



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 399**

51 Int. Cl.:
B65D 83/14 (2006.01)
B65D 83/16 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06794852 .1**
96 Fecha de presentación : **20.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1945533**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2008**

54 Título: **Válvula de aerosol.**

30 Prioridad: **21.10.2005 US 728809 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2011

73 Titular/es: **BTG INTERNATIONAL LIMITED**
5 Fleet Place
London EC4M 7RD, GB

72 Inventor/es: **Harman, Anthony, David**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 366 399 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

Válvula de aerosol

Esta invención se refiere a una válvula de aerosol esterilizable con vapor, particularmente a una que puede usarse para la producción de espumas esclerosantes útiles en la terapia de venas varicosas, y a un distribuidor de aerosol que incluye una válvula de este tipo.

El documento WO 00/72821-A1 (BTG International Limited) proporciona un método y varios dispositivos diferentes que son capaces de producir una microespuma inyectable uniforme. El dispositivo puede usar una válvula de aerosol estándar plisada en la parte superior de un envase que contiene un agente esclerosante en solución. La vía de acceso al exterior del alojamiento incluye uno o más pasillos de diámetro 0,1 μm a 30 μm . El paso de una mezcla de solución y gas a través de estos para alcanzar el exterior del dispositivo da como resultado la microespuma inyectable.

Varios dispositivos mejorados se muestran en los documentos WO 02/41872-A1, WO 03/099681-A1, WO 2005/023678-A1, WO 2005/048976-A2, WO 2005/048977-A2, WO 2005/048983-A1, WO 2005/048984-A1 y WO 2005/053776-A1.

Generalmente, se han usado diversos materiales para los componentes de válvulas de aerosol. Por ejemplo, el documento EP 1455128-A1 (Scanferla) muestra un dispositivo de guiado para el vástago de una válvula que comprende un cuerpo anular con una pluralidad de aletas que se extienden desde él. Estos se hacen preferiblemente de material plástico fabricado de poli(oximetileno) (POM), poliamida (PA), poli(sulfuro de fenileno) (PPS) o poli(fenilensulfona) (PPSU). Se dice que el uso de un material de este tipo da un dispositivo autolubricante.

La mayoría de los termoplásticos usados hasta ahora para el moldeo de componentes de válvulas de aerosol, por ejemplo poliamida 6/6 (PA 6/6), polipropileno (PP) y poli(oximetileno) (POM), tienen temperaturas de termodistorsión inferiores a las temperaturas normales de esterilización con vapor de 121-125°C. Sin embargo, el diseño de válvulas de aerosol convencionales requiere que el componente plástico del alojamiento ejerza una fuerza elástica reactiva constante contra la copa de montaje del metal fruncido para mantener una obturación hermética a los gases en la junta crítica del vástago.

Los autores de la invención han observado que la esterilización con vapor puede causar el fruncido entre el alojamiento y la copa de montaje hasta llegar a aflojarse, por expansión térmica, absorción de agua y relajación de la tensión en el material plástico. Esto puede causar que la válvula tenga fugas a medida que la junta del vástago pierde su precompresión entre el alojamiento y la copa de montaje.

Podría predecirse que cambiar a un material que tiene una HDT (temperatura de deflexión térmica) de 130°C o más, tal como policarbonato (PC) y polisulfona (PSU), sería suficiente para evitar este problema. Sin embargo, en la práctica los autores de la invención han determinado que este no es el caso.

Cuando se usa un distribuidor de aerosol para la producción de espumas esclerosantes, útiles en la terapia de venas varicosas, el control sobre las vías de gas dentro del distribuidor es crucial. Si la espuma esclerosante es una microespuma, es preferible que la microespuma esclerosante deba estar compuesta de burbujas esféricas (*Kugelschaum*) de la densidad correcta para permitir que la microespuma circule a través de una aguja hipodérmica sin pérdida significativa de su estructura o propiedades. En la producción de una microespuma de este tipo, incluso si el sellado de la junta del vástago permanece eficaz en impedir la pérdida de contenidos presurizados a la atmósfera desde el recipiente de aerosol, la pérdida de fuerza del fruncido entre el alojamiento y la copa de montaje pueden crear una vía adicional para el gas desde el espacio de cabeza del envase presurizado hasta la cámara de medida de la válvula. Esto puede dar como resultado que la microespuma esclerosante tenga una baja densidad y una estructura seca, de celdas poliédricas, que no tiene las propiedades requeridas de "*Kugelschaum*" para superar a la inyección por una aguja o cánula estrecha a las velocidades de inyección requeridas.

Actualmente se ha descubierto de forma sorprendente que cambiar el material plástico a uno que tenga una HDT (temperatura de deflexión térmica) de 200°C o más, tal como polifenilsulfona(PPSU), polieterimida (PEI) y polieteretercetona (PEEK), evitará este efecto no deseado.

En consecuencia, el primer aspecto de la presente invención proporciona una válvula de aerosol esterilizable con vapor que tiene un cuerpo de la válvula de material polimérico, caracterizado porque el cuerpo de la válvula comprende un material que tiene una HDT (temperatura de deflexión térmica) en el intervalo de 200-275°C a una carga de 1,8 MPa.

Los autores de la invención creen que la razón para que se necesite un excesivo espacio libre por encima de HDT es evitar cualquier relajación significativa de la carga en el alojamiento de plástico durante la esterilización en autoclave (generalmente 125°C durante 30 minutos), y durante el siguiente enfriamiento lento hasta la temperatura ambiente. De otro modo, la junta de caucho del vástago puede perder el 50% de la compresión que normalmente se aplica en el fruncido y el sellado se ve comprometido. Cuando la válvula de aerosol está incorporada en un sistema distribuidor de microespuma y es finalmente esterilizada con vapor para permitir la fabricación de una microespuma

esclerosante estéril, puede hacerse así para dar una microespuma de burbujas esféricas (*Kugelschaum*) de la densidad correcta que permita que la microespuma circule a través de una aguja hipodérmica sin pérdida significativa de estructura o propiedades.

5 El elemento de la válvula que necesita de forma crucial fabricarse del material de alta HDT es el cuerpo de la válvula. Sin embargo, podrá haber problemas de distorsión bajo calor de la válvula de vástago y del inserto de la válvula si no se fabrican del mismo material que el cuerpo de la válvula. Por eso, preferiblemente, la válvula de vástago y el inserto de la válvula se fabrican también de un material que tenga una HDT (temperatura de deflexión térmica) en el intervalo de 200-275°C a una carga de 1,8 MPa. Idealmente, la válvula de vástago y el inserto de la válvula se fabrican del mismo material que el cuerpo de la válvula. Los elementos pueden así someterse a esfuerzos
10 previos unos contra otros y contra los componentes metálicos durante y después de la esterilización terminal de la válvula de aerosol ensamblada.

