los pasos una microespuma con una densidad de entre $0,07$ y $0,19 \text{ g/ml}$ y con una semivida de al menos 2 minutos.

10 14. Un dispositivo según la reivindicación 12 ó la reivindicación 13, **caracterizado** porque la fuente de gas dispersable en sangre se retira antes de que se libere la mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante, habiendo presurizado la mezcla hasta un nivel predeterminado.

15 15. Un dispositivo según la reivindicación 14, **caracterizado** porque la entrada para la admisión del gas fisiológicamente aceptable comprende a la salida usada para dispensar la mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante.

16. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, **caracterizado** porque el medio de acoplamiento comprende un elemento intermedio.

20 17. Un dispositivo según la reivindicación 16, **caracterizado** porque parte del elemento intermedio es desmontable antes de que se libere la mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante, habiendo presurizado la mezcla hasta un nivel predeterminado.

25 18. Un dispositivo según la reivindicación 16 ó la reivindicación 17, **caracterizado** porque el elemento intermedio incluye un elemento formador de espuma para permitir que los componentes de la mezcla interactúen para formar una microespuma.

19. Un dispositivo según la reivindicación 18, **caracterizado** porque el conector comprende un elemento generalmente cilíndrico con extremos abiertos.

30 20. Un dispositivo según la reivindicación 19, **caracterizado** porque el conector incluye una pista de levas mediante la que la rotación de los recipientes uno en relación con el otro los mueve conjuntamente de una forma controlada.

35 21. Un dispositivo según la reivindicación 20, **caracterizado** porque la pista de levas está provista de forma adicional de una pista de liberación, de forma que los recipientes se puedan separar de nuevo.

40 22. Un dispositivo según la reivindicación 20 ó la reivindicación 21, **caracterizado** porque se proporcionan uno o más retenes en la pista de levas, para permitir que el usuario gradúe el progreso de la introducción del gas dispersable en sangre.

23. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 22, **caracterizado** porque se proporciona un espaciador desmontable para evitar que los recipientes se aprieten conjuntamente hasta que se requiera.

45 24. Un dispositivo según la reivindicación 23, **caracterizado** porque el espaciador desmontable toma la forma de un collar anular situado entre un conector de dos piezas.

25. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, **caracterizado** porque el conector incluye un mecanismo de accionamiento de la válvula para aerosoles y los recipientes se pueden separar para mantener al mecanismo de accionamiento acoplado al recipiente para el agente esclerosante.

50 26. Un dispositivo según la reivindicación 12, en forma de un kit que comprende:

55 (a) un alojamiento en el que se sitúa una cámara presurizada que contiene una disolución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable; una vía con uno o más orificios de salida por la que puede pasar la disolución desde la cámara presurizada hasta el exterior del dispositivo a través de dichos uno o más orificios de salida y un mecanismo mediante el cual se puede abrir o cerrar la vía desde la cámara hasta el exterior de forma que, cuando el recipiente está presurizado y la vía está abierta, el fluido se forzará a pasar a lo largo de la vía y a través de uno o más orificios de salida y

60 (b) un recipiente presurizado que contiene un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable provisto de un medio de acoplamiento para dicho alojamiento, estando adaptado el medio de acoplamiento para permitir que el gas dispersable en sangre se introduzca hacia el interior de dicho alojamiento;

65 incorporando dicho alojamiento una entrada para la admisión de gas dispersable en sangre; estando el gas en contacto con la disolución después de la activación del mecanismo de tal forma que se produzca una mezcla gas-disolución.

27. Un dispositivo según la reivindicación 26, **caracterizado** porque dicha vía hacia el exterior del alojamiento incluye uno o más elementos formadores de espuma.

ES 2 281 465 T3

28. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 26 ó 27, **caracterizado** porque el alojamiento en el que se sitúa la cámara presurizada que contiene la disolución del agente esclerosante y el recipiente que contiene el gas dispersable en sangre se colocan en un paquete sellado.

5 29. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 28, **caracterizado** porque el líquido esclerosante se almacena en presencia de un gas inerte o de una mezcla de gases inertes.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig.1.

