

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 402 904**

(51) Int. Cl.:

B29C 44/34 (2006.01)
B29B 7/74 (2006.01)
B01F 3/04 (2006.01)
B01F 5/10 (2006.01)
A61J 1/00 (2006.01)
A61J 1/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007 E 07848667 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2125322**

(54) Título: **Dispositivo y método para producir espuma terapéutica**

(30) Prioridad:

21.12.2006 EP 06026562
21.12.2006 GB 0625649

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.05.2013

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

WRIGHT, DAVID DAKIN IORWERTH;
HARMAN, ANTHONY DAVID;
HODGES, GARRY;
TARGELL, DAVID JOHN;
YEOMAN, MARK SIMPSON y
DONNAN, JEREMY FRANCIS

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 402 904 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

Dispositivo y método para producir espuma terapéutica.

La presente descripción se refiere a la generación de espuma terapéutica, por ejemplo espuma que comprende un material esclerosante, particularmente una solución esclerosante, que es adecuado para uso en el tratamiento de

5 diversos estados médicos que implican vasos sanguíneos, particularmente venas varicosas y otros desórdenes que implican malformaciones venosas.

La esclerosis de venas varicosas se basa en la inyección dentro de las venas de sustancias esclerosantes líquidas que, entre otras provocan una reacción inflamatoria localizada y favorecen la eliminación de estas venas anormales. Hasta hace poco, la escleroterapia era una técnica seleccionada en casos de venas varicosas de pequeño y medio 10 calibre, tratándose con cirugía las de diámetros iguales o superiores a 7 mm.

Se ha desarrollado ahora una microespuma inyectable adecuada para uso terapéutico, en particular en venas grandes, y ésta se describe en los documentos EP-A-0656203 y US5676962 (Cabrera&Cabrera).

Es conocida la generación de una espuma de solución esclerosante y de aire aspirando volúmenes adecuados de 15 aire y solución en jeringas respectivas, conectando las jeringas por medio de un conector sencillo o un grifo de tres vías, y presionando posteriormente, a su vez, cada émbolo de jeringa con el fin de mover el contenido hacia delante y hacia atrás entre las dos jeringas. De esta manera, puede producirse una espuma razonablemente uniforme. Sin embargo, este método adolece de una serie de desventajas.

20 Las características físicas y composición de la espuma son importantes tanto por motivos de eficacia como de seguridad, y en la técnica de dos jeringas la composición y características exactas de la espuma dependerán de la precisión con la que se aspiren el gas y componentes líquidos y del número de movimientos y velocidad del émbolo. Además, pueden existir dificultades para garantizar la esterilidad del producto. La técnica es también bastante inconveniente, especialmente cuando se requiere formar espuma adicional durante el curso de un tratamiento; la espuma puede degradarse en un par de minutos y, por tanto, no es deseable formar un gran lote y dejarlo en un recipiente para que sea aspirado según se requiera.

25 Los inventores de la presente solicitud han establecido que la inyección de espuma con aire, especialmente en cantidades sustancialmente, por ejemplo por encima de 5 o 10 ml, puede tener implicaciones de seguridad. De hecho, incluso cantidades muy pequeñas de nitrógeno (el principal componente del aire) pueden tener implicaciones de seguridad adversas. Estas se describen en los documentos EP-A-1180015 y PCT/GB04/004848. Por este motivo, es deseable que la espuma se haga con un gas que se totalmente soluble, o absorbible, por el cuerpo, por ejemplo 30 en sangre. Se comprenderá que, incluso si tal gas es aspirado dentro de una jeringa según el método de dos jeringas antes descrito, existe el potencial de que el aire sea incorporado inadvertidamente dentro del producto.

35 Un dispositivo de bote presurizado para producir espuma esclerosante está actualmente en desarrollo y está sujeto a una serie de patentes y solicitudes que incluyen EP-A-1180015. Este producto es capaz de producir una espuma que es altamente consistente, estéril y fabricada con una mezcla de gas que contiene un porcentaje muy bajo de gas nitrógeno, siendo entregada convenientemente la espuma dentro de una jeringa inmediatamente antes de su uso. La espuma producida por el producto del bote se ha usado en pruebas clínicas extensas y se ha demostrado efectivo en el tratamiento de venas varicosas.

40 El documento EP-A-1647255 describe un método y un dispositivo para preparar espumas esclerosantes que consisten en la aspiración de aire dentro de una primera jeringa, la aspiración de un líquido esclerosante dentro de una segunda jeringa, conectando las jeringas una con otra y mezclando el aire con líquido esclerosante accionando los émbolos de las jeringas para obtener la espuma esclerosante.

45 En paralelo con el desarrollo continuado del producto del bote, los inventores están desarrollando un sistema y método generador de espuma alternativo que sea capaz de producir sustancialmente la misma espuma que el bote, al tiempo que ofrece algunas ventajas de la presente solicitud. Este sistema y método alternativos son el objeto de la presente solicitud.

50 Aunque los requisitos de una espuma esclerosante para uso en escleroterapia de venas varicosas son bastante específicos, una ventaja adicional de la presente invención es que puede usarse para fabricar una variedad de espumas para diferentes aplicaciones, por ejemplo en terapia o diagnósticos. Por ejemplo, la distribución del tamaño de burbuja y la densidad de la espuma pueden ajustarse usando líquidos diferentes para fabricar la espuma y alterando la relación de gas a líquido. La espuma es renovada continuamente mientras circula, y así la especificación de la espuma disponible puede controlarse estrechamente, aunque la espuma está "en el grifo" y su acceso es fácil, por ejemplo durante una intervención médica. Por supuesto, el componente de gas de la espuma puede variarse a voluntad.

Se describe un sistema en el documento WO-2006/046202A1 que tiene algunas similitudes con la presente

invención, pero que está diseñado para producir una suspensión de alta densidad de burbujas en un líquido (no una espuma) para su uso como un agente de contraste por ultrasonidos. En este sistema, el gas se inyecta a través de pequeñas aberturas dentro de una corriente de líquido que circula alrededor de un bucle, que puede expandir su volumen hasta un 3% para acomodar las burbujas de gas.

- 5 Se describe un sistema en el documento WO-2002/30237A1 que comprende un saquito flexible con una esponja dentro del mismo. Exprimiendo manualmente el saquito y la esponja, se espuma el líquido y el gas del interior del saquito. El líquido y el gas no se hacen circular, y sería difícil, sino imposible crear un flujo circulante en este dispositivo.

En esta memoria, los términos se definen como sigue:

- 10 "Presión sustancialmente ambiental" significa 1 bar más o menos un 25%.

"Presión sin cambio sustancial" significa un cambio de presión de un 25% o menos.

"Sustancialmente horizontal" significa horizontal más o menos 30 grados, en el contexto de la orientación normal del dispositivo en uso.

- 15 "Gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable" significa gas que puede disolverse sustancialmente de manera completa (es decir, más de un 95%, preferiblemente más de un 99%) o absorberse de otra manera por la sangre en un periodo corto, es decir, en menos de 12 horas, preferiblemente en menos de una hora.

Según la invención se proporcionan un dispositivo según la reivindicación 1 y un método según la reivindicación 13 para producir espuma terapéutica.

- 20 Una de las ventajas de este sistema es que puede proporcionar una fuente de espuma que está siendo condicionada continuamente y, por tanto, mantenida con propiedades definidas durante un periodo de tiempo, de modo que el médico pueda extraer repetidamente la espuma según sea necesario, por ejemplo usando una jeringa. El sistema requiere una máquina, que normalmente estaría instalada en la clínica, dentro de la cual se insertarían cartuchos. La máquina tendría obviamente un coste en términos de instalación inicial y mantenimiento subsiguiente. Sin embargo, es probable que los cartuchos sean relativamente baratos de producir.

- 25 El dispositivo puede adoptar una serie de formas, de las cuales una preferida es la de un cartucho que puede ser desechable. La cámara en la que el líquido y el gas circulan puede tener la facilidad de variar su volumen para permitir que la espuma sea retirada, y esto puede proporcionarse por alguna disposición mecánica, tal como unas paredes de cámara telescopicas o articuladas. Sin embargo, se prefiere que las paredes de cámara estén formadas, al menos parcialmente, a partir de material flexible o compresible, por ejemplo material laminado de aluminio y plástico o un entubado de polipropileno o silicona.

El cartucho puede consistir esencialmente en una cámara o camino fabricado de tal material, o una combinación de materiales diferentes que incluyen tal material, lleno de gas y líquido para espumar y adaptado para acoplarse con un bomba, por ejemplo una bomba peristáltica para hacer circular el gas y un líquido a través de una estructura generadora de espuma dentro de la cámara o camino. Alternativamente, la cámara puede suministrarse sólo con

- 35 gas o sólo con líquido dentro de ella, introduciéndose el líquido o gas respectivamente dentro de la cámara o camino a través de una lumbrera o septo adecuados antes de la generación de espuma. En este caso, el cartucho comprende un alojamiento en el que está situada la cámara o camino así como un recipiente para almacenar por separado el gas o líquido, y que está adaptado para la introducción del gas o líquido dentro de la cámara o camino antes de que el contenido sea espumado de la cámara o camino.

- 40 El recipiente puede adoptar la forma de una ampolla portador, que es un dispositivo conocido que comprende un vial, por ejemplo un vial de vidrio, con un sello en un extremo proporcionado por un disco o émbolo móvil que se sella a la pared interna del vial. En el extremo opuesto del vial está una lumbrera o septo a través del cual puede dispensarse el contenido aplicando presión al disco de émbolo.

- 45 Una alternativa a la ampolla portador sería un recipiente flexible que está acoplado con un rodillo o algunos otros medios para comprimirlo progresivamente con el fin de entregar el contenido a través de un septo o lumbrera dentro de la cámara.

Cualquiera que sea la forma que adopte el recipiente, es deseable que el cartucho incluya un canal de alguna clase mediante el cual el contenido del recipiente pueda introducirse dentro de la cámara o camino antes de la generación de espuma en la cámara. Por ejemplo, la cámara puede comunicarse con una aguja hueca envainada, es decir una aguja hueca envuelta en una vaina flexible (por ejemplo, caucho de silicona), que sea capaz de perforar un septo de

- 50 una ampolla portador al tiempo que preserva en todo momento una junta frente al ingreso de gases atmosféricos. La ampolla portador puede disponerse para que sea deslizable en el cartucho de modo que su septo pueda empujarse contra la aguja envainada de tal manera que la aguja perfore la vaina y el septo abra una trayectoria de flujo entre la

cámara y la ampolla portador antes de mover el disco de émbolo con el fin de dispensar el contenido de la ampolla portador dentro de la cámara.

La cámara puede tener una parte de su pared adaptada para acoplamiento con una bomba externa, por ejemplo una bomba peristáltica. Esto puede ser parte de una pared laminada de aluminio/plástico que tenga propiedades resilientes impartidas a la misma por algunos medios, por ejemplo ligando un material resiliente a la misma (por ejemplo, un material similar al usado en caucho de silicona o polipropileno o entubado de PVC) o colocando una estructura resiliente dentro de ella (por ejemplo, un bastidor elástico/resiliente o una estructura porosa tal como una esponja). Alternativamente, la parte adaptada de la pared de cámara puede comprender una pieza de entubado resiliente, por ejemplo de polipropileno o silicona o PVC, unida al laminado de aluminio/plástico o a un elemento de unión intermedio de, por ejemplo, material plástico rígido. El cartucho puede tener una abertura a través de la cual puede accederse/acoplarse a la parte de la pared de cámara por una bomba externa, por ejemplo una bomba peristáltica.