La HDT del cuerpo de la válvula a una carga de 1,8 MPa está preferiblemente en el intervalo de 200-250°C. Más preferiblemente, la HDT está en el intervalo de 200-210°C, y lo más preferiblemente en el intervalo de 204-207°C.

15 La temperatura de transición vítrea (Tg) del material del cuerpo de la válvula está preferiblemente en el intervalo de 200-330°C. Más preferiblemente, la Tg está en el intervalo de 210-230°C, y lo más preferiblemente Tg es de 220°C.

El material plástico escogido para las válvulas de aerosol esterilizadas con vapor debería ser, también, idealmente, resistente al hinchamiento con agua, y a la hidrólisis a elevadas temperaturas. La absorción de humedad (después de 24 horas en aire húmedo) del material del cuerpo de la válvula es preferiblemente inferior a 0,75%. Más preferiblemente, la absorción de humedad es inferior a 0,6%, y lo más preferiblemente la absorción de humedad es inferior a 0,4%.
20

La absorción de agua en saturación en líquido del material del cuerpo de la válvula es preferiblemente inferior a 3%. Más preferiblemente, la absorción de agua es inferior a 2,5%, y lo más preferiblemente la absorción de agua es inferior a 1,5%.

25 La expulsión de las partes moldeadas de la válvula fuera del molde de la válvula puede suponer abolladuras, formas de ajuste sin huelgo y otras formas de fijación que sean difíciles de expulsar y que sometan el material a tensiones. El material del cuerpo de la válvula ha de tener, por tanto, idealmente, una buena resistencia a la formación de grietas. Por eso, es deseable una alta resistencia al impacto. La resistencia al impacto Izod del material del cuerpo de la válvula es preferiblemente 0,8 J·cm⁻¹ o mayor. Más preferiblemente, la resistencia al impacto Izod es superior a 1,0 J·cm⁻¹ y, lo más preferiblemente, la resistencia al impacto Izod es superior a 5,0 J·cm⁻¹.

30 También se desea una resistencia a la tracción moderadamente baja. La resistencia a la tracción del material del cuerpo de la válvula es, preferiblemente, inferior a 4,0 GPa. Más preferiblemente, la resistencia a la tracción es inferior a 3,0 GPa y, lo más preferiblemente, la resistencia a la tracción es inferior a 2,5 GPa.

Los materiales de los cuerpos de las válvulas adecuados incluyen, por ello, lo siguiente:

Polímero	Temperatura (°C) de deflexión térmica a 1,8 MPa	Temperatura de transición vítrea (°C)	Absorción de humedad (después de 24 horas en aire húmedo)	Absorción de agua en saturación en líquido	Resistencia al impacto Izod (J·cm ⁻¹)	Resistencia a la tracción (GPa)
PEI	200	216	0,25%	1,3%	0,534	3,31
PES	204	220	0,54%	2,1%	0,9	2,65
PPSU	207	220	0,37%	1,1%	6,9	2,34
PI	241	330	0,24%	2,9%	1,12	2,41
LCP	265	>300	0,03%	0,1%	7	12,2

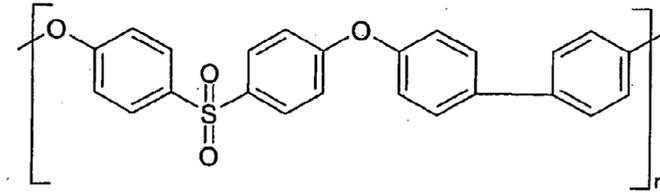
35 en la que PEI es polietierimida, PES polietersulfona, PPSU polifenilsulfona, PI poliimida y LCP polímero de cristal líquido. Usar tales materiales da una válvula de aerosol con buena resistencia a hidrólisis y capacidad de superar el tratamiento en autoclave.

Incluso, puede usarse un material plástico muy cristalino tal como LCP, mientras la estructura cristalina se mantenga a las temperaturas de autoclave y por encima de ellas. Las propiedades listadas anteriormente para LCP se refieren a una calidad de carga del mineral del 40% del LCP (Zenite[®] FG77340, Du Pont), ya que LCP no está, normalmente, comercialmente disponible como homopolímero.
40

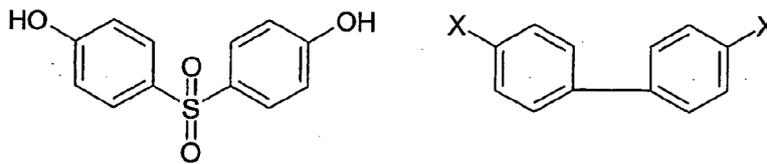
Sin embargo, se ha encontrado que la PPSU era la mejor elección de material plástico, con una HDT de 207°C a

una carga de 1,8 MPa. El PPSU tiene la resistencia química e hidrolítica necesarias y soporta fácilmente que se le mantenga durante aproximadamente 40 minutos a una temperatura de 130°C en autoclave.

La polifenilsulfona (PPSU) representa un polímero con la unidad que se repite:

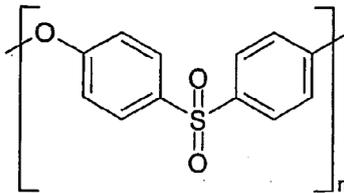


5 Este compuesto puede ser considerado como un copolímero entre compuestos de fórmula:

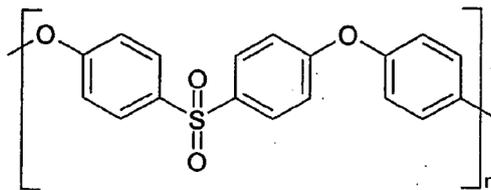


en la que X es flúor o cloro. El polímero PPSU se ofrece en varias calidades, tal como la calidad coloreada Radel® R 1500. El preferido es Radel® 5000, calidad transparente de uso general, de Solvay Advanced Polymers.

