

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 582**

51 Int. Cl.:

**A61J 1/00** (2006.01)

**A61K 9/12** (2006.01)

**B65D 83/16** (2006.01)

**B65D 51/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2006 PCT/GB2006/001744**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.11.2006 WO06120461**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2006 E 06727092 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 1898860**

54 Título: **Preparación de espuma terapéutica**

30 Prioridad:

**13.05.2005 GB 0509845**

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

**12.12.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HARMAN, ANTHONY, DAVID;  
MIJERS, JAN, WILLEM, MARINUS y  
ROBINSON, NIKKI**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 693 582 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**

Preparación de espuma terapéutica

- 5 La presente invención se refiere a un aparato para dispensar cantidades predeterminadas de líquido y gas en una jeringa o dispositivo similar. La invención se refiere especialmente a recipientes cargados con cantidades predeterminadas de un líquido espumable de calidad clínica, por ejemplo, un líquido esclerosante para el tratamiento de las venas varicosas, y un gas distinto del aire.
- 10 Las preparaciones de espuma de productos químicos esclerosantes pueden ser muy útiles en el tratamiento de venas varicosas y otros vasos malformados en el cuerpo. La inyección de espuma en las venas varicosas tiene muchas ventajas sobre la inyección de líquido esclerosante; un producto espumado permite que una gran área de la pared del vaso interna se esponga al activo, para una cantidad total dada del activo en la vena. La espuma con las características adecuadas puede desplazar la sangre de la vena, lo que evita la dilución del fármaco, como ocurre
- 15 con el líquido.

Es probable que en el futuro se desarrollen muchas otras aplicaciones médicas para preparaciones de espuma clínicas, incluyendo, pero sin limitación, el esclerosamiento de las superficies internas de otros vasos y cavidades en el cuerpo.

20

Un problema con las preparaciones clínicas espumadas es la producción de un producto consistente y estéril para su uso por un médico. Otro problema es el peligro potencial de inyectar cantidades de aire en el cuerpo, ya que el nitrógeno es altamente insoluble. Las espumas preparadas de manera extemporánea hechas con aire se usan ampliamente, pero el trabajo realizado por los inventores ha demostrado que incluso los volúmenes más pequeños

25 de nitrógeno, del orden de algunos porcentajes, dan lugar a burbujas que perduran en el sistema vascular y son potencialmente dañinas. Estos problemas se analizan en detalle en las solicitudes pendientes junto con la presente números PCT/GB04/004824, PCT/GB04/004831, PCT/GB04/004846 y PCT/GB04/004848.

Muchos de los métodos extemporáneos actuales de producción de espuma se basan en extraer una pequeña

30 cantidad de líquido en una jeringa, junto con una gran cantidad de aire, y luego agitar la mezcla por algún medio para producir una espuma. Es posible utilizar estas técnicas para producir una espuma homogénea de buena calidad con burbujas microscópicas ("microespuma"), pero también es posible producir una espuma de mala calidad: las propiedades de la espuma dependen de varios factores, incluida la cantidad de energía puesta en la fabricación de la espuma, y la relación de gas con respecto a líquido en la jeringa.

35

Es preferible preparar la espuma con gases tales como oxígeno o dióxido de carbono, que serán absorbidos por el cuerpo mucho más fácilmente; esto se analiza en otras patentes y solicitudes de patentes a nombre de los solicitantes, cuyos detalles se mencionan anteriormente. Sin embargo, existen dificultades para un médico que desee llenar una jeringa exclusivamente con un gas que no sea aire. El procedimiento más sencillo sería conectar la

40 boquilla de la jeringa a una línea de un cilindro del gas deseado, pero es difícil de manera fiable excluir todo el

aire/nitrógeno y virtualmente es imposible verificar la pureza del componente de gas en la jeringa. Como alternativa, se podría llenar una campana extractora o similar con un gas apropiado o una mezcla de gases y llenar la jeringa en la campana extractora. Sin embargo, esto implica que se suministre una gran cantidad de gas para llenar la campana extractora cuando solo se necesita una pequeña cantidad de gas para llenar la jeringa. Además, todavía  
5 es difícil confiar en que el contenido de la campana extractora y, por lo tanto, el gas en la jeringa cargada sea exclusivamente el gas o la mezcla de gases deseados.

Los solicitantes están desarrollando actualmente un producto de bote presurizado para generar una espuma esclerosante a partir de una solución de polidocanol y una mezcla de gases que comprende oxígeno y dióxido de  
10 carbono o que comprende oxígeno sustancialmente puro. Se ha realizado un gran esfuerzo para garantizar que el producto de espuma esté optimizado en todos los sentidos para la aplicación de escleroterapia de venas varicosas para la cual está destinado, para que la espuma sea estéril y para que se produzca una espuma de las propiedades requeridas de manera consistente. El producto de bote está diseñado para ser muy sencillo de operar, de modo que un médico pueda concentrarse en tratar al paciente en lugar de configurar un aparato para producir espuma y  
15 garantizar que la espuma sea de la calidad adecuada.

Los solicitantes reconocen que el producto de bote, aunque tiene todas las ventajas descritas anteriormente, es relativamente caro. Los sistemas basados en jeringas para generar espuma son menos costosos y capaces de producir una espuma de buena calidad, siempre que se determinen algunos parámetros esenciales de manera  
20 suficientemente precisa, fiable y consistente, y siempre que se pueda garantizar la esterilidad. De estos parámetros, el más importante es asegurar que la mezcla de partida sea correcta, es decir, que el volumen de líquido y el volumen de gas sean correctos y que la composición del gas sea correcta.

Una técnica conocida alternativa comprende conectar una jeringa a un vial que contiene líquido espumable y aire en  
25 las proporciones correctas, pero con el émbolo de la jeringa retirado. Luego se bombea el émbolo de la jeringa para presurizar repetidamente el contenido del vial. Esto puede dar lugar a que se genere una espuma aceptable en el vial y/o la jeringa. Este procedimiento tiene la ventaja de proporcionar volúmenes predeterminados de gas y líquido. Sin embargo, aún sigue existiendo el problema de incorporar un gas que no sea aire; para que esta técnica produzca una espuma aceptable, el recipiente debe presurizarse repetidamente, por lo que simplemente reemplazar  
30 el aire en el recipiente con otro gas no funcionará, ya que la jeringa también deberá llenarse con el mismo gas.

El documento US6572873 B1 describe un recipiente de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

La presente invención proporciona un aparato que puede ser adecuado para su uso tanto con la técnica basada en  
35 jeringa como con la técnica basada en vial descrita anteriormente.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un recipiente que tiene contenido estéril que comprende en proporciones predeterminadas (i) un líquido espumable y (ii) un gas o una mezcla de gases distinta del aire, estando el contenido a una presión sustancialmente superior a la atmosférica, teniendo el recipiente una salida adaptada  
40 para cooperar con una boquilla de jeringa, teniendo dicha salida asociada con ésta un cierre elástico, tal como un

tapón de caucho que se puede perforar con una aguja hipodérmica o similar, y que forma un sello alrededor de la aguja cuando se perfora. La presión del contenido del recipiente es preferiblemente de 1,3 bar absolutos ("bara") o más (es decir, 1,3 veces la presión atmosférica), más preferiblemente 1,5 bara o más, más preferiblemente 1,8 bara o más, aún más preferiblemente 2 bara o más, o posiblemente 2,5 bara o más. La presión es preferiblemente menor de 10 bara, más preferiblemente menor de 5 bara y mucho más preferiblemente menor de 3 bara.