Una de las razones para usar un laminado de aluminio/plástico en la pared de cámara es la capacidad de este material de proporcionar una barrera frente al ingreso de gas atmosférico, especialmente nitrógeno. Se prefiere que la cámara contenga una mezcla de gas que comprenda un porcentaje muy bajo de nitrógeno, por ejemplo menor de 0,8%, por los motivos antes discutidos. Se deseable que el cartucho tenga una vida útil de dos o más años; dado que el cartucho se almacenará normalmente en una atmósfera con alto contenido de nitrógeno (es decir, aire), mantener el contenido de nitrógeno de la cámara en niveles aceptables supone un desafío considerable. Es deseable que no sólo la pared de cámara esté fabricada, al menos, de este material laminado, sino que también todo el cartucho sea suministrado envuelto en un material laminado similar, dentro del cual haya una atmósfera baja en nitrógeno, por ejemplo una atmósfera con la misma composición que en el interior de la cámara. Asimismo, es deseable que el interior del alojamiento de cartucho esté lleno con la misma mezcla de gas que la cámara.

Si se usa entubado resiliente para la parte de la pared de cámara que se ha de acoplar con una bomba, esto puede comprometer potencialmente la mezcla de gas dentro de la cámara, dado que tal entubado permitirá generalmente que el nitrógeno entre en la cámara a una tasa que puede comprometer el contenido de la cámara en un corto periodo de tiempo después de abrir la sobreenvoltura laminada. Una manera de abordar este problema es proporcionar una junta adicional que cubra la abertura del alojamiento a través de la cual la bomba se acopla con el entubado, que podría desprenderse inmediatamente antes de su uso.

Con el fin de alcanzar la atmósfera baja en nitrógeno no sólo en la cámara, sino también dentro del alojamiento de cartucho y también dentro de la sobreenvoltura, es deseable fabricar el cartucho en una atmósfera baja en nitrógeno, por ejemplo una atmósfera por debajo de un 0,8% de nitrógeno, preferiblemente por debajo de un 0,5% de nitrógeno, en vez de llenar sencillamente la cámara, el cartucho y la bolsa de sobreenvoltura con la mezcla de gas apropiada.

Es deseable que la cámara, si resulta apropiado después de la introducción de gas o líquido, sea llenada sólo con el gas y el líquido que se desean convertir en espuma. Es deseable que toda la mezcla de gas y líquido se convierta en espuma, por una serie de razones. En primer lugar, la espuma tiene deseablemente unas características predeterminadas, que pueden incluir un rango de densidad y tamaño de burbuja. Si todo el gas y líquido de la cámara se convierte en espuma, entonces el ratio de arranque de líquido a gas definirá la densidad de la espuma. Además, si todo el gas y el líquido se combinan en una espuma sustancialmente homogénea, se eliminará la posibilidad de que se extraigan espuma subestándar o, incluso, gas o líquido puros de la cámara para su uso.

La geometría de la cámara puede afectar a si todo el gas y líquido se convierten en espuma; es deseable que no existan escalones u otros cambios repentinos de sección transversal dentro de la cámara que pueden provocar concentración de líquido o atropamiento de gas. Si han de existir cambios de sección transversal que sean relativamente repentinos, entonces es deseable que sean aguas arriba de la estructura generadora de espuma. Es deseable que pueda mantenerse espuma de las mismas características haciéndola circular continuamente en la cámara después de que se haya extraído una cantidad inicial para su uso. Para que esto ocurra, deseablemente el volumen de la cámara se autoajusta automáticamente cuando se retira la espuma, preferiblemente de una manera no elástica; en otras palabras, la pared de la cámara no se deforma de una manera elástica cuando se reduce el volumen. La cámara es capaz preferiblemente de ajustar su volumen sin ningún cambio anexo sustancial de presión. Deseablemente, cuando se retira la espuma, la pared de la cámara se deforma en una dirección transversal a la dirección de flujo del contenido de la cámara. Además, deseablemente, la geometría de la cámara permanece sustancialmente libre de escalones u otros cambios repentinos en sección transversal después de la retirada de parte del contenido.

Preferiblemente, lo anterior aplica a la retirada de hasta un 20%, preferiblemente hasta un 50%, más preferiblemente hasta un 90% o más del contenido de la cámara desde su estado lleno inicial. Esto supone una reducción del contenido de la cámara desde su estado lleno inicial de hasta un 20%, preferiblemente hasta un 50%, más preferiblemente hasta un 90% o más. El estado lleno inicial no significa el estado en el que no es posible introducir más gas y líquido dentro de la cámara sin aumentar la presión, sino que sencillamente significa el estado al

comienzo de la operación de generación de espuma cuando dentro de la cámara están unos volúmenes deseados predeterminados de gas y líquido.

La cámara o camino forma un bucle, de tal manera que la geometría de la cámara o camino define la trayectoria de flujo para el gas y líquido, en uso. Es deseable que la parte de la cámara que está acoplada con una bomba externa

5 tenga una sección transversal relativamente pequeña, aunque también es deseable que las dimensiones globales de la cámara no se excesivamente grandes. Por tanto, se desea que la sección transversal de la cámara varíe alrededor del bucle o circuito. Deseablemente, una porción de la cámara que define una parte principal (es decir, más de un 50%) del volumen interno de la cámara esté conformada generalmente en forma de "L" o "U", teniendo en cualquiera de los dos casos una porción central de un área sección transversal relativamente grande y porciones extremas cónicas que finalizan en porciones con un área en sección transversal relativamente pequeña.

10 La presión en la cámara está preferiblemente de manera sustancial a presión ambiente cuando la cámara está en el estado lleno inicial.

15 Se ha averiguado que si se hacen circular el líquido y el gas en un plano vertical existe una tendencia a que el líquido se concentre en ocasiones en la parte inferior de la trayectoria de circuito. Por esta razón, se desea que se hagan circular el líquido y el gas en un plano sustancialmente horizontal. Por ejemplo, el cartucho puede adaptarse para encajar sobre una unidad de bomba externa en una orientación tal que se hagan circular el líquido y el gas en un plano sustancialmente horizontal.

20 Con el fin de minimizar la concentración de líquido, es deseable que la estructura o dispositivo generador de espuma se extienda a través de un 50% o más (preferiblemente un 70% o más, más preferiblemente un 90% o más, aún más preferiblemente un 100%) del área en sección transversal de la cámara en donde está situada la estructura o dispositivo. Preferiblemente, el dispositivo o estructura está montado en la cámara de tal manera que todo el flujo circulante deba atravesar la estructura o dispositivo. Si la estructura o dispositivo no ocupa el 100% del área en sección transversal en donde está situado la estructura o dispositivo, entonces se proporciona preferiblemente un miembro, dispositivo o material o deflector de bloqueo para impedir que el flujo circulante bordee el dispositivo o estructura generador de espuma.

25 El flujo circulante tanto de gas como de líquido atraviesa deseablemente el dispositivo o estructura generador de espuma para formar espuma. Esto es distinto de un flujo de gas que entra en un cuerpo de líquido, o de un flujo de líquido que entra en un cuerpo de gas para formar espuma, aunque este proceso puede suceder en un dispositivo según la invención además de la circulación combinada de gas y líquido a través del dispositivo o estructura generador de espuma.

30 El cartucho es preferiblemente desecharable y la unidad de bomba externa y el cartucho entre ellos incorpora preferiblemente una característica o características que hacen que el cartucho no se pueda reutilizar, o al menos daña severamente la reutilización del cartucho. Por ejemplo, la unidad de bomba puede incorporar una cuchilla que se despliega dentro del cartucho después de un periodo establecido de tiempo con el fin de deshabilitarlo. 35 Alternativamente, el cartucho puede incluir alguna forma de firma única, por ejemplo una etiqueta RFID o código de barras, que es leído por la unidad de bomba; la unidad de bomba puede programarse entonces para funcionar con cualquier cartucho individual encajado durante solamente un tiempo establecido y para que no funcione en absoluto si el mismo cartucho es retirado y vuelto a encajar. Estas características pueden ayudar a garantizar la esterilidad del producto final.

40 La mezcla de gas del cartucho comprende preferiblemente entre 0,0001 y 10% de gas nitrógeno, preferiblemente entre 0,001 y 2% de gas nitrógeno, más preferiblemente entre 0,01 y 1% de gas nitrógeno, aún más preferiblemente entre 0,1 y 0,8% o entre 0,1% y 0,5% de gas nitrógeno. La mezcla de gas comprende preferiblemente al menos un 10% de dióxido de carbono, preferiblemente al menos un 25% de dióxido de carbono o al menos un 50% de dióxido de carbono o al menos un 99% de dióxido de carbono. La mezcla comprende preferiblemente al menos un 50% de 45 gas oxígeno, y puede comprender al menos un 99% de gas oxígeno. La mezcla de gas puede comprender un 5% o más de gas xenón, por ejemplo un 50% o más de gas xenón. Las mezclas de gas que son apropiadas para escleroterapia de espuma se discuten en los números de patente y solicitud de patente EP-A-1180015, WO 04/062461, PCT/GB2006/001754, PCT/GB2006/001749 y PCT/GB2004/004848.

50 La espuma producida por el dispositivo en un estado estable tiene preferiblemente burbujas en un rango de tamaño predeterminado. Preferiblemente al menos un 50% en número de las burbujas de gas de 25 μm de diámetro y por encima no tienen más de 200 μm de diámetro y al menos un 95% de estas burbujas de gas no tienen más de 280 μm de diámetro.

55 El tamaño de las burbujas se calcula recogiendo espuma en una jeringa a través de su abertura luer, opcionalmente fijando un aguja 21G e inyectando espuma entre dos patines de vidrio que se separan usando perlas con un diámetro de 23,25 micras (por ejemplo, disponibles como microesferas en Park Labs USA). Se uso una técnica Maxtascan/Global Lab Image para analizar el tamaño de burbuja. Los diámetros de burbujas no comprimidas (Dr) se calcularon a partir de los diámetros de las burbujas entre patines (Df) usando la ecuación $Dr = 3\sqrt{3}Df^2/2$, en donde

x es la distancia entre los patines. Por tanto, estas mediciones se realizan a temperatura y presión ambiente.

La espuma tiene preferiblemente una densidad de entre 0,7 y 2,5 g/ml, preferiblemente de 0,9 a 0,19 g/ml, más preferiblemente de 1,1 a 1,6 g/ml. La espuma tiene preferiblemente una vida útil de más de 60 segundos, preferiblemente 90 segundos, más preferiblemente 120 segundos, por ejemplo más de 150 o más de 180 segundos.

5 Si se usa una mezcla de gas con un porcentaje alto, por ejemplo de 55% o más, de dióxido de carbono, puede ser deseable añadir un agente aumentador de viscosidad a la mezcla de esclerosante y gas antes del espumado con el fin de aumentar la semivida. Los agentes aumentadores de viscosidad adecuados incluyen glicerol o polivinilpirrolidona (PVP).

