



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 247 898**

② Número de solicitud: 200303004

⑤ Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01)

A61B 18/20 (2006.01)

A61N 5/067 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **18.12.2003**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2006**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.03.2006

⑦ Solicitante/s: **Universidad Complutense de Madrid
Rectorado-Avenida de Séneca, 2
28040 Madrid, ES
Instituto Médico Láser**

⑦ Inventor/es: **González Ureña, Ángel;
Orea Rocha, José María;
Jiménez Sánchez, Jorge B.;
Moreno Moraga, Francisco J.;
Royo de la Torre, Josefina;
Cornerjo Navarro, Paloma;
Sanz Alonso, Ignacio y
Fernández García, Guadalupe**

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Utilización de una inyección previa de polidocanol en forma de microespuma para la extirpación indolora de varices mediante láser.**

⑤ Resumen:

Utilización de una inyección previa de polidocanol en forma de microespuma para la extirpación indolora de varices mediante láser.

La presente invención se refiere a la utilización de una inyección previa de polidocanol en forma de microespuma para la extirpación indolora de varices mediante láser. Dicha utilización consiste en la combinación de 1) el tratamiento previo de las lesiones vasculares mediante la inyección de una sustancia hidroalcohólica hipermolar inyectable en la vena; 2) la inyección de dicha sustancia en forma de microespuma; y 3) la aplicación sobre las varices de la emisión de un láser de Nd-Yag en su emisión fundamental (o de cualquier otro láser que emita en una longitud de onda cercana a la resonante de la sustancia inyectada). En concreto la presente invención se refiere a dicha utilización cuando la sustancia empleada como sustancia inyectable es el polidocanol en forma de microespuma. La inyección de dicha sustancia hidroalcohólica en forma de microespuma permite reducir la fluencia del láser en un 40%.

ES 2 247 898 A1

DESCRIPCIÓN

Utilización de una inyección previa de polidocanol en forma de microespuma para la extirpación indolora de varices mediante láser.

5

Objeto de la invención

La presente invención se refiere a la utilización de una inyección previa de polidocanol en forma de microespuma para la extirpación indolora de varices por láser. El método consiste en la combinación de 1) el tratamiento previo de las lesiones vasculares mediante la inyección de una sustancia hidroalcohólica hipermolar inyectable en la vena; 2) la inyección de dicha sustancia en forma de microespuma; y 3) la aplicación sobre las varices de la emisión de un láser de Nd-Yag en su emisión fundamental (o de cualquier otro láser que emita en una longitud de onda cercana a la resonante de la sustancia inyectada). En concreto la presente invención se refiere a la utilización como sustancia inyectable de polidocanol en forma de microespuma. La inyección de dicha sustancia hidroalcohólica en forma de microespuma permite reducir la fluencia del láser en un 40%.

15

Antecedentes

Cerca del 60% de la población adulta de Europa y USA presentan venas varicosas o arañas vasculares, siendo la séptima enfermedad crónica más frecuente, aproximadamente nueve veces más habitual que la enfermedad arterial. Las mujeres presentan con mayor tendencia que los hombres el desarrollo de venas que desfiguran la estética de las piernas y, de ellas, el 30% lo relacionan con los embarazos con compresión por el útero de las venas pélvicas y aumento de la presión venosa en las piernas, la toma continuada de anticonceptivos o trabajos que requieren una prolongada permanencia de pie. La incidencia familiar junto con la obesidad, es uno de los condicionantes del desarrollo de este tipo de alteraciones. Se considera posible que la herencia desempeñe un papel en esta enfermedad, y el factor principal sería la debilidad estructural de la pared venosa. Otros factores que contribuyen a la aparición de venas varicosas incluyen traumatismo, tumores abdominales y síndrome de Klippel-Trenaunay (raro). Las arañas venosas o las venas reticulares más grandes no son verdaderas varices. Tienen una localización más superficial y pueden aparecer como “lluvia de estrellas” o finas líneas rojas o azuladas en la piel. No suponen un peligro, pero pueden causar molestias leves, por ejemplo dolor. Numerosos estudios demuestran que el 53% de estos pacientes tiene síntomas relacionados con las alteraciones venosas, pero la mayoría recurren a un tratamiento a causa de los condicionantes estéticos. Es importante recalcar, que el tratamiento no sólo mejora la condición estética de estos pacientes, sino que transcurre sin secuelas adversas.

