

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 089**

51 Int. Cl.:

B01F 3/04 (2006.01)

B01F 7/16 (2006.01)

B01F 13/08 (2006.01)

A61J 1/20 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2015 PCT/EP2015/062265**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15185554**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2015 E 15729370 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020 EP 3151951**

54 Título: **Procedimientos, dispositivos, sistemas y kits para preparar composiciones para el cuidado y reparación de varices**

30 Prioridad:

03.06.2014 ES 201430845

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

05.10.2020

73 Titular/es:

**VASCULAR BARCELONA DEVICES, S.L. (100.0%)
Oliana 27 - bajos
08006 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**LLUSÀ MELÉNDEZ, GUIU;
PUIG HERRERA, JORDI;
ROCHE REBOLLO, ENRIQUE y
PUIG DOMENECH, ANTONI**

74 Agente/Representante:

FORTEA LAGUNA, Juan José

ES 2 785 089 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

Procedimientos, dispositivos, sistemas y kits para preparar composiciones para el cuidado y reparación de varices

- 5 **[0001]** La presente divulgación está relacionada con el campo técnico de la medicina vascular, más en particular con el campo de los tratamientos para las varices y otros problemas vasculares tales como, por ejemplo, las arañas vasculares y/o las hemorroides.
- 10 **[0002]** Específicamente, la presente divulgación se refiere a dispositivos, sistemas, kits y procedimientos para obtener una espuma, que se puede usar para el tratamiento de las venas afectadas. La presente divulgación se refiere además a la composición de la espuma por sí misma obtenida por cualquiera de los procedimientos descritos a lo largo de la presente divulgación, así como al uso de los dispositivos, sistemas y kits para tratar las varices y otros problemas vasculares tales como, por ejemplo, las arañas vasculares y/o las hemorroides.
- 15 **ANTECEDENTES**
- [0003]** Las varices se producen cuando las válvulas venosas (que impiden el contraflujo de la sangre) no funcionan correctamente. Como resultado, las paredes de las venas se debilitan y se pueden deformar y dilatar. Debido al hecho de que las válvulas no funcionan correctamente, la sangre puede recircular y se pueden crear cortocircuitos. Posteriormente, las venas se pueden dilatar progresivamente. De esta manera, las varices se pueden volver más visibles y pueden estar llenas de curvas y volverse más voluminosas. La evolución de esta patología puede dar lugar a consecuencias más allá de las estéticas, tal como pigmentación de la piel, dolor e hinchazón de las extremidades debido al efecto de la hipertensión venosa.
- 20 **[0004]** De acuerdo con la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV) en España, las varices afectan de un 30 a un 33 % de la población adulta en los países industrializados.
- [0005]** Las venas más comúnmente afectadas son las localizadas en las piernas, aunque las varices también pueden producirse en el interior: por ejemplo, varices en el esófago, alrededor de los órganos localizados en la pelvis (varices pélvicas y ováricas) o en o cerca de la parte más distal del tubo digestivo, cerca del ano (hemorroides).
- 30 **[0006]** Hoy en día, existen muchos tratamientos y/o estrategias diferentes para mitigar o eliminar estos problemas. Entre ellos, podemos encontrar procedimientos quirúrgicos. Estos procedimientos quirúrgicos están relacionados con la extracción quirúrgica de las venas afectadas usando cirugía clásica. Esta técnica ha sido empleada durante más de 100 años. Esta técnica se basa en hacer diferentes incisiones en la piel con pinzamiento posterior, ligadura y extirpación de los segmentos venosos afectados. Esta técnica se realiza bajo anestesia raquídea (infiltración del espacio raquídeo) para obtener la anestesia de ambas extremidades, así como con anestesia local o con bloqueo nervioso para anestesiar áreas más limitadas.
- 35 **[0007]** A finales de la década de 1990, hubo un avance importante con respecto al tratamiento de esta enfermedad porque las varices se trataron con técnicas menos invasivas, tales como las técnicas endovenosas. Entre estos nuevos procedimientos, es importante destacar los procedimientos intravenosos que aplican calor a través de un catéter (endoláser o sistemas de radiofrecuencia).
- 40 **[0008]** Estos sistemas podían reducir las lesiones debido al hecho de que los procedimientos normalmente se realizan con guiado ecográfico. El efecto en las venas se producía por la liberación de calor o electricidad desde el interior de la vena, por lo que se puede producir una lesión interna en la vena. De esta manera, se lograba una trombosis de las venas.
- 45 **[0009]** La otra técnica desarrollada fue la escleroterapia por inyección de una espuma esclerosante. Esta técnica (en comparación con el "endoláser" o los tratamientos con radiofrecuencia) es aún menos invasiva, menos dolorosa y no necesita anestesia (R Van den Bos *et al.* Endovenous therapies varicosities of lower extremity. A meta-analysis. J Vasc Surg 2009 Jan; 49 (1): 230– 9).
- 50 **[0010]** En resumen, a finales de la década de 1990 y principios de 2000 se descubrió una tendencia a minimizar el carácter invasivo de los tratamientos de las varices. De todas las nuevas técnicas surgidas, la escleroterapia parece ser la menos invasiva y la que se puede aplicar a prácticamente cualquier tipo de varices.
- 55 **[0011]** Por esta razón, en los últimos años, este procedimiento se ha desarrollado mucho y se ha observado un interés creciente de la comunidad científica por obtener procedimientos adecuados para la fabricación de una espuma de manera segura y práctica.
- 60 **[0012]** La escleroterapia implica la inyección de un líquido con la capacidad de irritar el endotelio vascular (una capa delgada o revestimiento en el interior de la vena que está en contacto con la circulación sanguínea).
- 65 **[0013]** Este fármaco o medicamento líquido se puede convertir en espuma cuando se agita. Los productos

aprobados internacionalmente para este uso son lauromacrogol (también conocido como polidocanol y disponible comercialmente como etoxiesclerol) y tetradecil sulfato de sodio.

5 [0014] La ventaja del uso de un producto como una espuma se basa en la potenciación de su efecto debido a la mayor superficie de contacto con la pared endotelial. La mayor superficie de contacto ofrece la posibilidad de reducir la dosis. También se mejora la visibilidad del fármaco como una espuma usando ultrasonidos a través del ecógrafo (Schadeck M, Allaert FA. Duplex scanning in the mechanism of the sclerotherapy: Importance of the spasm. *Phlebology* 1995; Suppl1: 574-576).

10 [0015] El efecto producido por la espuma sobre el endotelio afecta a la lesión de la capa celular; de este modo se produce la trombosis de su contenido. Más tarde, esta vena sufre un proceso de fibrosis (retracción y eliminación) y la vena finalmente puede desaparecer después de varios meses.

15 [0016] Este proceso puede ser más rápido o más lento dependiendo del tamaño de la vena o la potencia del agente varicoso. Por lo tanto, a veces es necesario aplicar varias sesiones en la vena.

20 [0017] Aunque existen varios procedimientos para eliminar o extraer las varices, el tratamiento menos intensivo e incapacitante hasta el momento, y el que se puede usar para una amplia variedad de patologías es la escleroterapia con espuma guiada por ecografía usando polidocanol u otros agentes esclerosantes. La escleroterapia es el tratamiento menos invasivo de las varices conocido hoy en día, ya que se puede realizar en un consultorio médico y de forma completamente ambulatoria. Por lo tanto, la presente divulgación se centra en el uso de esta técnica.

25 [0018] Centrándose en los últimos 50 años, se pueden encontrar numerosas referencias bibliográficas usando diferentes productos y técnicas para tratar las varices sin cirugía.

[0019] Orbach, en 1944, fue uno de los pioneros en el uso de aire inyectado en la vena para promover el efecto de un producto esclerosante. La aparición de la ecografía y su implementación en el estudio en tiempo real de la patología venosa fue una revolución en el campo de la flebología.

30 [0020] En 1995, el Dr. Juan Cabrera presentó los resultados de la aplicación de una espuma que había desarrollado con su hijo, el farmacéutico Juan Cabrera (Cabrera J. *et al.* "Treatment of Varicose Long Saphenous Veins of Sclerosants in Microfoam Form With: Long -term Outcomes". *Phlebology* (2000) 15; 19-23). Esta espuma se caracterizó por su densidad y alta solubilidad gracias al uso de una mezcla de gases fisiológicos.

35 [0021] Además, se las ingenió para lograr un tipo de espuma con un tamaño de burbuja muy pequeño y uniforme, gracias a su procedimiento de uso de un mezclador. Usando una mezcla de gases fisiológicos, la espuma tenía mayor seguridad y estabilidad. Esta espuma se llamó "*microespuma*" debido al pequeño tamaño de burbuja, uniformidad y estabilidad.

40 [0022] Poco después, la máxima popularización del uso de la espuma esclerosante provino de Lorenzo Tessari (Tessari L., Cavezzi A., Frullini A., Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. *Dermatol Surg* 2001 Jan; 27 (1): 58-60) que publicó su experiencia usando una espuma fabricada fácilmente a través de un procedimiento llamado "*el procedimiento Tessari*". El procedimiento consiste en la agitación de un líquido esclerosante usando dos jeringas conectadas por medio de un grifo de tres vías. Por medio de sucesivos movimientos alternantes con cada una de las jeringas conectadas a la mezcla de gas/líquido, se logró una mezcla de espuma, localizada en la parte interna de la jeringa. Sin embargo, esta técnica de fabricación, a pesar de ser la más extendida, no es la más eficaz, ya que se obtiene una espuma relativamente inestable y heterogénea.

50 [0023] En los últimos años se han publicado numerosos artículos y documentos sobre perfiles de seguridad, efectos secundarios y posibles complicaciones derivadas del uso de estos productos. Por tanto, parece demostrado que la mejor espuma usada es aquella cuyo gas es una mezcla de O₂/CO₂ a diferentes concentraciones. Con esta disposición, la solubilidad y difusión en sangre es muy alta, a diferencia de las espumas de gas atmosférico. Adicionalmente, la estabilidad de la espuma está vinculada al tamaño de la burbuja. Además, se ha descubierto que la espuma es más estable cuando el diámetro de la burbuja es más homogéneo.

55 [0024] Existen diferentes patentes relacionadas con los tratamientos mencionados anteriormente que describen y protegen cada uno de los procedimientos existentes en el estado de la técnica. Por tanto, podemos encontrar la patente española ES2147111, relativa a un dispositivo para la aplicación de un tratamiento antivaricoso que se basa en inyectar productos esclerosantes enfriados a una temperatura muy baja por líquido carbónico, y que se caracteriza por el hecho de que está equipado con medios para el acoplamiento y la extracción de carbono líquido de un depósito que permite que el carbono líquido se aplique a presión atmosférica en una jeringa que contiene el producto esclerosante que se va a inyectar en la variz.

60 [0025] De forma similar, la patente internacional WO 95/00120 se refiere a una microespuma inyectable que contiene un agente esclerosante. La espuma se puede crear usando un mezclador en un líquido esclerosante.

