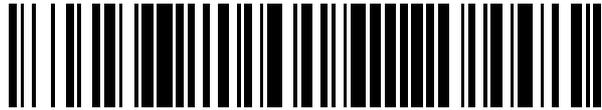


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 287**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

B65D 83/16 (2006.01)

A61M 5/31 (2006.01)

B65D 83/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2000 E 14163455 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2759291**

54 Título: **Microespumas terapéuticas**

30 Prioridad:

26.05.1999 GB 9912356

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

05.01.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**OSMAN, TARIQ;
SHILTON-BROWN, SHEILA BRONWEN;
WRIGHT, DAVID;
HARMAN, ANTHONY y
BOORMAN, TIMOTHY DAVID**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 596 287 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

Microespumas terapéuticas

- 5 La presente invención se refiere a la generación de microespuma que comprende un material esclerosante, particularmente un líquido esclerosante, que es adecuado para uso en el tratamiento de diversas afecciones médicas que implican los vasos sanguíneos, particularmente venas varicosas, y otros trastornos que implican malformación venosa.
- 10 La esclerosis de las venas varicosas está basada en la inyección en las venas de sustancias líquidas esclerosantes que, por causar inter alia una reacción inflamatoria localizada, favorecen la eliminación de estas venas anormales. Cuando se inyecta una sustancia esclerosante en forma líquida, la misma se mezcla con la sangre contenida en la vena y se diluye en una proporción desconocida. Los resultados son inciertos, debido a sobre- o infra-dosificación, y se limitan a segmentos varicosos cortos. A medida que disminuye el tamaño de las venas varicosas a inyectar, esta
- 15 dilución es menor y los resultados obtenidos son más predecibles.

Hasta fecha reciente, la esclerosis era una técnica seleccionada en casos de venas varicosas pequeñas y medias, tratándose por cirugía aquéllas que tenían diámetros iguales a o mayores que 7 mm. La esclerosis y la cirugía se complementaban una a otra, pero el tratamiento de esclerosis seguía sin ser aplicable a las venas varicosas grandes. En estas venas varicosas grandes, si se inyectaba una sustancia esclerosante, su concentración en la vena, su distribución homogénea en la sangre, y el tiempo durante el cual está en contacto la misma con las paredes internas del vaso tratado no se conocían.

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

30 El mismo autor tuvo la idea, varios años más tarde, de inyectar espuma obtenida por agitación de un recipiente que contenía tetradecil sulfato de sodio, que es un detergente esclerosante aniónico con una capacidad de formación de espuma satisfactoria. El procedimiento fue de poca utilización debido al gran tamaño de las burbujas formadas y era peligroso debido a los efectos secundarios del nitrógeno atmosférico que es solo ligeramente soluble en la sangre.

35 Ambos procedimientos tuvieron repercusión práctica limitada, utilizándose únicamente en venas varicosas pequeñas.

Una microespuma inyectable adecuada para usos terapéuticos ha sido desarrollada ahora y se describe en los documentos EP 0656203 y US 5676962. 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 se pone en contacto con el endotelio del vaso en una concentración conocida y durante un tiempo controlable, permitiendo la esclerosis del segmento entero ocupado.

Las ventajas del uso de esta espuma son que la misma permite conocer la concentración del agente esclerosante en el vaso sanguíneo, dado que la microespuma desplaza la sangre y no se diluye en ella en la misma proporción que lo haría un líquido simple. Adicionalmente, aquélla permite asegurar una distribución homogénea del producto de esclerosis en la vena y controlar el tiempo durante el cual se mantiene en contacto la misma con las paredes internas de la vena. Ninguno de dichos factores se conoce con precisión o puede controlarse con el uso de agentes esclerosantes en forma de líquido simple.

50 La preparación de una microespuma de este tipo puede llevarse a cabo con una solución de cualquier sustancia esclerosante, particularmente polidocanol, tetradecil sulfato de metal alcalino, por ejemplo, sal de sodio, glucosa hipertónica o soluciones glucosalinás, glicerol crómico, oleato de etanolamina, morruato de sodio o soluciones de yodo.

55 Sin embargo, este procedimiento conocido requiere la producción de microespuma por el médico, farmacéutico o un ayudante inmediatamente antes de la administración al paciente. Dicho procedimiento permite variación del agente dependiendo de la persona que lo prepara, precisando tanto el contenido de gas, como el tamaño y la estabilidad de las burbujas atención con respecto a la afección de que se trate. El mismo requiere también un alto grado de

cuidado y conocimiento que pueden ser difíciles de reproducir bajo presión, es decir, cuando el tiempo disponible para preparar la espuma es corto.

El procedimiento descrito particularmente en las patentes arriba citadas utiliza una acción de batido a alta velocidad con una brocha para generar una espuma de propiedades correctas. Otras técnicas consignadas en uso no producen dicha microespuma uniforme, estable o inyectable e incluyen particularmente aquéllas en las cuales el gas se borbotea, por ejemplo se hace burbujear en el esclerosante, por ejemplo por fuga a una jeringuilla llena de esclerosante desde los alrededores de los bordes del émbolo de la jeringuilla.

10 Adicionalmente, un problema en la utilización de aire como el gas para producir la espuma es la percepción de que no deberían introducirse innecesariamente grandes volúmenes de nitrógeno en los pacientes, particularmente cuando están llenándose con espuma y eliminándose grandes vasos. Persiste la posibilidad de embolia gaseosa con nitrógeno.

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

20 Tabla 1: Solubilidad de Gases en Agua en Condiciones Normales de Temperatura y Presión

Gas	Solubilidad en fracción molar 10 ⁻⁵
Helio	0,7
Nitrógeno	1,18
Oxígeno	2,3
Xenón	7,9
Óxido nitroso	43,7
Dióxido de carbono	61,5

En el momento actual se considera que la producción de una microespuma de este tipo con gases que incorporan altas proporciones de un gas que se dispersa fácilmente en la sangre, tal como el dióxido de carbono, sería deseable para los propósitos de minimizar la posibilidad de que el tratamiento produzca una embolia gaseosa. Sin embargo, se considera también por los expertos que esta es una tarea difícil debido a su alta solubilidad en agua.

Sería también deseable proporcionar un procedimiento para producir una microespuma relativamente estable de carácter uniforme que pueda producirse fácilmente por el uso de un mecanismo relativamente simple y fiable, en lugar que uno que implica el uso de mezcladura o batido a alta velocidad, cuyo tiempo de eficiencia puede afectar a las propiedades de la espuma.

Es particularmente deseable que la microespuma así producida pueda hacerse pasar a través de una aguja de calibre adecuado para inyección en vasos sanguíneos sin convertirse de nuevo significativamente en sus componentes gaseoso y líquido separados y/o cambio de características tales como tamaños de burbuja significativamente crecientes.

Dicha aguja puede ser de diámetro muy pequeño, por ejemplo una aguja de calibre 30 (diámetro interior 0,14 mm). Más típicamente la misma será más ancha, por ejemplo una aguja de calibre 18 a 22 (diámetro interior 0,838 a 0,394 mm), más preferentemente de calibre 19 a 21 (diámetro interior 0,686 mm).

La velocidad a la cual se hace descender la espuma a través de la aguja puede ser tal que cualquier espuma pudiera romperse, pero es deseable que se produzca una espuma que no se rompa en condiciones normales de inyección, es decir a velocidades compatibles con el control de entrada de la espuma en una vena. Por ejemplo, aquélla debería soportar la inyección a velocidades de 0,1 a 0,5 ml/segundo, más preferentemente 0,3 a 1 ml/segundo para una aguja de calibre 19 a 21.

Es adicionalmente deseable proporcionar un dispositivo que sea de tipo estéril con relación a la espuma que genera el mismo, particularmente con relación a microorganismos y pirógenos.

Es particularmente deseable proporcionar un dispositivo cerrado herméticamente que opera para producir espuma de propiedad de ajuste adecuada para un procedimiento médico dado sin intervención técnica por parte del médico

que realizará el procedimiento, o ayudantes del mismo.

Una forma de dispositivo que podría proporcionar potencialmente estas propiedades deseadas sería un dispensador de aerosol de un tipo que produce espumas. Sin embargo, para los propósitos de generación de una microespuma a 5 inyectar en un cuerpo humano o animal, es indeseable tener un gas propelente del tipo que se emplea usualmente en los cartuchos de aerosol, por ejemplo tal como isopropano. Esto determina que el gas a partir del cual debe producirse la espuma tiene que estar presurizado en sí mismo para permitir la producción de espuma.

Los autores de la invención han encontrado que los gases solubles en agua tales como el dióxido de carbono son 10 incapaces de producir una espuma estable cuando se genera la misma haciendo pasar aquéllos simplemente a través de una válvula estándar de aerosol a presión, tal como podría esperarse para convertir una solución detergente tal como una de polidocanol o tetradecilsulfato de sodio en una espuma. Los inventores han determinado que cuando se utiliza este gas a presión para propulsar una solución de agente esclerosante a través de una válvula convencional de aerosol, la espuma producida, si bien contiene inicialmente al menos cierta estructura de 15 microespuma, la misma no es suficientemente estable para ser aplicada al tratamiento de vasos sanguíneos como se describe en los documentos EP 0656203 y US 5676962. Dicha espuma es además incapaz de hacerse pasar a través de una aguja de jeringuilla sin reversión importante a las fases líquida y gaseosa. Se comprenderá por los expertos en la técnica que el método de la microespuma aprovecha la capacidad del gas para suministrar la solución esclerosante a la pared del vaso a tratar, en lugar de permitir su dilución en la sangre como en la fase líquida.

20 Unidades de aerosol que son capaces de producir espuma han sido descritas en la técnica anterior. El documento US 3.471.064 describe un dispositivo en el cual se introduce aire en un líquido susceptible de convertirse en espuma a través de una serie de pequeños orificios en el tubo de inmersión de la unidad. Dicho dispositivo no es estéril durante su operación, dado que está basado en que sus contenidos se ponen en comunicación con el aire. La 25 espuma así producida podría variar en propiedades dependiendo de la cantidad de aire que se inyecta. Un dispositivo adicional se describe en el documento US 3.428.222 y utiliza un elemento de tipo mecha y formación de espuma en un envase compresible que aspira nuevamente aire para producir espuma.

El documento US 3.970.219 describe dispositivos aerosol sellados que son capaces de utilizar gases 30 farmacológicamente inertes para producir espuma y expulsar composiciones líquidas. El mismo describe dispositivos que producen espuma por paso del propelente a través de un material que tiene poros de 0,01 a 3 mm de diámetro desde una cámara inferior que contiene un gas propelente a una cámara superior que retiene la espuma. El líquido a convertir en espuma se encuentra en reposo en la cámara superior o está absorbido en el material poroso por 35 agitación del envase mediante sacudidas o se hace ascender por efecto mecha desde una cámara inferior. Esta patente expone que el líquido procedente de la espuma en la cámara superior se deja escurrir hasta la cámara inferior, de tal modo que las burbujas de pared más fina son expulsadas, y expone que el gas propelente debería ser "menos soluble", tal como nitrógeno, un fluorocarbono o un hidrocarburo, en los casos en que deben convertirse en espuma líquidos acuosos.

40 Dispositivos borboteadores similares se utilizan en accesorios para uso con dispositivos aerosol "respetuosos con el medio ambiente" que operan utilizando aire a baja presión, es decir en condiciones de bombeo manual. Dos dispositivos de este tipo son suministrados por Airspray International como el "Airspray^{RTM} Finger Pump Foamer" y "Airspray Mini-Foamer". Se dice que el primero es adecuado para formulaciones simples de base acuosa, mientras que el último se sugiere para cosméticos, preparaciones para cuidado del cabello o de la piel. Un segundo 45 dispositivo de este tipo se proporciona como un suplemento opcional en el dispositivo de bombeo manual SwedSpray/EuroSpray^{RTM} como una tobera de formación de espuma. Este dispositivo se comercializa como adecuado para uso a fin de que "fabrique usted su propia espuma limpiadora o espuma de afeitado".

Sin embargo, los autores de la presente invención han encontrado que el uso de los dispositivos de bombeo 50 manuales disponibles propiamente dichos, que no son estériles en ningún caso, no pueden producir una microespuma satisfactoria con cargas elevadas de dióxido de carbono debido al desprendimiento espontáneo de gas, ni con inclusión de cantidades importantes de glicerol que en caso contrario estabiliza la microespuma. Adicionalmente, cuando se aplica una contrapresión importante a la salida de dicho dispositivo, por ejemplo cuando se fija el mismo a una jeringuilla que debe cargarse para inyectar la espuma, se produce una vibración espasmódica 55 ("tartamudeo"). El uso de una velocidad de eyección baja con este dispositivo puede causar mojado en la tobera lo cual da como resultado burbujas grandes causadas por atropamiento de aire. En cualquier caso, las espumas así producidas, sea con oxígeno o con dióxido de carbono, tienden a ser muy secas, lo que conduce a la necesidad de incluir altas concentraciones de esclerosante, y tendencia a la ruptura al descender a lo largo de una aguja.

