

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 114**

51 Int. Cl.:

**A61B 17/00** (2006.01)

**A61K 8/30** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/728** (2006.01)

**A61M 25/00** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

**A61M 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2011** **E 11194672 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018** **EP 2606828**

54 Título: **El ácido hialurónico y su uso para el tratamiento de la insuficiencia venosa y las venas varicosas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.10.2018**

73 Titular/es:

**ANGIOCLINIC AG (100.0%)**  
**Hintere Bahnhofstrasse 8**  
**8853 Lachen, CH**

72 Inventor/es:

**RAGG, JOHANN CHRISTOF**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 686 114 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

El ácido hialurónico y su uso para el tratamiento de la insuficiencia venosa y las venas varicosas

### 5 **Campo de la invención**

La presente invención se inscribe en el campo de la medicina, particularmente en el campo de las enfermedades venosas, como la insuficiencia venosa, las venas varicosas, las ectasias o los aneurismas en seres humanos y animales. La invención también se inscribe en el campo de los productos farmacéuticos y los dispositivos médicos para el tratamiento de tales enfermedades.

### **Antecedentes**

Los vasos sanguíneos de los seres humanos y animales se pueden agrupar en arteriales y venosos, según la sangre fluya desde el corazón (arteriales) o hacia el corazón (venosos).

A causa de la falta de actividad física, una cantidad cada vez mayor de personas sufre congestión venosa. Si los hábitos no se modifican, la congestión venosa deviene en insuficiencia venosa en el transcurso de pocos años. La insuficiencia venosa ocurre cuando las válvulas de las venas no funcionan correctamente, lo que da lugar a una inversión del flujo sanguíneo. Esta insuficiencia aumenta la congestión de sangre venosa, lo que crea un círculo vicioso que hace que la enfermedad empeore con el tiempo. Las venas varicosas son venas superficiales que han estado sujetas a una sobrecarga de sangre durante años y, en consecuencia, tienen diámetros mayores a los normales y son tortuosas. Entre 21 y 25 % de los mayores de 35 años tienen incompetencia venosa, mientras que la incidencia de las arañas vasculares podría llegar al 50 % (Uldis Maurins, Barbara H. Hoffmann, Christian Lösch, Karl-Heinz Jöckel, Eberhard Rabe, Felicitas Pannier: Distribution and prevalence of reflux in the superficial and deep venous system in the general population – results from the Bonn Vein Study, Germany. Journal of Vascular Surgery, vol. 48, número 3, septiembre de 2008, 680-687).

Además de los problemas estéticos, la insuficiencia venosa y las venas varicosas generan graves complicaciones a causa de la congestión y la mala circulación en la extremidad afectada. Las complicaciones comprenden dolor, pesadez, incapacidad para caminar o mantenerse de pie durante mucho tiempo, inflamación de la piel, daños a la piel que predisponen a la pérdida de piel o las úlceras en la piel, especialmente cerca del tobillo (conocidas como úlceras venosas), sangrado profuso ante traumas menores y coagulación de la sangre dentro de las venas afectadas (tromboflebitis, trombosis y eventos embólicos). Incluso se han informado más de 100 casos de desarrollo de carcinomas o sarcomas en úlceras venosas persistentes. Se ha informado que la tasa de transformación maligna se encuentra entre 0,4 y 1 % (Goldman M. Sclerotherapy, Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins. Libro de tapa dura, 2.<sup>a</sup> edición, 1995).

Un tratamiento común para las venas dilatadas es la extirpación quirúrgica de la estructura diana (p. ej., las venas varicosas). Sin embargo, al igual que ocurre con cualquier tratamiento quirúrgico, este tipo de cirugía puede traer aparejados múltiples efectos adversos parcialmente graves, como daños a las arterias, los nervios o los vasos linfáticos adyacentes, generación de heridas y cicatrices, infecciones de las heridas o intolerancia del paciente a los fármacos narcóticos.

5 Como alternativa a la extirpación quirúrgica, se han desarrollado diferentes métodos de escleroterapia. El objetivo de la escleroterapia es cerrar de manera permanente la vena o el segmento venoso tratados. El efecto se puede lograr con tratamiento térmico endovascular (p. ej., con láser, radiofrecuencia o vapor), o bien mediante la inyección de agentes químicos (fluidos o espumas). Debido al uso de catéteres y sondas, el tratamiento térmico se limita a los vasos relativamente rectos. En cambio, los agentes químicos pueden llegar también a segmentos curvos.

10 El efecto de todos estos métodos es desnaturalizar proteínas funcionales de la capa más interna de tejido (la capa de células endoteliales). Los efectos pueden llegar incluso a la capa muscular de la vena. Dicho proceso de desnaturalización desencadena una contracción del tejido que resulta en la oclusión de la estructura diana. Únicamente se puede esperar que se cierren permanentemente aquellas partes de la pared vascular a las que el agente esclerosante llega en medida suficiente, dado que el endotelio no dañado se revitaliza y da lugar a un flujo sanguíneo patológico recurrente.

15 Todos los procedimientos de escleroterapia se asocian en mayor o menor medida con un espasmo venoso local debido a efectos sobre la capa muscular. En general, el espasmo persiste durante apenas algunos minutos luego de la acción de la modalidad de tratamiento, aunque sería deseable mantenerlo con el fin de normalizar el diámetro del vaso. Solo se puede lograr una contracción inicial real si el efecto llega hasta la zona profunda de la capa muscular. Por otro lado, al aumentar el efecto sobre la capa muscular, aumenta también el riesgo de perforación y, consiguientemente, el dolor durante el tratamiento y después del mismo.

20 Algunos fármacos esclerosantes líquidos conocidos son, por ejemplo, los alcoholes con propiedades detergentes, como el polidocanol o el tetradecil sulfato de sodio. El fármaco esclerosante líquido se inyecta en los vasos. Debido a su elevada fluidez, el fármaco esclerosante líquido fluye con el torrente sanguíneo y se mezcla rápidamente con la sangre, por lo que pronto alcanza niveles de dilución a los cuales no es efectivo. La unión a proteínas limita aún más el efecto de estos agentes líquidos.

25 Una solución habitual para contrarrestar algunas de las desventajas de los fármacos esclerosantes líquidos consiste en mezclar el fármaco esclerosante líquido con un gas para producir una espuma de fármaco esclerosante. La espuma de fármaco esclerosante resultante se inyecta en la estructura diana (p. ej., una vena varicosa). Para crear la espuma, el fármaco esclerosante (p. ej., tetradecil sulfato de sodio o polidocanol) se mezcla con aire estéril o un gas fisiológico (dióxido de carbono), sea en una jeringa o mediante bombas mecánicas.