La salida comprende preferiblemente un conector hembra luer. El gas a presión consiste preferiblemente en esencialmente oxígeno, dióxido de carbono o una mezcla de los mismos. Puede incluir uno o más de: helio, óxido nitroso, neón, argón, xenón o hexafluoruro de azufre. El líquido es preferiblemente una solución líquida esclerosante, por ejemplo, polidocanol, preferiblemente polidocanol al 1%, tetradecilsulfato de sodio, oleato de etanolamina, morruato de sodio, soluciones glucosadas o glucosalina hipertónicas, glicerol cromado o soluciones yodadas. El experto en la técnica conocerá otras soluciones esclerosantes.

En una realización preferida, la salida puede formarse en un conjunto de transferencia de fluido que puede incluir un conjunto de válvula frangible o desmontable que puede retirarse con la jeringa después del llenado. El conjunto de la válvula puede funcionar como un tapón de jeringa o, como alternativa, un conector de jeringa para conectar una segunda jeringa a la primera. En el caso de que el conjunto de válvula esté diseñado para funcionar como un tapón de jeringa, no es necesario que sea frangible/desmontable, como se explicará con más detalle a continuación.

En el caso de la presente invención donde el recipiente está a una presión atmosférica superior, el cierre elástico tiene preferiblemente un espesor sustancial, por ejemplo, de 1 mm o más, preferiblemente 2 mm o más, pero menos de 30 mm, más preferiblemente menos de 10 mm. La razón de esto es que la mayoría de las agujas hipodérmicas y similares tienen un extremo biselado que forma la punta. Es posible, durante la inserción de una aguja de este tipo a través de un tapón delgado, crear brevemente una trayectoria de fuga entre el interior y el exterior del recipiente a través del cual se puede escapar el gas del recipiente a la atmósfera. Esto es indeseable porque la presión en el recipiente estaría entonces en un nivel desconocido y se podría dispensar un volumen incorrecto de gas en la jeringa. Preferiblemente, el tapón también está bajo un grado de compresión radial, para asegurar que se realice el sello alrededor de la punta de la aguja.

Normalmente, la aguja se insertaría en el fondo del recipiente, mientras que el émbolo de la jeringa se sostiene manualmente. El recipiente se mantendría en posición vertical, es decir, con el tapón más arriba, y el émbolo de la jeringa liberado. La presión del gas en el recipiente forzaría el líquido hacia la aguja, y luego la presión se igualaría, forzando en el proceso el émbolo de la jeringa a retroceder. Como alternativa, el recipiente podría mantenerse boca abajo y la aguja insertarse a una distancia relativamente pequeña, pero predeterminada, en el recipiente. Habría una cantidad residual de líquido en el recipiente después de la transferencia del contenido a una jeringa, y el volumen de líquido en el recipiente para comenzar se calcularía para tener esto en cuenta.

En este aspecto de la invención, un conjunto de transferencia de fluido puede alojar una aguja para perforar el sello elástico o el tapón del recipiente. El conjunto puede comprender formaciones para unir el ensamblaje a la parte superior del recipiente de manera que la aguja perfora el tapón y entre en el recipiente a una profundidad

predeterminada. El conjunto de transferencia de fluido también puede incluir un conjunto de válvula frangible o desmontable que puede retirarse con la jeringa después del llenado. El conjunto de transferencia de fluido puede funcionar como una válvula unidireccional o, como alternativa, un conector de jeringa para conectar una segunda jeringa a la primera. En el caso de que el conjunto de transferencia de fluido esté diseñado para funcionar como una 5 válvula unidireccional, no es necesario que sea frangible/desmontable, como se explicará con más detalle a continuación.

Como con los aspectos de la invención analizados anteriormente, el gas presurizado preferiblemente consiste esencialmente en oxígeno, dióxido de carbono o una mezcla de los mismos. Puede incluir uno o más de: helio, óxido 10 nitroso, neón, argón, xenón o hexafluoruro de azufre. El líquido es preferiblemente una solución líquida esclerosante, por ejemplo, polidocanol, preferiblemente polidocanol al 1%, tetradecilsulfato de sodio, oleato de etanolamina, morrhuate de sodio, soluciones glucosadas o glucosalina hipertónicas, glicerol cromado o soluciones yodadas. El experto en la técnica conocerá otras soluciones esclerosantes.

15 Además, la presión del contenido del recipiente es preferiblemente de 1,3 bar absolutos ("bara") o más (es decir, 1,3 veces la presión atmosférica), más preferiblemente de 1,5 bara o más, más preferiblemente de 1,8 bara o más, aún más preferiblemente de 2 bara o más o posiblemente 2,5 bara o más. La presión es preferiblemente menor de 10 bara, más preferiblemente menor de 5 bara y mucho más preferiblemente menor de 3 bara.

20 Los dos procedimientos principales para hacer espuma usando una jeringa son los siguientes. En el primer procedimiento, la jeringa está dotada de un émbolo adicional recibido telescópicamente dentro del émbolo principal de la jeringa. Este émbolo está dotado de una o más aberturas (orificios o ranuras) y, durante el uso, se intercambia dentro del cilindro de la jeringa para agitar el contenido y crear una espuma. En el segundo procedimiento, una segunda jeringa sustancialmente convencional se une a la primera a través de un elemento conector que comprende 25 dos conectores luer hembra que se comunican a través de una o más aberturas pequeñas, por ejemplo, una abertura de 0,5 mm o más, o como alternativa, una membrana o malla porosa que tiene aberturas muy pequeñas medidas en micrómetros. El contenido de las jeringas se pasa entonces de un lado a otro para crear una espuma.

Se apreciará que el conjunto de válvula del conjunto de transferencia de fluido puede diseñarse de tal manera que, 30 una vez retirado con la jeringa, forme una válvula unidireccional para un dispositivo del primer tipo o un conector para un dispositivo del segundo tipo. Si se trata de formar una válvula unidireccional para el primer tipo de dispositivo de jeringa, entonces el conjunto de la válvula puede permanecer alternativamente como parte del conjunto de transferencia de fluido durante la generación de la espuma. Un sistema para llenar una jeringa con volúmenes predeterminados de aire y gas comprende un recipiente y un conjunto de transferencia de fluido de 35 acuerdo con cualquiera de las descripciones dadas anteriormente, junto con una jeringa. La jeringa puede comprender un cilindro de jeringa, un émbolo de jeringa principal y un émbolo secundario capaz de realizar un movimiento recíproco dentro del cilindro independientemente del émbolo principal, teniendo el segundo émbolo una cabeza de émbolo dotada de aberturas en el mismo. Como alternativa, el sistema puede comprender un recipiente como se describe anteriormente junto con dos jeringas.