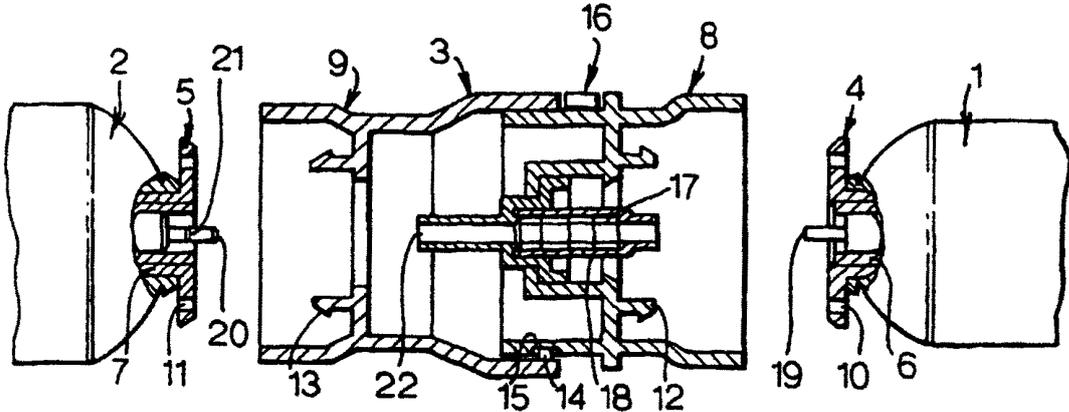


Fig.5a.

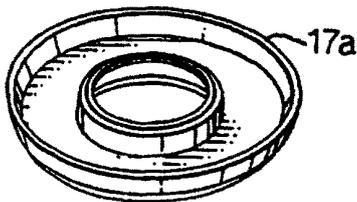


Fig.5b.