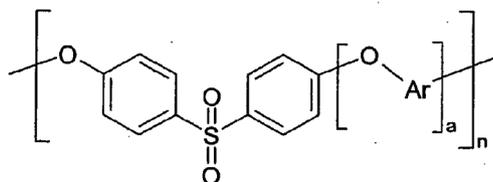
10 La polietersulfona (PES) del mismo fabricante, tal como la calidad Radel® A-100, también da buenos resultados. Esta es la unidad que se repite:



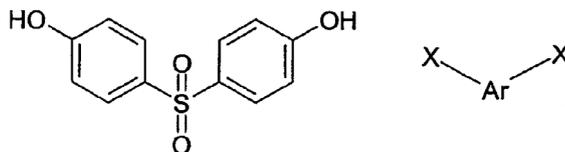
con una baja proporción de polieteretersulfona (PEES):



Por ello, un cuerpo de la válvula preferido comprende un polímero de fórmula:



15 en el que a es 0 ó 1 y Ar es 1,4-fenileno o 4,4'-bifenileno, En el caso de que a sea 1, un compuesto de este tipo puede ser considerado como un copolímero entre compuestos de fórmula:



en donde Ar es el definido anteriormente y X es flúor o cloro.

Por el contrario, los autores de la invención han encontrado que lo siguiente es inadecuado:

Polímero		Temperatura de deflexión térmica a 1,8 MPa (°C)
PPS	Poli(sulfuro de fenileno)	120
PEEK	Polieteretercetona	160
PSU	Polisulfona	174
PAI	Poli(amida-imida)	278
PBI	Polibencimidazol	427

5 La válvula de aerosol puede fijarse a un tubo de inmersión fabricado de polipropileno u otro plástico blando capaz de mantener su forma original a temperaturas de autoclave. Ésta puede formar un sello contra las acanaladuras y aristas de la cola del cuerpo de la válvula cuando se ensambla por un método convencional de ajuste por presión.

10 La presente invención puede usarse con cualquiera de los dispositivos descritos en el documento WO 00/72821-A1 (BTG International Limited) y proporciona un método y varios dispositivos diferentes que son capaces de producir una microespuma inyectable uniforme. Varios dispositivos mejorados se muestran en los documentos WO 02/41872-A1, WO 03/099681-A1, WO 2005/023678-A1, WO 2005/048976-A2, WO 2005/048977-A2, WO 2005/048983-A1, WO 2005/048984-A1 y WO 2005/053776-A1.

15 Por eso, en un segundo aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo para producir una microespuma adecuada para uso en escleropatía de vasos sanguíneos, que incluye una válvula de aerosol esterilizable con vapor que tiene un cuerpo de la válvula de material polimérico, caracterizado porque el cuerpo de la válvula comprende un material que tiene una HDT (temperatura de deflexión térmica) en el intervalo de 200-275°C a una carga de 1,8 MPa.

20 El dispositivo puede comprender un alojamiento en el que esté situada una cámara presurizable que contenga una solución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable; una vía de acceso con uno o más orificios de salida por los que pueda pasar la solución desde la cámara presurizable al exterior del dispositivo a través de uno o más de dichos orificios de salida y un mecanismo por el que la vía de acceso desde la cámara al exterior pueda abrirse o cerrarse de manera que, cuando el recipiente esté presurizado y la vía de acceso esté abierta, el fluido sea forzado a ir por la vía de acceso y a través de uno o más de los orificios de salida;

25 incorporando dicho alojamiento una entrada para la admisión de una fuente presurizada de gas fisiológicamente aceptable que sea dispersable en sangre; estando el gas en contacto con la solución al activar el mecanismo tal que se produzca una mezcla gas-solución;

incluyendo dicha vía de acceso al exterior del alojamiento uno o más elementos de formación de espuma.

El elemento o los elementos de formación de espuma pueden comprender uno o más pasillos con la dimensión de la sección transversal, preferiblemente el diámetro, de 0,1 µm a 30 µm, a través de la cual se hace pasar la mezcla de la solución y del gas para alcanzar el exterior del dispositivo, formando dicho paso de dicha mezcla a través de los pasos una microespuma de entre 0,07 a 0,19 g/ml de densidad y de, al menos, una vida media de 2 minutos.

30 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método para producir una microespuma adecuada para usar en la escleropatía de los vasos sanguíneos, que comprende introducir un gas fisiológicamente aceptable, dispersable en sangre, en un recipiente que tiene un líquido esclerosante acuoso y que libera la mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante, por lo que después de liberar la mezcla, los componentes de la mezcla interactúan para formar una microespuma, estando provisto el recipiente de una válvula de aerosol esterilizable con vapor que tiene un cuerpo de la válvula de material polimérico, caracterizado porque el cuerpo de la válvula comprende un material que tiene una HDT (temperatura de deflexión térmica) en el intervalo de 200-275°C a una carga de 1,8 MPa.

El líquido esclerosante utilizado en la invención puede ser cualquiera de los que se explican en los documentos WO 00/72821-A1 y WO 02/41872-A1. Preferiblemente, el líquido esclerosante es una solución de polidocanol o sulfato

de tetradecil-sodio en un excipiente acuoso, por ejemplo, agua, particularmente en una solución salina. Más preferiblemente, la solución es de 0,25 a 5% vol/vol de polidocanol, preferiblemente en agua estéril o en una solución salina fisiológicamente aceptable, por ejemplo, en 0,5 a 2% vol/vol de solución salina. Más preferiblemente todavía, la concentración de polidocanol es de 0,5 a 5% vol/vol en el líquido, preferiblemente 0,5 a 3% vol/vol de polidocanol y siendo lo más preferible 1% vol/vol en el líquido.

El esclerosante puede contener también componentes adicionales, tales como agentes estabilizantes, por ejemplo, agentes estabilizantes de espuma como, por ejemplo, glicerol. La adición de glicerol al esclerosante anteriormente mencionado comunica una vida media más larga a la espuma resultante. Componentes adicionales pueden incluir alcoholes tales como etanol. Aunque este puede reducir la estabilidad de la espuma, se piensa que la inclusión de un pequeño porcentaje de etanol ayuda a solubilizar oligómeros de bajo peso molecular de polidocanol y también previene la degradación de polidocanol.

El agua o la solución salina pueden contener también 2-5% vol/vol de alcohol fisiológicamente aceptable, por ejemplo etanol. La solución de polidocanol es preferiblemente tamponada con fosfato a pH 6,7-7,3.