10 En su volumen inicial predeterminado la cámara puede estar sustancialmente a presión ambiente, y la presión ambiente en la cámara puede preservarse sustancialmente tras la extracción de espuma que provoca la citada reducción de volumen del 20% o más, preferiblemente del 50% o más.

Preferiblemente, al menos una parte de la pared de la cámara es de material flexible o compresible por medio del cual se realiza toda o parte de la citada reducción de volumen del 20%, preferiblemente del 50%.

15 Preferiblemente, el dispositivo incluye una bomba dispuesta para hacer circular el gas y el líquido a través de la estructura generadora de espuma dentro de la cámara. La bomba puede ser externa a la cámara y estar dispuesta para acoplarse con el material flexible o compresible de la pared de la cámara con el fin de hacer circular el gas y el líquido dentro de la cámara. Una bomba externa ayuda a garantizar la esterilidad del contenido de la cámara. La cámara puede estar dispuesta dentro de un cartucho, unidad o consumible desechable adaptado para estar montado en la bomba externa de tal manera que el gas y el líquido circulen dentro de la cámara en un plano sustancialmente horizontal. La circulación horizontal ayuda a eliminar puntos muertos en el flujo dentro de la cámara. La cámara está formada preferiblemente como un bucle sin fin, definiendo así un camino continuo alrededor del cual pueden circular líquido y gas.

20 En otro aspecto, la invención puede comprender un cartucho, unidad o consumible para uso en la generación de espuma terapéutica que comprendan una cámara cargada con gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable con menos de un 5%, preferiblemente menos de un 2%, de cualquier otro fluido presente, teniendo la cámara la forma de un bucle sin fin que define un camino continuo alrededor del cual puede circular su contenido, estando situada una estructura generadora de espuma en el citado camino. Preferiblemente, el gas consiste esencialmente en dióxido de carbono y/o gas oxígeno. La cámara puede ser capaz de aumentar su volumen en un 10% o más, preferiblemente un 20% o más, sin ningún cambio sustancial de la presión dentro de la cámara, para permitir la introducción de líquido. La pared de cámara puede ser al menos parcialmente de material flexible o compresible. La cámara puede estar situada en un alojamiento, en cuyo caso el alojamiento tiene preferiblemente una abertura a través de la cual puede acoplarse una parte flexible o compresible de la pared del vaso con una bomba externa, en uso, con la finalidad de hacer circular el contenido de la cámara.

25 El cartucho, unidad o consumible puede comprender además un recipiente sellado cargado con un líquido espumable, estando dispuesto el citado recipiente para la introducción selectiva de su contenido dentro de la cámara de tal manera que la cámara contenga entonces tanto gas como líquido espumable. El recipiente también puede estar situado en el alojamiento.

30 En otro aspecto, la invención puede describirse como un cartucho, unidad o consumible según la reivindicación 20.

35 El recipiente puede estar cargado inicialmente con líquido y la cámara puede estar cargada inicialmente con gas. Esta es la disposición preferida.

40 La cámara sellada es preferiblemente de volumen variable, capaz de aumentar su volumen en un 10% o más, preferiblemente un 20% o más, para permitir la introducción de gas o líquido sin ningún cambio sustancial en la presión de la cámara. Este aumento de volumen se define con respecto al volumen de la cámara en un estado "preactivado" en el que la cámara sólo contiene gas o sólo líquido y el recipiente contiene sólo líquido o sólo gas, respectivamente. Este aumento de volumen lleva el volumen de la cámara hasta lo que podría describirse como un "volumen inicial predeterminado" que es el volumen de la cámara interna al comienzo de la operación de generación de espuma. Una vez que se ha generado la espuma y se desea retirar la espuma para su uso, la cámara es capaz de acomodarse a esto, al tiempo que permite que la espuma restante sea hecha circular para mantener sus propiedades. Con el fin de hacer esto, la cámara puede ser capaz de reducir su volumen en un 20% o más, preferiblemente un 50% o más, desde el "volumen inicial predeterminado" sin ningún cambio sustancial en la presión de la cámara tras la extracción de la espuma, al tiempo que aún permite la circulación de gas y líquido para mantener la espuma restante en la cámara. Por "cambio sustancial" se entiende un cambio de más de un 25%

45 50 55 El líquido puede ser cualquier solución espumante o una mezcla de un agente activo y un agente espumante, pero es preferiblemente una solución esclerosante. Por ejemplo se prefiere una solución al 1% de polidocanol, aunque también podrían usarse concentraciones de polidocanol entre 0,25% y 5%, y podría usarse otros esclerosantes, por ejemplo una solución de sulfato de tetradecil sodio de entre, por ejemplo, un 1% y 3%. El contenido de la cámara es

preferiblemente estéril y preferiblemente libre de pirógenos.

La cámara está provista preferiblemente de unos medios de acceso, preferiblemente medios de acceso para una boquilla o aguja luer de jeringa y que adoptan la forma de un septo, lumbreña sellable o válvula. De esta manera, la espuma puede extraerse convenientemente del dispositivo.

- 5 La estructura generadora de espuma comprende preferiblemente un elemento que define al menos un pasadizo con un área en sección transversal de $1\mu^2$ a 10 mm^2 , preferiblemente de $10\mu^2$ a 5 mm^2 , más preferiblemente de $50\mu^2$ a 2 mm^2 , a través del cual gas y líquido pasan cuando son propulsados alrededor del bucle. La dimensión máxima del pasadizo o pasadizos es preferiblemente de $0,1\mu$ y 2μ preferiblemente entre 1μ y 1 mm más m
10 provisto(s) de al menos un elemento que comprende una o más mallas, cribas o sinterizados. Preferiblemente, se proporcionan dos o más elementos, estando separados opcionalmente al menos dos de los citados elementos en la dirección de flujo por entre $0,1\text{ mm}$ y 10 mm , preferiblemente entre $0,5\text{ mm}$ y 5 mm .

En realizaciones preferidas, el recipiente de líquido es una ampolla portador, que es un dispositivo conocido que comprende una ampolla o vial, por ejemplo de vidrio, con un extremo abierto y un extremo cerrado que está equipado con una tapa de septo. El vial está equipado con un cabezal de émbolo sellante que puede deslizarse hacia abajo del vial para expulsar el contenido del vial a través de la tapa de septo, después de que la tapa haya sido perforada por una aguja.

- 15 Características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción de una serie de realizaciones específicas, que se dan a modo de ejemplo únicamente y con referencia a los dibujos siguientes.

20 La figura 1 es una vista en planta en sección esquemática de una primera realización de un cartucho según la invención;

La figura 2 es una vista en planta esquemática sencilla del cartucho de la figura 1;

La figura 3 es una vista esquemática del cartucho de las figuras 1 y 2 en la dirección A,

- 25 La figura 4 es una vista esquemática del cartucho de las figuras 1, 2 y 3 en la dirección B;

La figura 5 es una representación esquemática de una máquina de bombeo según la invención;

30 La figura 6 es una vista en planta en sección esquemática de una segunda realización de un cartucho según la invención;

La figura 7 es una vista desde arriba de una tercera realización de un cartucho según la invención, con jeringa encajada en su lumbreña de salida;

La figura 8 es una vista desde arriba de la realización de la figura 7, con la envuelta del cartucho parcialmente recortada;

La figura 9 es una vista en perspectiva despiezada de parte de la realización de la figura 7, que muestra las partes asociadas con la introducción de líquido dentro de la cámara de cartucho;

- 35 La figura 10 es una vista recortada de parte del cartucho de la figura 7 que muestra las partes asociadas con la introducción de líquido dentro de la cámara;

La figura 11 es una vista en perspectiva y una vista recortada en perspectiva de una aguja envainada que forma parte de la realización de la figura 7; y

- 40 La figura 12 es una vista esquemática en perspectiva de una unidad de bomba de la tercera realización de la invención.

Haciendo referencia en primer lugar a las figuras 1 a 4, un cartucho para la producción de espuma esclerosante adecuada para uso en el tratamiento de venas varicosas comprende un alojamiento 1 de polipropileno u otro material plástico adecuado que tiene un perfil plano, una longitud de aproximadamente 10 cm , una anchura de 7 cm y un grosor de 1 cm . Las paredes superior y laterales están recortadas parcialmente en un lado del alojamiento para proporcionar un rebajo 2, mientras que en el lado opuesto del alojamiento 1 se proporciona una lumbreña 3 de tipo luer estándar, adecuada para recibir una boquilla de jeringa de tipo luer de un modo sellante.

Dentro del alojamiento 1 está colocado un saquito 4 de material laminado de plástico metalizado, por ejemplo de aluminio y polietileno, cuya extensión exterior se muestra en la figura 1 como una línea de trazos. Tal material es bien conocido y es tanto relativamente impermeable a la transferencia de gas como relativamente barato. El saquito

4 comprende dos hojas de material laminado unidas conjuntamente a lo largo de una líneas 5 de costura, por ejemplo por soldadura ultrasónica o térmica, para definir una cámara 6 con la forma de un bucle sin fin. Una unidad 3 de lumbre luer de polipropileno está soldada al exterior de las dos costuras 5. Un retén complementario 10, que forma una junta sustancialmente hermética al gas con la lumbre, está encajado dentro de la lumbre 3. La lumbre 3 está sellada además con una membrana 10 impermeable al gas del mismo material laminado de plástico metalizado asegurado al borde exterior de la unidad 3 de lumbre con un adhesivo de un tipo que permite que la membrana 10 sea desprendida antes de su uso.

En el lado opuesto del cartucho, por encima de una porción 7 del bucle, el material de saquito se refuerza en cada lado con una capa externa de un material resiliente relativamente grueso (aproximadamente 1 mm), tal como PVC o caucho de silicona, que ha sido preformado con una sección transversal semicircular. El resultado es que está porción del bucle se comporta de manera similar a una pieza de entubado resiliente fabricado de material de PVC o de caucho de silicona. La porción reforzada 7 del bucle coincide con el rebajo 2 del alojamiento y, por tanto, está expuesta según puede verse mejor en la figura 2. Se proporciona una construcción alternativa situando una longitud similar de entubado resiliente (por ejemplo, PVC o silicona) dentro del saquito en la misma porción del bucle. Otra alternativa sería dotar al saquito de una porción recortada que se corresponda aproximadamente con la forma del alojamiento dentro del rebajo, de tal manera que la cámara 6 formada por el saquito es interrumpida en los bordes laterales de la porción recortada, dejando unas aberturas opuestas en el saquito dentro de las cuales los extremos de una sección de entubado resiliente están unidos para completar la cámara 6 de bucle.

Dentro de la cámara 6 de bucle está situada una estructura 8 generadora de espuma formada por una serie de elementos 9 de malla. Cada elemento de malla comprende un miembro cilíndrico plano de material plástico, cuyo diámetro interno es abarcado por un material de malla. Cinco de estos elementos de malla están dispuestos en una pila según se muestra en la figura 1. Los elementos de malla se conocen por sí mismos y se describen, por ejemplo, en el documento EP-A-1266682. Esta es una estructura similar a la usada en el producto del bote antes referido y descrito en, por ejemplo, EP-A-1180015. Pueden proporcionarse estructuras generadoras de espuma alternativas. Se cree que debido al modo de circulación continuo de funcionamiento del dispositivo de la presente invención, las propiedades exactas del elemento generador de espuma no son críticas y que un deflector, o una serie de deflectores, o una trayectoria laberíntica, o incluso una constrictión u obstrucción sencillas pueden ser suficientes para producir una espuma de las propiedades deseadas.