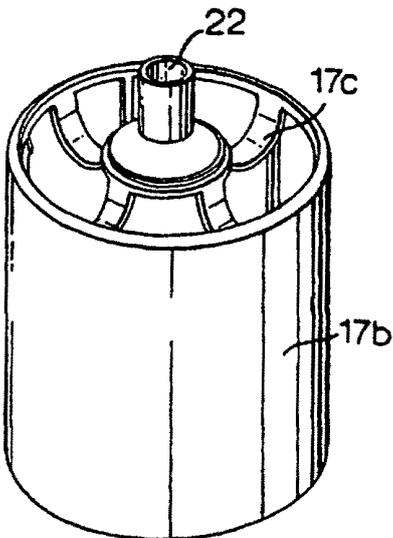
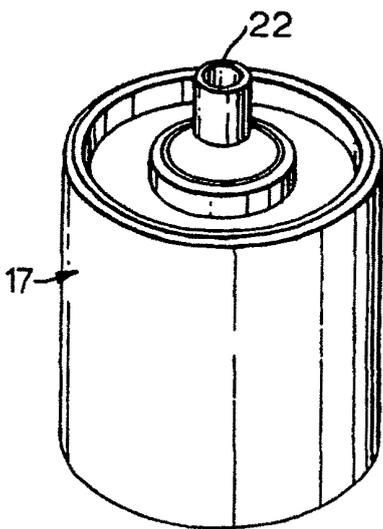
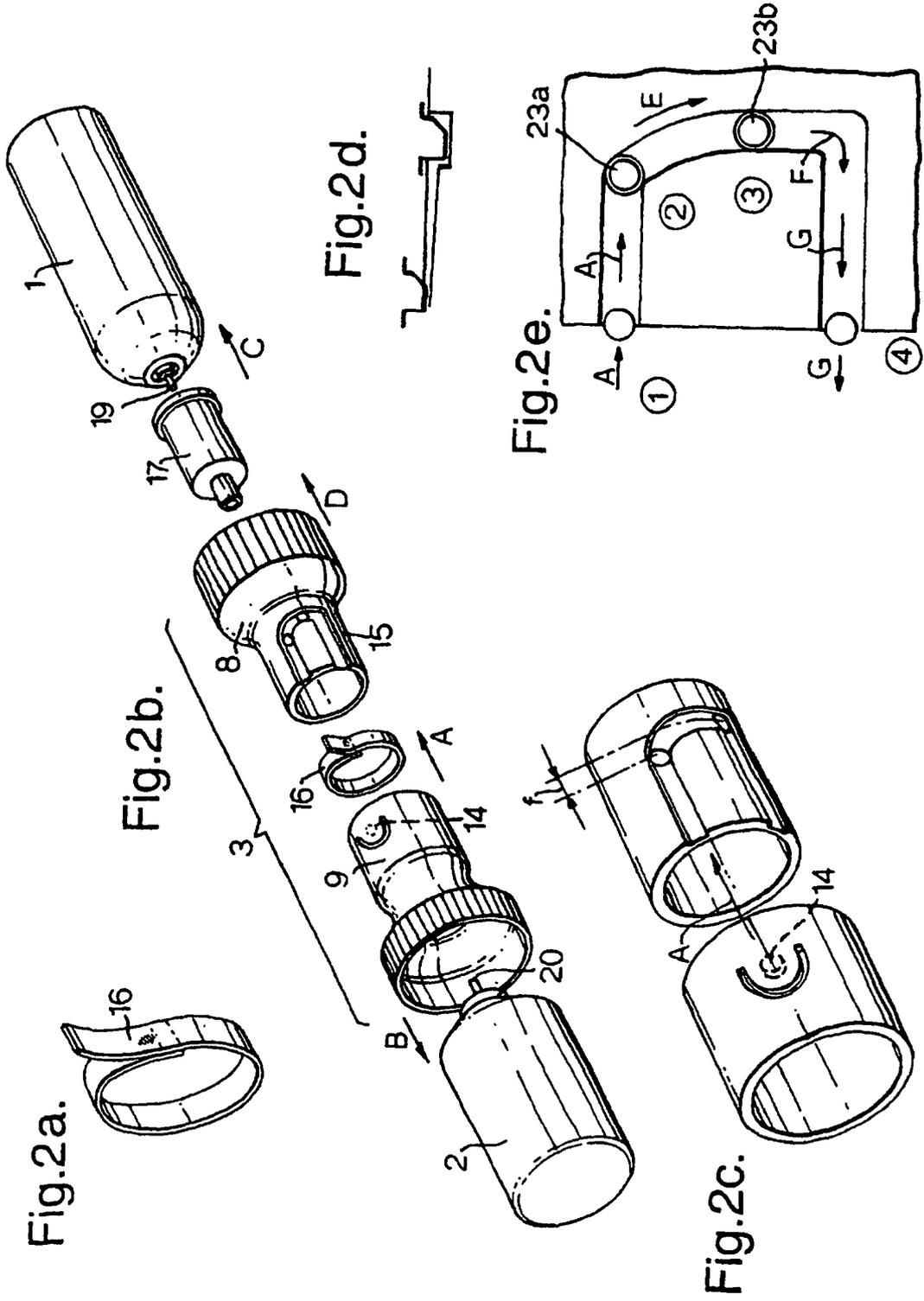