Para los fines de esta solicitud las expresiones quieren expresar lo siguiente. Gas fisiológicamente aceptable dispersable en sangre es un gas que es capaz de disolverse, de una forma sustancialmente completa, en la sangre o de ser absorbido por la sangre. Un líquido esclerosante es un líquido que es capaz de esclerosar los vasos sanguíneos cuando es inyectado en la luz del vaso. Escleropatía o escleroterapia se refiere al tratamiento de los vasos sanguíneos mediante la inyección de un agente esclerosante para eliminarlos. Vida media de una microespuma es el tiempo necesario para que la mitad del líquido de la microespuma vuelva a ser fase líquida desespumada, bajo la influencia de la gravedad, y a una temperatura definida.

La mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante es preferiblemente presurizada a un nivel predeterminado. Las presiones preferidas están en el intervalo de 800 mbar a 4,5 bar manométricos (1,8 bar a 5,5 bar absolutos). Se ha encontrado que las presiones en el intervalo de 1 bar a 2,5 bar manométricos son particularmente efectivas.

Preferiblemente, la microespuma es tal que menos del 20% de las burbujas son menores de 30 μm de diámetro, más del 75% están entre 30 y 280 μm de diámetro, menos del 5% están entre 281 y 500 μm de diámetro, no hay sustancialmente burbujas mayores de 500 μm de diámetro.

Preferiblemente, la relación gas/líquido en la mezcla es controlada de tal manera que la densidad de la microespuma es de 0,07 g/ml a 0,19 g/ml, más preferiblemente 0,10 g/ml a 0,15 g/ml.

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

Como la producción de espumas esclerosantes para la terapia de las venas varicosas tiene un uso final médico, es esencial que los materiales en contacto con la espuma esclerosante y sus componentes deban tener las conformidades reglamentarias de la FDA, y los materiales estarán también listados en un Archivo Maestro de Medicamentos (DMF) para su presentación a la Entidad Federal de Alimentos y Medicamentos (FDA).

La presente invención será ahora descrita adicionalmente a modo de ilustración sólo por referencia a las siguientes Figuras y Ejemplos. Realizaciones adicionales que caigan dentro del alcance de la invención se les ocurrirán, a la luz de éstos, a los expertos en la técnica. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones.

40 FIGURAS

La Figura 1 muestra un diagrama despiezado de una válvula de aerosol *in situ* en un distribuidor de aerosol, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 1 de más adelante.

La Figura 2 muestra una vista en sección transversal de un recipiente previamente presurizado para la generación de la microespuma terapéutica como se describe adicionalmente en el Ejemplo 2 de más adelante.

La Figura 3 muestra una vista en sección transversal de un dispositivo que comprende un recipiente provisto de medios de acoplamiento y de una lanzadera de pila de mallas, como se describe en el documento WO 02/41872-A1 y se describe adicionalmente en el Ejemplo 3 de más adelante.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - diagrama de despiece de una válvula de aerosol

50 Un diagrama de despiece de una válvula de aerosol *in situ* en un distribuidor de aerosol se muestra en la Figura 1.

La junta del vástago (104) está pre-ensamblada en el vástago (107) de manera que obtura contra el asiento de la junta del vástago (106) en el vástago y cubre un pequeño orificio lateral en el vástago que lleva al orificio (105) del

vástago, que actúa como salida para el contenido del envase. Un resorte de acero inoxidable (108) es preajustado después a la base de la moldura del vástago.

5 El inserto (109) está pre-ensamblado en el cuerpo de la válvula (113) y se asienta de forma hermética en los canales de los gases formados en la parte inferior del inserto (110) contra la base interna plana del cuerpo de la válvula (113) para crear dos ranuras internas de dosificación del gas que están en comunicación con las ranuras externas (114) en el cuerpo de la válvula (113), creando de ese modo un paso de gas medido desde el espacio de cabeza del envase hasta el interior del cuerpo de la válvula (113) cuando la válvula se asegura más tarde al envase.

10 La copa de montaje metálica (102) está preajustada con una junta de copa (103) para formar una obturación hermética a los gases contra el reborde del envase (117) cuando la válvula ensamblada es afianzada al envase con medios estándares de la industria.

15 Los subconjuntos descritos anteriormente se engarzan después entre sí usando una herramienta estándar engarzadora de pedestal para conseguir el ensamblaje completo de la válvula. La junta del vástago (104) es comprimida en un 50% de su espesor por el procedimiento de engarzado, y el pedestal de la copa de montaje (101) es deformado durante el engarzado para acoplarse y mantenerse en el almenado (112) en la superficie externa del cuerpo de la válvula (113).

Un tubo de inmersión de polipropileno (116) es instalado por presión al acoplamiento de obturación con la cola del cuerpo de la válvula (115) para completar el montaje de la válvula.

20 El envase (118) se rellena en parte con 15 ml de solución de polidocanol al 1%, y el aire atmosférico dentro del envase (118) es purgado con la mezcla de gas deseada antes de que la válvula montada y el tubo de inmersión sean afianzados sobre el reborde del envase (117) mediante el uso de equipos convencionales de afianzamiento para hacer una obturación hermética a los gases entre la válvula montada y el envase. El envase (118) es entonces presurizado a la presión de trabajo deseada (usando la mezcla de gas deseada) gaseando a través del orificio (105) del vástago .

25 Toda la unidad del envase a presión, la válvula afianzada y el contenido se esterilizan entonces a 121-125 ° C durante 30 minutos en una unidad de autoclave adecuada y se dejan enfriar hasta la temperatura ambiente. Es crucial que el acoplamiento del pedestal formado antes del tratamiento en autoclave permanezca hermético durante y después del tratamiento en autoclave. Esto se logra escogiendo el material de moldeo del cuerpo de la válvula (113) para que tenga una temperatura de termodistorsión suficientemente alta para evitar la relajación de tensión en la zona de almenado del cuerpo de válvula moldeado (112), para evitar que se desarrolle una vía para la fuga de gases entre la parte inferior de la junta del vástago (104) y el reborde del alojamiento de la válvula (111) contra el que está comprimido en el estado montado.

35 Un pequeño orificio de medición (no mostrado) en la parte superior de la cola del cuerpo de válvula (115) mide el líquido dentro del cuerpo de la válvula (113) desde la parte inferior del envase (118) a través del tubo de inmersión (116) y mezcla el líquido medido con el gas que entra en el cuerpo de la válvula a través de las ranuras para gases en la base del inserto para formar una espuma en bruto con grandes burbujas. Esta espuma en bruto se homogeneiza y se acondiciona para producir una microespuma adecuada para su uso en escleroterapia por el paso posterior a través de una lanzadera de pila de mallas (no mostrada) que se acopla de forma hermética con la salida (105) de la válvula de vástago.

