



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 339 117**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

A61M 5/155 (2006.01)

A61M 5/19 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04798564 .3**

(96) Fecha de presentación : **17.11.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1701701**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **20.09.2006**

(54) Título: **Procedimientos de preparación de una espuma que comprende un agente esclerosante.**

(30) Prioridad: **17.11.2003 GB 0326768**
10.02.2004 US 542867 P
10.02.2004 US 542866 P
07.10.2004 GB 0422307

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.05.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.05.2010

(73) Titular/es: **BTG INTERNATIONAL LIMITED**
5 Fleet Place
London EC4M 7RD, GB

(72) Inventor/es: **Wright, David Dakin Iorwerth;**
Harman, Anthony David;
Robinson, Nikki;
Hodges, Garry;
Kadar, Adil;
Van Liew, Hugh y
Moggridge, Geoffrey D.

(74) Agente: **Polo Flores, Carlos**

ES 2 339 117 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 de preparación de una espuma que comprende un agente esclerosante.

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos N^o 60/542.867 y 60/542.866 presentadas el 10 de febrero de 2004. Asimismo, la solicitud reivindica la prioridad de las Solicitudes de Patente del Reino Unido N^o 0422307.9, presentada el 7 de octubre de 2004 y 0326768.9, presentada el 17 de noviembre de 2003. Todas estas solicitudes se incorporan a la presente memoria descriptiva por referencia.

10 La presente invención se refiere a la generación de espuma que comprende un material esclerosante, en particular, una solución esclerosante, que es adecuada para uso en el tratamiento de diversas enfermedades que tienen que ver con los vasos sanguíneos, en particular, varices y otros trastornos que tienen que ver con la malformación venosa.

15 La esclerosis de varices se basa en la inyección en las venas de sustancias líquidas esclerosantes que, entre otros, causa una reacción inflamatoria localizada favoreciendo la eliminación de estas venas anómalas. Hasta hace poco, la escleroterapia era una técnica que se elegía en casos de varices de calibre medio y pequeño, tratándose con cirugía las de diámetros iguales o superiores a 7 mm.

20 Actualmente, se ha desarrollado una microespuma inyectable adecuada para uso terapéutico, en particular en venas más grandes, y se describe en los documentos EP-A-0656203 y US 5676962 (Cabrera & Cabrera), incorporados a la presente memoria descriptiva como referencia. Los mismos describen una microespuma de baja densidad producida con una sustancia esclerosante que, cuando se inyecta en una vena, desplaza la sangre y garantiza que el esclerosante contacta el endotelio del vaso en una concentración conocida y durante un tiempo controlable, consiguiendo una esclerosis de todo el segmento ocupado.

25 Antes de la fecha de prioridad de estas patentes se conocía, desde hacía muchos años, que la inyección de líquido esclerosante en varices, especialmente en varices más pequeñas, podía ser eficaz. Asimismo, se conocía, desde hacía muchos años, la inyección de una pequeña cantidad de aire en una vena antes de inyectar líquido esclerosante, siendo el objetivo desplazar la sangre de la vena para evitar que el esclerosante se diluyera demasiado deprisa. Un perfeccionamiento de esta técnica fue hacer una espuma o líquido inconsistente e inyectarla en lugar de aire puro, antes de la inyección del líquido esclerosante. Estas técnicas, conocidas como “bloque de aire” y desarrolladas por Orbach, generalmente sólo eran eficaces para tratar venas más pequeñas.

30 Además, existían descripciones de espumas más finas para el tratamiento de varices más pequeñas (más adelante se cita bibliografía de Fluckiger) o un procedimiento combinado que usa tanto cirugía como espuma para el tratamiento de toda la vena safena mayor: Mayer; Brucke: “*The Aetiology and Treatment of Varicosities of the Lower Extremities*”, *Chirurgische Praxis*, 521-528, 1957.

40 Todas estas descripciones anteriores de tratamiento con espuma describen la preparación de la espuma con aire como el componente gaseoso. Ninguno de los documentos menciona que el aire en la espuma inyectada cause problemas graves. Un antecedente menciona una embolia gaseosa aparentemente transitoria. P. Fluckiger: “*Non-surgical retrograde sclerosis of varicose veins with Varsyl foam*”, *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* N^o 48, págs. 1368-1370 (1956). En este artículo, el autor indica que redujo el volumen de espuma administrado de 15 ml a 10 ml como consecuencia de que un paciente sufrió dolor torácico al levantarse justo después del tratamiento con 15 ml de espuma. En una conferencia posterior, el mismo autor indicó que de hecho había usado posteriormente 15 ml de espuma sin observar efectos secundarios: *conferencia de 1962* titulada “A contribution to techniques for outpatient treatment of varicose veins” dada a la Sociedad Dermatológica de Hamburgo. La bibliografía de Mayer y Brucke citada anteriormente parece describir el uso de hasta 50 ml de espuma de aire y no menciona ningún problema.

50 No obstante, se conoce que la rápida inyección intravenosa de una gran cantidad de aire, en contraposición a la espuma de aire, puede llevar a una embolia gaseosa que puede ser mortal. A pesar de esto, los que practican las técnicas con espuma y bloque de aire, que se han descrito anteriormente, no indican que los volúmenes de aire implicados en sus técnicas fueran suficientes como para causar problemas graves.

55 La técnica con bloque de aire perdió gran aceptación en la década de los 80 y las otras técnicas con espuma que se han mencionado anteriormente eran prácticamente insólitas.

60 Los Cabrera propusieron el uso de una microespuma, es decir, una microespuma con burbujas microscópicamente pequeñas, por ejemplo, cuando la mayoría de las burbujas no se pueden ver a simple vista, para inyección en varices. El uso de una microespuma, en contraposición a la espuma con burbujas más grandes, da lugar a muchas ventajas en cuanto a capacidad de control y capacidad para desplazar sangre incluso en las varices más grandes, permitiendo el tratamiento de prácticamente todas las varices sin recurrir a la cirugía. Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término espuma abarca espumas con burbujas de todos los tamaños, que incluye microespumas.

65 En la bibliografía sobre la patente de los Cabrera que se ha mencionado anteriormente, se encontrará la primera enseñanza de que posibles problemas relacionados con la inyección intravenosa de un producto de microespuma hecho con aire son lo suficientemente graves como para merecer un cambio. Estos documentos indican que las técnicas anteriores a base de aire son “peligrosas debido a los efectos secundarios del nitrógeno atmosférico que sólo es ligeramente

soluble en sangre”, si bien no se menciona exactamente qué peligros son, ni qué volúmenes o ritmos de inyección de aire o gas de nitrógeno dan lugar a dichos peligros.

Además de ser los primeros en proponer una microespuma, en contraposición a una espuma con burbujas más grandes, y en proponer el tratamiento de incluso las venas más grandes sin cirugía, los Cabrera también propusieron que la microespuma se hiciera con oxígeno o una mezcla de dióxido de carbono y oxígeno. En el contexto de estos antecedentes, se puede ver que la contribución de los Cabrera es muy innovadora en muchos sentidos, valorando frente a las ideas imperantes en ese momento, (i) el potencial de una microespuma esclerosante, (ii) la necesidad de gases solubles, (iii) el uso de oxígeno que no degrada la microespuma, sino que lo absorbe la sangre, (iv) la seguridad del oxígeno, pero también (v) la posibilidad de incorporar un porcentaje de dióxido de carbono altamente soluble.

Desde la publicación de la técnica con microespuma de los Cabrera a mediados de los 90, muchos facultativos han adoptado la espuma, tanto en Europa como en EEUU. En la reciente conferencia mundial de flebólogos en San Diego en agosto de 2003, aproximadamente, un tercio de los, más o menos, doscientos cincuenta documentos que se presentaron se referían a tratamiento con espuma.

No obstante, casi sin excepción, los facultativos que actualmente usan espuma esclerosante lo hacen con aire. La opinión varía respecto a cuánta espuma se debería inyectar - algunos recomiendan sólo 5 ml, mientras que otros están dispuestos a inyectar más.

La microespuma de los Cabrera se prepara de manera improvisada en la clínica justo antes de su uso. La preparación supone batir la solución esclerosante con un pequeño cepillo que un motor hace girar a alta velocidad, debajo de una tapa que está conectada a una fuente de oxígeno o de oxígeno y dióxido de carbono. Muchos facultativos seguidores de los Cabrera usan una técnica alternativa para la preparación improvisada de espuma que supone pasar la solución esclerosante y aire de manera repetida entre dos jeringuillas conectadas. Se describen estas técnicas en el documento US2002077589. Otra alternativa es una jeringuilla con un segundo émbolo con agujeros en su superficie y que se puede mover de manera independiente en el depósito de jeringuilla para espumar un líquido y una mezcla gaseosa en la jeringuilla. Se describe esta técnica en “The Aetiology and Treatment of Varicosities of the Lower Extremity”, Mayer H y col., Chirurgische Praxis (1957) pp 521-528 Ambos de estos últimos tipos de procedimiento son poco prácticos y dejan un margen de variación de la composición de espuma en función de la persona que la prepara: contenido de gas, tamaño de burbuja, densidad y estabilidad, todo se debe tener en cuenta. Estas técnicas exigen un alto grado de atención y conocimiento que puede resultar difícil de reproducir bajo presión, es decir, cuando el tiempo disponible para preparar la espuma es reducido.

Actualmente, se está desarrollando y está en ensayo clínico en Europa y en los EEUU un producto que básicamente intenta reproducir la microespuma de los Cabrera de un modo más práctico y fácilmente reproducible. Este producto es un sistema de bombonas presurizadas, en el que la espuma se produce pasando gas y solución esclerosante a presión a través de una serie de mallas finas. En los ensayos de dicho producto el objetivo es tratar toda una vena safena mayor y sus venas afluentes varicosas en un único tratamiento, que puede suponer la inyección de 25 ml o incluso 50 ml de espuma.

El documento WO00/72821-A1 (BTG International Limited), incorporado a la presente memoria descriptiva como referencia, describe los conceptos fundamentales subyacentes a dicho producto en bombona. La espuma se produce pasando gas y líquido esclerosante a través de una o más mallas que tienen pequeñas aberturas medidas en micrómetros. Al igual que las patentes de los Cabrera, este documento reconoce los posibles problemas relacionados con el aire/nitrógeno e intenta reducir los niveles de nitrógeno en la espuma. Una forma preferente de gas que se describe en el documento WO00/72821-A1 comprende oxígeno al 50% v/v o más, siendo el resto dióxido de carbono o dióxido de carbono, nitrógeno y gases residuales en la proporción que se encuentran en el aire atmosférico.

