

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



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

51 Int. Cl.:

A61J 1/20 (2006.01)

B65D 81/32 (2006.01)

B65D 83/42 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2001** **PCT/GB2001/05186**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2002** **WO02041872**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2001** **E 01997296 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **25.01.2017** **EP 1337238**

54 Título: **Generación de microespuma terapéutica**

30 Prioridad:

24.11.2000 GB 0028692

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
06.06.2017

73 Titular/es:

BTG INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)
5 Fleet Place
London EC4M 7RD, GB

72 Inventor/es:

HARMAN, ANTHONY DAVID;
HARPER, PAUL V.;
POLLOCK, NEIL y
SINCLAIR, GARY STEWART

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

DESCRIPCIÓN

Generación de microespuma terapéutica

- 5 La presente invención se refiere a un dispositivo para la generación de una microespuma que comprende un material esclerosante, particularmente un líquido esclerosante, que es adecuado para su uso en el tratamiento de diversas dolencias médicas que implican vasos sanguíneos, en particular venas varicosas y otros trastornos que implican malformaciones venosas.
- 10 La esclerosis de las venas varicosas se basa en la inyección en las venas de sustancias líquidas esclerosantes que, entre otros provocan una reacción inflamatoria localizada, favoreciendo 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 venas varicosas que van a
- 15 inyectarse, esta dilución es menor y los resultados obtenidos son más predecibles.
- Hasta hace poco, la esclerosis era una técnica seleccionada en casos de venas varicosas pequeñas y medianas, tratándose mediante cirugía aquellas 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
- 20 estas varices grandes, si se inyecta 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 del vaso tratado 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 estaba ocupado por el aire inyectado. Una solución esclerosante introducida inmediatamente después fue más eficaz que si se hubiese inyectado en la sangre. Sin embargo, en las
- 25 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.
- 30 El mismo autor tuvo la idea, unos pocos años más tarde, de inyectar una espuma obtenida por agitación de un recipiente que contenía tetradecil sulfato sódico, 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 sangre.
- 35 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 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. El dispositivo se cierra herméticamente
- 40 mediante un cabezal en el que se inserta un tubo de sonda de pequeño diámetro para reducir la presión. El tubo se extiende dentro del recipiente, que también está cerrado por una válvula cuya activación provoca el escape del agente esclerosante en forma de espuma a través de una boquilla de salida situada en el cabezal. Sin embargo, no se proporciona información sobre cómo funciona el dispositivo. No hay descripción de una microespuma por parte de García.
- 45 Ahora se ha desarrollado una microespuma inyectable adecuada para usos terapéuticos y se describe en los documentos EPA-0656203 y EE.UU. 5676962.
- 50 Estas patentes describen una microespuma producida con una sustancia esclerosante que, cuando se inyecta en una 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 sanguíneo, ya que la microespuma desplaza a la sangre y no se diluye en la misma en el mismo grado que lo haría
- 55 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.
- 60 La preparación de una microespuma tal puede llevarse a cabo con una disolución de cualquier sustancia esclerosante, particularmente polidocanol, tetradecil sulfato de metal alcalino, por ejemplo la sal sódica, glucosa hipertónica o disoluciones glucosales, glicerol crómico, oleato de etanolamina, morruato de sodio o soluciones yódicas.
- 65 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. Tal procedimiento permite la

variación del agente dependiendo de la persona que lo prepare, con el contenido de gas, del tamaño y la estabilidad de las burbujas lo cual requiere prestar atención con respecto a la afección a tratar. También se requiere un alto grado de cuidado y de conocimiento que puede dificultar hacer réplicas bajo presión, es decir, cuando el tiempo disponible para preparar la espuma es escaso.

Una solución a este problema se propone en la solicitud co-pendiente de tramitación WO 00/72821-A1 (BTG International Limited). Ésta además dirige la atención hacia la percepción de que no deberían introducirse 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 una posibilidad.

La solubilidad de los 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 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 los fines de la generación de una microespuma que se vaya a inyectar en el cuerpo de un ser humano o de un animal, es indeseable tener un gas propulsor licuado del tipo empleado habitualmente en frascos para aerosoles, por ejemplo tales como el butano. Esto determina que el gas a partir del que va a prepararse la espuma debe estar en sí mismo presurizado para permitir la producción de la espuma.

Se han usado dispositivos de burbujeo en accesorios para su uso con dispositivos de aerosoles "respetuosos con el medioambiente" que funcionan usando aire a baja presión, es decir, condiciones de bombeo manuales. Dos dispositivos tales se suministran por Airspray International como el "AirsprayTM Finger Pump Foamer" y "AirsprayTM Mini-Foamer". Se dice que el primero es adecuado para formulaciones sencillas basadas en agua, mientras que el último se aconseja para cosméticos, preparaciones para el cuidado del cabello o de la piel. Un segundo dispositivo tal se suministra como un extra opcional en el dispositivo de bomba manual Swedspray/EurosprayTM como una boquilla para la formación de espumas. Este dispositivo se comercializa siendo adecuado para usar para "hacer su propia espuma de limpieza o su propia espuma de afeitarse".