40 Cuando la válvula de vástago se comprime más de aproximadamente 1 mm mediante la aplicación de una fuerza externa, la junta del vástago se deforma en dirección opuesta al orificio lateral en la zona de asiento de la junta del vástago, abriendo un camino entre el envase y el entorno externo. Cuando esta fuerza externa es liberada, el muelle (108) devuelve el vástago a su posición totalmente cerrada.

Ejemplo 2 - recipiente previamente presurizado

45 En la Figura 2 se muestra un aparato típico para la generación de microespuma terapéutica de acuerdo con la invención .

50 El envase tiene una pared de aluminio (201), la superficie interna de la cual está recubierta con una resina epoxi. La parte inferior del envase (202) está abovedada hacia el interior. La cámara interna (204) del envase es pre-purgada con oxígeno al 100% durante 1 minuto, conteniendo 15 ml de polidocanol al 1% vol / vol /20 mmol de solución salina tamponada con fosfato/4% de etanol, después se rellena con oxígeno a 2,7 bar manométricos (1,7 bar atmosféricos).

Una típica mezcla de gases es 3% de He, y entre 25 y 35% de CO₂, con el resto O₂, como una mezcla de gases final a aprox.3,5 bar absolutos.

55 Una válvula de aerosol estándar (205) de 1 pulgada (2,54 cm) de diámetro es afianzada en la parte superior del envase después de rellenar la parte estéril con la solución y se puede activar ajustando a presión la entrada (210) del conector de la pila de mallas (206) en el acoplamiento de obturación con la salida (209) de la válvula de

vástago (216). La activación de la válvula (205) se consigue empujando hacia abajo sobre la lanzadera de pila de mallas (206) para oprimir la válvula de vástago acoplada (216) y liberar de ese modo el contenido del envase de aerosol (201) a través de una boquilla de salida (213) de un tamaño que acople un ajuste Luer de una jeringa o de un conector de múltiples vías (que no se muestra). Esta lanzadera de pila de mallas (206) monta cuatro mallas de Nylon 66 sostenidas en anillos (208) de polietileno de alta densidad (HDPE), todo dentro de una carcasa (214) de polipropileno abierta en su extremo. Estas mallas tienen un diámetro de 6 mm y tienen un 14% de zona abierta fabricada de poros de 20 μm , con las mallas separadas por 3,5 mm.

La válvula (205) comprende un alojamiento (207) que monta el tubo de inmersión (212) e incluye orificios receptores de gas (211a, 211b) que dejan entrar el gas desde la cámara (204) en el flujo del líquido que sube por el tubo de inmersión cuando funciona la lanzadera de pila de mallas (206) para abrir la válvula (205). Estos se definen convenientemente por un dispositivo Ecosol® proporcionado por Precision Valve, Peterborough, Reino Unido, provisto de un inserto (215). Los orificios (211a, 211b) tienen un área de sección transversal tal que la proporción de la suma total de esta frente al área de la sección transversal del orificio de control de líquido en la base del alojamiento de la válvula (en la parte superior del tubo de inmersión) es controlada para proporcionar la proporción requerida de gas/líquido.

Se proporciona un cuerpo de la válvula (207) de poli(fenilensulfona) (PSU). La válvula de vástago (216) y el inserto de válvula (215) también se fabrican de PPSU.

Ejemplo 3 - contenedor con medios de acoplamiento y lanzadera de pila de mallas

Un dispositivo que comprende un recipiente provisto de medios de acoplamiento y una lanzadera de pila de mallas de acuerdo con la invención, como se describe en el documento WO 02/41872-A1, se muestra en la Figura. 3. El dispositivo comprende un recipiente de baja presión (301) para un líquido esclerosante acuoso y una atmósfera de gas no reactivo, un recipiente (302) para un gas dispersable en la sangre, fisiológicamente aceptable, y medios de acoplamiento que comprenden un conector (303).

El recipiente (302) para un gas fisiológicamente aceptable dispersable en la sangre es cargado a una presión de 5,8 bar absolutos con oxígeno, mientras que el recipiente (301) es cargado con dióxido de carbono. El recipiente (302) se usa para presurizar el recipiente (301) en el punto de uso a aprox. 3,5 bar absolutos y se descarta después, justo antes de que se requiera la microespuma. Los dos recipientes serán, por eso, denominados en lo sucesivo como lata de PD [polidocanol] (301) y lata de O₂ (302).

Cada una de las latas (301, 302) está provista de un montaje por salto elástico (304, 305). Estas pueden fabricarse como piezas de moldeo idénticas. Las partes de ajuste por salto elástico (304, 305) se acoplan a la copa de montaje rebordeada (306, 307) de cada lata (301, 302) con gran fuerza de rozamiento. El conector se fabrica en dos mitades (308, 309) y la gran fuerza de rozamiento permite al usuario sujetar las dos latas conectadas (301, 302) y girar las mitades del conector (308, 309) una con respecto a otra sin deslizamiento entre el conector (303) y las latas. Cada uno de estos montajes de latas (306, 307) tiene orificios de ajuste por salto elástico (310, 311) para acoplar garras conjugadas (312, 313) que están en las superficies apropiadas de las dos mitades (308,309) del conector.

El conector (303) es un montaje que comprende varias piezas de moldeo por inyección. Las dos mitades (308, 309) del conector están en la forma de manguitos de la pista de leva que encajan entre sí como dos tubos concéntricos. Estos tubos están unidos por pernos salientes (314) en una mitad que se acoplan con pistas de leva hundidas (315) en la otra mitad. Las pistas de leva tienen tres posiciones tope de retenida. El primero de estos retenes es la posición de tope para el almacenamiento. Una seguridad extra en este retén es comunicada por la colocación de un collar desmontable (316) en un hueco entre el extremo de un manguito y el otro. Hasta que este collar (316) no se retire no es posible hacer girar los manguitos más allá de la primera posición de retenida. Esto actúa como un seguro frente al accionamiento accidental del conector.

Los manguitos de la pista de leva (308, 309) se moldean por inyección de PSU (polisulfona) o ABS como elementos separados, y más tarde se montan de manera que se acoplen mutuamente en el primer tope de la pista de la leva de retenida. Los manguitos montados se ajustan por salto elástico como una unidad sobre la lata de O₂ (302) que monta la placa (305) mediante cuatro garras de posicionamiento. El collar de seguridad es añadido al llegar a este punto para hacer un subconjunto de de lata de O₂.

