

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 986**

51 Int. Cl.:

**A61B 17/00** (2006.01)

**B05B 7/04** (2006.01)

**A61M 5/19** (2006.01)

**A61M 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2014 PCT/US2014/037908**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2014 WO14186401**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2014 E 14798099 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 2996575**

54 Título: **Aerostasis en cirugía pulmonar**

30 Prioridad:

**13.05.2013 US 201361822831 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.04.2020**

73 Titular/es:

**ARIZONA BOARD OF REGENTS ON BEHALF OF  
THE UNIVERSITY OF ARIZONA (100.0%)  
University Services Annex  
220 W. 6th Street, 4th Floor  
Tucson, AZ 85721-0300 , US**

72 Inventor/es:

**GHARAGOZLOO, FARID;  
TEMPESTA, BARBARA y  
BURKE, STEVE**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 755 986 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

Aerostasis en cirugía pulmonar

5 Campo de la invención

La invención se dirige a un dispositivo y método para la aerostasis en cirugía pulmonar.

Antecedentes De La Invención

10

Alrededor de cincuenta mil (50 000) procedimientos quirúrgicos pulmonares se realizan anualmente. Al menos el veinticinco por ciento (25%) de estos pacientes experimentan fugas de aire después de la cirugía. Dichas fugas de aire impiden la función pulmonar completa. Además, dichas fugas de aire son la causa más común de descarga retrasada. La descarga de aproximadamente el quince por ciento (15%) de los pacientes de cirugía pulmonar se retrasa al menos 7 días.

15

Un estudio de 319 pacientes de enero de 1998 a julio de 2001 experimentó fugas de aire en el cincuenta y ocho por ciento (58%). Alrededor del cincuenta por ciento de estos pacientes experimentaron fugas de aire 3 días después de la cirugía.

20

Los factores de riesgo para hospitalización prolongada incluyen edad avanzada, tabaquismo, uso de esteroides y uso de quimioterapia/radioterapia. Las enfermedades pulmonares subyacentes incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tuberculosis, enfermedad ampollosa y fibrosis pulmonar. Como cuestión general, las fugas de aire causan una mayor morbilidad, una mayor infección, una mayor tasa de fístula de BP, una mayor hospitalización y un mayor costo.

25

La Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. 2009/0038701 describe un dispositivo o sistema que incluye un mezclador que comprende una red tridimensional que define una pluralidad de pasajes tortuosos e interconectados a través de ellos. El mezclador está en comunicación con fuentes o corrientes de al menos dos componentes separados que, cuando se mezclan, forman una corriente de fluido combinada.

30

La Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. 2009/0246260 describe un vendaje para heridas de fibrina que se hace mediante la mezcla de cantidades de solución de fibrinógeno y solución de trombina con aire. La espuma resultante es muy liviana, con la atención adecuada a la cantidad de trombina, también es lo suficientemente viscosa como para descansar sobre una superficie vertical sin gotear.

35

La Patente de los Estados Unidos Núm. 4,486,405 describe un cabezal rociador para la administración de un material de múltiples componentes por medio de gas y el cabezal rociador comprende un canal de gas con conexión de gas, el canal se divide por una red de separación en una pluralidad de canales que corren paralelos a la red de separación.

40

Sumario De La Invención

De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo para uso en cirugía pulmonar como se establece en las reivindicaciones adjuntas de la 1 a la 9.

45

Se presenta un dispositivo para su uso en cirugía pulmonar. El dispositivo comprende un aparato dispensador, un aparato de suministro en comunicación fluida con dicho aparato dispensador y una entrada de gas presurizado. El aparato dispensador se configura para proporcionar un gas presurizado, una corriente de fibrinógeno y una corriente de trombina al aparato de suministro. El aparato de suministro se configura para mezclar la corriente de fibrógeno y la corriente de trombina en la corriente de gas presurizado para formar una mezcla de reacción de fibrina que comprende una espuma celular.

50

También se describe en la presente descripción un método para prevenir fugas de aire de una herida de tejido seroso. El método incluye proporcionar un dispositivo que comprende un aparato dispensador y un aparato de suministro en comunicación fluida con el aparato dispensador. El método incluye además calentar rápidamente alícuotas congeladas de fibrinógeno y trombina de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 37 °C durante aproximadamente 3 minutos o menos, y proporcionar, dentro de aproximadamente 5 minutos después de la terminación de dicho calentamiento rápido, la alícuota de fibrinógeno a aproximadamente 37 °C y la alícuota de trombina a aproximadamente 37 °C desde el aparato dispensador al aparato de suministro.

55

Luego, el método mezcla una corriente de fibrógeno y una corriente de trombina en una corriente de gas presurizado, donde esa corriente de gas presurizado tiene una presión de 344 738 pascales (50 psi) o más. El método genera una espuma formadora de fibrina y dirige esa espuma formadora de fibrina a la herida del tejido seroso.

60

Breve descripción de los dibujos

65

La invención se entenderá mejor a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada tomada junto con los dibujos en los que se usan indicadores de referencia similares para designar elementos similares, y en los cuales:

la Figura 1A ilustra una primera modalidad de un extremo distal del aparato de aplicación de los Solicitantes;  
 la Figura 1B ilustra una segunda modalidad de un extremo distal del aparato de aplicación de los Solicitantes;  
 la Figura 2A ilustra una primera estructura para un extremo distal del aparato de aplicación de los Solicitantes;  
 5 la Figura 2B ilustra una segunda estructura para un extremo distal del aparato de aplicación de los Solicitantes;  
 la Figura 3A ilustra una primera modalidad del aparato dispensador de los Solicitantes;  
 la Figura 3B ilustra una segunda modalidad del aparato dispensador de los Solicitantes;  
 la Figura 4 ilustra una tercera modalidad del aparato dispensador de los Solicitantes que comprende un controlador;  
 la Figura 5 ilustra una modalidad del controlador de la Figura 5;  
 10 la Figura 6 ilustra una tercera modalidad de un extremo distal del aparato de aplicación de los Solicitantes;  
 la Figura 7 ilustra gráficamente una modalidad de la formación de la espuma formadora de fibrina de los Solicitantes;  
 la Figura 8 resume el método de los Solicitantes mediante el uso de las diversas modalidades de su aparato dispensador  
 y el aparato de aplicación para generar la espuma formadora de fibrina de los Solicitantes y disponerla sobre una herida  
 de tejido seroso;  
 15 la Figura 9A es una vista en perspectiva de una tercera modalidad del aparato dispensador de los Solicitantes;  
 la Figura 9B es una vista frontal del aparato dispensador de la Figura 9A;  
 la Figura 9C ilustra un subconjunto que se configura para disponerse de forma desmontable dentro del aparato  
 dispensador de la Figura 9A;  
 la Figura 10A es una vista en perspectiva de una tercera modalidad del aparato de aplicación de los Solicitantes;  
 20 la Figura 10B ilustra un conjunto de mezcla turbulento que se dispone en el aparato de aplicación de la Figura 10A;  
 la Figura 10C ilustra la formación de la espuma formadora de fibrina de los Solicitantes que usa el aparato de aplicación  
 de la Figura 10A;  
 la Figura 10D ilustra el aparato de aplicación 1000 directamente acoplado al aparato dispensador 900;  
 la Figura 11A ilustra una cuarta modalidad del aparato de aplicación de los Solicitantes;  
 25 la Figura 11B es una vista lateral del aparato de aplicación de la Figura 11A;  
 la Figura 11C ilustra un conjunto venturi y un conjunto de mezcla turbulento que se dispone en el aparato de aplicación  
 de la Figura 11A;  
 la Figura 11D ilustra la formación de la espuma formadora de fibrina de los Solicitantes que usa el aparato de aplicación  
 de la Figura 11A; y  
 30 la Figura 11E ilustra el aparato de aplicación 1100 directamente acoplado al aparato dispensador 900.

#### Descripción Detallada de las Modalidades Preferidas

35 Esta invención se describe en las modalidades preferidas en la siguiente descripción con referencia a las Figuras, en las  
 cuales los números representan los mismos elementos o similares. La referencia a través de toda esta descripción a "una  
 modalidad," o un lenguaje similar significa que un elemento, estructura o característica particular descrita en relación con  
 la modalidad se incluye en al menos una modalidad de la presente invención. Por lo tanto, la aparición de la frase "en una  
 modalidad," y un lenguaje similar a lo largo de esta descripción puede referirse, pero no necesariamente, a la misma  
 40 modalidad.

Los elementos, estructuras, o características de la invención pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una  
 o más modalidades. En la siguiente descripción, se mencionan numerosos detalles específicos para proporcionar una  
 comprensión exhaustiva de las modalidades de la invención. Un experto en la técnica correspondiente reconocerá, sin  
 embargo, que la invención puede ponerse en práctica sin uno o más de los detalles específicos, o con otros métodos,  
 45 componentes, materiales, etcétera. En otros casos, las estructuras, los materiales, o las operaciones que se conocen bien  
 no se muestran o se describen en detalle para evitar confundir aspectos de la invención.

Los gráficos de flujo esquemáticos que se incluyen se exponen generalmente como diagramas lógicos de gráficos de  
 flujo. Como tal, el orden representado y las etapas marcadas son indicativos de una modalidad del método que se  
 50 presenta. Otras etapas y métodos se pueden concebir como equivalentes en función, lógica, o efecto de una o más etapas,  
 o porciones de estas, del método ilustrado. Además, el formato y los símbolos empleados se proporcionan para explicar  
 las etapas lógicas del método y se entienden no para limitar el alcance del método. Aunque varios tipos de flechas y tipos  
 de línea pueden emplearse en los diagramas de flujo, estas no pretenden limitar el alcance del método correspondiente.  
 55 Claramente, algunas flechas u otros conectores se pueden usar para indicar sólo el flujo lógico del método. Por ejemplo,  
 una flecha puede indicar un período de espera o de monitoreo de duración no especificada entre las etapas enumeradas  
 del método representado. Adicionalmente, el orden en el cual se produce un método particular puede o puede que no  
 cumpla estrictamente el orden de las etapas correspondientes que se muestra.

60 El dispositivo de los Solicitantes y el método que usa ese dispositivo producen aerostasis pulmonar, es decir, una tasa  
 disminuida de fugas de aire. Como resultado, los pacientes experimentan una mayor comodidad y satisfacción, menores  
 complicaciones, menor uso de analgésicos, menor hospitalización y menores costos.

El dispositivo de los Solicitantes comprende un aparato dispensador y un aparato de aplicación. Con referencia a las  
 Figuras 1A, 1B, 2A, 2B y 3A, en ciertas modalidades el dispositivo de los Solicitantes comprende un aparato dispensador  
 65 300 y un aparato de aplicación 100.

## ES 2 755 986 T3

El aparato de aplicación 100 comprende un primer extremo 102 (Figura 3) y un segundo extremo 104 (Figura 1). En la modalidad ilustrada en las Figuras 1A, 1B, 2A y 2B, el aparato de aplicación 100 comprende tres catéteres, que incluyen los catéteres 110, 120 y 130.

- 5 En la modalidad ilustrada en la Figura 1A, el extremo 132 del catéter 130 se desplaza de los extremos 112 del catéter 110 y el 122 del catéter 120 mediante una distancia de desplazamiento 145. En ciertas modalidades la distancia de desplazamiento 145 está entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 10 mm. En ciertas modalidades la distancia de desplazamiento 145 es de aproximadamente 5 mm.
- 10 En ciertas modalidades el catéter 110 se forma por uno o más elastómeros. En ciertas modalidades el catéter 110 se forma a partir de uno o más elastómeros esterilizables. En ciertas modalidades el catéter 110 comprende un elastómero que se selecciona del grupo que comprende politetrafluoroetileno, poliuretano, silicona, látex y sus combinaciones.
- 15 Con referencia ahora a las Figuras 1, 2A y 2B, el extremo abierto 112 del catéter 110 se forma para incluir una abertura 114 en él, en donde la abertura 114 se forma para comprender un diámetro 116. En ciertas modalidades el diámetro 116 está entre aproximadamente 0,10 mm y aproximadamente 2,0 mm. En ciertas modalidades el diámetro 116 es de aproximadamente 0,5 mm.
- 20 En ciertas modalidades el catéter 120 se forma por uno o más elastómeros. En ciertas modalidades el catéter 120 se forma por uno o más elastómeros esterilizables. En ciertas modalidades el catéter 120 comprende un elastómero que se selecciona del grupo que comprende politetrafluoroetileno, poliuretano, silicona, látex y sus combinaciones.
- 25 El extremo abierto 122 del catéter 120 se forma para incluir una abertura 124 en él, en donde la abertura 124 se forma para comprender un diámetro 116. En ciertas modalidades el diámetro 126 está entre aproximadamente 0,10 mm y aproximadamente 2,0 mm. En ciertas modalidades el diámetro 126 es de aproximadamente 0,5 mm.
- 30 En ciertas modalidades el catéter 130 se forma por uno o más elastómeros. En ciertas modalidades el catéter 130 se forma por uno o más elastómeros esterilizables. En ciertas modalidades el catéter 130 comprende un elastómero que se selecciona del grupo que comprende politetrafluoroetileno, poliuretano, silicona, látex y sus combinaciones.
- 35 El extremo abierto 132 del catéter 130 se forma para incluir una abertura 134 en él, en donde la abertura 134 se forma para comprender un diámetro 136. En ciertas modalidades el diámetro 136 está entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 5 mm. En ciertas modalidades el diámetro 136 es de aproximadamente 2 mm.
- 40 En ciertas modalidades el segundo extremo 104 del aparato de aplicación 100 comprende la arquitectura 210. En ciertas modalidades el segundo extremo 104 del aparato de aplicación 100 comprende la arquitectura 210, en donde el extremo 132 del catéter 130 se desplaza de los extremos 112 del catéter 110 y 122 del catéter 120 mediante la distancia de desplazamiento 145.
- 45 En ciertas modalidades el segundo extremo 104 del aparato de aplicación 100 comprende la arquitectura 220. En ciertas modalidades el segundo extremo 104 del aparato de aplicación 100 comprende la arquitectura 220, en donde el extremo 132 del catéter 130 se desplaza de los extremos 112 del catéter 110 y 122 del catéter 120 mediante la distancia de desplazamiento 145.
- 50 Con referencia una vez más a la Figura 3A, el primer extremo 102 del aparato de aplicación 100 está en comunicación fluida con la interfaz de fluidos 360. La interfaz de fluidos 360 está, además, en comunicación fluida con los conductos 318, 328 y 338. El conducto 318 está en comunicación fluida con el primer depósito 310 a través de la salida 316. El conducto 328 está en comunicación fluida con el segundo depósito 320 a través de la salida 326. El conducto 338 está en comunicación fluida con la válvula 350.
- 55 En ciertas modalidades el catéter 110 y el conducto de fluido 318 comprenden una estructura integral. En ciertas modalidades el catéter 120 y el conducto de fluido 328 comprenden una estructura integral y no incluyen la interfaz de fluidos 336.
- 60 En ciertas modalidades el primer depósito 310 comprende una forma cilíndrica. En ciertas modalidades el pistón 312 comprende una sección transversal circular y se dispone de forma deslizante dentro del primer depósito 310.
- 65 En ciertas modalidades el segundo depósito 320 comprende una forma cilíndrica. En ciertas modalidades el pistón 332 comprende una sección transversal circular y se dispone de forma deslizante dentro del segundo depósito 320.
- En la modalidad ilustrada en la Figura 3A un primer extremo del miembro de conexión 314 se une al pistón 312 y un segundo extremo del miembro de conexión 314 se extiende hacia afuera desde el primer depósito 310. En la modalidad ilustrada en la Figura 3 un primer extremo del miembro de conexión 324 está unido al pistón 322 y un segundo extremo del miembro de conexión 324 se extiende hacia afuera desde el segundo depósito 320.

5 En la modalidad ilustrada en la Figura 3A, el miembro de activación 340 se une tanto al miembro de conexión 314 como al miembro de conexión 324. Mover el miembro de activación 340 hacia el depósito 310 hace que el pistón 312 se mueva hacia la salida 316 y de esta manera se fuerza un fluido desde el depósito 310 a través del conducto 316, a través del catéter 110 y fuera de la abertura 114. De manera similar, mover el miembro de activación 340 hacia el depósito 320 hace que el pistón 322 se mueva hacia la salida 326 y de esta manera se fuerza un fluido desde el depósito 320, a través del conducto 326, a través del catéter 120, y fuera de la abertura 124.

10 En la modalidad ilustrada en la Figura 3A, el miembro de activación móvil 340 provoca el movimiento del pistón 312 y el pistón 322. El uso de un solo miembro de activación facilita la operación con una mano del aparato dispensador 300.

15 Con referencia ahora a la Figura 3B, un primer miembro de activación 340A se une al miembro de conexión 314 pero no al miembro de conexión 324. El miembro de activación móvil 340A provoca el movimiento del pistón 312 pero no del pistón 314. En estas modalidades un segundo miembro de activación 340B se une al miembro de conexión 324 pero no al miembro de conexión 314. El miembro de activación móvil 340B provoca el movimiento del pistón 314 pero no del pistón 312.

20 En ciertas modalidades el depósito 310, y/o el miembro de conexión 314, y/o el miembro de activación 340, están moldeados a partir de uno o más materiales poliméricos rígidos. En ciertas modalidades el depósito 310, y/o el miembro de conexión 314, y/o el miembro de activación 340 se forman a partir de uno o más metales. En ciertas modalidades el depósito 320 y/o el miembro de conexión 324 están moldeados a partir de uno o más materiales poliméricos. En ciertas modalidades el depósito 320 y/o el miembro de conexión 324 se forman por uno o más metales.

25 En ciertas modalidades el depósito 310 y el depósito 320 se forman de vidrio. En ciertas modalidades el depósito 310 y el depósito 320 comprenden una estructura unitaria.

La válvula 350 interconecta el conducto 338 a una fuente de gas presurizado 352. En ciertas modalidades el gas presurizado comprende oxígeno estéril. En ciertas modalidades el gas presurizado comprende aire estéril.

30 La Figura 4 ilustra el aparato dispensador 400. El aparato dispensador 400 comprende el primer depósito 310 (Figuras 3A, 3B), el pistón 312 (Figuras 3A, 3B), el segundo depósito 320 (Figuras 3A, 3B), el pistón 322 (Figuras 3A, 3B), la válvula 350 (Figuras 3A, 3B), y los conductos 318 (Figuras 3A, 3B), 328 (Figuras 3A, 3B) y 338 (Figuras 3A, 3B). Además, el aparato dispensador comprende el solenoide 410, en donde el solenoide 410 puede hacer que la armadura 412 se mueva hacia adentro y hacia afuera desde el solenoide 410. La armadura 412 se interconecta al pistón 312. El solenoide 410 está en comunicación con el controlador 430 a través del enlace de comunicación 457.

35 El solenoide 420 puede hacer que la armadura 422 se mueva hacia adentro y hacia afuera del solenoide 420. La armadura 422 se interconecta al pistón 322. El solenoide 420 está en comunicación con el controlador 430 a través del enlace de comunicación 458.

40 Las referencias en la presente descripción a un dispositivo solenoide no deben tomarse como limitantes. En ciertas modalidades los dispositivos 410 y 420 comprenden cualquier conjunto electromecánico que pueda hacer que las armaduras 412 y 422, respectivamente, se muevan hacia adentro y/o hacia afuera de las mismas.

45 El elemento de calentamiento 416 se dispone alrededor del primer depósito 310. El elemento de calentamiento está en comunicación con el controlador 430 a través del enlace de comunicación 453. El sensor de temperatura 418 se dispone en la superficie exterior del primer depósito 310. El sensor de temperatura está en comunicación con el controlador 430 a través del enlace de comunicación 452. El transductor de presión 480 monitorea la presión dentro del conducto 318. El transductor de presión 480 está en comunicación con el controlador 430 a través del enlace de comunicación 451.

50 El elemento de calentamiento 426 se dispone alrededor del segundo depósito 320. El aparato de calentamiento 426 está en comunicación con el controlador 430 a través del enlace de comunicación 459. El sensor de temperatura 428 se dispone en la superficie exterior del segundo depósito 320. El sensor de temperatura 428 está en comunicación con el controlador 430 a través del enlace de comunicación 460. El transductor de presión 470 monitorea la presión dentro del conducto 318. El transductor de presión 470 está en comunicación con el controlador 430 a través del enlace de comunicación 461.

55 El transductor de presión 440 monitorea la presión en la línea de fuente de gas presurizado 352. El transductor de presión 440 está en comunicación con el controlador 430 a través del enlace de comunicación 464. El transductor de presión 450 monitorea la presión en el conducto de gas 338. El transductor de presión 450 está en comunicación con el controlador 430 a través del enlace de comunicación 462.

60 Como apreciarán los expertos en la técnica, la Figura 4 no muestra la distribución de energía dentro del aparato dispensador 400. En ciertas modalidades los dispositivos 350, 410, 416, 418, 420, 426, 428, 430, 440, 450, 470, 480 y 490 reciben energía de una fuente de energía interna al alojamiento 402, es decir, una o más baterías. En otras modalidades los dispositivos 350, 410, 416, 418, 420, 426, 428, 430, 440, 450, 470, 480 y 490 reciben energía de una fuente de energía externa al alojamiento 402, es decir, energía de servicio público.

5 Con referencia ahora a la Figura 9A, el aparato dispensador 900 comprende un alojamiento 910 y un asa 920. El alojamiento 910 se forma para incluir un compartimento de componentes 915. El émbolo neumático 940 está dispuesto de forma móvil dentro del compartimento de componentes 915. El alojamiento 910 se forma además para incluir un puerto de entrada roscado 920.

10 El alojamiento 910 se forma además para incluir los puertos de salida 950 y 960. En ciertas modalidades los puertos de salida 950 y 960 se configuran para acoplarse a los extremos proximales de los catéteres 110 y 120. En otras modalidades los puertos de salida 950 y 960 se configuran para acoplarse a los puertos de entrada 1010 (figura 10A) y 1020 (figura 10A) del aparato de suministro 1000 (figuras 10A, 10B, 10C, 10D). En otras modalidades más, los puertos de salida 950 y 960 se configuran para acoplarse a los puertos de entrada 1110 (Figura 11A) y 1120 (Figura 11A) del aparato de suministro 1100 (Figuras 11A, 11B, 11C, 11D, 11E).

15 Con referencia ahora a la Figura 9B, la entrada de gas comprimido 970 se configura para acoplarse a una fuente de gas presurizado. El botón de activación 980 está dispuesto de forma móvil en el asa 920 del aparato dispensador 900.

20 Con referencia ahora a la Figura 9C, en ciertas modalidades, el conjunto 905 comprende un subconjunto del aparato dispensador 300 (figura 3A). En otras modalidades el conjunto 905 comprende un aplicador EVICEL que se vende en el comercio por JOHNSON & JOHNSON.

25 Al dispensar fibrinógeno y trombina desde el aparato dispensador 900, en ciertas modalidades, el subconjunto 905 se dispone de forma separable dentro del compartimento de componentes 915 del aparato dispensador 900 de manera que el émbolo 340 se dispone adyacente a los depósitos 310 y 320. En ciertas modalidades el miembro de activación 340 se une al émbolo neumático 940. Una fuente de gas presurizado se acopla al puerto de entrada 970.

30 Una ampolla de fibrinógeno a temperatura ambiente está acoplada al puerto de entrada 955. Una ampolla de trombina a temperatura ambiente está acoplada al puerto de entrada 965. En ciertas modalidades el miembro de activación 340 se mueve manualmente hacia afuera para atraer el fibrinógeno y la trombina a los depósitos 320 y 310, respectivamente. En otras modalidades el émbolo neumático 940 se acopla al miembro de activación 340, y hace que el émbolo neumático 940 se mueva hacia atrás para atraer el fibrinógeno y la trombina hacia los depósitos 320 y 310, respectivamente.

35 Al presionar el botón de activación 980 se activan dos interruptores de aire secuencialmente. En este proceso de dos pasos las líneas de gas comprimido dentro del aparato dispensador 900 y dentro de un aparato de suministro adjunto se llenan primero con gas presurizado, y luego hace que el émbolo neumático 940 mueva rápidamente el miembro de activación 340 hacia adelante, lo que hace que los pistones 312 y 322 expulsen rápidamente la trombina y el fibrinógeno hacia afuera desde los depósitos 310 y 320, respectivamente.

40 Con referencia ahora a las Figuras 4 y 6, en ciertas modalidades el aparato de aplicación de los Solicitantes comprende el transductor de presión 610 en el catéter 110 en el segundo extremo 604 del aparato de aplicación 600. El transductor de presión 610 está en comunicación con el controlador 430 a través del enlace de comunicación 615. El enlace de comunicación 615 se interconecta con el enlace de comunicación 465 a través de la interfaz de enlace de comunicación 490.

45 En ciertas modalidades el aparato de aplicación de los Solicitantes comprende un transductor de presión 620 en el catéter 120 en el segundo extremo 604 del aparato de aplicación 600. El transductor de presión 620 está en comunicación con el controlador 430 a través del enlace de comunicación 625. El enlace de comunicación 625 se interconecta con el enlace de comunicación 466 a través de la interfaz de enlace de comunicación 490.

50 En ciertas modalidades el aparato de aplicación de los Solicitantes comprende un transductor de presión 630 en el catéter 130 en el segundo extremo 604 del aparato de aplicación 600. El transductor de presión 630 está en comunicación con el controlador 430 a través del enlace de comunicación 635. El enlace de comunicación 635 se interconecta con el enlace de comunicación 467 a través de la interfaz de enlace de comunicación 490.

55 En la modalidad ilustrada en la Figura 6, el generador de vibración piezoeléctrico 640 está dispuesto alrededor de los catéteres 110, 120 y 130. El generador de vibración piezoeléctrico 640 está en comunicación con el controlador 430 a través del enlace de comunicación 645. El enlace de comunicación 645 se interconecta con el enlace de comunicación 468 a través de la interfaz de enlace de comunicación 490.

60 En ciertas modalidades el generador de vibración piezoeléctrico 640 hace que el extremo 604 del aparato de aplicación 600 vibre a una frecuencia de entre aproximadamente 1 Hertz y aproximadamente 100 Hertz. En ciertas modalidades el generador de vibración piezoeléctrico 640 utiliza las propiedades de expansión/contracción de los cristales piezoeléctricos para la excitación estructural sónica y ultrasónica del extremo 604. En ciertas modalidades el generador de vibración piezoeléctrico 640 genera fuerzas dinámicas a frecuencias muy altas.

65 Con referencia ahora a la Figura 5, el controlador 430 comprende el procesador 510, la memoria 520 que se interconecta con el procesador 510 a través del enlace de comunicación 525, el módulo opcional Blue Tooth 530 que se interconecta

con el procesador 510 a través del enlace de comunicación 535, el módulo RFID opcional 540 que se interconecta con el procesador 510 a través del enlace de comunicación 545 y el módulo "WI-FI" opcional 550 que se interconecta con el procesador 510 a través del enlace de comunicación 555. En ciertas modalidades el controlador 430 está dispuesto dentro del dispositivo dispensador 900.

En la modalidad ilustrada en la Figura 5, el microcódigo 522, las instrucciones 524 y la base de datos 526 se codifican en la memoria 520. En ciertas modalidades la memoria 520 comprende una memoria no volátil. En ciertas modalidades la memoria 520 comprende una RAM respaldada por batería, una unidad de disco duro magnético, una unidad de disco óptico y/o memoria electrónica. Por "memoria electrónica", los Solicitantes se refieren a una PROM, EPROM, EEPROM, SMARTMEDIA, FLASHMEDIA y similares.

El procesador 510 usa un microcódigo 522 para operar el controlador 430. El procesador 510 usa el microcódigo 522, las instrucciones 524 y la base de datos 526 para operar el módulo Blue Tooth 530, el módulo RFID 540, el módulo WI-FI 550, los solenoides 410 y 420, los elementos de calentamiento 416 y 426, los sensores de temperatura 418 y 428, el vibrador piezoeléctrico 640 y sensores de presión 440, 450, 470, 480, 610, 620 y 630.

Con referencia ahora a la Figura 10A, los aparatos de aplicación 1000 de los Solicitantes comprenden una entrada 1010, una entrada 1020 y una entrada de gas presurizado 1030. Las entradas 1010, 1020 y 1030 se unen de manera fluida para formar el conjunto de entrada 1040. El conjunto de flujo tubular 1050 se interconecta de forma fluida con el conjunto de entrada 1040.

En cierta modalidad y con referencia a la Figura 10D, la entrada 1010 se configura para acoplarse con el puerto de salida 950 del aparato dispensador 900, la entrada 1020 se configura para acoplarse con el puerto de salida 960 del aparato dispensador 900, y la entrada 1030 que se configura para acoplarse al puerto de salida de gas presurizado 920 del aparato dispensador 900. La línea de fuente de gas comprimido 1005 proporciona gas presurizado al puerto de salida 920.

En otras modalidades, la entrada 1020 se interconecta con el extremo 112 del conducto 110, la entrada 120 se interconecta con el conducto 120 y la entrada 1030 se interconecta con el conducto de fuente de gas presurizado 130.

En uso, una corriente de trombina impulsada por un impacto de gas comprimido se mezcla con una corriente de fibrinógeno impulsada por gas comprimido para formar una mezcla de reacción. Esa mezcla de reacción es impulsada rápidamente a través del conjunto de flujo tubular 1050 por el gas presurizado.

El conjunto de mezcla turbulento 1060 se interconecta de manera fluida con un extremo distal del conjunto 1050. En la dinámica de fluidos, la turbulencia es un régimen de flujo caracterizado por cambios caóticos en las propiedades. Esto incluye baja difusión de momento, alta convección de momento y rápida variación de presión y velocidad en el espacio y el tiempo.

En ciertas modalidades una corriente de trombina y una corriente de fibrinógeno son impulsadas a través del conjunto de mezcla turbulento 1060 por el gas presurizado en un flujo turbulento. En ciertas modalidades la mezcla de trombina/fibrinógeno/gas presurizado fluye a través del conjunto de mezcla turbulenta con un número de Reynolds (Re) mayor que 5000.

En ese flujo turbulento, los vórtices inestables aparecen en muchas escalas e interactúan entre sí. EL arrastre debido a la capa límite aumenta la fricción de la piel. La estructura y la ubicación de la separación de la capa límite a menudo cambian, lo que a veces resulta en una reducción del arrastre general.

El conjunto de mezcla turbulento 1060 comprende una estructura tubular formada para incluir una pluralidad de hoyuelos que se extienden hacia dentro formados en el mismo. La Figura 10B ilustra una modalidad en donde el conjunto de mezcla turbulento 1060 se forma para incluir 16 hoyuelos. Estos 16 hoyuelos se forman en pares, en donde cada par se forma en una porción opuesta de la estructura tubular.

Por ejemplo, en la modalidad ilustrada en la Figura 10B, se forma un par de hoyuelos 1072 en una primera porción lateral 1061 y en una segunda porción lateral opuesta no mostrada en la Figura 10B. De manera similar, los pares de hoyuelos 1076, 1082 y 1086 se forman en la primera porción lateral 1061 y en una segunda porción lateral opuesta que no se muestra en la Figura 10B.

Además, en la modalidad ilustrada en la Figura 10B, se forman un par de hoyuelos 1074 en la porción superior 1063 y la porción inferior 1065 del conjunto de mezcla turbulento 1060, donde el hoyuelo superior está directamente encima del hoyuelo inferior. De manera similar, los pares de hoyuelos 1078, 1084 y 1088 se forman en la porción superior 1063 y la porción inferior 1065 del conjunto de mezcla turbulento 1060, donde el hoyuelo superior se forma directamente sobre el hoyuelo inferior.

En la modalidad ilustrada en la Figura 10B, una distancia 1068 separa los centros del par de hoyuelos 1072 y el par de hoyuelos 1074. En ciertas modalidades la distancia 1068 está entre aproximadamente 0,508 centímetros (cm) y

## ES 2 755 986 T3

aproximadamente 1,016 cm (0,2 pulgadas y aproximadamente 0,4 pulgadas). En ciertas modalidades la distancia 1068 es de aproximadamente 0,762 cm (0,3 pulgadas).

5 Además, en la modalidad ilustrada en la Figura 10B, una distancia 1069 separa los centros del par de hoyuelos 1074 y el par de hoyuelos 1076. En ciertas modalidades la distancia 1069 está entre aproximadamente 0,508 cm y aproximadamente 1,016 cm (0,2 pulgadas y aproximadamente 0,4 pulgadas). En ciertas modalidades la distancia 1069 es de aproximadamente 0,762 cm (0,3 pulgadas).

10 En ciertas modalidades la distancia 1068 es sustancialmente igual a la distancia 1069. Por "sustancialmente igual," los Solicitantes quieren decir más o menos alrededor del diez por ciento (10%). En ciertas modalidades la distancia 1068 no es sustancialmente igual a la distancia 1069.

15 Las porciones del conjunto de mezcla turbulento 1060 no formado para incluir pares de hoyuelos comprenden un diámetro interno 1064. Las porciones del conjunto de mezcla turbulento 1060 formado para incluir pares de hoyuelos comprenden un diámetro interno 1066 más estrecho. En ciertas modalidades la dimensión del diámetro interno 1066 está entre aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75 la dimensión del diámetro interno 1064. En ciertas modalidades la dimensión del diámetro interno 1066 es aproximadamente 0,50 la dimensión del diámetro interno 1064.