Fig.5c.





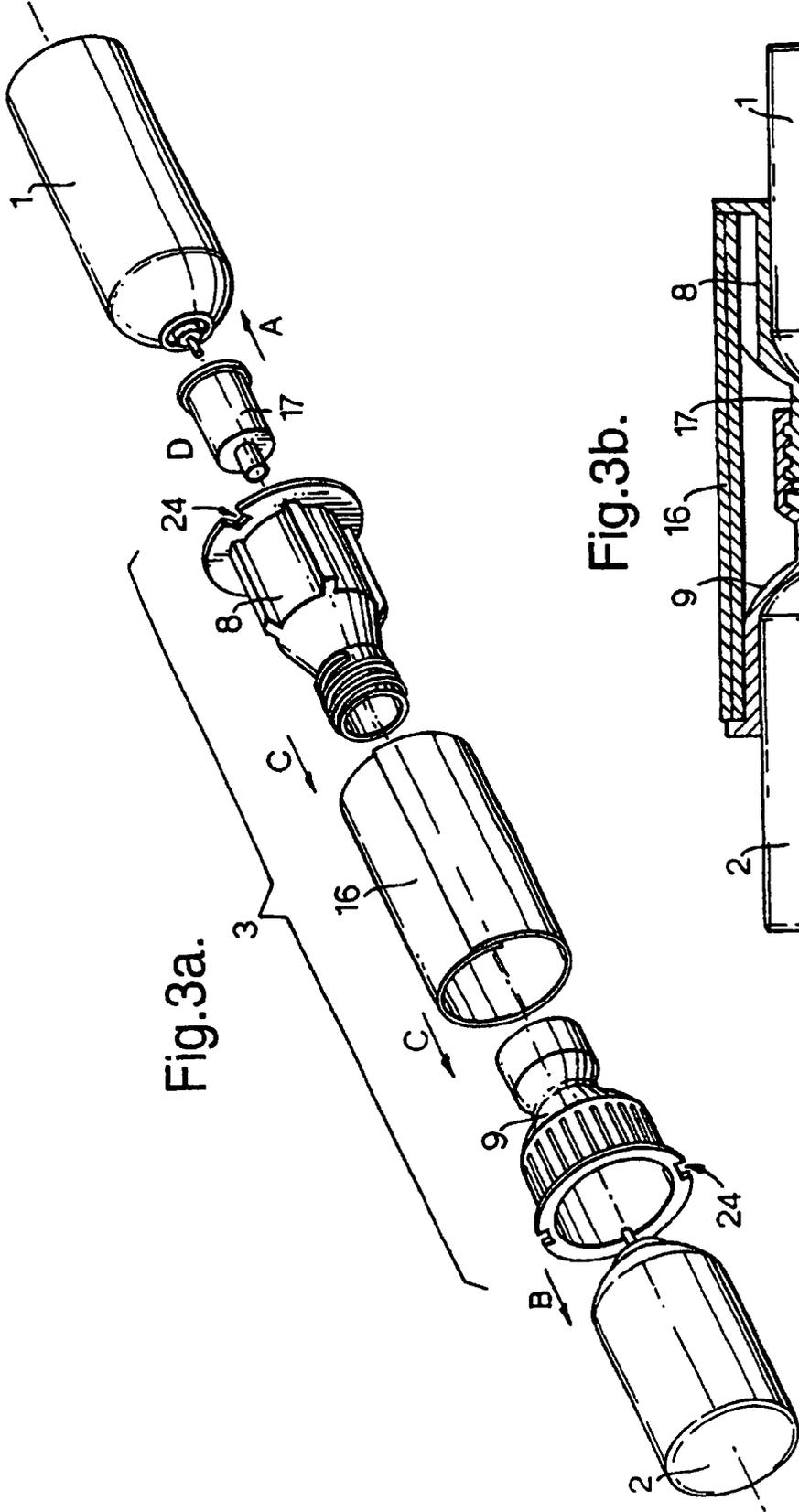
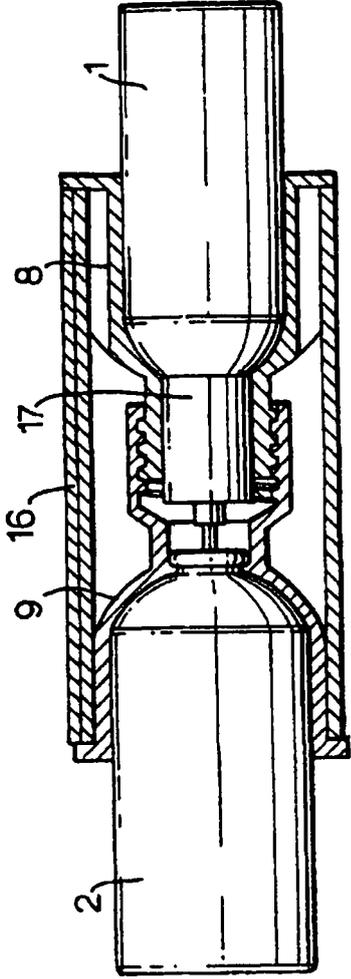


Fig. 3b.