Un procedimiento descrito anteriormente comprende insertar la boquilla de una jeringa en la salida de un recipiente como se describe anteriormente para romper un sello o abrir una válvula, lo que provoca que el líquido en el recipiente fluya a presión en la jeringa y la presión de gas se iguale entre la jeringa y el recipiente. Preferiblemente, dado que la aguja se extiende una distancia relativamente pequeña dentro del recipiente, el procedimiento incluye la  
5 etapa inicial de asegurar que el recipiente esté en una posición invertida con su salida apuntando hacia abajo; por lo tanto, el líquido en el recipiente se transfiere a la jeringa bajo presión antes de que la presión del gas se iguale.

En una modificación, podría proporcionarse un tubo de inmersión en el recipiente, en cuyo caso el recipiente se mantendría en una orientación vertical durante la transferencia de su contenido a una jeringa.

10

Otra definición del procedimiento que usa la invención es la siguiente secuencia de etapas:

(a) Proporcionar una jeringa, junto con un recipiente que contenga un líquido espumable y un gas o una mezcla de gases que no sea aire a una presión sustancialmente por encima de la presión atmosférica, siendo el contenido del recipiente sustancialmente estéril;

15 (b) Conectar la jeringa al recipiente de manera que se transfieran masas predeterminadas de líquido y gas a la jeringa.

Un procedimiento para crear una espuma en una jeringa puede comprender las etapas (a) y (b) anteriores, seguidas por las etapas:

20 (c) Retirar la jeringa cargada del recipiente;

(d) Fijar una segunda jeringa en un estado cerrado en la primera

(e) Bombear gas y líquido entre las jeringas para generar una espuma.

Otro uso de la invención se presenta a continuación, que también aborda el problema de proporcionar de forma  
25 fiable una jeringa cargada con las proporciones correctas de líquido y un gas que distinto de aire.

Por consiguiente, una jeringa u otro recipiente se suministra prerrellenado, cargado con el gas y el líquido correctos en las cantidades correctas. Por lo tanto, se proporciona un paquete estéril, que contiene una jeringa cargada con una solución líquida esclerosante y un gas, donde el gas consiste esencialmente en dióxido de carbono, oxígeno,  
30 helio, óxido nitroso, xenón, neón o hexafluoruro de azufre, o una mezcla de dos o más de estos, siendo la relación de líquido con respecto a gas está en el intervalo de 0,05 g/ml a 0,25 g/ml, preferiblemente de 0,07 g/ml a 0,2 g/ml, más preferiblemente de 0,1 g/ml a 0,16 g/ml.

La jeringa puede estar fabricada de vidrio u otro material que sea sustancialmente impermeable a estos gases. Sin  
35 embargo, tales materiales pueden ser costosos/frágiles/peligrosos/opacos. Si la jeringa está fabricada del tipo de material plástico que es estándar para tales aplicaciones, la vida útil del producto puede ser bastante corta ya que algunos o todos estos gases tienden a difundirse a través de dichos plásticos.

Es preferible, especialmente si la jeringa se fabrica a partir del tipo convencional de material plástico, que la jeringa  
40 y/o el envase se diseñen de tal manera que la difusión se elimine sustancialmente. Esto se puede hacer tratando la

superficie de la jeringa y/o la cabeza del émbolo o haciendo la cabeza del émbolo de un material sustancialmente impermeable a estos gases. El tratamiento puede implicar metalizar (normalmente usando aluminio) la superficie o recubrirla con algún otro material que sea sustancialmente impermeable a estos gases. El recubrimiento, tanto en términos de material como de espesor, puede depender de qué gases se utilizan en la jeringa: el helio es una molécula muy pequeña que se difundirá a través de muchos materiales, mientras que el oxígeno es mucho más grande y, por lo tanto, más fácil de contener durante un periodo lo suficientemente largo como para constituir una vida útil razonable para este tipo de producto.

Un problema potencial con el tratamiento de la superficie de la jeringa es que puede dar como resultado una visibilidad reducida o incluso nula para el usuario del contenido de la jeringa. Otra solución, y la preferible, es envasar la jeringa en un envase hecho de material impermeable al gas o gases que se utilizan. Por ejemplo, la jeringa puede envasarse en una bolsa hecha de material plástico metalizado. Este tipo de embalaje, concretamente, película de plástico metalizado, se usa ampliamente para otras aplicaciones y, por lo tanto, está fácilmente disponible y es barato.

15

El gas aún puede difundirse fuera de la jeringa hacia el espacio que la rodea dentro del paquete. Por lo tanto, se prefiere que la jeringa sea envasada al vacío en la bolsa o, como alternativa, que la bolsa contenga una atmósfera de gas sustancialmente igual al gas o la mezcla de gases en la jeringa.

20 Opcionalmente, la jeringa podría tratarse/recubrirse y envasarse como se describió anteriormente, así como envasarse al vacío o en una atmósfera de gas apropiada.

Como se describió anteriormente, hay dos procedimientos principales para hacer espuma usando una jeringa: la primera en la que se proporciona la jeringa con un émbolo adicional para espumar la mezcla de líquido y gas, y la segunda en la que se adjunta una jeringa adicional y el gas y el líquido se bombean entre las jeringas. Puede proporcionarse una jeringa del primer tipo, cargarse con cantidades apropiadas de líquido y gas fisiológico y envasarse y/o tratarse como se ha descrito anteriormente.

También puede proporcionarse una jeringa convencional, cargarse con cantidades apropiadas de líquido y gas fisiológico y envasarse y/o tratarse como se ha descrito anteriormente. Se podría proporcionar un envase que contenga dos de estas jeringas, opcionalmente también con un conector que tenga un orificio estrecho o malla. Las dos jeringas y el conector pueden estar en forma de kit o pueden ensamblarse con las boquillas luer de las jeringas montadas juntas por medio del conector.

35 Surge una dificultad en la esterilización de los productos descritos anteriormente. Si la jeringa está fabricada de plástico convencional, ya sea recubierta o no, puede ser inadecuada para la esterilización por autoclave. Esto deja la esterilización gamma como la principal alternativa, pero el líquido con el que se carga la jeringa puede no ser compatible con las técnicas de esterilización gamma. Este es el caso si el líquido es una solución de polidocanol, que es el producto químico preferido para la esclerosis de las venas varicosas.