20

25

30

35

40

45

Desde hace años se dispone de un arsenal terapéutico variado, pero con factores limitantes en cualquier caso. La escleroterapia constituye el método más difundido, pero los resultados son muy dependientes de la habilidad del médico, del punto exacto de punción y, en general, requiere un largo periodo de tiempo, junto con un notable número de recidivas. En este sentido, el documento N° ES-2.131.689-T3 describe una microespuma inyectable que contiene un agente esclerosante, entre los que cita el polidocanol, con usos terapéuticos en el tratamiento de las varices. Sin embargo, en el citado documento se reivindica la utilización de la microespuma inyectable únicamente por sus beneficios y ventajas con respecto a la escleroterapia, ya que permite: conocer la concentración de agente esclerosante en el vaso, garantizar su distribución homogénea y controlar el tiempo durante el que el agente se mantiene en contacto con las paredes de la vena. No se menciona en ningún momento ni la utilización del láser en el tratamiento de las lesiones varicosas, ni las ventajas que presenta en el citado tratamiento la inyección previa del polidocanol, especialmente en forma de microespuma, que son el objeto de la presente invención y se detallan más adelante.

50

Otros métodos como los tradicionales láseres de onda corta (532-595 nm), no han sido capaces de resolver los problemas de venas más profundas de 1,2 mm, lo que limita de forma muy importante la utilidad terapéutica en este tipo de pacientes. En cualquier caso este tipo de láseres no son capaces de tener influencia en las venas reticulares y en otras perforantes menores, que en muchos casos son las responsables de la permanencia y resistencia de las evidentes telangiectasias. Los estudios ultrasónicos demuestran que hasta el 88% de los pacientes con telangiectasias tienen incompetencia de las venas reticulares como causa primordial o asociada a su presencia.

55

60

65

Es bien sabido la gran utilidad del láser de Nd:YAG para resolver problemas científicos en física, química y biología (S. Skowronek, J. Jiménez, A. González Ureña, V. Stert, P. Farnamara, W. Radloff, F. Noak, “Real Time Study of the Femtosecond Harpooning Reaction in Ba...FCH₃”, *Phys. Rev. A* 59 (1999) 1727-1730; J.M. Orea Rocha, B. Bescós, C. Montero, A. González Ureña “Analysis of Carbendazim in Agricultural Samples by Laser Desorption and REMPI-Time of Flight Mass Spectrometry” *Anal. Chem.* 70 (1998) 491-497; J.M. Orea, C. Montero, J.B. Jiménez, A. González Ureña: “Analysis of Trans-Resveratrol by Laser Desorption Coupled with Resonant Ionisation Spectrometry. Application To Trans-Resveratrol Content in Vine Leaves and Grape Skin”. *Anal. Chem.* 73 (2001) 5921-5929; A. González Ureña, J.M. Orea, C. Montero, J.B. Jiménez, J.L. González, A. Sánchez, M. Dorado “Improving the Post harvest Resistance in Fruits by External Application of Trans-resveratrol” *J. Agricult. Food Chem.* 51 (2003) 82-89; C. Montero, S.M. Cristescu, J.B. Jiménez, J.M. Orea, S. Te Lintel Hekkert, F.J.M. Harren, A. González Ureña, “trans-Resveratrol and Grape Disease Resistance: A Dynamical Study by High Resolution Laser-Based Techniques” *Plant Physiol.* 131 (2003) 129-138).