El conector (303) incluye en su interior una serie de elementos de formación de espuma que comprenden una lanzadera de pila de mallas (317) en la mitad del conector (308) adyacente a la lata de PD (301). La lanzadera de pila de mallas (317) se compone de cuatro filtros de disco moldeados por inyección con un tamaño de luz de malla de 20 μm y una zona abierta de aprox. 14%, y dos piezas de extremidad, adecuadas para la conexión sin fugas de los dos envases. Estos elementos son pre-ensamblados y usados como un inserto en una operación de moldeo por inyección adicional que los encaja en una pieza sobre-moldeada (318) que proporciona una obturación hermética a los gases alrededor de las mallas, y define las superficies exteriores de la lanzadera de pila de mallas. Las piezas de extremidad de la pila (317) están diseñadas para dar una cara hermética a los gases y/o obturaciones de reborde

contra las válvulas de vástago (319, 320) de las dos latas (301, 302) para asegurar la esterilidad de la transferencia de gas entre las dos latas.

5 La lanzadera de pila de mallas (317) se monta sobre la válvula de la lata de PD (319). La lata de PD (301) y la lanzadera unida (317) se ofrecen hasta el conector (303) y la lata de O₂ unida (302), y un ajuste deslizante fabricado para permitir el encaje a presión de las cuatro garras de posicionamiento (312) en el lado de la lata de PD del conector (303) en los orificios que casan (310) en la placa de montaje (304) en el vaso de PD (301). Esto completa el montaje del sistema. En este estado, hay alrededor de 2 mm de huelgo entre la válvula de vástago (320) de la lata de O₂ (302) y el punto en el que formarán una obturación contra una salida Luer hembra desde la pila.

10 Cuando se separa el collar de seguridad (316), es posible agarrar las dos latas (301, 302) y girar una mitad del conector (303) contra la otra mitad para acoplar y abrir la válvula de la lata de O₂ (320).

A medida que la rotación del conector (303) continúa hasta su segunda posición de retenida, la válvula de la lata de PD (319) se abre completamente. El flujo de gas desde la lata de O₂ (302) está limitado por un pequeño orificio de salida (321) en la válvula de vástago (320). Se tardan aproximadamente 45 segundos en la segunda posición de retenida para que la presión del gas se (casi) equilibre entre las dos latas a un nivel de $3,45 \pm 0,15$ bar.

15 Después de la espera de 45 segundos en la segunda posición de retenida, el conector (303) es girado adicionalmente hasta la tercera posición de retenida por el usuario. En esta posición, las dos latas (301, 302) pueden ser separadas, dejando la lata de PD (301) con la mitad (308) del conector y el conjunto de la lanzadera (317) aprisionado entre el conector y la lata de PD. La lata de O₂ (302) es descartada al llegar a este punto.

20 Una válvula estándar (319) de aerosol de 1 pulgada (2,54 cm) de diámetro (Precision Valve, Peterborough, Reino Unido) se afianzó en la parte superior de la lata de PD (301) antes o después de rellenar con la solución y puede ser activada presionando la lanzadera de pila de mallas (317), que funciona como un mecanismo actuador de la válvula de aerosol, para liberar el contenido a través de una boquilla de salida (322) de un tamaño que acople un ajuste Luer de una jeringa o un conector de múltiples vías (que no se muestra). La válvula de aerosol (319) tiene un cuerpo de la válvula (que no se muestra) de polifenilensulfona (PPSU). La válvula de vástago y el inserto de la válvula son también fabricados de PPSU.

Ejemplo 4 - materiales de polímeros alternativos

30 Se evaluó la resistencia a la hidrólisis y a la esterilización en autoclave de varios materiales moldeando componentes y montándolos para hacer que funcionen las válvulas. La Tabla 1 muestra las propiedades observadas con polímeros de la invención, mientras que la Tabla 2 muestra algunos polímeros comparativos. La resistencia al impacto Izod se refiere al valor medido de acuerdo con la norma ASTM D256 y al procedimiento ISO 180, una prueba de péndulo oscilante, y se define como la energía cinética necesaria para iniciar la fractura y continuar la fractura hasta que la muestra se rompe.

35 Cuando el cuerpo de la válvula se fabrica de un material inadecuado, el modo de fallo en la esterilización en autoclave es una disminución de la carga de fruncido entre las almenas de la válvula y el pedestal (resalte central) de la copa de montaje de aluminio. A 125°C, la carga de contacto disminuye a medida que el plástico se deforma o la carga se afloja contra el metal sin deformación permanente. A medida que la válvula se enfría después de esterilizar en autoclave, la contracción térmica del plástico se modera adicionalmente sin contacto, y el contenido en agua del plástico disminuye hasta el equilibrio en una humedad relativa del 100%, encogiéndose adicionalmente el plástico hacia fuera de la copa de montaje para dar finalmente una vía de fuga para los gases del espacio de cabeza al entrar en la válvula. En casos extremos, la válvula cae fuera del fruncido del pedestal, ya que el resorte interno está siempre comprimido en una válvula ensamblada y acciona el cuerpo de la válvula en dirección opuesta a la copa de montaje si falla el fruncido.

45 Por otra parte, el uso de un material de la invención da buenos resultados. Se ha encontrado que especialmente la PPSU tiene la capacidad de superar hasta dos mil ciclos de esterilización con vapor sin degradación significativa de las propiedades o el aspecto. El grupo sulfona, conjuntamente con la unidad de bifenileno que eleva la resistencia al impacto, comunica por supuesto gran resistencia y tenacidad a la cadena polímera, dando un valor de la temperatura de deflexión térmica que normalmente sólo se ve con materiales más bien frágiles.