En una solicitud de patente posterior, documento WO02/41872-A1 (BTG International Limited), incorporada a la presente memoria descriptiva como referencia, el líquido esclerosante y un gas rico en oxígeno dispersable en sangre, fisiológicamente aceptable, se almacenan en recipientes independientes hasta justo antes del uso, momento en el que el gas dispersable en sangre se introduce en el recipiente que contiene el líquido esclerosante. Posteriormente, se libera la mezcla gaseosa dispersable en sangre y líquido esclerosante, interactuando los componentes de la mezcla, previa liberación de la mezcla, para formar una espuma esclerosante. En el sistema que se describe en esta solicitud de patente, se introduce deliberadamente una proporción de nitrógeno (25%) en la bombona de polidocanol. Tras cargar la bombona de líquido esclerosante (polidocanol) con oxígeno de la bombona de oxígeno a mayor presión, el porcentaje de nitrógeno se reduce hasta, aproximadamente, el 7 o el 8%. Se consideraba que este nivel de nitrógeno se podría tolerar.

El dispositivo que se describe en el documento WO 02/41872-A1 produce una espuma inyectable muy uniforme, independientemente de los gases que se usen. Se prefiere el uso de CO₂ al 100% como el gas de llenado de la bombona de polidocanol, dado que el CO₂ es muy soluble en el flujo sanguíneo, sin embargo los actuales inventores han observado que aumentando el porcentaje de CO₂ en la mezcla gaseosa definitiva se puede provocar una reducción no deseada de la estabilidad de la espuma, lo que tiene como consecuencia un tiempo de semiseparación más reducido. En particular, la semivida de la espuma puede no alcanzar la cifra de 2,5 minutos que se indica como preferente en el documento WO00/72821-A1.

Los actuales inventores siguen investigando aspectos clínicos de la inyección de espuma esclerosante, así como perfeccionando el producto de espuma en bombonas y sometándolo a ensayos clínicos en Europa y en los EEUU. Siempre se ha intentado desarrollar un producto de espuma seguro que a la vez esté lo más definido posible, pero cuya especificación tenga tolerancias alcanzables. Son muchos los parámetros de una espuma que se pueden variar.

5 Los mismos incluyen, entre otros: el producto químico, su pureza y la concentración de la solución, el tamaño de las burbujas, o, con más exactitud, la distribución de tamaños, la densidad (es decir, la proporción de líquido a gas), la duración de la espuma (medida en términos de “semivida”, o el tiempo que tarda la mitad de la espuma en volver a líquido) y la mezcla gaseosa.

10 Como cuestión práctica, resulta difícil excluir totalmente de una espuma el nitrógeno, que constituye, aproximadamente, el 80% del aire. Esto es cierto si la espuma se hace usando un sistema de bombonas, en cuyo caso el nitrógeno tiende a entrar en la bombona durante la elaboración, o usando las técnicas con jeringuilla o la técnica con cepillo giratorio de los Cabrera, o incluso cualquiera de una serie de otras técnicas menos comunes que se han desarrollado desde la descripción de microespuma de los Cabrera.

15 En una técnica con dos jeringuillas, el procedimiento probable para introducir el componente gaseoso, si se hiciera una espuma con un gas distinto al aire, sería conectar una jeringuilla a una fuente presurizada de gas, posteriormente desconectarla y volverla a conectar a otra jeringuilla que contuviera esclerosante. En este tipo de técnica, se bombean las dos jeringuillas para crear espuma y, posteriormente, se separa la jeringuilla llena de espuma. La posibilidad de acceso de un porcentaje reducido de aire/nitrógeno durante dicho proceso es obvia. Del mismo modo, incluso con la técnica de los Cabrera, puede resultar difícil excluir el 100% del aire/nitrógeno del entorno en el que se prepara la espuma.

20 Uno de los objetivos del producto de espuma que han desarrollado los inventores es tratar toda una vena safena mayor con grandes venas afluentes varicosas en un paciente humano con una inyección. Se necesitan hasta 25 ml, 30 ml o posiblemente incluso 50 ml de espuma. Actualmente, los usuarios de espuma de aire más conservadores inyectan una máximo de 5 ml en el sistema venoso, aparentemente sin observar efectos nocivos. Por lo tanto, los inventores pensaron que una cantidad equivalente de nitrógeno en una dosis relativamente grande de espuma necesaria para tratar toda la vena safena también podía ser segura. Por consiguiente, usaron esto como un punto de partida: 5 ml de aire con nitrógeno al 80% contendrá 4 ml de nitrógeno, una proporción correspondiente de nitrógeno en, por ejemplo, 50 ml de espuma baja en nitrógeno sería, aproximadamente, del 8%.

25 Hasta hace poco, los inventores consideraban que una espuma con nitrógeno, aproximadamente, al 8% sería aceptable, desde el punto de vista de la seguridad, y que este porcentaje representaba una tolerancia fácilmente alcanzable de niveles de nitrógeno en la especificación de la espuma. Aceptar este nivel de nitrógeno también tiene la ventaja de que se podría introducir, deliberadamente en la bombona de polidocanol, una pequeña cantidad de nitrógeno para reducir los efectos negativos del dióxido de carbono altamente soluble en la estabilidad de la espuma (como se ha analizado anteriormente). El documento WO02/41872-A1, al que se ha hecho referencia anteriormente, describe dicha espuma y un sistema para hacerla.

30 Como se ha analizado anteriormente, aparte de las publicaciones de patente que se han mencionado anteriormente, la técnica publicada sobre tratamiento de varices con espuma casi no menciona si existe peligro por inyectar hasta 15 ml de espuma de aire. El único efecto señalado por Fluckiger fue dolor torácico temporal. Las publicaciones de patente que se han mencionado anteriormente, que mencionan los peligros del nitrógeno, no dicen nada respecto a la cantidad de nitrógeno que sería peligrosa, ni respecto a qué efectos perjudiciales podrían provocar. Una gran mayoría de facultativos usan actualmente espuma a base de aire, si bien algunos limitan la cantidad inyectada a 5 ml. Los inventores han participado en un ensayo clínico europeo, de fase III, en varios centros con 650 pacientes del producto en bombonas que se ha descrito anteriormente que contiene nitrógeno entre el 7 y el 8%, no se observaron efectos negativos graves asociados al componente gaseoso de la espuma.

35 Actualmente, la investigación adicional en relación con los ensayos clínicos del sistema de bombonas, que se ha descrito anteriormente, ha puesto de manifiesto la presencia de grandes cantidades de burbujas en el corazón, algunas de las cuales perduran durante un período de tiempo considerable. La supervisión del corazón con ultrasonido durante el tratamiento de pacientes de este ensayo ha dejado ver muchas burbujas en el lado derecho del corazón y en vasos sanguíneos asociados. Dado que la espuma se inyecta en la circulación venosa, es decir, la conectada al lado derecho del corazón, se esperaba que se observaran algunas burbujas en el lado derecho del corazón. No obstante, la cantidad y persistencia de las burbujas fue sorprendente.

40 Además, se observaron burbujas en el lado izquierdo del corazón de un paciente que posteriormente mostró tener una comunicación interventricular leve o persistencia del agujero oval (“PFO”), es decir, un agujero en el corazón. Los pacientes indicaron sufrir un trastorno visual transitorio. Esto es importante porque, una vez en el lado izquierdo de la circulación, las burbujas pueden avanzar hasta el cerebro, donde pueden provocar microinfartos.

45 Actualmente se considera que someter a revisión médica a todos los pacientes, incluso para el PFO más leve, no es realmente viable para una intervención quirúrgica programada, tal como tratamiento de varices, y puede incluso no ser posible. Las técnicas necesarias serían realmente sofisticadas y posiblemente bastante invasivas. Además, esto aumentaría el tiempo necesario para la intervención quirúrgica e impediría el tratamiento de pacientes con dichos PFO, de los que se considera que hay cantidades considerables.

En vista de estos hallazgos inesperados, los inventores han realizando una importante investigación básica adicional.

Los inventores han realizado experimentos usando modelos animales y se ha encargado a expertos, reconocidos internacionalmente en su campo, que realicen un modelo matemático detallado del comportamiento de las burbujas de oxígeno, dióxido de carbono y nitrógeno en sangre. Asimismo, los inventores han realizado trabajos *in vitro* para medir la absorción de gases en sangre arterial humana pura. Por consiguiente, resulta evidente que, a diferencia de lo que previamente pensaban los inventores y en marcado contraste con las ideas de prácticamente todos los facultativos que actualmente preparan espuma improvisada para uso en el tratamiento de varices, incluso el volumen más reducido de nitrógeno puede ser importante para provocar burbujas persistentes.

Además, se han publicado estudios recientes que confirman aún más que las espumas de aire, previamente propuestas en la técnica, causan ciertas complicaciones en determinados grupos de pacientes. Por ejemplo, el Dr. Philip Kritzinger, ha presentado estudios clínicos en los que las espumas para escleroterapia de venas que se hicieron usando aire, como la fase gaseosa, pueden provocar ataques e infartos de miocardio en algunos ancianos o pacientes con alto riesgo de problemas coronarios.

Los inventores han decidido que a fin de producir un producto adecuado para administración a pacientes, sin la necesidad de metodología de cribado de PFO prolongada, puede ser necesario reducir la cantidad de nitrógeno a límites superiores que previamente no estaban reconocidos.

Se han ideado perfeccionamientos adicionales del sistema de bombonas que se describen en los documentos WO00/72821-A1 y WO02/41872-A1, específicamente elevando el porcentaje de dióxido de carbono en la espuma y reduciendo el nitrógeno presente en la espuma prácticamente a cero. Para compensar los efectos nocivos del dióxido de carbono altamente soluble, se ha reducido el tamaño de las aberturas de la malla de 20 micrómetros a 5 micrómetros. Se han hecho bombonas de prueba con este diseño en cantidades bastante grandes. Inicialmente, se prepararon sistemas de doble bombona, como se ha descrito anteriormente, llenando las bombonas con el gas deseado antes de cerrarlas herméticamente y presurizarlas. Este producto generó una espuma con nitrógeno entre el 1% y el 2%. No obstante, una investigación adicional ha llevado a los inventores a considerar que incluso este nivel puede ser demasiado elevado.

Reconociendo que siempre habrá impurezas, independientemente de la técnica que se adopte para hacer la espuma, los inventores consideran que una espuma esclerosante con un porcentaje en volumen de gas de nitrógeno en el intervalo de entre 0,01% y 0,8% es clínicamente segura y consecuentemente reproducible. Se pueden producir, de forma rutinaria, bombonas con gas de nitrógeno sólo al 0,0001%. Ejemplos, que se presentan más adelante, ilustran la elaboración/preparación, así como los efectos clínicos de una espuma de este tipo.