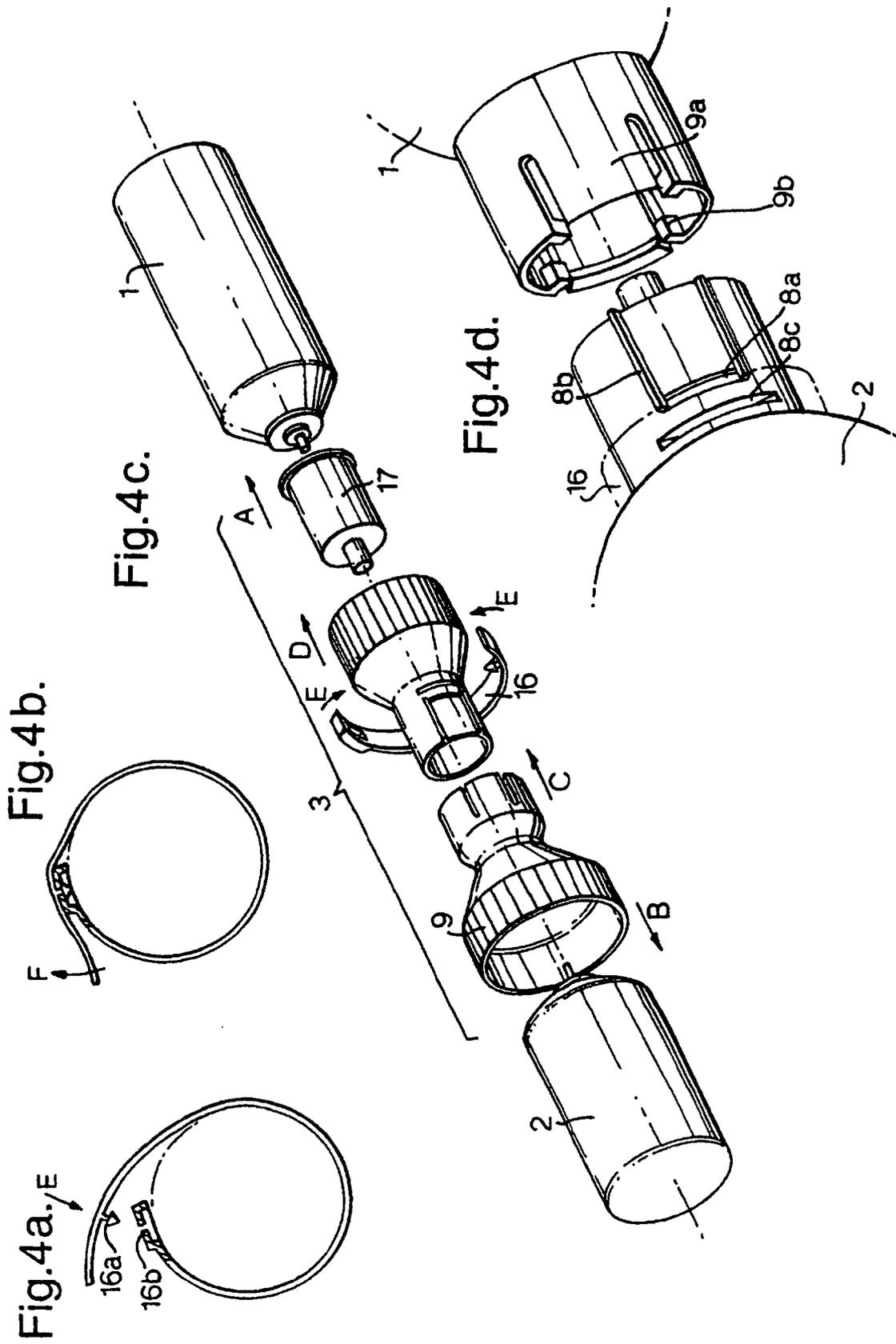


Fig.4e.

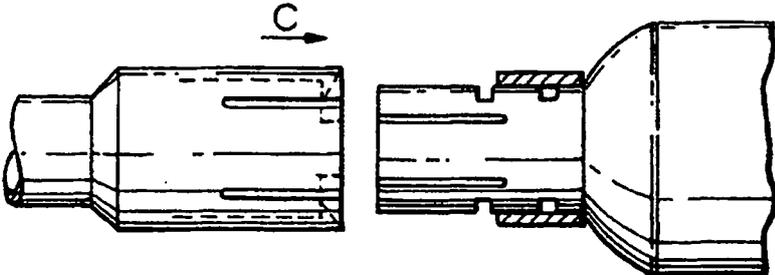


Fig.4f.

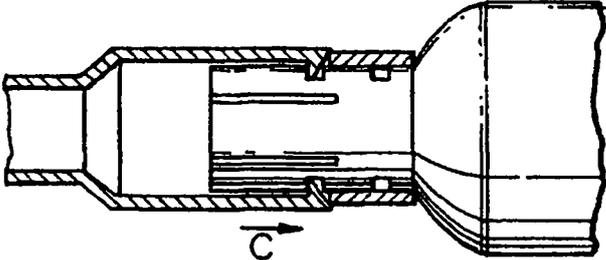


Fig.4g.

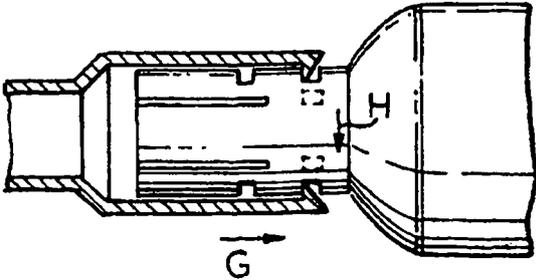


Fig.4h.