Desde 1998 se preconiza la utilización de láser de Nd-YAG para las alteraciones vasculares de los miembros inferiores (J. Moreno; “Láser de colorantes vs Vasculight en la fotoescleroterapia de venas” 1998; Goldman M.P. Sclero-

therapy Treatment of varicose and Telangiectatic Leg Veins. St. Louis: Mosby-Yearbook. 1991); McCoy, Hannna, M., Anderson, McLennan G., Repacholi m. "An evaluation of the copper-bromide laser for treating telangiectasia. Dermol Surg (1996); Broska P, Martinho, E., Goodman MM. "Comparison of the argon tunable dye laser with the lamp pulsed dye laser in treatment of facial telangiectasia". J. Dermatol Surg Oncol (1994). La base de su empleo es que tiene una longitud de onda, que dentro de la ventana óptica de la piel puede alcanzar una penetración superior a los 3 mm en cualquier fototipo. Su afinidad por la hemoglobina (cromóforo de la patología vascular por excelencia), es baja pero a esta longitud de onda se produce un hiato del agua y un claro descenso de la apetencia por la melanina (cromóforo dominante en toda a ventana óptica de la piel) (J. Moreno "Sesión teórica y práctica en pacientes" (1999); Schooter, CA., Wilder D., Reike T., Thürlimann W., Raulin C., Neuman HAM. "Clinical significance of an intense, pulsed light source on leg telangiectasias of up to 1 mm diameter. Eur j. Dermatol (1997); Robert Weis, Baltimore M.D. "How and when to use lasers to treat leg veins" (1999)). Los cálculos físicos de absorción y penetración han demostrado que la especificidad para el tratamiento de las lesiones vasculares se encuentra en dos picos, uno a 525-600 nm y otro entre 900 y 1100 nm (J. Moreno, Goldman, M.P. "Sclerotherapy Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins". 2nd. Ed. St. Louis: Mosby (1995); Ishimaru A. "Diffusion of light in turbid material. Applied Optics. (1989). "Resultados y seguimiento a 1 año en 500 pacientes tratados con Vasculight: Estudio preliminar sobre las posibilidades de tratamiento de varices tronculares y perforantes con láser infrarrojo de alta energía" 1999). De esto podemos deducir que, si las lesiones vasculares de los miembros inferiores se encuentran a más de un milímetro de profundidad, los láseres de mayor utilidad en el tratamiento de las lesiones varicosas de las piernas están en las longitudes de onda entre 900 y 1100 nm. El Nd-YAG emite a 1064 nm, es por tanto uno de los láser de mayor indicación en esta patología. Sin entrar en otras disquisiciones de la física óptica, en cuanto a la importancia de tamaño del spot, a la duración del pulso y su importancia en la interrelación láser-tejido, hemos de asentar ante la evidencia de que los láseres que utilizan como fuente el Nd-YAG se encuentran entre los más interesantes a estos efectos terapéuticos (J. Moreno "Avances en los tratamientos vasculares con Nd:Yag" 2001).

En la presente invención hay que diferenciar el objetivo terapéutico de la esclerosis convencional o por microes-pumas de los logros que consigue el láser en la patología varicosa. La esclerosis básicamente consigue una irritación del endotelio vascular con la formación de trombosis y fibrosis posterior. La recanalización de la trombosis es la causa más importante de las recidivas en el tratamiento esclerosante. Por su parte, el láser de Nd-YAG tiene al menos los siguientes efectos descritos en patología vascular:

- 1).- Ralentización del flujo sanguíneo con vasoespasmo que favorecería la formación de trombosis como en la esclerosis química, es lo que ha venido en llamarse fotoesclerosis.
- 2).- Daño térmico intravascular y perivenoso. Este efecto es el más importante. El calor en la dermis induce la formación de hsp70 (proteína de shock calórico a 70°), que induce la formación de neocolágeno y TGF II (factor de crecimiento tisular 11). *Clinical and Pathysiologic Correlates of 1064-nm Nd:YAG Laser. Treatment of Reticular Veins and Venulestasias. Sadick, N. Et al. ARCH DERMATOL. 137:613-617. 2001*). La presencia de neocolágeno y de TGF II permiten la remodelación de la dermis con reabsorción y desaparición de las estructuras vasculares dañadas, de esta forma se garantiza la no recidiva de la lesión vascular.
- 3).- La incidencia de un láser de ND-YAG sobre la hemoglobina comporta la transformación de ésta en meta-hemoglobina, cuyo coeficiente de absorción es 3-4 veces superior al de la oxihemoglobina (*Using a "non uniform pulse sequence" can improve selective coagulation with a Nd:YAG laser (1.064 nm) thanks to Methemoglobin absorption: A clinical study on blue leg veins. Mordon, S. et al. Laser in Surgery and Medicine. 32:160-170. 2003*).