Asimismo, los inventores reconocen que técnicas tales como las que se han descrito anteriormente que usan jeringuillas, junto con una variedad de técnicas diferentes de preparación improvisada de espuma esclerosante que se han desarrollado desde la descripción de los Cabrera, pueden tener cabida en el campo de la escleropatía con espuma. Estas técnicas pueden proporcionar una opción menos cara que un producto en bombona. Los inventores consideran que se pueden preparar espumas con un porcentaje muy bajo de nitrógeno, como se ha expuesto anteriormente, usando estos tipos de técnicas así como usando un sistema de bombonas.

Según la presente invención, un procedimiento de preparación de una espuma comprende proporcionar dos jeringuillas, en la que la jeringa uno está cargada con una fase líquida y la jeringa dos está cargada con una fase gaseosa, la jeringa uno está cargada con la fase líquida o la fase gaseosa, o ambas jeringas están cargadas con la fase líquida y la fase gaseosa; y transfiriendo la fase líquida y la fase gaseosa repetidamente entre las jeringuillas para formar una espuma, en la que la fase líquida comprende al menos un agente esclerosante y la fase gaseosa está constituida de al menos un gas fisiológicamente aceptable, junto con el nitrógeno gas en una cantidad que oscila entre un 0,0001% a 0,8% en volumen, siendo oxígeno, dióxido de carbono, óxido nitroso o helio, los gases fisiológicamente aceptables.

Alternativamente, según la invención, un procedimiento de fabricación de una espuma comprende: proporcionar una jeringuilla que comprende un cilindro, un primer émbolo y un segundo émbolo, teniendo el segundo émbolo una cabeza de émbolo abierta, que se adapta a ser movable en el interior del cilindro independientemente del primer émbolo, cargándose la jeringa con una fase líquida y una fase gaseosa; y oscilando el segundo émbolo para formar una espuma; en el que la fase líquida comprende al menos un agente esclerosante y la fase gaseosa está constituida por al menos un gas fisiológicamente aceptable, junto con el nitrógeno gas en una cantidad que oscila entre 0,0001% a 0,8% en volumen, siendo oxígeno, dióxido de carbono, óxido nitroso o helio los gases fisiológicamente aceptables.

“Gas fisiológicamente aceptable” significa gases que la sangre absorbe con relativa facilidad o que pueden pasar rápidamente a través de membranas de intercambio de gas pulmonar. Específicamente, se contemplan oxígeno, dióxido de carbono, óxido nitroso y helio. Se pueden usar otros gases, que pueden o no estar dentro de la terminología de la definición de gases fisiológicamente aceptables, al menos en pequeñas cantidades, por ejemplo, xenón, argón, neón u otros. Según se usa en la presente memoria descriptiva, una fase gaseosa que es “sustancialmente” un gas específico, tal como “sustancialmente O₂”, hace referencia a una fase gaseosa que es O₂ con las impurezas que normalmente se encuentran en el gas O₂ de calidad médica disponible en el mercado.

A efectos de esta solicitud otros diversos términos tienen las definiciones siguientes: Un líquido esclerosante es un líquido que es capaz de esclerosar vasos sanguíneos cuando se inyecta en la luz del vaso e incluye, entre otros, soluciones de polidocanol, sulfato de tetradecilo, oleato de etanolamina, morruato sódico, soluciones glucosales o glucosadas hipertónicas, glicerol cromado, soluciones yodadas. Escleropatía o escleroterapia se refiere al tratamiento de vasos sanguíneos para eliminarlos. Un aerosol es una dispersión de líquido en gas. Una proporción mayor de un gas es por encima del 50% volumen/volumen. Una proporción menor de un gas es por debajo del 50% volumen/volumen. Una cantidad menor de un líquido en otro líquido es por debajo del 50% del volumen total. Presión atmosférica y bar son calibre 1000 mbar. Semivida de una espuma es el tiempo que tarda la mitad del líquido de la espuma en volver a la fase líquida sin espumar.

Como sugiere Cabrera y se ha analizado anteriormente, se podría usar oxígeno o mezclas de oxígeno y dióxido de carbono del componente gaseoso. El dióxido de carbono es muy soluble en agua (y, por consiguiente, en sangre) y el oxígeno no es muy soluble en agua, pero la hemoglobina en sangre lo absorbe relativamente rápido. Los actuales inventores también han realizado estudios que han demostrado que el CO₂ y el O₂ se absorben en sangre mucho más rápido que el N₂ o el aire. No obstante, espumas hechas únicamente con dióxido de carbono o con otros gases altamente solubles en agua, tienden a ser muy inestables y no duran lo suficiente como para que se puedan usar. Dado que las espumas de CO₂ tienen una semivida muy corta, antiguamente no se usaban espumas con una concentración elevada de CO₂ para preparar espumas para escleroterapia.

Por ejemplo, una mezcla gaseosa predominantemente insoluble, tal como aire, producirá una espuma estable y consistente con un tiempo de semiseparación de 150 a 200 segundos usando el procedimiento de Cabrera. No obstante, atmósferas gaseosas altamente solubles, tales como CO₂ al 100%, producen espumas con tiempos de semiseparación mucho más cortos. Se cree que la rápida disolución y transporte de CO₂ en las paredes celulares laminadas de la espuma es responsable de la estabilidad reducida de algunas espumas de CO₂. Esto permite que las burbujas de alta presión más pequeñas de la espuma transfieran rápidamente todo su contenido de gas a burbujas de baja presión más grandes adyacentes, que posteriormente suben a través de la espuma para reventar o acumularse en una superficie. Este proceso se denomina maduración de Ostwald y con espumas enteramente de CO₂ la pared celular líquida deja de ser una barrera importante para la propagación entre burbujas adyacentes con diferentes presiones de Laplace. La viscosidad del componente líquido también influye en el drenaje y separación de la espuma en componentes líquidos y gaseosos.

Las espumas de oxígeno no tienen este problema, sin embargo se ha informado sobre los peligros de la inyección de gas de oxígeno y, de hecho, se ha dicho que es casi tan peligroso como el aire cuando se inyecta en el sistema venoso. Véase, por ejemplo, Moore y Braselton "*Injections of Air and carbon Dioxide into a Pulmonary Vein*", *Annals of Surgery*, Vol. 112, 1940, págs. 212-218. Si bien otros estudios indican que concentraciones elevadas de O₂ en las espumas usadas para escleroterapia pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios en algunos grupos de pacientes de alto riesgo.

Asimismo, estudios recientes indican que espumas para escleroterapia hechas con concentraciones elevadas de N₂ u O₂ pueden llevar a posibles efectos secundarios en determinados grupos de pacientes. Más específicamente, un estudio indica que concentraciones elevadas de nitrógeno pueden llevar a un mayor riesgo de embolia arterial en determinadas poblaciones de pacientes.

No obstante, los actuales inventores han descubierto que se puede hacer una espuma eficaz para uso en escleroterapia usando concentraciones elevadas de CO₂ como la fase gaseosa y la adición de un agente de aumento de la viscosidad a la fase líquida. No obstante, la adición de un agente de potenciación de la viscosidad, a la vez que aumenta la semivida de una espuma de CO₂, también aumenta la densidad de la espuma. Una densidad demasiado elevada puede dificultar la capacidad de las espumas para desplazar sangre y, por lo tanto, ser una espuma eficaz para escleroterapia. Se descubrió que un equilibrio de densidad y semivida permite la producción de una espuma eficaz. En una forma de realización, este equilibrio de densidad y semivida se consigue aumentando el agente de potenciación de la viscosidad hasta al menos el 20% p/p y usando diversos procedimientos, según lo descrito en la presente memoria descriptiva, para producir la espuma.

Los agentes de potenciación de la viscosidad incluyen cualquier agente que aumenta la viscosidad de la fase líquida, tal como PVP y glicerol. En una forma de realización, al menos un agente de aumento de la viscosidad al 20% p/p está presente en la fase líquida, tal como por ejemplo, al 25%, 30%, 35%, 40%.

La viscosidad de la fase líquida antes de la producción de la espuma también puede ser un factor en la semivida de la espuma. Por ejemplo, aumentando la viscosidad de la fase líquida aumentará la semivida de la espuma. No obstante, una viscosidad mayor puede elevar la densidad de la espuma resultante en algunos sistemas.

Descripción detallada

A efectos de esta solicitud los términos tienen las siguientes definiciones: Un líquido esclerosante es un líquido que es capaz de esclerosar vasos sanguíneos cuando se inyecta en la luz del vaso. Escleropatía o escleroterapia se refiere al tratamiento de vasos sanguíneos para eliminarlos. Un aerosol es una dispersión de líquido en gas. Una proporción mayor de un gas es por encima del 50% volumen/volumen. Una proporción menor de un gas es por debajo del 50% volumen/volumen. Una cantidad menor de un líquido en otro líquido es por debajo del 50% del volumen total. Presión

ES 2 339 117 T3

atmosférica y bar son calibre 1000 mbar. Semivida de una espuma es el tiempo que tarda la mitad del líquido de la espuma en volver a la fase líquida sin espumar.

En una forma de realización, la espuma es tal que el 50% o más en número de sus burbujas de gas de diámetro de 25 μm o superior no tienen un diámetro superior a 200 μm .

La semivida se mide convenientemente llenando de espuma un vaso de un volumen y peso conocidos y permitiendo que el líquido de la misma drene en un vaso graduado, permitiendo la cantidad drenada en un tiempo determinado calcular la semivida, es decir, de conversión de la espuma nuevamente a las fases líquida y gaseosa que la componen. Esto se realiza preferentemente a temperatura y presión normales, pero en la práctica las condiciones ambientales de la clínica o laboratorio serán suficientes.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, la viscosidad se determina mediante Brookfield DVII+Pro fabricado por Brookfield Engineering Labs a temperatura ambiente.

En una forma de realización, la relación gas/líquido de la mezcla se controla de tal manera que la densidad de la espuma es de 0,09 g/mL a 0,16 g/mL, más preferentemente de 0,11 g/mL a 0,14 g/mL.

En otra forma de realización, la espuma tiene una semivida de al menos 10 0 segundos, tal como por ejemplo, 2 minutos, 2,5 minutos y 3 minutos. La semivida puede ser de hasta 1 ó 2 horas o superior, pero preferentemente es inferior a 60 minutos, más preferentemente inferior a 15 minutos y lo más preferente inferior a 10 minutos.

En una forma de realización, la mezcla de gas y líquido esclerosante es en forma de aerosol, de una dispersión de burbujas en líquido o de una macroespuma. Macroespuma significa una espuma que tiene burbujas de gas que se miden en dimensión en milímetros mayor, por ejemplo, aproximadamente 1 mm y superior, tal como se puede producir agitando ligeramente las dos fases mediante sacudidas. En otra forma de realización, el gas y el líquido se proporcionan en forma de un aerosol, en el que se proporciona una fuente de gas presurizado y un medio para mezclar los dos hasta el momento de uso. Puede ser que se produzca primero una macroespuma en la que el líquido y el gas se unen justo en el momento de uso.