20 El volumen interior de las porciones del conjunto de mezcla turbulenta en un par de hoyuelos que se extienden hacia dentro disminuye. Como resultado, estas porciones del conjunto de mezcla turbulenta 1060 comprenden "zonas de contracción." Se aumenta el volumen interior de las porciones del conjunto de mezcla turbulento entre pares de hoyuelos que se extienden hacia adentro. Como resultado, estas porciones del conjunto de mezcla turbulento 1060 comprenden "zonas de expansión."

25 Además, la presión ejercida por el gas presurizado sobre la mezcla de reacción fibrinógeno/trombina aumenta en cada zona de contracción. Por otro lado, la presión que se ejerce por el gas presurizado sobre la mezcla de reacción de fibrinógeno/trombina disminuye en cada zona de expansión.

30 La mezcla de reacción de trombina/fibrinógeno se impulsa rápidamente a través de una serie de zonas de expansión/contracción en el conjunto de mezcla turbulento 1060 para formar la espuma formadora de fibrina de los Solicitantes. Estas zonas de expansión y contracción alternadas dan como resultado una variación rápida de presión y velocidad en el espacio y el tiempo.

35 Con referencia una vez más a la Figura 10A, la zona de transición tubular 1090 interconecta el conjunto de mezcla turbulento 1060 y el tubo efector 1080. En ciertas modalidades el tubo efector 1080 está desplazado del conjunto de mezcla turbulento 1060 por un ángulo  $\Phi$ . En ciertas modalidades el ángulo  $\Phi$  está entre 0 y aproximadamente 60 grados. En ciertas modalidades el ángulo  $\Phi$  es de aproximadamente 30 grados.

40 Con referencia ahora a las Figuras 11A y 11B, el aparato de aplicación 1100 de los Solicitantes comprende la entrada 1110, la entrada 1120 y la entrada 1130. Las entradas 1110, 1120 y 1130 se unen de manera fluida para formar el conjunto de flujo tubular de entrada 1140.

45 En cierta modalidad y con referencia a la Figura 11E, la entrada 1110 se configura para acoplarse con el puerto de salida 950 del aparato dispensador 900, la entrada 1120 se configura para acoplarse con el puerto de salida 960 del aparato dispensador 900, y la entrada 1130 que se configura para acoplarse al puerto de salida de gas presurizado 920 del aparato dispensador 900. La línea de fuente de gas comprimido 1105 proporciona gas presurizado al puerto de salida 920 del aparato dispensador 900.

50 En otras modalidades, la entrada 1120 se interconecta con el extremo 112 del conducto 110, la entrada 1120 se interconecta con el conducto 120 y la entrada 1130 se interconecta con el conducto de fuente de gas presurizado 130. La línea de fuente de gas comprimido 1105 proporciona gas presurizado al puerto de salida 920.

55 Un extremo distal del conjunto de flujo tubular 1140 se conecta de manera fluida a un extremo próximo del conjunto venturi tubular 1150. Un extremo distal del conjunto venturi 1050 se conecta fluidamente a un extremo próximo del conjunto de mezcla turbulento 1160. Una zona de transición 1190 interconecta el conjunto de mezcla turbulento 1160 y el tubo efector 1180. En ciertas modalidades el tubo efector 1180 está desplazado del conjunto de mezcla turbulento 1160 por un ángulo  $\Theta$ . En ciertas modalidades el ángulo  $\Theta$  está entre 0 y aproximadamente 60 grados. En ciertas modalidades el ángulo  $\Theta$  es de aproximadamente 30 grados.

60 El conjunto venturi 1150 comprende una superficie exterior 1152 y un lumen que se extiende a través de esta. En ciertas modalidades el conjunto venturi 1150 comprende el diámetro interno del conjunto venturi. En ciertas modalidades el diámetro interno del conjunto venturi es de aproximadamente 0,762 cm (0,30 pulgadas) y de aproximadamente 0,762 cm (0,30 pulgadas). En ciertas modalidades el diámetro interno del conjunto venturi está entre aproximadamente 0,508 cm y aproximadamente 1,016 cm (0,20 pulgadas y aproximadamente 0,40 pulgadas).

65

5 El conjunto venturi 1150 está formado para incluir un lumen interior y una pluralidad de canales de aire formados entre la superficie exterior y el lumen. En la modalidad ilustrada en la Figura 11C, se forman un total de 8 canales de aire en el conjunto venturi 1150. Además, en la modalidad ilustrada en la Figura 11C, se forman cuatro pares de canales de aire en el conjunto venturi 1150. Un primer par de canales de aire incluye los extremos abiertos 1210 y 1220 formados en la superficie exterior 1152.

10 Un primer canal de aire incluye un primer extremo abierto 1210 que se forma en la superficie externa 1152, un segundo extremo abierto 1214 que se forma en la superficie interna 1154 y una abertura 1212 que interconecta el primer extremo abierto 1210 y el segundo extremo abierto 1214. Un segundo canal de aire incluye un primer extremo abierto 1220 que se forma en la superficie externa 1152, un segundo extremo abierto 1224 que se forma en la superficie interna 1154 y una abertura 1222 que interconecta el primer extremo abierto 1220 y el segundo extremo abierto 1224.

15 En ciertas modalidades la abertura 1212 y la superficie interna 1154 definen un ángulo de entre aproximadamente 20 grados y aproximadamente 60 grados. En la modalidad ilustrada en la Figura 11C, la abertura 1212 y la superficie interna 1154 definen un ángulo de aproximadamente 30 grados.

20 Un segundo par de canales de aire incluye los extremos exteriores 1240 y 1250 que se forman en la superficie exterior 1152. El segundo par está formado para incluir los extremos abiertos internos 1244 y 1254, respectivamente, y las aberturas 1242 y 1252, respectivamente.

25 Un tercer par de canales de aire incluye el extremo abierto 1230 y un extremo abierto opuesto que se forma en un lado del conjunto venturi 1150 no mostrado en la Figura 11C. Un cuarto par de canales de aire incluye el extremo abierto 1260 y un extremo abierto opuesto que se forma en un lado del conjunto venturi 1150 no mostrado en la Figura 11C. El tercer y cuarto pares de canales de aire se forman de acuerdo con la descripción del primer par de canales de aire descritos anteriormente.

30 Una mezcla de reacción de trombina y fibrinógeno se impulsa rápidamente a través del conjunto venturi 1040 que usa el gas presurizado, el aire ambiente se introduce en el conjunto venturi 1150 a través de los cuatro pares de canales de aire formados en el mismo. La adición de aire ambiente a la mezcla de reacción de trombina/fibrinógeno en el conjunto venturi 1150 provoca el inicio de la mezcla turbulenta.

35 El conjunto de mezcla turbulento 1160 se interconecta de manera fluida a un extremo distal del conjunto venturi 1150. El conjunto de mezcla turbulento 1060 comprende una estructura tubular formada para incluir una pluralidad de hoyuelos que se extienden hacia dentro. La Figura 11C ilustra una modalidad en donde el conjunto de mezcla turbulento 1160 se forma para incluir 16 hoyuelos. Estos 16 hoyuelos se forman en pares, en donde cada par se forma en una porción opuesta de la estructura tubular.

40 Por ejemplo, en la modalidad ilustrada en la Figura 11C, se forma un par de hoyuelos 1172 en una primera porción lateral 1161 y en una segunda porción lateral opuesta que no se muestra en la Figura 10B. De manera similar, los pares de hoyuelos 1176, 1182 y 1186 se forman en la primera porción lateral 1161 y en una segunda porción lateral opuesta que no se muestra en la Figura 11C.

45 Además, en la modalidad ilustrada en la Figura 11C, se forman un par de hoyuelos 1174 en la porción superior 1163 y la porción inferior 1165 del conjunto de mezcla turbulento 1160, donde el hoyuelo superior está directamente sobre el hoyuelo inferior. De manera similar, los pares de hoyuelos 1178, 1184 y 1188 se forman en la porción superior 1163 y la porción inferior 1165 del conjunto de mezcla turbulento 1160, donde el hoyuelo superior está directamente encima del hoyuelo inferior.

50 En la modalidad ilustrada en la Figura 11C, una distancia 1168 separa los centros del par de hoyuelos 1172 y el par de hoyuelos 1174. En ciertas modalidades la distancia 1168 está entre aproximadamente 0,508 cm y aproximadamente 1,016 cm (0,2 pulgadas y aproximadamente 0,4 pulgadas). En ciertas modalidades la distancia 1168 es de aproximadamente 0,762 cm (0,3 pulgadas).

55 Además, en la modalidad ilustrada en la Figura 11C, una distancia 1169 separa los centros del par de hoyuelos 1174 y el par de hoyuelos 1176. En ciertas modalidades la distancia 1169 está entre aproximadamente 0,508 cm y aproximadamente 1,016 cm (0,2 pulgadas y aproximadamente 0,4 pulgadas). En ciertas modalidades la distancia 1169 es de aproximadamente 0,762 cm (0,3 pulgadas).

60 En ciertas modalidades la distancia 1168 es sustancialmente igual a la distancia 1169. Por "sustancialmente igual," los Solicitantes quieren decir más o menos alrededor del diez por ciento (10%). En ciertas modalidades la distancia 1168 no es sustancialmente igual a la distancia 1169.

65 Las porciones del conjunto de mezcla turbulento 1160 no formado para incluir pares de hoyuelos comprenden un diámetro interno 1164. Las porciones del conjunto de mezcla turbulento 1160 formado para incluir pares de hoyuelos comprenden un diámetro interno 1166 más estrecho. En ciertas modalidades la dimensión del diámetro interno 1166 está entre

aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75 la dimensión del diámetro interno 1164. En ciertas modalidades la dimensión del diámetro interno 1166 es aproximadamente 0,50 la dimensión del diámetro interno 1164.

5 El volumen interior de las porciones del conjunto de mezcla turbulenta en un par de hoyuelos que se extienden hacia dentro disminuye. Como resultado, estas porciones del conjunto de mezcla turbulenta 1160 comprenden "zonas de contracción." Se aumenta el volumen interior de las porciones del conjunto de mezcla turbulenta entre pares de hoyuelos que se extienden hacia adentro. Como resultado, estas porciones del conjunto de mezcla turbulenta 1160 comprenden "zonas de expansión."

10 Además, la presión ejercida por el gas presurizado sobre la mezcla de reacción fibrinógeno/trombina aumenta en cada zona de contracción. Por otro lado, la presión que se ejerce por el gas presurizado sobre la mezcla de reacción de fibrinógeno/trombina disminuye en cada zona de expansión.

15 La mezcla de reacción de trombina/fibrinógeno se impulsa rápidamente a través de una serie de zonas de expansión/contracción en el conjunto de mezcla turbulenta 1160 para formar la espuma formadora de fibrina de los Solicitantes. Estas zonas de expansión y contracción alternadas dan como resultado una variación rápida de presión y velocidad en el espacio y el tiempo.

20 La Figura 8 es un diagrama de flujo que resume los pasos del método de los Solicitantes. Con referencia ahora a la Figura 8, en el paso 805, el método proporciona fibrinógeno y trombina congelados. Como apreciarán los expertos en la materia, el fibrinógeno es una glucoproteína plasmática, que la trombina convierte en fibrina en una cascada de coagulación.

25 El fibrinógeno es una glucoproteína de 340 kDa que comprende un hexámero que comprende dos conjuntos de tres cadenas diferentes ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ), unidas entre sí por enlaces disulfuro. Las secciones N-terminales de estas tres cadenas contienen las cisteínas que participan en la reticulación de las cadenas. Las partes de terminales C de las cadenas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  comprenden un dominio de aproximadamente 225 residuos de aminoácidos.

30 La conversión de fibrinógeno a fibrina ocurre en varios pasos. Primero, la trombina escinde el extremo N-terminal de las cadenas alfa y beta de fibrinógeno a fibrinopéptido A y B respectivamente. Los monómeros de fibrina resultantes polimerizan de extremo a extremo a partir de protofibrillas, que a su vez se asocian lateralmente para formar fibras de fibrina. En un paso final, las fibras de fibrina se asocian para formar un gel de fibrina.

35 En el paso 810, el fibrinógeno y la trombina congelados se calientan rápidamente a la temperatura corporal justo antes de su uso. En ciertas modalidades el fibrinógeno y la trombina congelados se calientan de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 37 °C en aproximadamente 3 minutos o menos. Los Solicitantes han descubierto que una descongelación rápida seguida del uso inmediato tanto del fibrinógeno como de la trombina aumenta notablemente la eficacia de su método de cicatrización de heridas en el tejido seroso. Por "uso inmediato," los Solicitantes quieren decir dentro de aproximadamente 5 minutos.

40 En el paso 820, alícuotas de fibrinógeno y trombina a temperatura corporal se disponen en depósitos separados de un aparato dispensador. En ciertas modalidades el paso 820 comprende disponer alícuotas de fibrinógeno y trombina a temperatura corporal en los depósitos 310 y 320, respectivamente, del aparato dispensador 300 (Figuras 3A, 3B). En ciertas modalidades el paso 820 comprende disponer alícuotas de fibrinógeno y trombina a temperatura corporal en los depósitos 310 y 320, respectivamente, del aparato dispensador 400 (Figura 4). En ciertas modalidades el paso 820  
45 comprende disponer alícuotas de fibrinógeno y trombina a temperatura corporal en los depósitos 310 y 320, respectivamente, del subconjunto 905 (Figura 9C) que está dispuesto en el aparato dispensador 900 (Figura 9A).

50 En ciertas modalidades el paso 820 comprende disponer alícuotas de fibrinógeno y trombina a temperatura corporal en los depósitos 310 y 320, respectivamente, del aparato dispensador 400. En estas modalidades, los pasos 810 y 820 se realizan en orden inverso. Alícuotas congeladas de fibrinógeno y trombina se disponen en depósitos 310 y 320, respectivamente, del aparato dispensador 400. El controlador 430 luego activa los elementos de calentamiento 416 y 426 para calentar rápidamente las alícuotas congeladas de fibrinógeno y trombina a aproximadamente 37 °C. El controlador 430 monitorea continuamente los datos de temperatura de los sensores de temperatura 418 y 428, mientras ajusta los niveles actuales que se proporcionan a los elementos de calentamiento 416 y 426 para calentar rápidamente las partes  
55 alícuotas de fibrinógeno y trombina a la temperatura corporal sin exceder la temperatura objetivo de aproximadamente 37 °C. En ciertas modalidades el controlador 430 hace que un indicador visual, tal como una pantalla LED, muestre continuamente las temperaturas en tiempo real del contenido de los depósitos 310 y 320. En ciertas modalidades el controlador 430 provoca una alerta auditiva para indicar temperaturas de fibrinógeno y trombina de aproximadamente 37 °C.

60 En ciertas modalidades en el paso 830 una fuente de gas estéril presurizado se interconecta a la válvula 350 (Figuras 3A, 3B, 4) en el aparato dispensador 300/400 (Figuras 3A, 3B, 4). En ciertas modalidades ese gas presurizado comprende aire estéril. En ciertas modalidades ese gas presurizado comprende oxígeno 100 por ciento estéril.

## ES 2 755 986 T3

En ciertas modalidades en el paso 830 una fuente de gas estéril presurizado se interconecta al puerto de entrada 970 (figura 9B) en el aparato dispensador 900 (figura 9A). En ciertas modalidades ese gas presurizado comprende aire estéril. En ciertas modalidades ese gas presurizado comprende oxígeno 100 por ciento estéril.

5 En ciertas modalidades en el paso 830 una fuente de gas estéril presurizado se interconecta al puerto de entrada 1030 (Figura 10A) en el aparato de aplicación 1000 (Figura 10A). En ciertas modalidades y como se muestra en la Figura 10D, el puerto de entrada 1030 se acopla al puerto de salida de gas presurizado 920 del aparato dispensador 900. En ciertas modalidades ese gas presurizado comprende aire estéril. En ciertas modalidades ese gas presurizado comprende oxígeno 100 por ciento estéril. En ciertas modalidades el paso 830 comprende además establecer una presión de gas al puerto de entrada 1030 entre aproximadamente 241 317 pascales y aproximadamente 448 159 pascales (35 psi a aproximadamente 65 psi). En ciertas modalidades comprende además establecer una presión de gas para el puerto de entrada 1030 de al menos 344 738 pascales (50 psi) o más.

15 En ciertas modalidades en el paso 830 una fuente de gas estéril presurizado se interconecta al puerto de entrada 1130 (figura 11A) en el aparato de aplicación 1100 (figura 11A). En ciertas modalidades y como se muestra en la Figura 11E, el puerto de entrada 1130 se acopla al puerto de salida de gas presurizado 920 del aparato dispensador 900. En ciertas modalidades ese gas presurizado comprende aire estéril. En ciertas modalidades ese gas presurizado comprende oxígeno 100 por ciento estéril. En ciertas modalidades el paso 830 comprende además establecer una presión de gas al puerto de entrada 1130 entre aproximadamente 241 317 pascales y aproximadamente 448 159 pascales (35 psi a aproximadamente 65 psi). En ciertas modalidades comprende además establecer una presión de gas para el puerto de entrada 1130 de al menos 344 738 pascales (50 psi) o más.