65

- 5 **[0026]** De forma similar, la patente ES 2 247 898 se refiere al uso de una inyección de polidocanol en forma de espuma para la extracción indolora de varices por láser. Este uso consiste en una combinación de 1) tratamiento previo de las lesiones vasculares inyectando una sustancia hiperalcohólica hipermolar que se puede inyectar en la vena; 2) inyección de dicha sustancia en forma de una microespuma; y 3) aplicación a las venas de la emisión de un láser Nd-Yag en su emisión básica (o aplicación de cualquier otro láser que emita con una longitud de onda cercana a la resonante de la sustancia inyectada). En particular, esta patente se refiere a dicho uso cuando la sustancia usada como sustancia inyectable es polidocanol en forma de microespuma. La inyección de dicha sustancia hidroalcohólica en forma de microespuma hace posible reducir la fluidez del láser en un 40 %.
- 10 **[0027]** La solicitud internacional WO2006120461 está relacionada con un dispositivo configurado para facilitar la preparación de espuma terapéutica, por ejemplo, para el tratamiento de varices. Un vial presurizado contiene un líquido esclerosante, por ejemplo, solución de polidocanol, y un gas estéril que el cuerpo absorbe fácilmente, por ejemplo, dióxido de carbono, oxígeno o una mezcla de estos gases. El vial se proporciona con un tapón/cierre especializado en el que se puede insertar una boquilla de jeringa o bien, de forma alternativa, un cierre de tabique que puede penetrar una aguja hipodérmica. Las cantidades de gas y líquido y la presión en el vial se preconfiguran de modo que, al conectar una jeringa al vial, se transfiere un volumen predeterminado tanto de gas como de líquido a la jeringa, con la intención de que la jeringa se use a continuación para elaborar una espuma por medios conocidos. El uso del vial asegura que la proporción del gas con respecto al líquido en la espuma esté normalizada, y también proporciona una forma práctica de envasar el gas y el líquido y de llenar la jeringa de manera estéril.
- 15 **[0028]** La patente ES 2 254 177 describe microespumas esclerosantes terapéuticas, procedimientos y dispositivos que tienen la ventaja de producir una espuma inyectable de perfil constante con una intervención mínima por parte del médico pero que usan porcentajes de alto volumen de gases dispersables en sangre, evitando, por tanto, el uso de cantidades potencialmente peligrosas de nitrógeno. El procedimiento comprende pasar una mezcla de un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable y un líquido esclerosante acuoso a través de uno o más pasos que tienen al menos una dimensión de sección transversal de 0,1 a 30 micrómetros, estando controlada la proporción del gas con respecto al líquido de modo que se produce una microespuma con una densidad de entre 0,07 g/ml a 0,19 g/ml y una semivida de al menos 2 minutos.
- 20 **[0029]** El documento ES 2 354 695 divulga un dispositivo de transferencia de espuma, para su uso con un aparato de bote de aerosol para producir una espuma esclerosante para el tratamiento de, entre otras, varices.
- 25 **[0030]** El documento WO2005048976 divulga una espuma terapéutica para el tratamiento de, entre otras, varices que comprende una solución esclerosante espumada con un gas fisiológico tal como dióxido de carbono, oxígeno o una mezcla de los mismos. La espuma tiene un contenido de nitrógeno de menos de un 0,8 %. Se puede generar usando un sistema de bote presurizado que incorpora una malla fina de dimensiones micrométricas a través de la cual pasan el gas y el líquido esclerosante para elaborar la espuma. De forma alternativa, la espuma se puede generar haciendo pasar gas y solución entre dos jeringas a través de una malla fina. Se describen técnicas para minimizar la cantidad de nitrógeno en un producto basado en un bote o jeringa. También se divulga una técnica para generar y suministrar espuma simultáneamente usando un dispositivo basado en jeringa.
- 30 **[0031]** Otro documento interesante es el documento WO 00/66274. El dispositivo incluye un recipiente en el que se deposita el líquido esclerosante, además de medios de conexión a una fuente de gas propulsor. Dicho recipiente está cerrado herméticamente por una parte de la cabeza en la que se inserta un tubo de sonda de diámetro pequeño para reducir la presión, extendiéndose dicho tubo dentro del recipiente y estando cerrado por una válvula, cuyo accionamiento provoca la salida del agente esclerosante espumado a través de una salida proporcionada en la parte de la cabeza como resultado del gas propulsor.
- 35 **[0032]** Como ya se ha mencionado, aunque existen muchos sistemas de fabricación de espuma esclerosante, la espuma más frecuente (y la que se usa normalmente en todo el mundo) es la espuma obtenida con el procedimiento de Tessari. Sin embargo, este procedimiento tiene muchos problemas de normalización y homogeneización. Este sistema consiste en la mezcla de flujo de aire con el líquido seleccionado, polidocanol o bien tetradecil sulfato de sodio (conocido comercialmente como sotradecol®). Esta espuma puede tener burbujas de tamaño medio, pero de tamaño irregular, y se vuelve inestable unos segundos después de su formación.
- 40 **[0033]** Adicionalmente, el uso de gas atmosférico como vehículo para la espuma esclerosante limita la espuma administrable por sesión.
- 45 **[0034]** Como se menciona anteriormente, el Dr. Juan Cabrera fue el pionero en el uso de una mezcla de gases fisiológicos que proporciona a la espuma una alta solubilidad. Sin embargo, en los últimos años, muchos otros flebólogos y cirujanos vasculares han desarrollado diferentes procedimientos de fabricación de espuma. Específicamente, Nick Morrison mostró la baja tasa de efectos indeseables de una espuma hecha con una mezcla de O₂/CO₂ (Nick Morrison. Studies on safety of foam sclerotherapy Foam Sclerotherapy. John Bergan, Van Le Cheng. Páginas 183-193 Royal Society of Medicine Press Ltd. 2008). Estos gases tienen la ventaja de disolverse y difundirse de manera segura en nuestro organismo (Nick Morrison. Comparisons of side effects using foam air and carbon dioxide for endovenous chemical ablation J Vasc Surg. 2008 Jan 31).
- 50 **[0032]** Como ya se ha mencionado, aunque existen muchos sistemas de fabricación de espuma esclerosante, la espuma más frecuente (y la que se usa normalmente en todo el mundo) es la espuma obtenida con el procedimiento de Tessari. Sin embargo, este procedimiento tiene muchos problemas de normalización y homogeneización. Este sistema consiste en la mezcla de flujo de aire con el líquido seleccionado, polidocanol o bien tetradecil sulfato de sodio (conocido comercialmente como sotradecol®). Esta espuma puede tener burbujas de tamaño medio, pero de tamaño irregular, y se vuelve inestable unos segundos después de su formación.
- 55 **[0033]** Adicionalmente, el uso de gas atmosférico como vehículo para la espuma esclerosante limita la espuma administrable por sesión.
- 60 **[0034]** Como se menciona anteriormente, el Dr. Juan Cabrera fue el pionero en el uso de una mezcla de gases fisiológicos que proporciona a la espuma una alta solubilidad. Sin embargo, en los últimos años, muchos otros flebólogos y cirujanos vasculares han desarrollado diferentes procedimientos de fabricación de espuma. Específicamente, Nick Morrison mostró la baja tasa de efectos indeseables de una espuma hecha con una mezcla de O₂/CO₂ (Nick Morrison. Studies on safety of foam sclerotherapy Foam Sclerotherapy. John Bergan, Van Le Cheng. Páginas 183-193 Royal Society of Medicine Press Ltd. 2008). Estos gases tienen la ventaja de disolverse y difundirse de manera segura en nuestro organismo (Nick Morrison. Comparisons of side effects using foam air and carbon dioxide for endovenous chemical ablation J Vasc Surg. 2008 Jan 31).
- 65 **[0034]** Como se menciona anteriormente, el Dr. Juan Cabrera fue el pionero en el uso de una mezcla de gases fisiológicos que proporciona a la espuma una alta solubilidad. Sin embargo, en los últimos años, muchos otros flebólogos y cirujanos vasculares han desarrollado diferentes procedimientos de fabricación de espuma. Específicamente, Nick Morrison mostró la baja tasa de efectos indeseables de una espuma hecha con una mezcla de O₂/CO₂ (Nick Morrison. Studies on safety of foam sclerotherapy Foam Sclerotherapy. John Bergan, Van Le Cheng. Páginas 183-193 Royal Society of Medicine Press Ltd. 2008). Estos gases tienen la ventaja de disolverse y difundirse de manera segura en nuestro organismo (Nick Morrison. Comparisons of side effects using foam air and carbon dioxide for endovenous chemical ablation J Vasc Surg. 2008 Jan 31).

5 **[0035]** La fabricación de diferentes tipos de espumas usando medicamentos y fármacos comúnmente usados da como resultado una gran variabilidad de las espumas. De acuerdo con el procedimiento de fabricación usado, y dependiendo de la composición del gas y el agente esclerosante, se puede obtener una espuma de mejor o peor calidad.

[0036] Por lo tanto, existe la necesidad de encontrar dispositivos, kits, sistemas y procedimientos para obtener espumas de calidad que sean seguras y se puedan obtener de una manera relativamente barata.

10 **[0037]** El documento US-A-3 649 465 divulga un dispositivo de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

BREVE EXPLICACIÓN

15 **[0038]** En un primer aspecto, se proporciona un recipiente estéril para la producción de una composición esclerosante espumada de acuerdo con los rasgos característicos de la reivindicación 1. El recipiente comprende un cuerpo del recipiente que tiene una o más paredes laterales que se extienden entre una parte superior y una parte inferior del cuerpo del recipiente, y un elemento mezclador dispuesto en el cuerpo del recipiente. De este modo, se define un espacio espumante en el interior del cuerpo del recipiente entre las paredes laterales y el elemento mezclador. El elemento mezclador está configurado para acoplarse de forma operativa con un accionador giratorio sin que el accionador alcance el espacio espumante y el recipiente comprende una válvula adecuada para la introducción de una composición esclerosante líquida en el espacio espumante.

20 **[0039]** De acuerdo con este primer aspecto, se puede proporcionar un recipiente estéril en el que se puede introducir la composición esclerosante en forma líquida. Un elemento mezclador es un elemento que en última instancia crea una espuma mezclando el contenido del recipiente. De acuerdo con este aspecto, el elemento mezclador está dispuesto en el entorno estéril del recipiente, es decir, no es necesaria la introducción del elemento desde el exterior. Como el accionador giratorio nunca entra en el espacio espumante, la contaminación de la espuma se puede reducir al mínimo. No obstante, la rotación del accionador provoca que el elemento mezclador gire dentro del recipiente produciendo así una espuma.

25 **[0040]** El elemento mezclador está acoplado magnéticamente con el accionador giratorio. Se logra un acoplamiento magnético mediante el elemento mezclador que comprende una parte o elemento magnético, y el accionador también. El acoplamiento magnético se logra a través de las paredes del recipiente. El elemento mezclador está completamente encerrado dentro del cuerpo del recipiente. Por tanto, el espacio espumante no está contaminado.

30 **[0041]** En algunos ejemplos, el elemento mezclador puede comprender un alambre helicoidal sustancialmente dispuesto a lo largo de un círculo. En otros ejemplos, el elemento mezclador es un disco con dientes alrededor de su circunferencia. El disco podría tener una parte magnética de modo que se pueda accionar con un accionador magnético tal como un agitador magnético. En un ejemplo, un núcleo del disco puede estar hecho de material magnético, mientras que otras partes del disco están hechas de material no magnético, por ejemplo, un polímero.

35 **[0042]** En algunos ejemplos, la válvula adecuada para la introducción de una composición esclerosante líquida puede ser una válvula unidireccional, dispuesta para abrirse hacia el interior del cuerpo del recipiente. Una válvula unidireccional puede permitir que se inyecte o introduzca una composición esclerosante en el recipiente, pero impide que la válvula se abra. En algunos ejemplos, se puede usar una sola válvula tanto para la introducción de la composición esclerosante líquida como para la introducción de un gas fisiológico. En otros ejemplos, se puede proporcionar una válvula separada para la introducción de un gas fisiológico.

40 **[0043]** En la preparación de una composición esclerosante espumada, se pueden usar gases fisiológicos. Dicho gas fisiológico puede ser una mezcla de CO₂ y O₂. Por ejemplo, se puede usar una mezcla de 50/50. Una gran proporción de CO₂ da lugar a una rápida absorción en el cuerpo. Una gran proporción de O₂ hace que la espuma sea más estable. En un ejemplo alternativo, la cantidad máxima de CO₂ puede ser de un 70 %, los gases fisiológicos pueden estar en una proporción de 70/30.

45 **[0044]** El uso de gases fisiológicos se puede considerar más seguro para el paciente que el uso de aire (ambiente). Cuando se inyectan grandes cantidades de espuma, se recomienda usar gases fisiológicos. Los envases estériles de acuerdo con estos ejemplos se pueden, por tanto, configurar para su introducción.

50 **[0045]** El cuerpo del recipiente comprende además una salida para la extracción de la composición esclerosante espumada. Dicha salida puede tener la forma de una parte rasgable o frágil del cuerpo del recipiente, en o cerca del fondo del cuerpo del recipiente. Por tanto, se puede insertar una jeringa en el cuerpo del recipiente de manera segura y limpia, sin contaminar la espuma. La misma jeringa se puede usar posteriormente para la inyección de la composición esclerosante espumada en las venas de un paciente. Si se usa una parte rasgable o frágil del recipiente, el recipiente se tiene que desechar después de un solo uso.

55 **[0046]** En otro aspecto, se proporciona un kit para la preparación de una composición esclerosante espumada. El

kit comprende un recipiente de acuerdo con cualquiera de los ejemplos descritos en el presente documento, y comprende además un introductor para la introducción de un gas fisiológico, definiendo el introductor un primer canal para la introducción del gas fisiológico y un segundo canal para evacuar un gas en el interior del cuerpo del recipiente.

5 **[0047]** En algunos ejemplos, un kit puede comprender además una jeringa para aspirar la composición esclerosante espumada y/o uno o más recipientes de fármaco que contienen una composición esclerosante líquida.

[0048] Dichos kits se pueden envasar como una unidad en un envase esterilizado.

10 **[0049]** En algunos ejemplos, los envases de fármacos que comprenden la composición esclerosante líquida pueden ser envases de fármacos exprimibles. Al exprimir el recipiente, se hace más fácil introducir el fármaco líquido en el recipiente sin contaminación. En otros ejemplos, se pueden usar jeringas para extraer una composición del recipiente del fármaco e inyectarla en el recipiente para formar espuma.

15 **[0050]** En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para preparar una composición esclerosante espumada. El procedimiento comprende introducir una composición esclerosante líquida en un recipiente de acuerdo con cualquiera de los ejemplos descritos en el presente documento, y a continuación girar el accionador para hacer girar el elemento mezclador hasta que se haya obtenido una espuma adecuada.

20 **[0051]** En algunos ejemplos, girar el accionador puede comprender girar el accionador con una velocidad variable. Durante el proceso de elaboración de la espuma, puede ser beneficioso variar la velocidad, por ejemplo, un incremento gradual. Por ejemplo, en los casos en los que se usa un acoplamiento magnético entre el accionador y el elemento mezclador, un incremento gradual puede asegurar que el acoplamiento magnético se mantenga y sea eficaz entre el accionador y el elemento mezclador.

25 **[0052]** En algunos ejemplos, se pueden usar gases fisiológicos, en otros ejemplos se puede usar aire ambiente. En algunos ejemplos, se puede añadir glicerina a la composición líquida antes de mezclar.

30 **[0053]** Aún en otro aspecto, se proporciona una composición esclerosante espumada, obtenible por cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento. La composición esclerosante espumada obtenida se puede distinguir de las espumas obtenidas por el procedimiento de Tessari en su tamaño de burbuja y homogeneidad, y su estabilidad.

35 **[0054]** Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a la composición esclerosante espumada obtenible por cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, para su uso en el tratamiento de varices, arañas vasculares o hemorroides. Por tanto, este aspecto se refiere al uso de un fármaco esclerosante, para la fabricación de una composición esclerosante espumada obtenible por cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, para el tratamiento de varices, arañas vasculares; y también se puede formular como un procedimiento para el tratamiento de varices, arañas vasculares o hemorroides, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición esclerosante espumada obtenible por cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, en un sujeto que lo necesite, incluyendo un humano.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

45 **[0055]** Se describirán ejemplos no limitantes de la presente divulgación a continuación, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

Las figuras 1A – 1E ilustran esquemáticamente un ejemplo de un elemento mezclador que se puede usar en una variedad de recipientes para producir una composición esclerosante espumada;

50 las figuras 2A – 2D ilustran esquemáticamente un recipiente y un introductor de acuerdo con un ejemplo;

las figuras 3A – 3F ilustran esquemáticamente los resultados de pruebas comparativas en espumas obtenidas con recipientes y procedimientos de acuerdo con la presente divulgación y espuma obtenida con el procedimiento de Tessari;

55 las figuras 4A – 4H ilustran esquemáticamente otros resultados de la prueba comparativa;

60 las figuras 5A – 5H ilustran esquemáticamente un ejemplo de un recipiente y sus componentes, no de acuerdo con la invención; y

las figuras 6A – 6G ilustran esquemáticamente otro ejemplo de un recipiente y sus componentes, no de acuerdo con la invención.

65 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE EJEMPLOS

5 [0056] La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento se refiere a la cantidad de la composición espumada que, cuando se administra, es suficiente para tratar las enfermedades a las que se dirige. La dosis específica de la composición esclerosante espumada para obtener un beneficio terapéutico puede variar dependiendo de las circunstancias particulares del caso.

10 [0057] Como se menciona anteriormente, un aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición esclerosante espumada obtenible por cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento. La expresión "obtenible por" se usa en el presente documento para definir la composición esclerosante espumada mediante su proceso de preparación. En particular, se refiere a la composición espumada que se puede obtener a través del proceso de preparación que comprende las etapas de: introducción de una composición esclerosante líquida en un recipiente de acuerdo con cualquiera de los ejemplos descritos en el presente documento, y giro del accionador para hacer girar el elemento mezclador hasta que se haya obtenido una espuma adecuada.