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 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 balbuceos. 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 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 método 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 método comprende hacer pasar una mezcla de un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable y 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 forma que se produce una microespuma que tiene una densidad de 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 pendiente de tramitación WO 00/72821-A1 comprende el 50 % vol/vol o más de oxígeno, siendo el resto dióxido de carbono, o dióxido de carbono, nitrógeno y gases traza en la proporción encontrada en el aire atmosférico. Preferentemente, el agente esclerosante es una solución de polidocanol o de tetradecil sulfato sódico en un vehículo acuoso, por ejemplo agua, particularmente en una solución salina.

Sin embargo, los presentes inventores 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 podría descomponerse lentamente en presencia de oxígeno. De esta manera 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 vida media reducida.

Para el fin de la presente solicitud los términos tienen las siguientes definiciones. Gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable es un gas que es capaz de disolverse en o de absorberse por la sangre sustancialmente

por completo. 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 está por debajo del 50 % volumen/volumen. Una proporción minoritaria de un líquido en otro líquido está por debajo del 50 % del volumen total. La vida media de una microespuma es el tiempo que tarda la mitad del líquido de la microespuma en volver a una fase líquida sin espumar.

La presente invención proporciona un dispositivo para producir una microespuma como se define en las reivindicaciones. Un método para la producción de una microespuma adecuada para su uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, en particular de venas, comprende la introducción, dentro de un período 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.

La mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante se presuriza preferentemente hasta un nivel predeterminado. Las presiones preferidas están en el 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 vida media de la espuma resultante.

La fuente de gas dispersable en sangre puede permanecer en su sitio mientras se dispersa 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. De esta manera, el gas dispersable en sangre puede introducirse 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.

Alternativamente, el gas dispersable en sangre puede introducirse 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 la espuma se esté dispensando.

El líquido esclerosante puede almacenarse 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.

Alternativamente, el líquido esclerosante puede almacenarse a presión subatmosférica, minimizando de esta manera 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 están en el intervalo de 30 kPa (0,3 bar) a 70 kPa (0,7 bar) de presión absoluta (de -70 kPa (-0,7 bar) a -30 kPa (-0,3 bar) de presión manométrica). Se ha descubierto que las presiones de almacenamiento en el intervalo de 40 kPa (0,4 bar) a 60 kPa (0,6 bar) de presión absoluta, especialmente 50 kPa (0,5 bar) de presión absoluta, son particularmente eficaces.

El recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso normalmente se haría para una especificación de presión particular. Típicamente las latas de aluminio tienen una presión de rotura de 1200 kPa (12 bar). Tales latas son propensas a implosionar durante su manipulación si se usa una presión absoluta inferior a 30 kPa (0,3 bar). Una vez que ha tenido lugar la implosión, las latas 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 mayor 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 inmediatamente antes de que se libere la mezcla de gas dispersable en sangre y el líquido esclerosante. Esto se llevaría a cabo convenientemente el mismo día en el que se va a usar la espuma en la escleropatía de vasos sanguíneos, o en el espacio de un período de veinticuatro horas antes de que vaya a usarse la espuma. Sin embargo, la espuma no tiene que usarse inmediatamente; 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 estabilice 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 puede retirarse opcionalmente 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. El elemento formador de espuma puede tomar cualquier forma y generalmente comprende uno o más pasajes de pequeña dimensión transversal, tal como se analiza a continuación.

Después de que se haya introducido el gas dispersable en sangre, la mezcla se pasa preferentemente a través de uno o más pasajes que tienen al menos una dimensión en sección transversal de 0,1 a 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 vida media de al menos 2 minutos.

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

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

Preferentemente la microespuma tiene una vida media de al menos 2,5 minutos, más preferentemente de al menos 3 minutos. La vida media puede ser tan alta como 1 o 2 horas o más, pero preferentemente es menor de 60 minutos, más preferentemente menor de 15 minutos y más preferente menor de 10 minutos.

La vida media se mide convenientemente llenando un recipiente con un volumen y un peso conocidos de espuma y permitiendo al líquido de ésta que drene en un recipiente graduado, la cantidad drenada en un tiempo dado permite el cálculo de la vida media, es decir, 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.

La relación de gas a líquido usada en la mezcla final es importante para 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 aproximadamente 4 a 10 volúmenes (STP) de gas, más preferentemente de 6 a 8 volúmenes (STP) de gas.

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 del 60 al 90 % vol/vol de oxígeno y del 5 al 40 % vol/vol de dióxido de carbono y del 3 al 10 % vol/vol de nitrógeno. Una mezcla tal se prepara introduciendo el gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable que comprende el 95 %-100 % vol/vol de oxígeno dentro del recipiente presurizable que contiene el líquido esclerosante acuoso almacenado bajo una mezcla de gases de dióxido de carbono y nitrógeno, en la relación 75:25 o mayor.

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. Una mezcla de gas final tal puede prepararse introduciendo oxígeno a una presión inicial de 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 en 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.

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

Preferentemente, el agente esclerosante es una disolución de polidocanol o de tetradecil sulfato sódico en un vehículo acuoso, por ejemplo agua, particularmente en solución salina. Más preferentemente la disolución es del 0,25 al 5 % v/v de polidocanol, preferentemente en agua esterilizada o en una solución salina fisiológicamente aceptable, por ejemplo del 0,5 al 2 % v/v de solución salina. La concentración de esclerosante en la disolución se

aumentará ventajosamente para ciertas anomalías tales como el síndrome de Klippel-Trenaunay.