La proporción de gas a líquido que se usa en la mezcla puede ser importante a fin de controlar la estructura de la espuma producida, de tal manera que se mejora su estabilidad para el procedimiento y las circunstancias en que se está realizando. Para algunas espumas, se puede mezclar 1 gramo de líquido esclerosante con entre, aproximadamente, 6,25 y 14,3 volúmenes (STP-temperatura y presión normales), más preferentemente 7 y 12 volúmenes (STP), de gas.

En una forma de realización, el gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable comprende una proporción mayor de dióxido de carbono y/u oxígeno. En algunas formas de realización, la espuma puede comprender una proporción menor de nitrógeno. Si bien puede haber presente una proporción de nitrógeno, como en el aire, la presente invención prevé el uso de dióxido de carbono y/u oxígeno sin presencia de nitrógeno.

En una forma, el gas que se usa es una mezcla de dióxido de carbono y otros gases fisiológicos, en particular, que contienen dióxido de carbono al 3% v/v o superior, tal como dióxido de carbono entre el 10 y el 90%, tal como dióxido de carbono entre el 30 y el 50%. Los otros componentes de este gas pueden ser oxígeno.

Otra forma de gas comprende oxígeno al 5 0% v/v o superior, siendo el resto dióxido de carbono o dióxido de carbono, nitrógeno y gases residuales en la proporción que se encuentran en el aire atmosférico. Un gas es oxígeno entre el 60 y el 90% v/v y dióxido de carbono entre el 4 0 y el 10% v/v, otro es oxígeno entre el 70 y el 80% v/v y dióxido de carbono entre el 30 y el 20%. Una forma de realización es oxígeno al 99% o superior.

Preferentemente el agente esclerosante es una solución de polidocanol o sulfato de tetradecilo sódico en un vehículo acuoso, por ejemplo, agua, especialmente en una solución salina. Más preferentemente la solución es polidocanol entre el 0,5 y el 5% v/v, preferentemente en agua estéril o en una solución salina fisiológicamente aceptable, por ejemplo, en una solución salina entre el 0,5 y el 1,5% v/v. La concentración de esclerosante en la solución se aumentará ventajosamente para determinadas anomalías, tal como síndrome de Klippel y Trénaunay.

El polidocanol es una mezcla de éteres de monolaurilo de macrogol de fórmula $\text{C}_{12}\text{C}_{25}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ con un valor medio de n de 9. Se entenderá que también se podrían usar mezclas con otras cadenas de alquilo, unidades de repetición de oxialquilo y/o valores medios de n de, por ejemplo, 7 a 11, pero que 9 se puede obtener más convenientemente, por ejemplo, de Kreussler, Alemania, por ejemplo, como AethoxylsklerolTM una solución tamponada de polidocanol diluido.

La concentración de esclerosante en el líquido acuoso es una solución entre el 1 y el 3% v/v, tal como polidocanol, en agua o solución salina, tal como, aproximadamente, al 1% v/v. Asimismo, el agua o solución salina, al menos en algunos casos, contiene alcohol fisiológicamente aceptable entre el 2 y el 4% v/v, por ejemplo, etanol. La solución salina puede ser tamponada. Cierta solución salina tamponada es solución salina tamponada de fosfato. El pH del tampón se puede ajustar para que sea fisiológico, por ejemplo, de pH 6,0 a pH 8,0, más preferentemente, aproximadamente, pH 7,0.

ES 2 339 117 T3

El esclerosante también puede contener componentes adicionales, tal como estabilizadores, por ejemplo, estabilizadores de espuma, por ejemplo, tal como glicerol. Otros componentes pueden incluir alcoholes, tales como etanol.

En una forma de realización, los intervalos correspondientes al volumen de nitrógeno gaseoso son entre 0,0001% y 0,75%, tal como 0,7%, tal como 0,6% y tal como 0,5%. Si bien desde un punto de vista teórico puede ser aconsejable eliminar el máximo de nitrógeno posible, se debe entender que, dado que se vive en una atmósfera de nitrógeno al 80%, existen dificultades para hacer una espuma consistente con un grado muy elevado de pureza en cuanto a gas de nitrógeno. Por consiguiente, el límite inferior correspondiente al intervalo de impureza de nitrógeno preferente (desde el punto de vista de que sea fácil de elaborar y/o menos caro) es 0,0005%, más preferentemente 0,001%, aún más preferentemente, 0,005%, 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,3% o 0,4%. Como resultará evidente gracias a los ejemplos que aparecen más adelante, cada aumento incremental del límite inferior del intervalo puede tener como consecuencia que se elimine una etapa de purificación del procedimiento de elaboración, con los consiguientes ahorros en el coste.

En una forma de realización, el gas comprende dióxido de carbono entre el 1% y el 50%, preferentemente, entre el 10% y el 40%, más preferentemente, entre el 20% y el 30%. Sorprendentemente, se ha observado que usando un tamaño de abertura de la malla más pequeño, las espumas que tienen la especificación que se expone en el documento WO00/72821-A1 se pueden hacer con mezclas gaseosas que tienen proporciones más elevadas de dióxido de carbono y, en consecuencia, proporciones más reducidas de gases insolubles, tales como nitrógeno. El dióxido de carbono puede ser un componente aconsejable de la mezcla gaseosa debido a su extrema solubilidad, superior a la del oxígeno.

Un factor adicional para el entendimiento del perfeccionamiento de los inventores del comportamiento en sangre de las burbujas que comprenden gases solubles es el fenómeno de que el nitrógeno se propague fuera de la sangre y de los tejidos adyacentes y en las burbujas debido a una diferencia en la presión parcial del nitrógeno en las burbujas en comparación con la de la sangre y tejidos circundantes. Generalmente, este fenómeno sólo se producirá cuando la presión parcial de nitrógeno en la burbuja sea inferior a la de la sangre y tejidos circundantes.

Parece que el dióxido de carbono, y en menor medida el oxígeno, se propagará fuera de la burbuja y se disolverá en la sangre circundante relativamente muy rápido, de manera que la burbuja alcanzará bastante rápidamente un punto en el que la presión parcial de nitrógeno en la burbuja será superior a la de la sangre y tejidos circundantes y, por último, la burbuja será sustancialmente nitrógeno puro. Tan pronto como se invierte el gradiente de la presión parcial del nitrógeno, el nitrógeno saldrá de la burbuja y se disolverá en la sangre, si bien esto ocurrirá relativamente despacio debido a la baja solubilidad del nitrógeno. Asimismo, aumentando la saturación de la sangre circundante con nitrógeno influirá en este fenómeno, si se produce en gran medida. Este fenómeno afecta potencialmente al gradiente de presión parcial de nitrógeno en la sangre y también puede significar que se alcanza un límite de disolución de nitrógeno si la sangre circundante se satura totalmente con nitrógeno.

Actualmente, no se entiende hasta qué punto la saturación localizada de sangre con nitrógeno es un factor en la disolución de las burbujas en una espuma dispersante. Sin embargo, dado que el flujo sanguíneo está en constante movimiento, se supone que este efecto sólo será transitorio y que no afectará demasiado a la idea global de disolución de nitrógeno.

Parece que la fase inicial de disolución rápida de dióxido de carbono y/u oxígeno es crítica cuanto más corto sea este período, menor será el volumen de nitrógeno capaz de propagarse en la burbuja.

Existen varias posibilidades para eliminar burbujas residuales o para reducirlas de tamaño y/o número (aparte de reducir la cantidad inicial de nitrógeno en la fase gaseosa de la espuma). Una es hacer las burbujas tan pequeñas como sea práctico. Cuanto más pequeña sea la burbuja, más rápido se disolverá el dióxido de carbono y/u oxígeno fuera de la burbuja y, por lo tanto, menor será el tiempo de que dispone el nitrógeno de la sangre para propagarse en la burbuja antes de que se invierta el gradiente de presión parcial del nitrógeno para favorecer la propagación del nitrógeno fuera de la burbuja.

Otra es la de que el paciente respire oxígeno o aire enriquecido con oxígeno, lo que tiene el efecto de aumentar la presión parcial del oxígeno en la sangre a costa de la presión parcial del nitrógeno. Esta técnica se conoce en los campos del submarinismo y de la exploración del espacio, donde se ha usado para reducir el riesgo de “enfermedad de descompresión”, es decir, la tendencia en la despresurización del nitrógeno a disolverse en tejidos corporales (en contraposición a la sangre de los vasos sanguíneos que es lo que interesa en este caso). Según creen los inventores, nunca antes se ha propuesto usar esta técnica en relación con inyectar gases en el sistema vascular.

La semivida se mide convenientemente llenando el vaso con un volumen y peso conocidos de espuma y permitiendo que el líquido del mismo drene en un vaso graduado, permitiendo la cantidad drenada en un tiempo determinado el cálculo de la semivida, es decir, de la conversión de la microespuma a sus fases líquida y gaseosa de los componentes. Preferentemente, esto se realiza a presión y temperatura normales, pero en la práctica las condiciones ambientales de la clínica o laboratorio serán suficientes.

Más convenientemente, el embudo se equilibra previamente en un baño de agua para garantizar una temperatura de 25°C antes del secado y la aplicación de espuma. La colocación de una jeringuilla llena de espuma al revés, sin su émbolo, encima del embudo que lleva al receptáculo graduado permite una medición adecuada de este parámetro.

ES 2 339 117 T3

En una forma de realización, la espuma, al pasar a través de dicha aguja, no vuelve a líquido sin espumar en una cantidad superior al 5% basada en contenido líquido, aún más preferentemente, una cantidad superior al 2%. Esto se calcula midiendo el cambio de volumen de la espuma frente al líquido.

5 En una forma de realización, la espuma se puede pasar por una aguja a la vez que se retiene al menos el 50% en número de sus burbujas de gas de al menos un diámetro de 25 μm en no más de un diámetro de 200 μm . Esto se mide convenientemente en condiciones ambientales, más preferentemente a STP.

10 En una forma de realización, el gas incluye nitrógeno en menos del 40% v/v. Preferentemente, la densidad de la espuma es de entre 0,09 y 0,16 g/mL, más preferentemente, entre 0,11 g/mL y 0,14 g/mL.

En una forma de realización, la densidad de la espuma, que es una medición de la relación gas/líquido, es entre 0,13 y 0,14 g/cm y la semivida es al menos 2,5 minutos. Más preferentemente, en ese tiempo, la espuma no cambia de sus parámetros de tamaño de burbuja que se han expuesto anteriormente.

15 En una forma de realización, el gas está constituido por al menos oxígeno o dióxido de carbono al 50%, más preferentemente, oxígeno o dióxido de carbono al 75% o superior y, más preferentemente, oxígeno o dióxido de carbono al menos al 99%, por ejemplo, oxígeno o dióxido de carbono sustancialmente al 100%. Preferentemente, el oxígeno o dióxido de carbono es de calidad médica.