15 [0058] Para los propósitos de la presente divulgación, las expresiones "obtenible", "obtenida" y expresiones equivalentes similares se usan de manera intercambiable y, en cualquier caso, la expresión "obtenible" abarca la expresión "obtenida".

20 [0059] A lo largo de la presente divulgación, los términos esclerosante y que esclerosa se usan de manera intercambiable. De forma similar, espuma esclerosante y composición esclerosante espumada también se usan de manera intercambiable.

25 [0060] Para los propósitos de la presente divulgación, el término composición esclerosante espumada se refiere a una composición de una espuma que puede provocar un efecto esclerosante, es decir, una composición para su uso como medicamento para inyección intravenosa, que puede provocar una lesión en la pared del vaso por vacuolización endotelial de la membrana celular epitelial (la capa en contacto con la circulación sanguínea). Por lo tanto, la composición esclerosante espumada irrita la superficie interior de la vena y solo produce la formación de trombo formado por plaquetas y agregados. De forma similar, el término composición esclerosante líquida se refiere a una composición en forma líquida que incluye un agente esclerosante. La composición esclerosante líquida forma un ingrediente para obtener la composición esclerosante espumada.

30 [0061] Las composiciones esclerosantes de acuerdo con los ejemplos de la presente divulgación comprenden un agente esclerosante y también un vehículo adecuado que se puede inyectar sin toxicidad en las venas afectadas. En algunos ejemplos, el líquido se selecciona de agua (en particular agua destilada) y solución salina fisiológica.

35 [0062] Los ejemplos de agentes esclerosantes que pueden estar presentes en las composiciones esclerosantes de los ejemplos de la presente divulgación incluyen, sin limitación, polidocanol, tetradecil sulfato de sodio, glicerina cromada, solución salina hipertónica, morruato de sodio y esclerodex (solución salina hipertónica en combinación con dextrosa).

40 [0063] En un ejemplo particular, la composición esclerosante usada comprende polidocanol y agua. En otro modo de realización, la composición esclerosante comprende además glicerina.

45 [0064] En un ejemplo particular, la composición esclerosante puede comprender una solución de un agente esclerosante, tal como polidocanol, en un líquido, tal como agua o solución salina fisiológica, a una concentración de 2 mg a 20 mg en 1 ml de líquido (que corresponde a un 0,20 - 2,0 %) (p/v). En otro ejemplo, la composición esclerosante puede comprender una solución de un agente esclerosante, tal como polidocanol, en un líquido, tal como agua o solución salina fisiológica, a una concentración de 2 mg a 5 mg en 1 ml de líquido (que corresponde a un 0,20 - 0,50 % (p/v)). Con los dispositivos y procedimientos descritos en el presente documento, se ha descubierto que, incluso a concentraciones muy bajas, por ejemplo, un 0,2 % (p/v), todavía se puede obtener una espuma estable, a diferencia del procedimiento de Tessari.

50 [0065] En otro ejemplo particular, la composición esclerosante puede comprender una solución de polidocanol en agua o solución salina fisiológica a una concentración de 5 mg/ml.

55 [0066] En otro ejemplo particular, la composición esclerosante puede comprender una solución de polidocanol en agua o solución salina fisiológica a una concentración de 20 mg/ml.

60 [0067] En algunos ejemplos, la composición esclerosante espumada puede tener una densidad de 0,07 g/ml - 0,19 g/ml y una semivida de $6,5 \pm 3$ a $10,6 \pm 3$ minutos.

65 [0068] Las figuras 1A - 1E ilustran esquemáticamente un ejemplo de un elemento mezclador que se puede usar en una variedad de recipientes para producir una composición esclerosante espumada. La figura 1A ilustra esquemáticamente una vista tridimensional de un elemento mezclador. El elemento mezclador en este ejemplo es un disco 10, que comprende una abertura central 12 en la que se puede colocar un elemento magnético. El elemento o núcleo magnético se puede mantener en su lugar entre protuberancias alrededor del borde de la abertura central, como se muestra en la figura 1B.

- 5 [0069] El disco en este ejemplo tiene un anillo exterior 14 con dientes 16 que se extienden verticalmente. Las partes 18 del anillo exterior 14 pueden ser de altura variable como se muestra en este ejemplo. Las figuras 1C, 1D y 1E muestran, respectivamente, una vista lateral, una vista en planta y una vista en sección transversal del mismo disco.
- [0070] El disco puede estar hecho de un material no magnético (aparte del elemento del núcleo magnético). Por ejemplo, se puede usar un material polimérico tal como, por ejemplo, polipropileno (PP) o politetrafluoroetileno (PTFE) o nailon.
- 10 [0071] En otros ejemplos, en lugar de dientes que se extienden verticalmente 16, se pueden usar dientes que se extienden horizontalmente. En algunos ejemplos, en lugar de una abertura central, se puede proporcionar una carcasa central en la que está contenido el elemento de núcleo magnético.
- 15 [0072] Las figuras 2A – 2D ilustran esquemáticamente un recipiente y un introductor de acuerdo con un ejemplo. Se puede usar un elemento mezclador de acuerdo con el ejemplo de la figura 1 en combinación con dicho recipiente.
- 20 [0073] El recipiente en este ejemplo comprende un cuerpo del recipiente 20 y una tapa separada 30 para cerrar la parte superior del cuerpo del recipiente. La tapa separada puede tener, por ejemplo, un acoplamiento roscado con el cuerpo del recipiente. Esto se ilustra en la figura 2D. En la tapa de acuerdo con este ejemplo, se proporciona una válvula 35.
- 25 [0074] La válvula 35 se puede usar para la introducción de la composición esclerosante líquida. Se puede usar la misma válvula para la introducción de gases fisiológicos, por ejemplo, una mezcla de O₂/CO₂. Para la introducción del gas fisiológico, se puede usar un introductor como el ilustrado en las figuras 2A – 2C.
- 30 [0075] El introductor 40 tiene un mango 42 por el cual se puede sujetar y manipular el introductor. El introductor 40 en este ejemplo incluye una parte cilíndrica con un extremo en forma de cuña o afilado. El extremo en forma de cuña con una pared recta y una pared inclinada permite una introducción más fácil en la válvula del recipiente. La parte cilíndrica y la cuña del introductor están divididas por una pared central 45 en dos canales diferentes. Un primer canal 46 puede servir para la introducción del gas fisiológico. Para este fin, se puede introducir un tubo 50 o boquilla de un cilindro de gas en el canal 46. Un segundo canal se extiende al mismo recipiente y sirve para evacuar el gas en el interior del recipiente.
- 35 [0076] El recipiente 20 se puede esterilizar y envasar en un envase estéril, por ejemplo, una envoltura. Encerrado dentro del recipiente ya se puede proporcionar un elemento mezclador. Por ejemplo, se podría usar el disco con núcleo magnético del ejemplo 1.
- 40 [0077] En algunos de los experimentos, se ha usado un recipiente de material polimérico de polipropileno, que tiene una conformación ligeramente cónica con una altura de 7 cm de diámetro, una base de 5 cm de diámetro. El recipiente en el ejemplo ilustrado tiene una escala que muestra 20, 40, 60, 80 y 100 ml.
- 45 [0078] Como accionador giratorio se puede usar un agitador magnético estándar que se encuentra con frecuencia en los laboratorios. El recipiente se puede colocar sobre el agitador magnético que puede comprender abrazaderas para sujetar el recipiente. El agitador magnético cuando está en funcionamiento provoca un campo magnético giratorio. El campo giratorio se puede crear por un imán giratorio o bien un conjunto de electroimanes estacionarios. El campo magnético giratorio se arrastra a lo largo del núcleo magnético del disco mezclador y, de este modo, lo hace girar.
- 50 [0079] Se han llevado a cabo experimentos usando un agitador magnético con un control analógico tipo AGIMATIC® (código 7000242) sin calentamiento para velocidades de 60 a 1600 rpm. Puede comprender una placa superior de acero inoxidable (tipo 304 AISI®) que tiene un diámetro de 14,5 cm, en el que se puede situar el recipiente. También tiene un anillo de seguridad contra derrames que consiste de dos discos de plástico de 15 cm de diámetro que tienen una abertura central de 5 cm, en la que se puede colocar el recipiente.
- 55 [0080] Por tanto, el sistema puede usar aire atmosférico estéril que está contenido en el interior del recipiente o una mezcla de gases basada en una composición fisiológica basada en una combinación de O₂/CO₂. Dependiendo de la variz que se va a tratar, dependiendo del perfil de cada paciente y/o del volumen deseado inyectado, se puede decidir el uso de una mezcla de aire o bien de gas, sin necesidad de abrir el recipiente.
- 60 [0081] Este tratamiento se puede aplicar a una gran variedad de tipos de varicosidad, de tamaño y de localización, de forma ambulatoria y sin limitación en la realización de actividades diarias. Desde arañas vasculares, varices o venas subcutáneas capilares hasta varices de gran volumen, prácticamente todas se pueden tratar con la espuma resultante.
- 65 [0082] Otro aspecto ofrecido con una técnica de escleroterapia realizada con la espuma en los ejemplos de la presente divulgación puede ser que no se requiere ayuno o ninguna preparación específica del paciente. Los pacientes que siguen el tratamiento con tratamiento anticoagulante tal como ácido acetilsalicílico, clopidogrel o similar o con acenocumarol oral (Sintrom®) pueden no estar obligados a suspender su tratamiento.

[0083] De acuerdo con un aspecto, una espuma esclerosante se puede preparar sustancialmente como sigue:

5 a).- Se abre el envase estéril. En esta fase, el recipiente todavía está cerrado con la tapa, contiene gas estéril, así como el disco giratorio con bordes dentados (bordes con grosor decreciente) que lleva en el centro un imán. El introductor está contenido en el mismo envase y puede estar preposicionado en la válvula.

10 b).- Introducir el agente esclerosante previamente seleccionado a través de la válvula localizada en la superficie de la tapa usando el introductor insertado en la misma válvula.

15 c).- Se puede introducir una mezcla de gases fisiológicos (en este ejemplo, 50/50 de CO₂ y O₂) a través de la boquilla del introductor (oxígeno y dióxido de carbono en diferentes proporciones), puede ser necesario introducir el gas en el recipiente antes de inicio del batido o la emulsificación. Se puede usarse el introductor para este propósito. Con respecto a la fuente de la mezcla de gases, típicamente se puede usar un cilindro que tenga una válvula de seguridad. Se puede adaptar con una extensión de sonda nasogástrica con un diámetro máximo de 5,3 mm. El tubo se puede introducir a través del introductor en la tapa del recipiente.

20 **[0084]** Después de unos segundos, por ejemplo, tres segundos desde la apertura de la llave del cilindro de gas, el aire contenido en el recipiente será reemplazado por el nuevo gas seleccionado, ya que se calcula una salida de 300 cm³.

[0085] A continuación, el introductor se puede retirar nuevamente para que el recipiente se cierre. Al mismo tiempo, la mezcla de gases elegida se mantiene en el recipiente y será el gas contenido en las burbujas de la espuma.

25 **[0086]** Se ha descubierto que puede ser ventajoso incrementar gradualmente la velocidad de giro del agitador magnético. En general, en tres minutos se ha formado suficiente espuma estable.

30 **[0087]** En algunos ejemplos, la mezcla se realiza durante 30 segundos – 4 minutos, más en particular durante 1 minuto – 3 minutos.

35 **[0088]** Una vez que se ha formado la espuma, se puede retirar la tapa y se puede usar una jeringa para aspirar la espuma. Se ha descubierto que es ventajoso comenzar la aspiración de la espuma desde el área central del recipiente. Se ha descubierto que, en general, la espuma más homogénea se localizaba en o cerca del fondo del recipiente y en una parte central del fondo.

[0089] Los siguientes ejemplos específicos con referencia a las figuras 3 y 4 sirven para ilustrar las características de la composición esclerosante espumada que se puede obtener usando ejemplos de los sistemas y procedimientos de la presente divulgación.

40 Ejemplo 1. Estudio de viabilidad del proceso de la presente invención y prueba comparativa con el procedimiento de Tessari.

45 **[0090]** El Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC) que pertenece al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) fue contratado para llevar a cabo las pruebas que se describen a continuación. El propósito de este estudio fue demostrar la viabilidad de nuevos procedimientos y sistemas de fabricación de la composición en forma de espuma normalizada y comparar sus características con las espumas obtenidas con el procedimiento de Tessari. En particular, se examinaron la estabilidad de la espuma y las propiedades fisicoquímicas obtenidas de la burbuja.

50 *Materiales y procedimientos*

[0091] Para obtener las composiciones espumadas de la presente divulgación, así como las espumas comparativas obtenidas por el procedimiento de Tessari, se usó etoxisclerol (polidocanol) en dos concentraciones diferentes: 0,5 % y 2 % (peso/volumen) en agua destilada para crear el detergente de espuma.

55 **[0092]** Se compararon dos procedimientos de preparación: preparación usando un agitador magnético y un elemento mezclador magnético en un recipiente sustancialmente como se describe con referencia a las figuras 1 y 2, y el procedimiento de Tessari.

60 **[0093]** Los experimentos se realizaron con aire atmosférico, y también usando como mezcla de gases O₂/CO₂ con una proporción en volumen de 50/50. La mezcla de gases se obtuvo de un cilindro de gas de 10 litros con un 50 % de oxígeno y un 50 % de dióxido de carbono a 90,2 bares de presión (botella Linde n.º 307 265).

65 **[0094]** En resumen, los siguientes experimentos se realizaron tanto para el procedimiento de agitación magnética como para el procedimiento de Tessari:

Mezcla de gases	Concentración de agente esclerosante
Aire	0,5 %
Aire	2 %
O ₂ /CO ₂ (50/50)	2 %

[0095] Los experimentos realizados usando el procedimiento de Tessari usaron jeringas de 10 ml de BD® y B/Braun® con conexión de Luer, es decir, roscada. Como grifo de tres vías, se usó el modelo Discifix® de B/Braun® y para cada experimento se realizaron 20 pases de jeringa para mezclar gas y líquido (3 ml) manteniendo una proporción de volumen líquido/gas fija en 1/3.

[0096] Para la fabricación de la espuma usando el agitador magnético, se introdujeron 3 ml de la solución acuosa de agente esclerosante (también etoxiesclerol) al 0,5 % o 2 % en un recipiente que contenía un disco magnético y se inició la agitación a 300 rpm durante 15 segundos hasta 700 rpm durante 15 segundos y 2 minutos a 1600 rpm. Esto se hizo tanto para las muestras que usan aire (ambiente) como para las muestras que usan la mezcla de O₂ y CO₂. Una vez que se formó la emulsión, se usaron jeringas de 10 ml de diferentes marcas BD® y B/Braun® para aspiración para realizar las mediciones correspondientes.