40

Se han previsto dos soluciones alternativas a este problema. La primera es proporcionar polidocanol, u otro activo, en una forma liofilizada o secada por congelación que sea compatible con la esterilización gamma. En este caso, preferiblemente el activo liofilizado se proporcionará en una jeringa y un disolvente estéril, por ejemplo, agua o solución salina, en otro. El gas fisiológico o la mezcla de gases se puede proporcionar en cualquier jeringa; 5 claramente, la jeringa con el gas fisiológico es preferiblemente se envasa o se trata/recubre como se describió anteriormente, aunque ambas jeringas y opcionalmente un conector como se describió anteriormente pueden incorporarse en el mismo paquete. Este paquete puede ser sometido entonces a un proceso de esterilización gamma. Durante el uso, las dos jeringas están conectadas entre sí y el contenido pasa rápidamente entre ellas. Durante este proceso, el activo liofilizado se reconstituye en agua estéril o solución salina y luego se forma una 10 espuma con el gas fisiológico.

La segunda solución es fabricar el paquete de jeringa utilizando técnicas asépticas conocidas.

Para evitar la contaminación, el contenido del paquete puede estar ligeramente por encima de la presión 15 atmosférica. Esto se puede lograr fabricando el paquete a una temperatura ambiente por debajo de la temperatura ambiente estándar. Una vez que el paquete ingresa a un ambiente normal, el aumento de temperatura de la atmósfera dentro del paquete asegurará una ligera sobrepresión.

Muy recientemente, se ha puesto a disposición una máquina que está diseñada para recibir dos jeringas y aplicar un 20 número dado de bombas a una velocidad determinada para lograr un producto más o menos consistente. La máquina se llama "Turbofoam"®, pero los inventores actualmente no saben quién está comercializando la máquina. Dos jeringas se cargan en la máquina (una de las cuales está cargada con una solución esclerosante y la otra contiene aire. Cuando se activa, la máquina realiza un ciclo automático de las jeringas hasta que se hace una espuma de las propiedades deseadas. Claramente, esta disposición aborda al menos los problemas de 25 reproducibilidad de la espuma con respecto al número y la velocidad de los ciclos. Sin embargo, no aborda la esterilidad o la carga de las jeringas con las cantidades correctas de gas y líquido.

Una jeringa preenvasada u otro recipiente, como se describe anteriormente, podría constituir un cartucho para una máquina generadora de espuma similar a la máquina "Turbofoam"®. Esto resolvería los problemas descritos 30 anteriormente que la máquina en este momento no aborda (así como, por supuesto, proporciona una composición de gas más apropiada para la espuma).

Otras características y ventajas se harán evidentes a partir de la siguiente descripción de cinco realizaciones de la invención, que se realiza con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- 35 La Figura 1 es una vista en perspectiva de una primera realización de la invención con componentes separados;  
la Figura 2 es una vista en sección en perspectiva del aparato de la Figura 1 con los componentes ensamblados;  
la Figura 3 es una vista en perspectiva desde un ángulo diferente de dos componentes del aparato de la 40 Figura 1;

la Figura 4 es una vista en sección en perspectiva de una segunda realización de la invención;

Con referencia a la Figura 1, se muestra un sistema para dispensar un líquido esclerosante y gas dióxido de carbono en una jeringa en cantidades predeterminadas. Un vial 1 contiene un volumen medido de una solución al 1% de polidocanol (un esclerosante común utilizado en el tratamiento de las venas varicosas), en una atmósfera de dióxido de carbono presurizado a un nivel de pureza del 99,5%.

El vial 1 tiene una región de cuello 2 en la que está dotada de un sello elástico tipo tapón 3 de material de caucho de clorobutilo o bromobutilo, bajo compresión radial.

10

Un dispositivo de transferencia de fluido 20 de forma cilíndrica global tiene un primer y segundo extremos abiertos opuestos 21, 22, estando el primer extremo 21 diseñado para ajustarse sobre el cuello 2 y el sello 3 del vial 1. Alojada dentro del dispositivo de transferencia 20 se encuentra una aguja hueca 23 adaptada para perforar el sello 3 cuando el dispositivo está colocado en el vial 1. La punta de la aguja 23 está hundida dentro del dispositivo de 15 transferencia, retirada del primer extremo abierto 21.

Un dispositivo de conector de jeringa 50 está adaptado para encajar en el segundo extremo abierto 22 del dispositivo de transferencia 20. El dispositivo de conector 50 comprende una primera y una segunda conexiones luer lock hembra 51, 52 en los lados respectivos de un alojamiento central 53 que se proporciona con formaciones de 20 bloqueo 54 diseñadas para interactuar con las correspondientes formaciones de bloqueo en la pared interior del dispositivo de transferencia 20. Las formaciones de bloqueo en el conector 50 comprenden ranuras en forma de L con una pata más larga 54A orientada axialmente y una pata transversal más corta 54B. Las formaciones de bloqueo complementarias 24 en la pared interior del dispositivo de transferencia 20 se pueden ver parcialmente en la Figura 2 y parcialmente en la Figura 3. Estas formaciones comprenden superficies en forma de L que tienen una 25 pata más larga 24A y una pata más corta 24B. Las formaciones 24, 54 están diseñadas de tal manera que el dispositivo de conector 50 puede deslizarse en su lugar en el dispositivo de transferencia 20 y luego girarse ligeramente en torno al eje general del sistema para que las patas más cortas 24B, 54B de las formaciones de bloqueo se engranen entre sí para bloquear el dispositivo de conector 50 en su lugar. Una acción similar en sentido opuesto desbloqueará el dispositivo de conector 50 y permitirá que se extraiga del dispositivo de transferencia 20.

30 Ambos dispositivos están moldeados a partir de un material plástico que presentará un grado de elasticidad, y las formaciones están dimensionadas para permitir una ligera interferencia cuando las patas cortas de Ls se engranan. En la práctica, se pretende que el conector 50 y el dispositivo de transferencia 20 se suministren al usuario ya montados.

35 Con referencia ahora a la Figura 2, el dispositivo se puede ver en su estado de ensamblaje con la aguja 23 que pasa a través del sello del tapón 3 del vial 1. El tapón 3 del vial es relativamente grueso, del orden de 5 mm; la razón de esto se explicará más adelante.

La estructura interna del dispositivo de transferencia 20 y el conector 50 se pueden ver en la Figura 2. El dispositivo 40 de transferencia está dotado de formaciones de unión 25 en su superficie interior, en torno al perímetro del primer

extremo abierto. Estas formaciones 25 tienen forma de púa en sección transversal y están dispuestas para que se enganchen sobre la boca del vial 1 y se engranén con la región del cuello 2 para unir el dispositivo de transferencia al vial.

5 Aproximadamente en la mitad del dispositivo de transferencia hay una tela interna transversal 26 que soporta un alojamiento de aguja 27 en el que se recibe la aguja 23. En el lado opuesto del alojamiento de la aguja hay una formación de conector luer macho 28, cuyo orificio interno 29 está en comunicación con el orificio de la aguja hueca 23. En el estado ensamblado, como se muestra en la Figura 2, la primera formación luer lock hembra 51 del dispositivo de conector se acopla con la formación luer macho 28 del dispositivo de transferencia.