Por otra parte la nueva teoría ampliada de la Fototermolisis Selectiva (*Extended Theory of Selective Phototermolysis. Altshuler, G.B. Et al. Laser in Surgery and Medicine. 29:416-432. 2001.*), nos ha ayudado a comprender mejor como alcanzar el máximo daño térmico intra y perivenoso, principal objetivo a conseguir en el tratamiento de las varices. Considerando que el "heater" de nuestro objetivo es la sangre y el "target" la pared vascular, debemos evitar el sobrecalentamiento rápido del heater que provocaría la formación de trombosis (fotoesclerosis) y el cese de transmisión de calor al target, disminuyendo, por consiguiente el daño térmico tisular y los beneficios terapéuticos que este reporta. Para conseguir daño térmico eficaz en la pared del vaso, la duración del pulso del láser debe ser igual o inferior al TRT (tiempo de relajación térmica) del heater-la-sangre-, e igual o mayor que el TDT (tiempo de difusión térmica), para evitar su sobrecalentamiento con vaporización, que en este caso daría lugar a una trombosis y la consecutiva pérdida de transmisión de calor al target-pared venosa-.

La baja afinidad del Nd-YAG por la hemoglobina obliga a la utilización de fluencias elevadas para alcanzar una fototermolisis eficaz. Las fluencias elevadas, a su vez, ocasionan dolor y posibilidad de efectos indeseables severos, (quemaduras con formación de cicatrices y alteraciones poco reversibles de la pigmentación, sobre todo en el sentido de hipopigmentaciones) (I, II III y IV Jornadas de Medicina Estética de Medifor y Congreso Español de Láser Médico-Quirúrgico; Junio 2002). Los efectos secundarios más severos han podido evitarse con la utilización de sistemas eficaces de refrigeración de la superficie de la piel y las variaciones en la amplitud del pulso llegan a evitar alteraciones de la pigmentación aún en fototipos altos (Reunión Internacional Hispano-Latina Vascular; Valencia 1999; Falanga V., Moosa H.H.; Nemeth A.J.; et al. "Dermal pericapillary fibrin in venous disease and venous ulceration. 1987; Bouissou H., Julian M., Pieraggi MT., Louge L. "Vein morphology. 1988). Sin embargo, el disconfort severo durante el tratamiento, sobre todo en comparación con la escleroterapia tradicional, han llegado a poner en duda la utilización de estos