Se prefiere no utilizar innecesariamente concentraciones altas de esclerosante en la solución, dado que esto podría dar como resultado una sobredosificación en caso de fallo del dispositivo de dispensación y suministro de una microespuma más densa, es decir que incluya una proporción mayor de líquido que la deseada.

5 Así pues, existe necesidad de proporcionar un método y un dispositivo que sean capaces de producir una microespuma inyectable uniforme fabricada con una concentración relativamente baja de agente esclerosante y una cantidad importante de un gas dispersable en la sangre en condiciones estériles sin propelentes líquidos volátiles o sin necesidad de que el operador se implique directamente en el control de sus parámetros.

10 Los autores de la presente invención han proporcionado ahora un procedimiento y dispositivos capaces de abordar al menos algunas de las necesidades citadas anteriormente, y han producido una nueva microespuma esclerosante inyectable y estable con dicho procedimiento y dispositivos.

Para el propósito de esta solicitud, los términos tienen las definiciones siguientes: Gas fisiológicamente aceptable dispersable en la sangre es un gas que es susceptible de disolverse en o ser absorbido por la sangre de modo sustancialmente completo. Un líquido esclerosante es un líquido que es capaz de esclerosar los vasos sanguíneos cuando se inyecta en el volumen del vaso. Escleropatía o escleroterapia se refiere al tratamiento de vasos sanguíneos para eliminar los mismos. Un aerosol es una dispersión de líquido en gas. Una proporción mayor de un gas es superior a 50% volumen/volumen. Una proporción menor de un gas es inferior a 50% volumen/volumen. Una cantidad menor de un líquido en otro líquido es inferior a 50% del volumen total. La presión atmosférica y bar son 1000 milibares manométricos. La semivida de una microespuma es el tiempo requerido para que la mitad del líquido contenido en la microespuma se invierta a fase líquida sin espuma.

La presente invención proporciona una microespuma tal como se define en las reivindicaciones.

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

30 Preferentemente, la relación gas-líquido en la mezcla se controla de tal manera que la densidad de la microespuma es 0,09 g/ml a 0,16 g/ml, más preferentemente 0,1 lg/ml a 0,14 g/ml.

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

35 La semivida se mide convenientemente llenando el envase con un volumen y peso conocidos de espuma y dejando que el líquido de ésta escurra a un recipiente graduado, permitiendo la cantidad escurrida en un tiempo dado el cálculo de la semivida, es decir de la conversión de la microespuma de nuevo a sus fases componentes líquida y gaseosa. Esto se realiza preferentemente a la temperatura y presión normales, pero en la práctica serán suficientes las condiciones ambientales de la clínica o el laboratorio.

De modo todavía más preferente, al menos 50% en número de estas burbujas de gas no son mayores que 130 µm de diámetro, y de modo todavía más preferente al menos 95% en número de estas burbujas de gas no son mayores que 250 µm de diámetro.

45 Preferentemente, la mezcla de gas y líquido esclerosante se encuentra en forma de un aerosol, una dispersión de burbujas en líquido o una macroespuma. Por macroespuma se entiende una espuma que tiene burbujas de gas que se miden en milímetros de dimensión máxima, por ejemplo aproximadamente 1 mm y mayores, tal como pueden producirse por agitación suave de las dos fases mediante sacudidas. Preferentemente, el gas y el líquido se proporcionan en la forma de un aerosol en el cual una fuente de gas presurizado y un medio para mezclar ambos se proporciona en el punto de utilización. Puede ser preferible producir primeramente una macroespuma en la cual el líquido y el gas se envían juntos solamente al punto de utilización.

50 La relación de gas a líquido utilizada en la mezcla es importante a fin de controlar la estructura de la microespuma producida de modo que su estabilidad se optimice para el procedimiento y las circunstancias en las cuales se lleva a cabo el mismo. Para las espumas óptimas se prefiere mezclar 1 gramo de líquido esclerosante con una proporción de gas desde aproximadamente 6,25 a 14,3 volúmenes (STP) (a temperatura y presión normales), más preferentemente 7 a 12 volúmenes (STP).

Preferentemente, el gas fisiológicamente aceptable dispersable en la sangre comprende una proporción mayor de dióxido de carbono y/u oxígeno. Convenientemente, el mismo puede comprender una proporción menor de nitrógeno u otro gas fisiológicamente aceptable. Si bien puede estar presente cierta proporción de nitrógeno, como en el aire, la presente invención proporciona el uso de dióxido de carbono y/u oxígeno sin presencia de nitrógeno.

5

En una forma preferida, el gas utilizado es una mezcla de dióxido de carbono y otros gases fisiológicos, conteniendo particularmente 3% o más de dióxido de carbono, más preferentemente desde 10 a 90% de dióxido de carbono, muy preferentemente 30 a 50% de dióxido de carbono. Los otros componentes de este gas son preferentemente oxígeno, siendo preferible solo una pequeña proporción de nitrógeno. Muy preferentemente, el otro componente es oxígeno.

10

Una forma adicionalmente preferible de gas comprende 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. Un gas preferido es 60 a 90% vol/vol de oxígeno y 40 a 10% vol/vol de dióxido de carbono, más preferentemente 70 a 80% vol/vol de oxígeno y 30 a 20% vol/vol de dióxido de carbono. Es más preferido 99% o más de oxígeno.

15

Se ha encontrado que el paso 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 ha descrito proporciona una microespuma esclerosante inyectable basada en gas dispersable en la sangre estable que con anterioridad se creía que podía producirse únicamente por suministro de cantidades elevadas de energía utilizando brochas y mezcladores de alta velocidad.

20

El agente esclerosante es una solución de polidocanol o tetradecilsulfato de sodio en un vehículo acuoso, por ejemplo agua, particularmente en una solución salina. De modo más preferente la solución contiene 0,5 a 5% vol/vol de polidocanol, preferentemente en agua estéril o una solución salina fisiológicamente aceptable, por ejemplo en solución salina al 0,5 a 1,5% vol/vol. Una concentración de esclerosante en la solución aumentará favorablemente para ciertas anomalías tales como el síndrome de Klippel-Trenaunay.

25

El polidocanol es una mezcla de monolauriléteres de macrogoles de fórmula $\text{C}_{12}\text{C}_{25}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, con un valor medio de n de 9. Se comprenderá que podrían utilizarse también mezclas con otras cadenas alquílicas, unidades oxialquilo repetitivas y/o valores medios de n , por ejemplo 7 a 11, pero el valor 9 puede obtenerse muy convenientemente, por ejemplo de Kreussler, Alemania, por ejemplo como Aethoxysklerol.

30

Muy preferentemente, la concentración de esclerosante en el líquido acuoso es una solución al 1-3% vol/vol, preferentemente de polidocanol, en agua o solución salina, de modo más preferente aproximadamente 2% vol/vol. Asimismo, el agua o la solución salina, al menos en algunos casos, contienen preferentemente 2-4% vol/vol de un alcohol fisiológicamente aceptable, por ejemplo etanol. La solución salina preferida está tamponada. La solución salina tamponada preferida es la solución salina tamponada con fosfato. El pH del tampón se ajusta preferentemente de modo que sea fisiológico, por ejemplo desde pH 6,0 a pH 8,0, de modo más preferente aproximadamente pH 7,0.

35

El esclerosante puede contener también componentes adicionales, tales como agentes estabilizadores, por ejemplo agentes estabilizadores de la espuma, por ejemplo tales como glicerol. Componentes adicionales pueden incluir alcoholes tales como etanol.

40

El aerosol, dispersión o macroespuma se produce preferentemente por mezcla del gas y el líquido desde sus corrientes respectivas a presión. La mezcladura se lleva a cabo convenientemente en un elemento de interfase gas-líquido tal como el que puede encontrarse en los cartuchos de aerosoles. El dispositivo de interfase puede ser sin embargo muy simple, tal como una cámara o pasaje simple de dimensiones milimétricas, a saber desde 0,5 a 20 mm de diámetro, preferentemente 1 a 15 mm de diámetro, en el que entradas separadas permiten la entrada de gas y líquido. Convenientemente, la interfase es del diseño que se encuentra comúnmente en los cartuchos de aerosoles pero que se selecciona para permitir la relación correcta de gas a líquido a fin de hacer posible la formación de una espuma de la densidad definida en esta memoria. Inserciones adecuadas están disponibles de Precision Valves (Peterborough, UK) bajo el nombre Ecosol y se seleccionan para producir la relación especificada por el procedimiento anterior.

50

Sin embargo, la mezcla de gas y líquido puede producirse también dentro de un tubo de inmersión que conduce desde la solución de esclerosante localizada en el fondo de un envase presurizado en el cual orificios en el tubo de inmersión permiten que el gas entre en una corriente líquida que se introduce por el fondo del tubo. En este caso, los orificios pueden ser de diámetro similar a los orificios del dispositivo Ecosol. Tales orificios pueden producirse convenientemente por perforación con láser del tubo de inmersión.

55

El o los pasajes a través de los cuales se hacen pasar el aerosol o la macroespuma así producidos para producir la microespuma estable tienen preferentemente un diámetro de 5 μm a 25 μm , más preferentemente de 10 μm a 20 μm , en el caso en que se proporcionan pasajes simples, tales como los proporcionados por aberturas en una malla o tamiz, por ejemplo de metal o plástico, dispuesto(a) perpendicularmente al flujo de la mezcla gas/líquido. El pasaje tiene convenientemente una sección transversal circular o elíptica, pero no está limitado necesariamente de este modo. Pueden emplearse varias mallas o varios tamices de este tipo a lo largo de la dirección de flujo.

Los pasajes se proporcionan como aberturas múltiples en uno o más elementos dispuestos a través del flujo. Preferentemente, los elementos son de 2 a 30 mm de diámetro, más preferentemente 6 a 15 mm de diámetro, enfrentados al flujo, con 5 a 65% de área abierta, por ejemplo 2% a 20% de área abierta para mallas tejidas y 20% a 70% de área abierta para membranas microporosas. Las aberturas en un material poroso, tal como el proporcionado en un cuerpo perforado, proporcionan preferentemente varios centenares o más de tales pasajes, más preferentemente decenas o cientos de millares de tales pasajes, por ejemplo 10.000 a 500.000, que se presentan a la mezcla gas-líquido a medida que fluye la misma. Dicho material es una hoja o membrana perforada, una malla, un tamiz o un material sinterizado. De modo todavía más preferente, se proporcionan varias series de material poroso dispuestas secuencialmente de tal manera que el gas y el líquido pasan a través de los pasajes de cada serie. Esto conduce a la producción de una espuma más uniforme.

En el caso de utilización de varios elementos en serie, éstos están separados preferentemente de 1 a 5 mm, más preferentemente a una distancia de 2 a 4 mm, por ejemplo de 3 a 3,5 mm de distancia.

Para algunas realizaciones de la presente invención, se encuentra que el pasaje puede tener la forma de una abertura entre fibras en una hoja fibrosa situada a través del camino del flujo gas/líquido, y la dimensión descrita no es necesariamente el diámetro máximo, sino que es la anchura de la abertura a través de la cual debe fluir el aerosol o macroespuma gas/líquido.

Alternativamente, el procedimiento proporciona el paso de la mezcla de gas y líquido a través del mismo conjunto de pasajes, por ejemplo tal como se proporciona por uno o más de tales cuerpos porosos, cierto número de veces, por ejemplo de 2 a 2.000, más preferentemente 4 a 200 veces, o tantas veces como sea conveniente para producir una microespuma de la densidad requerida indicada anteriormente. Se comprenderá que cuantas más veces pase la microespuma a través de las mallas, tanto más uniforme será aquella.

La presión del gas utilizado a medida que el mismo pasa a través de los pasajes dependerá de la naturaleza del mecanismo utilizado para producir la espuma. En los casos en que el gas está contenido en una cámara presurizada, tal como en un cartucho de aerosol, en contacto con el líquido, las presiones adecuadas están comprendidas típicamente en el intervalo de 0,01 a 9 bares por encima de la atmosférica. Para uso de mallas, por ejemplo 1 a 8 mallas dispuestas en serie, que tienen aberturas de 10-20 μm de diámetro, serán adecuadas 0,1 a 5 atmósferas por encima del bar, inter alia. Para uso de 3-5 mallas de 20 μm de abertura, se ha encontrado que son suficientes 1,5-1,7 bares por encima de la presión atmosférica para producir una espuma satisfactoria. Para una membrana de 0,1 μm de tamaño de poro, se prefiere una presión de 5 bares o más por encima de la presión atmosférica.