30 Este proceso aumenta la superficie efectiva del fármaco. Gracias a su mayor rigidez y viscosidad, la espuma de fármaco esclerosante es más eficaz que el fármaco esclerosante líquido a la hora de provocar la esclerosis (el engrosamiento de las paredes del vaso y la obstrucción del flujo sanguíneo; Yamaki T, Nozaki M, Iwasaka S (2004). "Comparative study of duplex-guided foam sclerotherapy and duplex-guided liquid sclerotherapy for the treatment of superficial venous insufficiency", *Dermatol Surg* 30 (5): 718–22) dado que no se mezcla con la sangre presente en el vaso sino que, en cambio, la desplaza. Sin embargo, las espumas de fármaco esclerosante descritas hasta el momento en la técnica aún se desintegran rápidamente dentro de los vasos. Esto implica que la sangre arrastra el fármaco esclerosante y lo retira de la estructura diana. Por lo tanto, las espumas de fármaco esclerosante descritas hasta el momento en la técnica no son particularmente adecuadas para el tratamiento de estructuras diana de gran tamaño, dado que únicamente causan reacciones inflamatorias dolorosas sin lograr un efecto duradero en términos de la oclusión de las estructuras diana. Además, las espumas de fármaco esclerosante descritas hasta el momento en la técnica tienen una densidad considerablemente menor que la sangre. Esto hace que la espuma de fármaco

esclerosante flote en la sangre dentro de los vasos. A causa de ello, es común que la espuma de fármaco esclerosante no llegue a todas las partes del vaso en la estructura diana.

5 Una vez que una enfermedad vascular se trata como se indicó anteriormente, el vaso dilatado o el aneurisma pueden permanecer en el lugar, donde ocupan espacio. Así, estos podrían aplicar presión sobre los nervios, vasos u órganos circundantes aún después de haberse ocluido el vaso enfermo. Cuanto mayor es el diámetro de la vena enferma, mayor es el riesgo de recaída.

10 Para el tratamiento de obliteración de vasos dilatados, particularmente el tratamiento con espuma de fármaco esclerosante, sería ventajoso contar con una sustancia que pudiera inyectarse alrededor del vaso dilatado o aneurismático para restringir su diámetro. La mayoría de las sustancias, como las soluciones salinas, han demostrado ser demasiado transitorias. También sería ventajoso contar con una sustancia para comprimir las venas dilatadas (o las zonas de las válvulas venosas) durante un plazo de días a varias semanas, hasta que la relajación restablezca la función venosa.

15 La presente invención resuelve el problema mediante una solución acuosa que comprende entre 0,1 % y 3 % de ácido hialurónico, así como un kit de inyección para aplicación paravascular.

## 20 **DEFINICIONES**

A continuación, se proveen definiciones de ciertos términos que se utilizan en el resto del documento.

25 En la presente, el término "ácido hialurónico" se utiliza como sinónimo de "hialuronano" y "hialuronato". El término hace referencia, en la presente, a un glicosaminoglicano aniónico no sulfatado.

30 El hialuronano se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, como la piel, los cartílagos y el humor vítreo. El primer producto biomédico de hialuronano, Healon, fue desarrollado por Pharmacia en las décadas de 1970 y 1980, y está aprobado para el uso en cirugías oftálmicas (trasplante de córnea, cirugía de cataratas, cirugía de glaucoma y cirugía para reparar un desprendimiento de retina).

El hialuronano nativo tiene una vida media relativamente breve, por lo que se han desarrollado diversas técnicas de fabricación para extender la longitud de la cadena y estabilizar la molécula para su uso en aplicaciones médicas.

35 Algunas técnicas que se han utilizado son la introducción de reticulación basada en proteínas, la introducción de moléculas que capturan radicales libres, como el sorbitol, y la estabilización mínima de las cadenas de AH mediante agentes químicos (p. ej., la estabilización NASHA).

40 La FDA aprobó rápidamente Healon como dispositivo quirúrgico en 1980 y Healon se lanzó al mercado con éxito.

El hialuronano también se utiliza para tratar la osteoartritis de rodilla. Dichos tratamientos, conocidos como viscosuplementación, se administran mediante una serie de inyecciones en la articulación de la rodilla y se cree que suplementan la viscosidad del fluido articular, lo que lubrica la articulación, la amortigua y produce un efecto

analgésico. También se ha propuesto que el hialuronano tiene efectos bioquímicos positivos sobre las células del cartílago.

5 El hialuronano también se puede usar de forma posoperatoria para inducir la curación del tejido, particularmente luego de una cirugía de cataratas. Los modelos actuales de curación de las heridas proponen que los polímeros de mayor tamaño del ácido hialurónico aparecen durante las etapas tempranas de la curación para hacer espacio para los glóbulos blancos, que intervienen en la respuesta inmune.

10 En 2007, la EMA extendió la aprobación del Hylan GF-20 como tratamiento para el dolor asociado con la osteoartritis de tobillo y de hombro.

15 En medicina veterinaria, el hialuronano incluso se utiliza, en forma de inyecciones de entre 10 mg (perros) y 40 mg (caballos), para el tratamiento de la artritis. En medicina humana, las inyecciones intravenosas no son un método de uso difundido, pero tampoco se han publicado efectos adversos. El hialuronano se utiliza en muchos productos por vía oral, pero no se ha demostrado su efectividad para el tratamiento de la artrosis ni la artritis.

El hialuronano también se utiliza en productos antiadherentes como la Hyalobarrier, que se utiliza ampliamente en las cirugías pélvicas y abdominales para evitar las adherencias posoperatorias.

20 Asimismo, el hialuronano es un ingrediente común en los productos para el cuidado de la piel.

25 En 2003, la FDA aprobó las inyecciones de hialuronano para rellenar defectos en los tejidos blandos, como las arrugas faciales. Restylane es un nombre comercial común del producto. Las inyecciones de hialuronano suavizan temporalmente las arrugas al agregar volumen bajo la piel, con efectos que suelen durar unos seis meses.

30 Juvederm es un relleno inyectable de ácido hialurónico bacteriano que es similar a Restylane, pero ligeramente diferente en términos de efecto y longevidad. Se utiliza para el aumento de labios, la reducción de pliegues y arrugas, y la eliminación de cicatrices. Los efectos de los tratamientos con Juvederm también son temporales, y los costos son similares a los de Restylane.

35 Por ejemplo, Restylane se inyecta debajo de las arrugas y las líneas de la cara asociadas con la edad, como los pliegues nasolabiales (las líneas entre la nariz y la boca), los pliegues melometales (líneas en los extremos de la boca), las "patas de gallo" y las arrugas en la frente (líneas que aparecen al hacer el ceño). También puede usarse para rellenar los pozos faciales y los "surcos orbitales" (debajo de los ojos y alrededor de ellos), así como para dar volumen a las mejillas y remodelar el mentón, la frente y la nariz. Restylane también se puede usar para revitalizar la piel mediante un aumento de la estructura elástica de la piel sin el objetivo de añadir volumen (por ejemplo, en la cara, las manos y el escote).