equipos en el tratamiento de las lesiones vasculares en las piernas, a pesar de la elevada demanda y las expectativas que la palabra “láser” produce en la sociedad. El Instituto Médico Láser ha sido pionero en la utilización de láser de Nd-YAG en el tratamiento de varices, por ello la conciencia de la dificultad en el tratamiento, no por la eficiencia, sino por el dolor que provoca su utilización; en algunos casos severos se llegó a la indicación de anestesia intradural con aguja fina. En cualquier caso, se llegó a convertir un procedimiento, en origen no invasivo, en un acto quirúrgico por el rango de la anestesia requerida. Con el fin de mejorar estas condiciones, diversos trabajos apuntaban a variables que mejoraban la afinidad de la hemoglobina a 1064 nm, entre los que destacan el incremento del hematocrito, el desplazamiento a la derecha de la curva de la curva del 2,3 DPG, la deformabilidad de los hematíes, el enlentecimiento de la velocidad del flujo sanguíneo y, por último, la hiperosmolaridad (A. Roggan, M. Friebel, K. Dörschel, A. Hahn and G. Müller en Journal of Biomedical Optics, 1999). De todas estas variables, pensamos que la más fácil de reproducir en la clínica diaria, era provocar incrementos regionales y transitorios de la osmolaridad inyectando en el territorio a tratar glucosa al 50% (J. Moreno, Congreso de la Sociedad Europea Vascul, Barcelona 1999). Las experiencias clínicas demostraron que podíamos disminuir la fluencia en más de una 30% incluso mejorando la eficacia aún en venas de mayor calibre. El mayor inconveniente es que la inyección de glucosa intravenosa al 50% es en si misma dolorosa. No se nos ocultaba que en algunos países como Canadá o Brasil la glucosa hipertónica se utiliza como el esclerosante de elección y, podría atribuirse el efecto del láser a la esclerosis química provocada por la glucosa. La glucosa al 50% no es un esclerosante útil para venas de más de 3 mm de calibre, colocando su techo de eficacia en los niveles más altos de rendimiento. Posteriormente, y en la misma línea de buscar el mayor confort para nuestros pacientes pensamos en la posibilidad de utilizar una sustancia hidroalcohólica hiperosmolar (A. Roggan, K Dörschel, O. Minet, D. Wolf, and G. Müller en SPIE Press, Bellingam, WA. 1995) de buena tolerancia a la inyección intravenosa y de amplia difusión en su uso como esclerosante en la mayor parte de Europa y sobre todo en nuestro medio, el polidocanol. Su empleo al 0,25% permite, sin alcanzar las dosis tóxicas firmemente establecidas, tratar en una sola sesión la totalidad de los miembros inferiores, en una concentración no suficiente para provocar esclerosis por sí misma y que no altera la eficacia a demostrar del láser de 1064 nm. Los resultados clínicos han excedido en mucho a nuestras expectativas. La fluencia ha podido disminuir cerca de una 40% en todos los casos, con mayor eficiencia. El dolor durante el tratamiento se ha reducido en mayor medida del esperado, de modo que a las fluencias seleccionadas, el nivel de molestia en las venas previamente inyectadas con polidocanol era mucho menor que en las no inyectadas.

Descripción de la invención

Los experimentos conducentes a demostrar los tratamientos de varices han sido realizados con el Láser Nd-Yag y una sustancia hidroalcohólica hipermolar, de buena tolerancia a la inyección intravenosa y amplia difusión de su uso en Europa, llamada polidocanol. Su empleo es al 0,25%, concentración permitida por no alcanzar ningún grado de toxicidad. Se trata en una sola sesión la totalidad de los miembros inferiores, en concentración suficiente para esclerosis y no dificulta la eficacia del Láser a 1064 nm.

Transcurrido un periodo de 30 días desde su aplicación, se observa una mejoría notable en los pacientes, teniendo que repetir el tratamiento en muy pocas ocasiones, sobre todo en áreas muy concretas, dependiendo en todo caso, de las lesiones presentadas anteriormente por el paciente, mayor área a tratar, mayor profundidad de la lesión y tipo de piel.

Se corrobora en todo caso, que los resultados clínicos son excelentes. La fluencia se ha podido disminuir en un 40%. El dolor durante el tratamiento se ha reducido al ser inyectadas las lesiones vasculares con polidocanol antes de la aplicación con el Láser Nd-Yag. El éxito de este método radica fundamentalmente en el aumento específico de la absorción del inyectado en forma de espuma frente a la absorción del inyectado normal (sin agitar). Este aumento específico de absorción en la línea de emisión del láser conduce a un calentamiento local muy pronunciado con el correspondiente efecto vasodilatador y analgésico del dolor.

Como se ha indicado anteriormente, en la presente invención se ha elegido el láser de Nd-YAG para el tratamiento de las varices porque produce daño térmico permanente e irreversible en la vena limitando extraordinariamente las posibilidades de recanalización vascular como ocurre con la esclerosis química y con la fotoesclerosis. La utilización de polidocanol tiene, en nuestra invención, sólo la finalidad de aumentar el coeficiente de absorción del Nd-YAG según ha demostrado el presente trabajo.

El incremento del coeficiente de absorción para una emisión de Nd-YAG entre la aplicación de polidocanol líquido frente a la aplicación de microespuma de polidocanol, puede deberse a los fenómenos de tensión superficial que, a su vez, facilitarían la transmisión de fotones a una determinada longitud de onda que fuera menor a los poros provocados por este fenómeno de tensión superficial (*Extraordinary optical transmission through sub-wavelength hole arrays T.W. Ebbesen et al. NATURE 391, 667-9, feb 1998. Phonon-enhance light-matter interaction at nanometre scale. R Hillenbrand et al. NATURE 418, 159-62, jul 2002. Radiación emitida por una burbuja en presencia de un campo de ultrasonido. Gómez, N. Et al. Rev Col. Física: 199-203, 2001*).