En una forma de la invención, los pasajes tienen la forma de una membrana, por ejemplo de polímero tal como politetrafluoroetileno, estando formada la membrana por fibras conectadas aleatoriamente y teniendo un tamaño de poro verificado efectivo que puede ser muchas veces menor que su tamaño de poro aparente. Una forma particularmente adecuada de esto es una película de PTFE biaxialmente orientada, proporcionada por Tetratex™ USA bajo la marca comercial Tetratex RTM, siendo los valores estándar 0,1 a 10 μm de porosidad. Tamaños de poro preferidos para el presente método y dispositivos son 3 a 7 μm . Este material puede estratificarse con un material poroso de respaldo que le confiere solidez y tiene la ventaja de que un solo paso a su través puede ser suficiente para producir una espuma que satisface los requerimientos de uso expuestos anteriormente con relación a la estabilidad. Sin embargo, será evidente para los expertos en la técnica que el uso de más de una membrana de este tipo en serie proporcionará una espuma todavía más uniforme para una serie de condiciones dadas.

Se cree que la combinación de provisión de una corriente de solución y gas a presión a través de una válvula de aerosol seguida por flujo a través de los pasajes, es decir poros en una malla, tamiz, membrana o material sinterizado proporciona energía suficiente para producir una microespuma esclerosante estable basada en un gas soluble en líquido acuoso, por ejemplo dióxido de carbono y/u oxígeno, que se creía con anterioridad podía ser producida únicamente por suministro de altas cantidades de energía utilizando brochas y mezcladores de alta

velocidad como se describen en la técnica anterior.

Preferentemente, la invención proporciona una microespuma que tiene al menos 50% en número de sus burbujas de gas de 25 μm de diámetro o más que no son mayores que 120 μm de diámetro. Preferentemente, al menos 95% de sus burbujas de gas de 25 μm de diámetro o más no son mayores que 250 μm de diámetro. El diámetro de tales burbujas puede determinarse por el procedimiento expuesto en el ejemplo 6 que se expone en esta memoria.

Un método muy preferente de la invención proporciona un alojamiento en el cual está situada una cámara presurizable. Para propósitos de suministro estéril, esta se llenará al menos parcialmente con una solución estéril y exenta de pirógenos del agente esclerosante en un disolvente acuoso fisiológicamente aceptable, pero por lo demás puede cargarse con el mismo en el punto de uso. Este procedimiento cómodo proporciona un camino por el cual la solución puede pasar desde la cámara presurizable al exterior del alojamiento a través de un orificio de salida y más preferentemente un mecanismo por el cual el camino desde la cámara al exterior puede abrirse o cerrarse de tal manera que, cuando se presuriza el envase, el fluido se verá forzado a lo largo del camino y saldrá a través de uno o más orificios de salida.

El procedimiento se caracteriza particularmente porque el alojamiento incorpora uno o más de (a) una fuente presurizada de un gas fisiológicamente aceptable que es fácilmente dispersable en la sangre, y (b) una entrada para la admisión de una fuente de dicho gas; poniéndose el gas en contacto con la solución por activación del mecanismo.

El gas y la solución se hacen pasar a lo largo del camino hasta el exterior del alojamiento a través del uno o más, preferentemente múltiples, pasajes de la dimensión definida anteriormente, a través de los cuales la solución y el gas deben pasar hasta alcanzar el exterior, con lo cual en contacto con los pasajes, por ejemplo por flujo transversal, la solución y el gas forman la microespuma.

Preferentemente el gas y el líquido pasan a través de un mecanismo de interfase gas-líquido, que es típicamente una junta entre un pasaje y uno o más pasajes contiguos, y se convierten en un aerosol, dispersión de burbujas o macroespuma antes de pasar a través de los pasajes, pero como se ha explicado, aquellos pueden convertirse primeramente en una macroespuma, por ejemplo por agitación del dispositivo mediante sacudidas, por ejemplo, a mano, o mediante un dispositivo de sacudidas mecánico.

Un dispositivo para producir una microespuma adecuada para uso en escleroterapia de vasos sanguíneos, particularmente venas, que comprende un alojamiento en el cual está situada una cámara presurizable que contiene una solución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable al que se hace referencia en el primer aspecto; un camino con uno o más orificios de salida por los cuales el líquido puede pasar desde la cámara presurizable al exterior del dispositivo a través de uno o más orificios de salida y un mecanismo por el cual el camino desde la cámara al exterior puede abrirse o cerrarse de tal manera que, cuando el envase está presurizado y el camino se abre, el fluido de la cámara se verá forzado a lo largo del camino y salir a través de los uno o más orificios de salida,

incluyendo dicho alojamiento una o más de (a) una fuente presurizada de gas fisiológicamente aceptable que es dispersable en la sangre y (b) una entrada para la admisión de dicho gas, que poniéndose en contacto con el líquido por activación del mecanismo produce una mezcla gas-líquido,

incluyendo dicho camino al exterior del alojamiento uno o más elementos que definen uno o más pasajes de dimensión de sección transversal, preferentemente diámetro de 0,1 μm a 30 μm , a través de los cuales se hace pasar la mezcla gas-líquido hasta alcanzar el exterior del dispositivo, formando dicho paso de la mezcla a través de los pasajes una microespuma de 0,07 a 0,19 g/ml de densidad y teniendo una semivida de al menos 2 minutos.

Preferentemente, la microespuma es tal que 50% o más en número de sus burbujas de gas de 25 μm de diámetro y mayor no son mayores de 200 μm de diámetro.

Más preferentemente, la microespuma tiene una densidad de 0,09 a 0,16 g/ml, y muy preferentemente una densidad de 0,11 g/ml a 0,14 g/ml.

Preferentemente, la microespuma tiene una semivida de al menos 2,5 minutos, más preferentemente al menos 3 minutos.

Aún más preferentemente, al menos 50% en número de estas burbujas de gas no son mayores que 120 μm de diámetro y, de modo aún más preferente, al menos 95% de estas burbujas de gas no son mayores que 250 μm de diámetro.

- 5 Preferentemente, el aparato incluye una cámara, por ejemplo tal como en un cartucho herméticamente cerrado, cargado con el gas dispersable de la sangre y el líquido esclerosante, por ejemplo en una sola cámara, incluyendo el camino del dispositivo un tubo de inmersión con una abertura de entrada por debajo del nivel del líquido en esta cámara cuando el dispositivo está dispuesto verticalmente. Preferentemente, el tubo de inmersión tiene una abertura de salida en una junta de la interfase gas-líquido en la cual el gas, que reside en la cámara por encima del líquido,
- 10 tiene acceso al camino hasta la salida del dispositivo. El camino se abre o se cierra por un elemento de válvula que se deprime o se inclina para abrir un camino al exterior del dispositivo, con lo cual el líquido asciende por el tubo de inmersión bajo la presión del gas y se mezcla en la junta de la interfase con dicho gas para producir un aerosol, dispersión de burbujas en líquido o macroespuma.
- 15 Sea dentro de la cámara presurizable dispuesta en el camino hasta la válvula, o en el lado de aguas abajo de la válvula, está dispuesto un elemento que tiene los pasajes descritos en el primer aspecto montados de tal manera que la mezcla gas-líquido, es decir la dispersión de burbujas en líquido, aerosol o macroespuma, pasa a través del pasaje o pasajes y se ve forzada a convertirse en espuma. Este elemento puede estar localizado convenientemente en una cápsula del cartucho entre el montaje de la válvula y un tobera de salida. Convenientemente la depresión de
- 20 la cápsula acciona la válvula. Alternativamente, el elemento está dentro del cartucho montado por encima de la interfase gas-líquido.

En una realización alternativa de este dispositivo, la interfase gas-líquido puede comprender orificios en el tubo de inmersión por encima del nivel del líquido en la cámara interna del cartucho.

- 25 La presión de gas empleada dependerá de los materiales utilizados y de su configuración, pero convenientemente será 0,01 a 9 bares por encima de la atmosférica, más preferentemente 0,1-3 bares por encima de la atmosférica, y todavía más preferentemente 1,5-1,7 bares por encima de la presión atmosférica.
- 30 Un dispositivo preferido es del tipo de "válvula embolsada". Dicho dispositivo incluye un envase flexible hermético a gases y líquidos, que forma una segunda cámara interna dentro de la cámara presurizable, que está sellada alrededor del tubo de inmersión y llena del líquido. Más preferentemente, el tubo de inmersión tiene una válvula de una sola vía localizada en una posición comprendida entre su extremo localizado en el líquido esclerosante y la junta de la interfase gas-líquido, la cual, cuando se cierra el pasaje al exterior, permanece cerrada de tal modo que separa
- 35 el líquido del gas fisiológicamente aceptable dispersable en la sangre que se encuentra alrededor del mismo en la cámara. Al abrir el camino al exterior, la válvula de una sola vía se abre también y libera el líquido que asciende a lo largo del tubo de inmersión hasta la interfase gas-líquido, donde se produce un aerosol que se hace pasar luego, a su vez, a través de los pasajes para convertirse en microespuma. Una válvula adecuada de una sola vía es una válvula de tipo pico de pato, por ejemplo tal como está disponible de Vernay Labs. Inc, Yellow Springs, Ohio, EE.UU.
- 40 Construcciones de bote del tipo válvula embolsada adecuadas están disponibles de Coster Aerosols, Stevenage, UK, y comprenden un estratificado de lámina de aluminio/plástico.

- Convenientemente, la válvula de una sola vía está localizada en el extremo superior del tubo de inmersión entre el mismo y la junta de la interfase gas-líquido, es decir, un dispositivo Ecosol. Esto permite el llenado de la bolsa antes
- 45 de la aplicación de la válvula de una sola vía, seguido por esterilización del contenido, sea en el cartucho o de cualquier otro modo.

- Un dispositivo preferido de este tipo tiene varias ventajas potenciales. En los casos en que el gas es oxígeno, este se mantiene separado del líquido antes del uso y reduce por tanto la posibilidad de que los radicales de oxígeno
- 50 reaccionen con los componentes orgánicos del líquido, por ejemplo durante procesos de esterilización tales como la irradiación. En los casos en que el gas es dióxido de carbono, el almacenamiento puede conducir a que se disuelvan en el líquido volúmenes elevados de gas, que al liberarse a la atmósfera o a presión inferior, podrían producir un desprendimiento espontáneo de gas y comenzar a destruir la microespuma demasiado pronto. Dicha separación impide también la deposición de componentes del agente esclerosante solidificados en los orificios sensibles a las
- 55 dimensiones del dispositivo en un bote no usado durante el almacenamiento o transporte, particularmente en caso de que el mismo esté orientado en una posición distinta de la vertical.

Se prefiere que la interfase gas-líquido se proporcione como un dispositivo de tamaño de orificio definido tal como el dispositivo Ecosol proporcionado por Precision Valve Peterborough, UK. Para un dispositivo en el cual los pasajes

de dimensión definida están situados fuera de la cámara presurizada, es decir, montados sobre el vástago de la válvula, la relación de área de los orificios de gas a los orificios de líquido debería ser del orden de 3 a 5, con preferencia aproximadamente 4. En el caso de que los pasajes estén en el interior de la cámara presurizada, este valor es preferentemente mayor.

5

Otro dispositivo para producir una microespuma adecuada para uso en escleroterapia de vasos sanguíneos, particularmente venas, que comprende un alojamiento en el cual está situada una cámara presurizable, al menos parcialmente llena o que puede llenarse con una solución de un agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable y/o un gas fisiológicamente aceptable dispersable en la sangre; un camino por el cual el contenido de la cámara puede hacerse pasar al exterior del alojamiento a través de uno o más orificios de salida y un mecanismo por el cual la cámara puede presurizarse de tal manera que su contenido pase al exterior a lo largo del camino y a través de uno o más orificios de salida; incluyendo dicho camino al exterior del alojamiento o a la cámara uno o más elementos que definen uno o más pasajes de dimensión de sección transversal, preferentemente diámetro, 0,1 μm a 30 μm a través de los cuales pueden hacerse pasar los contenidos de la cámara, con lo cual al pasar a través de los pasajes la solución y el gas forman una microespuma de densidad 0,07 a 0,19 g/ml y que tiene una semivida de al menos 2 minutos.

10

15

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

20

Más preferentemente, la microespuma tiene una densidad de 0,09 a 0,16 g/ml y más preferentemente de 0,11 g/ml a 0,14 g/ml. Los límites preferidos del tamaño de burbuja son también como para los aspectos primero y segundo.

25

Preferentemente la microespuma tiene una semivida de al menos 2,5 minutos, más preferentemente al menos 3 minutos.

25

Los elementos que definen los pasos en el camino o la cámara pueden ser estáticos o pueden ser móviles por manipulación del dispositivo desde fuera de su cámara interior.

30

Dicho dispositivo puede construirse convenientemente en la forma de un dispositivo de jeringuilla, que comprende un cilindro de jeringuilla y un émbolo de jeringuilla funcionalmente cooperador que definen una cámara, siendo el émbolo el medio de presurización de la cámara, conteniendo dicha cámara el gas y líquido en uso, pero que se caracteriza particularmente por estar formado con los pasajes de la dimensión indicada anteriormente adyacentes o en el extremo de fijación de la aguja del cuerpo de la jeringuilla, por ejemplo en una abertura de conexión Luer.