40 La duración depende de factores como el tipo de piel, el estilo de vida y la edad del individuo. Luego del tratamiento inicial, generalmente se recomiendan sesiones de seguimiento cada 6 a 12 meses, en función del individuo y del tratamiento. Un tratamiento de los labios dura aproximadamente 6 meses. Ciertos tipos de Juvederm duran 12 meses.

**Descripción detallada de la invención**

La invención refiere a una solución acuosa que comprende entre 0,1 % y 3 % de ácido hialurónico, preferentemente entre 0,25 % y 2 % de ácido hialurónico, más preferentemente entre 0,5 y 1 % de ácido hialurónico. El porcentaje  
5 indicado corresponde a la concentración másica (por ejemplo, en gramos por litro).

Actualmente, la insuficiencia venosa, las venas varicosas y otras enfermedades relacionadas con la dilación venosa se tratan, preferentemente, con métodos de oclusión no quirúrgicos basados en catéteres que emplean, por ejemplo, radiofrecuencia, láser, vapor, espuma esclerosante o adhesivo. Excepto por el adhesivo, ninguno de estos métodos  
10 es capaz de ocluir el vaso diana desde el comienzo logrando la reducción necesaria del diámetro vascular. El adhesivo sella el vaso por contacto entre las paredes del vaso pero, en todos los demás métodos, lograr la contracción necesaria demora varias semanas o incluso meses. La sangre reingresa a la vena diana a pesar de la compresión externa por medio de vendas, medias o mecanismos de compresión que se aplican localmente. Cuanta  
15 más sangre hay en el vaso, más tiempo requiere el proceso de reabsorción y mayor es el riesgo de que este venga acompañado de dolor e inflamación.

Con los métodos de termooclusión, generalmente se aplica anestesia tumescente. La tumescencia involucra disolver el compuesto de tejido local. Este método se utiliza para la liposucción y se realiza distribuyendo grandes cantidades de solución salina con anestesia local y suplementos opcionales, como bicarbonato, epinefrina o corticoides, en el  
20 tejido graso, sea por inyección manual o mediante bombas. El objetivo es separar las células grasas de su compuesto y del tejido conectivo para contribuir con el proceso de succión posterior (Klein, J. (2000). Tumescent Technique: Tumescent Anesthesia & Microcannular Liposuction. St. Louis, Missouri: Mosby, Inc, 2000).

La aplicación de anestesia tumescente en los métodos endovenosos involucra la inyección de volúmenes considerables de solución (EE. UU.: 400 a 600 ml para un segmento venoso de 40 cm) en el tejido conectivo  
25 adyacente a la vena diana. Esto ayuda a disminuir el lumen de la vena durante el tratamiento, lo que contribuye con una distribución energética más homogénea, pero desaparece en cuestión de horas. Las soluciones de HAES u otras moléculas grandes no han resultado suficientes, dado que desaparecen en cuestión de pocos días. Si se pretende la compresión venosa mediante un fluido o gel, esta debería aplicarse estrictamente alrededor del vaso  
30 diana, pero no difundirse en un espacio amplio e infiltrar todo tipo de tejidos circundantes. De hecho, debido a la mayor cantidad de fluido, la propia anestesia tumescente es, a menudo, dolorosa para el paciente.

Aquí, se presenta un agente de compresión que es inyectable como un fluido pero no se propaga al tejido conectivo. Este resulta ser fácilmente visible en las imágenes de ultrasonido con una señal característica. La vida media con la  
35 concentración de la invención es de 2 a 8 semanas por cada tratamiento. Luego de 8 semanas, no quedan restos palpables ni visibles.

Inesperadamente, los inventores descubrieron que una solución acuosa especial de hialuronano se puede usar para tratar las enfermedades venosas con gran eficiencia.  
40

Los inventores descubrieron que, a diferencia de la anestesia tumescente, la solución de hialuronano no se infiltra por difusión en el tejido conectivo. En pacientes, la solución de hialuronano se pudo colocar con exactitud alrededor de la vena diana y se pudo establecer compresión suficiente con cantidades muy pequeñas, de aproximadamente 1 a 2 ml por centímetro (40 a 80 ml para un segmento venoso de 40 cm).

5 En tratamientos con láser (longitud de onda: 810 nm, densidad de energía: 100 J/cm) de venas safenas con insuficiencia (diámetro de 6,2 a 10,8 mm; 8 casos), la regresión desde el diámetro previo al tratamiento hasta el diámetro objetivo de 25 % se pudo acelerar de un plazo de 33 y 98 días con anestesia tumescente a un efecto inmediato con la solución de la invención.

10 En otro estudio piloto en curso, dos aneurismas venosos de entre 18 y 25 mm se normalizaron a un diámetro de 6 y 7,5 mm con 3 ml de una solución de acuerdo con la invención y mantuvieron este diámetro reducido durante un período de seguimiento de 90 días.

La solución de hialuronano, preferentemente para el uso en tratamientos oclusivos de venas, tiene una vida media en el sitio de inyección de entre 2 y 8 semanas. Así, otra forma de caracterizar el ácido hialurónico en la solución acuosa es en términos de su vida media.

15 La invención también se puede usar para dar forma a secciones valvulares incompetentes y dilatadas mediante una reducción del diámetro. El efecto se puede evaluar inmediatamente en un dispositivo de ultrasonido tipo Doppler con código de colores. Si una válvula venosa enferma se restaura en el sentido de que el reflujo sanguíneo se detiene y se establece un flujo en el sentido normal, la vena previamente afectada puede relajarse y contraerse debido a la reducción en la carga sanguínea. Por lo tanto, dar forma a las zonas valvulares enfermas permite restablecer la  
20 función venosa normal. El principio se ha demostrado en un método quirúrgico llamado valvuloplastia extraluminal mediante la implantación de un manguito perivenoso (B. Geier, I. Voigt, L. Barbera, B. Marpe, M. Stücker, S. El Gammal, A. Mumme: Extraluminal Valvuloplasty in Insufficiency of V. saphena magna; Phlebologie 2004, Vol. 33:5; 145-185).

25 Esta solución ofrece múltiples ventajas para el tratamiento descrito anteriormente: La solución no es inmunogénica, es biocompatible, es de origen no animal, se une muy bien al agua y su reabsorción por el organismo es muy buena.