La cámara 6 de bucle está cargada con 8 ml de líquido esclerosante, por ejemplo un solución acuosa al 1% de polidocanol. Son posibles otras concentraciones de polidocanol, y se conocerán otros esclerosantes por los expertos en este campo, por ejemplo sulfato de tetradecil-sodio, oleato de etanolamina, morruato de sodio, soluciones glucosadas o glucosalinas hipertónicas, glicerol, glicerol cromado o soluciones yodadas.

La cámara 6 de bucle también está cargada con 50 ml de gas. El gas comprende una mezcla de 70% de oxígeno y 30% de dióxido de carbono, con menos de un 0,5% de impurezas de gas nitrógeno. Son posibles otras mezclas de gas, pero se prefiere esta mezcla por motivos que se exponen en las solicitudes de patente publicadas EP-A-1180015 y PCT/GB04/004848.

Todo el cartucho está sellado en un envase estanco a gases de material laminado de plástico metalizado, que también forma una barrera estéril.

Para producir espuma, el cartucho descrito anteriormente se inserta en una máquina de bombeo que propulsa el líquido y el gas alrededor de la cámara 6 de bucle para crear espuma que puede derivarse a través de la lumbre luer 3. Se ilustra esquemáticamente una máquina de bombeo en la figura 5. La máquina es una dispositivo de escritorio que comprende un alojamiento principal en el que esta formado una acanaladura 71 para recibir un cartucho 72 según se describió anteriormente. En el exterior de la envuelta está un panel de control 73 con una luz indicadora 74 de "espuma lista", una pantalla digital 75 y un conmutador 76 de encendido/apagado.

Dentro de la envuelta está un controlador 77 de microprocesador conectado por diversos cables 78 de señal con una unidad 79 de bomba, al panel de control 73 y un dispositivo 80 desactivador de cartucho.

La unidad 79 de bomba está conectada a una fuente de potencia 31 (que podría ser una batería o un transformador que recibe potencia desde la red eléctrica – no mostrada). La unidad puede ser una bomba peristáltica estándar del tipo usado en muchas aplicaciones médicas que incluye, por ejemplo, máquinas de diálisis. Según se ilustra esquemáticamente en la figura 5, la bomba comprende un motor 82 que acciona una unidad 83 de rodillo que sobresale a través de una abertura 84 de la envuelta dentro de la acanaladura 71 de cartucho. Cuando un cartucho 72 se inserta en la ranura 71 (según se muestra en la figura 5), el rodillo se acopla con la porción resiliente expuesta 7 de la pared de cámara de bucle (véanse figuras 1 & 2).

El dispositivo 80 desactivador de cartucho comprende un accionador 85 de solenoide y una cuchilla 86 situada junto a una segunda abertura 87 en la envuelta dentro de la acanaladura 71.

En uso, un cartucho 72 se inserta dentro de la acanaladura 71 de la máquina inmediatamente antes de que se

requiere la espuma para el tratamiento de un paciente (u otro uso), con la salida luer expuesta 3 en el lado expuesto del cartucho. La máquina se enciende entonces y la unidad de bomba se acopla con la porción resiliente expuesta 7 de la pared de cámara de bucle a través del rebajo 2 en el alojamiento 1 de cartucho. La bomba procede entonces a mover el líquido y el gas alrededor de la cámara con un movimiento peristáltico que es bien conocido y entendido en este campo. Mientras el fluido se traslada, éste atraviesa e interactúa con las mallas 8 generadoras de espuma y es mezclado y posteriormente la mezcla se somete a fuerzas de cizalladura cuando atraviesa repetidamente las mallas, que hacen que se convierta en una microespuma fina. Se alcanza un estado estable después de aproximadamente 30 segundos, en donde las propiedades de la espuma permanecen esencialmente constantes. La espuma de esta clase tiende a decaer relativamente rápido si se la deja sola; este proceso es contrarrestado por la circulación continuada de la espuma a través de la pila 8 de mallas. Una característica muy ventajosa de este dispositivo es que todo el volumen de espuma es recirculado continuamente de modo que, mientras está circulando, toda la espuma tiene propiedades que pueden conocerse con un alto grado de precisión.

La unidad 77 de control de microprocesador hace que la luz indicadora 74 de "espuma lista" se ilumine después de un período suficiente para garantizar que la espuma ha alcanzado el estado estable, es decir, que tiene propiedades sustancialmente constantes que pueden conocerse. Este período de tiempo podría ser, por ejemplo, de 30 segundos o un minuto. En este punto, un operador puede detener temporalmente la máquina usando el botón 76a de "pausa", desprender la junta 11 de membrana de la salida luer 3, retirar entonces el retén 10 e insertar una jeringa que tenga una boquilla luer estándar y extraer la espuma para su uso. Normalmente, puede extraerse aproximadamente 15 ml de espuma. Esto representa sólo parte de la espuma del cartucho, el cual contiene aproximadamente 60 ml. El retén 10 puede reinsertarse entonces y reactivarse la máquina presionando de nuevo el botón 76a de "pausa", para mantener la espuma restante en condiciones hasta que se requiera una alícuota adicional. En una modificación de la primera realización, el controlador 77 está programado para volver a arrancar automáticamente la máquina cuando haya transcurrido un tiempo dado después de presionar el botón 76 de "pausa", por ejemplo 1 minuto. Opcionalmente, puede sonar una alarma audible 5 segundos después de que la máquina vuelve a arrancar.

Con el fin de evitar un uso prolongado que podría llevar a una esterilidad y composición de gas comprometidas, se programa el controlador 77 para parar la máquina después de 30 minutos. El tiempo restante se muestra en la pantalla 75. Opcionalmente, una alarma audible suena 5 minutos antes de que se detenga la máquina. Al final del período operacional, la bomba se para y el controlador 77 hace que el accionador 85 de solenoide del dispositivo 80 desactivador de cartucho accione la cuchilla 86 a través de la abertura 87 y dentro del cartucho. El controlador provoca entonces que el accionador de solenoide retraiga la cuchilla para permitir la retirada del cartucho. El cartucho resulta así dañado y se impide su uso adicional. Esta es una característica de seguridad que pretende impedir la reinserción de un cartucho que haya sido usado, pero que aún tenga fluido sobrante en él. La reutilización de un cartucho puede comprometer la esterilidad, y en cualquier caso sólo hay un tiempo limitado durante el cual los componentes del gas permanecen dentro de la especificación una vez que se retira el envase exterior.

En una modificación de la primera realización, la lumbre 3 está provista de un septo en el lugar del retén 10 y la membrana 11. El acceso a la cámara 6 es posible entonces usando una jeringa equipada con una aguja. El septo tiene preferiblemente un grosor suficiente (por ejemplo, 3 mm o más) de modo que la inserción del extremo biselado de una aguja no provocada fugas de gas dentro o fuera de la cámara 6 hacia el entorno. En este caso, no existe, por supuesto la necesidad de que la unidad 3 de lumbre tenga una configuración luer. En otra modificación, el septo podría estar provisto de una porción resiliente reforzada del bucle, con una construcción similar a la de la porción 7. En una modificación adicional, la lumbre luer y la membrana de junta desprendible están retenidas, pero se proporciona una válvula en el lugar del retén 10. La válvula está dispuesta para abrirse tras la inserción de la boquilla luer de una jeringa, aunque para permanecer, en caso contrario, cerrada con el fin de impedir la transferencia de gas o líquido entre la cámara 6 y el entorno. Todas estas modificaciones de la primera realización tienen la ventaja de que no es necesario parar la bomba cuando se inserta una boquilla o aguja de jeringa para retirar espuma. En estas modificaciones, puede omitirse el botón 76a de pausa.

Se muestra en la figura 6 una segunda realización. En la mayor parte esta realización es la misma que la primera y los números de referencia se corresponden con ella, pero las series de números de la segunda realización comienzan en 101 en vez de en 1. En la segunda realización, la cámara 106 de bucle contiene sólo gas en el cartucho según se suministra. El alojamiento 101 de cartucho es algo más grande y acomoda un dispositivo 112 de jeringa montado deslizablemente en un rebajo 113 de jeringa del alojamiento 101. El dispositivo de jeringa comprende un recipiente vidrio (o cartucho 120 que contiene 8 ml de una solución al 1% de polidocanol, equipado con un elemento 117 de émbolo sellador móvil y con una aguja 114). Tales recipientes son bien conocidos por sí mismos. El recipiente está montado en un anillo 121 de material resiliente que proporciona cierto grado de resistencia al deslizamiento. Se dispone una pestaña 122 en el extremo proximal del recipiente. Se dispone una segunda porción resiliente de la pared de bucle de cámara de la segunda realización para actuar como un septo 115.

Al igual que en la primera realización, el cartucho está envasado en un laminado de plástico metalizado estéril. En el caso de la segunda realización, el envase también incluye un vástago 116 de émbolo de jeringa. El vástago 116 de émbolo está equipado con una formación 118 de cierre por resorte dispuesta para acoplarse con una formación

complementaria 119 en el elemento de émbolo del recipiente 120.

La segunda realización es obviamente algo más complicada de usar que la primera. Sin embargo, la disposición más compleja significa que la esterilización del recipiente de polidocanol y de otras partes del cartucho puede realizarse por separado, lo cual puede ser ventajoso.

- 5 En uso, la cámara 106 de bucle está cargada con una solución de polidocanol del recipiente 120 antes de insertar el cartucho en la máquina de bombeo. El operador encaja el vástago 116 de émbolo en el elemento 117 de émbolo usando las formaciones 118 y 119 de cierre por resorte cooperantes. Cuando el operador aplica presión al émbolo, el cartucho se mueve hacia delante a través del anillo resiliente 121 hasta que la pestaña 122 en el extremo proximal del recipiente se acopla con el anillo e impide movimientos adicionales. En esta posición, la aguja 114 ha perforado el septo 115 y su punta está situada dentro de la cámara 6. Mientras se aplica una presión continuada al émbolo 116, el elemento 117 de émbolo avanza dentro del recipiente para entregar el contenido dentro de la cámara 6 de bucle. La resistencia al movimiento relativo entre el recipiente y el anillo se organiza para que sea inferior a la resistencia al movimiento del elemento 117 de émbolo dentro del recipiente 120, de modo que la aguja siempre penetre el septo antes de la entrega del contenido del recipiente.
- 10 15 Una vez que se ha entregado el polidocanol a la cámara 6 de bucle, se libera el émbolo 116 y se inserta el cartucho dentro de la máquina de bombeo de la figura 5. La máquina de bombeo es la misma que la de la primera realización del cartucho, excepto en que se ajustan las dimensiones de la acanaladura 71 para acomodar el cartucho más grande.