10

El dispositivo de conector 50, como puede verse mejor en la Figura 2, se fabrica como dos mitades de plástico moldeado 50A, 50B que están soldadas entre sí por ultrasonido. Cada mitad 50A,B se forma con una perforación 56A,B que se comunica respectivamente con la formación de luer lock respectiva 51,52 en cada moldura. Cada moldura se forma con un rebaje en su lado opuesto a su conector luer, de manera que cuando las mitades 50A,B se aseguran juntas, se forma una cavidad 57. Asegurada en su lugar entre las dos molduras 50A,B se encuentra una malla de nylon 55 que divide la cavidad de modo que el único medio de comunicación entre los conectores luer 51,52 es a través de los poros de la malla 55. La malla tiene poros pequeños de 5 micrómetros de dimensión máxima. En una modificación, podrían usarse una serie de mallas, por ejemplo, 3 o 4, para mejorar la homogeneidad de la espuma y/o reducir el número de carreras necesarias.

20

Durante el uso, como se analizó anteriormente, estas unidades se suministrarán con el dispositivo de transferencia de fluido 20 y el dispositivo de conector de jeringa 50 ya ensamblados y bloqueados en su lugar. El vial 1 se suministrará por separado, aunque normalmente como parte de un kit con el conector y los dispositivos de transferencia y con un par de jeringas de 20 ml. Las jeringas no se ilustran en relación con esta realización, pero son 25 jeringas de 20 ml de material plástico estándar equipadas con boquillas luer lock.

El usuario toma primero una jeringa de 20 ml y ajusta la boquilla luer a la formación 52 de luer lock hembra expuesta del dispositivo de conector 50, asegurando en primer lugar que el émbolo de la jeringa esté completamente presionado. Después, el vial 1 se mantiene con su cuello y tapón apuntando hacia abajo y el extremo de la aguja del 30 dispositivo de transferencia 20 se empuja sobre el cuello 2 del vial para que las formaciones de unión con púas 25 se acoplen al vial 1 y retengan los dispositivos de transferencia y conector en su lugar, mientras que la aguja 23 perfora el tapón 3 de manera que su punta abierta sobresale un poco más allá de la superficie interior del tapón 3.

Como se analizó previamente, el contenido del vial está presurizado. Al invertir el vial, el contenido líquido (solución 35 de polidocanol al 1%) ocupará una región adyacente al tapón, mientras que el espacio restante dentro del vial estará ocupado por dióxido de carbono presurizado. Tan pronto como la aguja perfora el tapón, la solución de polidocanol se forzará bajo presión a través de la aguja, luego a través del conector luer macho 28 del alojamiento de la aguja 27, el luer hembra 51 del conector 50, la malla 55, y luego fuera del conector 50 y en la jeringa (no se muestra). Una vez que se haya transferido todo el líquido (un pequeño volumen puede permanecer a un nivel más bajo que la 40 abertura en la punta de la aguja 23), la presión del dióxido de carbono en el vial forzará el gas dióxido de carbono a

la jeringa hasta que la presión en el vial y la jeringa se igualen sustancialmente. Es posible, debido a la resistencia ofrecida por el émbolo de la jeringa, que el usuario tenga que devolver manualmente el émbolo a un punto predeterminado en la escala de la jeringa; sin embargo, el vial se carga con dióxido de carbono a una presión diseñada para igualarse cuando precisamente los volúmenes deseados de líquido y gas se han transferido a la  
5 jeringa, por lo que, a lo sumo, solo se requiere una cantidad mínima de intervención por parte del usuario a este respecto. El volumen de líquido con el que se carga el vial tendrá en cuenta el volumen residual de líquido que permanecerá en el vial "debajo" de la punta de la aguja abierta después de transferir el líquido a la jeringa.

El usuario debería, por supuesto, verificar dos veces que la cantidad de líquido y gas, medida contra la escala de la  
10 jeringa, parece ser correcta, antes de continuar.

La siguiente etapa en el procedimiento es desconectar el dispositivo de conector y la jeringa. El usuario tuerce el dispositivo de conector y la jeringa ensamblados, teniendo cuidado de no liberar la conexión luer entre los dos, de manera que las formaciones de bloqueo 24, 54 en el dispositivo de transferencia y el dispositivo de conector se  
15 desacoplen. El usuario retira entonces el dispositivo de conector, exponiendo el conector luer lock en el otro lado. Después, el usuario coloca una jeringa luer lock adicional de 20 ml en el dispositivo de conector 50, asegurándose de que el émbolo de la segunda jeringa esté completamente presionado antes de que se conecte. Después, las dos jeringas se oscilan de modo que el gas y el líquido pasen varias veces de un lado a otro a través del dispositivo de conector 50 y a través de la malla 55 en el dispositivo de conector. Este paso se puede hacer manualmente o,  
20 preferiblemente, se realiza insertando el par de jeringas en un dispositivo de escritorio sencillo tal como el dispositivo "Turbofoam"® descrito anteriormente que oscilará automáticamente las jeringas a una velocidad predeterminada y durante un número predeterminado de ciclos.

La primera realización utiliza una versión modificada de lo que se conoce popularmente como el procedimiento  
25 "Tessari" para generar espuma, es decir, conectar dos jeringas que contienen aire y esclerosante y pasar el contenido una y otra vez vigorosamente hasta que se haga una espuma de características apropiadas. La primera realización difiere de esto, por supuesto, en que implica un vial presurizado de esclerosante y gas como fuente de los constituyentes de la espuma. Cuando se usa un gas altamente soluble tal como el dióxido de carbono (debido a su perfil de seguridad superior en comparación con el aire), esto puede hacer que la espuma sea más difícil de  
30 crear, ya que la solubilidad del gas tiende a descomponer la espuma. Por esta razón, se utiliza una malla fina en lugar de un conector sencillo entre las jeringas, y esta malla se incorpora convenientemente en el dispositivo de conector 50.

Sin embargo, la malla no es esencial, y en una modificación de la primera realización, se omite la malla. En todos los  
35 demás aspectos, el sistema sigue siendo el mismo. Se requiere un ciclo más vigoroso del gas y el líquido para hacer la espuma, y la espuma puede no durar tanto como una espuma hecha usando la malla. En una segunda modificación de la primera realización, se proporcionan deflectores o una o más restricciones de flujo en el dispositivo de conector, con el fin de hacer que el gas y el líquido fluyan más allá de los bordes para reducir el tamaño de burbuja promedio. Proporcionar proyecciones en ángulos rectos a la dirección del flujo logrará esto.  
40 Como alternativa, el gas y el líquido podrían ser forzados a través de uno o más pasos pequeños (por ejemplo, del

orden de 0,1 a 1,0 mm de diámetro o dimensión máxima). La estructura exacta no es crítica. Esta modificación tiene la ventaja de hacer que el paso de espuma y gas a través del dispositivo de conector sea mucho más fácil que cuando se usa una malla, debido a la mayor área abierta, al tiempo que proporciona más interrupción al gas y al líquido a medida que pasa de la que se proporciona cuando la malla se retira y se reemplaza por nada. Una mayor  
5 interrupción, especialmente haciendo que la mezcla de gas/líquido se rompa cuando pasa por bordes afilados en la trayectoria del flujo, hace que se forme una espuma más fina con mayor rapidez.