El hialuronano (también conocido como ácido hialurónico o hialuronato) es un glicosaminoglicano aniónico no sulfatado distribuido ampliamente a lo largo de los tejidos conectivos, epiteliales y neurales. Tiene algunas  
30 características únicas entre los glicosaminoglicanos: no es sulfatado, se forma en la membrana plasmática en lugar del aparato de Golgi y puede ser muy grande (su peso molecular alcanza fácilmente el orden de los millones).

El hialuronano es un polímero de disacáridos, los cuales están compuestos, a su vez, por ácido D-glucurónico y DN-acetilglucosamina unidos por enlaces glicosídicos alternativos entre  $\beta$ -1,4 y  $\beta$ -1,3 (véase la Fig. 1). El  
35 hialuronano puede tener una longitud de 25 000 disacáridos. *In vivo*, el tamaño de los polímeros de hialuronano puede variar entre 5 kDa y 20 MDa. El peso molecular promedio en el fluido sinovial humano es de 3 a 4 MDa, mientras que el hialuronano purificado a partir del cordón umbilical humano tiene un peso molecular promedio de 3,14 MDa.

40 Preferentemente, el ácido hialurónico tiene entre 1 y 8 MDa, más preferentemente entre 2 y 6 MDa e incluso más preferentemente entre 3 y 5 MDa. Con máxima preferencia, el ácido hialurónico tiene aproximadamente 4 MDa (+/- 20 %).

El hialuronano se obtiene por fermentación bacteriana, con una etapa de filtración estéril y, opcionalmente, tratamiento térmico. Además, se pueden extraer las potenciales endotoxinas. La esterilización térmica puede reducir la longitud de las cadenas moleculares.

- 5 El hialuronano es energéticamente estable, parcialmente gracias a la estereoquímica de sus disacáridos componentes. Los grupos de cada molécula de azúcar están en posiciones estéricamente favorables, mientras que los hidrógenos más pequeños asumen posiciones axiales menos favorables.

Una solución preferente se obtiene reticulando ácido hialurónico (AH) con 1,4-butanodiol diglicidil éter (BDDE). Tal solución pasa todas las pruebas de biocompatibilidad. El BDDE es un sensibilizante y también se ha identificado como mutágeno en *Drosophila* (Fouremant et al, Environ Mol Mutagen 1994; 23(1):51-63). En relación con el potencial cancerígeno del BDDE residual (2 ppm) presente en el dispositivo, se puede citar un estudio sobre el BDDE en animales realizado por CIBA-GEIGY. Los investigadores de este estudio en animales consideraron que el estudio no permitía concluir que el BDDE fuera un cancerígeno sistémico. Por lo tanto, el BDDE se considera como el agente reticulante menos tóxico disponible en la actualidad.

En ciertas realizaciones, la solución puede comprender, además, un anestésico local. Este puede ser scandicaína, mepivacaína, cocaína, procaína, benzocaína (etoformo), lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína, prilocaína y tetracaína, entre otros. También pueden usarse corticoides para prevenir las inflamaciones perivasculares. Asimismo, pueden agregarse otras sustancias para retardar o acelerar la reabsorción del AH.

La intensidad de la señal de la sustancia se puede variar entre un nivel equivalente al del agua y un nivel más intenso que el del tejido humano mediante el agregado de pequeñas cantidades —p. ej., 1 a 10 %v/v— de gas (dióxido de carbono, oxígeno, aire o mezclas de estos) y la preparación de una mezcla inyectable. A diferencia de lo que ocurre en los fluidos similares al agua, las burbujas de gas se mantienen estables durante minutos u horas en el hialuronano debido a que este tiene una viscosidad similar a la de un gel.

Normalmente, la señal de ultrasonido deseada será igual a la del agua, dado que esto permite una visualización óptima de la vena y las herramientas endoluminales. Sin embargo, en ciertas indicaciones (p. ej., un aneurisma), podría ser preferible usar un patrón de ultrasonido muy diferente al del agua para diferenciar más fácilmente el aneurisma y la sustancia de compresión.

El pH preferente de la solución es de 7,2 +/- 0,1.

- 35 La solución puede comprender también CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, aire o mezclas de estos en proporciones de 1 a 10 %.

La invención también refiere al uso de la solución de la invención como medicamento.

Preferentemente, la solución se utiliza para el tratamiento de enfermedades venosas dilatativas o ectásicas. Así, la invención refiere también a un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad venosa.

Preferentemente, la enfermedad venosa se selecciona de entre el grupo que comprende la insuficiencia venosa, las venas dilatadas, las venas varicosas, las ectasias y los aneurismas.

El volumen de solución de hialuronano para un paciente puede variar entre 3 ml (p. ej., para aneurismas pequeños) y 200 ml (p. ej., para venas ectáticas grandes).

5 La invención también refiere a un kit que comprende una aguja hueca, un catéter o un tubo y una solución con las características descritas anteriormente.

10 El catéter de la invención comprende cánulas para punción vascular con puntas de doble o triple corte cuyo propósito es permitir una punción fácil de la piel. Catéteres o tubos similares a los necesarios se utilizan en las biopsias como parte exterior (elemento no cortante). Las agujas para la aplicación de anestesia tumescente en una liposucción son cánulas filosas o herramientas tubulares con varios orificios laterales para la infiltración rápida de tejidos.

15 El catéter de la invención comprende una estructura tubular con un diámetro exterior de 0,9 a 1,2 mm y un diámetro interior de 0,8 a 1,1 mm. El catéter es ligeramente flexible. Cuando una pieza de 10 cm del tubo se somete a un esfuerzo vertical con un peso de 100 g en un extremo, este puede doblarse entre 0,5 y 1,5 cm. En una realización, el catéter consiste en metal. En otra realización, el catéter consiste en un material plástico. La zona de la punta puede ser de sección decreciente (cónica) para facilitar la introducción. Los bordes pueden ser redondeados para permitir un avance no traumático. En una realización, el catéter comprende un conector Luer Lock.

20 Opcionalmente, la aguja hueca es flexible y se puede doblar. Puede comprender una cámara de reflujo transparente para la indicación temprana de la presencia de sangre debido a una eventual punción de un vaso. El diámetro de la aguja es inferior al diámetro del catéter, con una distancia que permite extraer fácilmente la aguja (0,05 a 0,10 mm). El diámetro interior determina la fuerza necesaria para la inyección, por lo que no debería ser menor a 0,25 mm. La inyección puede realizarse fácilmente con cánulas con un diámetro interior de entre 0,4 y 0,8 mm. La aguja puede comprender un conector Luer Lock u otro conector para la jeringa de hialuronano. La aguja y el catéter están conectados mediante una traba temporal con el fin de garantizar que la punta de la aguja permanezca fija en la posición adecuada fuera del catéter durante la punción de la piel y la introducción hacia la región diana. La conexión puede lograrse mediante roscas, ganchos, rebordes, tapones, imanes, materiales adhesivos u otros métodos.