Tabla 1: Polímeros de la invención

Polímero	Clase de polímero	Temperatura de deflexión térmica a 1,8 MPa (°C)	Temperatura de transición vítrea (°C)	Absorción de humedad (después de 24 horas en aire húmedo)	Absorción de agua a saturación en líquido	Resistencia al impacto Izod (J·cm ⁻¹)	Resistencia a la tracción (GPa)	Resistencia hidrolítica y capacidad de esterilidad en autoclave
PEI	RTP 2100 Sin carga	200	216	0,25%	1,3%	0,534	3,31	OK, pero sensible a muescas, por eso tendencia a grietas de tensión
PES	Solvay Radel® A-100	204	220	0,54%	2,1%	0,9	2,65	Estable, buena
PPSU	Solvay Radel® 5000 R	207	220	0,37%	1,1%	6,9	2,34	Muy estable, excelente
PI	RTP 4200 Sin carga	241	330	0,24%	2,9%	1,12	2,41	OK, OK
LCP	Du Pont Zenite® FG77340	265	>300	0,03%	0,1%	7,0	12,2	Aceptable, OK

PEI = polieterimida

PES = polietersulfona

PPSU = polifenilsulfona

PI = poliimida

LCP = polímero de cristal líquido

Tabla 2 – Polímeros comparativos

Polímero	Clase de polímero	Temperatura de deflexión térmica a 1,8 MPa (°C)	Temperatura de transición vítrea (°C)	Absorción de humedad (después de 24 horas en aire húmedo)	Absorción de agua a saturación en líquido	Resistencia al impacto Izod ($J \cdot cm^{-1}$)	Resistencia a la tracción (GPa)	Resistencia hidrolítica y capacidad de esterilidad en autoclave
PPS	Ticona Fortron® 0203B6 o 9203HS	120	90	0,02%	0,03%	0,3 (frágil)	4,2	OK, pero no esterilizable en autoclave a 125°C
PEEK	Victrex 143	160	143	?0,5%	0,5%	0,6	3,5	OK, pero límite elástico en el reborde del pedestal de la válvula demasiado bajo a 125°C
PSU	Solvay Udel® 1700	174	190	0,3%	0,8%	0,7	2,5	Estable, pero límite elástico en el fruncido del pedestal de la válvula demasiado bajo a 125°C, también es un problema la fisuración por esfuerzos latentes
PAI	Solvay Torlon® 4203L	278	275	?1,7% (inaceptable)	?	1,33	4,1	Mediocre, inadecuada
PBI	Hoechst Celanese Celozole® PBI 399	427	399	0,4%	5%	0,27 (frágil)	5,86	Mediocre, inadecuada

PPS = poli(sulfuro de fenileno)

PEEK = poli(eteretercetona)

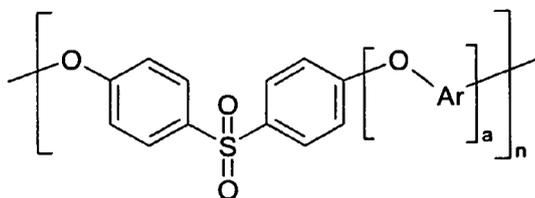
PSU = polisulfona

PAI = poli(amidaimida)

PBI = poli(benzimidazol)

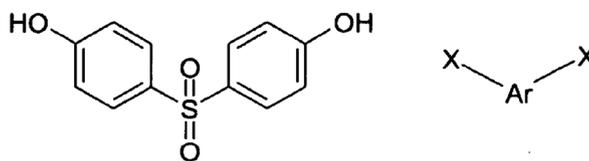
REIVINDICACIONES

- 1.- Una válvula de aerosol esterilizable con vapor que tiene un cuerpo de válvula de material polimérico, caracterizada porque el cuerpo de la válvula comprende un material que tiene una temperatura de deflexión térmica (HDT) en el intervalo de 200–275°C a una carga de 1,8 MPa.
- 5 2.- Una válvula de aerosol según la reivindicación 1, caracterizada porque la válvula de vástago y el inserto de la válvula están también fabricados de un material que tiene una temperatura de deflexión térmica (HDT) en el intervalo de 200-275°C a una carga de 1,8 MPa.
- 3.- Una válvula de aerosol según la reivindicación 2, caracterizada porque la válvula de vástago y el inserto de la válvula están también fabricadas del mismo material que el cuerpo de la válvula.
- 10 4.- Una válvula de aerosol según cualquier reivindicación precedente, caracterizada porque la temperatura de transición vítrea (Tg) del material del cuerpo de la válvula está en el intervalo de 200-330°C, preferiblemente 210-230°C.
- 5.- Una válvula de aerosol según cualquier reivindicación precedente, caracterizada porque la absorción de humedad del material del cuerpo de la válvula es inferior a 0,75% después de 24 horas en aire húmedo.
- 15 6.- Una válvula de aerosol según cualquier reivindicación precedente, caracterizada porque la absorción de agua en saturación en líquido del material del cuerpo de la válvula es inferior a 3%.
- 7.- Una válvula de aerosol según cualquier reivindicación precedente, caracterizada porque la resistencia al impacto izod del material del cuerpo de la válvula es 0,8 J·cm⁻¹ o mayor.
- 8.- Una válvula de aerosol según cualquier reivindicación precedente, caracterizada porque la resistencia a la tracción del material del cuerpo de la válvula es inferior a 4,0 GPa, preferiblemente inferior a 3,0 GPa.
- 20 9.- Una válvula de aerosol según cualquier reivindicación precedente, caracterizada porque el material del cuerpo de la válvula comprende PEI (polieterimida), PES (polietersulfona), PPSU (polifenilsulfona), PI (poliimida) o LCP (polímero de cristal líquido).
- 10.- Una válvula de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el cuerpo de la válvula comprende un polímero de un polímero de fórmula:
- 25



en la que a es 0 ó 1 y Ar es 1,4-fenileno o 4,4'-bifenileno.

- 11.- Una válvula de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el cuerpo de la válvula comprende un copolímero entre compuestos de fórmula:



30

en la que Ar es 1,4-fenileno o 4,4'-bifenileno y X es flúor o cloro.

- 12.- Una válvula según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la temperatura de deflexión térmica (HDT) está en el intervalo de 200–250°C a una carga de 1,8 MPa.
- 13.- Una válvula según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la temperatura de deflexión térmica (HDT) está en el intervalo de 200–210°C a una carga de 1,8 MPa.
- 35 14.- Una válvula de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la temperatura de transición vítrea (Tg) del material del cuerpo de la válvula está en el intervalo de 210-230°C.
- 15.- Una válvula de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la absorción

de humedad del material del cuerpo de la válvula es inferior a 0,6% después de 24 horas en aire húmedo.

16.- Una válvula de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la absorción de agua en saturación en líquido del material del cuerpo de la válvula es inferior a 3%, preferiblemente inferior a 2,5%.

- 5 17.- Una válvula de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la resistencia al impacto Izod del material del cuerpo de la válvula es superior a $1,0 \text{ J}\cdot\text{cm}^{-1}$.

18.- Una válvula de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la resistencia a la tracción del material del cuerpo de la válvula es inferior a 3,0 GPa.