20 Como se ha analizado anteriormente, la adición de glicerol al esclerosante mencionado anteriormente confiere una semivida más prolongada a la espuma resultante. No obstante, el glicerol puede aumentar la densidad y asimismo produce una tendencia de las mallas a la obstrucción cuando se usa un dispositivo de malla como se ha descrito anteriormente, por lo tanto se debería usar con cuidado cuando el dispositivo a partir del que se ha producido se puede usar varias veces o cuando se usa el concepto de válvula en bolsa.

Aparatos para generar espuma

Existen una serie de problemas relacionados con la práctica actual de preparación improvisada de espuma, siendo 30 sólo uno de éstos el uso de aire como el gas. Otros problemas son la consistencia del producto, que por naturaleza es muy variable debido a que depende del médico que seleccione la relación de gas a líquido y, que posteriormente, bombee la mezcla de gas y aire una cantidad determinada de veces y/o a una velocidad determinada para obtener el producto correcto. Las espumas son muy variables y los distintos tamaños de burbujas y densidades tendrán perfiles diferentes de seguridad y eficacia.

35 Desde hace poco, se dispone de una máquina que está diseñada para recibir dos jeringuillas y aplicar una cantidad determinada de bombeos a un ritmo determinado para conseguir un producto más o menos consistente. La máquina se denomina "Turbofoam®", pero, en este momento, los inventores no saben quién comercializa la máquina. Dos jeringuillas están cargadas en la misma (una de las cuales está cargada de solución esclerosante). Cuando se activa, 40 automáticamente la máquina introduce una cantidad predeterminada de gas atmosférico en las jeringuillas y cicla las jeringuillas hasta que se hace una espuma con las propiedades deseadas.

Evidentemente, la disposición que se ha descrito anteriormente trata al menos los problemas de reproducibilidad de la espuma respecto a la relación gas/líquido (siempre que el usuario cargue inicialmente la cantidad exacta de líquido), 45 así como la cantidad y velocidad de ciclos. No obstante, obviamente también es bastante incómodo en muchos sentidos y se puede poner en peligro la esterilidad, por ejemplo, debido a la acumulación de bacterias en los conductos de gas de la máquina.

La solución que proponen los inventores es proporcionar un envase estéril que contenga una o dos jeringuillas, 50 opcionalmente junto con conectores, etc. La jeringuilla y/o jeringuillas se cargan previamente con los volúmenes exactos de gas y líquido esclerosante. La mayoría de las jeringuillas están hechas de materiales plásticos, tal como polipropileno, que permite que, con el tiempo, el gas penetre a través del mismo. Por lo tanto, preferentemente, el envase es sustancialmente impermeable al gas y, preferentemente, la atmósfera del envase tiene sustancialmente la misma composición que la del gas previamente cargado en la jeringuilla. Este tipo de envase es muy conocido por sí mismo y ejemplos incluyen revestimiento de plástico metalizado, por ejemplo, un laminado de aluminio y polietileno. 55

Según un aspecto de la invención, se proporciona un envase sustancialmente estéril que comprende:

una jeringuilla cargada con un esclerosante líquido y una mezcla gaseosa que comprende gas fisiológicamente 60 aceptable, tal como, por ejemplo, nitrógeno gaseoso entre el 0,0001% y el 0,8% siendo el resto otro gas, tal como gas fisiológicamente aceptable y

una atmósfera gaseosa dentro del envase que tiene sustancialmente la misma composición que la dicha mezcla gaseosa de la jeringuilla.

65 En una forma de realización, la mezcla gaseosa consiste en nitrógeno gaseoso del 0,001% al 0,8%, preferentemente, del 0,1% al 0,8%, más preferentemente, del 0,01% al 0,7%, aún más preferentemente, del 0,01% al 0,6%.

ES 2 339 117 T3

Para evitar la contaminación, el contenido del envase puede estar ligeramente por encima de la presión atmosférica. Esto se puede conseguir fabricando el envase a una temperatura ambiente inferior a la temperatura ambiente normal. Una vez que el envase entre en entornos ambientales normales, el aumento de temperatura de la atmósfera del interior del envase garantizará una ligera sobrepresión.

La fabricación del producto envasado se realizaría en condiciones asépticas, usando las técnicas normales de ese campo.

Este producto preenvasado puede incluir una jeringuilla del tipo que comprende un depósito, un primer émbolo y un segundo émbolo, teniendo el segundo émbolo una cabeza de émbolo con aberturas que está adaptada para poderse mover dentro del depósito de manera independiente al primer émbolo.

Alternativamente, la jeringuilla puede ser una convencional, que contiene una cantidad adecuada de gas como se ha descrito anteriormente. En el mismo envase o en un envase diferente se podría proporcionar una jeringuilla adicional que contenga el esclerosante, junto con los conectores, las válvulas de tres vías, etc., necesarios para llevar a cabo cualquiera de las técnicas conocidas de preparación improvisada de espuma.

En uso, se abre el envase y se siguen las técnicas habituales para generar espuma, sin la necesidad de medir el líquido o el gas. En el caso de una técnica con dos jeringuillas, las jeringuillas se pueden suministrar ya conectadas, para que sea más cómodo y para eliminar una posible fuente de contaminación.

Opcionalmente, el envase puede incluir un conector de jeringuilla que incorpora una malla fina con aberturas de dimensiones máximas de 1 a 200 micrómetros, preferentemente, de 2 a 50, más preferentemente, de 3 a 20 micrómetros. Alternativamente, si se usa un dispositivo con una única jeringuilla, una malla con poros de estas proporciones puede proporcionar las aberturas del émbolo.

Opcionalmente, el envase podría constituir un cartucho de una máquina generadora de espuma similar a la "Turbofoam®" que se ha descrito anteriormente.

Alternativamente, el procedimiento prevé pasar la mezcla de gas y líquido a través del mismo conjunto de conductos, por ejemplo, como uno o más de dichos cuerpos porosos, una serie de veces, por ejemplo, de 2 a 2.000, más preferentemente de 4 a 200 veces, o tantas veces como sea conveniente para producir una espuma con la distribución de tamaño de burbuja necesaria según se ha expuesto anteriormente. Se entenderá que cuantas más veces pase la espuma a través de las mallas, más uniforme será. Cuando son posibles varias pasadas a través de la malla, puede ser aconsejable un tamaño mayor de malla, por ejemplo, de 20 a 300 μm , tal como de 40 a 200 μm , tal como de 60 a 150 μm .

La presión del gas que se use, cuando se pase a través de los conductos, dependerá de la naturaleza del mecanismo que se use para producir la espuma. Cuando el gas está contenido en una cámara presurizada y sólo pasa una vez a través de la malla, tal como en una bombona de aerosol, en contacto con el líquido, la presiones adecuadas normalmente están comprendidas entre 0,01 y 9 bares (1 y 900 kPa) por encima de la presión atmosférica. Para el uso de mallas, por ejemplo, de 1 a 8 mallas dispuestas en serie, con aberturas con un diámetro de 10 a 20 μm , serán adecuados entre otros, de 0,1 a 5 bares (10 a 500 kPa) por encima de la presión atmosférica. Para el uso de 3 a 5 mallas con abertura de 20 μm se observa que de 1,5 a 1,7 bares (150 a 170 kPa) por encima de la presión atmosférica es suficiente para producir una buena espuma. Para una membrana con tamaño de poro de 0,1 μm , se prefiere una presión de 5 bares (500 kPa) o más por encima de la presión atmosférica.

En una forma preferente de la invención, los conductos tienen forma de una membrana, por ejemplo, de polímero, tal como politetrafluoretileno, en la que la membrana está formada de fibras conectadas aleatoriamente y tiene un tamaño de poro considerado eficaz que puede ser muchas veces inferior a su tamaño de poro aparente. Una forma de esto especialmente adecuada es una película de PTFE orientada biaxialmente comercializada por TetratexTM, USA, bajo la marca comercial TetratexTM, siendo los índices normales una porosidad de 0,1 a 10 μm . Tamaños de poro preferentes para el presente procedimiento y dispositivo son de 3 a 7 μm . Este material se puede laminar con un material de refuerzo poroso para darle resistencia y tiene la ventaja de que una pasada puede ser suficiente para producir una espuma que cumple con los requisitos de uso que se han expuesto anteriormente respecto a la estabilidad. No obstante, resultará evidente para los expertos en la materia que el uso de más de una membrana en serie de este tipo dará una espuma aún más uniforme para un determinado conjunto de condiciones.

Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes gracias a la siguiente descripción de diversas formas de realización específicas.

Ejemplo 1

10 pacientes recibieron tratamiento por varices mediante la inyección de espuma hecha con solución de polidocanol al 1% y una mezcla gaseosa constituida básicamente por nitrógeno entre el 7 y el 8% y el resto dióxido de carbono (aproximadamente, el 22%) y oxígeno (aproximadamente el 70%).

El procedimiento suponía la inyección de hasta 30 ml de espuma (25,5 ml de gas) en la sección estrecha de la vena safena mayor. Se realizaron exploraciones con ultrasonido de las 4 cavidades cardíacas a todos los pacientes para verificar las burbujas que llegaban al corazón. Se observaron burbujas en las aurículas y ventrículos derechos de los 10 pacientes examinados. En general, las burbujas aparecieron varios minutos después de la inyección de la espuma y

siguieron hasta que se detuvo el registro con ultrasonido, aproximadamente, 40 minutos después de la inyección.

En un paciente, se observaron microburbujas en la aurícula y el ventrículo izquierdo. Posteriormente, se confirmó que dicho paciente tenía una persistencia del agujero oval.

Ejemplo 2

El objetivo de este experimento era investigar la naturaleza de las burbujas residuales que pasan al corazón tras la inyección en la vena safena de espuma de polidocanol hecha con diferentes mezclas gaseosas.

Se inyectó, a una perra de caza de 26 kg anestesiada, espuma que contenía polidocanol formulado con mezclas gaseosas variables. Se supervisaron burbujas residuales en la arteria pulmonar usando un ecocardiograma transesofágico (TEE). Por medio de un catéter de diámetro interior grande, se tomaron muestras de la arteria pulmonar de las burbujas residuales visualizadas en el TEE. En dichas muestras de sangre se analizó la presencia de burbujas residuales usando microscopía óptica y ultrasonido.

Se usaron tres composiciones diferentes de espuma como sigue:

polidocanol al 1% y aire

polidocanol al 1% y una mezcla gaseosa constituida por nitrógeno entre el 7 y el 8% y el resto dióxido de carbono y oxígeno

una solución de polidocanol al 1% y una mezcla gaseosa que comprendía nitrógeno en menos del 1% y el resto dióxido de carbono y oxígeno.