20 En ciertas modalidades el paso 830 comprende además establecer una presión de salida en la válvula 350 entre aproximadamente 241 317 pascales y aproximadamente 448 159 pascales (35 psi a aproximadamente 65 psi). En ciertas modalidades comprende además establecer una presión de salida en la válvula 350 de al menos 344 738 pascales (50 psi) o más.

25 En ciertas modalidades en el paso 830, el controlador 430 monitorea una presión de entrada a la válvula 350 que usa el sensor de presión 440. En ciertas modalidades el controlador 430 hace que un indicador visual, tal como una pantalla LED, muestre continuamente la presión en tiempo real medida por el sensor de presión 440. En ciertas modalidades el controlador 430 provoca una alerta auditiva para indicar que la presión en tiempo real medida por el sensor de presión 440 es inferior a aproximadamente 241 317 pascales (35 psi).

30 En el paso 840, un aparato de aplicación, tal como el aparato de aplicación 100, 600, 1000 o 1100, se interconecta con el aparato dispensador del paso 820, tal como el aparato dispensador 300, 400 o 900.

35 En el paso 850, un extremo distal del aparato de aplicación del paso 840 se coloca adyacente a una superficie de la herida de tejido seroso. En ciertas modalidades el paso 850 comprende el extremo de posicionamiento 104 del aparato de aplicación 100 adyacente a una superficie de la herida de tejido seroso. En ciertas modalidades el paso 850 comprende el extremo de posicionamiento 604 del aparato de aplicación 600 adyacente a una superficie de la herida de tejido seroso. En ciertas modalidades el paso 850 comprende colocar un extremo distal del aparato de aplicación 1000 adyacente a un tejido seroso que emergería. En ciertas modalidades el paso 850 comprende colocar un extremo distal del aparato de aplicación 1100 adyacente a un tejido seroso que emergería.

40 En ciertas modalidades la superficie de la herida de tejido seroso del paso 850 comprende tejido que comprende un pulmón. En ciertas modalidades la superficie de la herida del tejido seroso del paso 850 comprende tejido pulmonar después de una cirugía pulmonar.

45 En ciertas modalidades la superficie de la herida de tejido seroso del paso 850 comprende tejido que comprende un esófago. En ciertas modalidades la superficie de la herida de tejido seroso del paso 850 comprende tejido que comprende un estómago. En ciertas modalidades la superficie de la herida de tejido seroso del paso 850 comprende tejido que comprende un intestino, ya sea grande o pequeño. En ciertas modalidades la superficie de la herida de tejido seroso del paso 850 comprende tejido que comprende un hígado. En ciertas modalidades la superficie de la herida de tejido seroso del paso 850 comprende tejido que comprende un páncreas. En ciertas modalidades la superficie de la herida de tejido seroso del paso 850 comprende tejido que comprende un bazo.

50 En ciertas modalidades el método del Solicitante transita del paso 850 al paso 860 en donde el gas estéril presurizado del paso 830 se dirige sobre la superficie de la herida de tejido seroso del paso 850 para limpiar esa superficie de la herida. El método de los Solicitantes transita del paso 860 al paso 870.

55 En ciertas modalidades el método de los Solicitantes transita del paso 850 al paso 870 en donde el método de mezcla de fibrinógeno y trombina a temperatura corporal que usan uno o más gases presurizados como vehículo.

60 En ciertas modalidades el paso 870 incluye la mezcla por pulverización y/o la mezcla de choque, fibrinógeno y trombina de las aberturas que usan el aparato de aplicación 100. En estas modalidades, el paso 870 hace que el gas estéril

presurizado del paso 830 fluya hacia afuera desde la abertura 134 en el catéter 130 dispuesto en el aparato de aplicación 100 o el aparato de aplicación 600.

5 En ciertas modalidades el paso 870 incluye la mezcla de choque de una corriente de fibrinógeno y una corriente de trombina dentro del aparato de aplicación 1000. En estas modalidades, el paso 870 incluye mezclar fibrinógeno y trombina a temperatura corporal en el dispositivo de aplicación 1000 en presencia de uno o más gases presurizados, formando una mezcla de reacción de fibrinógeno/trombina en el conjunto de flujo 1050 y mezclando turbulentamente esa mezcla de reacción de fibrinógeno/trombina en el conjunto de mezcla turbulento 1060.

10 En ciertas modalidades el paso 870 incluye la mezcla de choque de una corriente de fibrinógeno y una corriente de trombina dentro del aparato de aplicación 1100. En estas modalidades, el paso 870 incluye mezclar fibrinógeno y trombina a temperatura corporal en el dispositivo de aplicación 1100 en presencia de uno o más gases presurizados, formando una mezcla de reacción de fibrinógeno/trombina en el conjunto de flujo 1140, iniciando la mezcla turbulenta de esa mezcla de reacción de fibrinógeno/trombina en el conjunto venturi 1150, y aumentando la mezcla turbulenta de la mezcla de reacción fibrinógeno/trombina en el conjunto de mezcla turbulenta 1160.

15 En modalidades, en donde se utiliza el aparato dispensador 300, el paso 870 comprende mover el miembro de activación 340 hacia dentro hacia los depósitos 310 y 320 para hacer que los pistones 312 y 322, respectivamente, empujen el fibrinógeno y la trombina a la temperatura corporal, respectivamente, hacia afuera desde los depósitos 310 y 320, respectivamente, a través de los puertos de salida 316 y 326, respectivamente, a través de los conductos 318 y 328, respectivamente, a través de los catéteres 110 y 120, respectivamente, y finalmente hacia afuera desde las aberturas 114 y 124. La válvula 350 se abre sincrónicamente para hacer que el gas estéril presurizado fluya a través del conducto 338, a través del catéter 130 y hacia afuera desde la abertura 134.

25 En las modalidades en donde se utiliza el aparato dispensador 400, el paso 870 comprende el controlador 430 que hace que los solenoides 410 y 420 muevan las armaduras 412 y 422, respectivamente, hacia adentro hacia los depósitos 310 y 320 para hacer que los pistones 312 y 322, respectivamente, empujen el fibrinógeno a la temperatura corporal y trombina, respectivamente, hacia afuera desde los depósitos 310 y 320, respectivamente, a través de los puertos de salida 316 y 318, respectivamente, a través de los conductos 318 y 328, respectivamente, a través de los catéteres 110 y 120, respectivamente, y finalmente hacia afuera desde las aberturas 114 y 124. El controlador 430 abre la válvula 350 haciendo que el gas estéril presurizado fluya a través del conducto 338, a través del catéter 130 y hacia afuera desde la abertura 134. En ciertas modalidades el controlador 430 monitorea continuamente la presión en el conducto 338 que usa el sensor de presión 450. En ciertas modalidades el controlador 430 monitorea continuamente la presión en el extremo 604 del aparato de aplicación 600 que usa sensores de presión 610, 620 y 630.

35 En modalidades en donde se utiliza el aparato dispensador 900 (Figuras 9A, 9), el paso 870 comprende presionar el botón de activación 990, provocando así que el émbolo neumático 940 mueva rápidamente el miembro de activación 340 hacia adelante, haciendo que los pistones 312 y 322 expulsen rápidamente la trombina y el fibrinógeno hacia afuera desde los depósitos 310 y 320 del subconjunto 905 en un dispositivo de aplicación 100, 600, 1000 o 1100.

40 En el paso 880, una mezcla de reacción de fibrinógeno/trombina, en combinación con uno o más gases presurizados, forma una mezcla de reacción celular formadora de fibrina 700, es decir, una espuma. Con referencia ahora a la Figura 7, en ciertas modalidades, la espuma formadora de fibrina 700 comprende una pluralidad de paredes celulares 720, en donde cada pared celular define un espacio interior que comprende el gas estéril.

45 En ciertas modalidades la agitación/vibración del extremo distal del aparato de aplicación 104/604 del Solicitante a lo largo de las direcciones de las flechas A y flechas B, por ejemplo, ortogonal al fibrinógeno y la trombina pulverizados, disminuye la viscosidad aparente de la mezcla de reacción celular formadora de fibrina 700. Siendo este el caso, la espuma formadora de fibrina 700 comprende un fluido no newtoniano, es decir, un fluido de adelgazamiento puro.

50 Con referencia ahora a las Figuras 10A y 10C, en ciertas modalidades, el movimiento rápido de la mezcla de reacción de fibrinógeno/trombina a través del aparato de suministro 1000 que comprende un conjunto de mezcla turbulento 1060 que usa un gas presurizado que forma la mezcla de reacción celular formadora de fibrina 700 del Solicitante. En ciertas modalidades la espuma formadora de fibrina 700 comprende un fluido no newtoniano, es decir, un fluido adelgazante.

55 Con referencia ahora a las figuras 11A, 11B y 11D, en ciertas modalidades, el uso del aparato de suministro 1100 y un gas presurizado para impulsar rápidamente la mezcla de reacción de fibrinógeno/trombina a través del conjunto venturi 1150 y luego a través del conjunto de mezcla turbulento 1160 forma la espuma formadora de fibrina 700 de los Solicitantes. En ciertas modalidades la espuma formadora de fibrina 700 comprende un fluido no newtoniano, es decir, un fluido adelgazante.

60 El adelgazamiento es un efecto donde la viscosidad de un fluido, la medida de la resistencia de un fluido al flujo, disminuye con una tasa creciente de esfuerzo tangencial. Otro nombre para un fluido de adelgazamiento es pseudoplástico.

65 La pseudoplasticidad de la espuma formadora de fibrina 700 hace que la composición experimente un cambio en la viscosidad debido al esfuerzo de corte resultante de la agitación/vibración de los extremos distales del aparato de

5 aplicación 100/600. Estas fuerzas tangenciales cambian la viscosidad de la espuma formadora de fibrina 700 de una consistencia similar a la miel a un fluido de baja viscosidad que fluye como el agua. Cuando la espuma formadora de fibrina 700 abandona la vecindad del aparato de aplicación de los Solicitantes y se extiende sobre una superficie de la herida de tejido seroso, las fuerzas tangenciales se relajan lentamente. La estructura interna de la espuma formadora de fibrina 700 de los Solicitantes puede soportar las fuerzas de tensión durante un corto período de tiempo denominado tiempo de relajación.

10 Como apreciarán los expertos en la técnica, un sitio de herida de tejido seroso no comprende una superficie lisa y continua. Más bien, dicho sitio de la herida de tejido seroso puede comprender una estructura tridimensional que comprende muchas superficies irregulares. Durante el período de relajación, la espuma formadora de fibrina 700 de los Solicitantes puede cubrir y penetrar una variedad de superficies irregulares, límites de tejido y similares.

15 Una vez que se aplica a un sitio de la herida de tejido seroso, y después de que expire el período de relajación, la espuma formadora de fibrina 700 de los Solicitantes recupera una consistencia de alta viscosidad y se adhiere tenazmente a todas las áreas de la superficie y los bordes de la herida de tejido seroso.

20 Los Solicitantes han descubierto que un sitio de la herida de tejido seroso tratado con la espuma formadora de fibrina 700 del solicitante se cura mucho más rápido que un sitio de herida de tejido seroso no tratado, o un sitio de herida de tejido seroso tratado con técnicas y composiciones de la técnica anterior. Los Solicitantes han descubierto además que dicha curación mejorada de los tejidos pulmonares da como resultado una disminución dramática en la fuga de aire después de la cirugía.

25 Johnson & Johnson vende un producto en el comercio bajo el nombre comercial FIBRIN SEALANT (HUMAN) EVICEL ("Evicel"). El producto Evicel incluye viales congelados de BAC2 y Trombina.

30 Un prospecto para Evicel recita las instrucciones de uso de Johnson & Johnson (las "Instrucciones de J&J"). Según las Instrucciones de J&J, el uso de Evicel se limita estrictamente al "uso tópico." Las Instrucciones de J&J describen el uso de Evicel como un complemento de la hemostasia, cuando el control del sangrado mediante técnicas quirúrgicas estándar (como sutura, ligadura o cauterización) es ineficaz o poco práctico." (Prospecto de EVICEL en la Sección 1). En marcado contraste, el aparato y el método de los Solicitantes se utilizan para facilitar la curación rápida de las heridas del tejido seroso y, en particular, la curación de los tejidos pulmonares después de la cirugía.

35 Las Instrucciones de J&J recomiendan descongelar los viales de BAC2 y trombina de una de estas tres maneras: (i) el uso de un refrigerador de 2 °C a 8 °C durante 1 día, (ii) temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C durante 1 hora, o (iii) calentamiento activo a 37 °C durante 10 minutos. Después de descongelar, las instrucciones de Johnson & Johnson permiten el almacenamiento de los componentes descongelados por hasta 30 días con refrigeración o 24 horas a temperatura ambiente.

40 Una vez más, en marcado contraste con la técnica anterior de las Instrucciones J&J, el método de los Solicitantes calienta el fibrinógeno y la trombina congelados de 0 °C a 37 °C en aproximadamente 3 minutos o menos. Los Solicitantes han descubierto que una descongelación rápida seguida del uso inmediato tanto del fibrinógeno como de la trombina aumenta notablemente la eficacia de su método de cicatrización de heridas en el tejido seroso. Por "uso inmediato," los Solicitantes quieren decir dentro de aproximadamente 5 minutos después de alcanzar los 37 °C.

45 Las instrucciones de J&J recomiendan la aplicación de Evicel por goteo, es decir, "aplique gotas individuales en la superficie a tratar." Además, las Instrucciones de J&J requieren que el operador "permita que las gotas se separen unas de otras y de la punta del aplicador." No hace falta decir que las instrucciones de J&J no enseñan ni sugieren formar una espuma formadora de fibrina.

50 Alternativamente, las Instrucciones J&J permiten la aplicación de Evicel mediante pulverización que usa "un regulador de presión capaz de suministrar entre 103 421 y 172 369 pascales (15 a 25 psi) de presión." Además, las instrucciones de J&J requieren la utilización de "presión de pulverización que esté dentro de las instrucciones recomendadas por el fabricante del dispositivo, por ejemplo, una presión de aire de 103,421 a 172,369 pascales (15 a 25 psi) medida por flujo de aire." Significativamente, en la Sección 5 titulada "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES", las instrucciones de J&J proporcionan expresamente que "se ha producido una embolia de aire o gas con el uso de dispositivos de pulverización que emplean un regulador de presión para administrar EVICEL. Este evento parece relacionarse con el uso del dispositivo de pulverización a presiones superiores a las recomendadas." Estas ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES proporcionan además "evitar el uso de presiones superiores a 137 895 a 172 369 pascales (20 a 25 psi)." Las instrucciones de J&J no recomiendan la agitación de los extremos distales del dispositivo de pulverización

60 Los Solicitantes encontraron que usando las presiones de la Instrucción de J&J de 137 895 a 172 369 pascales (20 a 25 psi) el patrón de rociado producido comprende una pluralidad de gotas individuales, en lugar de una neblina en aerosol formada que usa presiones más altas.

65 El método y aparato de los Solicitantes no produce ni una pluralidad de gotitas individuales, ni una neblina en aerosol. Más bien, en ciertas modalidades, el método de los Solicitantes utiliza una presión de gas de al menos 344, 738 pascales (50 psi) o más para pulverizar o mezclar corrientes de mezcla de fibrinógeno y trombina para formar una espuma de alta

viscosidad de espuma de fibrina. Por "alta viscosidad", los Solicitantes quieren decir que si se aplica espuma formadora de fibrina a una superficie vertical, esa espuma se adherirá a esa superficie vertical y permanecerá en su lugar. Los Solicitantes han descubierto que la aplicación de la espuma formadora de fibrina 700 en los tejidos de la herida serosa mejora enormemente la aerostasis en la cirugía pulmonar.

5

Los siguientes Ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente a las personas expertas en la técnica cómo hacer y usar la invención. Sin embargo, estos ejemplos no pretenden ser una limitación del alcance de la invención.

#### Ejemplo 1

10

Producto EVICEL que usa las Instrucciones de J&J

Los Solicitantes han descubierto que el uso del producto Evicel en combinación con las instrucciones J&J durante la cirugía de tejido pulmonar, los pacientes inevitablemente experimentan una tasa de fuga de aire de aproximadamente el 25% inmediatamente después de la cirugía. Como se describió anteriormente, la fuga de aire conduce a una mayor morbilidad y mortalidad. Los expertos en la técnica quirúrgica apreciarán que una mayor fuga de aire conduce necesariamente a una mayor morbilidad y mortalidad.