20 Serán evidentes muchas modificaciones y alternativas al lector experto. Por ejemplo, no es esencial que la cámara 6 tenga la forma de un bucle. Suponiendo que la bomba sea capaz provocar un flujo circulante dentro de la cámara que interactúe con la estructura generadora de espuma, se logra el mismo efecto.

25 No es necesario que la bomba sea una bomba peristáltica. Es posible que pudiera proporcionarse un miembro de bomba magnética dentro de la cámara 6, que sea accionada por un accionamiento externo de la máquina de bombeo de una manera similar a un agitador magnético de laboratorio convencional. Es posible que el miembro de bomba interno pudiera generar por sí mismo una espuma adecuada, en cuyo caso la "estructura generadora de espuma" de tal realización pudiera estar constituida por el miembro de bomba.

30 35 En otra modificación, la dirección de flujo de la bomba puede invertirse periódicamente para garantizar que no existen "puntos muertos" en la cámara 6 en los que el flujo no sea suficientemente energético, provocando una acumulación de espuma que no tenga las propiedades correctas. En tal realización el flujo aún sería un flujo continuo circulante, pero la dirección se invertiría, por ejemplo, cada 2-10 segundos dando como resultado en que la mezcla de fluido/espuma atraviese los medios generadores de espuma en una dirección diferente.

40 45 Las figuras 7 a 12 muestran una tercera realización de la invención. En muchos aspectos esta realización es similar a la segunda realización. Los números de referencia se corresponden con partes similares, pero con las series de números para la tercera realización comenzando en 201 en vez de en 101.

50 55 Haciendo referencia en primer lugar a la figura 7, el cartucho comprende un alojamiento principal 201 de ABS (acrilonitrilo butadieno estireno). El alojamiento de cartucho tiene una porción recortada o rebajo 202, en la que una sección de entubado de polipropileno 207 se extiende a su través, adecuado para acoplarse con una bomba peristáltica externa. Sobresaliendo de la cara superior del cartucho en un ángulo de aproximadamente 30 grados está un tubo 231 de salida que incorpora una lumbrera luer 22 con válvula. En la figura 7, se muestra una jeringa de plástico convencional 290 con su boquilla luer 291 insertada dentro de la lumbrera 203.

Volviendo ahora a la figura 8, se muestra el cartucho con la mitad superior del alojamiento 201 retirada de modo que pueda verse el interior. Una cámara 206 de bucle está compuesta por una serie de piezas que incluyen un saquito 228 generalmente en forma de U de película laminada de plástico y aluminio de tres capas con costuras 205 soldadas térmicamente y el tubo peristáltico 207 antes referido. Un tubo 225 con forma de L de polietileno de alta densidad rígido se fija usando adhesivo al saquito 228 en un extremo y al tubo peristáltico 207 en el otro. Un segundo tubo 226 de esquina, también de polietileno de alta densidad, se fija usando adhesivo al otro extremo del tubo peristáltico 207. El segundo tubo de esquina incorpora una pestaña 229 de soporte triangular que se extiende lateralmente con una placa superficial 234 a lo largo de una orilla, cuya función se explicará a continuación. Un miembro 232 de junta de polietileno de alta densidad está fijado con adhesivo a la placa superficial 234 del segundo tubo de esquina, comprendiendo dicho miembro una sección corta 237, que, cuando el miembro de junta está ensamblado, está en registro con el ánima del tubo 226 de esquina y también el ánima de una sección recta 227 de tubo de polietileno de alta densidad, desde el cual sobresale el tubo 231 de salida. El otro extremo de la sección recta 227 está fijado con adhesivo al otro extremo del saquito laminado 228, completando así el bucle 206. El bucle está cargado con 38 ml de una mezcla de gas que comprende un 30% de dióxido de carbono y un 70% de oxígeno, con una contaminación por nitrógeno por debajo del 1%.

Volviendo ahora al miembro 232 de junta, la sección corta 237 tiene una pestaña 233 que se extiende lateralmente,

la cual se apoya contra la placa superficial 234 y forma con la misma un canal 235 (véase mejor en la figura 10) que lleva hacia la cámara 206 de bucle principal. El miembro 232 de junta también comprende un receptáculo 236 de ampolla portador cilíndrico 236 que se extiende en paralelo a la sección 227 de tubo recta en el dispositivo ensamblado. Se describe a continuación la función de este componente.

5 Cambiando ahora a la figura 9, se muestra un componente 238 de anillo poroso de metal sinterizado, que en el dispositivo ensamblado estaría localizado dentro de la sección 237 de canal corta del componente 232 de junta. Próximo a esta, ésta una estructura 208 generadora de espuma que comprende una pila de elementos 209 de malla, cada uno de los cuales consta de un anillo con una membrana microporosa estirada a través de ellos. En este ejemplo, la membrana tiene poros con una dimensión máxima de 6 micras y un área abierta total de 10 aproximadamente un 5%. La pila de mallas está situada dentro de la sección de tubo recta cuando el dispositivo está ensamblado.

15 El receptáculo 236 de ampolla portador cilíndrica antes referido comprende una placa extrema 239 en la cual está un orificio que se comunica con el canal 235 que lleva a la cámara 206 de bucle principal. En el lado interior de la placa extrema 239, rodeando el orificio es una montura anular 240 en la que se recibe un conjunto 241 de aguja envainada. El conjunto de aguja comprende una base 242 de polietileno que se recibe dentro el orificio y de la montura anular 240 para formar una junta entre la montura y la base. Moldeada dentro de la base 242 está una aguja de acero inoxidable hueca 243 que se comunica con el canal 235 que conduce a la cámara 206, y también se extiende en parte de su recorrido a lo largo del eje del receptáculo cilíndrico 236, de tal modo que su extremo afilado 244 esté situado en parte del recorrido a lo largo del receptáculo 236. Fijada con adhesivo a la base 242 está una vaina 245 de caucho de silicona que se extiende por toda la longitud de la aguja 243 y la encierra.

20 En el receptáculo 236 está recibido una ampolla portador 246 de un diseño que es estándar en la industria farmacéutica, consistiendo de un cilindro de vidrio o vial 247, abierto por un extremo y con una tapa 248 de junta de septo ajustada en el otro. Dentro del vial de vidrio está un cabezal 249 de émbolo sellante de caucho de silicona capaz de moverse hacia la tapa de septo del vial. También recibido en el extremo proximal (cara a cara con un 25 usuario) del vial y apoyado contra el cabezal 249 de émbolo sellante está un vástago 250 de émbolo de ABS.

La ampolla portador 246 está recibida en el receptáculo 232 como un ajuste por interferencia moderado de modo que se le retenga en su lugar dentro del receptáculo 232, pero que también sea capaz de moverse a lo largo del eje del receptáculo de una manera relativamente fácil. La ampolla portador contiene 5 ml de una solución al 1% de polidocanol.

30 Todo el cartucho, incluyendo la ampolla portador, está envasado en una membrana laminada de plástico y aluminio de 5 capas. Este material tiene dos capas de aluminio, el cual le hace altamente resistente a la transferencia de gas. Es importante que el nitrógeno, que constituye el 80% del aire atmosférico, no se transfiera dentro de la cámara de gas en cantidades apreciables. El envasado laminado de 5 capas garantiza que el producto pueda tener una vida útil de 2 años con sólo una fracción del 1% de ingreso de nitrógeno.

35 La fabricación del cartucho implica las siguientes etapas. Los diversos componentes que forman la cámara 206 de bucle se ensamblan en una atmósfera de mezcla de gas del 30% CO₂, 70% O₂ con la que se llenará la cámara, o con una atmósfera de > 99% de dióxido de carbono puro, siendo esta última más segura. En cualquier caso, el contenido de nitrógeno de la atmósfera se mantiene en un nivel práctico mínimo y ciertamente por debajo del 1%. Mientras aún se está en esta atmósfera, la cámara 206 de bucle se ensambla en el alojamiento 201 y la junta 40 estanca a gases de película laminada de aluminio de plástico de tres capas se asegura sobre el rebajo del alojamiento para proporcionar un grado adicional de protección frente al ingreso de nitrógeno; el motivo para esto es que el tubo peristáltico de polipropileno es la parte más vulnerable del conjunto para el ingreso de nitrógeno. La unidad es entonces tratada en autoclave.

45 Mientras tanto, la ampolla portador 246 se llena con 5 ml de polidocanol al 1% y se esteriliza térmicamente. La ampolla portador 246 se ensambla entonces en el alojamiento 201 y posteriormente, en la misma atmósfera, se envuelve todo el conjunto de cartucho con un saquito de película lámina de plástico aluminio de 5 capas. De esta manera, se garantiza que el espacio entre el saquito de sobreenvoltura y el cartucho contenga poco gas nitrógeno o nada de gas. Si el proceso de fabricación se ha realizado en una atmósfera CO₂, entonces se requiera una operación de nivelación, la cual implica evacuar parcialmente la cámara y posteriormente inyectar gas oxígeno en cantidad suficiente dentro de la lumbre de la cámara con el fin de llevar el contenido hasta un 70% O₂. Posteriormente se ejecuta un proceso similar para el espacio interno del alojamiento y luego para el espacio de la bolsa envuelta, que entonces se sella.

50 La figura 12 muestra una unidad de bomba peristáltica con un cartucho según se describió anteriormente y representada en las figuras 7 a 11 ajustada sobre la unidad de bomba, mostrada en línea de trazos. La unidad de bomba es una versión adaptada de una bomba peristáltica Q323 Watson Marlon Sci y comprende un alojamiento 270 y un panel de control que incluye un conmutador encendido/apagado 276 y una pantalla digital 275. La adaptación de la unidad Watson Marlon comprende cambios para permitir que sea operada en una orientación

desplazada 90 grados respecto de su posición de operación normal. Esto permite que el cartucho sea montado sobre la bomba en una orientación horizontal según se muestra: se han cambiado las marcas de pantalla y superficie para acomodarse a esto. El cabezal 283 de bomba y la placa de respaldo 289, que está montada deslizablemente sobre la unidad de bomba, se han rediseñado para adaptarse a la forma del cartucho y se ha dispuesto un saledizo 288 para soportar el cartucho cuando se monta sobre la bomba.

En uso, cuando se desea fabricar espuma esclerosante de polidocanol poco después de tratar a un paciente, se retira el cartucho de su envoltura y se encaja sobre la bomba posicionándolo con el tubo peristáltico 207 entre el cabezal 283 de bomba y la placa de respaldo 289, según se muestra en la figura 12. La placa de respaldo 289 se desliza entonces contra el tubo peristáltico, presionándolo contra los rodillos del cabezal 283 de bomba, hasta que la placa de respaldo deslizable se bloquea en su posición.

Se arranca entonces la bomba presionando el conmutador encendido/apagado 276. Rápidamente alcanza un estado estable en el que el gas está circulando constantemente dentro de la cámara de bucle en la dirección de la flecha A de la figura 10. En este punto, el usuario aplica presión al vástago 250 de émbolo para dispensar polidocanol dentro de la cámara 206 de bucle. Haciendo referencia a la figura 10, la acción de aplicar presión al vástago 250 de émbolo supera la resistencia ofrecida por el ajuste de interferencia entre el receptáculo 236 de ampolla portador y la ampolla portador 246 haciendo que ésta se mueva contra el conjunto 241 de aguja. Hasta este momento, la atmósfera en el bucle ha estado sellada frente al contacto con el contenido de la ampolla portador y frente a la atmósfera interna del alojamiento de cartucho por medio de la vaina 245 que cubre la aguja 243. Mientras la tapa 248 de septo de ampolla portador se mueve contra la vaina 245, la vaina se mueve hacia atrás y la aguja 243 perfora la vaina 245 y luego la tapa 248 de septo. De esta manera, se establece comunicación entre el contenido de la ampolla portador y el contenido del bucle, sin ningún riesgo de pérdida de esterilidad significativa o ingreso de nitrógeno.