Se grabó en vídeo el resultado del TEE y se analizó posteriormente. Para las tres composiciones, las burbujas llegaron a la arteria pulmonar en cantidades suficientes como para dar lugar a una imagen sustancialmente opaca. Se considera que la densidad límite de burbuja necesaria para producir una imagen de este tipo es bastante reducida y, por lo tanto, esta imagen, por sí misma, no facilitó datos útiles. El tiempo que tardó la imagen en volver a una imagen de fondo en estado estacionario se consideró que era aproximadamente indicativo de la cantidad de tiempo que hubieran tardado todas o la mayoría de las burbujas en disolverse en el flujo sanguíneo. El TEE fue muy preciso (mostrando actividad incluso cuando se inyectó solución salina como un control). Por este motivo resultó difícil establecer criterios de valoración exactos. No obstante, se han realizado los siguientes cálculos del período de tiempo desde la opacificación de la imagen hasta decaer a un nivel de fondo.

4 minutos

2 minutos

20 segundos.

Además del análisis con TEE, se observaron las muestras de sangre sacadas de la arteria pulmonar correspondientes a cada espuma durante el período en que la imagen del TEE era sustancialmente opaca. Los resultados de estas observaciones fueron como sigue.

Tan pronto como se tomó la muestra, se observó un volumen considerable de burbujas en la jeringuilla. Cuando se mantuvo la jeringuilla con su eje longitudinal en horizontal, se observó una hilera continua de burbujas extendiéndose sustancialmente por toda la longitud de la jeringuilla de 20 ml.

Inicialmente al tomar la muestra no se observaron burbujas en la jeringuilla, pero tras unos segundos, con la jeringuilla en la posición horizontal, apareció una línea de burbujas que era más fina que la línea que se observó en la espuma A.

Después de tomar la muestra y mantener la jeringuilla en la posición horizontal, no se observaron burbujas durante un período de un minuto o superior. Gradualmente, empezó a aparecer una línea fina de burbujas a lo largo de la parte superior de la jeringuilla.

No se pudieron medir las burbujas, sin embargo parecían ser más pequeñas para la composición C que para la composición B, siendo, a la vez, las burbujas de la composición B más pequeñas que las de la composición A.

ES 2 339 117 T3

Ejemplo 3

Se realizaron experimentos *in vitro* para determinar la absorción de espuma hecha con diferentes gases en sangre arterial pura humana.

Se preparó un depósito de jeringuilla de 20 ml con polipropileno punzando su pared lateral con una aguja hipodérmica relativamente larga para hacer un agujero con un diámetro de, aproximadamente, 1 mm. Posteriormente se tapó el agujero sujetando una pieza de una lámina de vinilo transparente flexible en el mismo con una cinta adhesiva transparente. Se introdujo un pequeño elemento agitador magnético en el depósito de la jeringuilla y, posteriormente, se volvió a colocar el émbolo. A continuación, se sacaron 20 ml de sangre arterial humana, de la manera habitual, de un paciente usando la jeringuilla, preparada de manera especial, provista de una aguja hipodérmica.

Se extrajo la aguja hipodérmica y la jeringuilla se colocó en una unidad agitadora magnética, de manera que el elemento magnético de la jeringuilla agitó completamente la sangre. Posteriormente, la boquilla Luer de la jeringuilla se conectó a una pieza de 50 cm de tubo manométrico que se dispuso en horizontal y se dejó abierta en un extremo. El tubo manométrico se fijó a una escala.

Posteriormente, se llenó una jeringuilla de 0,5 ml, con una aguja fina previamente colocada, de espuma hecha a partir de solución de polidocanol al 1% y aire. La densidad de la espuma era de 0,13 g/ml ($\pm 0,03$ g/ml), constituyendo el componente líquido, aproximadamente, el 13% del volumen total de espuma ($\pm 3\%$).

Posteriormente, la aguja de la jeringuilla de 0,5 ml se introdujo a través de la lámina de vinilo de la pared lateral de la jeringuilla de 20 ml. Se observó que había un pequeño volumen de sangre en el tubo manométrico y se anotó en la escala la posición del extremo distal de dicha columna de sangre. La alícuota de 0,5 ml de espuma se inyectó rápidamente y simultáneamente se puso en marcha un temporizador (10). Cuando la espuma desplazó la sangre de la jeringuilla de 20 ml, la columna de sangre de la jeringuilla de 20 ml se desplazó al tubo manométrico y se anotó en la escala la distancia a lo largo del tubo que alcanzó el extremo distal de la columna de sangre. La escala propiamente dicha comprendía líneas marcadoras separadas, separadas por igual a intervalos de aproximadamente 1 cm. Se determinó que una distancia de 45 intervalos en esta escala correspondía a una capacidad interna del tubo manométrico de, aproximadamente, 0,5 ml.

Cuando la sangre empezó a absorber el gas de la espuma, la sangre del tubo manométrico empezó a retroceder hacia la jeringuilla. Una vez que pareció que la columna dejó de moverse, se detuvo el temporizador (tF). Nuevamente se anotó la posición del extremo distal.

Posteriormente, se repitió el experimento respecto a una espuma de la misma densidad, pero hecha con gas de oxígeno (pureza de “calidad médica”-99,5% mínimo).

Se volvió a repetir el experimento, pero esta vez, en lugar de espuma, se introdujo gas de oxígeno de un cilindro de oxígeno de grado médico directamente en la jeringuilla de 0,5 ml.

(Tabla pasa a página siguiente)

Los resultados de estas tres pruebas se presentan a continuación en la Tabla 1.

TABLA 1

Prueba	Espuma/ gas	Posición de inicio de la sangre ("x")	Posición de la sangre en t_0 ("y")	t_F (segundos)	Posición de la sangre en t_F ("z")	Volumen absorbido en t_F (ml) $0,5 \frac{(y-z)}{(y-x)}$	Volumen líquido en espuma (ml)	Gas no absorbido	
								ml	%
1	Espuma de aire	2	47	80*	40	0,08	0,13 x 0,5 = 0,07	0,35	81%
2	Espuma de oxígeno	4	48	140	11	0,42	0,13 x 0,5 = 0,07	0,01	2%
3	Gas de oxígeno	2	47	140	5,5	0,46	cero	0,04	8%

*Después de 80 segundos no se observó ningún movimiento adicional de la columna de sangre

ES 2 339 117 T3

Lamentablemente, el error experimental de este ejemplo es demasiado grande para llegar a la conclusión de si hay o no un volumen residual de gas en la espuma de gas de oxígeno o de oxígeno, sí bien evidentemente se absorbe la gran mayoría, al menos del gas. Habría un pequeño porcentaje de nitrógeno en el gas, del cilindro de oxígeno, que sólo es puro al 99,5% y que posiblemente se introdujo durante el experimento. También es una posibilidad la difusión de nitrógeno en las burbujas desde la sangre, como se ha analizado anteriormente, y se pudo haber introducido algo de nitrógeno involuntariamente durante el procedimiento.

En este experimento, la prueba de la espuma de aire sólo se observó durante unos minutos después de tF. No obstante, los inventores han realizado experimentos adicionales, cuyos resultados no se registran formalmente en la presente memoria descriptiva, en los que se usaba espuma con un porcentaje de nitrógeno. Como en los experimentos anteriores, se inyectó una jeringuilla de 20 ml de sangre arterial pura humana con una alícuota de 0,5 ml de una espuma que contenía un porcentaje de nitrógeno. El contenido de la jeringuilla se agitó, como anteriormente, y se dejó transcurrir un período de 24 horas. En la jeringuilla siguió habiendo un volumen fácilmente visible de burbujas.

Ejemplo 6

Se preparó una unidad que comprendía una carcasa con puertos en cada extremo formados como conexiones luer estándar. Dentro de la carcasa había un paso interior entre los puertos, paso en el que había instalados cuatro elementos de malla, de tal manera que era necesario que el flujo entre los puertos fluyera a través de las mallas. Las mallas tenían aberturas de 5 micrómetros.

Se introdujeron 8 ml de solución de polidocanol en una jeringuilla de 20 ml estándar y la jeringuilla se colocó en un puerto de la unidad de apilamiento de mallas que se ha descrito anteriormente. Se cogió una segunda jeringuilla de 20 ml y se introdujeron 12 ml de aire en la misma antes de colocarla en el otro de los dos puertos de la unidad de apilamiento de mallas. Se midió la capacidad interna de la unidad de apilamiento de mallas y se determinó que, a estos efectos, era básicamente insignificante, siendo de 0,5 ml o inferior.

Posteriormente, se trasladó manualmente el aire y la solución de polidocanol hacia atrás y hacia delante entre las jeringuilla lo más rápido posible durante un minuto. El número de pasadas que se consiguieron fueron 15.

El producto resultante fue un líquido blanco de aspecto homogéneo sin burbujas visibles. Se analizó el tamaño de burbuja de una muestra de este líquido (véase el Ejemplo 9 que aparece más adelante) y los resultados se presentaron en la tabla que aparece a continuación (Tabla 2).

TABLA 2			
Diámetro de burbuja (μ)	Número de burbujas	Frecuencia acumulativa (%)	Frecuencia (%)
0 a 15	1420	28,4	28,4
15 a 30	1293	54,3	25,9
30 a 45	1230	78,9	24,6
45 a 60	819	95,3	16,4
60 a 75	219	99,7	4,4
75 a 90	15	100,0	0,3
90 a 105	0	100,0	0,0
105 a 120	0	100,0	0,0
120 a 135	0	100,0	0,0
Totales:	4996		100,0

Ejemplo 7

Se llevó a cabo un experimento similar al del Ejemplo 6 anterior con una carcasa que contenía 4 unidades de malla cada una comprendiendo una malla de 5 micrómetros. Esta vez, se introdujeron 10 ml de solución de polidocanol al 1% en una jeringuilla de 20 ml y se introdujeron 10 ml de aire en la otra. El aire y la solución de polidocanol se trasladaron manualmente hacia atrás y hacia delante lo más rápido posible durante 2 minutos. Se consiguieron 27 pasadas.

ES 2 339 117 T3

El producto resultante fue un líquido blanco de aspecto homogéneo sin burbujas visibles. Se analizó el tamaño de burbuja de una muestra de este líquido (véase el Ejemplo 9 que aparece más adelante) y los resultados se muestran en la Tabla 3 que aparece a continuación.

TABLA 3			
Diámetro de burbuja (μ)	Número de burbujas	Frecuencia acumulativa (%)	Frecuencia (%)
0 a 15	2387	47,8	47,8
15 a 30	1293	73,7	25,9
30 a 45	969	93,1	19,4
45 a 60	309	99,2	6,2
60 a 75	32	99,9	0,6
75 a 90	4	100,0	0,1
90 a 105	2	100,0	0,0
105 a 120	0	100,0	0,0
120 a 135	0	100,0	0,0
Totales:	4996		100,0

Ejemplo 8

Se llevó a cabo un experimento similar al de los Ejemplos 6 y 7 anteriores con una carcasa que contenía 4 unidades de malla cada una comprendiendo una malla de 11 micrómetros. Se introdujeron 8 ml de solución de polidocanol al 1% en una jeringuilla de 20 ml y se introdujeron 12 ml de aire en la otra. El aire y el polidocanol se trasladaron manualmente hacia atrás y hacia delante lo más rápido posible durante 1 minuto. Se consiguieron 25 pasadas.