En la primera realización se usa solución de polidocanol al 1%, pero los expertos en la técnica apreciarán que hay varios agentes esclerosantes que funcionan bien en el tratamiento de las venas varicosas. La alternativa más común  
10 al polidocanol es el tetradecilsulfato de sodio.

En modificaciones adicionales de la primera realización, el gas de dióxido de carbono podría reemplazarse con otro gas apropiado que se disuelve en, o es absorbido por la sangre, o es absorbido por el cuerpo de manera inofensiva de alguna otra manera. Los ejemplos incluyen oxígeno, óxido nitroso, helio, neón, xenón. Se prefiere dióxido de  
15 carbono, oxígeno o una mezcla de los dos. El oxígeno, aunque no es muy soluble, es absorbido rápidamente por la hemoglobina en la sangre venosa y, por lo tanto, es adecuado para su uso en una espuma para inyección en las venas varicosas. Debido a su insolubilidad en agua, las espumas hechas con oxígeno duran más que las espumas hechas con dióxido de carbono y es más fácil hacer una microespuma de burbuja fina con oxígeno u otro gas relativamente insoluble (tal como helio o xenón). Si se usa oxígeno en lugar de dióxido de carbono, hay menos  
20 necesidad de una malla en el dispositivo de conector 50.

En una modificación final de la primera realización, se puede añadir un potenciador de la viscosidad al líquido para aumentar la vida útil de la espuma. Esto puede ser particularmente útil cuando se usa un gas altamente soluble tal como el dióxido de carbono o una mezcla que contiene una alta proporción de dióxido de carbono. Un posible  
25 potenciador de la viscosidad es el glicerol, que puede formar entre el 5 y el 50 por ciento del volumen de la solución, o más preferiblemente entre el 20 y el 40 por ciento.

La primera realización, y sus diversas versiones modificadas, pueden usarse en un procedimiento diferente para fabricar espuma. Se sabe cómo crear una espuma fijando una jeringa a un vial que contiene un agente esclerosante  
30 y aire y después "bombeando" el contenido del vial entre la jeringa y el vial oscilando el émbolo de la jeringa ("el procedimiento del vial"). El procedimiento es similar en muchos aspectos al llamado procedimiento "Tessari" que implica dos jeringas. Será evidente que la primera realización y sus versiones modificadas descritas anteriormente se pueden usar de esta manera si se desea. Si se va a hacer esto, se dispensa la segunda jeringa. El procedimiento para llenar la primera jeringa se sigue como se describe anteriormente, pero después el conector de jeringa 50 no se  
35 separa. En su lugar, el émbolo de la jeringa se bombea hacia adelante y hacia atrás mientras se sostiene el vial boca abajo, hasta que se forma una espuma aceptable. La jeringa se separa entonces del conector y se usa la espuma.

El "procedimiento del vial" como se describe, también puede ser adecuado para automatizar el uso de una máquina  
40 similar a la máquina "Turbofoam" descrita anteriormente.

Por supuesto, si se va a usar la técnica del vial, gran parte de la estructura en la primera realización se vuelve redundante, específicamente el conector extraíble 50 y las características en el dispositivo de transferencia 20 diseñadas para acoplarse con éste. Todo lo que se requiere es un dispositivo de transferencia que tiene una aguja y 5 medios para sujetarlo al vial en un extremo, y un conector hembra luer lock en el otro extremo.

En teoría, sería posible llevar a cabo este procedimiento simplemente encajando una jeringa con una aguja, insertando la aguja directamente en el vial descrito anteriormente y bombeando. Una dificultad con este enfoque es, por supuesto, que la profundidad a la que la aguja penetra en el interior del vial determinará la cantidad de líquido 10 que se transfiere, y esto será variable a menos que el usuario siga un protocolo muy bien definido. Por esta razón, se prefiere tener un dispositivo de transferencia que esté diseñado específicamente para ajustarse al vial de tal manera que la aguja penetre en el vial hasta un grado predeterminado.

Una segunda realización de acuerdo con la invención se ilustra en la Figura 4. Cuando las partes son las mismas 15 que en la primera realización, se usarán los mismos números de referencia para designar estas partes.

La segunda realización está diseñada para ser utilizada con una jeringa de tipo "doble pistón" que se describirá a continuación. Una vez que una jeringa de este tipo se carga con gas y líquido, un segundo émbolo en la jeringa se oscila para hacer espuma; todo lo que se requiere es sellar la boquilla de la jeringa.

20

Se proporciona un vial 1 que tiene exactamente las mismas características que la de la primera realización. Un dispositivo de transferencia 120 se muestra montado en el vial. El dispositivo de transferencia tiene una forma cilíndrica global y está unido al vial 1 por medio de formaciones de unión con púas 125 que se acoplan a la región del cuello 2 del vial 1, como en la primera realización. El resto del dispositivo de transferencia, sin embargo, es 25 diferente de la primera realización y comprende simplemente una serie de ranuras axiales 129 en la pared interior.

Se recibe un dispositivo de conector de jeringa 150 en el dispositivo de transferencia 120. El dispositivo de conector de jeringa 150 se forma con superficies axiales (no mostradas) complementarias a las ranuras 129 del dispositivo de transferencia, que permiten el deslizamiento axial del dispositivo de conector de jeringa 150 en el dispositivo de 30 transferencia 120. Las formaciones de cooperación (no mostradas) en el conector de jeringa y los dispositivos de transferencia evitan que el conector de jeringa se retire del dispositivo de transferencia 120. En una construcción alternativa, estas formaciones son frangibles para permitir la extracción deliberada del conector de jeringa, a la vez que evita su retirada involuntaria.

35 El conector de jeringa está hecho en dos mitades 150A y 150B, estando la segunda mitad 150B formada con un conector hembra luer lock 152 que conduce a una cámara 157 que, a su vez, se comunica con un orificio 156 que conduce al orificio hueco de una aguja 158 que se moldea en una protuberancia 159 que se extiende desde la primera mitad de conector 150A. En el interior de la cámara 157 hay un sistema de válvulas que se muestra en general en 170, que se describirá en detalle a continuación. La aguja está encerrada en una cubierta elastomérica 40 160 que está montada de manera sellada en la protuberancia 159.

La cubierta de aguja 160 y el sistema de válvula 170 cumplen ambos la función de sellar una jeringa que está unida al conector luer 152 del dispositivo de conector de jeringa (véase la descripción del procedimiento a continuación). En la segunda realización, se proporcionan ambos, pero de hecho, cualquiera de estos medios para sellar la jeringa 5 podría eliminarse y el dispositivo aún funcionaría.

El sistema de válvulas 170 tiene algunas similitudes con un sistema de válvulas descrito en la solicitud pendiente junto con la presente número PCT/GB04/003864. Un disco elastomérico plano 171 descansa sobre una cresta anular 172 en la cámara 157. La cresta 172 rodea la perforación 156, de manera que el disco elastomérico, en su 10 estado no deformado, sella la perforación 156. Apoyado centralmente en la cámara 157 por medio de bandas (no mostrado) se encuentra un elemento de soporte de disco 173. Extendiéndose desde un lado del elemento de soporte 173 hay una espiga cónica de diámetro relativamente pequeño 174 que hace contacto con la superficie del disco elastomérico 171. Montado en el lado opuesto del elemento de soporte 173 se encuentra un sello elastomérico 175 en forma de un hemisferio con una brida pequeña, siendo la brida el medio por el cual el sello se une al 15 elemento de soporte 173. El sello 175 tiene una pequeña hendidura 177 en su vértice, y está en contacto con una cresta anular de diámetro relativamente pequeño 176 alrededor de la entrada al conector luer 152, cuya cresta que también rodea la hendidura 177. El sello hemisférico 175 se define con el elemento de soporte 173 en una cavidad 178.

20 Durante el uso, el vial 1, el dispositivo de transferencia 120 y el conector de jeringa 150 se suministran preensamblados. Este conjunto se suministra junto con una jeringa de doble pistón (no mostrada) de un tipo conocido en la técnica, que comprende un cilindro convencional y un émbolo junto con un émbolo adicional coaxial con el primero y operativamente independientemente de éste. La cara del segundo émbolo está perforada y, durante el uso, el segundo émbolo se mueve hacia atrás y hacia adelante dentro del cilindro de la jeringa para agitar el 25 contenido y crear una espuma. Una vez que se crea la espuma, el primer émbolo se utiliza para dispensarla, como ocurre con una jeringa normal.

La jeringa de émbolo doble, que está equipada con una boquilla luer lock, se conecta al conector hembra luer lock asegurándose de que ambos émbolos estén completamente presionados antes de la fijación. Después, el conjunto 30 está orientado de modo que el vial esté boca abajo, es decir, con su cuello y el sello del tapón apuntando hacia abajo, de manera que el líquido en el vial se acumule adyacente al tapón 3. La jeringa y el conector de jeringa 150 avanzan entonces hacia el vial 1, deslizándose el conector de jeringa en el dispositivo de transferencia 120 y empujándose hacia atrás la funda de aguja 160 a medida que la aguja 158 perfora primero la funda 160 y luego el tapón 3 del vial 1. El conector de jeringa 150 y la aguja 158 avanzan hasta que la jeringa hace tope con el extremo 35 del dispositivo de transferencia 120 o la protuberancia 159 se apoya en el tapón 3. Por lo tanto, la profundidad de penetración de la aguja en el vial está predeterminada.

La solución de polidocanol (u otro agente esclerosante) se transfiere a la jeringa a través de la aguja y (si está presente) el sistema de válvula 170, seguido del dióxido de carbono (u otro gas), como en la primera realización. La 40 jeringa y el conector de jeringa 150 se retraen para que la aguja ya no se inserte en el vial 1. En este punto, la funda

de aguja 160 vuelve a sellarse alrededor de la aguja. La siguiente fase de la operación puede realizarse con el vial aún conectado (esto es más seguro en vista de la aguja 158) o, si el diseño lo permite (véase anteriormente), se retira el conector de jeringa, junto con la jeringa, del dispositivo 120, rompiendo componentes frangibles que normalmente retienen el conector de jeringa 150 en el dispositivo de transferencia 120.

5

La jeringa de émbolo doble se manipula entonces como se describe anteriormente y como se sabe en la técnica para producir una espuma adecuada para la escleroterapia. Ya se haya retirado el conector de jeringa 150, la jeringa está sellada tanto por la funda de aguja 160 como por el sistema de válvula 170. Como se ha analizado anteriormente, cualquiera de estos haría el trabajo y, por lo tanto, se pueden ver como alternativas. Después de que se haya creado la espuma, la jeringa se desconecta del luer hembra 152 en el dispositivo de conector y la espuma está lista para dispensarse.

El sistema de válvula 170 funciona de la siguiente manera. Cuando la aguja 158 entra en el vial 1, el disco elastomérico 171 se expone a la presión relativamente alta del vial. Los bordes del disco 171 son libres de deformarse lejos del asiento anular 172 para permitir que el fluido pase. La cámara 157 está entonces a "presión del vial". Dado que la presión en la cámara 157 es mayor que la presión en la cavidad 178 definida por el sello hemisférico 175 y el elemento de soporte 173, el sello 175 se deformará. Esta deformación permitirá que el fluido pase por debajo de la cresta anular 176 y de allí al conector luer 152 y a la jeringa.

Una vez que se llena la jeringa, el requisito es que la boquilla de jeringa esté sellada, ya sea la presión sea positiva o negativa en el lado de la jeringa del sello. Si la presión en la jeringa es menor, entonces el sello 175 se presionará contra la cresta anular 176 por la presión más alta en la cavidad 178, evitando así la salida de fluido de la jeringa. Si la presión en la jeringa es mayor, entonces el fluido en la jeringa puede pasar el sello hemisférico a medida que el sello se deforma, pero la sobrepresión en la cámara 157 presionará el sello de disco plano 171 contra la cresta anular 172, evitando que el fluido pase por la perforación 156.

Las modificaciones de la primera realización con respecto al contenido del vial se aplican igualmente a la segunda realización.

**REIVINDICACIONES**

1. Un recipiente (1) que tiene contenido estéril, comprendiendo el contenido en proporciones predeterminadas (i) un líquido espumable y (ii) un gas o una mezcla de gases diferente al aire, estando el contenido a una presión sustancialmente superior a la atmosférica, teniendo el recipiente una salida (2) adaptada para cooperar con una boquilla de jeringa, **caracterizado por que** dicha salida (2) tiene asociada a ésta un cierre elástico (3) tal como un tapón de caucho que se puede perforar con una aguja hipodérmica (23) y que forma un sello alrededor de la aguja cuando se perfora.
- 10 2. Un recipiente (1) de acuerdo con la reivindicación 1, donde el tapón de caucho tiene un espesor de entre 2 y 10 mm.
3. Un recipiente (1) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde la presión del contenido es de 1,3 bara o más.
- 15 4. Un recipiente (1) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde el gas o la mezcla de gases consiste sustancialmente en oxígeno, dióxido de carbono o una mezcla de los mismos.
5. Un recipiente (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el líquido  
20 espumable es una solución líquida esclerosante.
6. Un recipiente (1) de acuerdo con la reivindicación 5, donde el líquido espumable es una solución de polidocanol.