Después de establecer la conexión, el usuario continúa aplicando presión al vástago 250 de émbolo, el cual ahora causa que el cabezal 249 de émbolo se mueva hacia abajo del vial 247, dispensando el líquido de polidocanol a través de la aguja 243 y dentro del canal 235 hasta el anillo sinterizado poroso 238. El líquido se distribuye uniformemente alrededor de la sección transversal de la cámara 206 de bucle en ese punto y se introduce uniformemente dentro del gas fluente inmediatamente antes de que el gas y el líquido atraviesen el generador 208 de espuma. El líquido y el gas continúan circulando y la espuma se refina gradualmente hasta que se alcanza un estado estable después de 30-60 segundos.

La espuma puede mantenerse de esta manera todo lo que se desee, aunque esto puede tener implicaciones en la esterilidad que se abordan mediante una versión modificada del dispositivo que se desactiva después de un periodo dado de uso (véase a continuación). El usuario puede extraer espuma en cualquier momento apagando la bomba y encajando una jeringa convencional, por ejemplo de 20 ml, en la salida luer 203 del cartucho. La salida 203 se regula usando un sistema bien conocido en este campo de modo que la inserción de la boquilla luer de jeringa abra la válvula y permita extraer espuma. Dado que la lumbrera luer 203 y el tubo de salida 231 pueden proporcionar puntos muertos en los que puede acumularse espuma subestándar, el uso retira una cantidad de espuma, por ejemplo 5 ml, y en cualquier caso suficiente de modo que la espuma que entra en la jeringa pueda verse que es de buena calidad, y luego descartarla antes de volver a insertar la jeringa y retirar la espuma para su uso. Este procedimiento tiene el beneficio adicional de que también se purga el aire del espacio muerto en la boquilla de jeringa. Una vez que se ha retirado una jeringa de espuma, el uso conmuta la bomba a encendido para mantener la espuma restante del cartucho en buen estado en el caso de que posteriormente se necesite más espuma en el procedimiento.

En una modificación de esta realización, la bomba se diseña para apagarse después de 30 minutos de operación continua con el fin de salvaguardar la esterilidad. En la realización modificada, se incorpora una etiqueta RFID (identificación por radiofrecuencia) dentro del alojamiento de cartucho, y se incorpora un lector RFID en la unidad de bomba. De esta manera, cada cartucho es identificable de manera única por la unidad de bomba, la cual está programada para desactivarse 30 minutos después de que el cartucho haya sido encajado en la máquina y sólo se reactive cuando se encaje un nuevo cartucho.

REIVINDICACIONES

1.- Un dispositivo generador de espuma para generar espuma terapéutica que comprende:

a) una cámara sellada (6, 106, 206) formada como un bucle sin fin que define un camino continuo que contiene líquido o gas espumable;

5 b) un recipiente sellado (120, 246) que contiene gas o líquido espumable, respectivamente; estando dispuesto el citado recipiente para la introducción selectiva de su contenido dentro de la citada cámara (6, 106, 206) de tal modo que la cámara contenga entonces tanto el gas como el líquido espumable y tenga un volumen inicial predeterminado;

c) una estructura (8, 108, 208) generadora de espuma situada dentro de la cámara en el camino continuo;

10 con lo que puede generarse la espuma terapéutica haciendo circular el gas y el líquido alrededor del camino continuo a través de la estructura (8, 108, 208) generadora de espuma dentro de la cámara (6, 106, 206).

2. Un dispositivo generador de espuma según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la cámara tiene unos medios (3, 103, 203) de acceso para una boquilla o aguja luer de jeringa con el fin de extraer espuma.

15 3. Un dispositivo generador de espuma según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el recipiente (120, 246) está cargado inicialmente con líquido y la cámara (6, 106, 206) está cargada inicialmente con gas.

4. Un dispositivo generador de espuma según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el recipiente sellado (120, 246) y la cámara sellada (6, 106, 206) están situados en un alojamiento común (1, 101, 201).

5. Un dispositivo generador de espuma según la reivindicación 4, en el que el citado alojamiento (1, 101, 201) con la cámara (6, 106, 206) y el recipiente (120, 246) situados en él forman un cartucho, unidad o consumible desechable.

20 6. Un dispositivo generador de espuma según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la citada cámara sellada (6, 106, 206) es de volumen variable de tal manera que, tras la introducción de gas o líquido del recipiente (120, 246), ésta sea capaz de aumentar su volumen en un 10% o más, preferiblemente un 20% o más, para alcanzar el citado volumen inicial predeterminado, sin un cambio sustancial de la presión en la cámara (6, 106, 206).

25 7. Un dispositivo generador de espuma según la reivindicación 6, en el que, tras la extracción de espuma terapéutica de la cámara (6, 106, 206), la cámara (6, 106, 206) es capaz además de reducir su volumen en un 20% o más, preferiblemente un 50% o más desde el citado volumen inicial predeterminado, sin un cambio sustancial en la presión de la cámara (6, 106, 206), mientras aún permite la circulación de gas y líquido para mantener la espuma restante en la cámara (6, 106, 206).

30 8. Un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la pared de la cámara (6, 106, 206) es al menos parcialmente de material flexible o compresible.

9. Un dispositivo según la reivindicación 4 y la reivindicación 8, en el que el citado alojamiento (1, 101, 201) está provisto de una abertura (2, 102, 202) a través de la cual una parte flexible o compresible de la pared (7, 107, 207) de la cámara puede acoplarse con una bomba externa (283), en uso, con el fin de hacer circular el contenido de la cámara (6, 106, 206).

35 10. Un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que además comprende una bomba (283) adaptada para hacer circular el contenido de la cámara (6, 106, 206) a través de la estructura (8, 108, 208) generadora de espuma.

11. Un dispositivo según la reivindicación 10, en el que la bomba (283) es externa a la cámara y está adaptada para acoplarse con una pared de la citada cámara (6, 106, 206) con el fin de hacer circular el contenido de la cámara (6, 106, 206) a través de la estructura (8, 108, 208) generadora de espuma.

40 12. Un dispositivo según la reivindicación 4 y la reivindicación 11, en el que el citado alojamiento (1, 101, 201) está adaptado para ser montado sobre la bomba (283) de tal manera que, en uso, el gas y el líquido circulen dentro de la cámara (6, 106, 206) en un plano sustancialmente horizontal.

45 13. Un método para generar espuma terapéutica, comprendiendo el método hacer circular gas y un líquido a través de una estructura (8, 108, 208) generadora de espuma situada dentro de una cámara sellada (6, 106, 206) formada como un bucle sin fin que define un camino continuo, con el fin de interactuar con la citada estructura (8, 108, 208); en donde uno de entre el gas y el líquido es introducido en la cámara desde un recipiente sellado (120, 246) dispuesto para la introducción selectiva de su contenido dentro de la citada cámara (6, 106, 206) de tal manera que la cámara contenga entonces tanto gas como líquido espumable y tenga un volumen inicial predeterminado.

14. Un método según la reivindicación 13, en el que el gas y el líquido se hacen circular al menos 2 veces, preferiblemente al menos 5 veces, más preferiblemente al menos 20 veces en la misma dirección a través de la estructura (8, 108, 208) generadora de espuma.
- 5 15. Un método según la reivindicación 14, en el que se alcanza un estado estable de tal manera que se genere y se mantenga una espuma de características predeterminadas.
16. Un método según la reivindicación 15, que incluye los pasos de
 - a) detener la circulación de gas y líquido después de haber alcanzado el estado estable,
 - b) extraer una porción del contenido espumado de la cámara, preferiblemente con una jeringa;
 - c) reiniciar la circulación de gas y líquido para recuperar el estado estable.
- 10 17. Un método según la reivindicación 16, en el que se extrae más de un 10%, preferiblemente más de un 30%, del contenido de la cámara (8, 108, 208).
18. Un método según la reivindicación 16 o la reivindicación 17, que además comprende el paso de detener la circulación de gas y líquido una segunda vez con el fin de extraer una porción adicional del contenido espumado.
- 15 19. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, en el que se crea una espuma homogénea cuya densidad está determinada por la masa y volumen de líquido y gas en la cámara (8, 108, 208).
- 20 20. Un cartucho, unidad o consumible para uso en un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende un alojamiento (1, 101, 201) que contiene
 - (a) un cámara sellada (6, 106, 206) formada como un bucle sin fin que define un camino continuo que contiene líquido espumable o gas;
 - (b) una válvula o septo y una disposición (114, 115) de aguja hueca para fijar un recipiente sellado (120, 246) que contiene gas o líquido espumable respectivamente, para la introducción selectiva del contenido del recipiente sellado dentro de la citada cámara (6, 106, 206) de tal manera que la cámara contenga entonces tanto gas como líquido espumable y tenga un volumen inicial predeterminado;
 - (c) una estructura (8, 108, 208) generadora de espuma situada dentro de la cámara en el camino continuo;
- 25 con lo que la espuma terapéutica puede generarse haciendo circular el gas y el líquido alrededor del camino continuo a través de la estructura (8, 108, 208) generadora de espuma dentro de la cámara (6, 106, 206).

Fig.1.

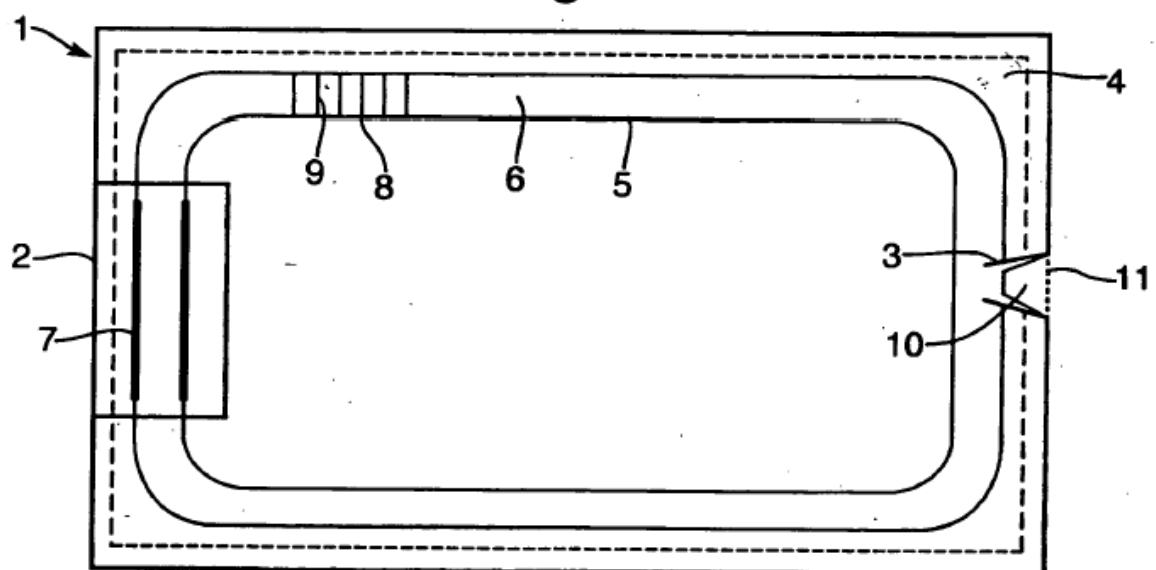


Fig.2.