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

Más preferentemente la concentración de esclerosante en el líquido acuoso es una solución al 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, contiene preferentemente el 2-5 % vol/vol de un alcohol fisiológicamente aceptable, por ejemplo etanol. Preferentemente la disolución de polidocanol se tampona con fosfato. El pH del tampón se ajusta preferentemente para ser fisiológico, por ejemplo de pH 6 a pH 8. En presencia de dióxido de carbono disuelto, se esperaría que el valor fuese alrededor de pH 6,8.

Las presiones adecuadas antes de que se libere la mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante se encuentran típicamente en el intervalo de 1 kPa (0,01 bar) a 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 10-30 µm, serán adecuadas, entre otras, presiones de entre 81,06 y 455,96 kPa (0,8 y 4,5 atmosferas) por encima de un bar. Para el uso de tres a cinco mallas con una apertura de 20 µm se encuentra que 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. Puede usarse de forma ventajosa una presión de 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.

En una forma de realización preferida de la invención los pasajes son en forma de una 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™ USA bajo la marca comercial Tetratex™, encontrándose las valoraciones convencionales de porosidad de 0,1 a 10 µm. Los tamaños de poro preferidos para el presente método y los dispositivos son 3 a 7 µm. Este material puede laminarse 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.

El elemento o elementos formadores de espuma pueden comprender uno o más pasajes con una dimensión en sección transversal, preferentemente con un diámetro, de 0,1 µm a 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 0,07 a 0,19 g/ml y con una vida media de al menos 2 minutos.

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 retirable 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.

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.

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. De esta manera puede incluir un mecanismo de sujeción a presión para la rápida presión entre los recipientes conjuntamente, 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 puedan separarse 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.

Puede proporcionarse un espaciador retirable 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.

Puede proporcionarse una manga retirable adicional que selle el conector antes de su uso. Esta puede tomar la forma de una camisa manga en plástico retráctil con sello de garantía hecho de materiales plásticos delgados

situados sobre el espaciador desmontable.

Las dos piezas del conector pueden separarse 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.

El conector puede acoplarse con las bridas de la copa de montaje de los dos recipientes, tal como la manga guía descrita en el documento EP-A-0 217 582 (Unilever PLC y col.). Alternativamente, 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.

Bien en el interior de la cámara presurizable dispuesta en la vía hacia la válvula, o bien en el lado aguas abajo de la válvula, se proporciona un elemento que tiene montados el uno o más pasajes 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 pasaje o de los pasajes y se provoca que se forme una espuma. Este elemento puede localizarse de forma conveniente en una tapa sobre el recipiente 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 recipiente montado encima de la interfaz líquido gas.

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

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 retirable 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.

Las formas preferidas del uno o más elementos que definen los pasajes múltiples para su uso en el dispositivo de la presente invención son mallas, tamices o sinterizados. De esta manera se proporcionarán una o más mallas o tamices perforados o sinterizados, con algunas formas preferidas que emplean una serie de tales elementos dispuestos en paralelo con sus superficies principales perpendiculares a la vía de expulsión de la solución/gas.

Se prefiere que cualquier elemento en los dispositivos de acuerdo con la invención que tengan una dimensión crítica y que es probable que se exponga a una disolución acuosa durante más de unos pocos minutos, esté fabricado de un material que no cambie la dimensión cuando se exponga al material acuoso. De esta manera tales elementos preferentemente no deberían ser de un material que se hinche con el agua tal como el Nailon 66, sino de una poliolefina tal como polipropileno o polietileno. Por otra parte, el Nailon 66 es ideal para elementos donde 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 0,1 µm-30 µm.

Preferentemente, el recipiente se dimensiona de forma que contenga suficiente gas y disolución como para formar hasta 500 ml de microespuma, más preferentemente de 1 ml y a 200 ml y de la forma más preferente de 10 a 60 ml de microespuma. Particularmente, la cantidad de gas a presión en tales recipientes debería ser suficiente para producir suficiente espuma para tratar, es decir para llenar, al menos una vena safena humana varicosa. El dispositivo recipiente más preferido es desechable después de su uso, o no puede utilizarse de nuevo una vez que se ha abierto, para evitar por ejemplo problemas de mantenimiento de la esterilidad.

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 preferentemente en un envase sellado, o comercializado de otra manera en forma de una sola unidad. Normalmente esto estaría destinado para un tratamiento único y se desearía después de su uso.

La presente invención se describirá a continuación de forma adicional a modo de ilustración solamente por referencia a las siguientes Figuras y Ejemplos. Las realizaciones adicionales que están dentro del alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la materia a la luz de éstos. Éstas incluyen a aquellas descritas en los documentos EP-A-0 217 582 (Unilever PLC y col.) y EPA-0 997 396 (Kart Vogelsang GmbH).

Figuras

La Figura 1 muestra una vista en sección transversal de un dispositivo de la invención que incorpora un mecanismo de pista de levas, tal como se describe de forma adicional en el Ejemplo 1 a continuación.

La Figura 2 muestra una vista en despiece de un dispositivo de recipiente que incorpora una variante del mecanismo de pista de levas de la Figura 1, como se describe de forma adicional en el Ejemplo 2 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 de un dispositivo de recipiente que incorpora un mecanismo con paso de rosca, como se describe de forma adicional en el Ejemplo 3 a continuación, en la que la Figura 3a muestra el ensamblaje completo y la Figura 3b muestra una sección transversal del dispositivo ensamblado.