30 El kit del sistema de catéter comprende cánulas para punción vascular con puntas de doble o triple corte. El catéter comprende:

- (i) una parte exterior (elemento no cortante), que es un elemento tubular de material metálico o plástico que tiene un diámetro exterior de 0,9 a 1,2 mm y un diámetro interior de 0,8 a 1,1 mm, y es ligeramente flexible,
  - 35 (a) donde, opcionalmente, la zona de la punta es de sección decreciente para facilitar la introducción,
  - (b) donde, opcionalmente, los bordes son redondeados para permitir un avance no traumático,
  - (c) que, opcionalmente, tiene un conector Luer Lock;
- (ii) una aguja hueca que es flexible y se puede doblar,
  - (a) que, opcionalmente, tiene una cámara de reflujo transparente, donde
  - (b) el diámetro de la aguja es inferior al diámetro del catéter; donde
  - 40 (iii) la aguja y el catéter están conectados mediante una traba temporal con el fin de garantizar que la punta de la aguja permanezca fija en la posición adecuada fuera del catéter durante la punción de la piel y la introducción hacia la región diana.

El sistema se usa primero en modo conectado, con la punta de la cánula en el frente para penetrar las estructuras resistentes (piel, fascia) hasta llegar a la posición perivascular diana. La posición extravascular y la ausencia de lesiones vasculares se comprueban por aspiración: no debe haber sangre en la cámara de reflujo; de lo contrario, se debe cambiar la posición. Luego del posicionamiento, la cánula se retira. El hialuronano se inyecta y el catéter se desplaza para una dosificación correcta del hialuronano. Gracias a la punta roma, los movimientos del catéter se pueden realizar sin riesgo de perforar accidentalmente la vena diana u otros vasos relevantes ni de dañar nervios.

La invención también refiere a una jeringa precargada en la que se ha cargado la solución de la invención. El kit también puede comprender tal jeringa.

10

### Ejemplos

15 ml de una solución acuosa que comprendía 0,5 % de ácido hialurónico se mezclaron con 2 ml de solución de scandicaina al 2 % y se inyectaron como se muestra en las figuras. Luego de 2 semanas, la compresión lograda por el hialuronano mantenía su efectividad (Fig. 14 y 15), mientras que el lado contralateral tratado de manera similar con solución salina no mostraba ninguna compresión.

15

### Leyendas de las figuras

20 **FIG. 1:**

La Fig. 1 muestra el hialuronano.

25 **FIG. 2:**

La Fig. 2 muestra una vena aneurismática.

**FIG. 3:**

30 Luego de la penetración de la piel, el sistema de catéter se hace avanzar en dirección coaxial.

**FIG. 4:**

El sistema de catéter contiene una aguja hueca con una punta de doble o triple corte y una cámara de reflujo de plástico transparente. Asimismo, puede tener un conector Luer Lock.

35

Como se indicó anteriormente, los diámetros pueden variar.

**FIG. 5:**

40

Luego de la punción, la herramienta se hace avanzar sin dañar el vaso.

**FIG. 6:**

Retracción y extracción de la aguja.

**FIG. 7:**

- 5 La posición extravascular se confirma por la ausencia de sangre en la cámara de reflujo o por aspiración con la jeringa.

**FIG. 8:**

La solución acuosa que comprende entre 0,1 % y 3 % de ácido hialurónico se inyecta junto al vaso.

10

**FIG. 9:**

La solución acuosa que comprende entre 0,1 % y 3 % de ácido hialurónico se distribuye alrededor del vaso.

15 **FIG. 10:**

La Fig. 10 muestra imágenes por ultrasonido típicas en sección transversal.

**FIG. 11:**

20

La Fig. 11 muestra la vena lista para el tratamiento endovascular.

**FIG. 12:**

- 25 La Fig. 12 muestra la vena antes y después del tratamiento con la solución de la invención. Vista por ultrasonido en sección transversal.

**FIG. 13**

- 30 La Fig. 13 muestra detalles del sistema de catéter. A) muestra un diagrama esquemático. B) muestra un prototipo (i) conectado al sistema; (ii) del tubo interior con punta de corte, fija en la posición exterior; (iii) del tubo exterior con punta roma; y (ii nuevamente) del tubo exterior (posición de punción) y (iii nuevamente) del tubo interior retraído.

**FIG. 14**

- 35 Esta imagen por ultrasonido muestra la región de la ingle (unión safeno-femoral) con hialuronano perivenoso comprimiendo la vena diana durante la obliteración por láser. El diámetro original de la vena era de 8,8 mm, pero se ha comprimido a 2,5 mm.

**FIG. 15**

- 40 Esta imagen por ultrasonido muestra la misma región tras 2 semanas, donde se observa que el hialuronano mantiene su efectividad. La vena diana se ha cerrado. Su diámetro se ha comprimido aproximadamente a 2,7 mm (media).

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de catéter que comprende cánulas para punción vascular con una punta de doble o triple corte, que comprende:

(i) una parte exterior (elemento no cortante), que es un elemento tubular de material metálico o plástico que tiene un diámetro exterior de 0,9 a 1,2 mm y un diámetro interior de 0,8 a 1,1 mm, y es ligeramente flexible,

(a) donde, opcionalmente, la zona de la punta es de sección decreciente para facilitar la introducción,

(b) donde, opcionalmente, los bordes son redondeados para permitir un avance no traumático,

(c) que, opcionalmente, tiene un conector Luer Lock;

(ii) una aguja hueca que es flexible y se puede doblar,

(a) que, opcionalmente, tiene una cámara de reflujo transparente,

(b) donde el diámetro de la aguja es inferior al diámetro del catéter; donde

(iii) la aguja y el catéter están conectados mediante una traba temporal con el fin de garantizar que la punta de la aguja permanezca fija en la posición adecuada fuera del catéter durante la punción de la piel y la introducción hacia la región diana.