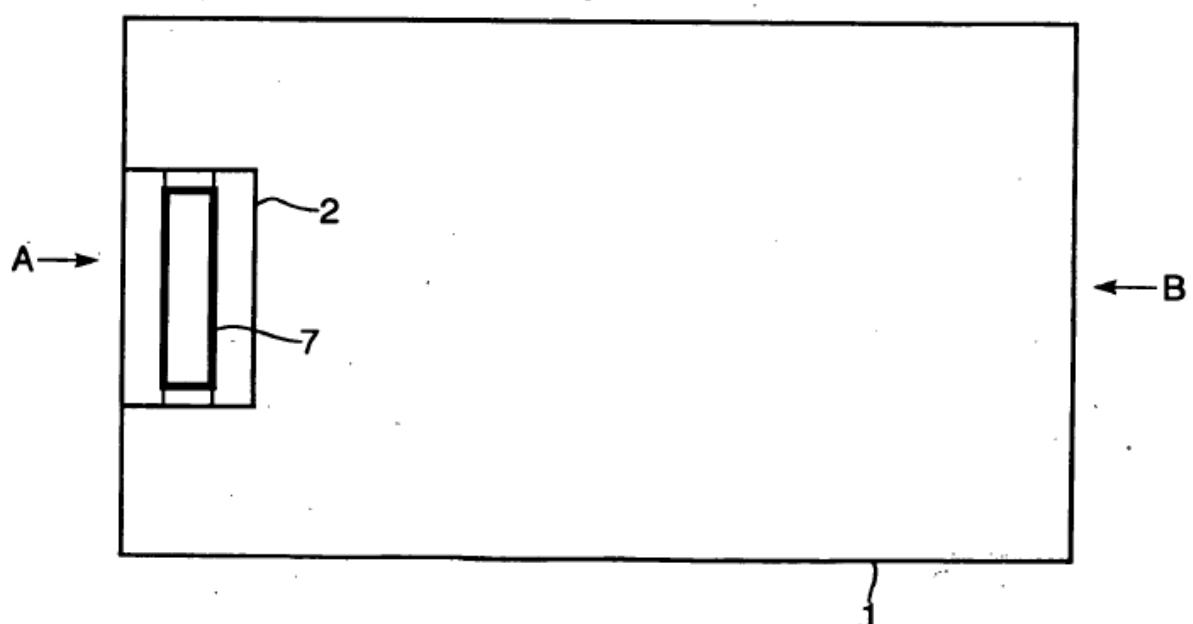


Fig.3.

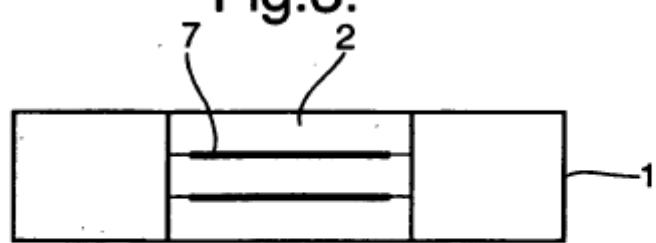


Fig.4.

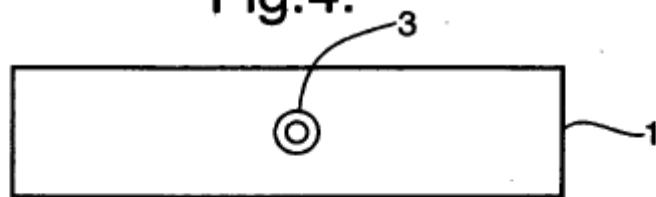


Fig.5.

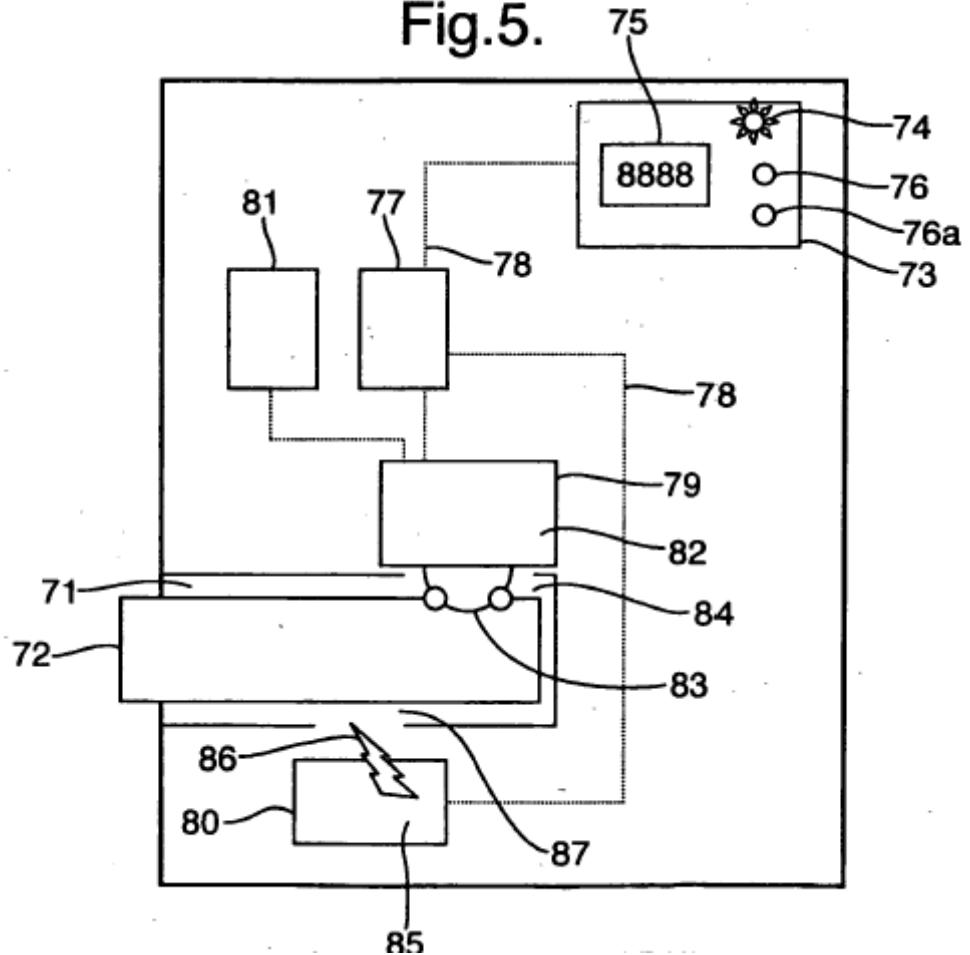


Fig.6.

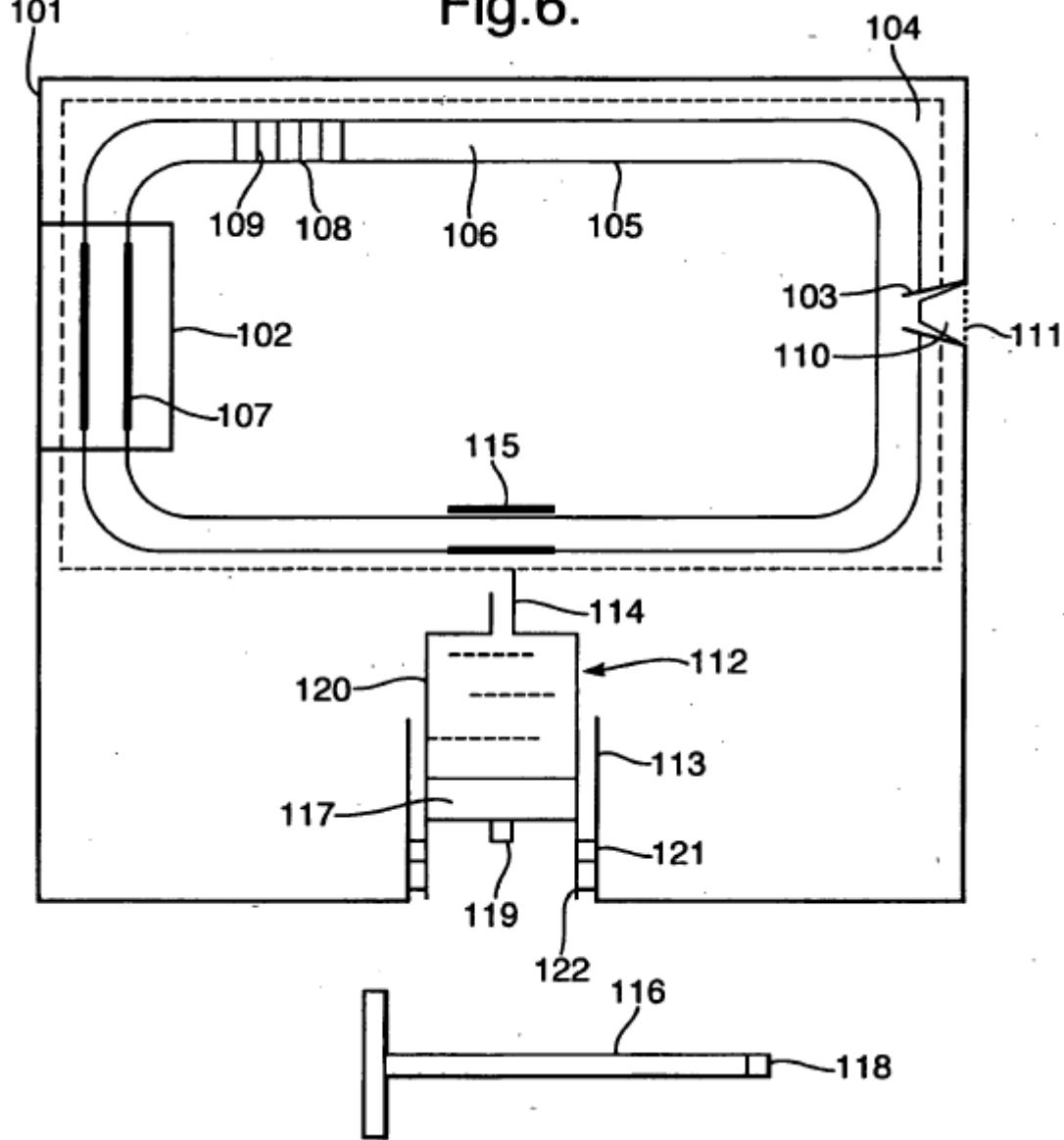


Fig.7.