35

Durante el uso, un dispositivo de este tipo se carga parcialmente con el líquido esclerosante requerido y se carga luego con el gas fisiológicamente aceptable, o viceversa, por retirada del émbolo de la jeringuilla mientras se conecta la abertura Luer a una fuente de cada uno sucesivamente. Alternativamente, estos pueden mezclarse de antemano formando una macroespuma, o incluso formando una microespuma que, por su propia naturaleza, se romperá. En los casos en que el gas y el líquido se cargan como fases separadas, el contenido de la jeringuilla puede agitarse a fin de producir una espuma. El émbolo se empuja luego al interior del cuerpo de la jeringuilla con lo cual esta espuma pasa a través de los pasajes y se convierte en una microespuma que tiene la estabilidad requerida para el procedimiento de que se trata. En los casos en que el gas y el líquido se cargan juntos como una espuma, la operación del émbolo proporcionará la microespuma.

40

45

En una realización preferida de este dispositivo, se proporcionan dos cámaras que están unidas una a otra a través de un pasaje, por ejemplo que incluye el orificio conector Luer del cuerpo de la jeringuilla, por la vía de uno o más pasajes de 0,1 μm - 30 μm de dimensión. De esta manera, el desplazamiento alternativo de un émbolo en una o las dos cámaras da como resultado que el gas y el líquido pasen a través de los pasajes de dimensión definida un

50

número de veces deseado para producir la espuma deseada.

55

En una realización alternativa, se proporciona dentro de la cámara un elemento que define cierto número de los pasajes de dicha dimensión de tal modo que el mismo puede moverse en cualquier dirección para hacer pasar los contenidos de la cámara a través de sus pasajes. Convenientemente, este elemento puede estar montado sobre un soporte, tal como un vástago de émbolo de soporte coaxial con el vástago del émbolo de la jeringuilla. El elemento puede incorporar cualquiera de los artículos que definen las vías de paso porosas a que se ha hecho referencia anteriormente, pero incluye convenientemente mallas o una membrana porosa montada con las superficies mayores perpendiculares al eje longitudinal del cilindro de la jeringuilla/cámara de tal modo que el movimiento del vástago de soporte en cualquier dirección da como resultado una acción de barrido por el elemento tal que los contenidos de la

cámara, gas y líquido, se hacen pasar juntos a través de los pasajes. Se comprenderá que una vez que un dispositivo de este tipo se carga con una relación adecuada de gas y líquido, el mismo puede agitarse también mediante sacudidas para proporcionar una macroespuma inconsistente como primer paso.

- 5 Preferentemente, el alojamiento es un envase que define una cámara en la cual está situada la solución y el gas a presión y el camino es un conducto que lleva desde la cámara en el interior del envase hasta una válvula que cierra una abertura en la pared del envase.

- 10 Formas preferidas de los uno o más elementos que definen los pasos múltiples para uso en el dispositivo de la presente invención son mallas, tamices o materiales sinterizados. Así, se proporcionarán una o más mallas o tamices perforados o materiales sinterizados, empleando algunas formas preferidas una serie de tales elementos dispuestos en paralelo con sus superficies mayores perpendiculares al camino de expulsión de la solución/gas.

- 15 Se prefiere que todos los elementos de cualquiera de los dispositivos de acuerdo con la invención que tienen una dimensión crítica estén hechos de un material que no cambia de dimensiones cuando se expone a un material acuoso. Así, los elementos con dicha función tales como la interfase aire-líquido y el elemento que define los pasajes de 0,1 μm -30 μm de dimensión no deberían ser de un material hinchable por el agua, tal como Nailon 66, en el caso de que aquellos se vean probablemente expuestos a la solución durante más de unos cuantos minutos. En el caso de que dicha exposición sea probable, estas partes se hacen más preferentemente de una poliolefina tal como
20 polipropileno o polietileno.

- Preferentemente, el cartucho o el dispositivo de jeringuilla está dimensionado de tal manera que contiene gas y solución suficientes para formar hasta 500 ml de microespuma, más preferentemente desde 1 ml hasta 200 ml, y muy preferentemente desde 10 a 60 ml de microespuma. Particularmente, la cantidad de gas a presión en dichos
25 cartuchos debería ser suficiente para producir suficiente espuma para tratar, es decir llenar, al menos una vena safena varicosa humana. Así, los cartuchos preferidos de la invención pueden ser menores que los utilizados corrientemente para suministro de las espumas de tipo "mousse" utilizadas en el hogar. El dispositivo de cartucho más preferido es desechable después de su utilización, o no puede reutilizarse una vez abierto a fin de evitar problemas de mantenimiento de la esterilidad.

- 30 Puede ser preferible incorporar un dispositivo que mantiene la presión de gas en el cartucho cuando se expulsa la espuma. Dispositivos adecuados son tales como los descritos bajo los dispositivos de marca comercial PECAP y Atmosol. Sin embargo, en los casos en que se proporciona un espacio de cabeza o presión de gas importante, esto no será necesario.

- 35 Con objeto de asegurar que la microespuma suministrada no está "fuera" de especificación, es decir que la misma cae dentro de los parámetros deseados de densidad, tamaño de burbuja y semivida expuestos anteriormente, la presente invención proporciona un dispositivo que está posicionado para recibir la microespuma emitida por el dispositivo de los aspectos segundo y tercero de la invención, dispositivo que permite la purga de la primera porción
40 de la microespuma para su desecho y el paso de una segunda porción de la microespuma a un dispositivo de suministro, tal como una jeringuilla, en condiciones estériles.

- Un dispositivo adicional comprende un conducto de entrada que está adaptado para ajustar con la salida de un dispositivo productor de microespuma del segundo o tercer aspecto de una manera hermética a la microespuma,
45 estando conectado el conducto con y conduciendo a través de una llave de pasos múltiples susceptible de ser ajustada para dirigir la microespuma que desciende por el conducto hasta uno o ambos de los conductos de salida primero y segundo contiguos o para cerrar el conducto de entrada, estando adaptados al menos uno de los conductos de salida primero y segundo para recibir el conector Luer de una jeringuilla. Preferentemente, el dispositivo comprende también uno o más elementos para engranar el dispositivo del segundo o tercer aspecto de
50 modo distinto que por su tobera de salida para mantener el mismo en condiciones seguras, por ejemplo verticalmente en el caso de un cartucho con un tubo de inmersión.

- Preferentemente, el dispositivo comprende una llave de tres vías. Más preferentemente, el dispositivo del cuarto aspecto comprende un elemento de base, suficientemente estable para montar un dispositivo productor de
55 microespuma del segundo o tercer aspecto cuando está engranado con el mismo. Preferentemente, el dispositivo productor de microespuma está engranado con elementos resilientes que lo localizan con seguridad en posición adyacente a la llave de tres vías, con lo cual el conducto de entrada puede estar unido al conducto de salida del dispositivo productor de la microespuma.

Los dispositivos particularmente preferidos comprenden un montaje adaptado al elemento de base del dispositivo de suministro de la microespuma y un elemento activador que opera para hacer que el camino se abra hacia el conducto de entrada. De esta manera, cuando la llave de pasos múltiples se cierra, el contenido del dispositivo de dispensación permanece en su interior, pero cuando la llave de pasos múltiples se abre a cualquiera de sus 5 conductos de salida, ello hace que inmediatamente se libere la espuma generada por el dispositivo.

Preferentemente la microespuma, en su paso a través de la aguja de calibre 21, no revierte a líquido sin espuma en más de un 5% sobre la base del contenido líquido, todavía más preferentemente en no más del 2%.

10 Preferentemente, la microespuma es susceptible de pasar por una aguja al tiempo que conserva al menos 50% en número de sus burbujas de gas de al menos 25 μm de diámetro a no más de 200 μm de diámetro. Esto se mide convenientemente en condiciones ambientales, más preferentemente a temperatura y presión normales (STP).

Preferentemente, la microespuma tiene una semivida según se mide por el drenaje a través de un embudo de 2 cm de diámetro de cuello y una trayectoria de drenaje de 10 cm de al menos 2 minutos, más preferentemente de 2,5 minutos y lo más preferible 3 minutos. Esta medida se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o temperatura y presión normales (STP). Más convenientemente el embudo se equilibra previamente en un baño de agua para asegurar una temperatura de 25 °C antes del secado y la aplicación de espuma. La colocación al revés de una jeringa llena de microespuma, sin su émbolo, por encima del embudo que conduce a un receptáculo graduado 20 permite la medición conveniente de este parámetro.

Preferentemente, la densidad de la microespuma es 0,09 hasta 0,16 g/ml, más preferentemente 0,11 g/ml a 0,14 g/ml.

25 Favorable y preferentemente al menos 50% en número de las burbujas de gas de 25 μm de diámetro o más son de diámetro de más de 120 μm y, todavía más preferentemente, al menos 95% de estas burbujas de gas son de diámetro 250 μm o menos.

Preferentemente, la densidad de la espuma, que es una medida de la relación de líquido/gas, es de 0,13 a 0,14 30 g/cm^3 y la semivida es de al menos 2,5 minutos. Durante este tiempo, la espuma más preferentemente no se mueve fuera de sus parámetros de tamaño de burbujas antes expuestas.

Preferentemente, el gas se compone de 75% o más de oxígeno o dióxido de carbono y, más preferible, al menos 99% de oxígeno o dióxido de carbono, por ejemplo sustancialmente 100% de oxígeno o dióxido de carbono. 35 Preferentemente, el oxígeno o dióxido de carbono es de grado médico.

El agente esclerosante es polidocanol acuoso o tetradecil sulfato de sodio.

40 Cuando el esclerosante es polidocanol acuoso la concentración de polidocanol es de 0,5 a 4% vol/vol en el líquido, siendo preferentemente de 1 a 3% polidocanol vol/vol y, siendo lo más preferible, 2% vol/vol en el líquido.

El esclerosante está compuesto de agua, pero más favorablemente está compuesto de una solución salina, en particular una solución salina tamponada con fosfato 10 a 70 mM, por ejemplo una solución salina tamponada con fosfato 50 mM, y preferentemente de pH 6 a pH 8,0, por ejemplo aproximadamente pH 7,0. Favorablemente, la 45 solución acuosa contiene una cantidad menor de un alcohol, preferentemente etanol al 96%, por ejemplo, entre 2 y 6% vol/vol, más preferentemente aproximadamente 4% vol/vol de etanol 96%.

La adición de glicerol al esclerosante antes mencionado trasmite una semivida más larga a la espuma resultante. Sin embargo, el glicerol también produce una tendencia a bloquear las mallas en los casos en que se utiliza un 50 dispositivo de malla como se ha descrito anteriormente, por lo que debería usarse con precaución en los casos en que el dispositivo en el que se produce se puede utilizar varias veces o se utiliza el concepto de válvula embolsada.

La presente invención se describirá adicionalmente a continuación a modo de ilustración solo con referencia a las figuras y ejemplos que siguen.

55 FIGURAS

Figura 1: Muestra una vista en sección transversal de un dispositivo de cartucho como se describe ulteriormente en el ejemplo 2 más adelante.

Figura 2: Muestra una vista en sección transversal de un dispositivo de cartucho que incorpora un depósito de válvula embolsada para el esclerosante en el que el gas se encuentra en la cámara exterior y separado de la misma por una válvula de pico de pato de una sola vía.

5

Figura 3: Muestra una vista en sección transversal de un dispositivo semejante a una jeringuilla que incorpora una serie de mallas a través de su cámara de dispensación.

Figura 4: Muestra una vista en sección transversal de un dispositivo semejante a una jeringuilla que incorpora una membrana porosa soportada sobre un vástago de émbolo interior de tal modo que puede desplazarse alternativamente dentro del contenido de la cámara de la jeringuilla.

10

Figura 5: Es un diagrama de barras y un gráfico que ilustra la distribución del diámetro de las burbujas de gas en una microespuma preferida de 0,13 g/ml de oxígeno/aire/polidocanol.

15

Figura 6: Es un gráfico que ilustra la distribución del diámetro de las burbujas de gas en microespumas de 0,09 g/ml y 0,16 g/ml.

Figura 7: Es un gráfico que muestra el efecto del paso de una espuma preferida a lo largo de una aguja de calibre 21 en comparación con microespumas de control recientes y envejecidas análogamente.

20

Figura 8: Es un gráfico de barras y una carta que muestra el efecto del paso de una solución de polidocanol al 2% en volumen de microespuma seca de densidad 0,045 g/ml, tal como puede ser producida por el uso de un dispositivo borboteador de la técnica anterior (válvula Swedspray, con inserción y cabeza Ecosol), a lo largo de una aguja de calibre 21.