El aumento del coeficiente de absorción del contenido intravascular en presencia de microespuma de polidocanol respecto a la oxihemoglobina pudiera explicarse por:

- 1).- Resonancia óptica del polidocanol con un láser de Nd-YAG significativamente incrementada si el polidocanol está en forma de microespuma, tal y como se demuestra en este trabajo.

ES 2 247 898 A1

2).- Transformación de la Hb en meta-Hb por acción del polidocanol *Microvarizes e Telangiectasias. Miyake, RK et al. Angiología e Cirugía Vasculár: Guía ilustrado 1-16, 2003). Endoscopy of the Upper Gastrointestinal Tract. Van Dam. J. et al. N.Jour Med, 1738-1748, 2004.*

5 3).- Transformación de la Hb en protoporfina IX por acción del polidocanol *Nitric oxide transfer from the NO-donor S-nitroso-N-acetypenicillamine to monomers and dimers of water-soluble iron-prophyrins. Villena, F.S.D. et al. Journal of Inorganic Biochemistry: 459-468, 2004).*

10 4).- Incremento de la meta-Hb local intravascular por acción directa del láser de Nd-YAG. (*Methemoglobin formation during laser induced photothermolysis of vascular skin lesions. Randeberg. L.L. et al. Laser and Surgery and Medicine: 414-419, 2004. Combined photodynamic and photothermal induced injury enhances damage to in vivo model blood vessels. Kely, KM et al. Laser in Surgery and Medicine: 407-413, 2004).*

15 Todos estos fenómenos explicarían el aumento del coeficiente de absorción del contenido intravascular (microespuma de polidocanol y sangre) para la emisión elemental del Nd-YAG a 1064 nm. De esta manera hemos encontrado una nueva e inédita forma de mejorar el rendimiento del tratamiento con láser de las varices al alcanzar con mayor seguridad el objetivo de calentamiento tisular (vaso y tejido perivascular) que permiten el daño irreversible “sin trombosis” de la pared venosa.

20

En resumen, las principales ventajas obtenidas con el método de la invención son las siguientes:

1).- Mejora la eficacia por encima de los niveles de incremento de absorción en los trabajos experimentales, incluso con reducción importante de la fluencia, sin evidentes modificaciones en cuanto al tamaño del spot o la longitud del pulso.

25

2).- Disminuye la molestia del tratamiento a niveles no relacionados con la reducción de la fluencia.

3).- En estos momentos se ha conseguido la combinación terapéutica no quirúrgica de mayor eficacia en cuanto al tamaño de los vasos a tratar, la más rápida y de una tolerancia muy aceptable para un procedimiento de exigencia cosmética.

30

Explicación de las figuras

35 La presente invención se ilustra, en primer lugar, con la Figura 1 que representa el espectro de absorción UV-Visible del inyectable utilizado en el tratamiento. El inyectable presenta una banda de absorción ancha situada entre 900 y 1100 nm y cuyo máximo se encuentra a aproximadamente 1000 nm. Este hallazgo permite explicar la mejora de la eficacia observada con el método de la invención con respecto a la técnica anterior. La mayor absorción del inyectable utilizado en este intervalo de longitud de onda permite explicar por qué es posible utilizar una menor fluencia para el tratamiento de las varices después de la inyección del compuesto.

40

Además el efecto mencionado anteriormente se ve aumentado de forma considerable cuando se produce la formación de microespuma en la disolución hidroetánolica de polidocanol, como se puede ver en la Figura 2 que representa la diferencia entre el espectro de absorción del inyectable agitado (con formación de microespuma) y el del mismo inyectable sin agitar. En la figura se observa claramente el aumento de la absorción específica debido a la formación de la microespuma y como la longitud de onda de la línea de emisión del láser (1064 nm) está muy próxima al máximo de absorción.