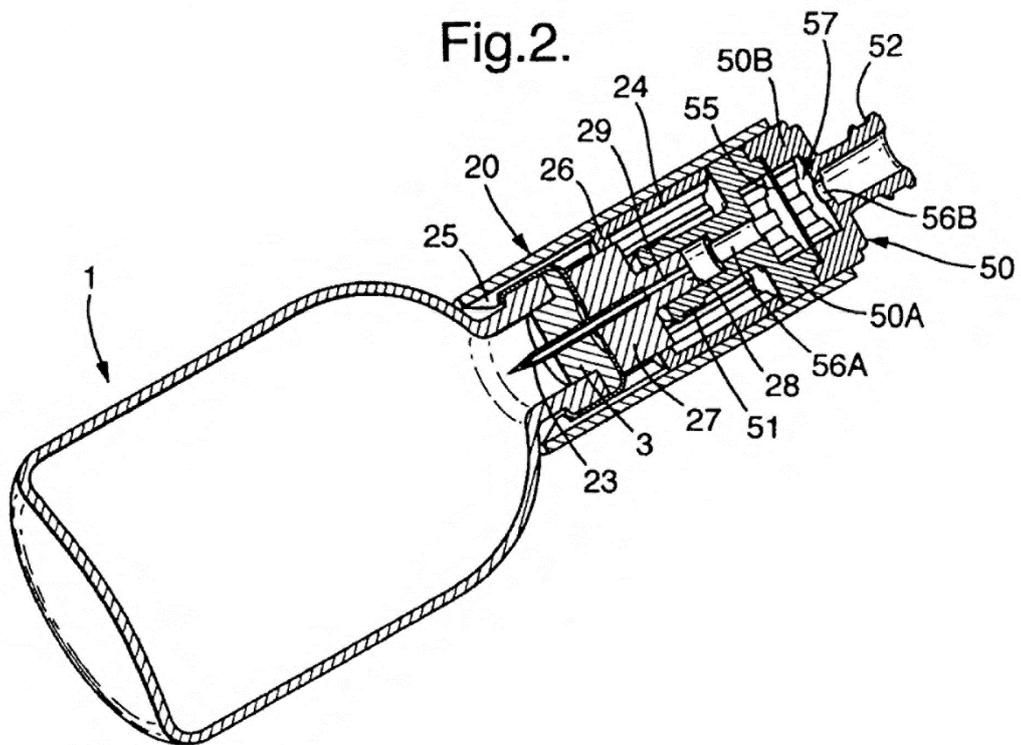
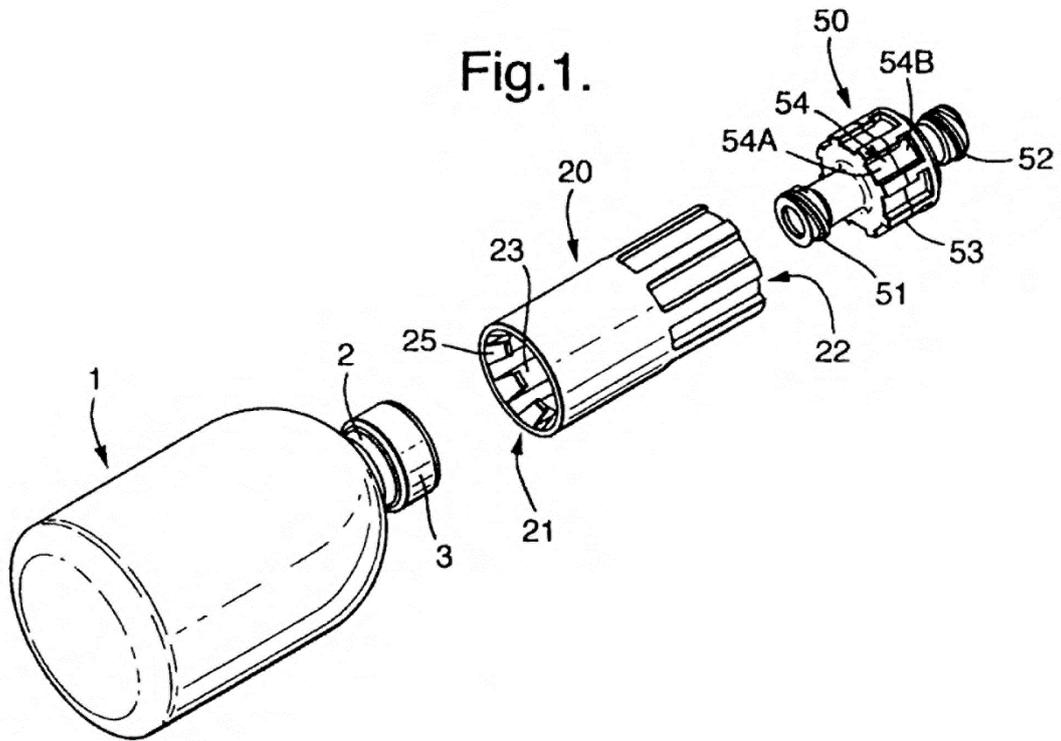


Fig.3.

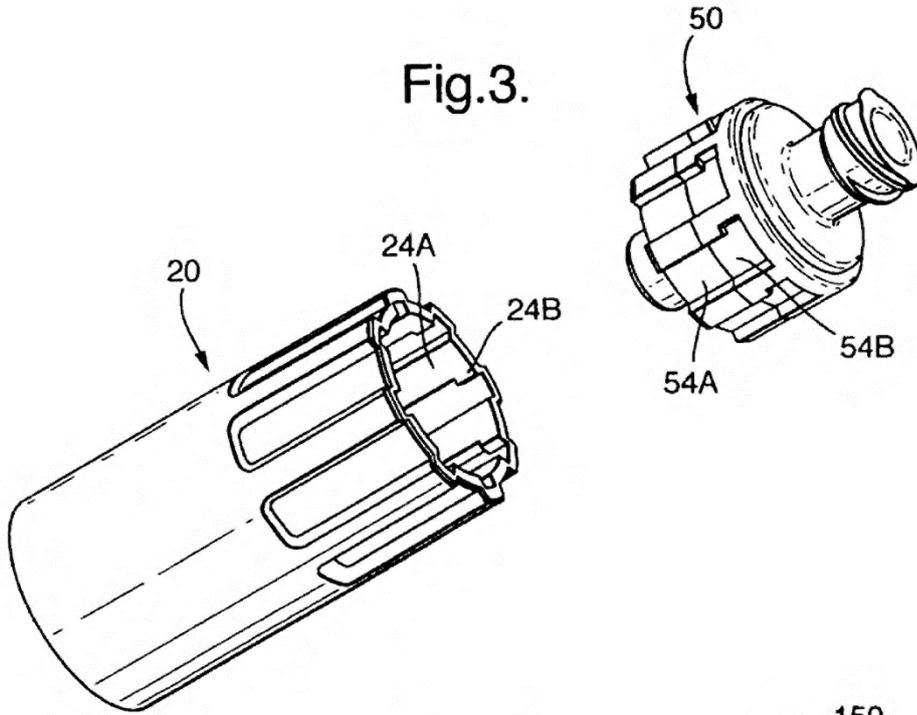


Fig.4.