25

Figura 9: Es un gráfico que muestra el efecto del paso de una microespuma seca de polidocanol al 1% en volumen de densidad 0,045 g/ml tal como puede producirse por el uso del dispositivo borboteador de la técnica anterior (Swedspray Valve, con inserción y cabeza Ecosol), a lo largo de una aguja de calibre 21.

30

Figura 10: Es una vista en alzado de un dispositivo de llenado de jeringuillas.

Figura 11: Es una vista en planta del dispositivo de la Figura 10.

35 **EJEMPLOS**

EJEMPLO 1.

Un cartucho de aerosol estándar con una válvula de acción depresible de una sola vía se carga hasta la mitad de su capacidad con una solución al 3% vol/vol de polidocanol en agua estéril y se presuriza a 3 atmósferas con una mezcla 50:50 de dióxido de carbono y oxígeno. En el vástago de la válvula se monta un accionador y una cabeza de suministro que lleva cuatro tamices de plástico, inmediatamente por debajo de 0,5 mm de espesor, perforados con pasos de 20 µm de diámetro, siendo estos tamices del tipo general proporcionado en la cápsula accionadora de formación de espuma Swedspray-Eurospray del dispositivo ApRisC (RTM). La válvula se alimenta a través de una inserción de interfase gas-líquido Ecosol desde un tubo de inmersión y la cámara circundante. Los tamaños de entrada del gas (x2) en la inserción son de 0,006" x 0,01" (0,15 mm x 0,25 mm), mientras que la única entrada de líquido es de 0,024" (0,61 mm), tal como se controla por selección del tamaño de la inserción Ecosol. Por depresión de la cabeza, la válvula de aerosol libera la solución premezclada y el gas sobre los tamices, con lo cual se produce una microespuma adecuada para escleropatía y que es dimensionalmente estable durante al menos 2 minutos, preferentemente 5 minutos, utilizando glicerol en la formulación de polidocanol.

40

45

50

EJEMPLO 2.

La Figura 1 ilustra un diseño adicional de cartucho de la invención en el cual los pasajes a través de los cuales debe pasar la mezcla gas-líquido están dispuestos dentro de la cámara presurizada, aumentando con ello la higiene del dispositivo.

55

El cartucho es de diseño estándar de 500 ml con una pared de aluminio (1), cuya superficie interior está recubierta con una resina epoxi resistente a la acción del polidocanol y el oxígeno (por ejemplo Hoba 7940-Holden, UK). El

fondo del cartucho (2) está abovedado hacia dentro. La cámara interior del cartucho (4) se purga primeramente con 100% de oxígeno durante 1 minuto, que contiene 15 ml de una solución salina tamponada con fosfato (3) al 2% vol/vol de polidocanol/20 mmol, y se llena luego con el oxígeno a 2,7 bares manométricos (1,7 bares sobre la presión atmosférica). Esta presión se proporciona sometiendo a sobrepresión el bote parcialmente lleno de polidocanol con 5 oxígeno a 1,7 bares.

El abovedado proporciona un área de perímetro alrededor del fondo de la cámara interior en la cual se retiene un nivel de solución de polidocanol suficiente para que el extremo abierto inferior de un tubo de inmersión esté sumergido en ella cuando el extremo superior del abovedado ya no está cubierto con la solución. De esta manera, 10 por el uso de un indicador en el exterior del cartucho que indica la posición del tubo de inmersión, el cartucho puede orientarse para extraer la última fracción de solución si se desea. En la práctica es suficiente una orientación vertical.

Una válvula de aerosol (5) estándar de 1" de diámetro (25,4 mm) (Precision Valves, Peterborough) se engarza en la parte superior del cartucho después del llenado estéril parcial con la solución y puede activarse deprimiendo una 15 cápsula accionadora (6) para liberar el contenido por la vía de una tobera de salida (13) dimensionada para engranar con un adaptador Luer de una jeringuilla o un conector de pasos múltiples (no se muestra). Un conector (7) adicional está localizado en el fondo de la válvula estándar y lleva montadas, preferentemente por ajuste con apriete, cuatro 20 mallas de Nailon 66 mantenidas en anillos de polietileno de alta densidad (HDPE) (8) todas ellas dentro de un alojamiento de polipropileno con extremos abiertos. Estas mallas tienen un diámetro de 8 mm y tienen una área abierta de 15% constituida por poros de 20 µm, estando separadas las mallas 3,5 mm por los anillos de HDPE.

Un conector adicional (9) está localizado en el fondo del conector que retiene las mallas y recibe un alojamiento (10) que monta el tubo de inmersión (12) e incluye orificios de recepción de gas (11a, 11b) que admiten el gas 25 procedente de la cámara (4) al flujo de líquido que asciende por el tubo de inmersión durante el funcionamiento del accionador (6). Estos están definidos convenientemente por un dispositivo Ecosol con inserción como anteriormente. Los orificios (11a, 11b) tienen un área de sección transversal tal que la relación total sumada de esta al área de la 30 sección transversal del tubo de inmersión se controla para proporcionar la relación gas/líquido requerida. Esta es por ejemplo 0,010" x 0,013" (0,25 mm x 0,33 mm) de cada orificio (11a, 11b) para 0,040" (1,0 mm) del orificio de recepción de líquido.

30 EJEMPLO 3.

En la figura 2 se muestra un cartucho adicional, que es en líneas generales como se muestra en la figura 1, pero para la inclusión de una disposición de "válvula embolsada" modificada. En esta realización, la solución esclerosante 35 de polidocanol (3) está confinada en una bolsa de lámina metálica delgada (22), que comprende un estratificado de lámina de aluminio/plástico (Coster Aerosols Stevenage, UK) sellado de modo hermético a los gases al tubo de inmersión (12). En el extremo superior del tubo de inmersión hay una válvula de pico de pato de una sola vía (Vernay Labs Inc. Ohio, EE.UU.) que sirve para prevenir el contacto del polidocanol con el contenido del tubo de inmersión (12) y la cámara (4) hasta que se acciona la válvula (5). En dicha operación, la válvula (21) se abre y la 40 solución de polidocanol (3) se ve forzada a ascender por el tubo de inmersión (12), con lo cual llega a mezclarse con la mezcla gaseosa aire/oxígeno que entra por los orificios (11a, 11b). De esta manera, el cartucho puede esterilizarse con radiaciones ionizantes que pueden, en caso contrario, causar interacciones entre las especies radicales en el gas y el componente orgánico de la solución de polidocanol. Dicha disposición puede mejorar también el funcionamiento del cartucho en lo que respecta a la iniciación del suministro de espuma. La bolsa (22) 45 contiene de modo preferible sustancialmente solo el líquido (3), sin espacio de cabeza alguno de gas sobre el mismo.

EJEMPLO 4.

50 El dispositivo de este ejemplo es idéntico al del ejemplo 3, excepto que el polidocanol en el líquido se reemplaza con tetradecilsulfato de sodio al 1% vol/vol, siendo todos los restantes ingredientes los mismos.

EJEMPLO 5.

55 La Figura 3 muestra un dispositivo de jeringuilla que está diseñado específicamente para producir microespuma de acuerdo con la invención. El cuerpo de la jeringuilla (13) tiene una abertura Luer (14) y pestañas de localización (15) y coopera con un émbolo (16) para definir una cámara (19). La cámara (19) se llena previamente, o durante el uso, con solución esclerosante (18), en este caso polidocanol como anteriormente. El émbolo tiene una cara de sellado (17) que es inerte con respecto a la solución de polidocanol y que asegura que dicha solución no escapa alrededor

de los bordes del émbolo cuando este se deprime para presurizar el contenido de la cámara (19).

Localizada entre la cara de cierre del émbolo (17) y la abertura Luer (14) existe una serie de tres mallas separadas (20) del tipo y configuración a que se hace referencia en el ejemplo 2. En este ejemplo las mallas están localizadas de tal modo que dejan un espacio entre ellas y la abertura Luer, con lo que un médico puede ver la espuma producida por el paso de la mezcla gas/líquido a través de las mallas.

Durante la operación, una jeringuilla de este tipo se provee preferentemente con el émbolo oprimido de tal modo que define un volumen de cámara (19) reducido lleno con solución esclerosante con la abertura Luer cerrada herméticamente de una manera estéril, por ejemplo por una cápsula de cierre hermético de lámina metálica delgada fijada a su exterior. Se arranca la cápsula, se fija el Luer a una fuente del gas requerido dispersable en la sangre y se retira el émbolo para admitir una cantidad requerida de gas a fin de proporcionar una relación de gas a líquido adecuada de tal modo que cuando se agita, por ejemplo mediante sacudidas de la jeringuilla, se produce una macroespuma que contiene una relación de gas a líquido 7:1 a 12:1. Para la producción de espuma, el émbolo se deprime con una presión uniforme, a fin de deprimir a razón de 1 ml/segundo, y la macroespuma se convierte en microespuma.

Se comprenderá que la microespuma podría aplicarse directamente a un paciente, pero más convenientemente se transferiría directamente a una cámara, por ejemplo una segunda jeringuilla, donde la observación de un gran volumen de espuma tal como el que podría requerirse para eliminar una vena safena grande, podría realizarse más fácilmente. De esta manera, en caso deseado, la microespuma podría hacerse pasar entre las dos cámaras a través de las mallas a fin de hacerla de naturaleza más uniforme todavía.

EJEMPLO 6.

La Figura 4 muestra una realización adicional del dispositivo de jeringuilla que está diseñado para producir microespuma de acuerdo con la invención. El cuerpo de la jeringuilla (13) tiene una abertura Luer (14) y pestañas de localización (15) y coopera con un émbolo (16) para definir una cámara (19). La cámara (19) se llena previamente, o durante el uso, con solución esclerosante (18), en este caso polidocanol como anteriormente. El émbolo tiene una cara de sellado (17) que es inerte con respecto a la solución de polidocanol y que asegura que dicha solución no escape alrededor de los bordes del émbolo cuando este se deprime para presurizar el contenido de la cámara (19).

Desplazándose hacia abajo por el eje central longitudinal del émbolo se encuentra un vástago (21) que monta una membrana porosa Tetratex (22) de tamaño de poro efectivo aproximadamente 5 µm en un montaje de doble anillo. El vástago (21) tiene una manecilla (23) localizada fuera de la cámara de la jeringuilla que permite que la membrana se mueva independientemente del émbolo, como resultado de lo cual el contenido de la cámara (19) se ve forzado a pasar a través de sus poros.

Durante la operación, una jeringuilla de este tipo se provee preferentemente con el émbolo oprimido de tal modo que define un volumen de cámara (19) reducido lleno con solución esclerosante con la abertura Luer cerrada herméticamente de una manera estéril, por ejemplo por una cápsula de cierre hermético de lámina metálica delgada fijada a su exterior. Se arranca la cápsula, se fija el Luer a una fuente del gas requerido dispersable en la sangre y se retira el émbolo a fin de admitir una cantidad requerida de gas para dar una relación de gas a líquido. Por ejemplo una relación de gas a líquido de 7:1 a 12:1. Para la producción de espuma, la manecilla (23) en el vástago (21) se opera de modo que desplaza la membrana hacia arriba y hacia abajo de la cámara cierto número de veces, por ejemplo 2 a 10 veces, haciendo que el gas y el líquido se mezclen y produzcan espuma. Para la dispensación de espuma directamente a un paciente, o a otro(a) jeringuilla o envase, el vástago (21) se retira de tal manera que el montaje de membrana (22) se apoya en la cara de sellado del émbolo y el émbolo se deprime así con una presión uniforme, por ejemplo a 1 ml/segundo. Evidentemente, cuando la espuma se suministra directamente a un paciente, se fija una aguja adecuada a la conexión Luer.

EJEMPLO 6A

Se produce una microespuma en un dispositivo como el descrito en el ejemplo 1, que tiene dimensiones críticas de pasaje y de mezcla de gas como se expone en el ejemplo 2, pero diferente del mismo en el sentido de que la malla está localizada en la cápsula de dispensación, aguas abajo de la válvula, mientras que la mezcladura gas/líquido se produce en un dispositivo de inserción Precision Valves Ecosol, aguas arriba de la válvula. La cámara (500 ml) se carga con 15 ml de una solución acuosa que contiene, por cada 100 ml de polidocanol (Kreussler-Alemania) (2 ml), etanol de 96% (4 ml) y 55 mmol de tampón de fosfato (pH 7,0) (94 ml) siendo el gas aire sobrepresurizado con 1,5

bares de oxígeno 100%. Las características de la microespuma producida durante la operación de la válvula se muestran en las figuras 5 y 6. La figura 5 muestra la distribución del tamaño de las burbujas inmediatamente después de la generación de la microespuma; siendo la densidad de la espuma 0,138 g/ml. La figura 6 muestra el tamaño de las burbujas producidas con una relación variable de gas a líquido, proporcionada por alteración del tamaño de los orificios de la interfase gas/líquido (11a, 11b) para dar espumas de 0,09 g/ml (diamantes llenos) y 0,16 g/ml (círculos vacíos). La Figura 7 muestra el efecto sobre la distribución del tamaño de burbuja de una microespuma preferida (0,13 g/ml) después del paso a través de una aguja 21G: Los círculos vacíos muestran espuma nueva, las cruces espuma de control envejecida para coincidir con el tiempo de inyección y los diamantes llenos representan después del paso a través de la aguja. La Figura 8 muestra el efecto del paso de una microespuma producida en un dispositivo Swedspray con densidad de 0,045 g/ml a través de la aguja. Los diamantes llenos son controles envejecidos, mientras que los círculos vacíos son después del paso a través de la aguja.