La Figura 4 muestra una vista en despiece de un dispositivo de recipiente que incorpora un mecanismo de sujeción a presión, como se describe de forma adicional en el Ejemplo 4 a continuación, en la que la Figura 4a y la Figura 4b muestran al conector en posición abierta y cerrada, la Figura 4c muestra el ensamblaje completo, la Figura 4d muestra una porción en corte del conector y 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.

Ejemplos

EJEMPLO 1

La Figura 1 ilustra un dispositivo 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 solución 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 en la lata 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). 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.

Los dos recipientes se denominarán en lo sucesivo en el presente documento la lata de PD [polidocanol] (1) y la lata de O₂ (2).

El ensamblaje del conector (3) entre las dos latas 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 una de las latas (1, 2) está provista de un montaje de encaje a presión (4, 5). Éstos pueden fabricarse como molduras idénticas. Las piezas del encaje a presión (4, 5) se acoplan a la copa de montaje engastada (6, 7) de cada lata (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 una en relación con la otra sin resbalar entre el conector (3) y las latas. Cada uno de estos montajes para latas (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 un número de 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 manga y el de la otra. Hasta que se retire este collar (16) no es posible hacer girar las mangas más allá de la posición del primer retén. Esto asegura al conector contra su accionamiento accidental.

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

10 Las mangas (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 mangas ensambladas se encajan a presión como una unidad sobre la placa de montaje (5) de la lata 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 de la lata de O₂.

15 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) se diseñan para proporcionar una cara hermética para el gas y/o juntas de anillo contra las válvulas de vástago (19, 20) de las dos latas (1,2) para asegurar la esterilidad de la transferencia de gas entre las dos latas.

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

25 El bote de PD (1) y la lanzadera de bloque de malla (17) acoplada se ofrecen hacia el conector (3) y hacia la lata 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 la lata 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) de la lata de O₂ (2) y el punto en el que formaría una junta contra un luer hembra de salida desde el bloque.

Cuando se retiran la manga con sello de garantía y el collar de seguridad (16), es posible asir las dos latas (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.

35 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 la lata 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).

40 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, las dos latas (1, 2) pueden separarse, dejando la lata de PD (1) con la mitad (8) del conector y al ensamblaje de la lanzadera (17) cautivo entre el conector y la lata de PD. En este punto, se desecha la lata de O₂ (2).

45 Es importante mantener la lata 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. Sin embargo, si la lata de PD (1) se agita en un descuido mientras que se introduce el gas, éste puede dejarse 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.

50 Cada alojamiento metálico hermético (1, 2) es de un diseño convencional 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. 55 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 recipiente 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 60 orientación vertical.

En la parte superior de la lata de PD (1) se engarza una válvula para aerosoles (19) con un diámetro convencional 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).

EJEMPLO 2

En la Figura 2 se muestra una realización adicional de la presente invención, que en general es similar en funcionamiento 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 la lata de PD [polidocanol] (1) y la lata de O₂ (2).

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 mangas 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 manga y el de la otra. Hasta que se retire este collar (16) no es posible hacer girar las mangas 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 ultrasónicamente 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).

Las mangas (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 Figura 2e hasta la posición 2 y las mangas (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 la lata de O₂ (2) conjuntamente en la dirección de la flecha B. En este punto, se añade el collar de seguridad soldándolo ultrasónicamente 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 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).

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

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.

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, las dos latas (1, 2) pueden separarse moviendo la clavija (14) hacia la posición 4 mostrada en la Figura 4e en la dirección de la flecha G y dejando la lata de PD (1) con la mitad (8) del conector y al ensamblaje de la lanzadera (17) cautivo entre el conector y la lata de PD. En este punto, se desecha el bote de O₂ (2).

EJEMPLO 3

En la figura 3 se muestra una 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 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 en el presente documento los dos recipientes se denominarán la lata de PD [polidocanol] (1) y la lata de O₂ (2).

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 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 conjuntamente en la dirección de las flechas C con el tubo de cartón (16) aplicado.

El collar hembra (9) se encaja a presión sobre la lata 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.

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 de la lata de O₂ y de la válvula de la lata 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) pueden separarse y la lata de O₂ (2) puede desecharse.

EJEMPLO 4

En la figura 4 se muestra una 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 sangre fisiológicamente aceptable y un medio de acoplamiento que comprende un conector (3). En lo sucesivo en el presente documento los dos recipientes se denominarán la lata de PD [polidocanol] (1) y la lata de O₂ (2).

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) puede soldarse 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 Figuras 4e y 4f, mostrando la figura 4f el dispositivo en su posición de transporte.

El collar hembra (9) se encaja a presión sobre la lata 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.

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 de la lata de PD (1). Las lengüetas (9b) se bloquean contra los surcos correspondientes (8b) en el collar macho (8).

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 las dos latas (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 de la lata de PD (1). Esto causa el acoplamiento y la apertura de la válvula de la lata de O₂ y de la válvula de la lata de PD, como en el Ejemplo 2.