- 10 19.- Un dispositivo para fabricar una microespuma adecuada para su uso en escleropatía de vasos sanguíneos, que incluye una válvula de aerosol esterilizable con vapor que tiene un cuerpo de válvula de material polimérico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

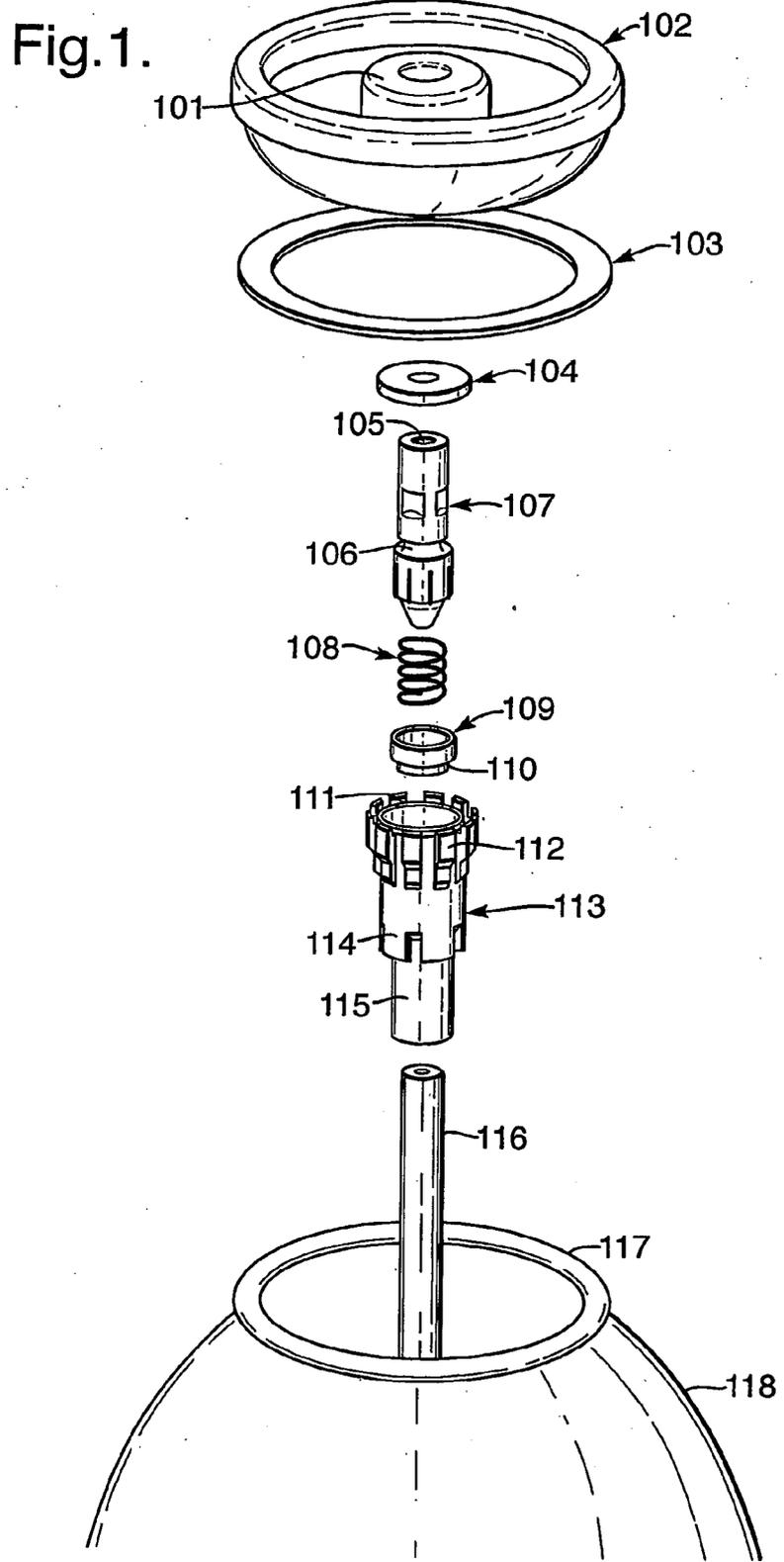


Fig.2.

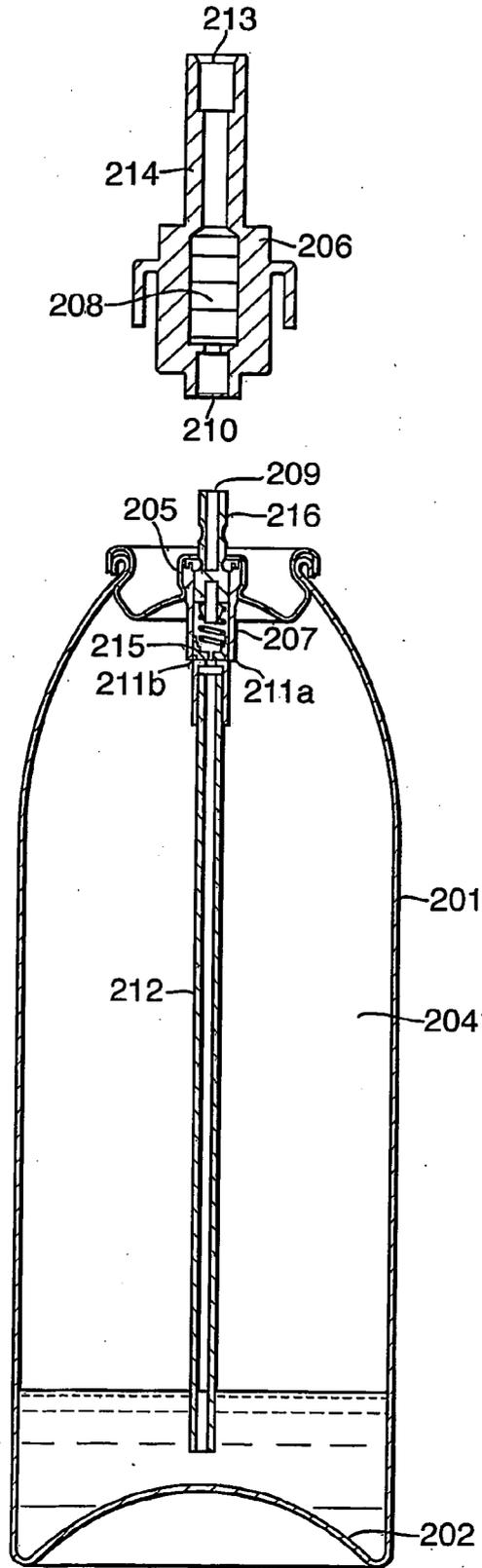


Fig.3.