Obsérvese que cuando se añade glicerol al 5% a la formulación, la semivida se incrementó a aproximadamente 4 minutos.

Los tamaños de burbuja se calculan recogiendo la espuma en una jeringuilla a través de su abertura Luer, fijando opcionalmente una aguja 21G, e inyectando espuma entre dos deslizadoras de vidrio que están separadas utilizando esferas de 23,25 micrómetros de diámetro (por ejemplo disponibles como microesferas de Park Labs, EE.UU.). Se utilizó la técnica Maxtascan/Global Lab Image para analizar el tamaño de las burbujas. Los diámetros de las burbujas sin comprimir (D_r) se calcularon a partir de los diámetros de las burbujas entre las deslizadoras (D_f) utilizando la ecuación $D_r = 3\sqrt{3}D_f^2x/2$, donde x es la distancia entre las deslizadoras. Estas medidas se realizan por tanto a la temperatura y presión del ambiente.

Se comprenderá que pueden estar presentes burbujas mucho más pequeñas que 25 μm de diámetro, pero no se cuentan. Las cifras de % dadas con respecto a las burbujas se refieren por tanto a burbujas en el campo de 25 μm y mayores.

EJEMPLO 7:

Para el llenado de una jeringuilla con microespuma, el fondo de un cartucho del ejemplo 1, 2 o 3 se coloca en un rebajo en la base de un dispositivo de llenado de jeringuillas como se muestra en alzado en la figura 10 y en planta (figura 11). El cartucho (24) está insertado en un rebajo de 1 cm de profundidad (25) en un elemento de base de plástico (26), teniendo el rebajo aproximadamente 1 mm de diámetro más que el cartucho a fin de que se proporcione un ajuste sin holgura. El cartucho está soportado ulteriormente por dos brazos resilientes fijos (27a, 27b), fijados sobre un vástago de soporte vertical (28) que se deforman para adaptarse al diámetro del cartucho.

Inmediatamente encima del extremo superior de la posición de la cápsula del cartucho durante el uso, el vástago de soporte (28) monta un brazo accionador que puede inmovilizarse entre una primera posición de accionamiento (líneas continuas) y una posición de desconexión (líneas de puntos). En la posición de accionamiento, el brazo deprime la cápsula de accionamiento del cartucho (30), abriendo así la válvula del cartucho y haciendo que se libere la microespuma.

Asimismo sobre la base (26) existe un rebajo (32) dimensionado para alojar sin holgura una jeringuilla (34) con su émbolo. Se proporciona un elemento de tope (33) que está posicionado de tal manera que, durante el llenado, el émbolo se ve limitado en su recorrido de movimiento longitudinal de tal modo que la jeringuilla no puede llenarse excesivamente.

Un tubo de plástico transparente flexible (35), inerte con respecto a la espuma esclerosante, está unido a la tobera de salida del cartucho (31) durante el uso y está fijado a una válvula de tres vías (36) fijada a la base (26). La válvula se acciona girando una llave (37) a una de tres posiciones: (a) válvula cerrada - ausencia de paso de microespuma, (b) válvula abierta para purga a desechos (38), con lo cual se purga cualquier microespuma que por inspección visual del contenido del tubo (35) parezca inadecuada, y (c) válvula abierta a la jeringuilla, con lo cual una cantidad dada de microespuma pasa a través del Luer de la jeringuilla y llena la misma hasta que el émbolo de la jeringuilla se apoya en el tope (33).

EJEMPLO 8.

Se cargan 20 ml de microespuma del ejemplo 6 en una jeringuilla de 20 ml utilizando el dispositivo del ejemplo 7 y se desconecta la jeringuilla del dispositivo. Se fija una aguja de calibre 19 sea directamente al adaptador Luer de la

jeringuilla o a través de un catéter. La microespuma se administra a una vena varicosa mientras se observa su posición de avance y final utilizando un escáner ultrasónico portátil de tal modo que la espuma nueva se restringe en localización a la vena a tratar. Después de un período comprendido entre 1 y 5 minutos, la vena se contrae y subsiguientemente llega a fibrosarse.

5

REIVINDICACIONES

1. Una microespuma para uso en escleroterapia que comprende:
- 5 un gas fisiológicamente aceptable dispersable en la sangre susceptible de disolverse de modo sustancialmente completo en o ser absorbido por la sangre, donde el gas fisiológicamente aceptable dispersable en la sangre incluye menos de 40% v/v de nitrógeno y comprende al menos 50% de oxígeno o dióxido de carbono; y
- un líquido esclerosante acuoso adecuado para uso en escleroterapia de vasos sanguíneos, dicho líquido
- 10 esclerosante acuoso siendo tetradecil sulfato de sodio o polidocanol acuoso;
- caracterizada porque la microespuma tiene una densidad de aproximadamente 0,07 a 0,19 g/cm³ y es susceptible de pasar a lo largo de una aguja de calibre 21 de manera que 50% o más en número de sus burbujas de gas de al menos 25 µm son de 150 µm de diámetro o menos, y al menos 95% de estas burbujas son de 280 µm de diámetro o
- 15 menos.
2. La microespuma de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la densidad es de 0,09 a 0,16 g/ml.
- 20 3. La microespuma de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque 50% o más en número de sus burbujas de gas de al menos 25 µm de diámetro no tienen más de 120 µm de diámetro y al menos 95% de estas burbujas no tienen más 250 µm.
4. La microespuma de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque tiene una
- 25 densidad desde 0,11 hasta 0,14 g/cm³.
5. La microespuma de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el gas fisiológicamente aceptable dispersable en la sangre comprende al menos 99% de dióxido de carbono.
- 30 6. La microespuma de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el esclerosante es polidocanol acuoso, siendo la concentración de polidocanol de 0,5 a 4% vol/vol en el líquido.
7. La microespuma de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque el esclerosante está
- 35 compuesta por agua o solución salina.
8. La microespuma de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque la solución salina es una solución salina tamponada con fosfato de pH 6,0 a pH 8,0.
9. La microespuma de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque contiene 1 a
- 40 10% de glicerol vol/vol.

Fig.1.

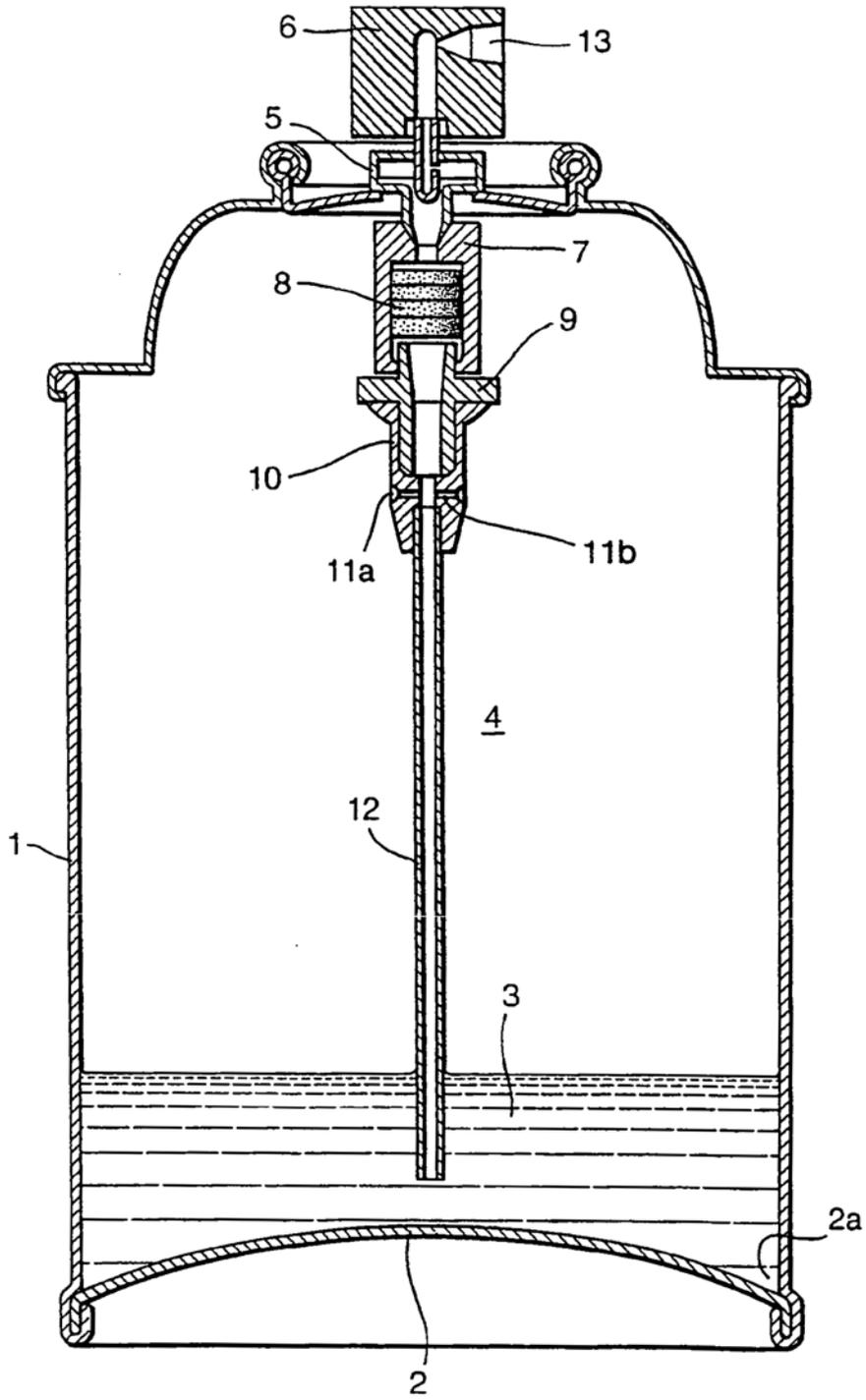


Fig.2.

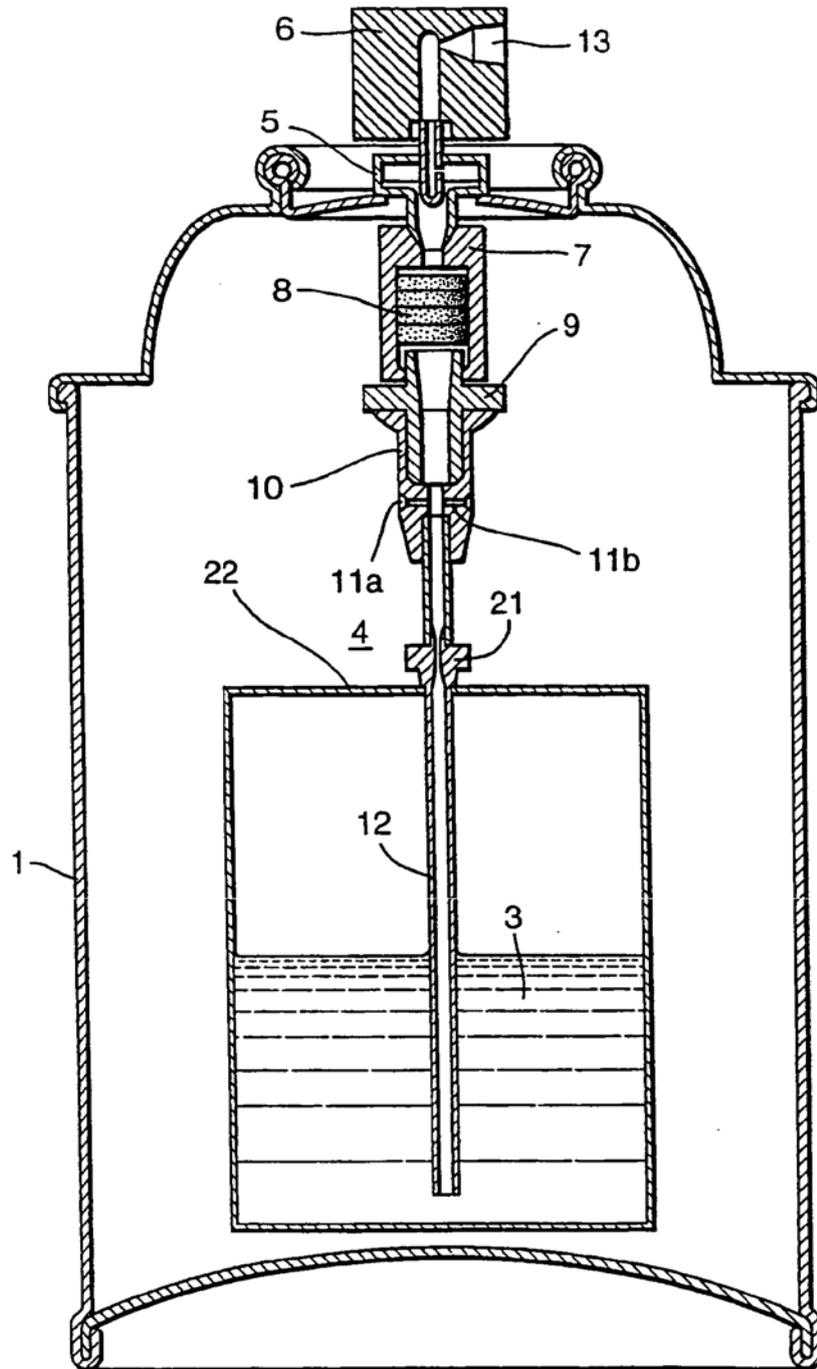


Fig.3.