45

Modo de realización

50

El método desarrollado para la extirpación de varices consiste en la combinación de la aplicación de la emisión de un láser de Nd-Yag en su emisión fundamental (1.064 nm) sobre las varices con el tratamiento previo de las lesiones vasculares mediante la inyección de una disolución hidroetánolica de polidocanol. A continuación se detalla el modo de realización preferido que debe ser considerada únicamente a título explicativo de la invención y en ningún caso puede ser considerada como limitante de su alcance.

55

Una vez preparado el campo operatorio lo más amplio posible en las condiciones estériles habituales se procede a la inyección del compuesto previo a la irradiación con el láser.

60 El inyectable utilizado consiste en una disolución hidroetánolica de polidocanol al 0,5%. Se utilizarán tantas ampollas como sean necesarias. Previamente a la inyección se diluye cada ampolla de 2 cm³ en 2 cm³ de suero salino fisiológico y, mediante jeringas de 25 cm³ y una llave de 3 pasos se hace pasar durante 20 veces el contenido de una jeringa a otra hasta obtener la formación de microespuma. Posteriormente se inyecta de forma inmediata, dado que la espuma solo se mantiene estable por espacio de algunos minutos.

65

Una vez inyectada la disolución en la vena, se procede a la irradiación con el láser de Nd:YAG en su emisión fundamental. Las características generales de los láseres de este tipo utilizados en aplicaciones médicas son:

ES 2 247 898 A1

- Fluencia: 23 a 500 J/cm²
- Frecuencia: 1 a 3 Hz
- 5 - Duración del pulso: 20 a 100 ms.
- Tamaño del haz: 1 a 5 mm de diámetro
- 10 - Protección de la piel mediante chorro continuo de aire a 4°C.

Las condiciones de irradiación del láser dependerán en general del tamaño de la vena varicosa que se quiera tratar y pueden ser fácilmente determinadas por el equipo médico con experiencia en la técnica. De forma general la fluencia utilizada será 210 a 225 J/cm² con anchura de pulso de 35-45 ms para venas de 1 mm, de 45-50 ms para venas de 2 mm o de 60-80 ms para venas de 3 mm.

15 En la mayoría de los casos se represiona la totalidad del sistema venoso dilatado en una sola sesión, previéndose una revisión a las cuatro semanas de la intervención para observar si hay flujo, en cuyo caso puede ser necesario repetir la operación.

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de una disolución de polidocanol en la preparación de un medicamento para el tratamiento indoloro de varices combinado con la irradiación con un láser cuya longitud de onda de emisión sea resonante con el polidocanol.

2. Uso de una disolución de polidocanol según reivindicación 1 donde el medicamento está en forma de microespuma inyectable.

10 3. Uso de una disolución de polidocanol según reivindicaciones anteriores donde la microespuma inyectable consiste en una disolución hidroetanólica de polidocanol al 0,25%.

4. Uso de una disolución de polidocanol según reivindicaciones anteriores donde el láser es de Nd:YAG en su emisión fundamental.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

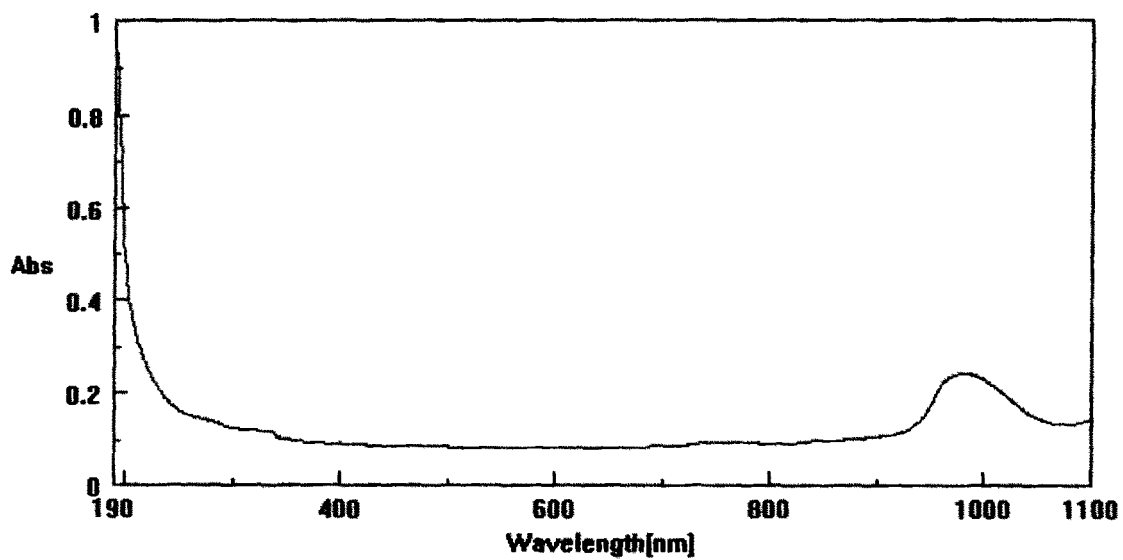


Figura 1

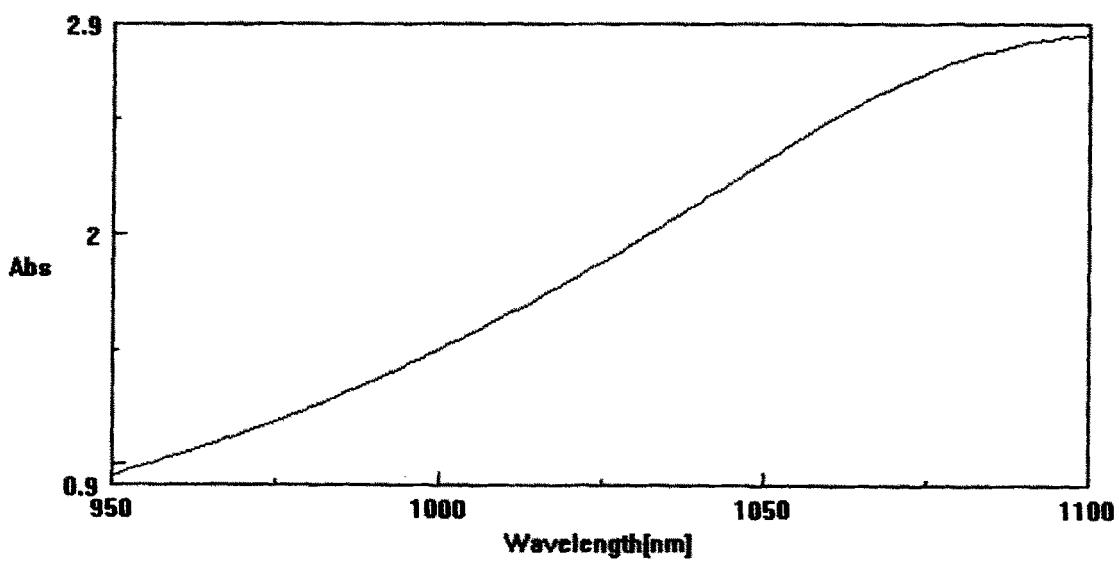


Figura 2



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 247 898

② N° de solicitud: 200303004

③ Fecha de presentación de la solicitud: **18.12.2003**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 9500120 A1 (CABRERA GARRIDO, J. et al.) 05.01.1995, todo el documento.	1-4
A	US 6398777 A (NAVARRO et al.) 04.06.2002, todo el documento.	1-4
A	RU 2179457 C1 (BELIKOV, L.N. et al.) 20.02.2002, (resumen) [en línea] [recuperado el 10.02.2006] Recuperado de EPO WPI Database, DW 200232, n° acceso 2002-278838 [32].	1-4
A	RU 2212917 C1 (CHELY LASER SURGERY INST.) 27.09.2003, (resumen) [en línea] [recuperado el 10.02.2006] Recuperado de EPO WPI Database, DW 200375, n° acceso 2003-799426 [75].	1-4
A	RU 2147849 C1 (BANK OF RUSSIA MED. CENTRE) 27.04.2000, (resumen) [en línea] [recuperado el 10.02.2006] Recuperado de EPO WPI Database, DW 200062, n° acceso 2000-645652 [62].	1-4

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe
10.02.2006

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 9/12 (2006.01)
A61B 18/20 (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)