El producto resultante fue un líquido blanco de aspecto homogéneo sin burbujas visibles. Se analizó el tamaño de burbuja de una muestra de este líquido (véase el ejemplo 9 que aparece más adelante) y los resultados se muestran en la Tabla 4 que aparece a continuación.

TABLA 4			
Diámetro de burbuja (μ)	Número de burbujas	Frecuencia acumulativa (%)	Frecuencia (%)
0 a 15	620	12,4	12,4
15 a 30	753	27,5	15,1
30 a 45	1138	50,3	22,8
45 a 60	1279	75,9	25,6
60 a 75	774	91,4	15,5
75 a 90	331	98,0	6,6
90 a 105	85	99,7	1,7
105 a 120	15	100,0	0,3
120 a 135	1	100,0	0,0
Totales:	4996		100,0

Ejemplo 9

Técnica de clasificación según el tamaño de burbuja

La técnica de clasificación según el tamaño de burbuja que se usó para medir la distribución de tamaño de burbuja de las espumas, a partir de los Ejemplos 6 a 8 anteriores, comprende un análisis por ordenador de la imagen de las burbujas a través de un microscopio. Una pequeña muestra de la espuma se deposita en una guía preparada de manera especial que tiene piezas de separación de 37 micrómetros de altura montadas en cada lateral. Posteriormente, se coloca con cuidado una guía adicional en la parte superior de la muestra y de las piezas de separación, extendiendo de ese modo la muestra en una capa con un grosor de 37 micrómetros. A continuación, se registra y procesa una imagen digital de parte de la capa de burbujas de 37 micrómetros: en la imagen las burbujas parecen anillos, representando el anillo el diámetro más exterior de la burbuja. Cada burbuja se identifica y numera de manera independiente y se calcula su diámetro. Para burbujas con un diámetro superior a 37 micrómetros se da por supuesto que la burbuja se ha aplastado en cierto grado haciendo que el diámetro del anillo de la imagen sea superior al diámetro de la burbuja sin deformar. Se aplica un algoritmo para calcular el diámetro original de la burbuja sin deformar. Para burbujas de 37 micrómetros o inferiores, se da por supuesto que la burbuja ha flotado hacia el lateral inferior de la guía superior y está sin deformar. A partir de la inspección visual de la imagen digital, no parece que sea un supuesto razonable dado que imágenes de burbujas superpuestas no aparecen o son poco comunes. No obstante, una vez que se haya desarrollado esto, se pretende repetir los experimentos usando un conjunto de guías con una separación de 10 micrómetros y un software modificado adecuadamente, de manera que sustancialmente todas las burbujas se aplastarán entre las guías.

Ejemplo 10

Se repiten los ejemplos 6, 7 y 8 anteriores usando el siguiente procedimiento.

Se introduce solución de polidocanol en una jeringuilla de 20 ml, como se ha descrito en los ejemplos 6, 7 y 8, asegurándose de que se introduce solución en exceso y que posteriormente se dosifica la solución con la boquilla apuntando hacia arriba, hasta que se deja el volumen adecuado de solución de polidocanol. De este modo se eliminan los vacíos de aire de la jeringuilla, especialmente de la boquilla.

Posteriormente, la jeringuilla llena de polidocanol se conecta a la unidad de malla, según se ha descrito anteriormente, el ensamblaje orientado con la jeringuilla apuntando hacia arriba, y la unidad de malla se llena de solución, eliminando todas las burbujas de aire.

Se conecta un tubo de un cilindro de oxígeno de calidad médica (pureza del 99,5%) al conector luer de una jeringuilla de 20 ml con el émbolo extraído. Posteriormente, se limpia el tubo de oxígeno, el depósito de jeringuilla y el conector luer durante 10 segundos con oxígeno del cilindro. A continuación, se extrae el tubo de oxígeno, manteniendo el suministro de oxígeno encendido y se inserta el émbolo de jeringuilla en el depósito y se baja el émbolo. Posteriormente, se vuelve a acoplar el tubo de oxígeno al luer de la jeringuilla y se permite que la presión del oxígeno empuje hacia atrás el émbolo de jeringuilla para llenar la jeringuilla con oxígeno.

Posteriormente, la jeringuilla de oxígeno se conecta inmediatamente a la unidad de malla y se lleva a cabo el procedimiento de generación de espuma que se ha descrito en los Ejemplos 6, 7 u 8.

Ejemplo 11

Una jeringuilla y una unidad de malla llenas de solución de polidocanol, como se ha descrito en el Ejemplo 10 anterior, se colocan en una "caja con guantes" plegable (una recipiente que se puede cerrar herméticamente con guantes integrales incorporados en la pared del recipiente para que un usuario pueda manipular el contenido del recipiente). Asimismo, se coloca una jeringuilla adicional, vacía en la caja con guantes. Posteriormente, la caja se conecta herméticamente a una fuente de vacío y, de ese modo, se pliega de tal manera que se extrae sustancialmente todo el aire. Posteriormente, se sustituye la fuente de vacío por una fuente de oxígeno puro al 99,995% y la caja con guantes se llena de oxígeno de esta fuente. Se mantiene el suministro de oxígeno y se abre una pequeña ventilación en la pared de la caja con guantes opuesta al punto de entrada de oxígeno. Posteriormente se sigue el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 10 anterior para llenar la jeringuilla vacía de oxígeno, usando el tubo de suministro de oxígeno puro al 99,995% dentro de la caja con guantes. A continuación se realiza el procedimiento que se ha descrito en los Ejemplos 6, 7 y 8 para generar espuma.

Ejemplo 12

Se prepara una jeringuilla de polidocanol y una unidad de malla como en el Ejemplo 10 anterior. Se sumerge una jeringuilla en un depósito de agua y se extrae el émbolo. Una vez que el depósito de jeringuilla está totalmente lleno de agua sin bolsas de aire, se sujeta un tapón sobre la boquilla luer. Se mantiene el depósito de jeringuilla con la boquilla apuntando hacia arriba y primero se purga un tubo de un cilindro de oxígeno puro al 99,9999% y, posteriormente, se introduce en el depósito de jeringuilla. Cuando se ha sustituido todo el agua por oxígeno (teniendo cuidado de que se

ES 2 339 117 T3

desplace el agua de la boquilla) se inserta el émbolo y se extrae la jeringuilla del depósito de agua. A continuación, se sigue el procedimiento del Ejemplo 10 para conectar la jeringuilla a la unidad de malla y hacer espuma.

- 5 Como ocurre con el Ejemplo 4 anterior, este procedimiento se podría mejorar almacenando el depósito de agua bajo una atmósfera continuamente renovada de oxígeno puro al 99,9999% durante 24 horas antes de llenar la jeringuilla.

Ejemplo 13

- 10 En una modificación de los Ejemplos 10 a 12, la unidad de malla se puede sustituir por un conector sencillo o por una válvula de tres vías y en los demás aspectos la técnica puede seguir igual, con la posible excepción de que sean necesarias más pasadas para hacer una espuma aceptable. La abertura de una válvula de tres vías o conector estándar, a través de la que se pasa el gas y el líquido, en su dimensión mayor, tendría, aproximadamente, de 0,5 mm a 3 mm. Pasando repetidamente el líquido y el gas a través de dicha abertura se puede seguir obteniendo una espuma
15 útil, si bien con tamaños de burbuja considerablemente superiores a los que se obtienen con los procedimientos de los Ejemplos 6 a 912. Esta técnica se conoce comúnmente como la técnica "Tessari". Los inventores han experimentado con la técnica Tessari y han observado que el tamaño y la distribución de las burbujas varían mucho en función de la proporción de gas a aire, así como de la velocidad y la cantidad de pasadas del gas y el líquido a través de la abertura. En la bibliografía se ha indicado que el tamaño medio de burbuja de una espuma Tessari es de, aproximadamente,
20 300 micrómetros. Lo mejor que han podido conseguir los inventores usando la técnica Tessari es una espuma con un tamaño medio de burbuja de, aproximadamente, 70 micrómetros, si bien para hacer esto se tuvo que aumentar la proporción de líquido a gas hasta, aproximadamente, líquido al 40%, gas al 60%.

- 25 En este ejemplo, se puede adaptar la técnica Tessari para hacer una espuma con la densidad y el tamaño de burbuja que se desee, dentro de las limitaciones que se han descrito anteriormente, pero usando gas con un porcentaje muy bajo de impureza de nitrógeno.

Ejemplo 22

- 30 *Espumas de polidocanol, glicerol y CO₂*

Las espumas se hicieron con polidocanol, glicerol y CO₂ usando varias técnicas. La técnica que se usó para hacer la espuma desempeña un papel importante en la semivida y densidad de la espuma resultante.

- 35 *Técnica con doble jeringuilla*

Se formaron 500 ml de una solución tamponada de polidocanol al 1% y glicerol al 30% usando el procedimiento siguiente.

- 40 Se fundió polidocanol (pd) al 100%, un sólido ceroso, colocándolo en un baño de agua templada.

Se pesaron 100 ml de agua destilada en un vaso de precipitados de 1000 ml.

- 45 Se añadieron 0,425 g de dihidrógeno fosfato potásico como un estabilizador.

Se pesaron 5 g del pd licuado.

Se pesaron 21 g de etanol al 96%.

- 50 Se mezclaron el etanol y el pd, posteriormente se añadieron al agua destilada.

Se añadieron 150 g de glicerol.

- 55 Se añadió agua hasta la marca de 425 ml.

Se ajustó el pH hasta entre 7,34 y 7,38 pH añadiendo 0,1M de hidróxido sódico.

Se añadió agua destilada hasta llegar a 500 g en la escala.

- 60 La solución se filtró a través de un filtro de 0,25 micrómetros.

Se siguió el mismo procedimiento, con una cantidad mayor de glicerol, para hacer la solución de glicerol al 40%.

- 65 En una jeringuilla de vidrio de 50 ml se introdujeron 10 ml de la solución de pd/glicerol. La boquilla de otra jeringuilla de vidrio de 50 ml se conectó a un tubo de un cilindro de dióxido de carbono (B.O.C. "calidad CP" que tiene un nivel de pureza del 99,995%). La jeringuilla se llenó de dióxido de carbono y, posteriormente, se extrajo del tubo, se bajó el émbolo y se volvió a llenar la jeringuilla hasta la graduación de 50 ml del depósito de jeringuilla y,

ES 2 339 117 T3

posteriormente, se separó del tubo. Un conector, con un luer hembra a cada extremo y una perforación con un diámetro de, aproximadamente, 1 mm, se conectó, posteriormente, al tubo y se limpió. Posteriormente, se conectó cada una de las dos jeringuillas al dispositivo conector.

5 A continuación, el dióxido de carbono y la solución de pd/glicerol se bombearon manualmente hacia atrás y hacia delante entre las dos jeringuillas lo más rápido posible durante más de 30 ciclos. Durante este proceso se formó una espuma en la jeringuillas. Tras el último ciclo, la espuma se traspasó rápidamente a un aparato de medición de semivida y densidad y se determinó la semivida y densidad de la espuma.

10 El procedimiento se realizó para una solución tamponada de polidocanol al 1% y glicerol al 30% y para una solución tamponada de polidocanol al 1% y glicerol al 40%.

15 En cada caso se observó que la espuma resultante era un tanto líquida, si bien no como un líquido. La misma formaría una “gota” muy plana, ligeramente redondeada, en una superficie que se descompondría y se iría como líquido en cinco segundos.

Técnicas con malla y doble jeringuilla

20 Se siguió el procedimiento que se ha resumido anteriormente correspondiente a la técnica con doble jeringuilla, con las siguientes variaciones.

25 En lugar de usar un conector con una perforación de 1 mm, se preparó un denominado dispositivo de “apilamiento de mallas” con una trayectoria de flujo que incorporaba una serie de cuatro elementos de malla. Cada elemento de malla medía, aproximadamente, entre 2 y 3 mm de diámetro y tenía poros con un diámetro de 5 micrómetros. A cada extremo del dispositivo había una conexión luer.

30 Se volvieron a ciclar las jeringuillas lo más rápido posible, pero fue considerablemente más lento de lo que fue posible con el conector sencillo con una perforación de 1 mm. Tras 10 ciclos, se detuvo el bombeo de las jeringuillas dado que no se pudieron observar más cambios en la espuma. Fueron necesarios dos operadores para llevar a cabo estos ciclos, bajando cada operador el émbolo de una jeringuilla respectiva.

El procedimiento se realizó para una solución tamponada de polidocanol al 1% y glicerol al 30% y para una solución tamponada de polidocanol al 1% y glicerol al 40%.

35 El aspecto de las espumas hechas con la técnica con doble jeringuilla y apilamiento de mallas era bastante similar al de las que se produjeron con la técnica de estilo doble jeringuilla, no obstante, las “gotas” eran menos planas y tardaron algo más de tiempo en descomponerse.

Técnica con bombonas

40 Se prepararon bombonas presurizadas con una capacidad de, aproximadamente, 100 ml con, aproximadamente, 20 ml de solución tamponada de polidocanol/glicerol. Posteriormente, se presurizaron las bombonas con dióxido de carbono sustancialmente puro a una presión de 3,5 bares (350 kPa) absolutos.

45 Cada una de las bombonas está provista de una válvula, con un tubo invertido que se extiende desde la válvula hasta la base de la bombona. En cada lateral de la válvula hay aberturas que atraen el gas cuando el líquido pasa hasta el tubo invertido a presión. Por encima de la válvula, cada bombona está provista de una unidad de apilamiento de mallas, como se ha descrito anteriormente.

50 Para dosificar espuma se abre la válvula de la bombona. La primera parte de espuma se desecha y, posteriormente, se dosifica espuma directamente dentro del aparato de medición de semivida y densidad.

El procedimiento se realizó con bombonas que contenían una solución tamponada de polidocanol al 1% y glicerol al 30% y con bombonas que contenían una solución tamponada de polidocanol al 1% y glicerol al 40%.

55 La espuma que produjo la solución de glicerol al 30% era relativamente consistente y formó una gota compacta y redondeada en una superficie. Se podía ver que la gota empezaba a descomponerse en pocos segundos, pero siguió como una gota en lugar de como un charco de líquido durante mucho más tiempo. No se registraron observaciones correspondientes al glicerol al 40%.

60

65

Resultados

Espuma con doble jeringuilla

- 5 1) (CO₂ al 100%, polidocanol al 1%, glicerol al 30%)
Densidad = 0,231; Semivida = 99 s
- 10 2) (CO₂ al 100%, polidocanol al 1%, glicerol al 40%)
Imposible hacer una cantidad suficiente de espuma.

Técnica con doble jeringuilla y malla

- 15 1) (CO₂ al 100%, polidocanol al 1%, glicerol al 30%)
Densidad = 0,174; Semivida = 155 s
- 20 2) (CO₂ al 100%, polidocanol al 1%, glicerol al 40%)
Densidad = 0,186; Semivida = 166 s

Bombona

- 25 1) (CO₂ al 100%, polidocanol al 1%, glicerol al 30%)
Densidad = 0,094; Semivida = 121 s
- 30 2) (CO₂ al 100%, polidocanol al 1%, glicerol al 30%)
Densidad = 0,124; Semivida = 166 s
- 35 3) (CO₂ al 100%, polidocanol al 1%, glicerol al 30%)
Densidad = 0,124; Semivida = 108 s.

Referencias citadas en la memoria descriptiva

- 40 Este listado de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto gran cuidado en compilar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones, y la Oficina Europea de Patentes rechaza toda responsabilidad a ese respecto.

Documentos de patente citados en la memoria descriptiva

- 45 • US 60542867 P [0010] • US 5676962 A, Cabrera & Cabrera [0004]
- 50 • US 60542866 P [0010] • US 2002077589 A [0015]
- GB 0422307 A [0010] • WO 0072821 A1 [0017] [0032] [0063]
- GB 0326768 A [0010] • WO 0241872 A1 [0018] [0024] [0032]
- 55 • EP 0656203 A [0010]

Bibliografía de no patente citada en la descripción

- 60 • **Mayer; Brucke**. The Aetiology and Treatment of Varicosities of the Lower Extremities. *Chirurgische Praxis*, 1957, 521-528 [0006]
- **P. Fluckinger**. Nonsurgical retrograde sclerosis of varicose veins with Varsyl toam. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1956, 1368-1370 [0007].
- 65 • A contribution to techniques for outpatient treatment of varicose veins. *Hamburg Dermatological Society*, 1962

ES 2 339 117 T3

• **Mayer** H y col. The Aetiology and Treatment of Varicosities of the Lower Extremities. *Chirurgische Praxis*, 1957, 521-528 [0015]

5 • **More; Braselton**. Injections of Air and carbon Dioxide into a Pulmonary Vein. *Annals of Surgery*, 1940, vol. 112, 212-218 [0041].

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de una espuma que comprende

proporcionar dos jeringuillas, en el que la jeringa uno se carga con una fase líquida y la jeringa dos se carga con una fase gaseosa, la jeringa uno se carga con la fase líquida y la fase gaseosa, o ambas jeringas se cargan con la fase líquida y la fase gaseosa; y

transferir la fase líquida y la fase gaseosa repetidamente entre las jeringuillas mediante un conector para formar una espuma, en la que

la fase líquida comprende al menos un agente esclerosante y

la fase gaseosa está constituida por al menos un gas fisiológicamente aceptable junto con nitrógeno gaseoso en una cantidad que oscila entre 0,0001% y 0,8% en volumen, siendo los gases fisiológicamente aceptables oxígeno, dióxido de carbono, óxido nitroso y helio.

2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que los gases fisiológicamente aceptables son oxígeno y dióxido de carbono.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el paso de la fase líquida y el paso de la fase gaseosa se produce al pasar a través de una malla que comprende aberturas con una dimensión máxima que oscila entre 1 y 200 micrómetros.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la dimensión máxima oscila entre 2 y 50 micrómetros.

5. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la dimensión máxima oscila entre 3 y 20 micrómetros.

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que la fase gaseosa tiene al menos un 70% en volumen de oxígeno.

7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la fase gaseosa tiene al menos un 90% de oxígeno.

8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la fase gaseosa tiene al menos un 99% de oxígeno.

9. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la fase gaseosa tiene sustancialmente un 100% de oxígeno.

10. Un procedimiento de fabricación de una espuma que comprende:

(a) proporcionar una jeringuilla que comprende un cilindro, un primer émbolo y un segundo émbolo, teniendo el segundo émbolo una cabeza de émbolo abierta que se adapta a ser movable en el interior del cilindro independientemente del primer émbolo, cargándose la jeringa con una fase líquida y una fase gaseosa; y

(b) hacer oscilar el segundo émbolo para formar una espuma;

en el que

la fase líquida comprende al menos un agente esclerosante y

la fase gaseosa está constituida por al menos un gas fisiológicamente aceptable, junto con nitrógeno gaseoso en una cantidad que oscila entre 0,0001% y 0,8% en volumen, siendo los gases fisiológicamente aceptables oxígeno, dióxido de carbono, óxido nitroso y helio.

11. El procedimiento de la reivindicación 10 en el que los gases fisiológicamente aceptables son oxígeno y dióxido de carbono.

12. El procedimiento de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que las aberturas en el segundo émbolo tienen una dimensión máxima que oscila entre 1 y 200 micrómetros.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que las aberturas en el segundo émbolo tienen una dimensión máxima que oscila entre 2 y 50 micrómetros.

14. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que las aberturas en el segundo émbolo tienen una dimensión máxima que oscila entre 3 y 20 micrómetros.

ES 2 339 117 T3

15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 en el que la fase gaseosa tiene al menos un 70% en volumen de oxígeno.

5 16. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en el que la fase gaseosa tiene al menos un 90% de oxígeno.

17. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, en el que la fase gaseosa tiene al menos un 9%

10 18. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en el que la fase gaseosa tiene sustancialmente un 100% de oxígeno.

19. Un envase estéril que comprende:

15 (a) una jeringuilla cargada con al menos un agente líquido esclerosante y una mezcla gaseosa constituida por oxígeno, dióxido de carbono o una mezcla de ambos, junto con nitrógeno gaseoso en una cantidad que oscila entre 0,0001 y 0,8% en volumen, y;

20 (b) una atmósfera gaseosa en el interior del envase que tiene sustancialmente la misma composición que la mencionada mezcla gaseosa en la jeringuilla.

20. El envase estéril de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en el que el nitrógeno gaseoso está presente en una cantidad que oscila entre un 0,001% y un 0,8% en volumen.

25 21. El envase estéril de la reivindicación 21, en el que el nitrógeno gaseoso está presente en una cantidad que oscila entre un 0,01% y un 0,8% en volumen.

22. El envase estéril de la reivindicación 21, en el que el nitrógeno gaseoso está presente en una cantidad que oscila entre un 0,01% y un 0,7% en volumen.

30 23. El envase estéril de la reivindicación 21, en el que el nitrógeno gaseoso está presente en una cantidad que oscila entre un 0,01% y un 0,6% en volumen.

35

40

45

50

55

60

65