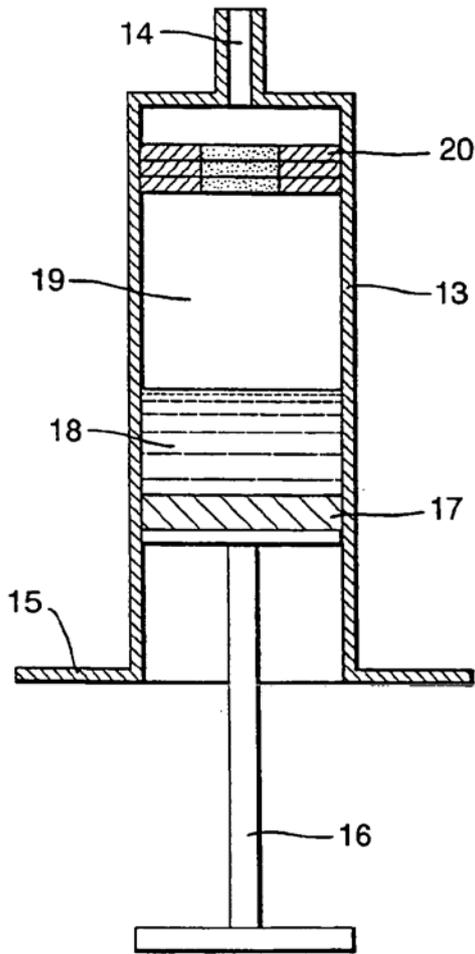


Fig.4.

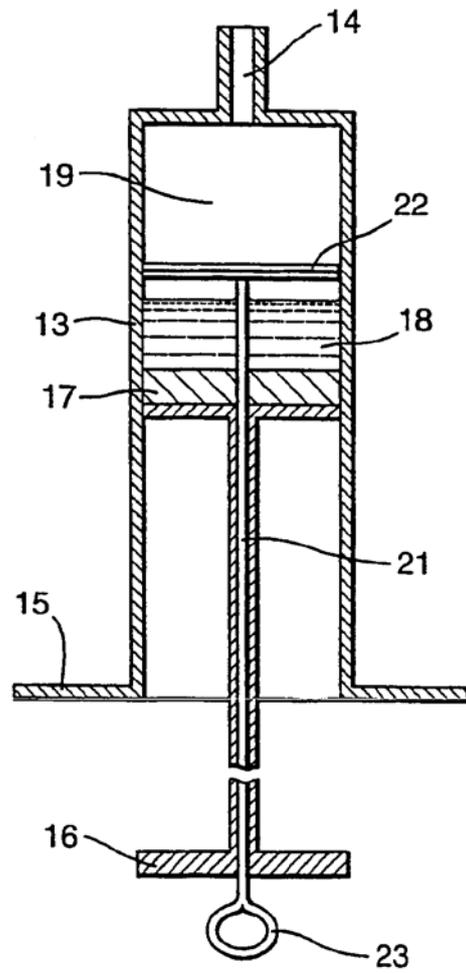
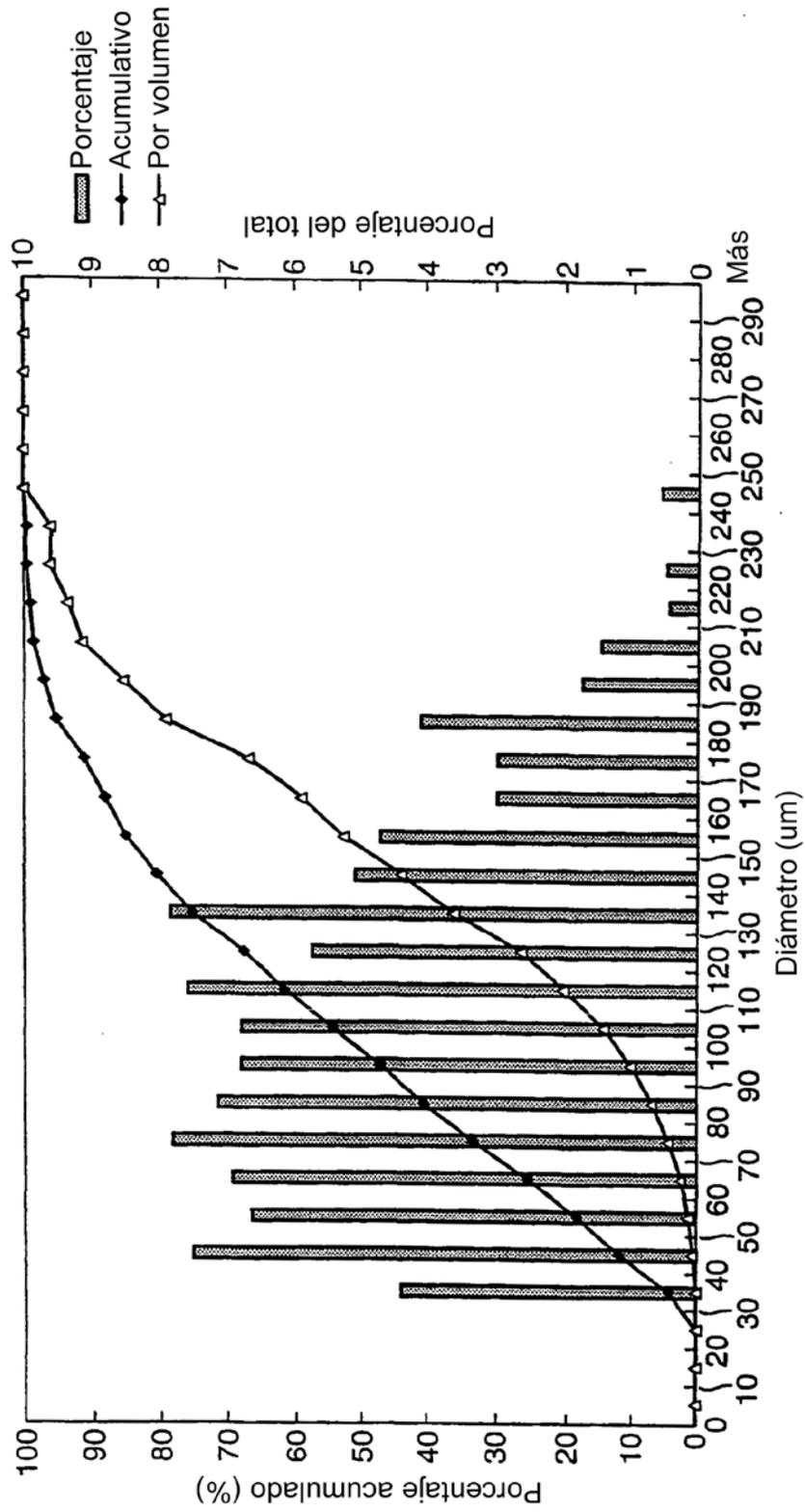


Fig.5.



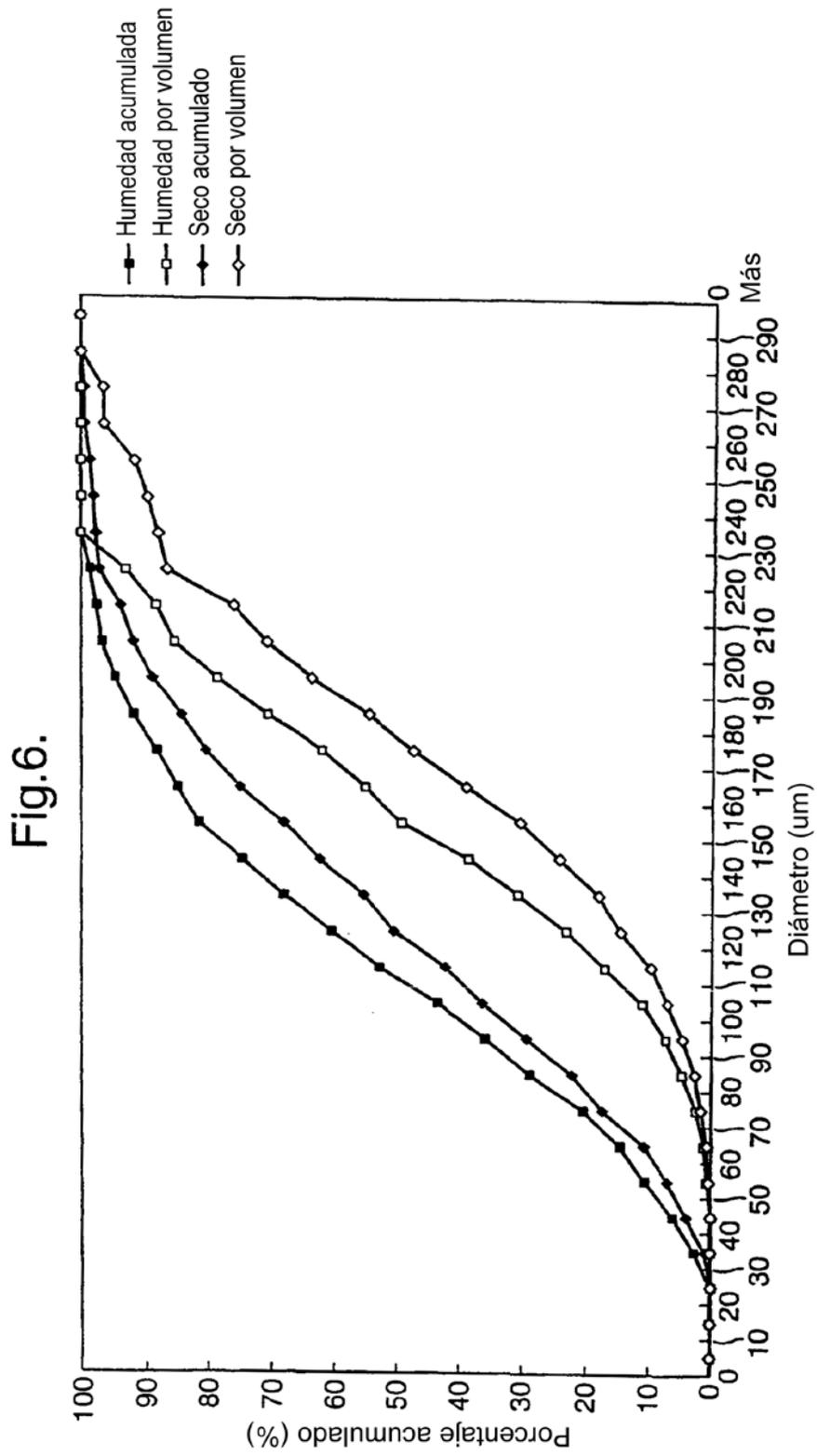
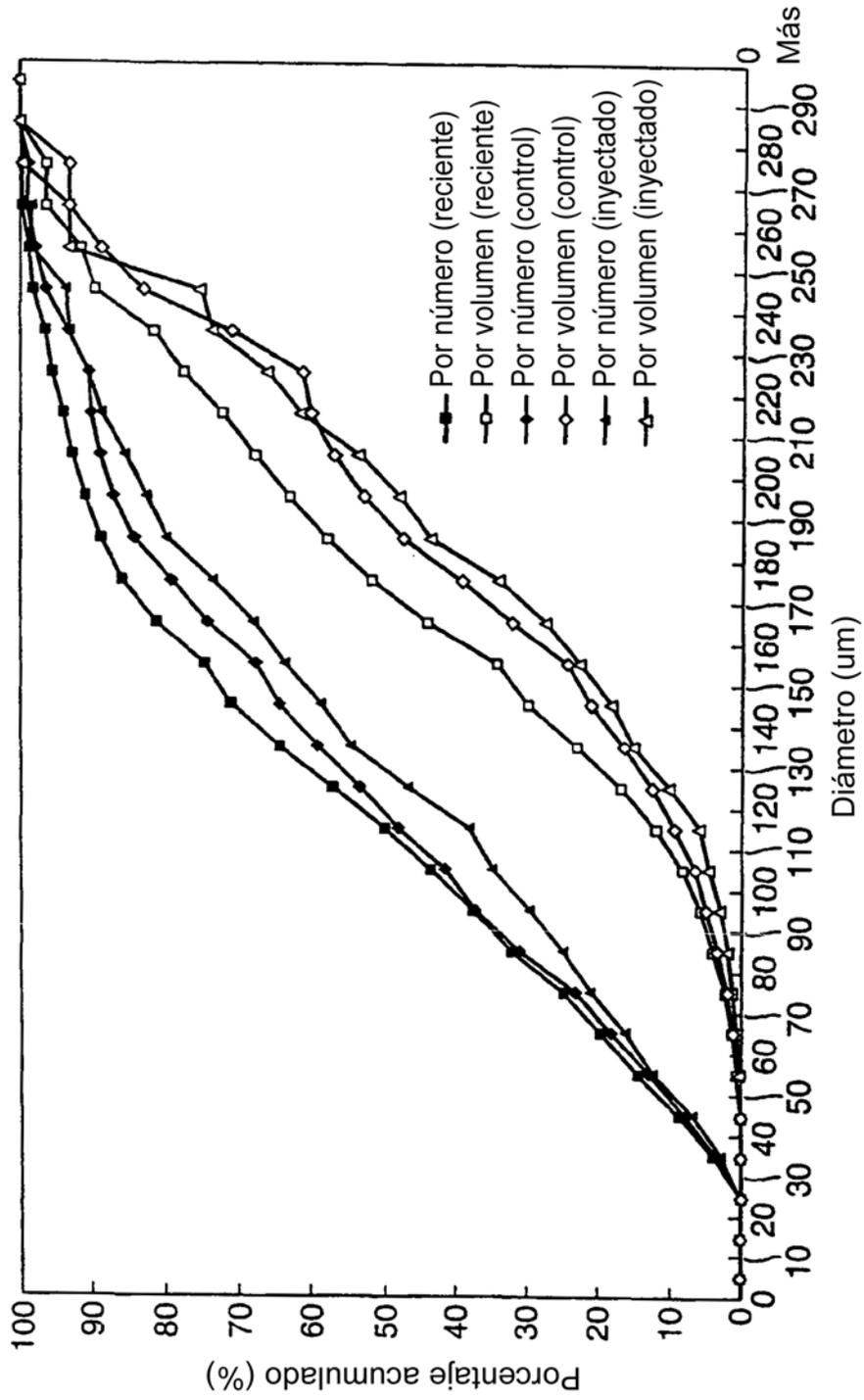


Fig.7.



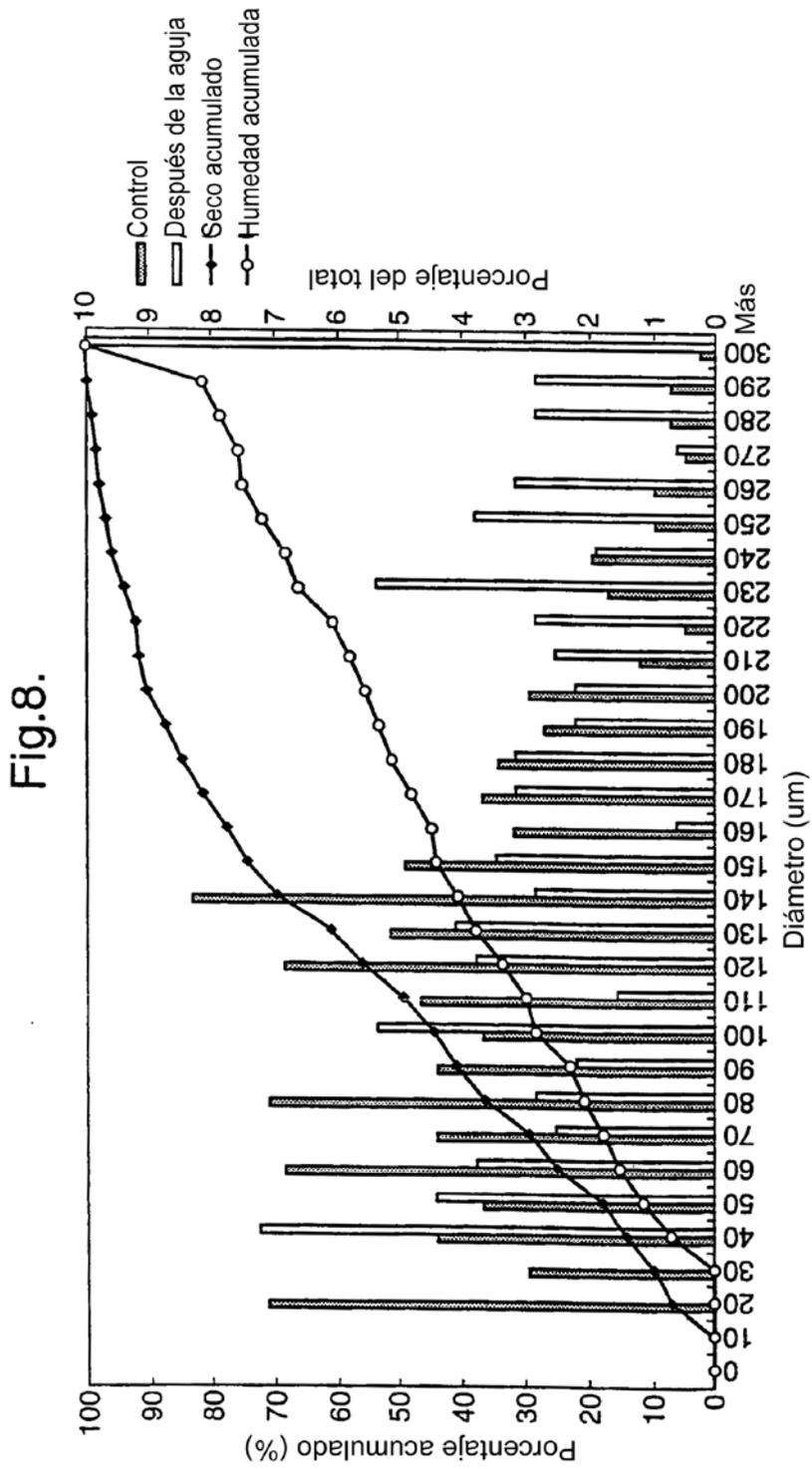


Fig.9.

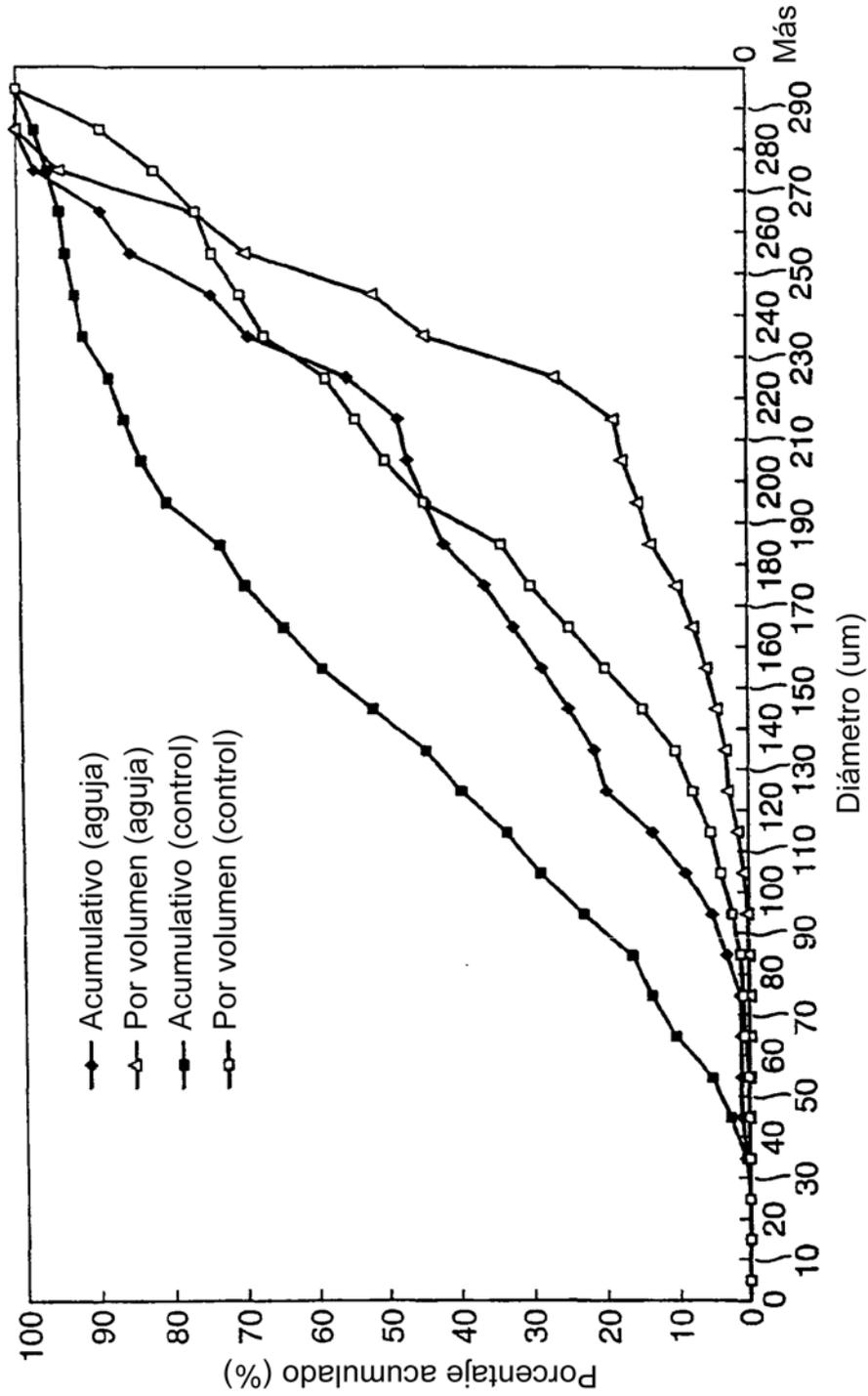


Fig.10.

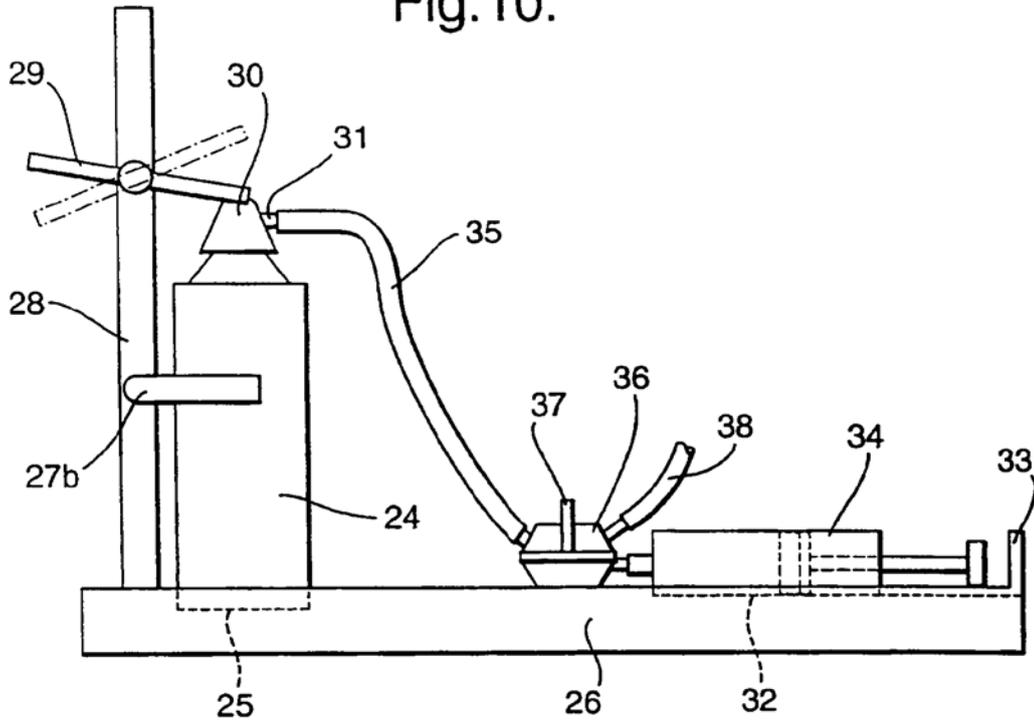


Fig.11.