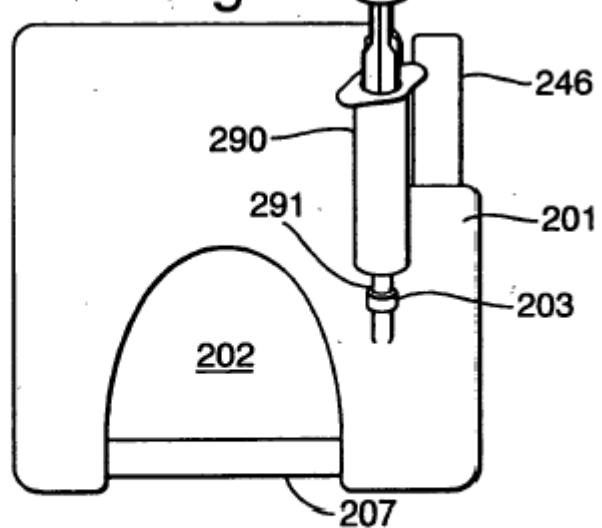


Fig.8.

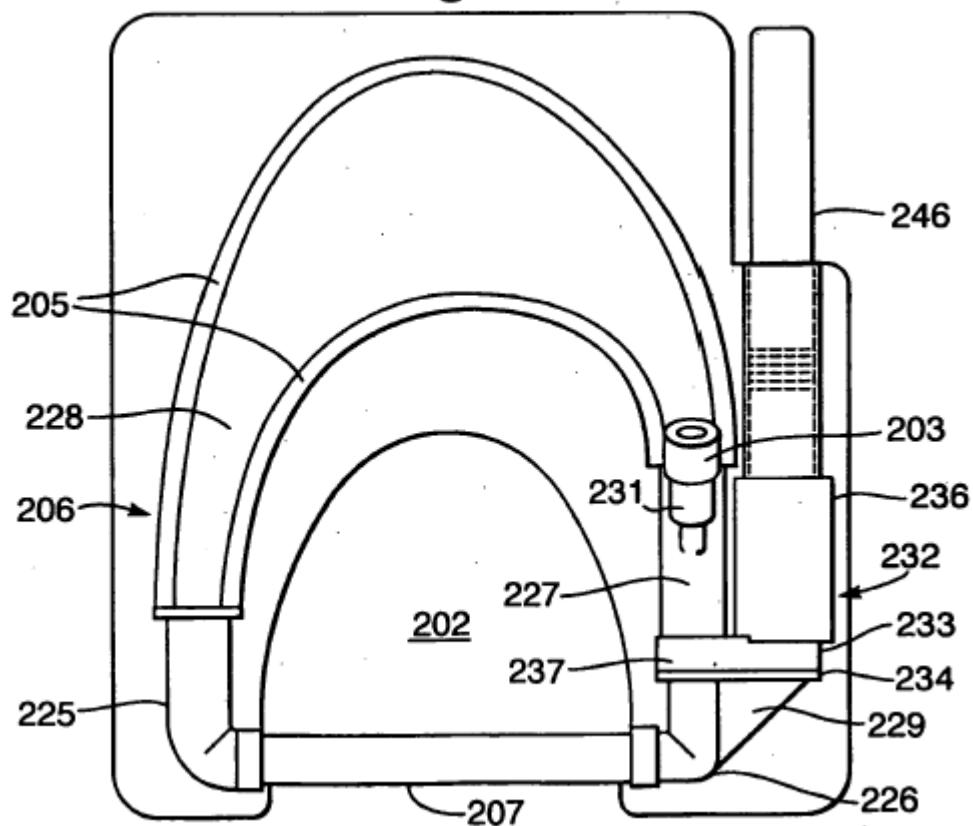
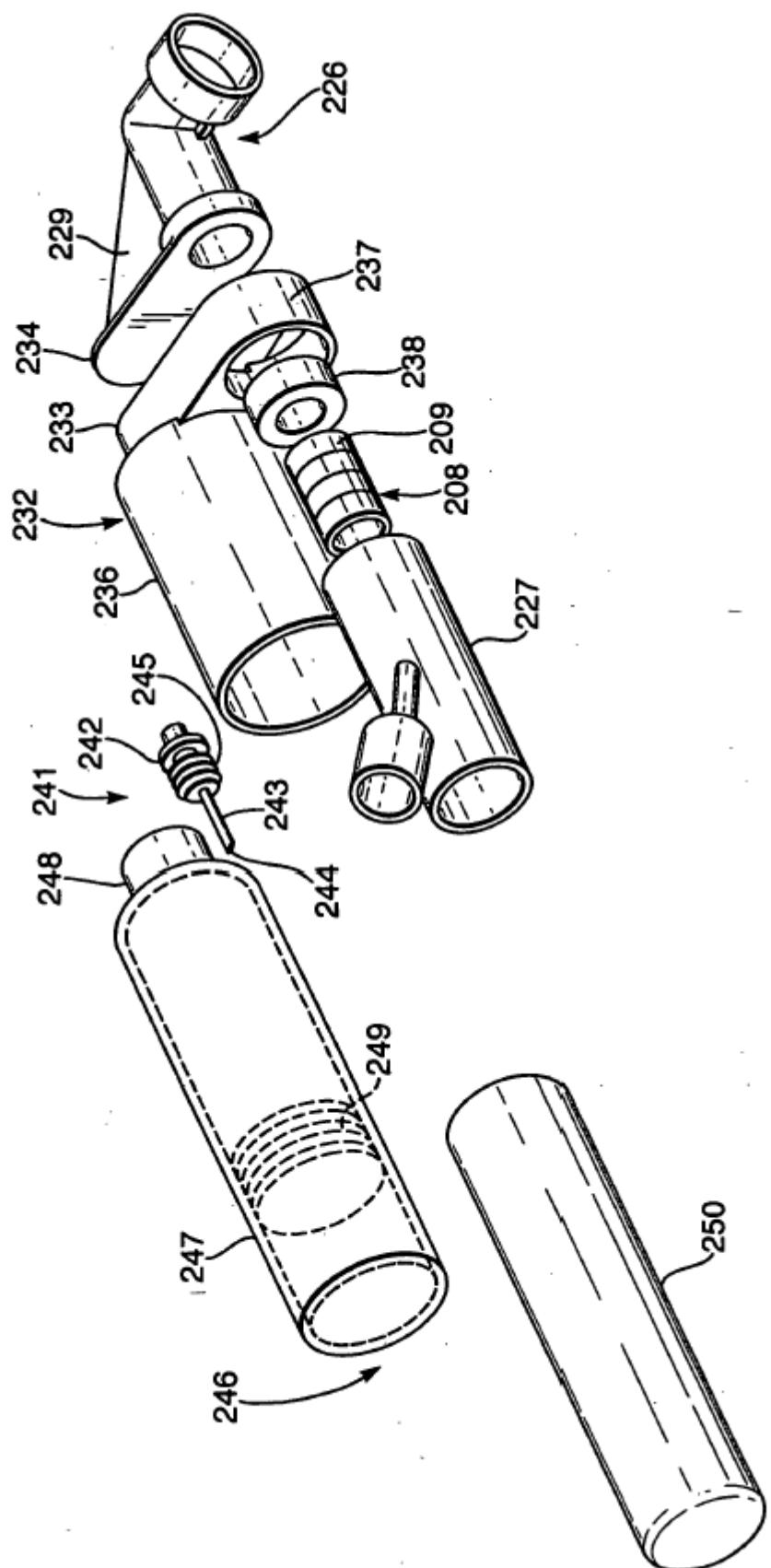


Fig.9.



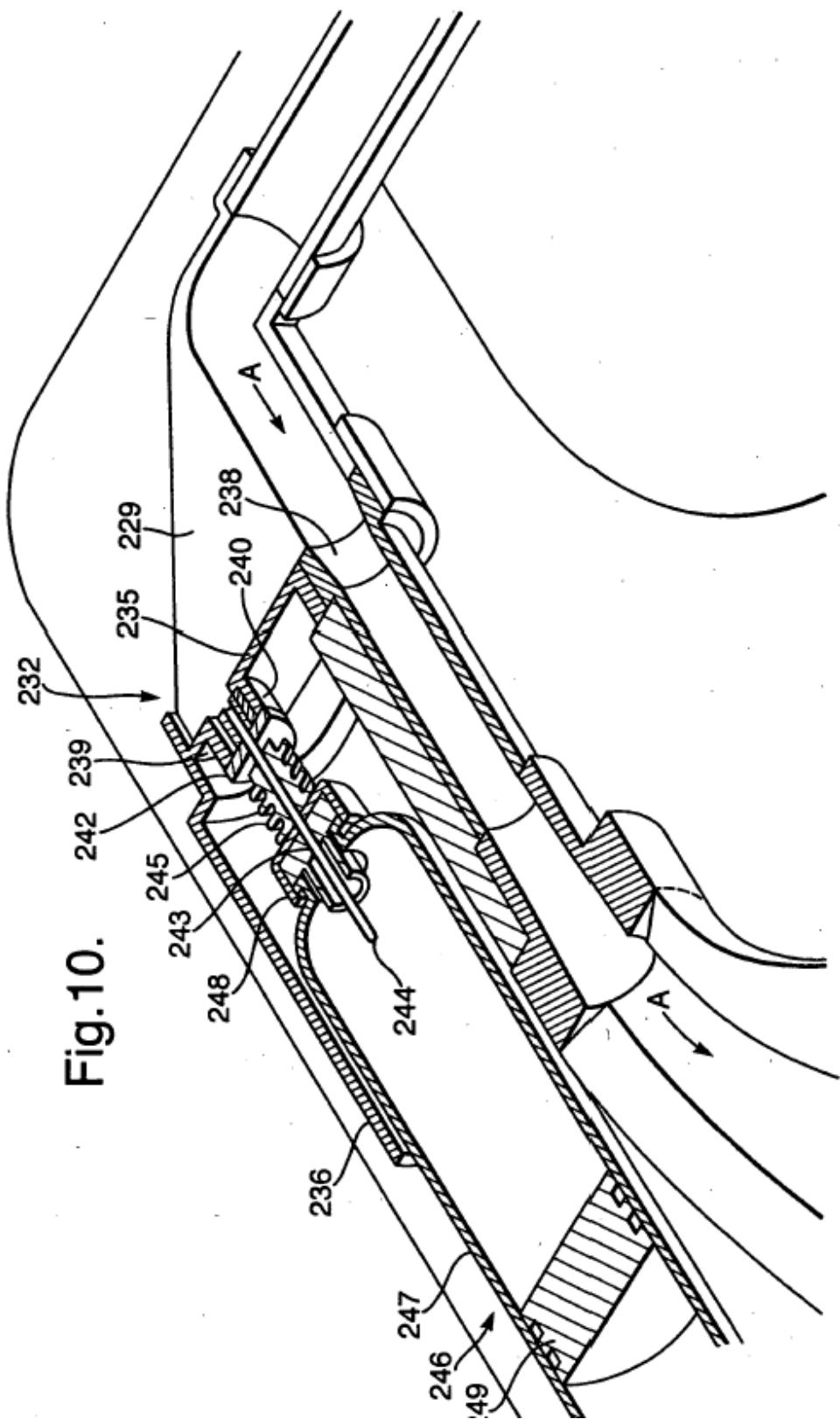


Fig.11.