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). Las dos latas (1, 2) pueden separarse y la lata de O₂ (2) puede desecharse.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para la producción de una microespuma adecuada para su uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, que comprende
 - 5 un alojamiento en el que se sitúa una cámara presurizable que contiene una solución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable;
 - una vía con uno o más orificios de salida por los que la solución puede pasar desde la cámara presurizable al exterior del dispositivo a través de dicho uno o más orificios de salida y un mecanismo por el que la vía desde la cámara al exterior puede abrirse o cerrarse de tal manera que, cuando el recipiente se presuriza y la vía se abre, el
 - 10 fluido se forzará a lo largo de la vía y a través del 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 forma que se produzca una mezcla gas-disolución;
 - 15 incluyendo dicha vía hacia el exterior del alojamiento uno o más elementos formadores de espuma;

caracterizado porque

la solución del agente esclerosante se almacena en la cámara presurizable en presencia de un gas inerte, siendo dicho gas inerte dióxido de carbono y nitrógeno en la relación de 75:25 o mayor, y

20 el gas dispersable en sangre comprende un 95 %-100 % vol/vol de oxígeno y 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 que 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.
- 25 2. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 1, **caracterizado porque** el elemento o elementos formadores de espuma comprenden uno o más pasajes con una dimensión en sección transversal de 0,1 μm a 30 μm , a través de los que se pasan la disolución y la mezcla de gas para alcanzar el exterior del dispositivo, formando dicho pasaje de dicha mezcla a través de los pasajes una microespuma con una densidad de 0,07 a 0,19 g/ml y con una vida media de al menos 2 minutos.
- 30 3. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 1 o 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 a un nivel predeterminado.
- 35 4. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 3, **caracterizado porque** la entrada para la admisión del gas fisiológicamente aceptable comprende la salida usada para dispensar la mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante.
- 40 5. Un dispositivo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el medio de acoplamiento comprende un elemento intermedio.
- 45 6. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 5, **caracterizado porque** parte del elemento intermedio es retirable antes de que se libere la mezcla de gas dispersable en sangre y de líquido esclerosante, habiendo presurizado la mezcla a un nivel predeterminado.
- 50 7. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 5 o la reivindicación 6, **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 8. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 7, **caracterizado porque** el conector comprende un elemento generalmente cilíndrico con extremos abiertos.
9. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 8, **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.
10. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 9, **caracterizado porque** la pista de levas está provista de forma adicional de una pista de liberación, de forma que los recipientes puedan separarse de nuevo.
- 60 11. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 9 o 10, **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.
- 65 12. Un dispositivo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** se proporciona un espaciador retirable para evitar que los recipientes se empujen conjuntamente hasta que se requiera.

13. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 12, **caracterizado porque** el espaciador retirable toma la forma de un collar anular situado entre un conector de dos piezas.

5 14. Un dispositivo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, **caracterizado porque** el conector incluye un mecanismo de accionamiento de la válvula para aerosoles y los recipientes pueden separarse para mantener al mecanismo de accionamiento acoplado al recipiente para el agente esclerosante.

15. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 1, en forma de un kit que comprende:

- 10 (a) un alojamiento en el que se sitúa una cámara presurizada que contiene una solución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable; una vía con uno o más orificios de salida por los que la solución puede pasar desde la cámara presurizable al exterior del dispositivo a través de dicho uno o más orificios de salida y un mecanismo por el que la vía desde la cámara al exterior puede abrirse o cerrarse de tal manera que,
- 15 cuando el recipiente se presuriza y la vía se abre, el fluido se forzará a lo largo de la vía y a través del uno o más orificios de salida; y
- (b) un recipiente presurizado que contiene un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable; incorporando dicho alojamiento una entrada para la admisión de gas dispersable en sangre; estando el gas en contacto con la solución después de la activación del mecanismo de forma que se produzca una mezcla gas-solución.
- 20

16. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 15, **caracterizado porque** dicha vía hacia el exterior del alojamiento incluye uno o más elementos formadores de espuma.

25 17. Un dispositivo como se reivindica en una cualquiera de la reivindicación 15 o la reivindicación 16, **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 envase sellado.

Fig.1.

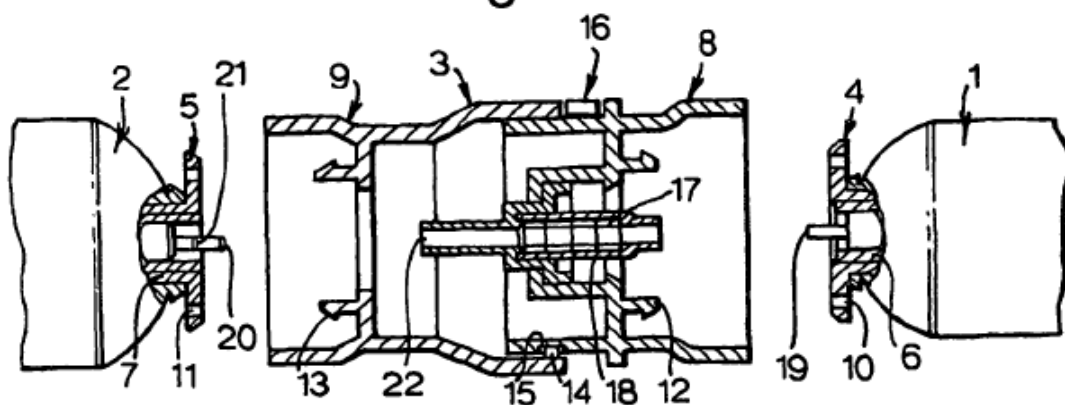


Fig.5a.

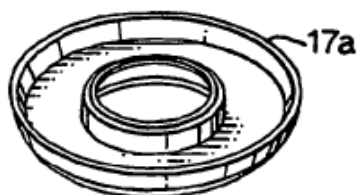


Fig.5b.

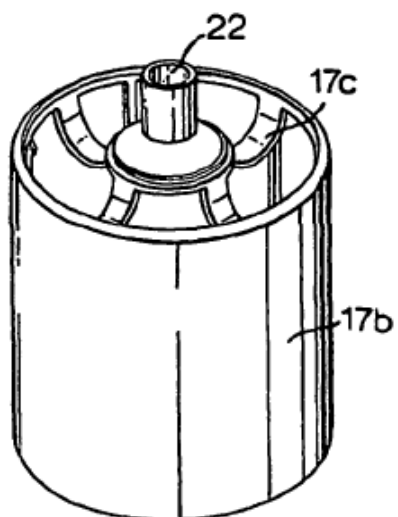
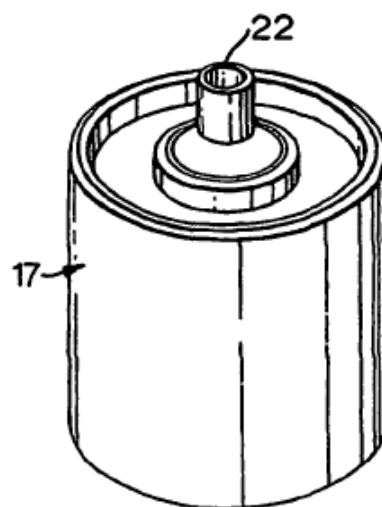
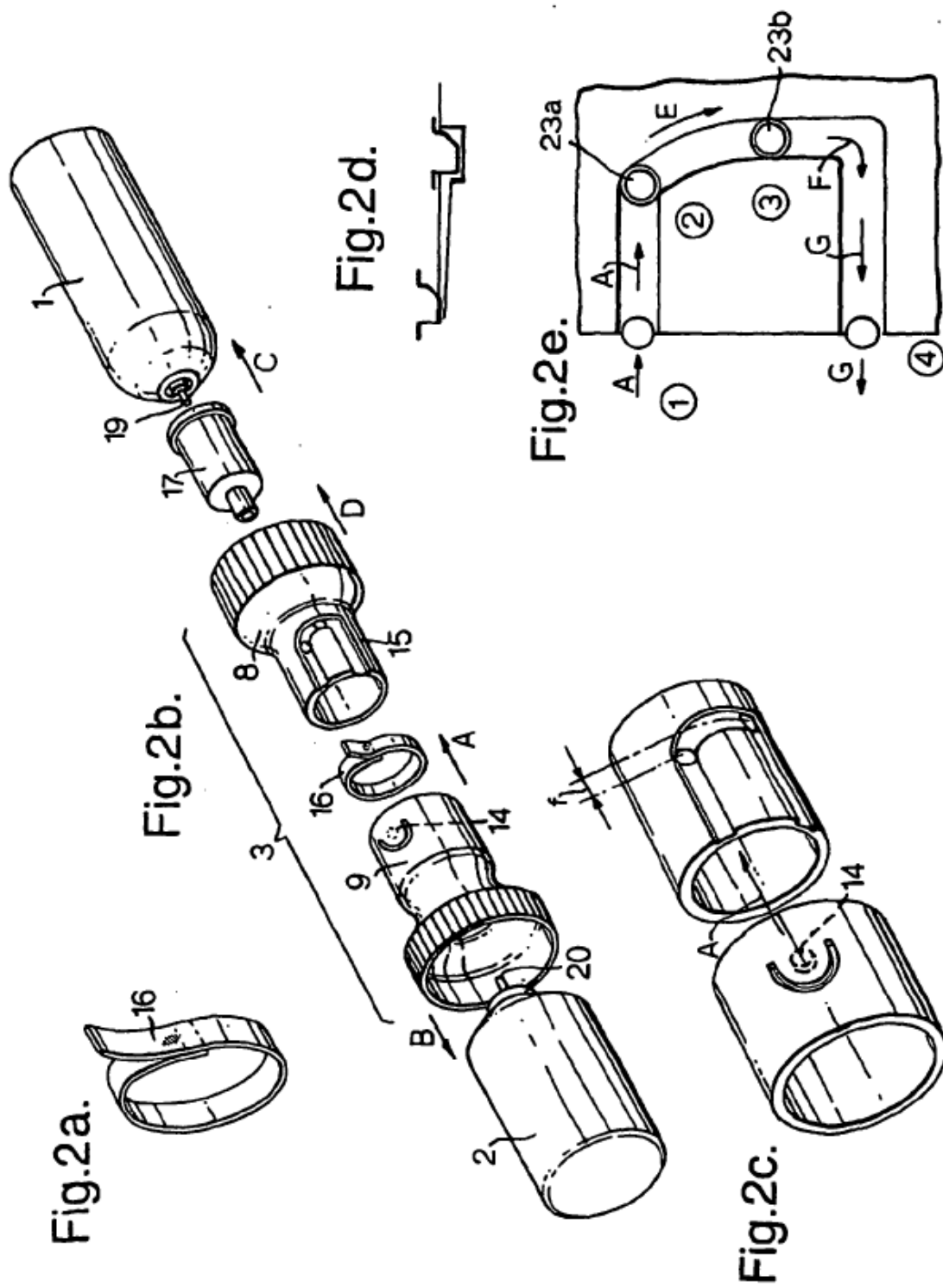


Fig.5c.





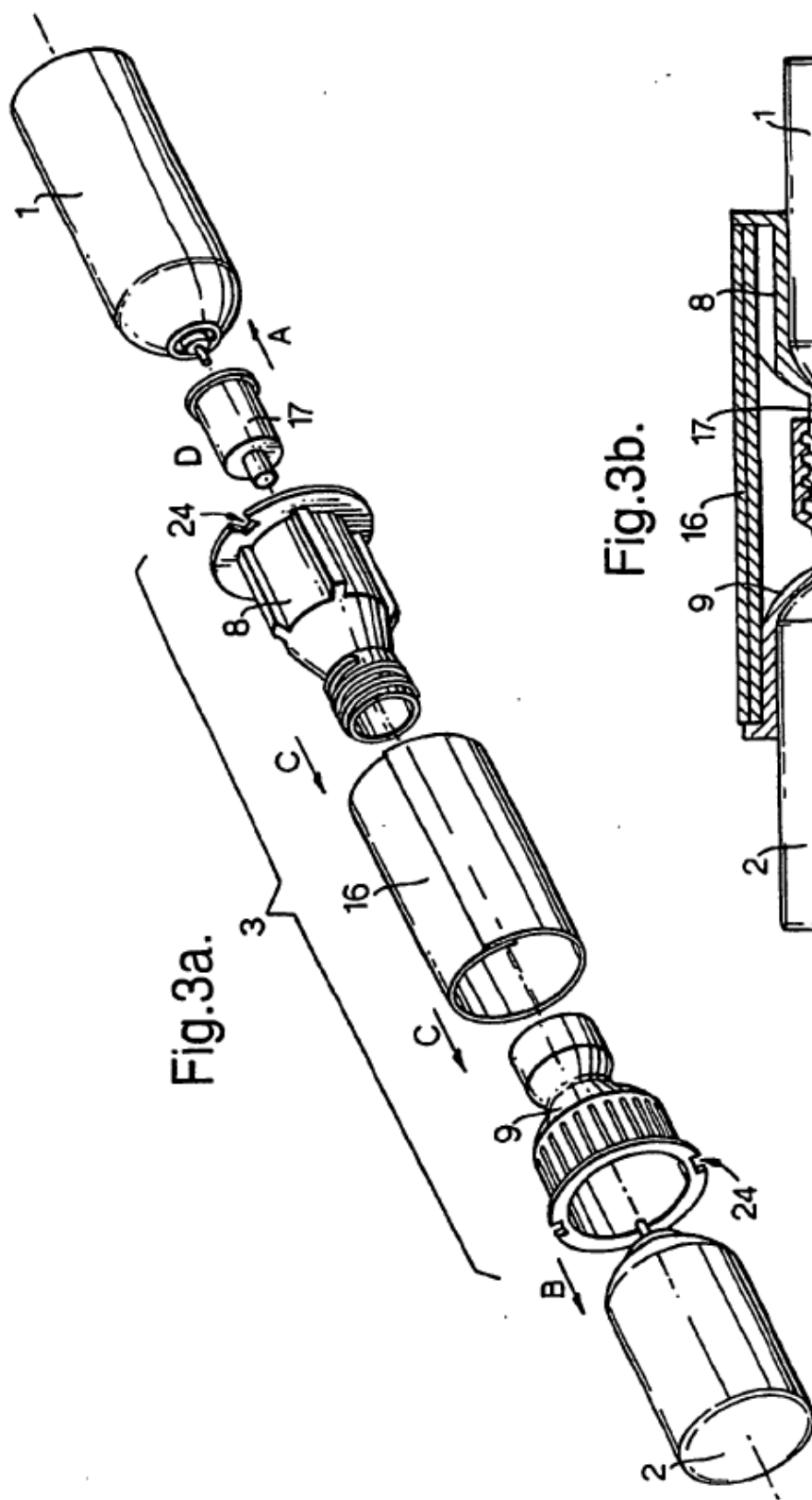
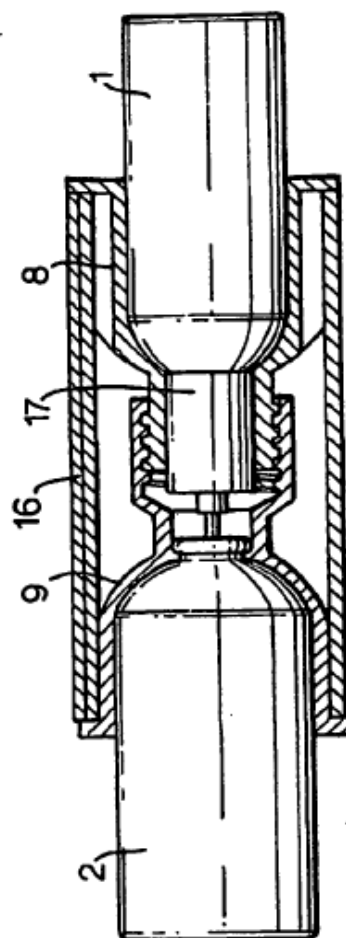


Fig. 3b.