[0097] Una vez que se formaron las diversas espumas, se colocaron en portaobjetos para un microscopio. Se colocaron espaciadores a 60 +/- 10 micrómetros y a continuación se colocó un cubreobjetos en su posición apropiada.

[0098] Las muestras se fotografiaron a través de un microscopio Zeiss acoplado a una Canon Power Shot S90 que se veía a través de una lente de 2,5x. Se generaron imágenes de 2428x1821 micrómetros². Posteriormente, estas imágenes se trataron de manera homogénea con el programa ImageJ usando el procedimiento "umbral" y el análisis de partículas con la configuración: Tamaño 150-infinito, circularidad 0,75-1 e "incluir agujeros". Los resultados incluyeron más de 100 burbujas y el diámetro de las burbujas se calculó usando la proyección plana de la imagen.

[0099] Las imágenes de espuma originales obtenidas así como las imágenes tratadas correspondientes a la espuma de la invención se representan en la figura 3C. En el lado izquierdo, se muestra la imagen original, mientras que en el lado derecho, se muestra la imagen tratada que se usó para el cálculo del tamaño de la burbuja. La imagen en el medio es una imagen en una fase intermedia del procesamiento. Las imágenes correspondientes para la espuma obtenida con el procedimiento Tessari se observan en la figura 3D. La figura 3E sirve para comparar las imágenes originales en el lado izquierdo de ambas espumas (procedimiento de Tessari en el lado derecho y espuma obtenida usando agitación magnética en el lado izquierdo).

[0100] Además, se calculó la semivida de la espuma. La semivida se midió colocando jeringas en posición vertical contra un fondo oscuro que contenía un cronómetro. Se tomaron fotografías a una distancia fija cada 30 segundos. La semivida se definió como el tiempo necesario para que la mitad del volumen inicial de espuma esclerosante (que se determinó a partir del peso de la espuma) se convirtiera en líquido. Usando el programa ImageJ, se determinó la altura del líquido frente al tiempo y se calculó la relación entre esta altura y la altura inicial de la espuma. La altura final del líquido se determinó a partir de los datos de la fracción en el volumen de la fase continua de la espuma que se determinó a partir del volumen de la espuma y su peso.

[0101] La figura 3A muestra la cantidad de líquido en la jeringa a lo largo del tiempo para un ejemplo de la espuma obtenida con el agitador magnético usando una concentración de un 0,5 % de etoxiesclerol y usando aire como gas. El signo de referencia H indica la altura original de la espuma, mientras que h indica la altura del líquido y t es el tiempo en minutos. De la figura 3A se puede deducir que la espuma de acuerdo con este ejemplo específico mostró un tiempo de semivida de aprox. 5,9 minutos.

[0102] De forma similar, la figura 3B muestra los mismos datos para el ejemplo comparativo de la espuma obtenida con el agitador magnético usando una concentración al 2 % de etoxiesclerol con O₂/CO₂ (50/50) como gas. En este ejemplo específico, se midió una semivida de aprox. 2,2 minutos.

[0103] Para calcular la proporción líquido/gas en las espumas obtenidas usando el agitador magnético, se pesaron las jeringas antes y después de haberlas llenado con espuma usando una balanza de alta precisión de orden de una milésima de gramo.

[0104] La figura 3F muestra una comparación de la distribución del tamaño de burbuja para una espuma obtenida con un agitador magnético (a la izquierda) y una espuma obtenida con el procedimiento de Tessari (a la derecha).

[0105] El tamaño promedio en número de burbujas obtenidas por el agitador magnético es $D = 104 \pm 22 \mu\text{m}$ y $\sigma = 74 \pm 22 \mu\text{m}$ y $65 \pm 20 \mu\text{m}$ para etoxiesclerol al 2 % con aire y O₂/CO₂, respectivamente. En el presente documento, D es el diámetro de la burbuja, y σ es la desviación estándar del diámetro. El tamaño promedio en número de burbujas obtenidas por el procedimiento de Tessari es $D = 51 \pm 20 \mu\text{m}$ y $\sigma = 40 \pm 20 \mu\text{m}$ y $40 \pm 15 \mu\text{m}$ para etoxiesclerol al 2 %

con aire y O₂/CO₂, respectivamente.

Conclusiones:

- 5 **[0106]** Con respecto a la estabilidad y la semivida (T_m), las espumas obtenidas usando el proceso de agitación magnética mostraron una semivida de $6,5 \pm 3$ minutos para etoxiesclerol al 0,5 % y $10,6 \pm 3$ minutos para etoxiesclerol a concentraciones de un 2 %, respectivamente, usando aire como gas en ambos casos.
- 10 **[0107]** Las espumas obtenidas usando el procedimiento de Tessari tenían una semivida de $1,1 \pm 0,5$ minutos para etoxiesclerol al 0,5 % y $2,0 \pm 0,5$ minutos para una concentración de un 2 % de etoxiesclerol usando aire. En ambos casos, se aplica un intervalo de confianza de un 95 %.
- 15 **[0108]** Usando la mezcla de gases (O₂/CO₂ 50/50) con concentraciones de etoxiesclerol de un 2 %, la semivida con el sistema de agitación magnética fue de $2,2 \pm 0,5$ minutos en comparación con $1,0 \pm 0,5$ minutos obtenidos por el procedimiento de Tessari.
- 20 **[0109]** La fracción líquida de las espumas preparadas con el presente procedimiento usando aire ambiente es $0,093 \pm 0,0009$ para concentraciones de etoxiesclerol de un 0,5 % y $0,081 \pm 0,016$ para una concentración de etoxiesclerol de un 2 %. Estas fracciones corresponden a una proporción de gas con respecto a líquido de aproximadamente 1/9 - 1/10. Cuando se usó la mezcla de gases O₂/CO₂, se logró una disminución en el gas hasta que se logró una proporción de 1/6 ($0,14 \pm 0,02$).
- 25 **[0110]** El procedimiento de Tessari utiliza una proporción predeterminada de 1/3 siguiendo algunas guías de consenso o de escleroterapia.
- 30 **[0111]** En general, se observó que las espumas preparadas con concentraciones de etoxiesclerol de un 2 % son más estables que las preparadas con etoxiesclerol al 0,5 %, independientemente de la mezcla de gases y el procedimiento de preparación usado. Las espumas que se prepararon con aire fueron sistemática y significativamente más estables que las preparadas con la mezcla de O₂/CO₂.
- 35 **[0112]** De forma interesante, las mediciones mostraron que el procedimiento de Tessari genera burbujas más pequeñas pero con una mayor dispersión que da como resultado un mayor volumen promedio de burbujas en la cabeza de la presente invención (véanse, por ejemplo, las figuras 3C, 3D y 3F).
- 40 **[0113]** Con respecto al tamaño de burbuja, se ha descubierto que el diámetro promedio de la burbuja preparado de acuerdo con el procedimiento de agitación magnética es significativamente diferente (a un nivel de un 87 %) de acuerdo con la concentración de etoxiesclerol. El tamaño de la espuma a un 0,5 % mostró un diámetro promedio de $D = 134 \pm 33 \mu\text{m}$, en comparación con $D = 104 \pm 33 \mu\text{m}$ del etoxiesclerol al 2 %. El tamaño de burbuja resultante es, por tanto, claramente sensible a la concentración de etoxiesclerol.
- 45 **[0114]** La desviación estándar de las medidas de la población tiene el mismo nivel de significación, respectivamente (109 ± 21 frente a 74 ± 22), donde el ancho relativo de las diferentes poblaciones corresponde a una probabilidad de un 91 %. Además, el ancho relativo para la concentración de polidocanol al 0,5 % es de 0,84, mientras que el ancho para un 2 % de polidocanol es de 0,70. (Estadístico usado: pruebas de la t)
- 50 **[0115]** Con respecto al procedimiento de Tessari, el tamaño promedio en número de las burbujas es significativamente menor que el promedio obtenido por el procedimiento de agitación magnética $D = 38 \pm 17 \mu\text{m}$. $\sigma = 25 \pm 15$ para etoxiesclerol al 0,5 %, y $D = 51 \pm 20 \mu\text{m}$ y $40 \pm 20 \mu\text{m}$ para etoxiesclerol en una concentración de un 2 %. Sin embargo, la proporción de volumen de las burbujas con respecto al volumen total resulta ser mayor para el procedimiento de Tessari que para el procedimiento de agitación magnética divulgado en el presente documento. Esto se debe a la heterogeneidad de la espuma obtenida por el procedimiento Tessari: a pesar de tener un diámetro promedio menor, también existen algunas burbujas significativamente mayores.
- 55 **[0116]** Con el procedimiento de agitación magnética ilustrado, se puede obtener una espuma relativamente homogénea, con estabilidad incrementada en comparación con el procedimiento de Tessari (el estándar actual en la industria).
- 60 **[0117]** Se analizan algunos otros resultados experimentales con respecto a las figuras 4A – 4H. Las figuras 4A y 4B muestran imágenes fotográficas obtenidas con un procedimiento de agitación magnética y el procedimiento de Tessari, respectivamente. Se usó una concentración de un 2 % de etoxiesclerol en agua destilada, con aire como gas.
- 65 **[0118]** Las figuras 4C y 4D muestran imágenes fotográficas obtenidas con un procedimiento de agitación magnética y el procedimiento de Tessari, respectivamente. Se usó una concentración de un 2 % de etoxiesclerol en agua destilada, con una mezcla de O₂ y CO₂ como gas (proporción de volumen 50/50).
- [0119]** Las figuras 4E y 4F muestran la distribución del tamaño de las burbujas de la espuma correspondiente a las

imágenes 4A y 4B respectivamente. Las figuras 4G y 4H muestran la distribución del tamaño de las burbujas de la espuma correspondiente a las imágenes de las figuras 4C y 4D, respectivamente. En ambos casos, se puede observar que el procedimiento de Tessari puede dar lugar a un tamaño de burbuja promedio más pequeño, pero la espuma es menos homogénea. El intervalo de burbujas en los procedimientos de agitación magnética es de 50 - 150 μm , mientras que el intervalo de burbujas en los procedimientos de Tessari es de 25 - 245 μm . La heterogeneidad incrementada de la espuma da lugar a la coalescencia y a menos estabilidad.

[0120] Las figuras 5A - 5H ilustran esquemáticamente otro ejemplo de un recipiente para preparar una composición esclerosante espumada. Se muestra un recipiente 100. Se proporciona una parte frágil 180 en este ejemplo cerca del fondo del recipiente 100. Después de preparar la espuma, la espuma se puede extraer introduciendo una jeringa a través del puerto 180.

[0121] En la parte superior del recipiente 100, se proporciona una válvula 125. La válvula en este ejemplo tiene cuatro hojas. Puede ser una válvula unidireccional.

[0122] En el recipiente se proporciona un elemento mezclador. El elemento mezclador en este ejemplo tiene un eje 150. En un extremo distal del eje, se proporciona una pluralidad de patas o "radios" que se extienden radialmente 152. Pueden ser parte integrante del eje 150. En un ejemplo alternativo, el elemento mezclador puede comprender varios componentes separados. Por ejemplo, se puede proporcionar un eje separado y un elemento espumador (es decir, un elemento en contacto con líquido y gas para crear la espuma). Además, el eje en algunos ejemplos se podría dividir en varios componentes.

[0123] El extremo proximal del eje 150 tiene una ranura 145 en la que se puede introducir un eje de un accionador giratorio. En el extremo proximal del eje, se proporciona una brida vertical 140 con extensión horizontal 143. Una pared vertical en forma de anillo 148 puede ser parte integrante del cuerpo del recipiente. La extensión horizontal de la brida 140 se puede soportar sobre la pared vertical 148.

[0124] Un accionador giratorio puede tener un eje con un extremo distal que tenga una conformación complementaria a la ranura formada en el extremo proximal del eje 150. La extensión horizontal 143 de la brida 140 forma un cojinete de fricción con la pared cilíndrica vertical 140. Los materiales adecuados para el cuerpo del recipiente y el elemento mezclador pueden ser polímeros, en particular polímeros que tengan un bajo coeficiente de fricción. Se pueden usar teflón o materiales que tienen un revestimiento de teflón en algunos ejemplos.

[0125] También en este ejemplo, el accionador giratorio no entra en el interior del cuerpo del recipiente, es decir, en el espacio espumante. El espacio espumante está cerrado desde el exterior por la tapa y la unión entre la brida vertical 140 del eje 150 y la pared vertical 148 de la tapa. Por tanto, el espacio espumante puede estar virtualmente libre de contaminación. Un aspecto de este ejemplo es que se pueden lograr mayores velocidades de rotación con el elemento mezclador, ya que el acoplamiento es mecánico en lugar de magnético como en los ejemplos ilustrados previamente.

[0126] La parte superior del cuerpo del recipiente comprende otra brida en forma de anillo 118. Una tapa 120 que comprenda la válvula 125 puede estar unida a la brida en forma de anillo. Para este fin, la tapa 120 puede comprender dedos elásticos 128 que se pueden sujetar alrededor de la pestaña vertical 118. Se puede tener referencia a la figura 5G.

[0127] La válvula 125 se puede usar para la introducción de la composición esclerosante en forma líquida. La composición esclerosante se puede introducir usando una jeringa. Si el recipiente de la composición esclerosante es exprimible, la composición se puede introducir directamente desde el recipiente del fármaco al recipiente para formar espuma.

[0128] En los ejemplos en los que se usan gases fisiológicos para la creación de la espuma, se puede usar la misma válvula 125. Se podría usar un introductor similar al usado en el ejemplo de las figuras 1 y 2.

[0129] Los componentes y el ensamblaje del recipiente 100 se pueden ver en la figura 5H. Un recipiente de acuerdo con este ejemplo puede comprender un cuerpo del recipiente 110, un elemento mezclador 150 y una tapa 120 que incorpora una válvula.

[0130] El recipiente ensamblado resultante se puede envasar y esterilizar. Después de abrir el envase (por ejemplo, envoltura o lámina), el recipiente contiene aire estéril. Para hacer la espuma, la única contaminación posible puede resultar de la introducción de la composición líquida esclerosante. Sin embargo, esta contaminación será muy limitada. Si se usan gases fisiológicos en la preparación de la espuma, entonces también la contaminación es muy limitada, ya que también se controla la calidad del gas fisiológico. Puede reemplazar cualquier contaminación a medida que se introduce. Para extraer la espuma, se puede introducir una jeringa a través del puerto 180.

[0131] Otro ejemplo de un recipiente se ilustra esquemáticamente en las figuras 6A - 6G. En este ejemplo, un conjunto de recipiente 200 comprende un cuerpo del recipiente 210, una tapa 230 que se puede atornillar en la parte superior del cuerpo del recipiente, un elemento mezclador que está compuesto por un eje y un anillo espumador 270,

y una tapa con 220 que lleva una válvula 225.

5 **[0132]** Cerca de la parte superior del cuerpo del recipiente 210 se proporcionan hilos 212. Se proporcionan hilos de acoplamiento en una superficie interna de la tapa 230. La tapa 230 comprende una abertura central 235 a través de la cual el eje 250 se extiende hacia el interior del cuerpo del recipiente. La tapa 230 también puede comprender otra abertura más pequeña 232 con una brida circular sobre la cual se puede montar la tapa de la válvula 220.

10 **[0133]** La tapa 230 en este ejemplo comprende una extensión cilíndrica central 238 que se extiende hacia abajo. La tapa 230 puede comprender además una parte de agarre 234 con rugosidad incrementada para facilitar el agarre y el giro.

15 **[0134]** El elemento mezclador en este ejemplo puede comprender un eje 250. Se puede acoplar un anillo espumador 270 en el extremo distal del eje 250. El eje 250 puede comprender cuatro patas 255, y el anillo espumador 270 puede comprender una ranura central 275 que tiene una conformación complementaria a las patas 255 del eje 250.

20 **[0135]** El anillo espumador puede comprender además un anillo circunferencial 276 sobre el cual se monta una pluralidad de discos cilíndricos 278. En un modo de realización alternativo, en lugar de los discos en el anillo 276, se puede proporcionar un filamento helicoidal enrollado a lo largo de un círculo. Puentes horizontales 172 pueden conectar el anillo 276 con la ranura 275.

25 **[0136]** El eje 250 tiene una parte cilíndrica con dedos que se extienden verticalmente 253. En los extremos de los dedos se pueden proporcionar partes verticales 254. Los dedos pueden ser elásticamente deformables. A medida que el eje 250 se introduce en la abertura central 235 de la tapa 235, los dedos se pueden empujar ligeramente hacia adentro. Una vez que las partes verticales 254 se extienden más allá de la extensión central cilíndrica 238 de la tapa 230, las partes verticales, debido a la deformabilidad elástica de los dedos 253, se mueven hacia afuera. Por tanto, se puede lograr un acoplamiento de sujeción del eje 250 con la tapa 230.

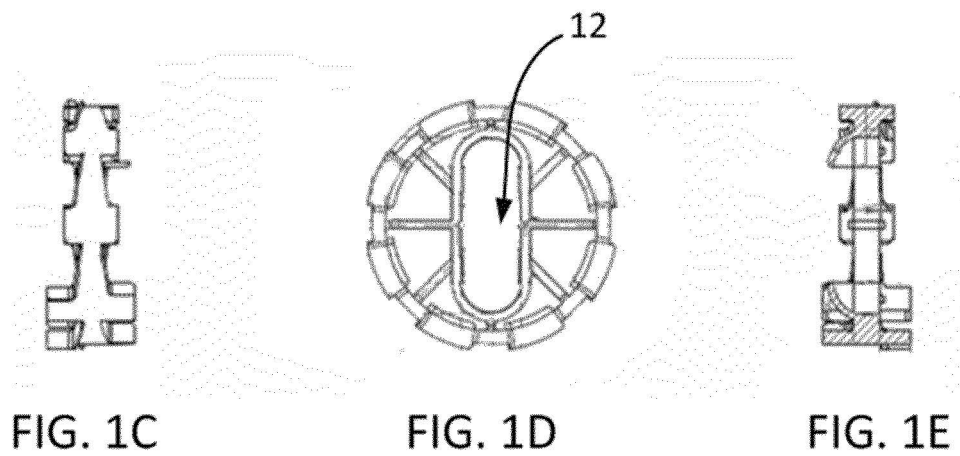
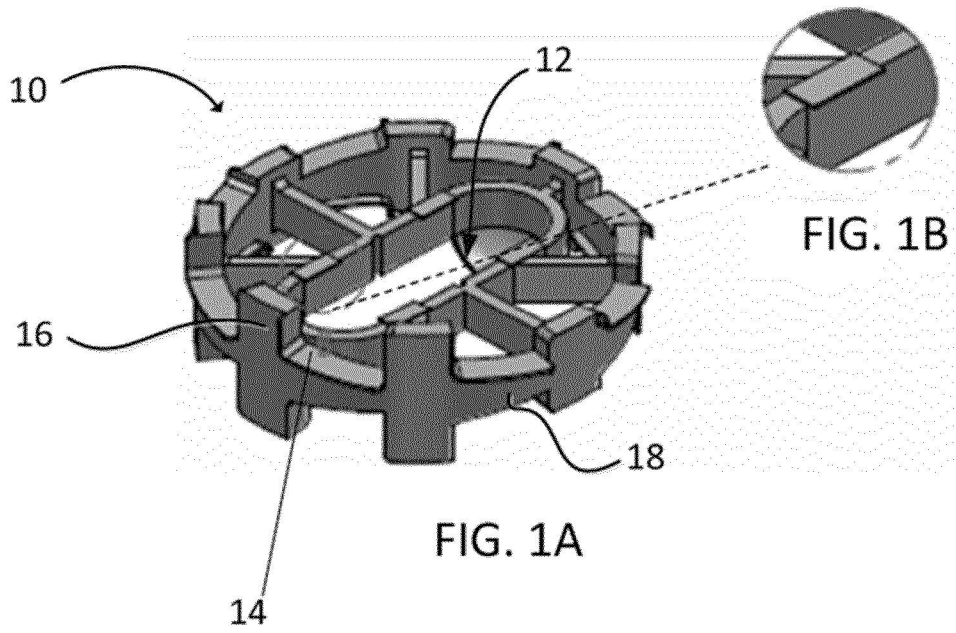
30 **[0137]** Como en el ejemplo anterior, también se proporciona un acoplamiento mecánico entre el accionador giratorio y el eje 250 del elemento mezclador. También en este ejemplo, el espacio espumante está sustancialmente cerrado desde el exterior por la unión entre el eje 250 y la extensión cilíndrica 238 de la tapa. El accionador giratorio desde el exterior del entorno estéril no entra en el espacio espumante, lo que reduce o evita cualquier posible contaminación. Contrariamente al ejemplo anterior, la tapa en su conjunto se puede retirar del cuerpo del recipiente. Sin embargo, esto no es necesario para aspirar la espuma en ejemplos en los que se proporciona un puerto 280 para aspirar la espuma. Como se menciona con respecto a los ejemplos anteriores, el puerto 280 puede tomar la forma de una parte frágil de la pared lateral del cuerpo del recipiente. En ejemplos alternativos, se puede disponer un puerto para aspiración en el fondo del cuerpo del recipiente.

35 **[0138]** Aunque solo se han divulgado una serie de ejemplos particulares en el presente documento, los expertos en la técnica entenderán que son posibles otros modos de realización y/o usos alternativos y modificaciones obvias y equivalentes de los mismos. El alcance de la presente divulgación no debe estar limitado por ninguno de los modos de realización particulares divulgados, sino que se debe determinar solo mediante una lectura justa de las reivindicaciones que siguen.

40

REIVINDICACIONES

1. Un recipiente estéril para la producción de una composición esclerosante espumada, comprendiendo el recipiente
- 5 en el que el cuerpo del recipiente (20, 210) que tiene una o más paredes laterales que se extienden entre una parte superior y una parte inferior del cuerpo del recipiente (20, 210),
- una tapa para cerrar la parte superior del cuerpo del recipiente y
- 10 un elemento mezclador (10) dispuesto en el cuerpo del recipiente, en el que el elemento mezclador comprende un elemento magnético,
- un espacio espumante que se forma en el interior del cuerpo del recipiente entre las paredes laterales y el elemento mezclador,
- 15 en el que el elemento mezclador (10) está configurado para acoplarse de forma operativa con un accionador giratorio sin que el accionador alcance el espacio espumante, en el que el accionador es un agitador magnético,
- en el que el recipiente comprende una válvula (35, 125) adecuada para la introducción de una composición esclerosante líquida en el espacio espumante, y
- 20 el recipiente tiene un fondo configurado para que se sitúe sobre el agitador magnético de modo que el agitador magnético, cuando está en funcionamiento, provoca un campo magnético giratorio y hace girar el elemento mezclador (10), **caracterizado por que** el elemento mezclador está configurado para crear una composición esclerosante espumada cuando gira, y **por que** el cuerpo del recipiente (20, 210) comprende además una salida dispuesta en o cerca del fondo del cuerpo del recipiente para la extracción de la composición esclerosante espumada desde el fondo del cuerpo del recipiente.
- 25
2. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el elemento mezclador es un disco con dientes alrededor de su circunferencia.
- 30
3. Un recipiente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la válvula (35) adecuada para la introducción de una composición esclerosante líquida es una válvula unidireccional, dispuesta para abrirse hacia el interior del cuerpo del recipiente.
- 35
4. Un recipiente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además una válvula para la introducción de un gas fisiológico.
- 40
5. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la válvula para la introducción de un gas fisiológico es la misma que la válvula para la introducción del agente esclerosante líquido.
- 45
6. Un recipiente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que una tapa es parte integrante del cuerpo del recipiente.
- 50
7. Un recipiente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 encerrado en un envase estéril.
- 55
8. Un procedimiento para preparar una composición esclerosante espumada que comprende:
- introducir una composición esclerosante líquida en un recipiente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
- situar el recipiente sobre un agitador magnético,
- girar el accionador para hacer girar el elemento mezclador (10) hasta que se haya obtenido una espuma adecuada, en el que el accionador es el agitador magnético.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que girar el accionador comprende girar el accionador con una velocidad variable.
- 60
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el accionador es un agitador magnético y la velocidad de rotación está entre 60 - 1800 RPM, y opcionalmente entre 300 - 1800 RPM.
- 65
11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que comprende además introducir una mezcla de gases fisiológicos en el recipiente antes de girar el accionador.



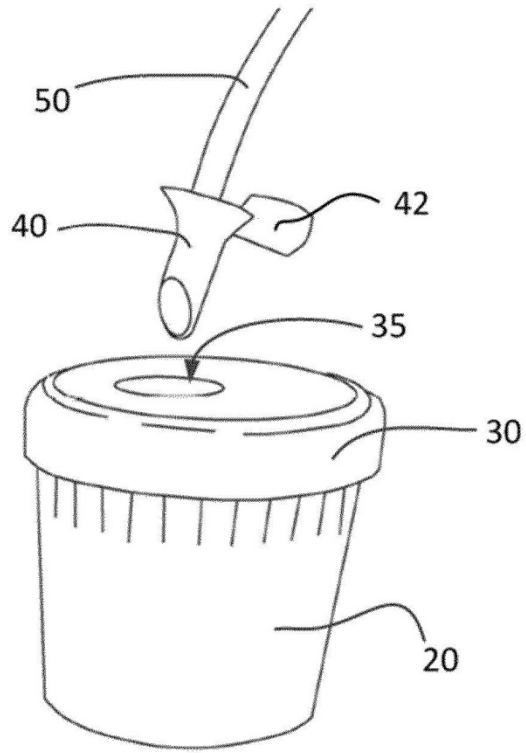


Fig. 2A

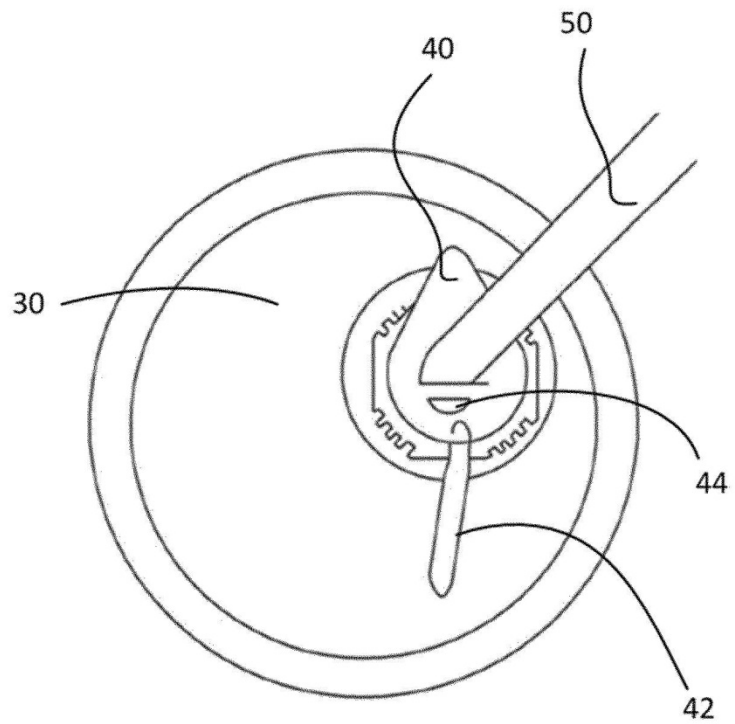


Fig. 2B

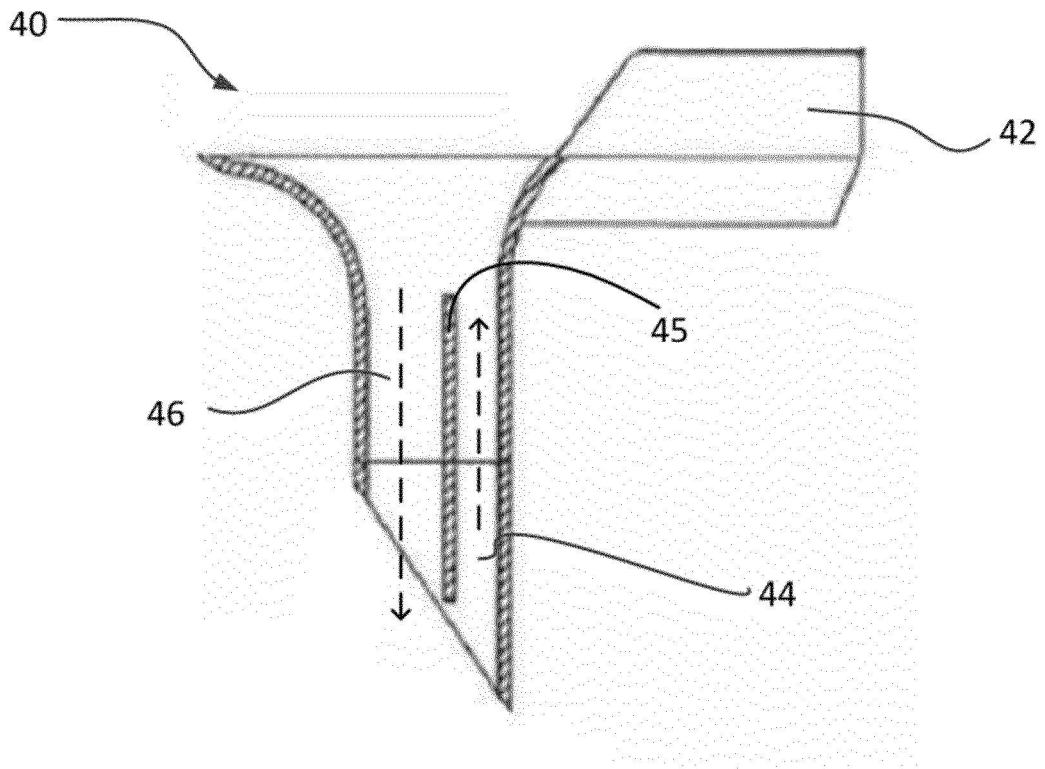


Fig. 2C

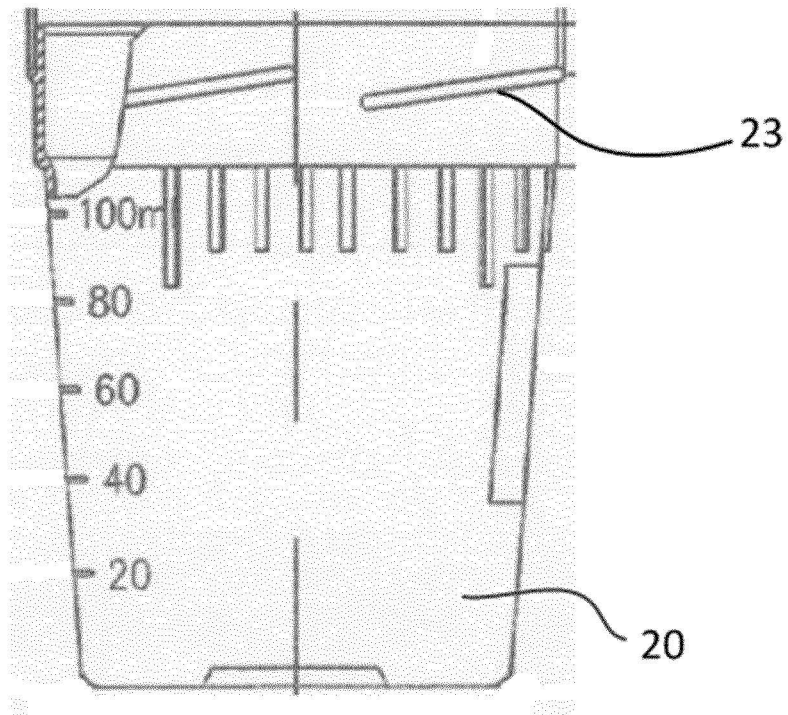


Fig. 2D

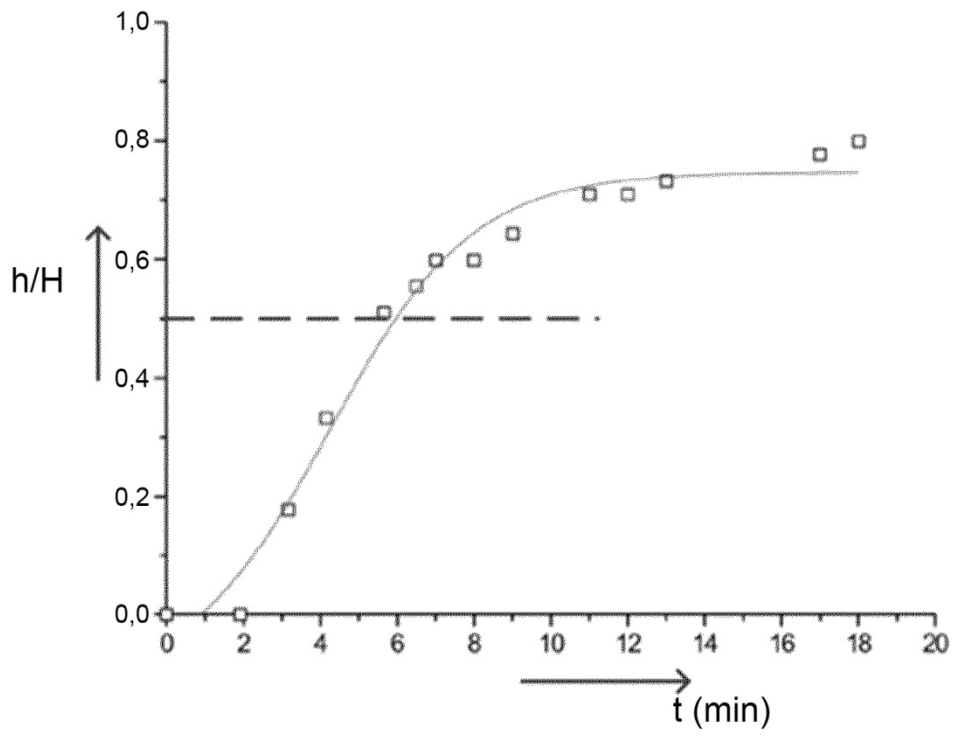


Fig. 3A

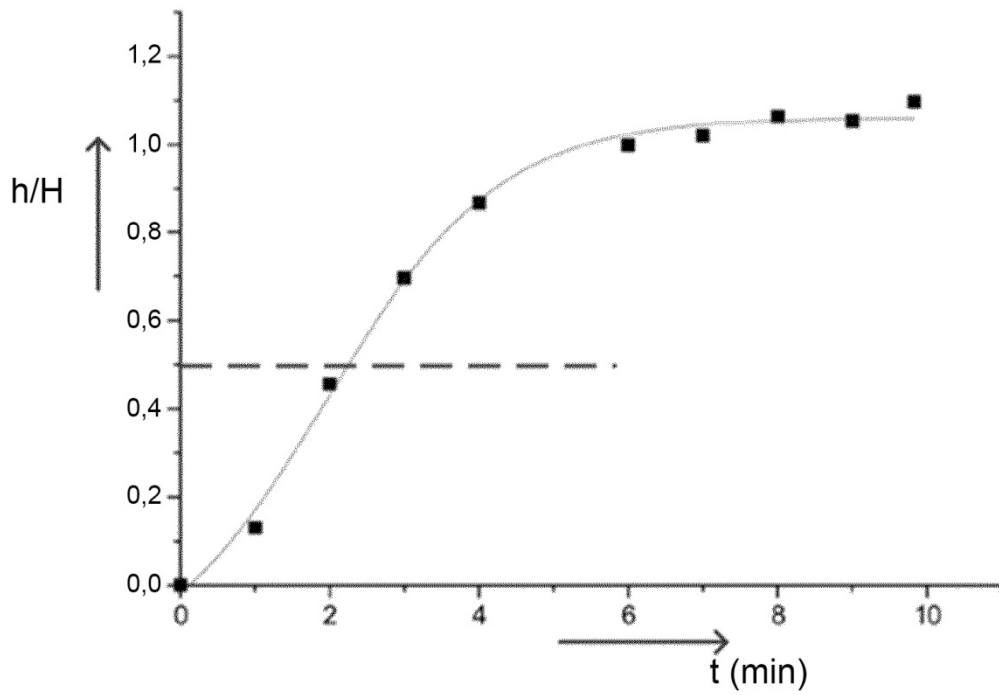


Fig. 3B

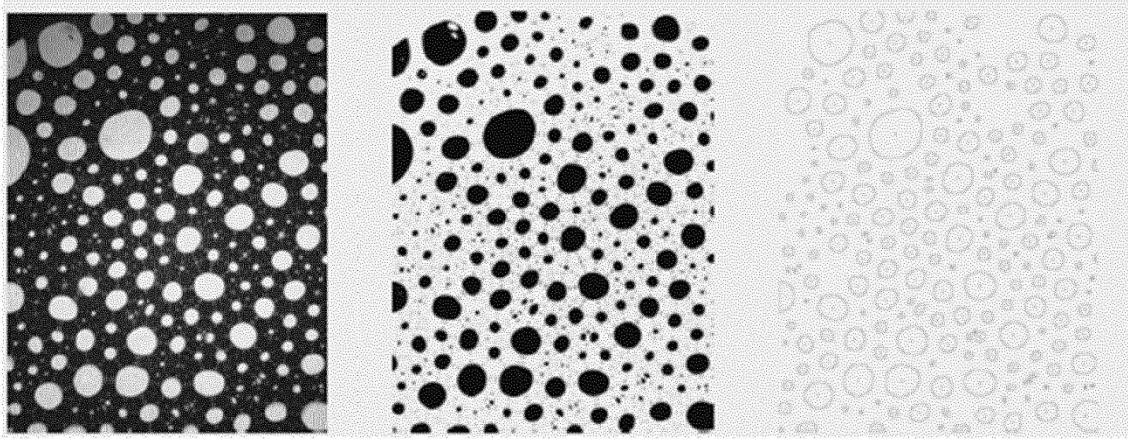


Fig. 3C

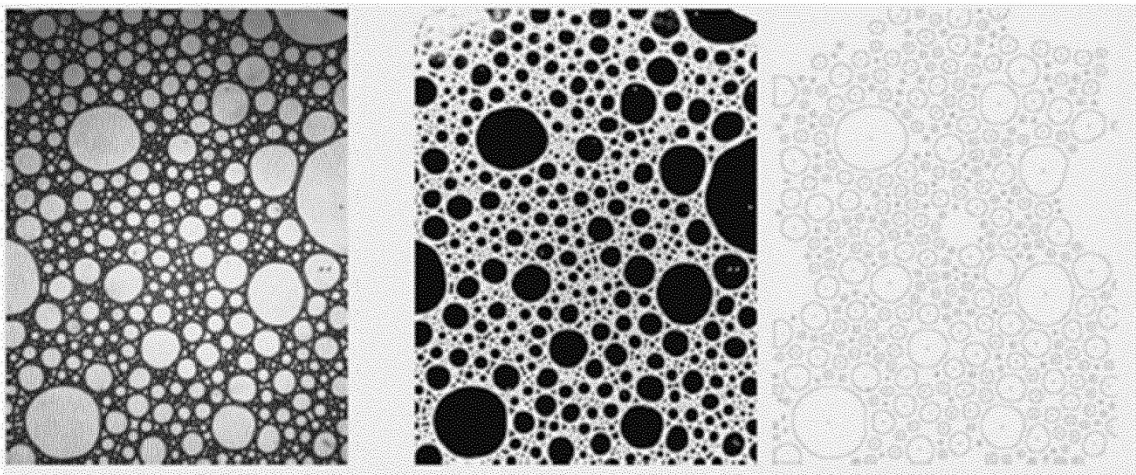


Fig. 3D

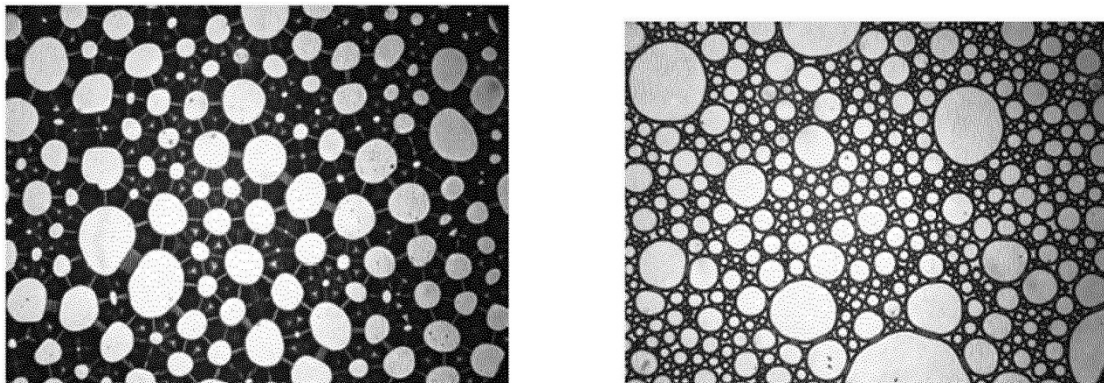


Fig. 3E

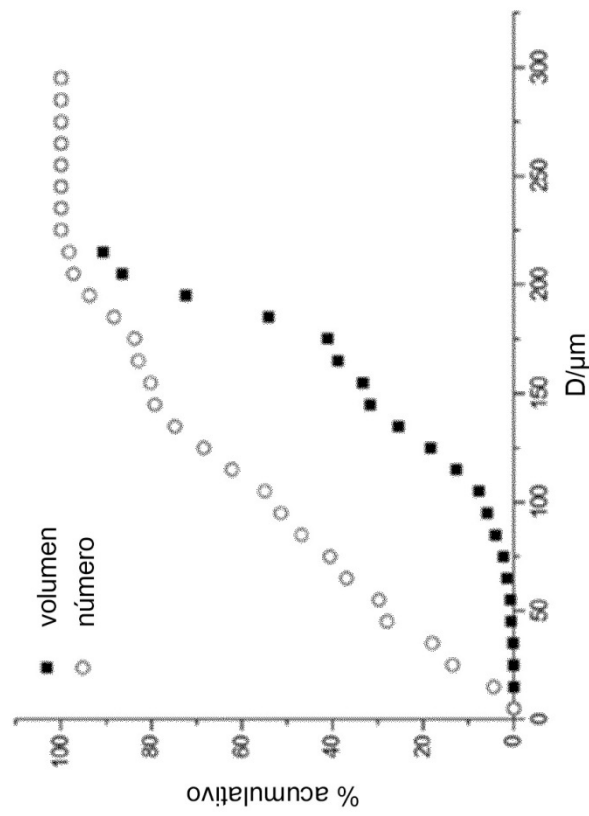
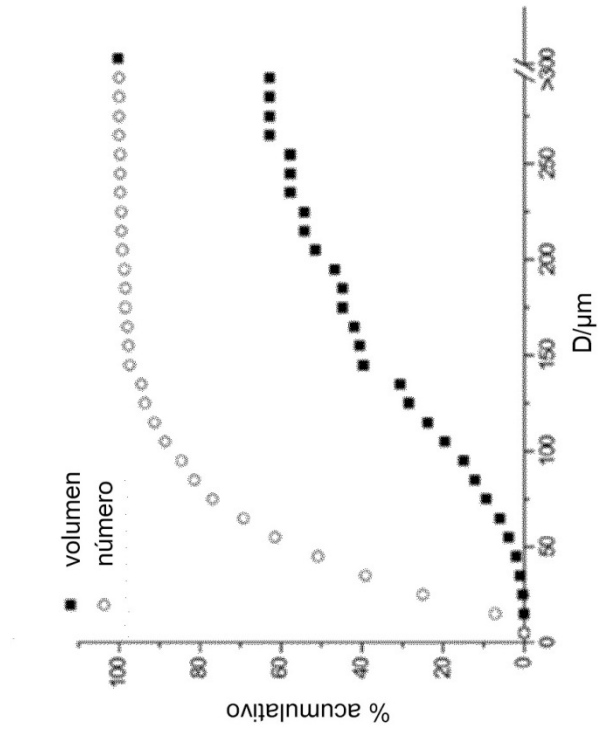


Fig. 3F

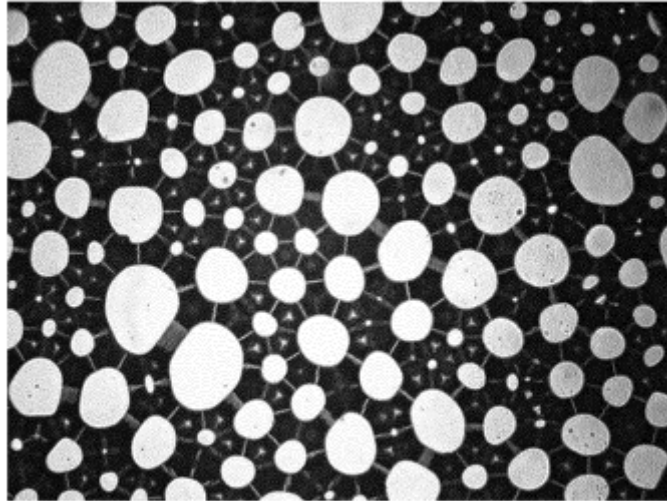


Fig. 4A

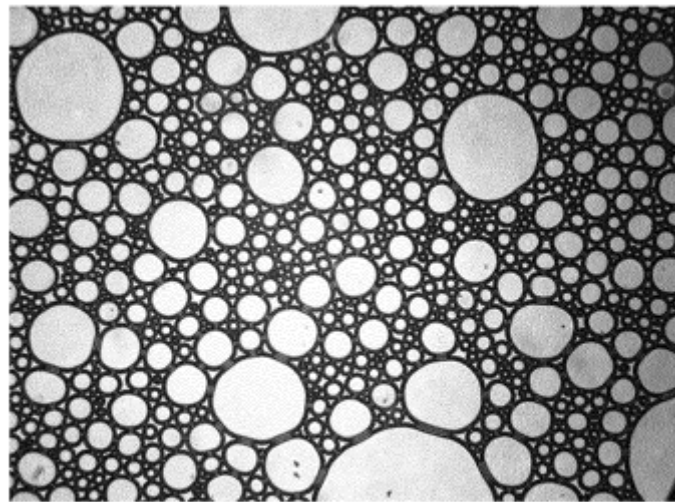


Fig. 4B

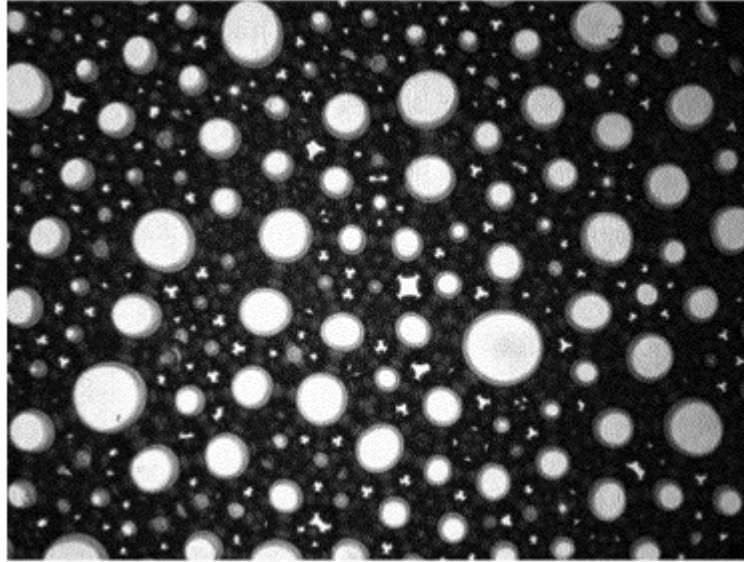


Fig. 4C

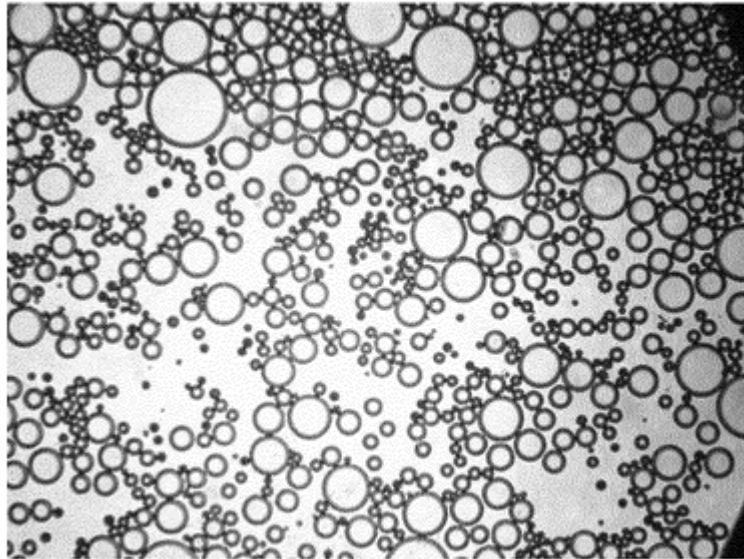


Fig. 4D

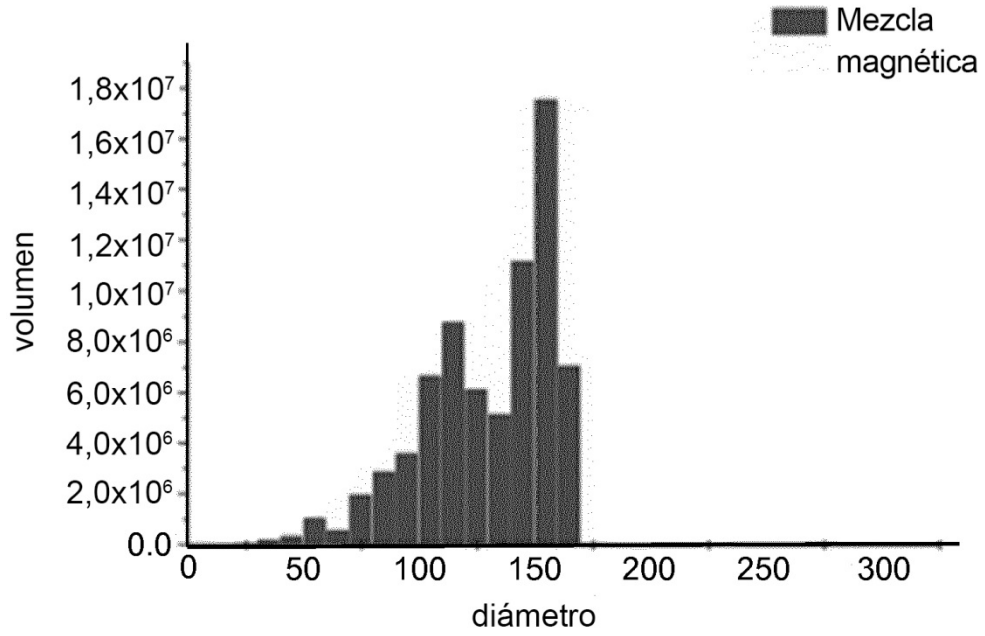


Fig. 4E

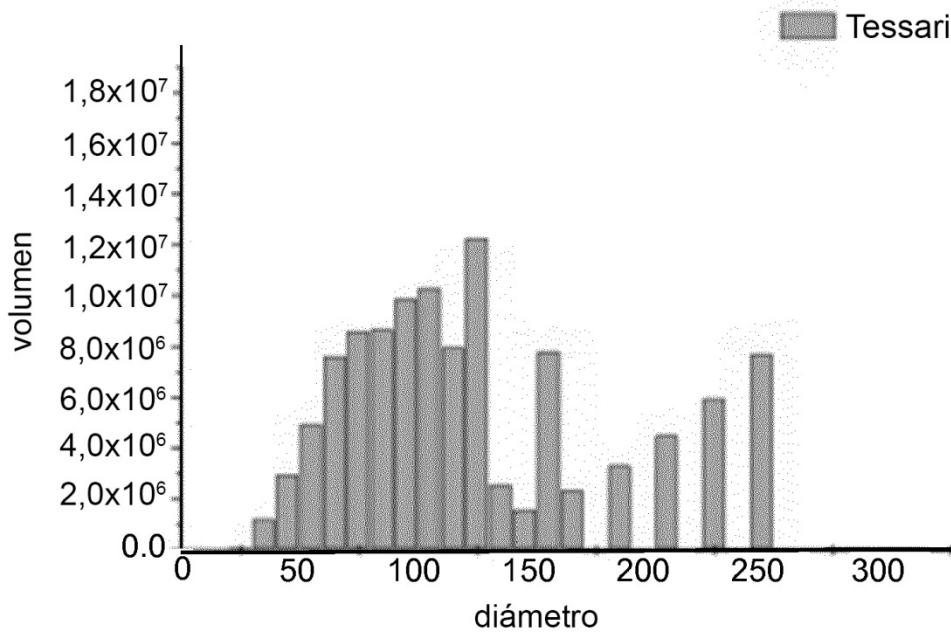


Fig. 4F

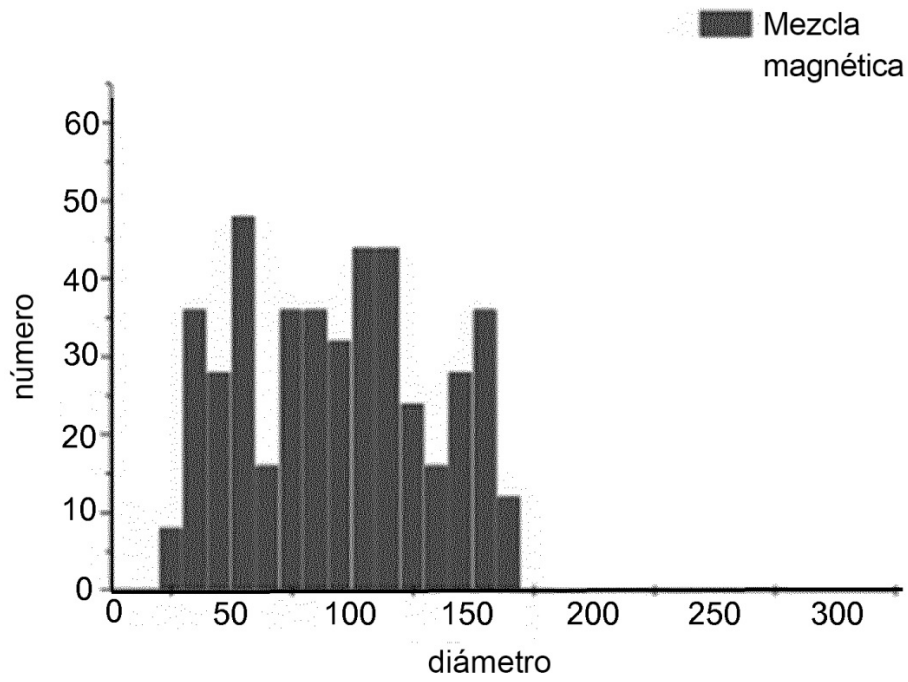


Fig. 4G

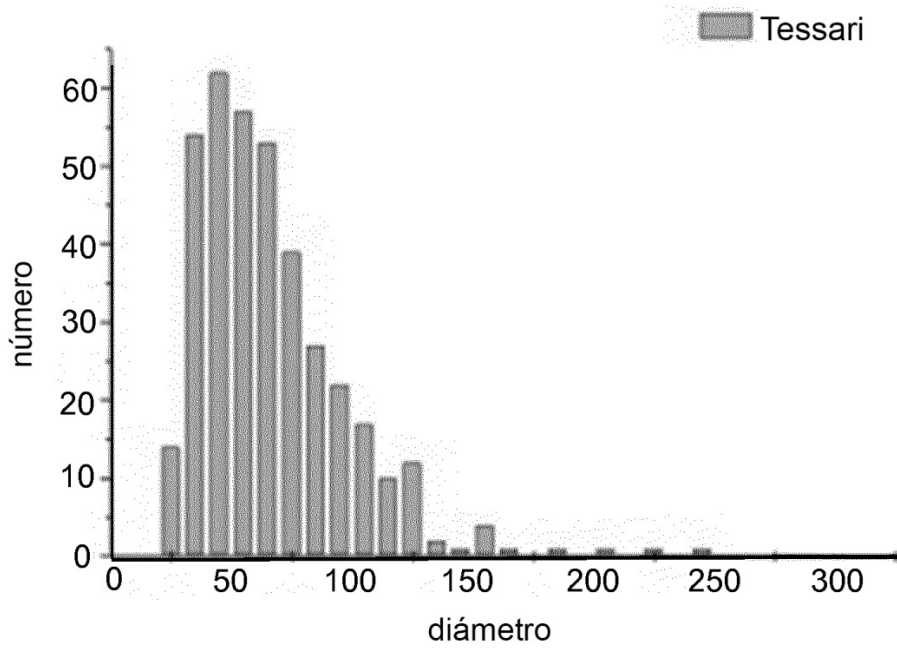


Fig. 4H

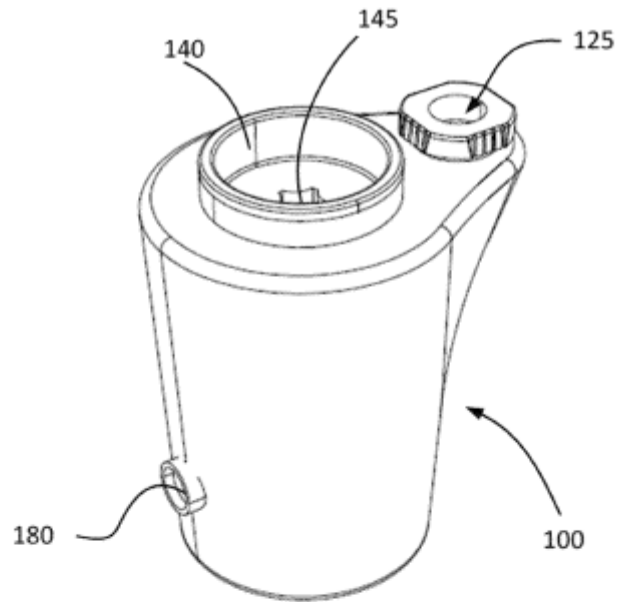


Fig. 5A

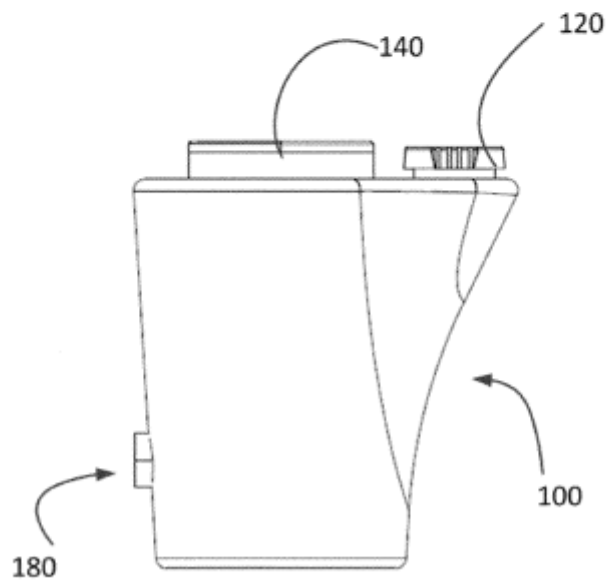


Fig. 5B

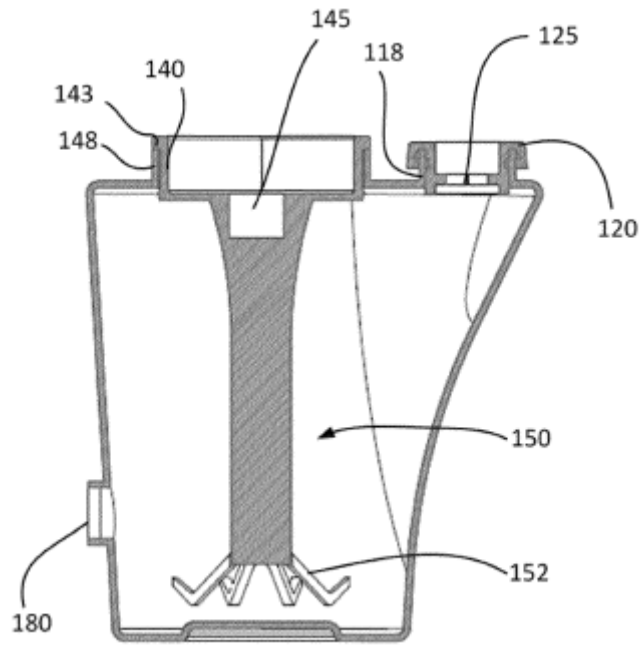


Fig. 5C

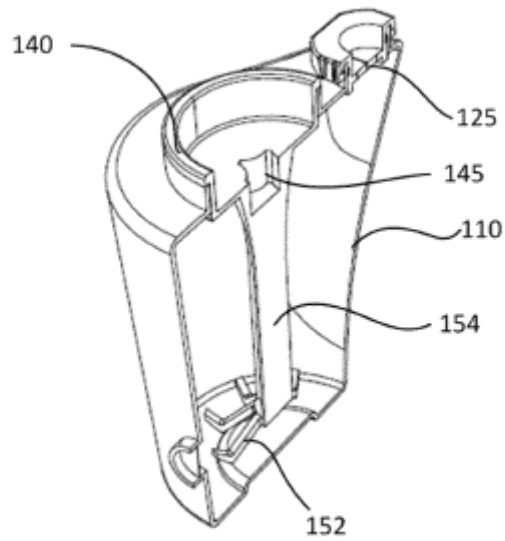


Fig. 5D

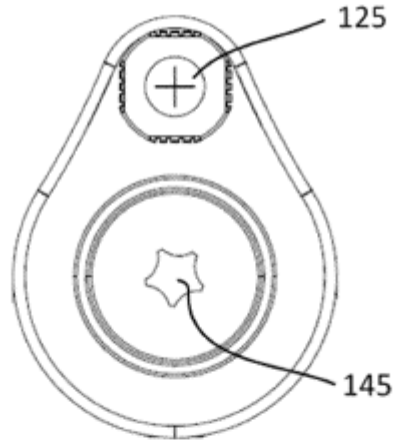


Fig. 5E

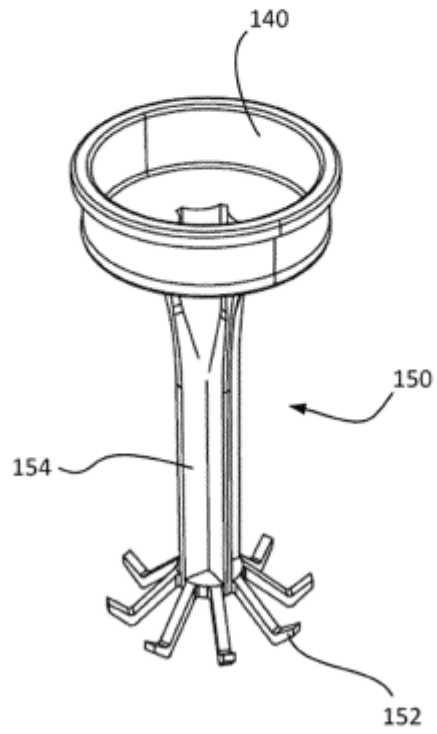


Fig. 5F

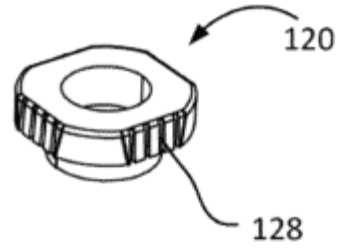


Fig. 5G

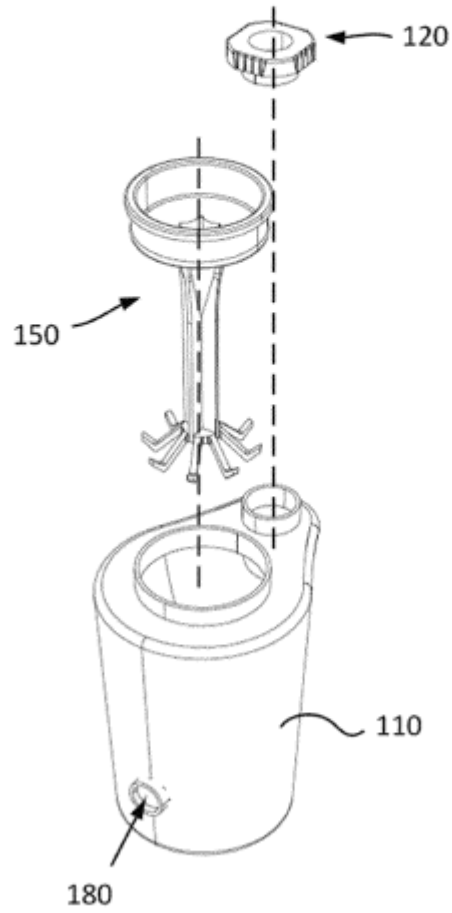


Fig. 5H

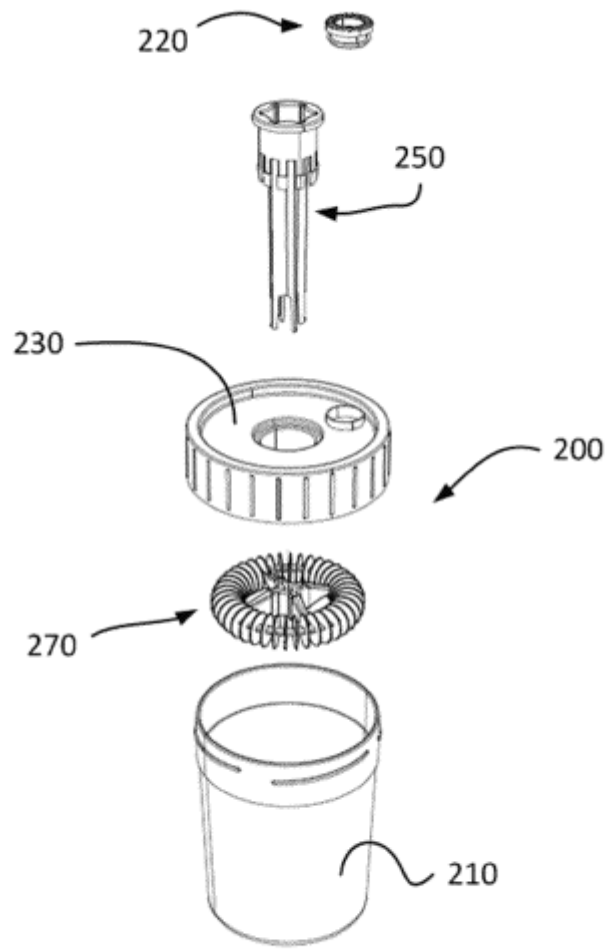


Fig. 6A

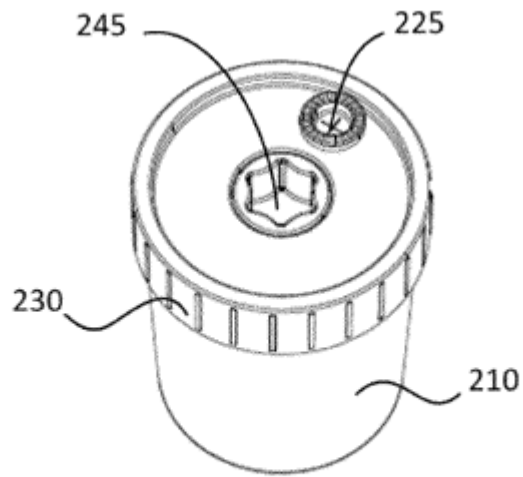


Fig. 6B

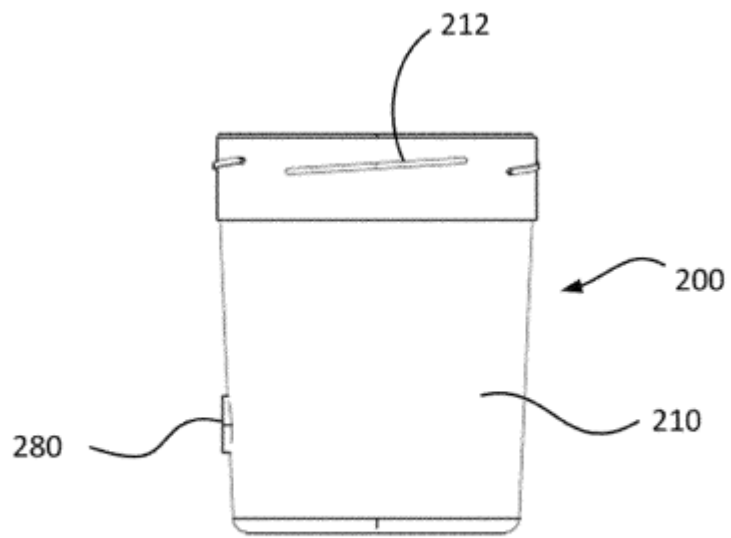


Fig. 6C

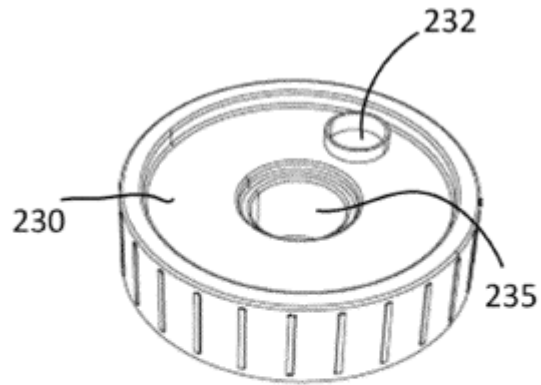


Fig. 6D

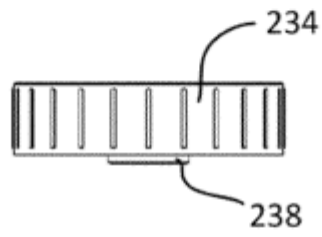


Fig. 6E

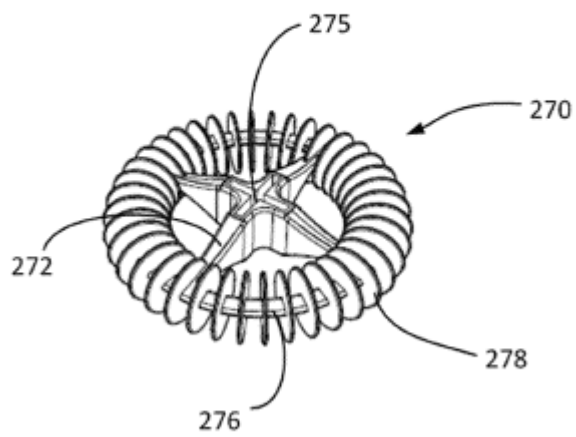


Fig. 6F

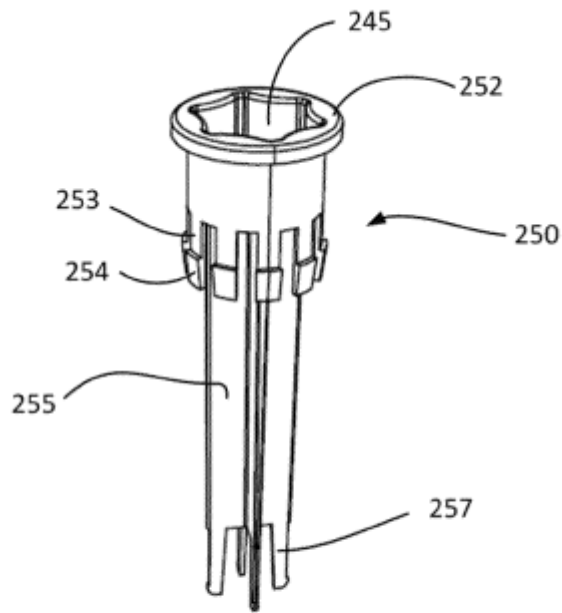


Fig. 6G