15

#### Ejemplo 2

20

Uso Del Aparato de los Solicitantes Con Un Descongelamiento Lento Y Sin Agitación

El uso del aparato de los Solicitantes y un flujo de aire medido de aproximadamente 344, 738 pascales (50 psi), pero sin agitación de los extremos distales del aparato de aplicación, no produjo una espuma formadora de fibrina 700. El uso de esta técnica durante la cirugía de tejido pulmonar, 200 pacientes experimentaron una tasa de fuga de aire de 2,5% inmediatamente después de la cirugía.

25

#### Ejemplo 3

30

Uso Del Aparato Y Método de los Solicitantes que Aplican Espuma Formadora de fibrina

El uso del aparato de los Solicitantes y un flujo de aire medido de aproximadamente 344, 738 pascales (50 psi) en combinación con la agitación de los extremos distales del aparato de pulverización produjo espuma formadora de fibrina 700, en donde esa espuma comprendía un verdadero fluido no newtoniano. El uso del método y el aparato de los Solicitantes durante la cirugía de tejido pulmonar, 200 pacientes experimentaron una tasa de fuga de aire de aproximadamente 1,5% inmediatamente después de la cirugía.

35

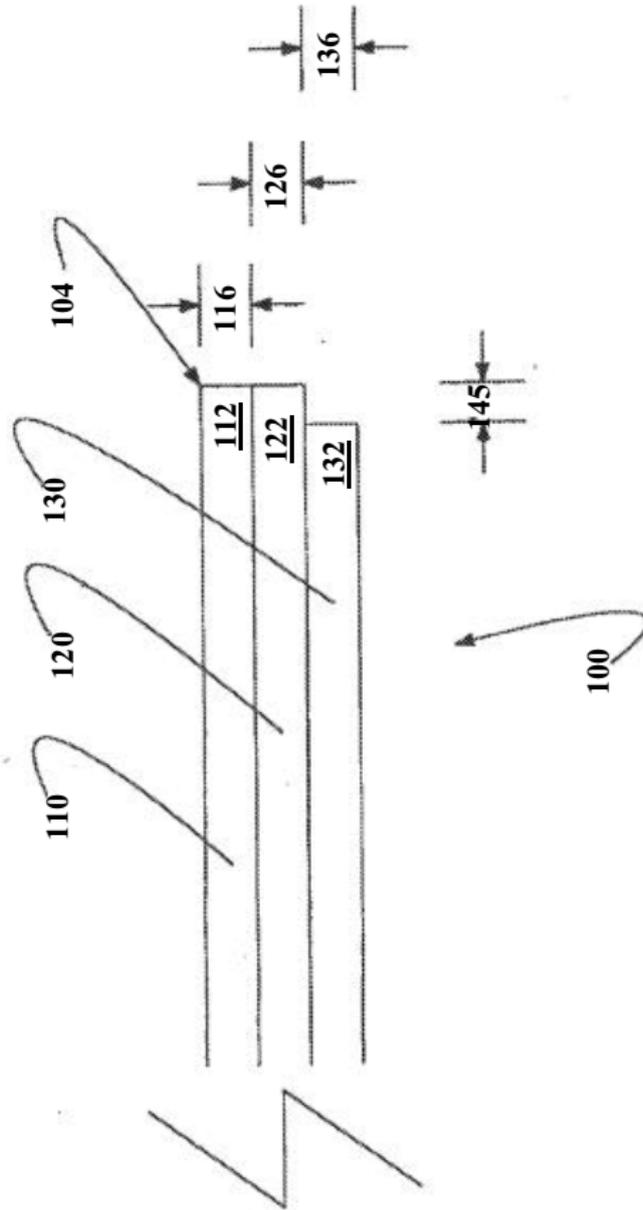
Mientras las modalidades preferidas de la presente invención se ilustraron en detalle, debería ser evidente que las modificaciones y adaptaciones a esas modalidades pueden ocurrírsele a un experto en la técnica sin apartarse del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

40

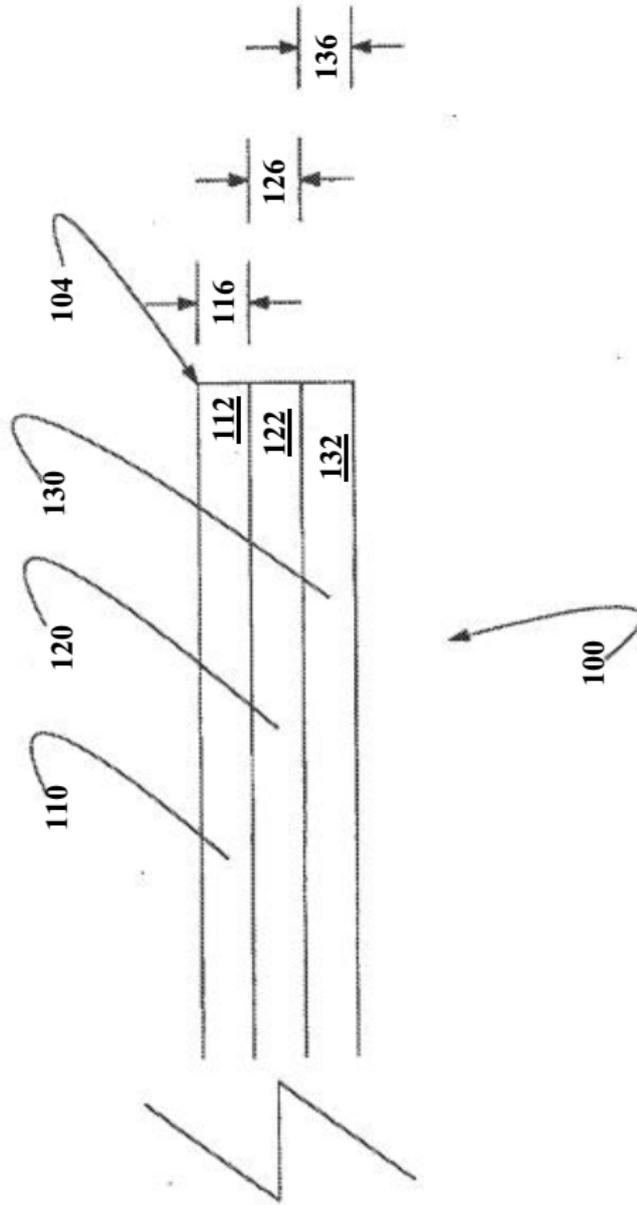
**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo para uso en cirugía pulmonar, que comprende:  
5 un aparato dispensador (300, 400, 900);  
un aparato de suministro (100, 1000, 1100) en comunicación fluida con dicho aparato dispensador, en donde dicho aparato de suministro comprende un conjunto de entrada que comprende:  
una entrada de fibrinógeno;  
una entrada de trombina;  
10 un conjunto de mezcla turbulento en comunicación fluida con dicho conjunto de entrada y que se forma para incluir una pluralidad de hoyuelos que se extienden hacia dentro;  
una entrada de gas presurizado;  
en donde:  
dicho aparato dispensador se configura para proporcionar un gas presurizado, una corriente de fibrinógeno y una corriente de trombina a dicho aparato de suministro;  
15 dicho aparato de suministro se configura para mezclar dicha corriente de fibrinógeno y dicha corriente de trombina en una corriente de gas presurizado para formar una mezcla de reacción de fibrina que comprende una espuma celular.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicha entrada de gas presurizado es integral a dicho aparato dispensador.
3. El dispositivo de la reivindicación 3, en donde dicho aparato dispensador comprende un émbolo neumático.
4. El dispositivo de la reivindicación 2, en donde dicho aparato dispensador comprende un regulador de presión en comunicación fluida con dicha entrada de gas presurizado.
5. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicho aparato dispensador comprende un primer depósito de fluidos, un segundo depósito de fluidos, un primer elemento de calentamiento que se dispone alrededor de dicho primer depósito, y un segundo elemento de calentamiento que se dispone alrededor de dicho segundo depósito.
6. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicho conjunto de mezcla turbulento se configura de manera que un flujo de una mezcla de reacción de trombina/fibrinógeno que se impulsa a través del mismo comprende un número de Reynolds mayor que 5000.
7. El dispositivo de la reivindicación 6, en donde dicha pluralidad de hoyuelos que se extienden hacia dentro se forman en pares opuestos.
8. El dispositivo de la reivindicación 6, en donde:  
dicho aparato de suministro comprende además un conjunto venturi;  
dicho conjunto venturi comprende una estructura tubular que tiene una superficie exterior y se forma para incluir una pluralidad de pasajes de aire que se extienden desde dicha superficie exterior hasta un lumen interior.
9. El dispositivo de la reivindicación 8, en donde dicha pluralidad de pasajes de aire se forman en pares opuestos.

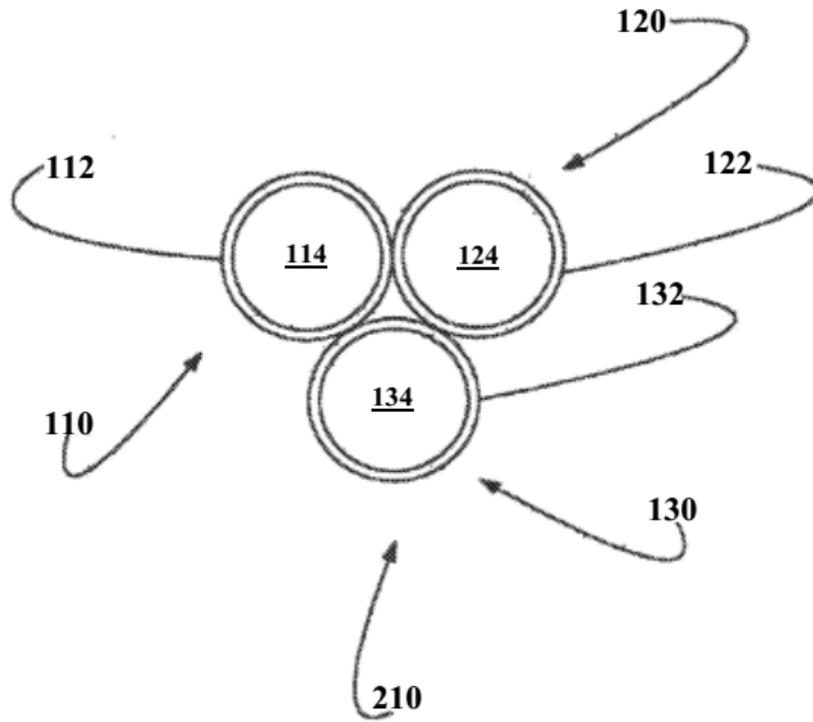
FIGURA 1A



**FIGURA 1B**



**FIGURA 2A**



**FIGURA 2B**

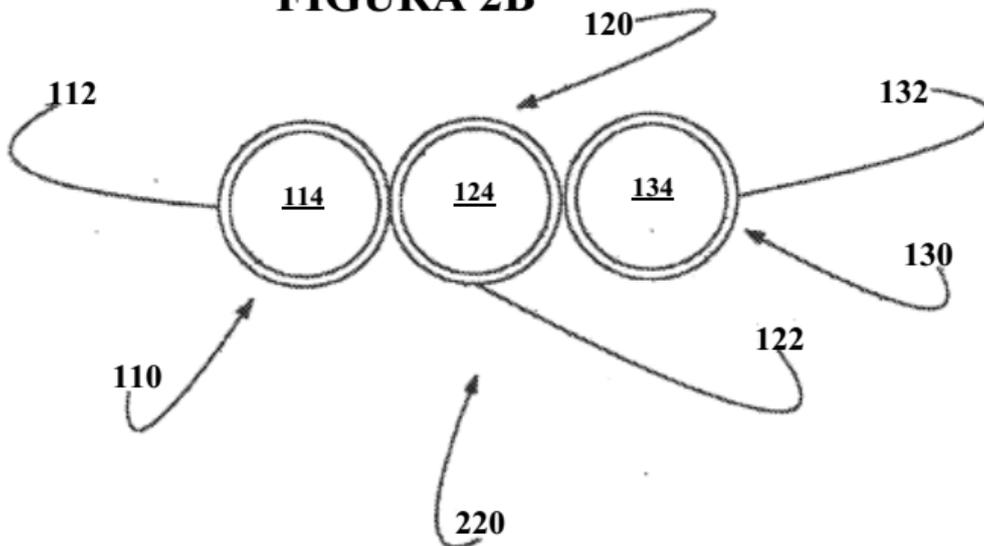


FIGURA 3A

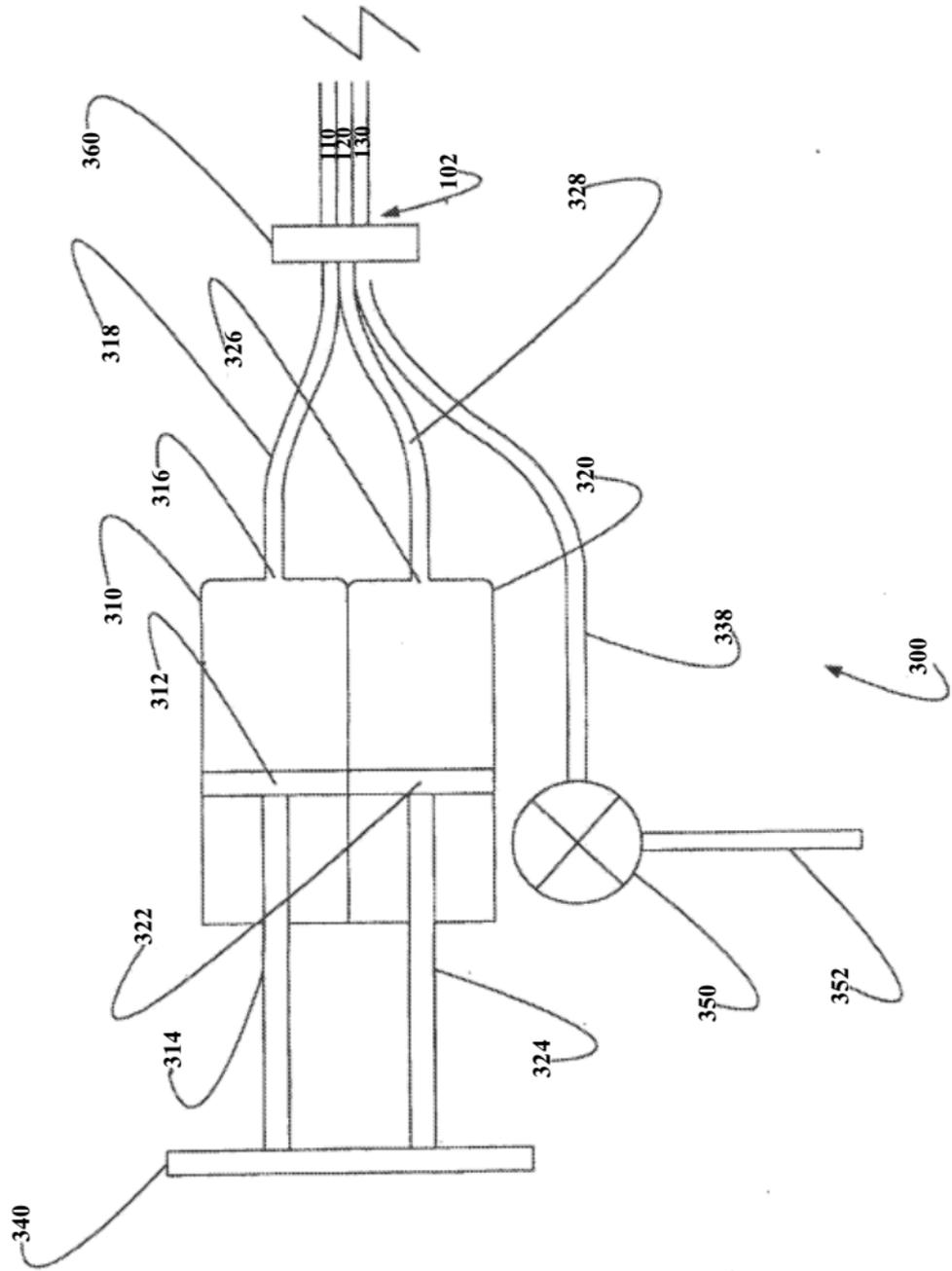


FIGURA 3B

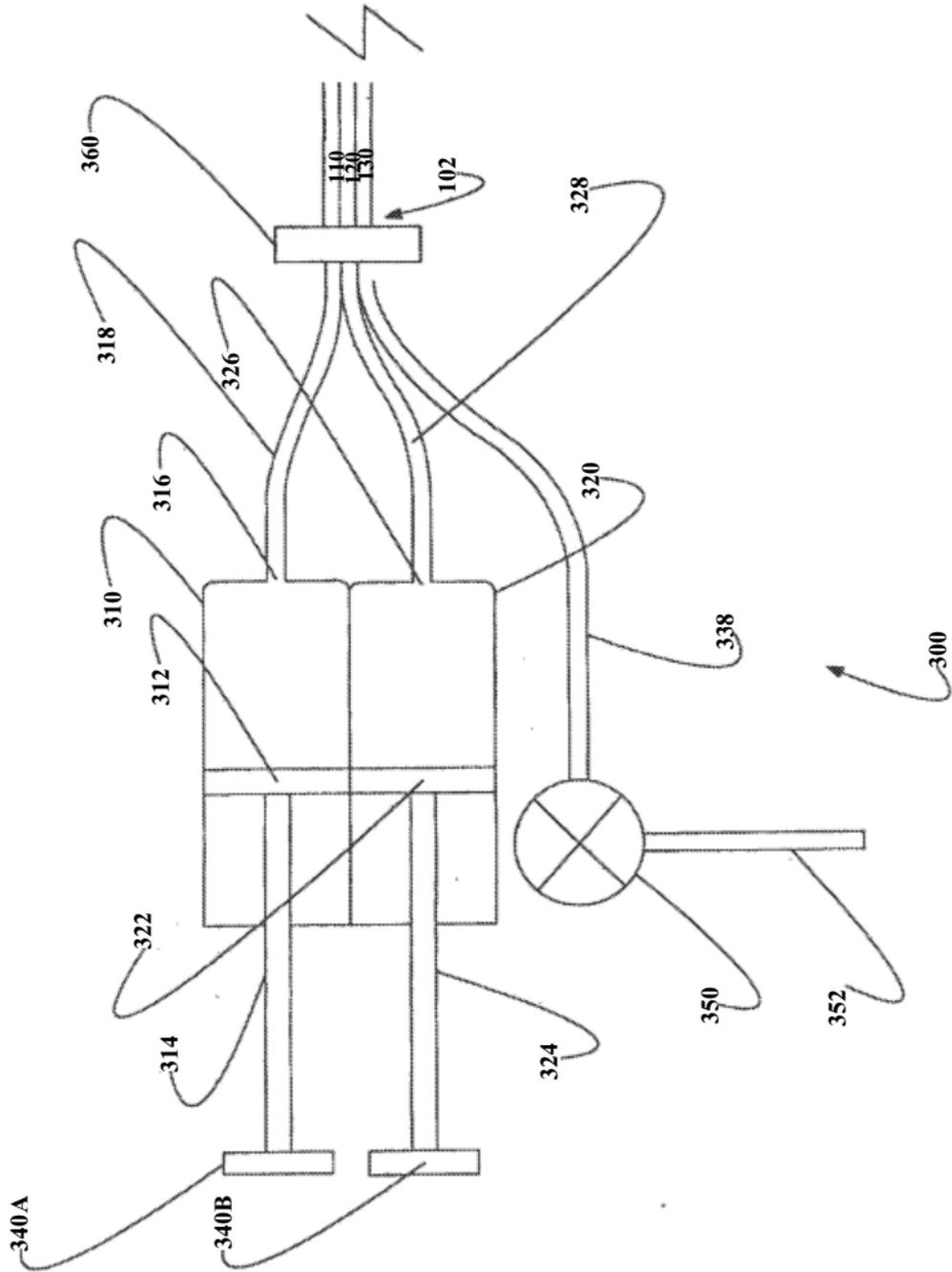
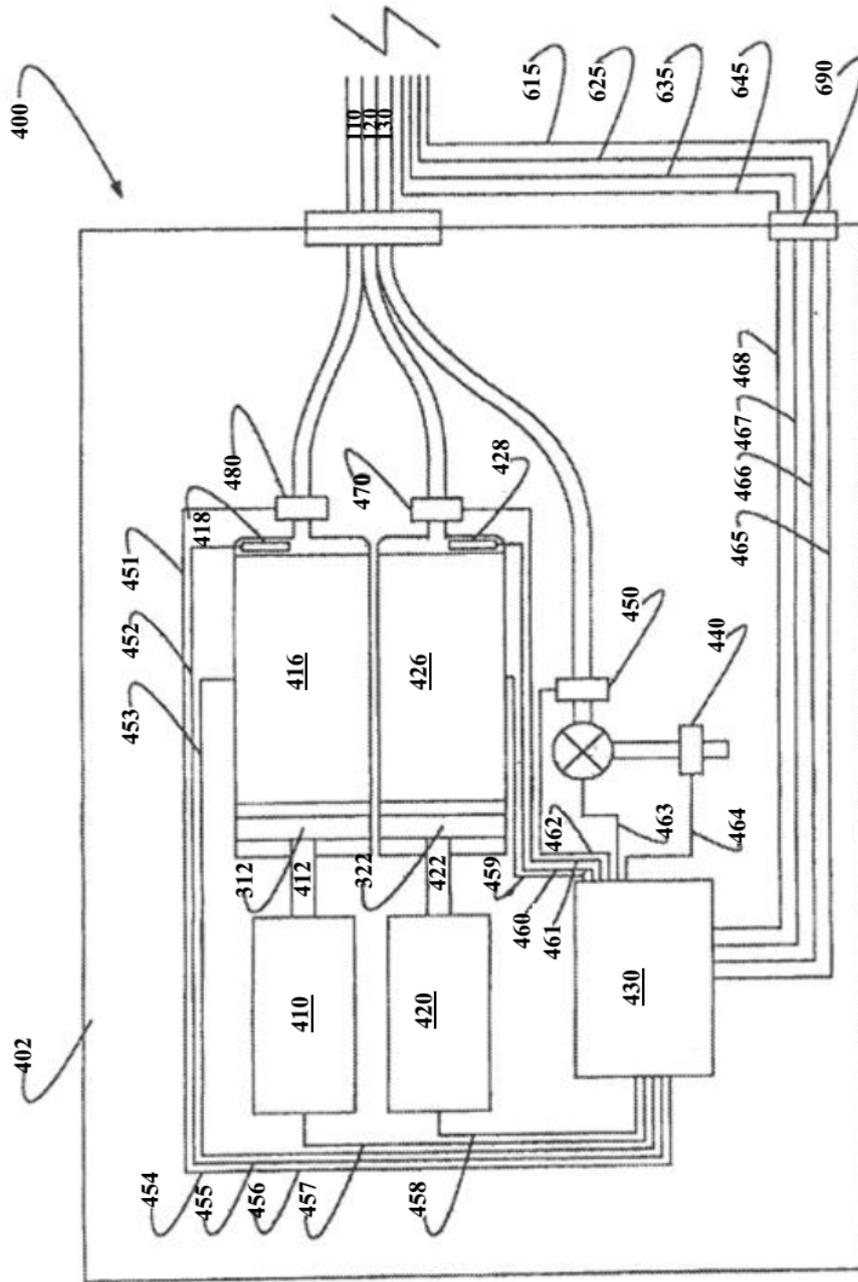
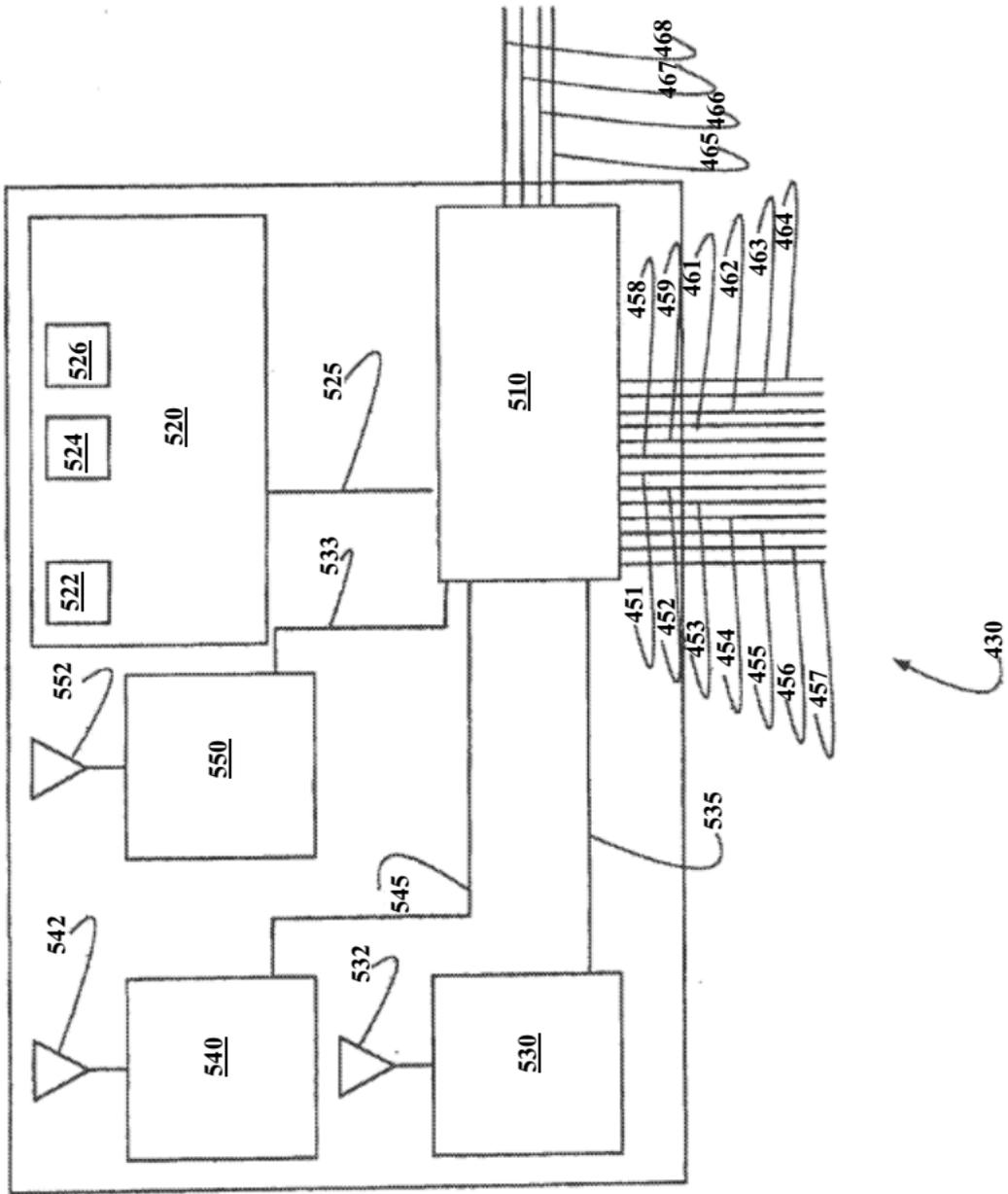


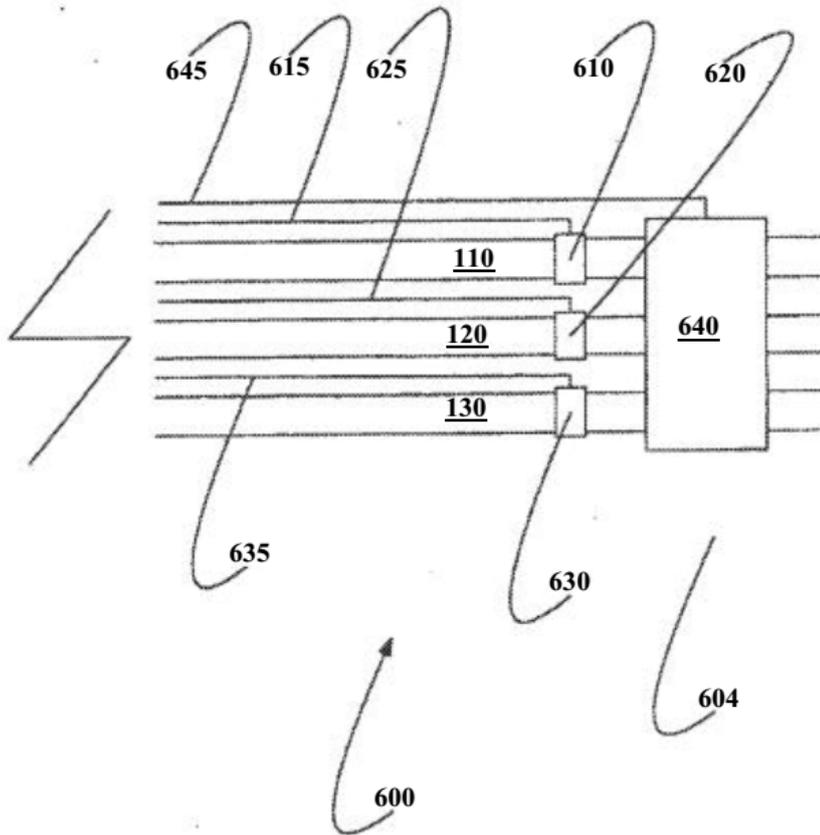
FIGURA 4



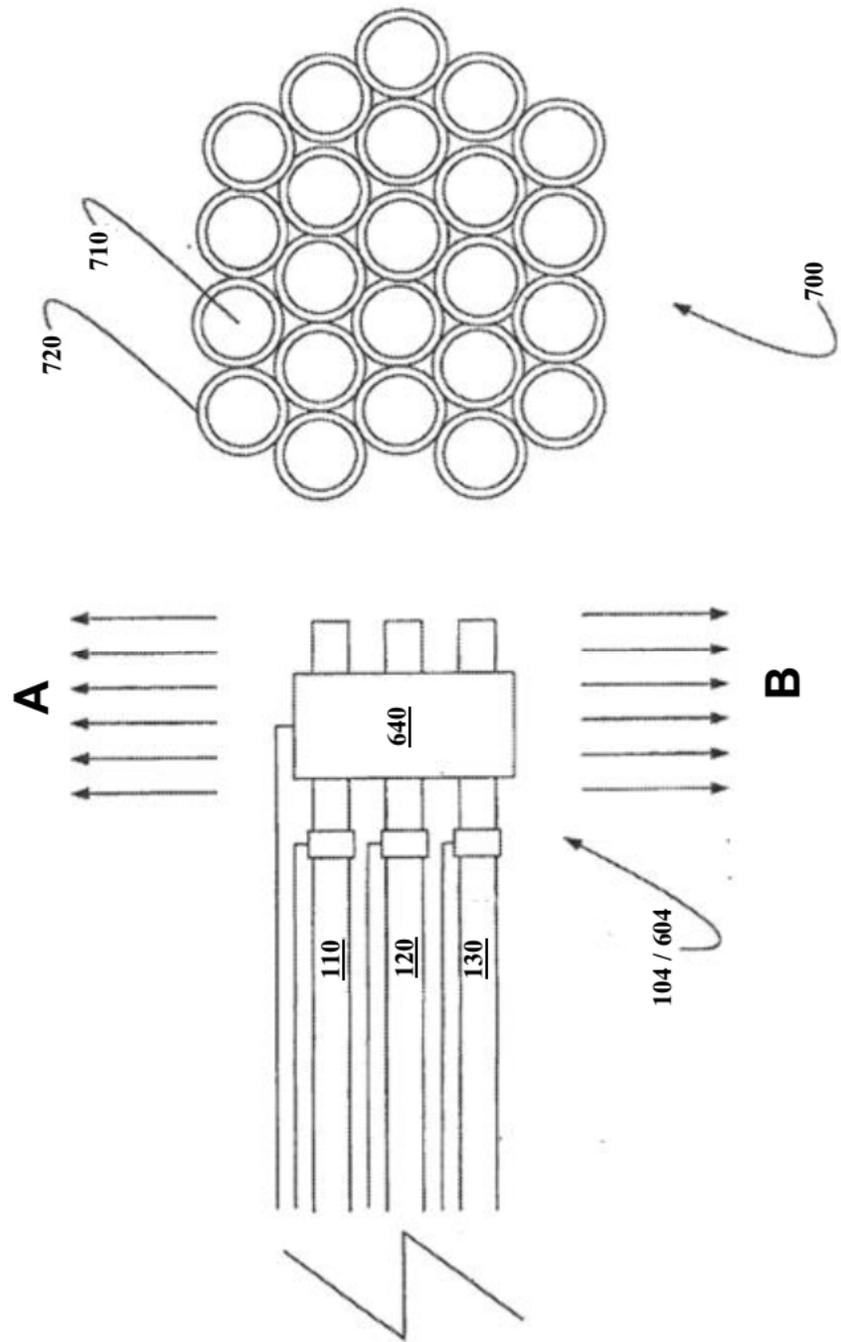
**FIGURA 5**



**FIGURA 6**



**FIGURA 7**



**FIGURA 8**

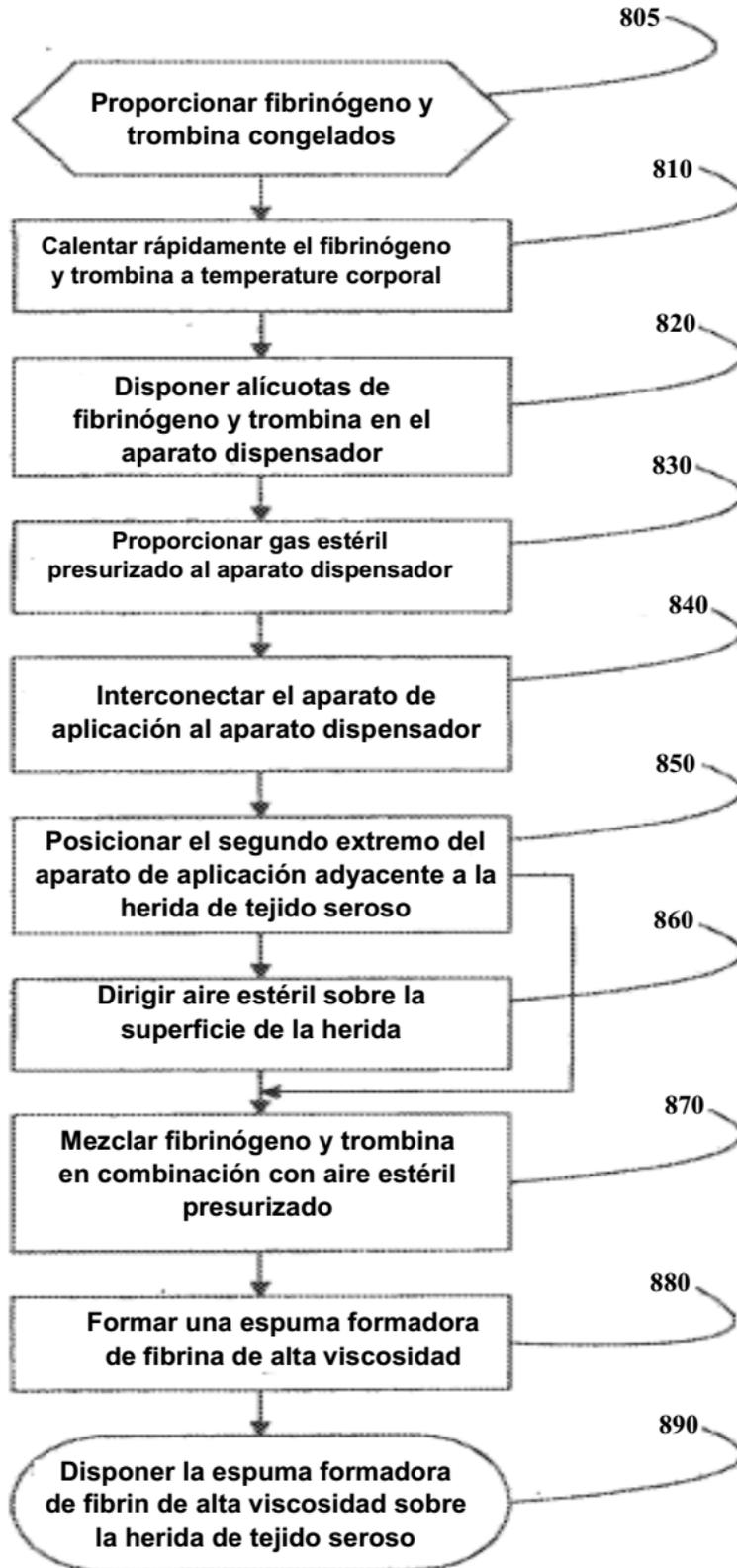
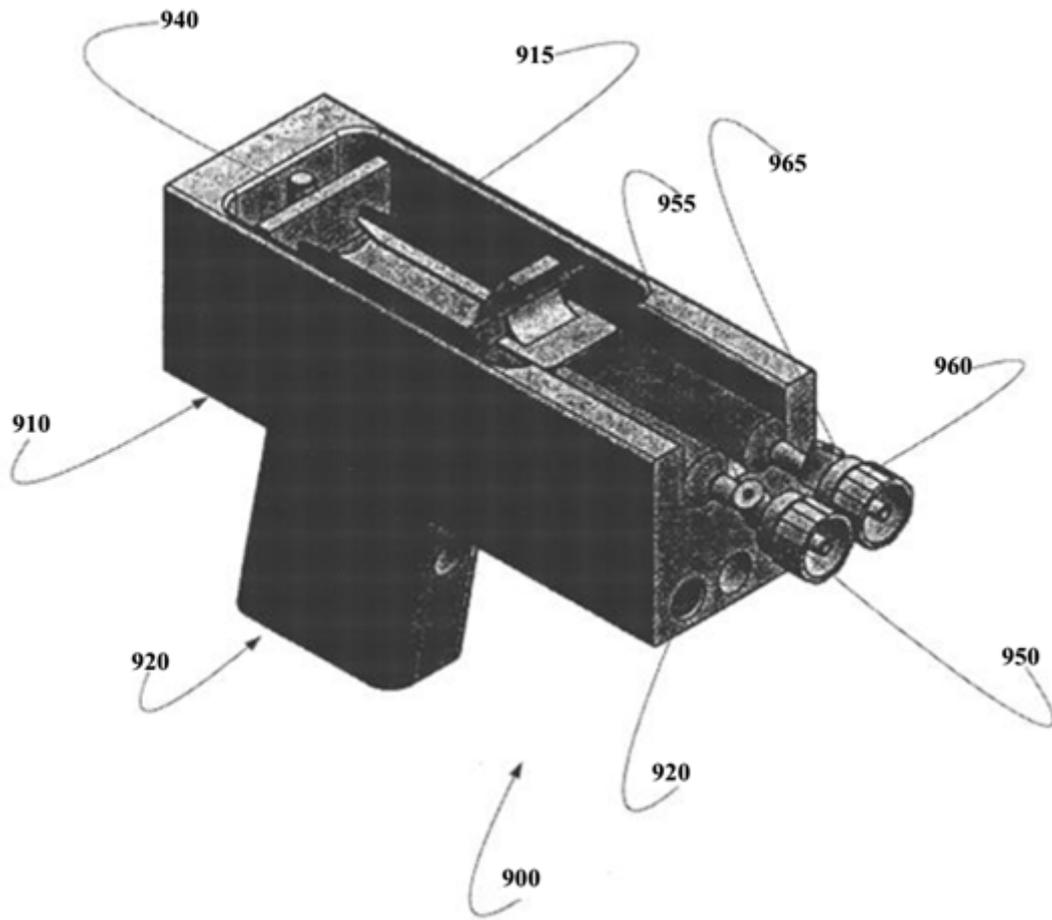


FIGURA 9 A



**FIGURA 9B**

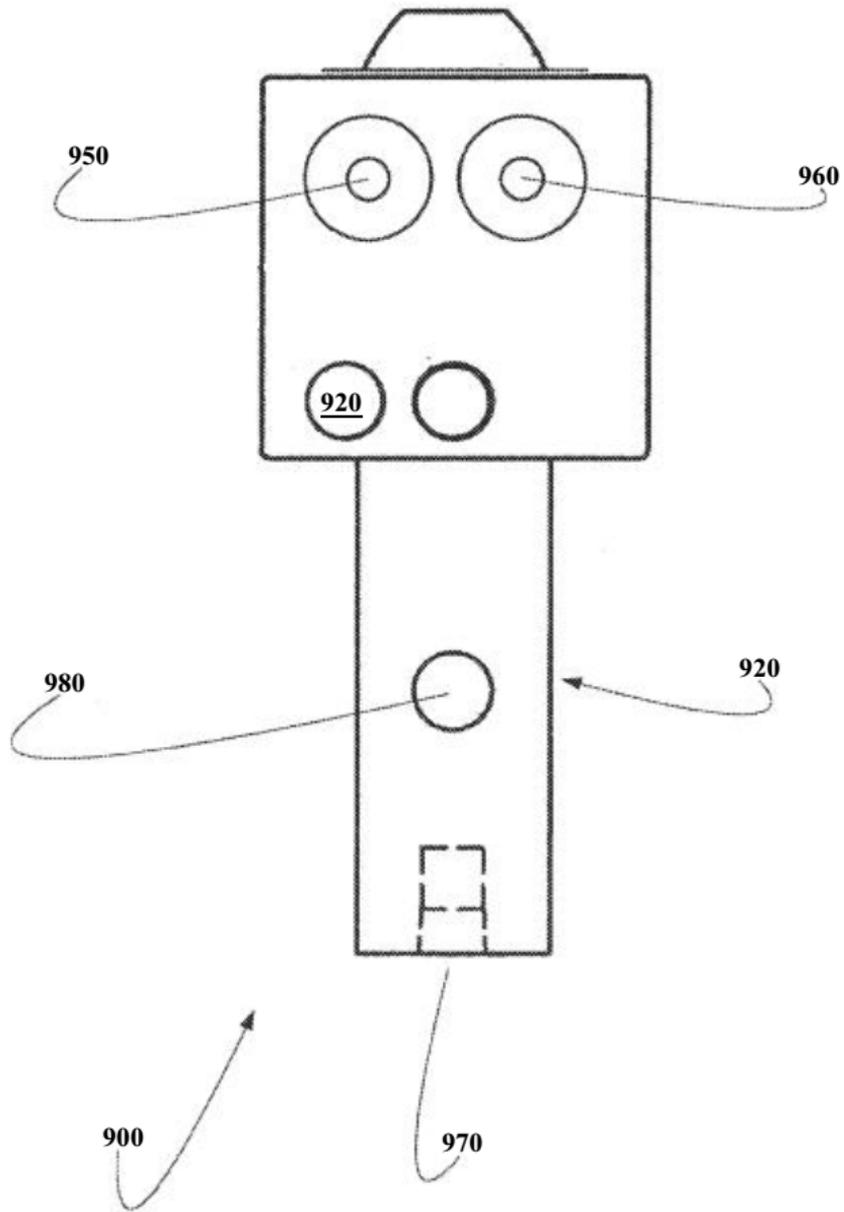


FIGURA 9C

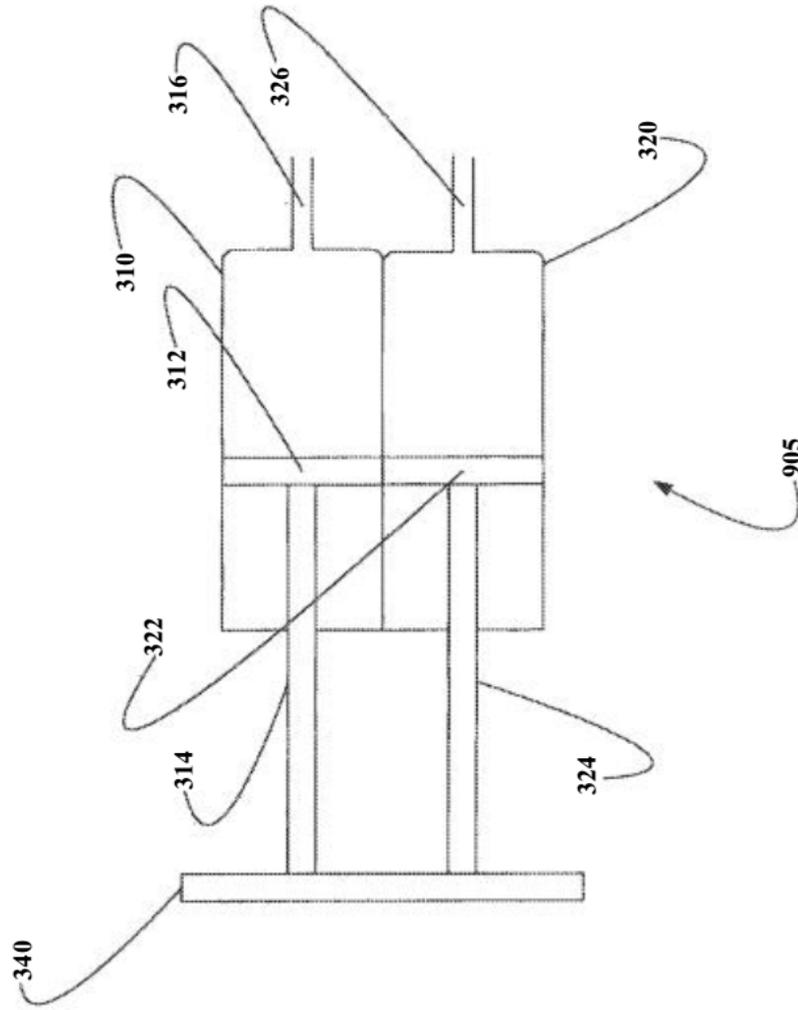


FIGURA 10A

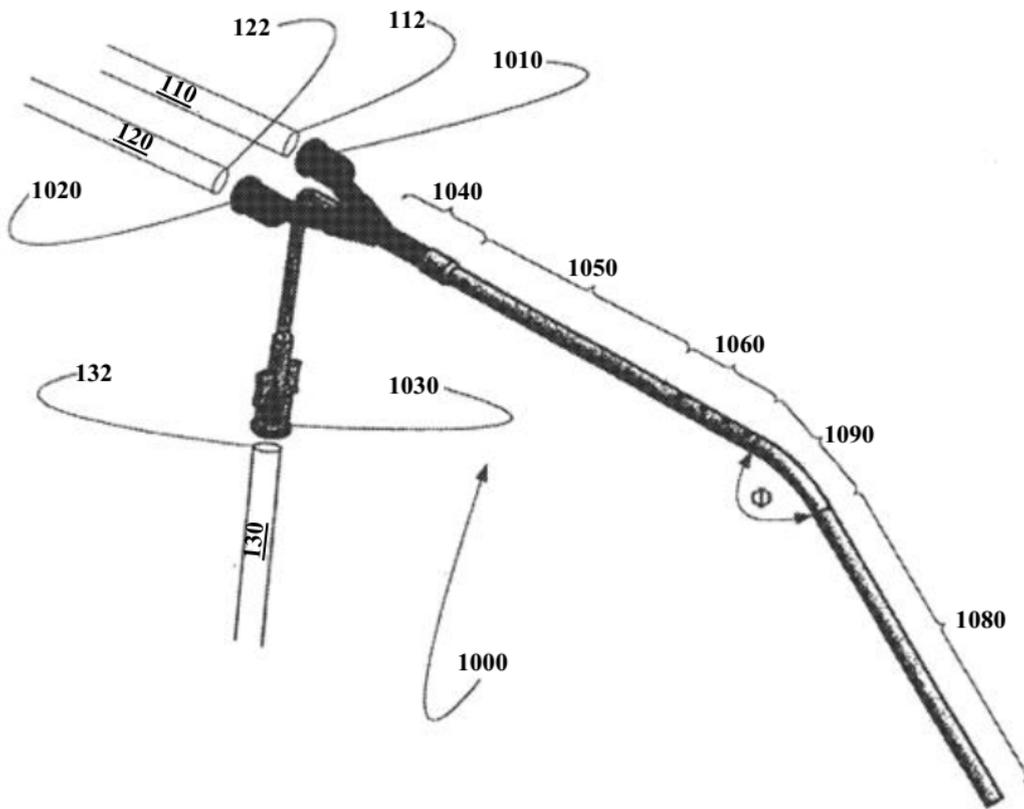


FIGURA 10B

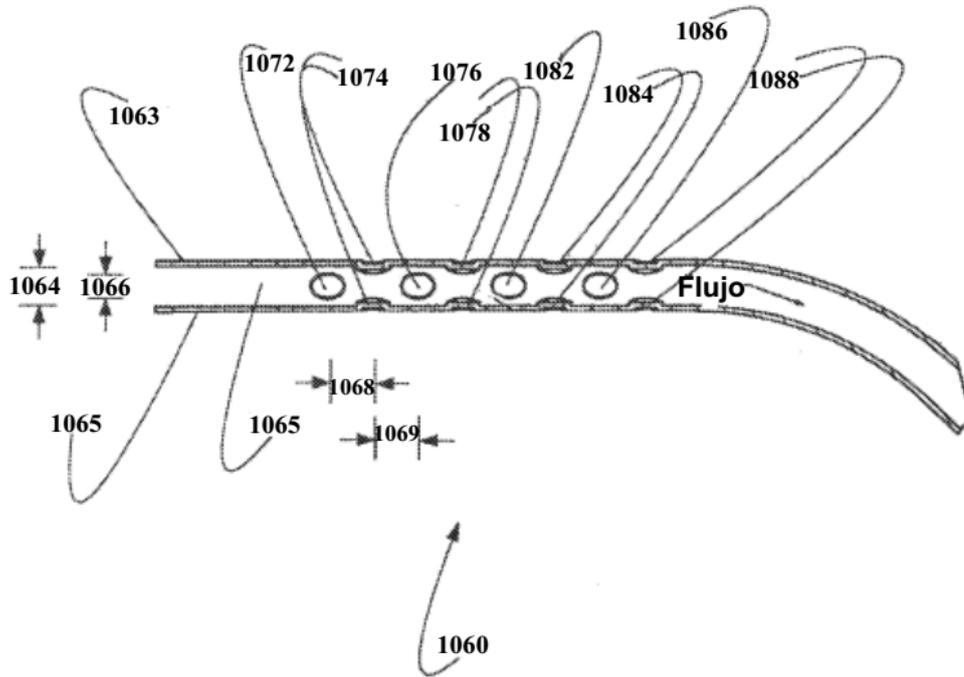
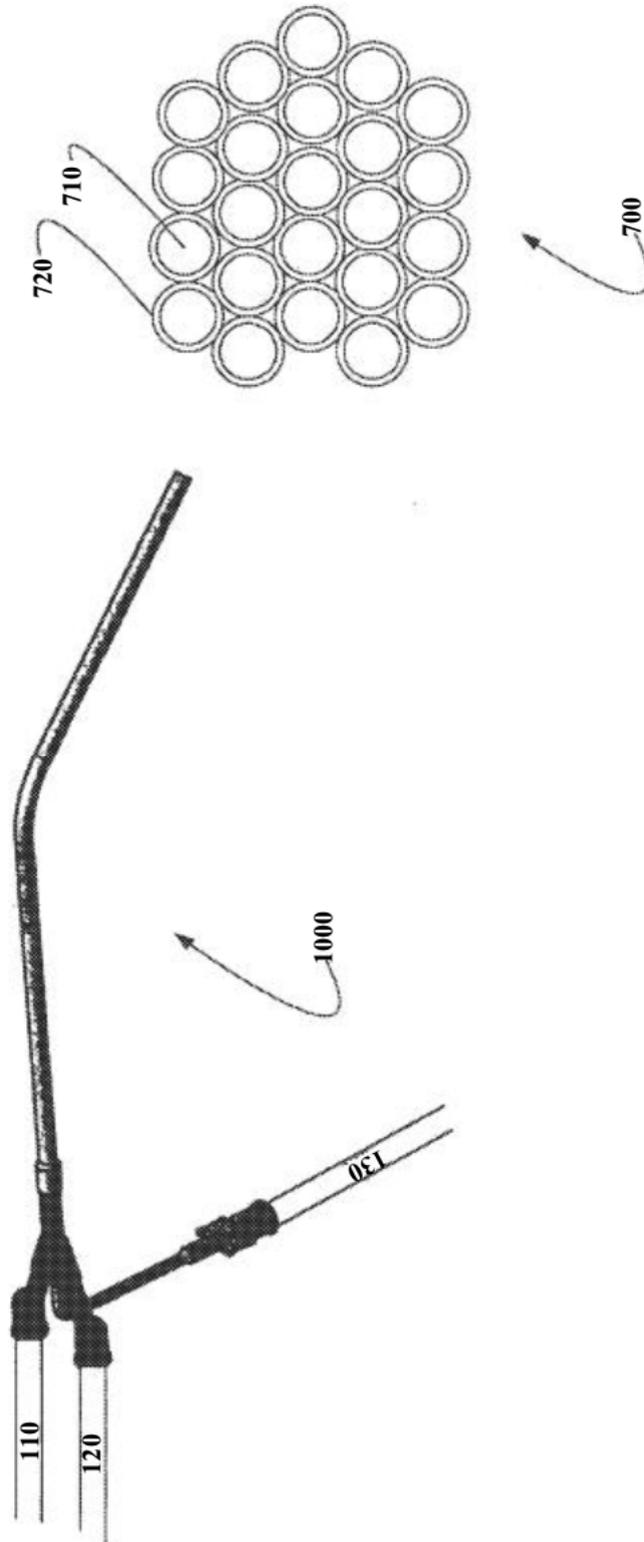


FIGURA 10C



**FIGURA 10D**

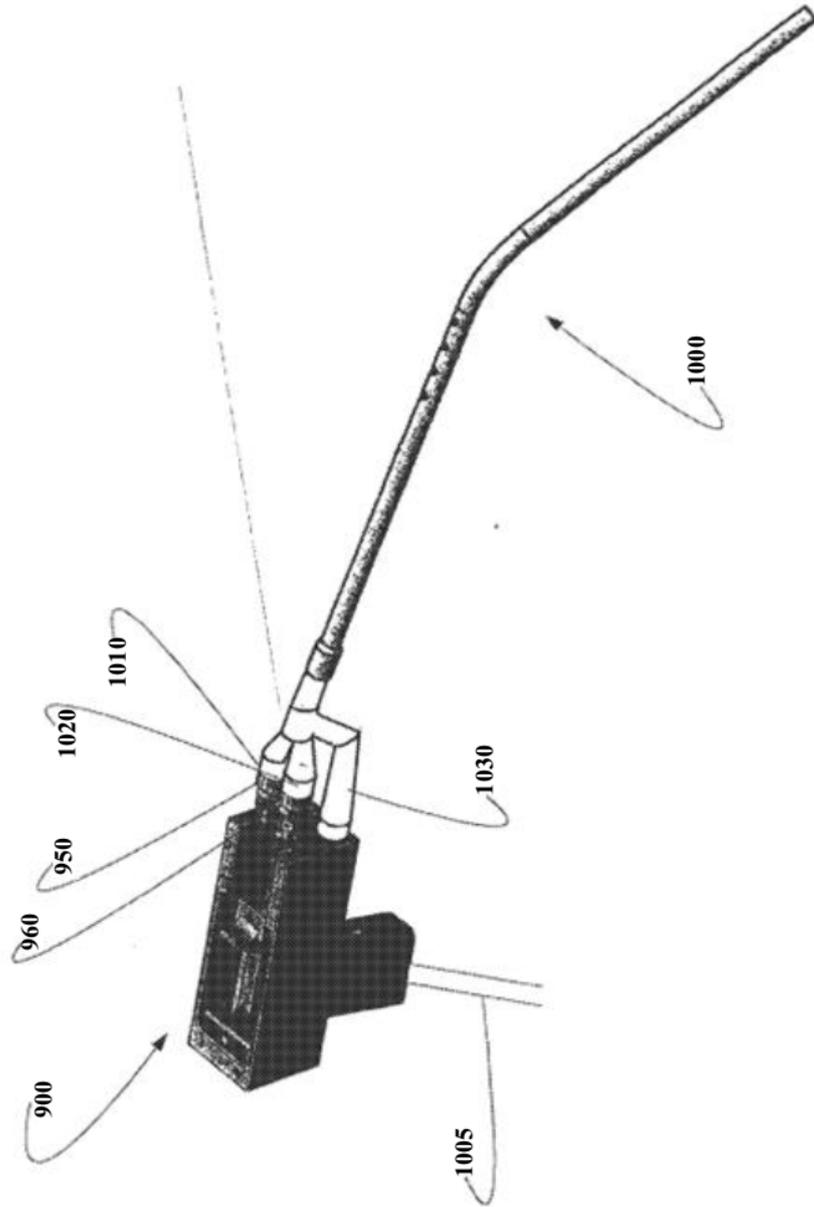
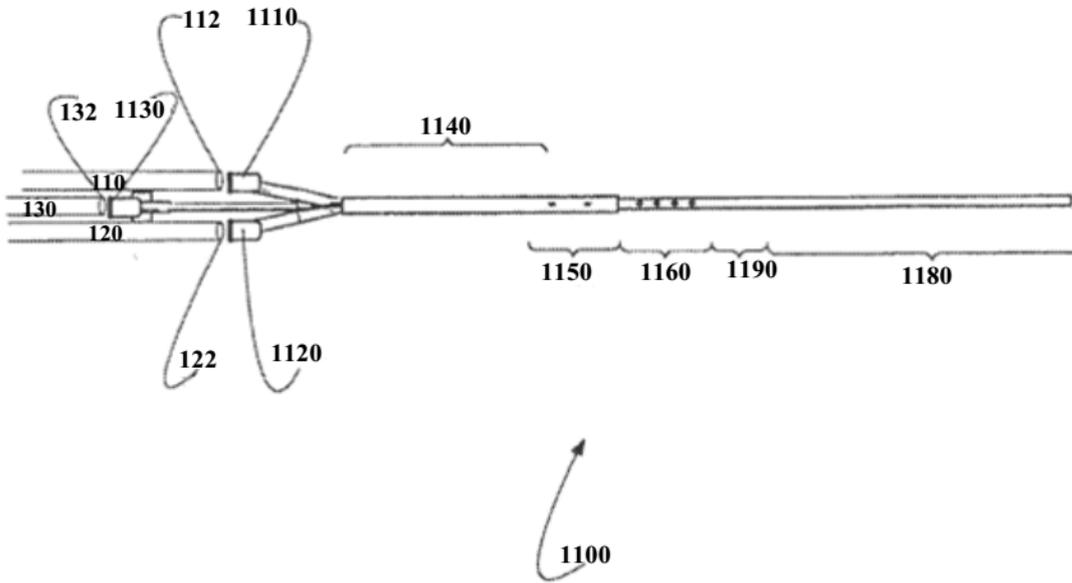


FIGURA 11A



**FIGURA 11B**

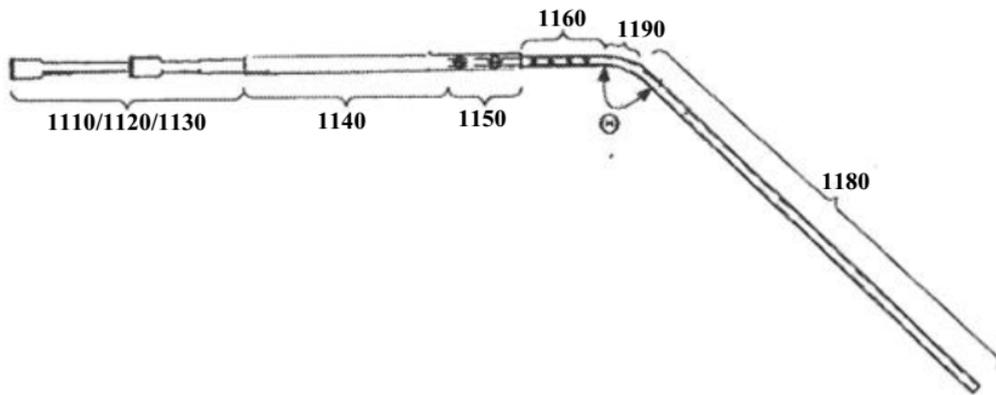
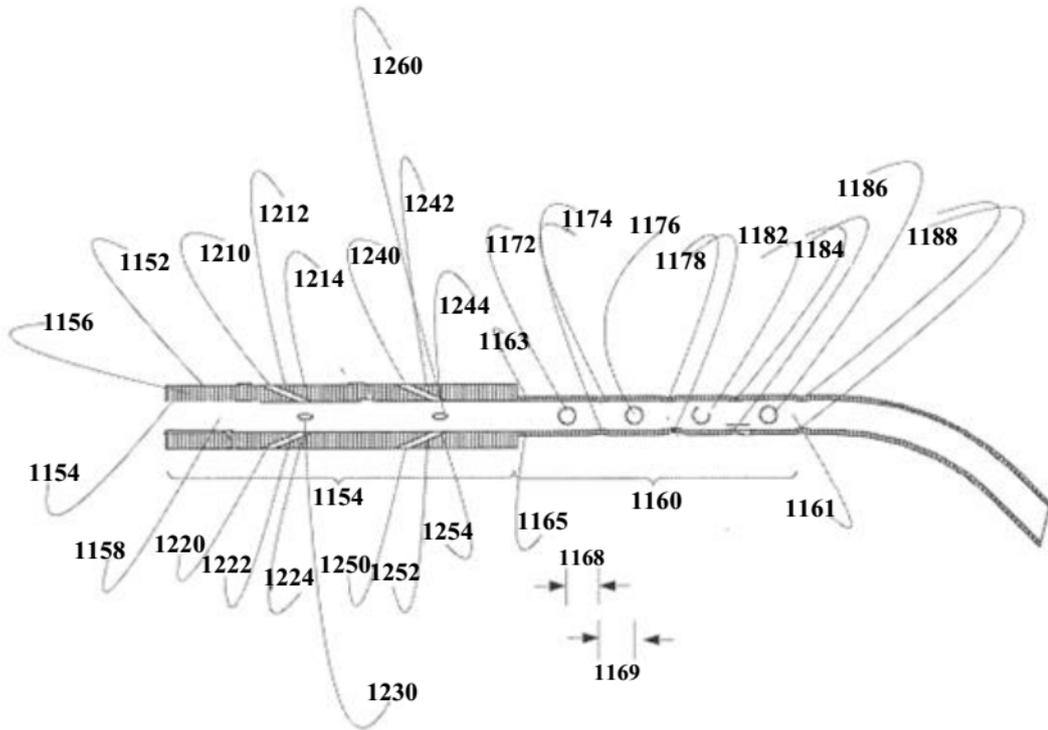


FIGURA 11C



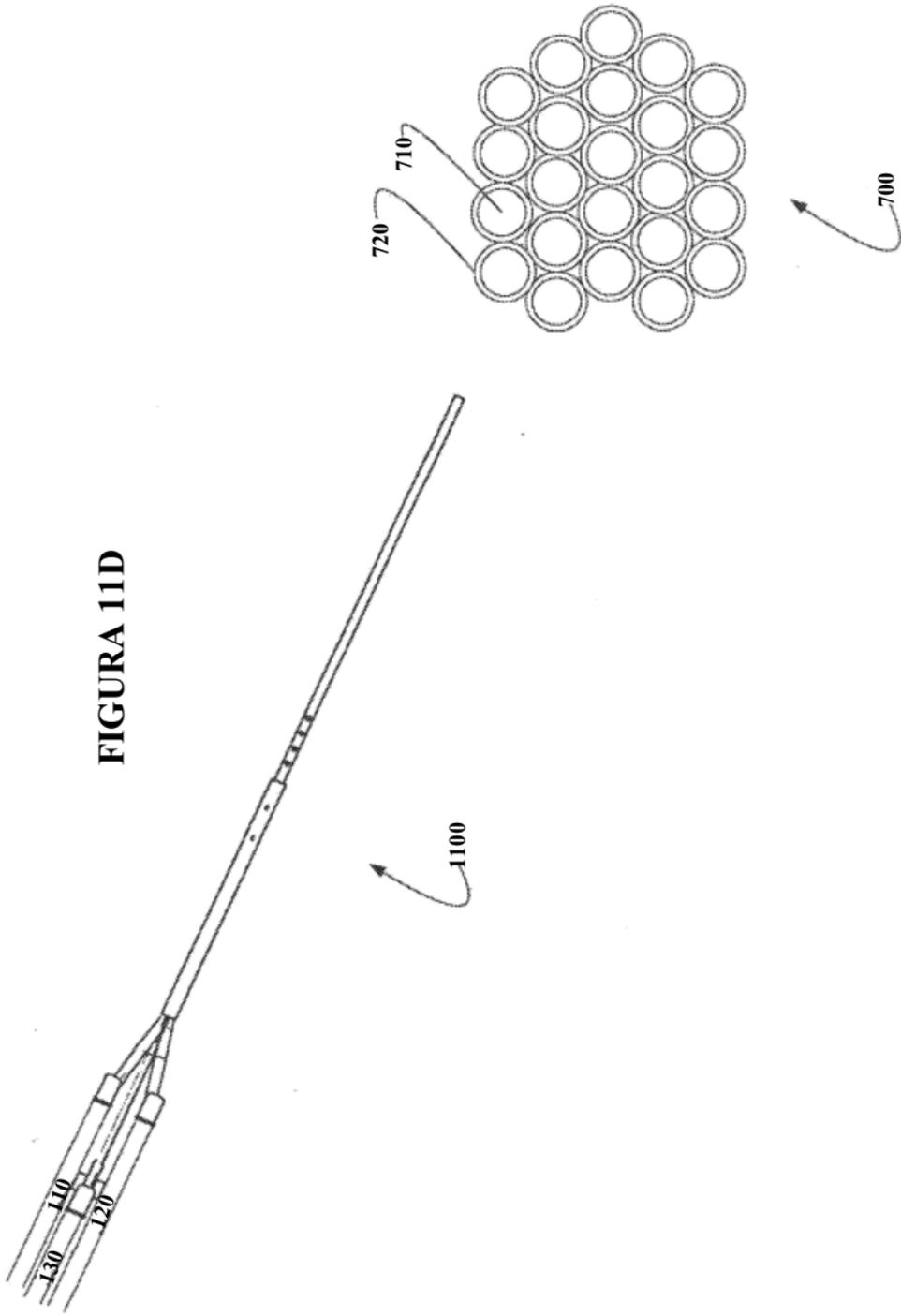


FIGURA 11E