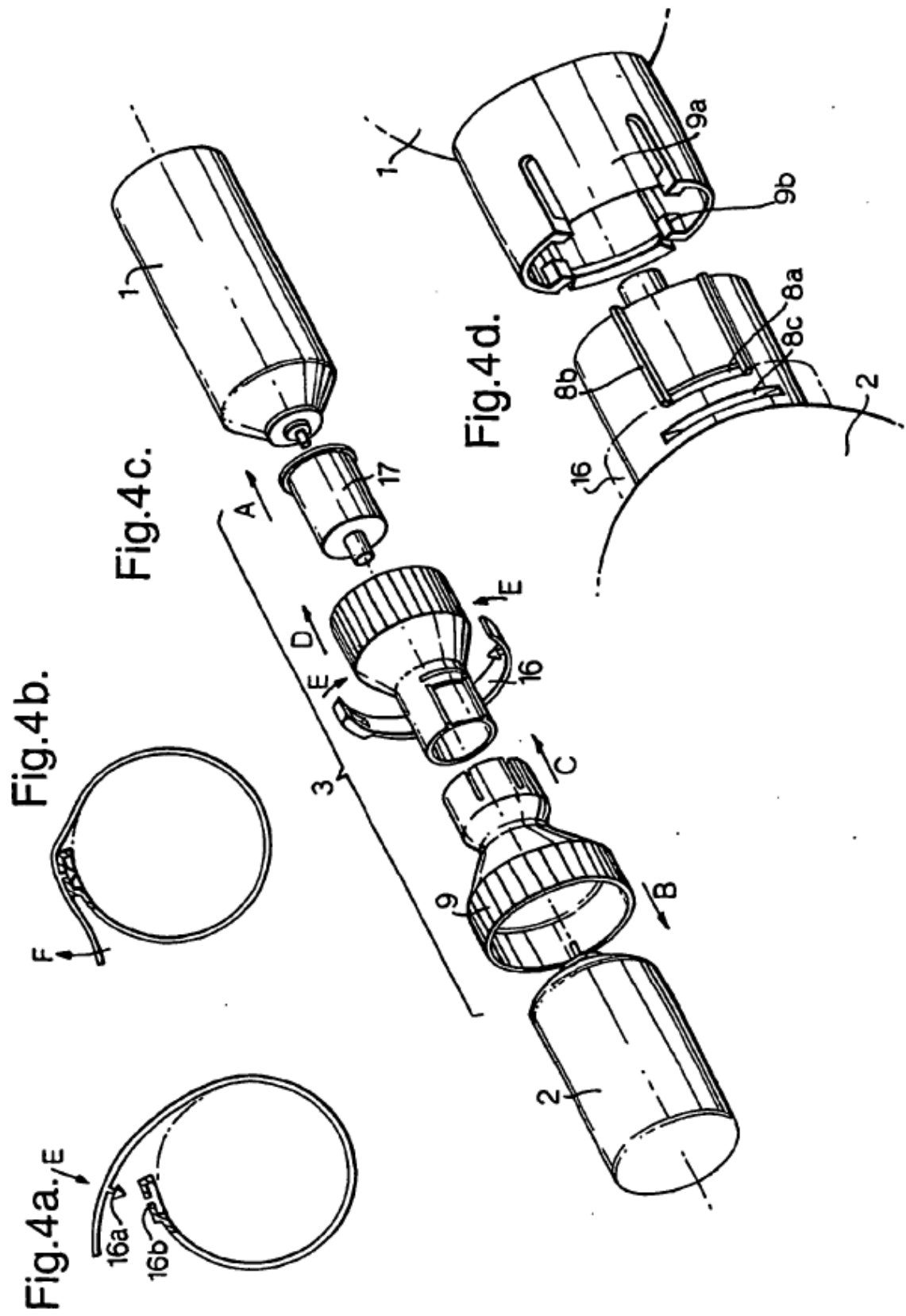


Fig.4e.

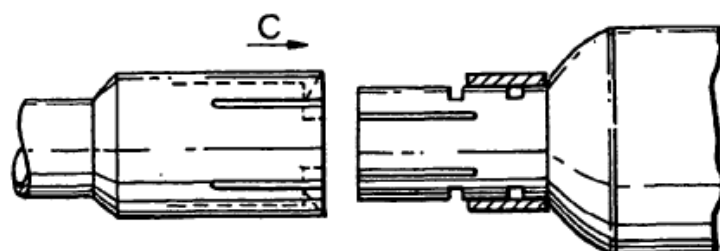


Fig.4f.

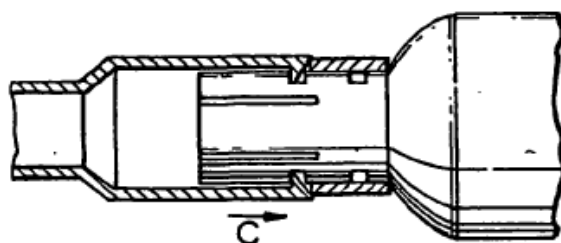


Fig.4g.

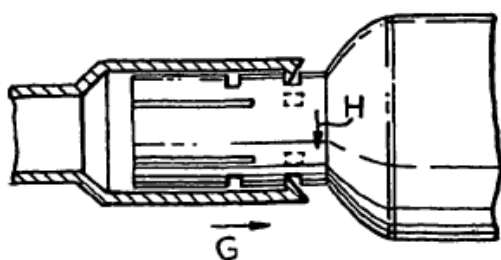


Fig.4h.