5

10

15

20

25

30

35

40

FIG. 1:

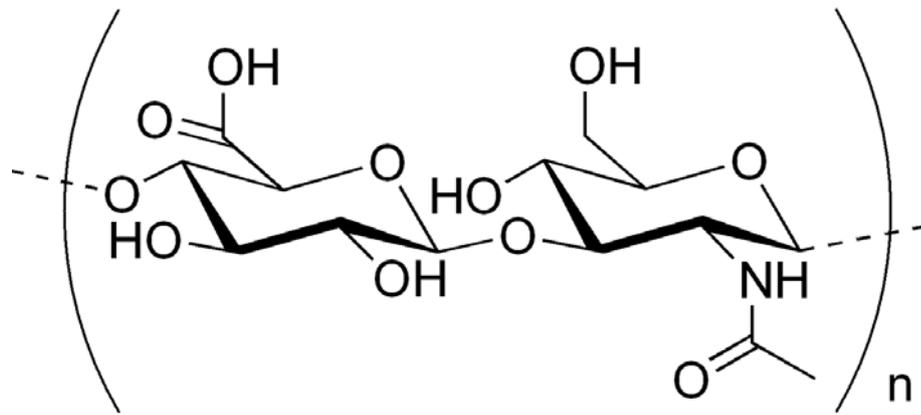
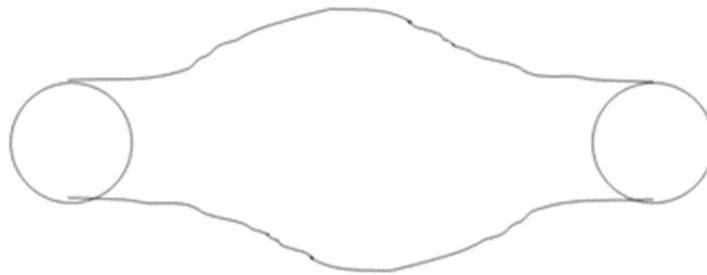


FIG. 2:

piel



ejemplo: vena aneurismática

FIG. 3:

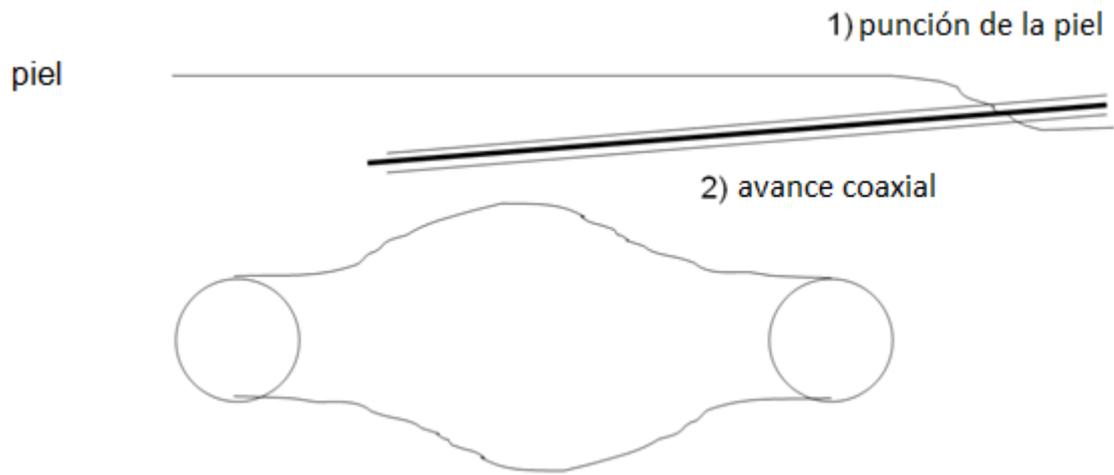


FIG. 4:

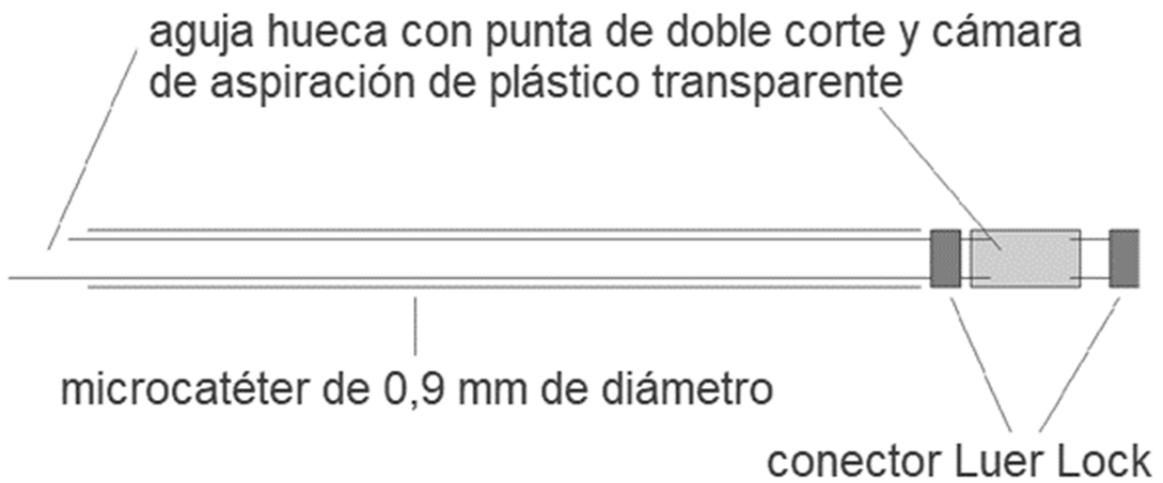
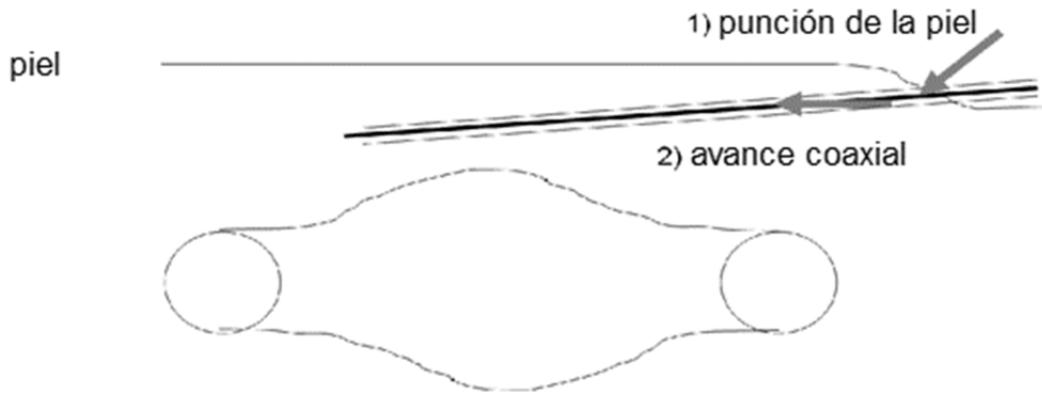


FIG. 5:



punción de la piel a un ángulo de  $15^\circ$  a  $90^\circ$ , avance de la herramienta paralelamente al vaso diana, sin perforarlo

FIG. 6:

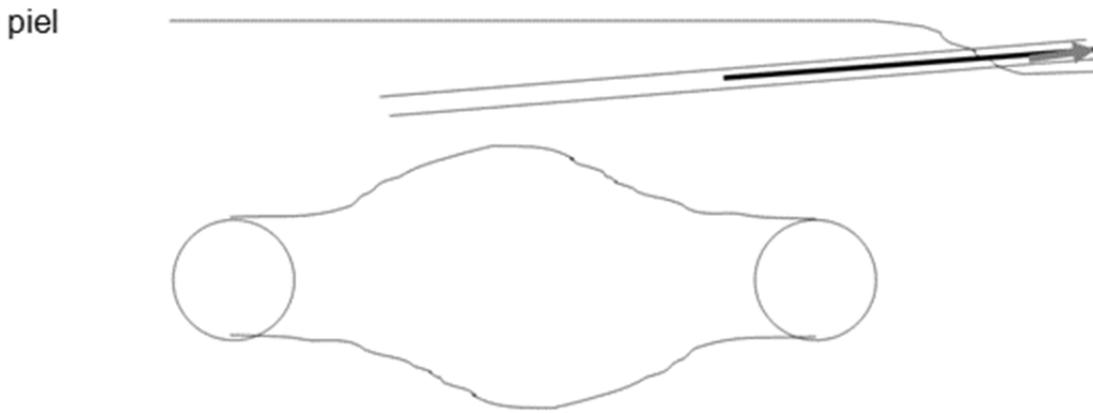


FIG. 7:

piel

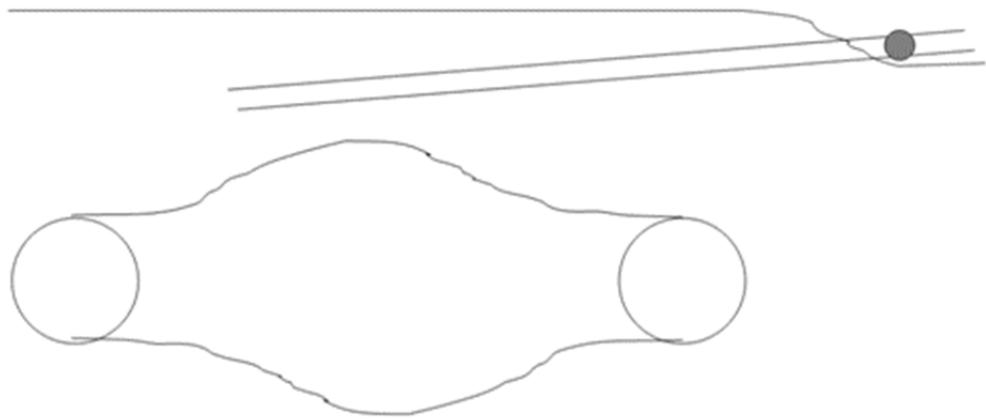


FIG. 8:

piel

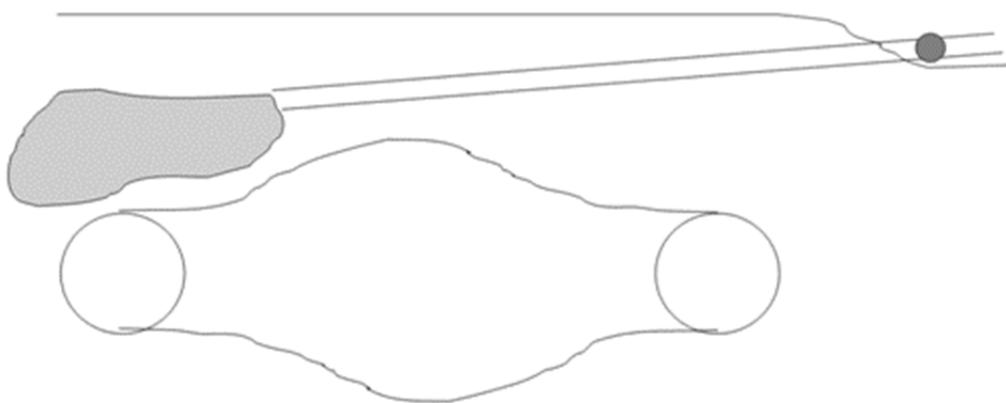


FIG. 9:

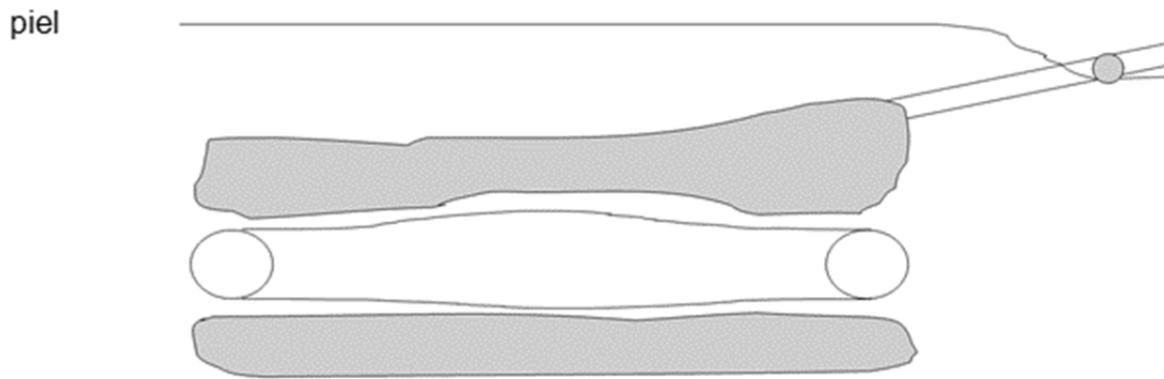


FIG. 10:



FIG. 11:

piel

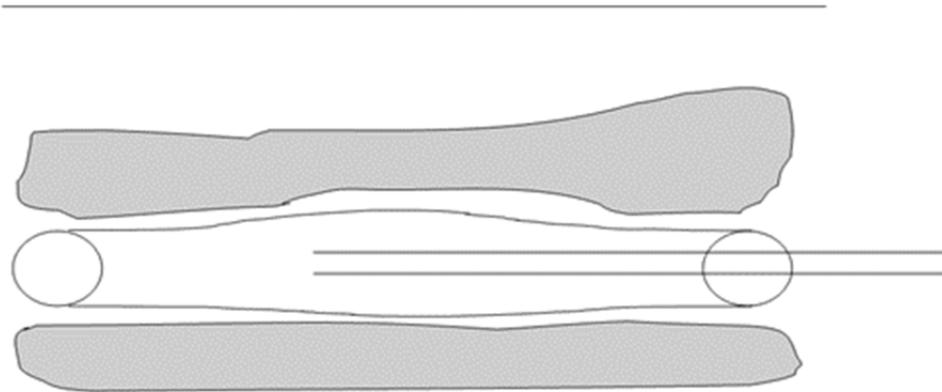


FIG. 12:

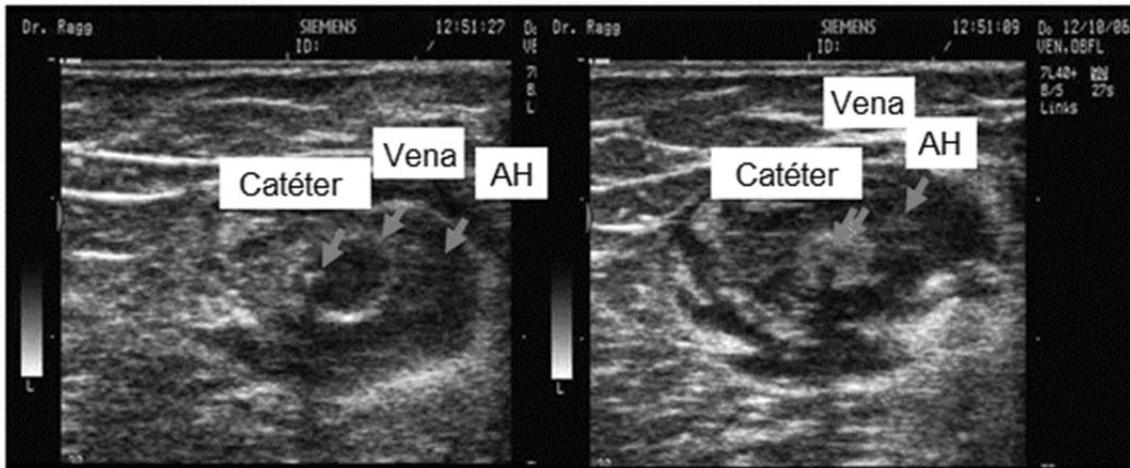


FIG 13A:

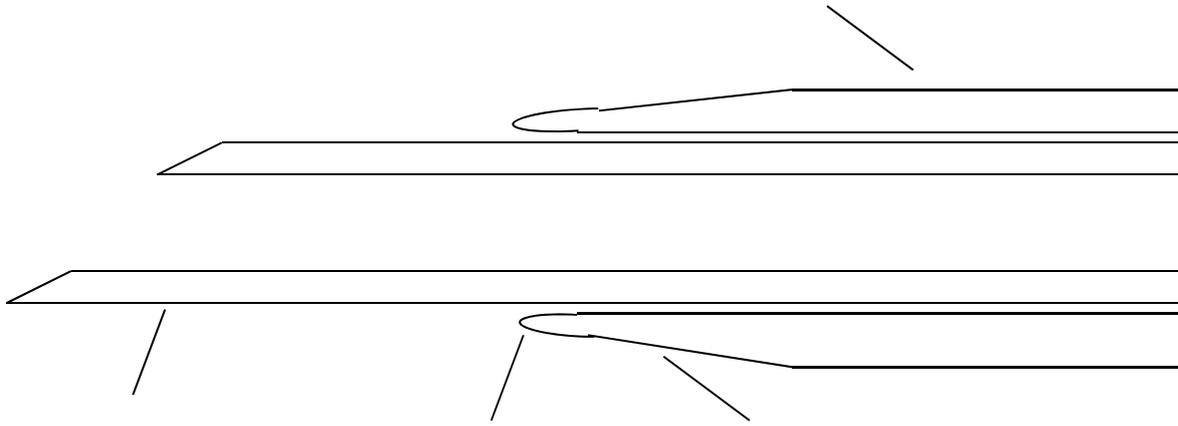


FIG 13B:

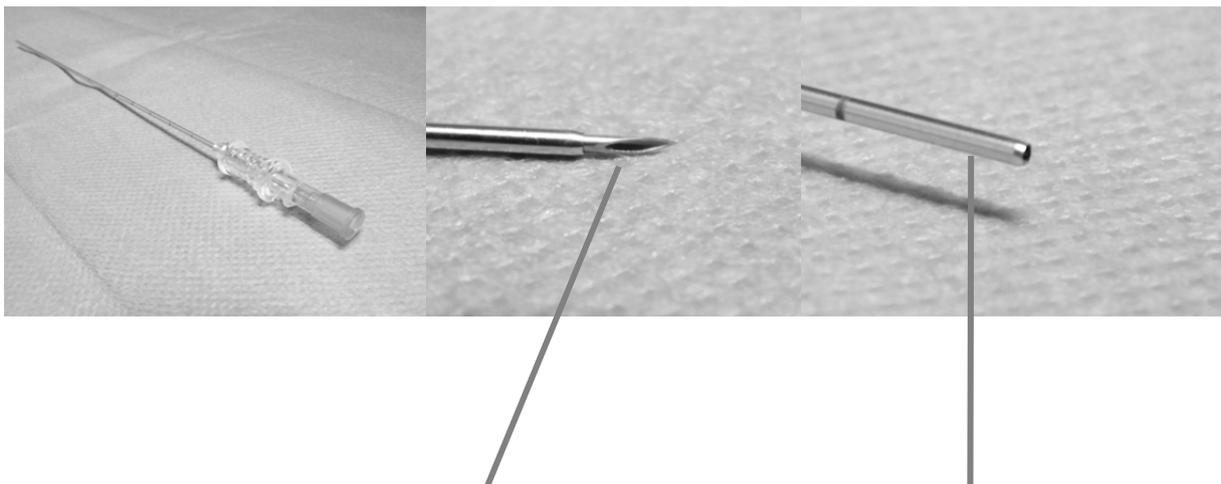


FIG. 14:

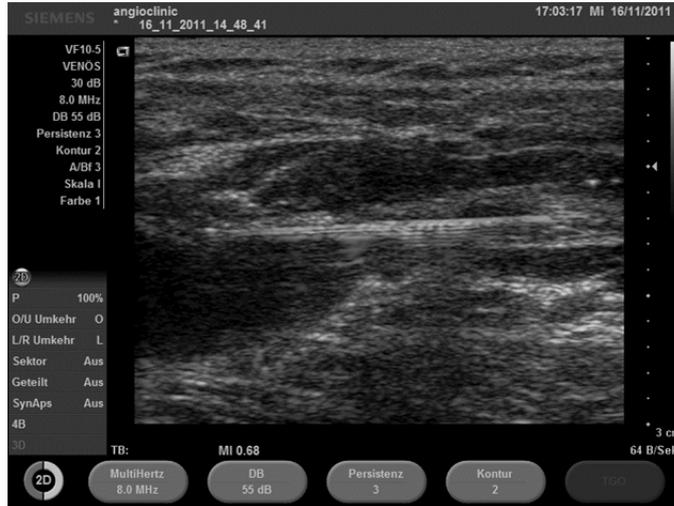


FIG. 15:

