

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 539**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/728** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 9/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2012 E 21165526 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024 EP 3868386**

54 Título: **Ácido hialurónico y su uso para tratamiento de insuficiencia venosa y venas varicosas**

30 Prioridad:

**20.12.2011 EP 11194672**

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

**11.11.2024**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RAGG, JOHANN CHRISTOF**

74 Agente/Representante:

**VEIGA SERRANO, Mikel**

ES 2 986 539 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

Ácido hialurónico y su uso para tratamiento de insuficiencia venosa y venas varicosas

## 5 SECTOR DE LA TÉCNICA

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

## ESTADO DE LA TÉCNICA

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

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

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

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

Como alternativa a la extirpación quirúrgica, se han desarrollado diferentes métodos de escleroterapia.

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

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

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

Algunos fármacos esclerosantes líquidos conocidos son, por ejemplo, los alcoholes con propiedades detergentes,

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

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

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

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

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

El documento WO 2005/037138 refiere al tratamiento de un aneurisma arterial de la aorta abdominal.

El documento WO 2011/037912 refiere al mejoramiento de la reparación del tejido. En él, se describe el uso del glicosaminoglicano para la activación de las plaquetas, es decir, para la reparación del tejido.

## DEFINICIONES

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

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

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

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

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

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

El hialuronano también se utiliza para tratar la osteoartritis de rodilla. Dichos tratamientos, conocidos como viscosuplementación, se administran mediante una serie de inyecciones en la articulación de la rodilla y se cree que

suplementan la viscosidad del fluido articular, lo que lubrica la articulación, la amortigua y produce un efecto analgésico. También se ha propuesto que el hialuronano tiene efectos bioquímicos positivos sobre las células del cartílago.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 La invención refiere a una solución viscosa acuosa inyectable, por ejemplo, bajo la forma de un fluido, un gel o un hidrogel. Preferentemente, la solución viscosa tiene una vida media de más de 1 semana dentro del tejido conectivo humano. La persona versada en la técnica comprenderá que la vida media dependerá de que la solución esté prevista para su uso en tratamientos independientes o en tratamientos combinados. Así, en algunos casos, la vida media es, preferentemente, mayor de 1 mes; más preferentemente, mayor de 3 meses; y con máxima preferencia, mayor de 6 meses o, incluso, de 12 meses. En otros casos, la vida media está entre 1 semana y 3 años; preferentemente, entre 1 y 12 semanas; más preferentemente, entre 4 y 6 semanas.

55 En la presente, el término "viscosa" se refiere a una solución que puede inyectarse de forma práctica en el tejido por medio del catéter que aquí se describe, pero que aun así tiene cierta resistencia, de modo que quede retenida en el tejido durante un tiempo prolongado. Los valores de viscosidad preferentes  $\eta$  varían entre 10 y 5000 mPa\*s; preferentemente, entre 20 y 5000 mPa\*s; más preferentemente, entre 30 y 2000 mPa\*s. En otro aspecto, la viscosidad varía entre 20 y 1000 mPa\*s, entre 50 y 2000 mPa\*s o entre 50 y 1000 mPa\*s. Dado que la viscosidad depende de la temperatura, la inyectabilidad debe darse a la temperatura de trabajo (p. ej., entre 20 °C y 40 °C).

60 Preferentemente, la densidad de la solución es similar a la del tejido que se desea tratar. En la mayoría de los casos, el tejido será grasa corporal. Así, preferentemente, la densidad estará entre 0,7 y 1,2 kg/l; más preferentemente, entre 0,0 y 1,1 kg/l; con máxima preferencia, entre 0,9 y 1,0 kg/l o aproximadamente 0,94 kg/l.

65 Un gel es un material sólido de consistencia gelatinosa que puede tener distintas propiedades, desde blando y débil hasta duro y resistente. Los geles se definen como sistemas reticulados sustancialmente diluidos que no fluyen en

estado estacionario. Si se analizan por peso, los geles están compuestos principalmente por líquido. Sin embargo, se comportan como sólidos debido a la presencia de una red tridimensional reticulada en el interior del líquido. Es la reticulación dentro del fluido la que otorga a un gel su estructura (dureza) y la que lo hace pegajoso.

5 Un hidrogel es una red de cadenas poliméricas hidrófilas, que ocasionalmente se observan como geles coloidales en los que el medio de dispersión es el agua. Los hidrogeles son polímeros naturales o sintéticos altamente absorbentes (pueden contener más de 99,9 % de agua). Los hidrogeles también poseen un grado de flexibilidad muy similar al del tejido natural debido a su contenido considerable de agua.

10 Preferentemente, la solución comprende uno o más de los siguientes compuestos: ácido poliláctico, alginato, ácido hialurónico (particularmente el ácido hialurónico que aquí se describe) y grasa corporal. El ácido poliláctico se ha usado, por ejemplo, en el tratamiento cosmético de arrugas, y ha demostrado una mayor persistencia en la piel humana que el ácido hialurónico reticulado. Para los fines de la presente, la grasa corporal se aplasta y filtra (o se somete a un proceso análogo) de modo que pueda inyectarse a través de una cánula delgada (véanse las dimensiones del catéter más adelante).

15 En una realización específica, la invención refiere a una solución acuosa que comprende entre 0,1 % y 3 % de ácido hialurónico; preferentemente, entre 0,25 % y 2 % de ácido hialurónico; más preferentemente, entre 0,5 y 1 % de ácido hialurónico, preferentemente reticulado con 1,4-butanodiol diglicidil éter (BDDE). El porcentaje indicado corresponde a la concentración másica (por ejemplo, en gramos por litro).

20 Se conocen distintos métodos para lograr la persistencia descrita anteriormente o modular la persistencia. Por ejemplo, la solución podría combinarse con 2-(dietilamino)etil dextrano (también conocido como Sephadex DEAE A25) o hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC). Como alternativa, el/los compuesto(s) de la solución puede(n) estar reticulado(s). Preferentemente, las soluciones obtenidas de este modo son biocompatibles y no evocan irritación ni inflamación a largo plazo. La persona versada en la técnica comprenderá que las vidas medias de tales soluciones son mayores que las de la solución sin dichas modificaciones porque estas evitan el acceso de las enzimas degradadoras (como las hialuronidasas) a los sitios de escisión de las moléculas. Los llamados ácidos hialurónicos hiperretorcidos estabilizados exhiben propiedades de estabilidad similares.

25 En una realización, la solución comprende, además, agentes inhibidores. En la presente, el término "agentes inhibidores" hace referencia a agentes capaces de inhibir la degradación de uno o más compuestos de la solución viscosa. Por ejemplo, los agentes con una estructura similar a la de un polisacárido inhiben la degradación del ácido hialurónico. Este es el caso, por ejemplo, de la heparina, las pectinas de origen vegetal y los ácidos algínicos, todos los cuales exhiben propiedades similares a las de un gel en solución. Una pectina de origen vegetal puede ser una pectina de manzana. En algunos casos, la capacidad de penetrar en el tejido es insuficiente. En estos casos, son más efectivas las saponinas, como el ácido glicirrícico y el ácido glicirretínico (aglicona), ambos presentes en el extracto de regaliz, y la escina (del extracto de semillas de castaño de Indias). Esto vale también para los flavonoides.

30 Además, la solución puede comprender, junto con un agente inhibidor o en lugar de este, una o más sustancias endógenas. En una realización, dicha sustancia es capaz de formar uniones de reticulación con el compuesto de la solución. Por ejemplo, una mezcla de ácido hialurónico y una sustancia endógena forma uniones de reticulación. Preferentemente, dicha sustancia endógena es una que produce un coágulo de fibrina. Hematomas artificiales obtenidos de sangre autóloga pueden usarse como dicha sustancia. Sin embargo, se prefiere usar sangre autóloga o fracciones de sangre autóloga (plaquetas, factores de coagulación y/u otras similares). En algunos casos, conviene usar sangre sin eritrocitos para evitar la decoloración. En particular, esta es una solución económicamente viable cuando el objetivo es una formación venosa de largo plazo (por ejemplo, en el caso del tratamiento de una insuficiencia valvular).

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

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

- La aplicación de anestesia tumescente en los métodos endovenosos involucra la inyección de volúmenes considerables de solución (EE. UU.: 400 a 600 ml para un segmento venoso de 40 cm) en el tejido conectivo adyacente a la vena diana. Esto ayuda a disminuir el lumen de la vena durante el tratamiento, lo que contribuye con una distribución energética más homogénea, pero desaparece en cuestión de horas. Las soluciones de HAES u otras moléculas grandes no han resultado suficientes, dado que desaparecen en cuestión de pocos días. Si se pretende la compresión venosa mediante un fluido o gel, este debería aplicarse estrictamente alrededor del vaso diana, pero no difundirse en un espacio amplio e infiltrar todo tipo de tejidos circundantes. De hecho, debido a la mayor cantidad de fluido, la propia anestesia tumescente es, a menudo, dolorosa para el paciente.
- Aquí, la compresión deseable se logra mediante un agente (solución) que se puede inyectar como un fluido, pero no se propaga al tejido conectivo. Esto significa que se debe encontrar un equilibrio entre la facilidad de inyección (bajo esfuerzo) y la tendencia a propagarse hacia el tejido conectivo, lo que reduce la persistencia de la solución. Preferentemente, la solución debe poder inyectarse con una fuerza menor de 50 N. En una realización específica, dicha fuerza está entre 7,5 y 15 N (esfuerzo normal), mientras que, en otra realización, se encuentra entre 15 y 50 N (esfuerzo intenso). La solución resulta ser fácilmente visible en las imágenes de ultrasonido con una señal característica. La vida media con la concentración de ácido hialurónico de la invención es de 2 a 8 semanas por cada tratamiento. Luego de 8 semanas, no quedan restos palpables ni visibles.
- Inesperadamente, los inventores descubrieron que una solución acuosa especial de hialuronano se puede usar para tratar las enfermedades venosas con gran eficiencia. Así, a continuación, la invención se detalla para el caso del ácido hialurónico. Sin embargo, la divulgación se aplica en general a cualquier solución que aquí se describa.
- Los inventores descubrieron que, a diferencia de la anestesia tumescente, la solución de hialuronano no se infiltra por difusión en el tejido conectivo. En pacientes, la solución de hialuronano se pudo colocar con exactitud alrededor de la vena diana y se pudo establecer compresión suficiente con cantidades muy pequeñas, de aproximadamente 1 a 2 ml por centímetro (40 a 80 ml para un segmento venoso de 40 cm). Lo mismo vale para la solución viscosa que se divulga en la presente.
- En tratamientos con láser (longitud de onda: 810 nm, densidad de energía: 100 J/cm) de venas safenas con insuficiencia (diámetro de 6,2 a 10,8 mm; 8 casos), la regresión desde el diámetro previo al tratamiento hasta el diámetro objetivo del 25 % se pudo acelerar de un plazo entre 33 y 98 días con anestesia tumescente a un efecto inmediato con la solución de la invención.
- En otro estudio piloto en curso, dos aneurismas venosos de entre 18 y 25 mm se normalizaron a un diámetro de 6 y 7,5 mm con 3 ml de una solución o composición de acuerdo con la invención y mantuvieron este diámetro reducido durante un período de seguimiento de 90 días.
- La solución de hialuronano, preferentemente para el uso en tratamientos oclusivos de venas, tiene una vida media en el sitio de inyección de entre 2 y 8 semanas. Así, otra forma de caracterizar el ácido hialurónico en la solución acuosa es en términos de su vida media (véase lo explicado más arriba).
- La invención también se puede usar para dar forma a secciones valvulares incompetentes y dilatadas mediante una reducción del diámetro. El efecto se puede evaluar inmediatamente en un dispositivo de ultrasonido tipo Doppler con código de colores. Si una válvula venosa enferma se restaura en el sentido de que el reflujo sanguíneo se detiene y se establece un flujo en el sentido normal, la vena previamente afectada puede relajarse y contraerse debido a la reducción en la carga sanguínea. Por lo tanto, dar forma a las zonas valvulares enfermas permite restablecer la función venosa normal. El principio se ha demostrado en un método quirúrgico llamado valvuloplastia extraluminal mediante la implantación de un manguito perivenoso (B. Geier, I. Voigt, L. Barbera, B. Marpe, M. Stücker, S. El Gammal, A. Mumme: Extraluminal Valvuloplasty in Insufficiency of V. saphena magna; Phlebologie 2004, vol. 33:5; 145-185).
- Esta solución o composición ofrece múltiples ventajas para el tratamiento descrito anteriormente. La solución no es inmunogénica, es biocompatible, es de origen no animal, se une muy bien al agua y su reabsorción por el organismo es muy buena.
- El hialuronano (también conocido como ácido hialurónico o hialuronato) es un glicosaminoglicano aniónico no sulfatado distribuido ampliamente a lo largo de los tejidos conectivos, epiteliales y neurales. Tiene algunas características únicas entre los glicosaminoglicanos: no es sulfatado, se forma en la membrana plasmática en lugar del aparato de Golgi y puede ser muy grande (su peso molecular alcanza fácilmente el orden de los millones).
- El hialuronano es un polímero de disacáridos, los cuales están compuestos, a su vez, por ácido D-glucurónico y DN-acetilglucosamina unidos por enlaces glicosídicos alternativos entre  $\beta$ -1,4 y  $\beta$ -1,3 (véase la Fig. 1). El hialuronano puede tener una longitud de 25 000 disacáridos. In vivo, el tamaño de los polímeros de hialuronano puede variar entre 5 kDa y 20 MDa. El peso molecular promedio en el fluido sinovial humano es de 3 a 4 MDa, mientras que el hialuronano purificado a partir del cordón umbilical humano tiene un peso molecular promedio de 3,14 MDa.
- Preferentemente, el ácido hialurónico tiene entre 1 y 8 MDa; más preferentemente, entre 2 y 6 MDa; e incluso más

preferentemente, entre 3 y 5 MDa. Con máxima preferencia, el ácido hialurónico tiene 4 MDa (+/-20 %).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La invención también refiere a un kit que comprende una solución de acuerdo con las características que se describen arriba y uno de los siguientes elementos: una aguja hueca, un catéter y/o un tubo. Preferentemente, el catéter es un sistema de catéter como el que se describe más abajo.

En el contexto de la presente, un sistema de catéter es un dispositivo médico que puede insertarse en el cuerpo para tratar enfermedades, particularmente enfermedades venosas. El sistema de catéter de la invención comprende una aguja para punción vascular con punta de doble o triple corte, cuyo propósito es permitir una punción fácil de la piel, y una cánula externa. La cánula externa podría denominarse más propiamente catéter, aunque los catéteres suelen ser de hule. Para el sistema de catéter que se describe en la presente, los materiales de catéteres conocidos serían, en la mayoría de los casos, demasiado débiles. Así, el sistema de catéter y el catéter (cánula externa) que se divulgan en la presente difieren de los conocidos en que tienen las características que aquí se divulgan. Catéteres o tubos similares a los necesarios se utilizan en las biopsias como parte externa (elemento no cortante). Las agujas para la aplicación de anestesia tumescente en una liposucción son cánulas afiladas o herramientas tubulares con varios orificios laterales para la infiltración rápida de tejidos.

El sistema de catéter de la invención difiere sustancialmente de todos los sistemas de aguja o catéter coaxial en que, hasta el momento, no ha habido diseños orientados al propósito de esta invención, a saber, aplicar de forma segura soluciones viscosas alrededor de sistemas/estructuras vasculares.

5 Los sistemas coaxiales rectos para uso intravascular están bien difundidos y se emplean para realizar infusiones o transfusiones o para tomar muestras de sangre. Estos consisten en una aguja hueca con una punta afilada que penetra las capas de tejido y un segundo tubo externo de plástico que permanece dentro del vaso luego de que se retira la aguja interna. Dichos tubos de plástico son demasiado blandos y propensos al acodamiento como para usarlos como cánulas romas dirigibles para aplicar geles o fluidos fuera de los vasos.

10 Por lo general, los sistemas de tubos coaxiales para biopsia contienen un elemento interno sólido para reemplazar el material del tejido y dejan al tubo externo la función de aspirar una muestra. Su propósito es cortar y recolectar muestras de tejido. Hay unos pocos sistemas coaxiales de agujas para biopsia que consisten en dos estructuras huecas afiladas. No existe ningún sistema de biopsia que contenga dos tubos sin perforaciones, uno romo y otro afilado.

15 Existen sistemas coaxiales para anestesia lumbar, pero estos no son rectos para adaptarse a la anatomía dada. Además, son rígidos para atravesar el tejido conectivo perilumbar, que ofrece resistencia.

20 Las cánulas para liposucción están hechas de metal poco flexible, pero son instrumentos de un solo tubo, normalmente con un extremo cerrado, una punta redondeada y una abertura lateral cerca de la punta para recolectar adipocitos.

25 Por último, existen algunos diseños conocidos como "cánulas de seguridad", que consisten en una cánula con una punta afilada para la punción y un dispositivo que cubre esta punta afilada cuando la cánula se retira para evitar lesiones. Otros diseños permiten introducir y retirar agujas huecas en un catéter, un endoscopio u otras herramientas.

Sin embargo, estos no refieren a tubos de inyección coaxiales altamente flexibles.

30 A diferencia de los diseños anteriores, el catéter que se divulga en la presente comprende dos tubos rectos coaxiales (cánulas) abiertos en ambos extremos, el primero con una punta afilada, es decir, una aguja, y el segundo con una punta roma, es decir, la pieza externa, también denominada aquí "cánula externa" (elemento no cortante). Ambos tubos son flexibles y/o elásticos. Los tubos están dispuestos a cierta distancia uno del otro, lo que permite reposicionarlos fácilmente, pero, preferentemente, no hay ningún juego manualmente perceptible cuando se mueve el asa para dirigir la punta. El sistema de ambos tubos está diseñado para hacerlo avanzar hasta posiciones fuera de los vasos enfermos y aplicar composiciones viscosas alrededor de las estructuras vasculares para darles forma o reducir su diámetro durante un período de entre semanas y meses (ver más arriba).

35 La aguja se ubica dentro de la cánula, que tiene una punta roma. Para ello, la aguja tiene un diámetro externo menor que el diámetro interno de la cánula externa. La aguja puede complementarse con una cámara de aspiración transparente para detectar las posiciones intravasculares incidentales o los hematomas derivados de lesiones vasculares.

45 Preferentemente, un elemento conector permite retirar la aguja hacia una posición de inyección para una aplicación extravascular segura de composiciones viscosas y/o mover la aguja hasta una posición de punción para penetrar la piel y las capas de tejido conectivo hasta alcanzar la posición deseada. Preferentemente, las cánulas pueden fijarse en posiciones predeterminadas una respecto de la otra en una de las posiciones anteriores o en ambas.

50 La posición de punción puede estar caracterizada por que la punta de la aguja esté entre 2 y 8 mm más adelante de la cánula externa. La posición de inyección puede estar caracterizada por que la punta de la aguja esté ubicada dentro de la cánula externa. Por ejemplo, la aguja puede retirarse unos milímetros de modo que quede ubicada y fijada entre 4 y 6 mm antes de la abertura de la cánula externa.

55 En la presente, el término "afilada" significa que la cánula es capaz de penetrar la piel y el tejido conectivo, por ejemplo, cuando la fuerza aplicada es menor de 5 N, preferentemente menor de 3 N o incluso menor de 1,5 N. El término "roma" significa que la cánula no es capaz de penetrar la piel y el tejido conectivo, por ejemplo, cuando la fuerza aplicada es menor de 3 N, preferentemente menor de 4 N o incluso menor de 5 N. La persona versada en la técnica comprenderá que los valores anteriores dependen del diámetro externo de la cánula y corresponden a cánulas con un diámetro externo de aproximadamente 0,8 a 1,2 mm. Más específicamente, en el caso de cánulas afiladas con un diámetro externo de 0,8 mm y 1,2 mm, los valores pueden ser menores de aproximadamente 1,5 N y 2,0 N, respectivamente. 60 Los valores correspondientes a una cánula roma pueden ser menores de aproximadamente 3 N y menores de aproximadamente 4 N, respectivamente.

65 La aguja y/o la cánula externa son flexibles y elásticas de tal modo que el catéter puede penetrar la piel a un ángulo de 10 a 90 grados (preferentemente, 20 a 45 grados) respecto de la piel y, al mismo tiempo, puede dirigirse paralelo al vaso que, en la mayoría de los casos, es paralelo a la piel. En ciertas realizaciones, esto puede significar que los tubos coaxiales se doblan entre 5 y 90 grados; preferentemente, entre 5 y 50 grados; más preferentemente, entre 5 y

30 grados, o más de 10 grados cuando se aplica una fuerza de doblado menor de 1 N. En otras realizaciones, la cánula se doblará entre 10 y 40 mm, preferentemente entre 10 y 30 mm o entre 15 y 25 mm (medido en la punta), cuando la punta se somete a una fuerza de 0,2 N. La definición puede aplicarse a la aguja y/o la cánula externa y/o al sistema de catéter (es decir, cuando ambas cánulas están ensambladas).

5 El término "elástico" significa que el tubo recobra su forma recta original cuando la punta de una cánula de 100 mm se somete a una fuerza de 0,2 N (20 g). Algunas agujas de inyección pequeñas logran estas propiedades ocasionalmente, pero no puede decirse lo mismo de ningún sistema de aguja coaxial ya existente.

10 Preferentemente, para que se pueda introducir y posicionar de forma fácil e indolora, el sistema de catéter es lo más pequeño posible y tiene un diámetro externo máximo de 3,0 mm; preferentemente, de 2,0 mm; más preferentemente, de 1,5 mm. Sin embargo, para una aplicación fácil de geles o fluidos viscosos, es preferible que el diámetro interno sea de al menos 0,3 mm, preferentemente 0,5 mm.

15 En una realización específica, el sistema de catéter tiene las siguientes dimensiones. La longitud total del catéter se encuentra entre 60 y 250 mm; preferentemente, entre 80 y 180 mm; más preferentemente, entre 100 y 140 mm. La aguja tiene un diámetro externo de 0,6 a 0,9 mm, preferentemente entre 0,7 y 0,8 mm. Su diámetro interno está entre 0,45 y 0,8 mm, preferentemente entre 0,6 y 0,7 mm. El diámetro de la pared de la aguja está entre 0,05 mm y 0,15 mm; preferentemente, entre 0,75 y 0,125 mm; más preferentemente, entre 0,8 y 1,0 mm. La cánula externa tiene un diámetro externo de entre 0,7 y 1,2 mm, preferentemente 0,9 mm. La cánula externa tiene un diámetro interno de entre 0,6 y 0,9 mm, preferentemente 0,8 mm. El diámetro de la pared de la cánula externa está entre 0,05 y 0,15 mm; preferentemente, entre 0,075 y 0,125 mm; más preferentemente, entre 0,08 y 0,1 mm.

20 En otra realización específica, el catéter de la invención comprende una estructura tubular que, preferentemente, tiene un diámetro externo de entre 0,9 y 1,2 mm y un diámetro interno de 0,8 mm a 1,1 mm. Es (ligeramente) flexible.

25 La persona versada en la técnica comprenderá que al menos algunas de las dimensiones anteriores dependerán del material del que estén hechas las cánulas. Esto vale especialmente para el diámetro de la pared. En cualquier caso, el diámetro interno de la cánula externa es mayor que el diámetro externo de la aguja, de modo que las cánulas puedan insertarse una dentro de la otra (ver arriba). El término "diámetro de la pared" hace referencia al espesor de la pared del tubo.

30 Además, es preferible que la distancia radial entre las cánulas sea menor del 20 % del diámetro interno del segundo tubo, preferentemente menor del 15 % y, más preferentemente, menor del 10 %, de modo que cualquier movimiento del extremo posterior a la punta pueda realizarse sin juego perceptible.

35 Las cánulas del sistema de catéter pueden ser de metal, plástico, fibra de carbono y otros materiales médicamente admisibles, siempre que estos materiales tengan las características que se divulgan en la presente. Un material preferente es el metal, por ejemplo, el acero inoxidable.

40 En una realización, el tubo es de metal. En otra realización, es de un material plástico. La zona de la punta puede ser cónica para facilitar la introducción. Los bordes pueden ser redondeados para permitir un avance no traumático. En una realización, el catéter comprende un conector Luer Lock.

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

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

55 (i) una parte externa (elemento no cortante), una estructura tubular que es ligeramente flexible, de un material metálico o plástico, preferentemente con un diámetro externo de 0,9 mm a 1,2 mm y un diámetro interno de 0,8 a 1,1 mm;

60 (a) opcionalmente, la zona de la punta es cónica para facilitar la introducción;

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

65 (c) opcionalmente, la parte exterior tiene un conector Luer Lock;

(ii) una aguja hueca que es flexible y se puede doblar;  
 (a) opcionalmente, con una cámara de reflujo, donde

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

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

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

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

**EJEMPLOS**

**Ejemplo 1**

25 15 ml de una solución acuosa que comprendía 0,5 % de ácido hialurónico se mezclaron con 2 ml de solución de scandicaina al 2 % y se inyectaron como se muestra en las figuras. Luego de 2 semanas, la compresión lograda por el hialuronano mantenía su efectividad (Figs. 14 y 15), mientras que el lado contralateral tratado de manera similar con solución salina no mostraba ninguna compresión.

**Ejemplo 2: Regresión de los diámetros de las venas luego de una escleroterapia**

30 Se realizó una escleroterapia de las venas. Posteriormente, una solución acuosa que comprendía 1 % de ácido hialurónico (no reticulado) de acuerdo con la invención (con IntraShape 1 %) se administró al tejido que rodeaba la vena tratada. El diámetro de la vena tratada se determinó en tres instantes de tiempo posteriores y se calculó su reducción en términos porcentuales. Los resultados se compararon con los obtenidos sin administrar una solución o composición de acuerdo con la invención (sin IntraShape).

35 20 pacientes; diámetro de la vena diana: 6 mm a 22 mm; longitud del segmento a tratar: 23 cm a 45 cm.

	14 días	30 días	3 meses
sin IntraShape	22,2 %	34,7 %	48,1 %
con IntraShape 1 %	52,0 %	62,0 %	74,4 %

**Ejemplo 3**

40 Dos grupos de pacientes fueron tratados como se describió en el Ejemplo 2 y, después, examinados en cuanto a la ocurrencia de hematomas luego de una tumescencia perivenosa.

45 20 pacientes por grupo; vena safena magna; 8,2 mm a 22,1 mm de diámetro.

	Número de pacientes	Hematoma visible	Hematoma visible (%)	Número de pacientes con síntomas	Ocurrencia de síntomas (%)
		n	%	n	%
sin IntraShape	20	14	70,0	5	25,0
con IntraShape 1 %	20	1	5,0	0	0,0

**Ejemplo 4**

50 Cánulas con una flexibilidad preferida se sometieron a la siguiente determinación. La primera cánula (afilada), la segunda cánula (roma) y el catéter (ambas cánulas ensambladas) se presionaron contra una balanza. Conforme la punta se doblaba, se registró el movimiento de esta respecto de su tangente y el peso indicado por la balanza (véase la Figura 15). Se calculó también la fuerza correspondiente. Los resultados se muestran a continuación y se ilustran en la Figura 16.

Flexibilidad de la primera cánula (diám. ext.: 0,8 mm; espesor de la pared: 0,125 mm; long.: 100 mm):

Flexión de la punta	Peso	Fuerza
mm	g	N
1	6,2	0,06
2	11,8	0,12
3	18,2	0,18
4	24,8	0,24
5	33,2	0,33

5 Flexibilidad de la segunda cánula (diám. ext.: 0,95 mm; espesor de la pared: 0,125 mm; long.: 100 mm):

Flexión de la punta	Peso	Fuerza
mm	g	N
1	7,1	0,07
2	13,1	0,13
3	19,5	0,19
4	26,7	0,26
5	35,8	0,35

Flexibilidad de ambas cánulas

10

Cánula	afilada	roma	ambas
Flexión de la punta	Peso	Peso	Peso
mm	g	g	g
1	6,2	7,1	12,8
2	11,8	13,1	23,9
3	18,2	19,5	37
4	24,8	26,7	51,3
5	33,2	35,8	68,4

### DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

15 **FIG. 1:**

La Fig. 1 muestra el hialuronano.

**FIG. 2:**

La Fig. 2 muestra una vena aneurismática.

**FIG. 3:**

20 Luego de la penetración de la piel, el sistema de catéter se hace avanzar en sentido coaxial.

**FIG. 4:**

El sistema de catéter contiene una aguja hueca con una punta de doble o triple corte (4) y una cámara de reflujo de plástico transparente (6). Asimismo, puede tener un conector Luer Lock.

25 Arriba: posición de punción; abajo: posición de inyección (posición de seguridad). Como se indicó anteriormente, los diámetros pueden variar.

**FIG. 5:**

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

**FIG. 6:**

Retracción y extracción de la aguja.

30 **FIG. 7:**

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

**FIG. 8:**

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

**FIG. 9:**

35 La Fig. 9 muestra imágenes por ultrasonido típicas en sección transversal.

**FIG. 10:**

La Fig. 10 muestra la vena lista para el tratamiento endovascular.

**FIG. 11:**

La Fig. 11 muestra la vena antes y después del tratamiento con la solución de la invención. Vista por ultrasonido en sección transversal.

**FIG. 12**

- 5 La Fig. 12 muestra detalles del sistema de catéter. A) muestra un diagrama esquemático; B) (i) un prototipo conectado al sistema, (ii) tubo interno con punta afilada, fija en el exterior, (iii) tubo externo con punta roma y (ii nuevamente) del tubo externo (posición de punción) y (iii nuevamente) el tubo interno retraído.

**FIG. 13**

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

**FIG. 14**

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

- 15 **FIG. 15**

Esquema experimental para determinar la flexibilidad preferida.

**FIG. 16**

Resultado de la determinación de flexibilidad.

**Reivindicaciones**

1. Una solución acuosa inyectable de ácido hialurónico con un peso molecular de entre 1 MDa y 8 MDa para usar en el tratamiento de enfermedades venosas, donde la enfermedad venosa se selecciona de entre el grupo de la insuficiencia venosa, las venas varicosas, las ectasias o los aneurismas, donde dicha solución se administra por medio de una inyección extravascular alrededor de dichas venas.
2. Una solución de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende, además, un anestésico local.

FIG. 1:

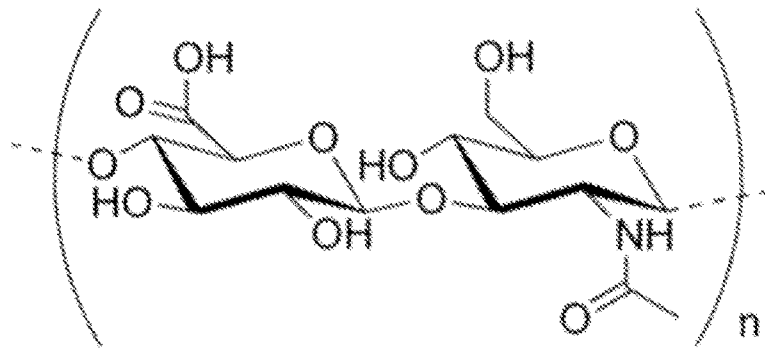


FIG. 2:

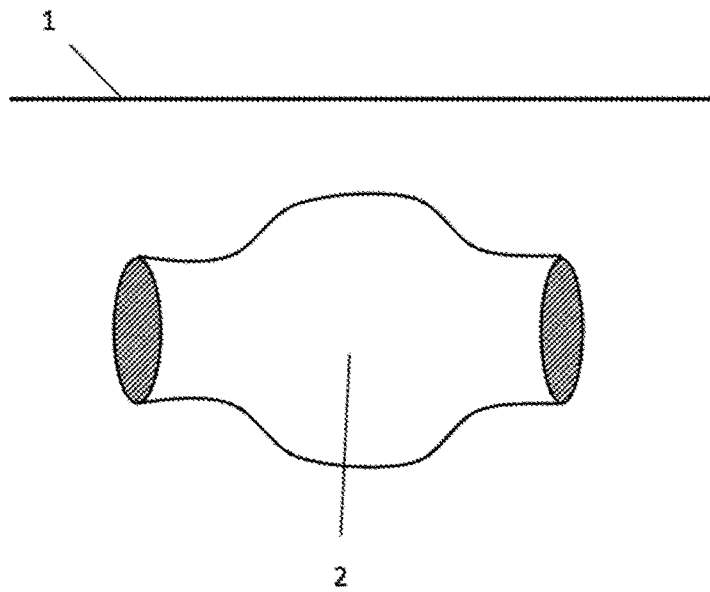


FIG 3:

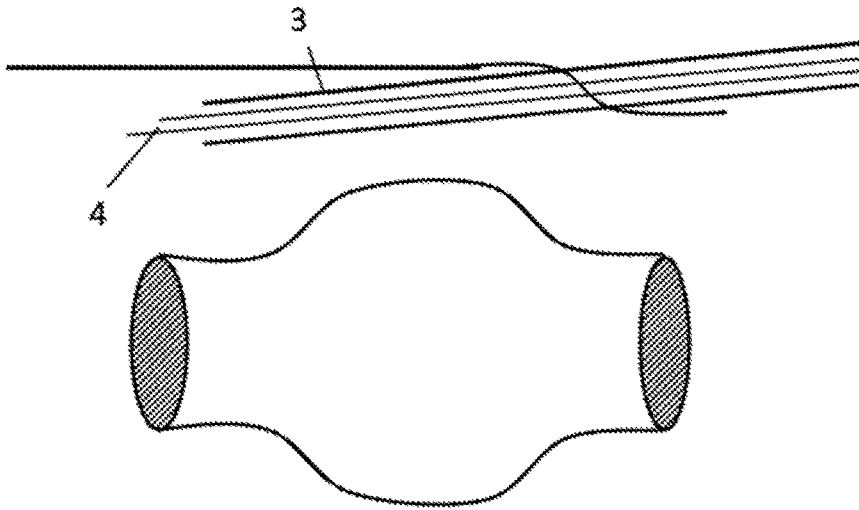


FIG 4:

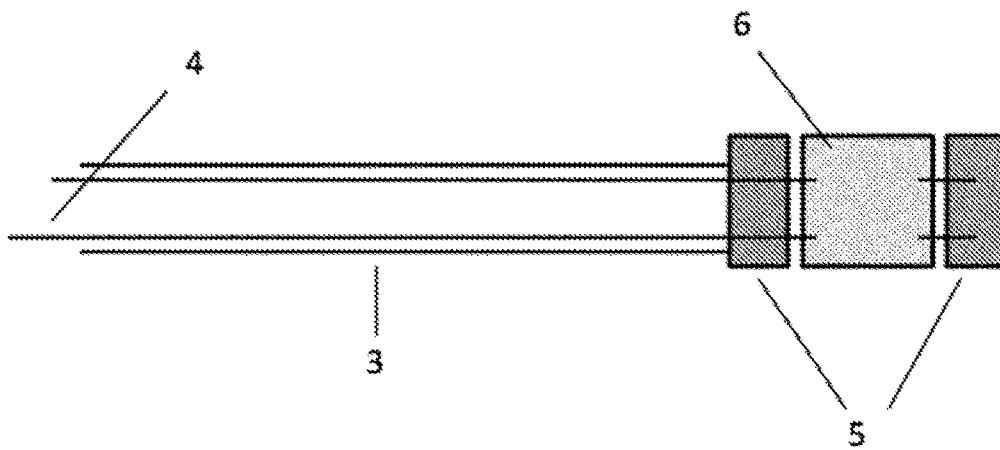


FIG 5:

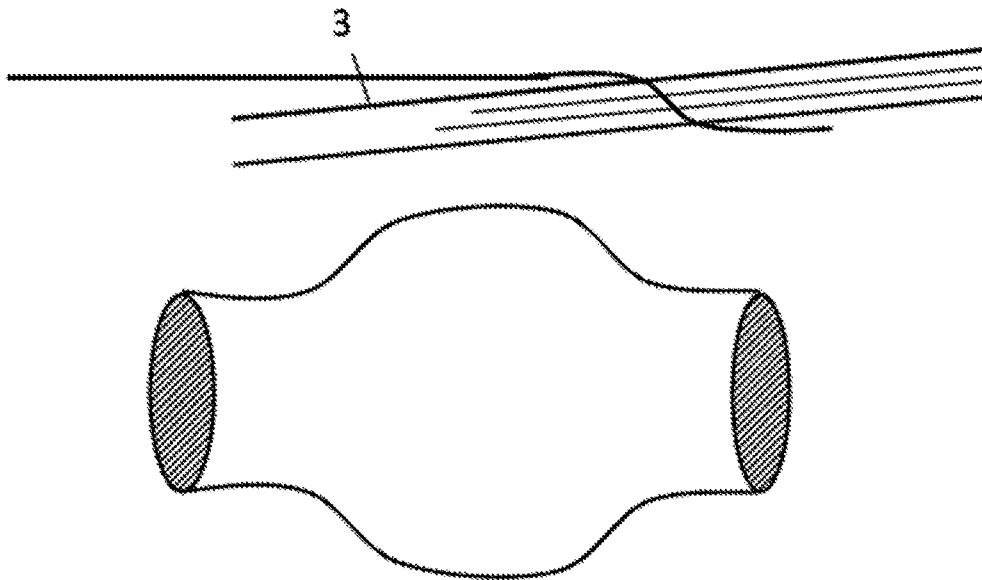


FIG 6:

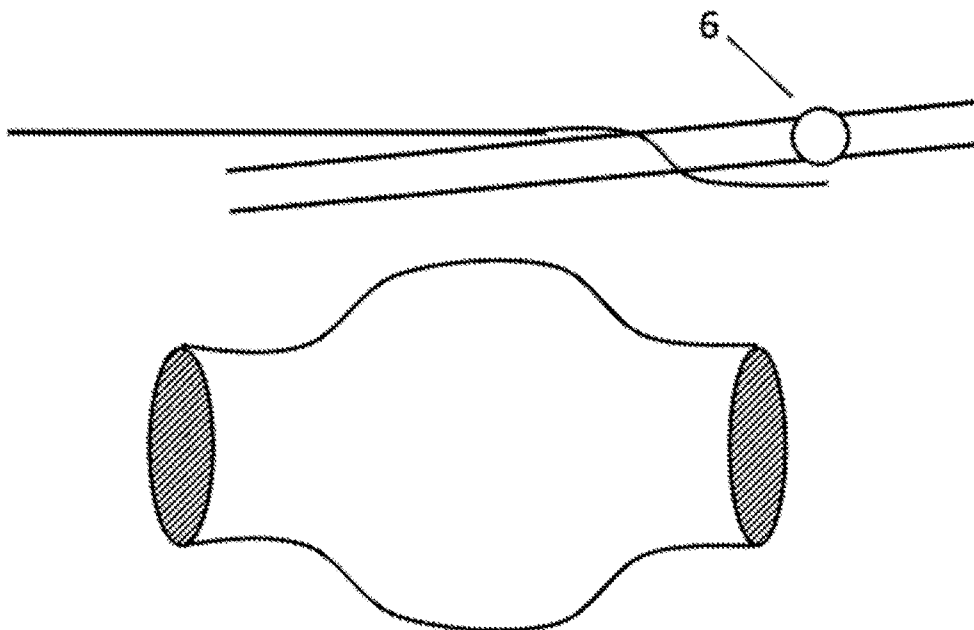


FIG 7:

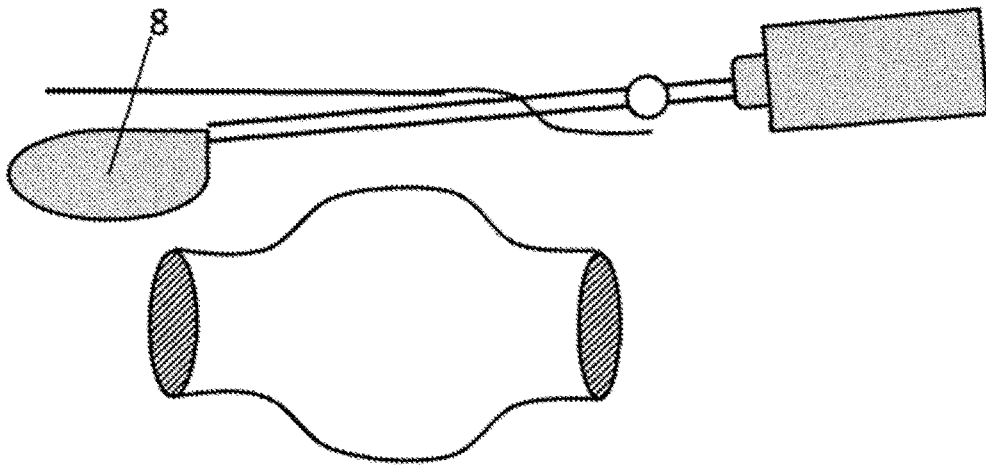


FIG 8:

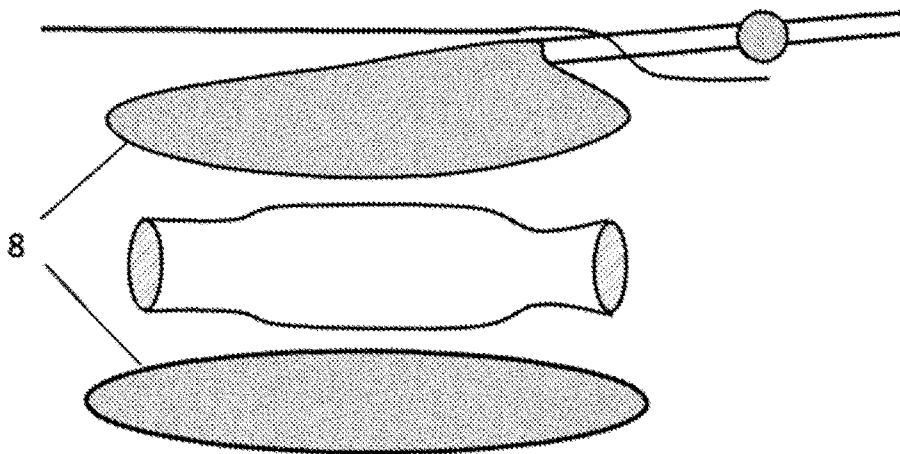


FIG 9:

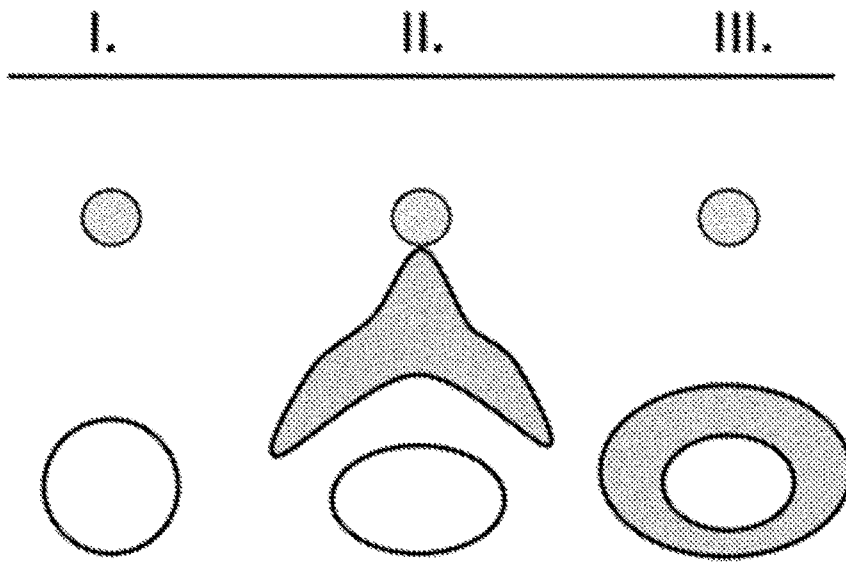


FIG 10:

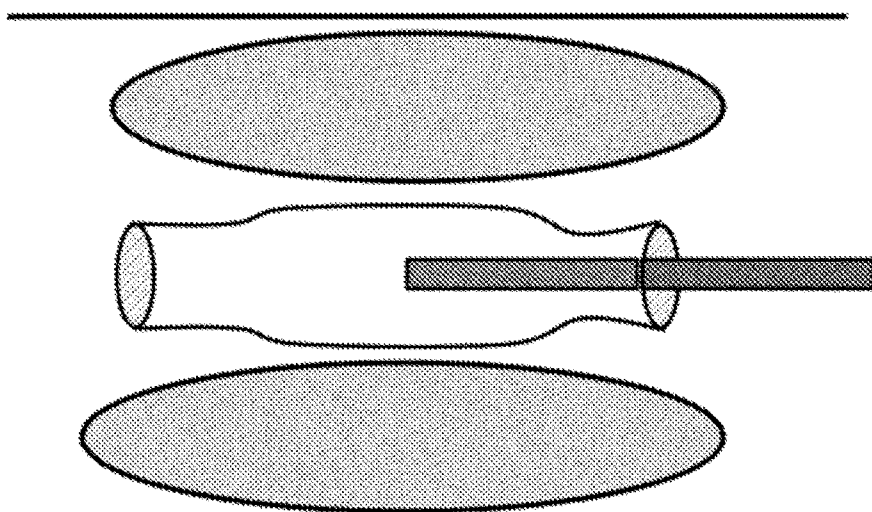


FIG 11:

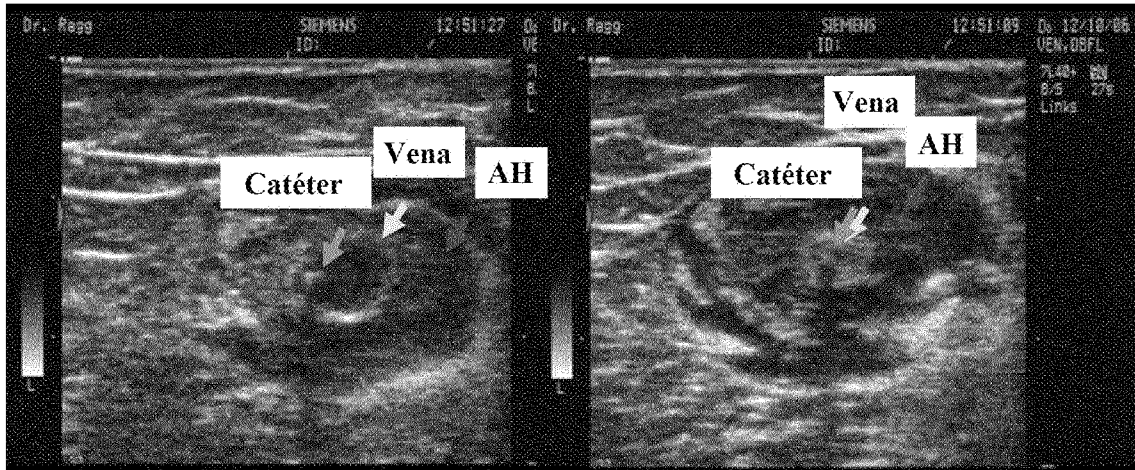


FIG 12A:

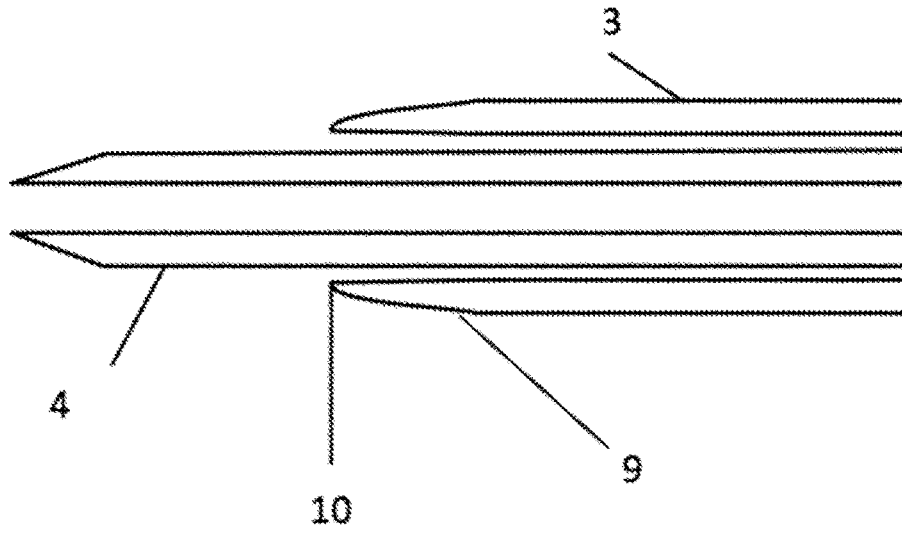


FIG 12B:

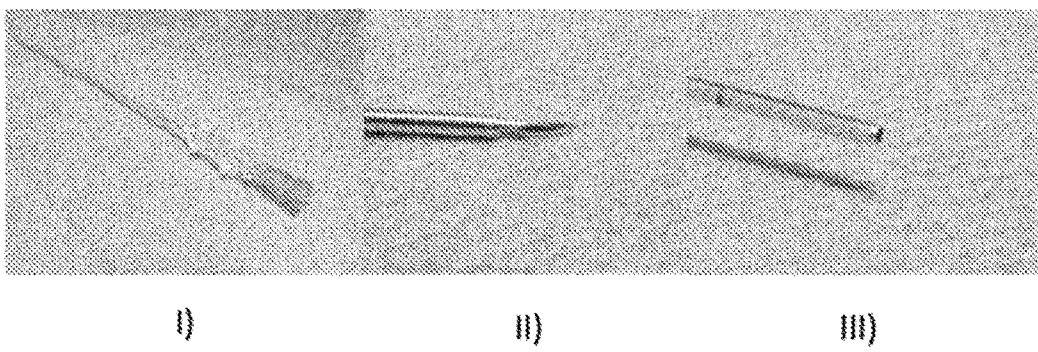


FIG 13:

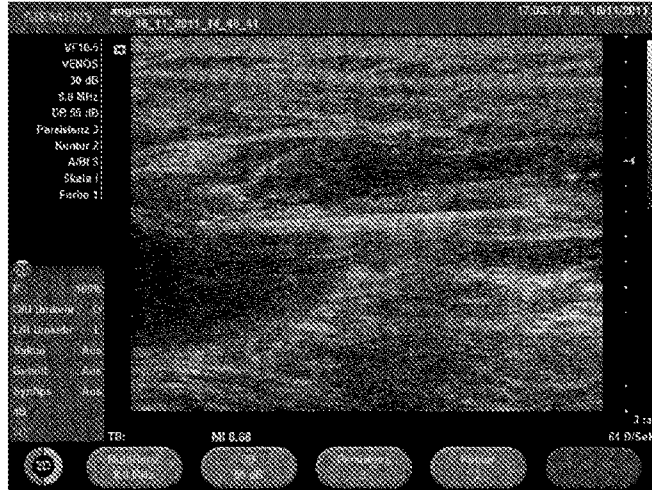


FIG 14:

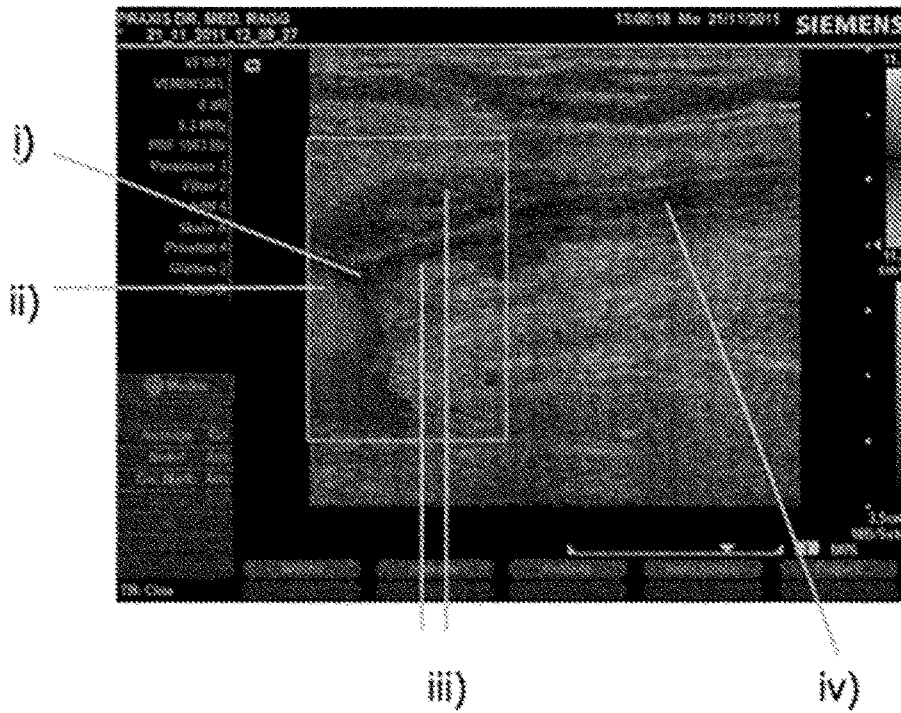


FIG 15:

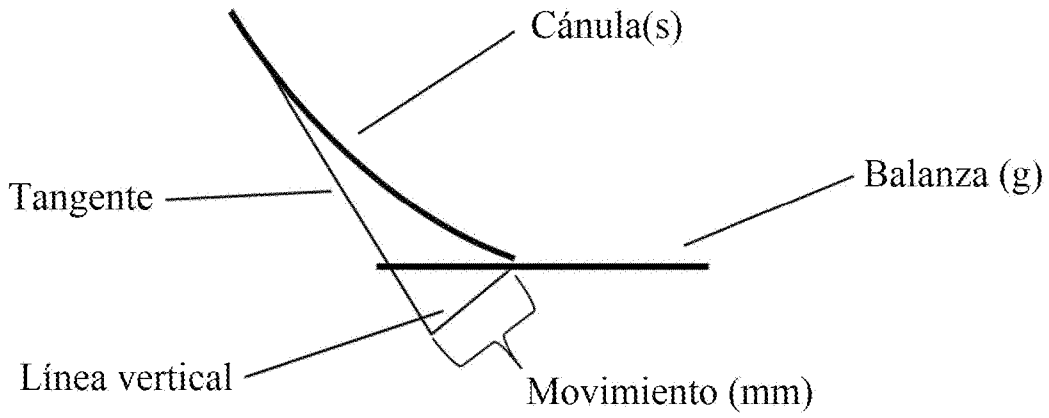


FIG 16:

