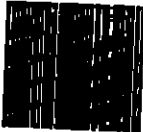


PETITORIO



01 103509 0

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 01103509 00000000 Folios: 98
Fecha (MM/AA) 2001 12-03 16 37 00
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

1 SOLICITUD DE ☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre BTG INTERNATIONAL LIMITED sociedad constituida y existente bajo a las leyes de Gran Bretaña Dirección 10 Fleet Place, Limeburner Lane, Londres, EC4M 7SB, Inglaterra Teléfono 546 09 70 E-mail clientes@camyp.com Fax 249 40 70 Domicilio Londres Inglaterra	IDENTIFICACION CC☐NIT☐ CE☐Otro☐ Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre Emilio FERRERO Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 38 11 E-mail caveller@caveller.com Fax 217 92 11 Domicilio Bogotá, Colombia	IDENTIFICACION CC☒NIT☐ CE☐Otro☐ Número 438 019 TP 31 929	
4 INVENTOR(ES) (72)	1- Tariq OSMAN Rockville , First floor flat, 165 Victoria Road, Alexandra Park Londres, N22 7XH, Inglaterra 2- Sheila Bronwen FLYNN Bayeux Suite, 9 Astronbury Manor, Aston Lane Aston, Nr Stevenage Hertfordshire, SG2 7EH, Inglaterra 3- David Dakin Iorwerth WRIGHT Austenwood Close, High Wycombe, HP11 1PT, Inglaterra 4- Anthony David HARMAN Orchard Cottage, Kit Lane Checkendon, South Oxfordshire, RG8 0TY, Inglaterra 5- Timothy David BOORMAN 241 Halstead Road, Kirby-Le-Stoken, Frinton on Sea, Essex CO13 0DX, Inglaterra		IDENTIFICACION CC☐NIT☐ CE☐Otro☐ Número
5 TITULO (54) GENERACIÓN DE MICROESPUMA TERAPÉUTICA			
6 Clasificación Internacional (51) A 61 K 009/012			
7 Prioridad SI☐NO☒	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

6 meses ☐12 meses ☐18 meses ☒Otro ☐

9

Comprobante de pago No 01-68 653 por \$ 356 640 oo Fecha 30 de octubre de 2001

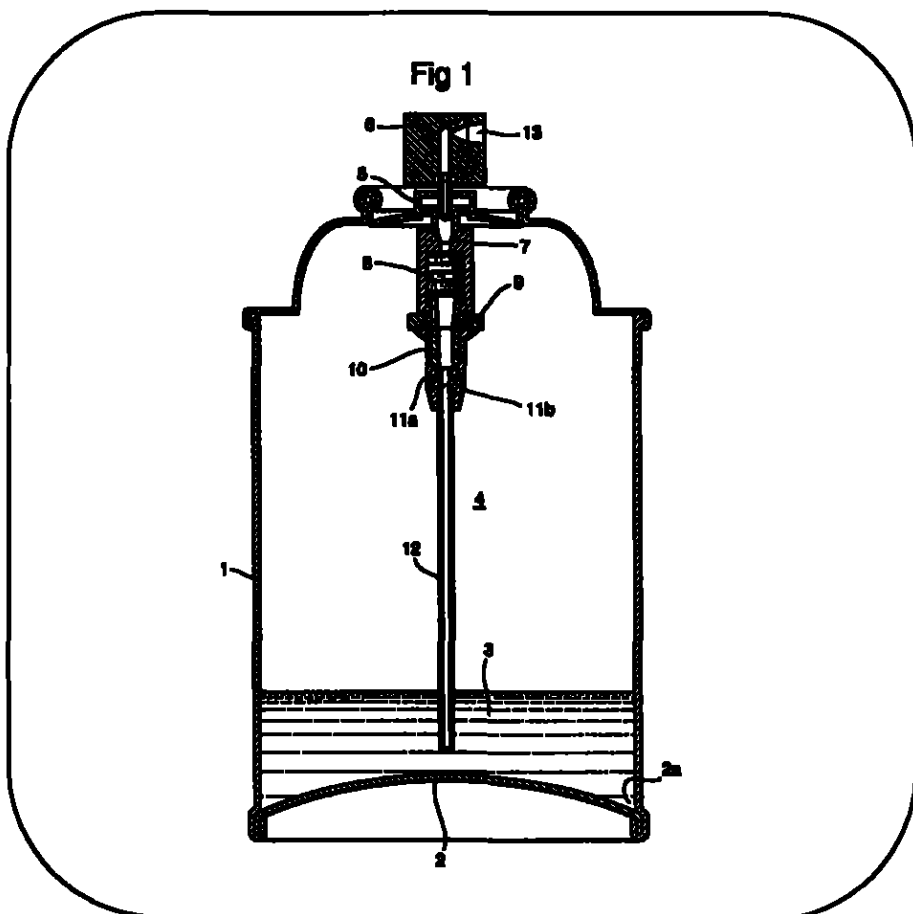
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante *(2 stas) en sus Inducciones*
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios *(8 págs)*
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12

11

FIGURA CARACTERISTICA.



12

N MBRE EMILIO FERRERO

FIRMA 
C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

WCP

GENERACION DE MICROESPUMA TERAPÉUTICA

La presente invención se refiere a la generación de microespuma que comprende un material esclerosante, particularmente un líquido esclerosante que es conveniente para el uso en tratamiento de diversas condiciones médicas que comprenden vasos sanguíneos, particularmente venas varicosas y otros desórdenes que refieren a la malformación venosa

La esclerosis de las venas varicosas está basada en la inyección en las venas de unas sustancias líquidas esclerosantes que, al producir entre otras cosas una reacción inflamatoria localizada, favorece la eliminación de estas venas anormales. Cuando una sustancia esclerosante es inyectada en forma de líquido, se mezcla con la sangre contenida en la vena y es diluida en una proporción desconocida. Los resultados son inciertos, y también debido a la sobre- o sub-dosificación, el método se limita solamente a segmentos varicosos cortos. A medida que el tamaño de las venas varicosas a ser inyectadas disminuye, la cantidad de esta dilución es menor y los resultados obtenidos son más predecibles.

Hasta ahora, la esclerosis era una técnica seleccionada en los casos de venas varicosas pequeñas y medianas, las que poseen diámetros iguales o mayores que 7 mm son tratadas por cirugía. La esclerosis y cirugía se complementaron entre sí pero el tratamiento de la esclerosis continuó siendo no aplicable a las venas varicosas grandes. En estas venas varicosas grandes, si fuera inyectada una sustancia esclerosante, su concentración en la vena, su distribución homogénea en la sangre, y el tiempo que

está en contacto con las paredes interiores del vaso tratado serían desconocidos

En 1946, Orbach inyectó unos centímetros cúbicos de aire en pequeñas venas varicosas y confirmó un desplazamiento de la sangre dentro del vaso que era ocupado por el aire inyectado. Una solución esclerosante introducida inmediatamente después era más eficaz que si se hubiera inyectado en la sangre directamente. Sin embargo, en las venas varicosas gruesas, cuando se inyecta aire el fenómeno del desplazamiento de la sangre por el aire inyectado descrito no ocurre sino que el aire forma una burbuja dentro de la vena que hace que el método sea ineficaz en estos vasos.

El mismo autor tenía la idea, unos años después, de inyectar espuma obtenida por agitación de un recipiente que contiene sulfato de tetradecil sodio que es un detergente aniónico esclerosante con una buena capacidad de formación de espuma. El método fue de poco uso debido al gran tamaño de las burbujas formadas y debido a que eran peligrosos los efectos secundarios del nitrógeno atmosférico que sólo es ligeramente soluble en sangre. Ambos métodos tenían limitada repercusión práctica utilizándose sólo en venas varicosas pequeñas.

Una microespuma inyectable conveniente para usos terapéuticos se ha desarrollado ahora y se describe en las patentes EP 0656203 y US 5676962 (incorporadas dentro de la presente como referencia). Estas patentes describen una microespuma producida con una sustancia esclerosante que, cuando es inyectada en una vena, desplaza la sangre y asegura

que el agente esclerosante se ponga en contacto con el endotelio del vaso en una concentración conocida y durante un tiempo controlable, logrando la esclerosis del segmento ocupado en su totalidad

Las ventajas de la utilización de esta espuma son que permite que la concentración del agente esclerosante en el vaso sanguíneo sea conocida, debido a que la microespuma desplaza la sangre y no es diluida en la misma magnitud como lo sería un líquido simple. Además permite la distribución homogénea del producto de esclerosis en la vena a ser asegurada y el tiempo por el cual se mantiene en contacto con las paredes interiores de la vena a ser controlada. Ninguno de los factores son conocidos de manera precisa o son controlables con el uso de agentes esclerosantes en la forma líquida simple.

La preparación de tal microespuma puede realizarse con una solución de cualquier sustancia esclerosante, particularmente polidocanol, sulfato de tetradecil sodio, glucosa hipertónica o soluciones gluco-salinas, glicerol crómico, oleato de etanolamina, morruato de sodio o soluciones iódicas.

Sin embargo, este método conocido requiere la producción de microespuma por parte del médico, farmacéutico o un ayudante inmediatamente antes a la administración al paciente. Tal procedimiento permite la variación del agente que depende de la persona que lo prepara, con el volumen de gas, tamaño de burbuja y estabilidad todos los cuales necesitan la atención con respecto a la condición a ser tratada. También requiere un alto grado de cuidado y conocimiento que pueden ser difíciles de

reproducir bajo presión, es decir cuando el tiempo disponible para preparar la espuma es breve

El método particularmente descrito en las patentes mencionadas precedentemente utiliza un batidor de alta velocidad de acción con un cepillo para generar una espuma de propiedad correcta. Otras técnicas en uso informadas no producen tal microespuma uniforme, estable o inyectable y notablemente incluyen aquellas donde el gas es burbujeado, por ejemplo rociado en el esclerosante, por ejemplo con goteo en una jeringa llena de esclerosante alrededor del lado del émbolo de la jeringa.

Además, el problema de la utilización del aire como gas para producir la espuma es la percepción que no deben introducirse grandes volúmenes de nitrógeno innecesariamente en los pacientes, particularmente donde los vasos grandes van a ser llenados con espuma y es luego eliminada. La embolia por gas con el nitrógeno sigue siendo una posibilidad.

La solubilidad de gases fisiológicos en los fluidos acuosos, tales como sangre, varía considerablemente. Así mientras el nitrógeno es casi dos veces insoluble en agua como oxígeno a STP (presión y temperatura normales), el anhídrido carbónico es cincuenta veces soluble en los líquidos acuosos como el nitrógeno y veinticinco veces soluble como oxígeno.

Tabla 1 La solubilidad de gases en el agua a STP

GAS	SOLUBILIDAD DE FRACCIÓN MOLAR 10^{-5}
Helio	0,7
Nitrógeno	1,18
oxígeno	2,3
Xenón	7,9
Oxido nitroso	43,7
Dióxido de carbono	61,5

En la actualidad se percibe que la producción tal microespuma con gases que incorporan altas proporciones de gas que se dispersa rápidamente en la sangre, como el anhídrido carbónico, serían deseables para los propósitos de minimizar la perspectiva del tratamiento que produce una embolia por gas. Sin embargo, también se percibe por los expertos que ésta es una difícil tarea debido a su alta solubilidad en el agua.

También sería deseable proveer una microespuma relativamente estable de carácter uniforme que se pueda producir rápidamente por medio del uso de un mecanismo relativamente simple y confiable, en lugar de uno que comprenda mezclador o batidor de alta velocidad, cuyo tiempo de activación puede afectar la propiedad de la espuma.

Es particularmente deseable que la microespuma producida de esta manera puede ser pasada a través de una aguja de medida conveniente para inyectarla en los vasos sanguíneos sin ser significativamente reconstruido nuevamente a sus componentes separados gas y líquidos y/o cambiar sus características tales como incrementar significativamente los tamaños de burbuja.

Tal aguja puede ser de diámetro muy pequeño, por ejemplo una aguja de la medida 30 (0,14 mm de diámetro interior) Más típicamente será más grande por ejemplo, una aguja de la medida 18 a 22 (diámetro interior 0,838 a 0,394mm), más preferentemente medida 19 a 21 (diámetro interior 0,686mm)

La velocidad a la cual la espuma es pasada por la aguja puede ser tal que cualquier espuma podría estropearse, pero es deseable que se produzca una espuma que no sea estropeada bajo las condiciones de inyección normales, es decir a una velocidad compatible con el control de entrada de espuma en una vena Por ejemplo, debe resistir la inyección a velocidades de 0,1 a 0,5 ml/segundo, más preferentemente de 0,3 a 1 ml/segundo para una aguja de la medida 19 a 21

Aún es adicionalmente deseable proveer un dispositivo que es de tipo estéril con respecto a la espuma generada particularmente con respecto a los microorganismos y pirógenos

Es particularmente deseable proveer un dispositivo sellado que opera para producir la espuma de una propiedad determinada conveniente para un procedimiento médico dado sin la intervención técnica del médico que realizará el procedimiento, o ayudantes del mismo

Una forma de dispositivo que podría proveer estas propiedades deseadas es potencialmente un surtidor de aerosol de un tipo que produce espumas Sin embargo, para los propósitos de generar una microespuma a ser inyectada en un ser humano o

cuerpo animal, es normalmente no es deseable tener un gas propulsor del tipo utilizado en los recipientes de aerosol, tal como por ejemplo isopentano. Esto determina que el gas con el cual la espuma es realizada debe ser presurizado para permitir la producción de la espuma.

Los gases solubles en agua como el anhídrido carbónico han sido encontrados por los inventores como incapaces de producir una espuma estable cuando es generada pasándose simplemente a través de una válvula de aerosol normal bajo presión, como podría esperarse al convertir una solución detergente como un polidocanol o tetradecilsulfato de sodio en una espuma. Los inventores han determinado que cuando este gas se usa bajo presión para propulsar una solución de agente esclerosante a través de una válvula de aerosol convencional la espuma producida, a la vez que contiene inicialmente por lo menos algo de estructura de microespuma, no es suficientemente estable para ser aplicada al tratamiento de vasos sanguíneos como se describe en EP 0656203 y US 5676962. Tal espuma además es incapaz de atravesar una aguja de jeringa sin la reversión significativa a fases de líquido y de gas. Los experimentados en la técnica comprenderán que la técnica de microespuma se aprovecha la capacidad del gas para suministrar la solución esclerosante a la pared del vaso a ser tratado, en lugar de permitir su dilución en la sangre tal como sería en la fase líquida.

Las unidades de aerosol que son capaces de producir espuma se han descrito en la técnica anterior. La US 3 471 064 describe un dispositivo en donde el aire es arrastrado en un líquido espumable a través de una serie de pequeños orificios en el tubo.

de descarga de la unidad Tal dispositivo no es estéril en funcionamiento como para confiar que su contenido este abierto al aire La espuma producida de esta manera parecería variar en propiedades dependiendo de cuánto aire es arrastrado en la misma Un dispositivo adicional se describe en US 3 428 222 y utiliza un elemento de álabe y de espumado en un recipiente comprimible que de nuevo atrae el aire para producir la espuma

La patente Estadounidense US 3 970 219 describe dispositivos aerosol sellados que son capaces de usar los gases farmacológicamente inertes para espumar y expeler las composiciones líquidas, describe dispositivos que producen la espuma por pasaje del propelente a través de un material que posee poros de 0,01 a 3mm de diámetro desde una cámara inferior que contiene gas propulsor a una cámara superior que contiene espuma El líquido a ser espumado se encuentra en la cámara superior o es absorbido hacia el material poroso agitando el recipiente o conducido por tubo desde una cámara inferior Esta patente muestra que el líquido de la espuma en la cámara superior desagua en cámara inferior, de manera tal que las burbujas de pared más delgada sean expelidas, y enseña que el gas propulsor debe ser "menos soluble", tal como el nitrógeno, fluorocarbono o hidrocarburo, cuando los líquidos acuosos deben ser espumados

Similares dispositivos para espumar se usan en los accesorios para el uso con dispositivos en aerosol "medioambientalmente amistosos" que operan usando aire a baja presión, es decir condiciones de bomba de mano Un par de tales dispositivos son provistos por "Airspray International" como el

12

"AirsprayTM Finger Pump Foamer" y "Airspray Mini-Foamer" El primero dice ser conveniente para las formulaciones simples basadas en agua mientras el último se sugiere para cosméticos, cabello o preparaciones para cuidado de la piel El segundo de tales dispositivos se provee como un optativo extra en el dispositivo de bomba de mano "Swedspray/EurosprayTM" como una boquilla de espumación Este dispositivo se comercializa por ser conveniente para uso como "haga su propia espuma de limpieza o espuma de afeitar"

Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que los dispositivos de bomba manual disponibles mismos, que en cualquier caso no son estériles, no pueden producir una microespuma adecuada con las altas cargas de anhídrido carbónico debido a desgasificación, ni siquiera con inclusión de importantes cantidades de glicerol que por otra parte estabiliza la microespuma Además, cuando la presión opuesta significativa se aplica a la salida de tal dispositivo, tal como cuando se lo adosa a una jeringa a ser cargada para inyectar la espuma, se produce una salida espasmódica El uso de velocidad de eyección baja con este dispositivo puede causar que se moje la boquilla produciendo burbujas grandes causadas por aire atrapado En cualquier caso las espumas que se producen, sean con oxígeno o anhídrido carbónico, tienden a ser muy secas, con la necesidad resultante de elevada concentración de esclerosantes a ser incluidos, y tendencia a separarse en el pasaje bajo una aguja

Es preferible no usar innecesariamente altas concentraciones de esclerosante en la solución ya que esto podría producir la sobredosis debido a una falla del dispositivo

de suministro y entregar un microespuma más densa, es decir que incluya una proporción superior de líquido con relación a la intencional

Existe la necesidad de proveer un método y dispositivo que sean capaces de producir una microespuma inyectable uniforme realizada con una concentración relativamente baja de agente esclerosante y una cantidad importante de un gas dispersable en sangre en una modalidad estéril sin propulsores líquidos volátiles o con necesidad por parte del operador a estar involucrado directamente en el mando de sus parámetros

Los presentes solicitantes han provisto un método y dispositivo ahora capaces de resolver por lo menos algunas de las necesidades mencionadas y han producido una nueva microespuma esclerosante inyectable estable con este método y dispositivo

Con el fin de la presente solicitud los términos tienen las siguientes definiciones

Gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable es un gas que es capaz de forma completamente sustancial disuelto en o absorbido por la sangre Un líquido esclerosante es un líquido que es capaz de esclerosar vasos sanguíneos cuando son inyectados en el lumen del vaso Escleropatía o escleroterapia se define como el tratamiento de vasos sanguíneos a ser eliminados Un aerosol es una dispersión de un líquido en un gas Una mayor proporción de un gas está por encima de 1 50% volumen/volumen Una proporción del gas está debajo del 50%

14
volumen/volumen Una cantidad menor de un líquido en otro líquido está por debajo del 50% del volumen total La presión atmosférica y bar están medidos como 1000 mbar Vida media de una microespuma es el tiempo tomado por mitad del líquido en la microespuma a ser revertido en una fase líquida no espumada

En un primer aspecto de la presente invención se provee un método para producir una microespuma conveniente para el uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, particularmente las venas, caracterizado porque comprende el pasaje de una mezcla de un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable y un líquido esclerosante acuoso a través de uno o más pasajes que poseen una dimensión de sección transversal por lo menos de 0,1 a 30 mm, la relación de cantidad gas a líquido se controla de manera tal que una microespuma que posee una densidad de entre 0,07 g/ml a 0,19 g/ml y una vida media de por lo menos 2 minutos sea producida

Preferentemente la microespuma es tal que 50% o más es número de sus burbujas de gas poseen un diámetro de 25 μ m y superior y no son mayores de 200 μ m de diámetro

Preferentemente la proporción de gas/líquido en la mezcla se controla de manera tal que la densidad de microespuma es 0,09 g/ml a 0,16 g/ml, más preferentemente 0,11 g/ml a 0,14 g/ml

Preferentemente la microespuma posee una vida media de por lo menos 2,5 minutos, más preferentemente por lo menos 3 minutos La vida media puede llegar hasta 1 o 2 horas o más, pero preferiblemente menor que 60 minutos, más preferiblemente menor a 15 minutos y aún preferiblemente menor a 10 minutos

La vida media es medida convenientemente por el llenando del envase con un volumen conocido de espuma y permitiendo que el líquido desde este envase se descargue en un recipiente graduado, la cantidad vertida en un tiempo dado permite el cálculo de vida media es decir, de conversión de microespuma a la inversa en su componente de fases líquido y gas. Esto se realiza preferentemente a la temperatura y presión normal, pero el ambiente de práctica clínica o condiciones de laboratorio serán suficientes.

Ventajosa y preferentemente el método provee una espuma caracterizada porque al menos 50% de la cantidad de las burbujas de gas es de 25 μm de diámetro y no es mayor de 150 μm de diámetro, más preferentemente por lo menos 95% de estas burbujas de gas por número no es mayor de 280 μm de diámetro. Aún más preferentemente por lo menos 50% de la cantidad de estas burbujas de gas no es mayor de 130 μm de diámetro y aún más preferentemente por lo menos 95% de la cantidad de estas burbujas de gas no es mayor de 250 μm de diámetro.

Preferentemente la mezcla de gas y líquido del esclerosante está en forma de un aerosol, una dispersión de burbujas en líquido o una macroespuma. Por macroespuma se indica una espuma que posee burbujas de gas que son medidas en milímetros en la dimensión más grande como las que pueden producirse agitando ligeramente las dos fases por agitado. Preferentemente el gas y el líquido se proveen en la forma de un aerosol donde una fuente de gas presurizado y un medio para

mezcla de los dos se provee en el punto de uso. Puede preferirse que una macroespuma se produzca primero donde sólo se reúnen el líquido y el gas en el punto de uso.

La proporción de gas respecto al líquido usado en la mezcla es importante para controlar la estructura de microespuma producida de manera tal que su estabilidad se perfeccione para el procedimiento y las circunstancias en las cuales está realizándose. Para las espumas óptimas se prefería mezclar 1 gramo del líquido esclerosante con aproximadamente 6,25 a 14,3 volúmenes (STP), más preferentemente 7 a 12 volúmenes (STP), de gas.

Preferentemente el gas fisiológicamente aceptable dispersable en la sangre comprende una proporción mayor de anhídrido carbónico y/o oxígeno. Convenientemente puede comprender una proporción menor de nitrógeno u otro gas fisiológicamente aceptable. Mientras una proporción de nitrógeno puede estar presente, como en el aire, la presente invención mantiene el uso de anhídrido carbónico y/o oxígeno sin la presencia de nitrógeno.

En una forma preferida el gas usado es una mezcla de anhídrido carbónico y otros gases fisiológicos, mientras que no contiene 3% o más de anhídrido carbónico particularmente, más preferentemente de 10 a 90% anhídrido carbónico, más preferentemente 30 a 50% de anhídrido carbónico. Los otros componentes de este gas son preferentemente oxígeno con una proporción menor sólo de nitrógeno que es la que se prefiere. El otro componente más preferido es oxígeno.

Una forma preferida adicional de gas comprende 50% vol/vol o más de oxígeno, el resto es anhídrido carbónico, o anhídrido carbónico, nitrógeno y el rastro de gas en la proporción encontrada en el aire atmosférico. Es preferible que el gas sea 60 a 90% oxígeno en vol/vol y 40 a 10% de anhídrido carbónico en vol/vol, más preferentemente 70 a 80% de oxígeno vol/vol y 30 a 20% de anhídrido carbónico en vol/vol. Más preferido es 99% o más oxígeno.

Se ha encontrado que pasando una corriente de líquido esclerosante y gas bajo presión a través de uno o más pasajes de 0,1 μm a 30 μm como se ha descrito se provee un gas dispersable en sangre estable basado en microespuma inyectable esclerosante que se pensó previamente que puede ser producible solamente por el suministro de altas cantidades de energía usando cepillos y batidoras de alta velocidad.

Preferentemente el agente esclerosante es una solución de polidocanol o tetradecilsulfato de sodio (STS) en un portador acuoso, por ejemplo agua, particularmente en solución salina. Más preferentemente la solución es de 0,5 a 5% v/v de polidocanol, preferentemente en agua estéril o una solución salina fisiológicamente aceptable, por ejemplo, en 0,5 a 1,5% v/v salina. La concentración de esclerosantes en la solución será ventajosamente aumentada para ciertas anormalidades tales como el síndrome de Klippel-Trenaunay.

Polidocanol es una mezcla de monolauril éteres de macrogoles de fórmula $\text{C}_{12}\text{C}_{25}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ con un valor promedio

para n de 9 Se encontrará que mezclas con otras cadenas alquilo, unidades repetidas de oxialquilo y/o valores promedio de n pueden también ser usadas, por ejemplo 7 a 11, pero que 9 es lo más convenientemente obtenible, por ejemplo Kreussler, Alemania, con el Aethoxysklerol[®], una solución tampón diluida del pildocanol

Más preferentemente la concentración de esclerosante en el líquido acuoso es una solución 1-3% vol/vol, preferentemente de pildocanol, en agua o sol salina, más preferentemente aproximadamente 1% vol/vol El agua o solución salina también, en algunos casos por lo menos, preferentemente contiene 2-4% vol/vol de alcohol fisiológicamente aceptable, por ejemplo etanol La solución salina preferida es amortiguada La solución salina amortiguada preferida es la solución salina amortiguada de fosfato El pH de la solución amortiguadora se ajusta preferentemente para ser fisiológico, por ejemplo pH de 6,0 a pH 8,0, más preferentemente, a pH 7,0

Los esclerosantes también pueden contener componentes adicionales, tales como agentes estabilizadores, por ejemplo agentes de estabilización de espuma, por ejemplo como el glicerol Los componentes adicionales pueden incluir alcoholes tales como el etanol

El aerosol, dispersión o macroespuma se produce preferentemente mezclando el gas y líquido de las corrientes respectivas bajo presión La mezcla es realizada convenientemente en un elemento de interfase gas líquido como puede encontrarse en los envases del aerosol El dispositivo de

interfase puede ser sin embargo muy simple, tal como una sola cámara o un pasaje de dimensiones milimétricas, es decir de 0,5 a 20 mm de diámetro, preferentemente de 1 a 15 mm de diámetro en donde las entradas separadas permiten la entrada de gas y líquido. Convenientemente la interfase es de un diseño tal que se encuentra normalmente en los envases de aerosol pero que se selecciona para permitir la proporción correcta de gas respecto al líquido para permitir la formación de una espuma de la densidad definida en la presente. Los insertables convenientes son disponibles desde "Precision Valves" (Peterborough UK) bajo el nombre "Ecosol" y se seleccionan para producir una relación especificada por el método precedente.

Sin embargo, la mezcla de gas y líquido también puede realizarse dentro de un tubo de descarga que contiene la solución esclerosante localizada en el fondo de un recipiente presurizado en donde los orificios en el tubo de descarga permiten que el gas ingrese en una corriente de líquido que proviene del fondo del tubo. En este caso los agujeros pueden ser de diámetro similar a los agujeros de Ecosol. Tales agujeros pueden ser producidos convenientemente por medio de una perforadora láser al tubo de descarga.

Uno o más pasajes a través de los cuales el aerosol o macroespuma que se ha producido es pasado para producir la microespuma estable preferentemente poseen el diámetro desde 5 μm hasta 25 μm , más preferentemente desde 10 μm hasta 20 μm donde se proveen pasajes simples, tales como con aberturas en una malla o protección, por ejemplo, de metal o plástico, colocada perpendicular al flujo de mezcla de gas/líquido. El

pasaje es convenientemente redondo o de sección transversal elíptica, pero no está necesariamente limitado a las mismas. Una cantidad de tales mallas o pantallas pueden utilizarse a lo largo de la dirección del flujo.

Más preferentemente se proveen pasajes como aberturas múltiples en uno o más elementos colocados a través de la circulación. Preferentemente los elementos son desde 2 hasta 30 mm, de diámetro, más preferentemente desde 6 hasta 15 mm de diámetro, enfrentando delante de la circulación, con 5 a 65% de área abierta, por ejemplo desde 2% hasta 20% de área abierta para las mallas tejidas y 20% a 70% de área abierta para las membranas microporosas. Las aberturas en un material poroso, tal como las provistas en un cuerpo perforado, preferentemente proveen varios centenares o más de tales pasajes, más preferentemente decenas o centenares de miles de tales pasajes, por ejemplo, 10 000 a 500 000, presentados la mezcla de gas y líquido en la dirección de circulación. Tal material puede ser una hoja o membrana perforada, una malla, pantalla o sinterizado. Aún más preferentemente se provee una cantidad de conjuntos material poroso dispuesto secuencialmente de manera tal que el gas y el líquido pasan a través de los pasajes de cada conjunto. Esto lleva a la producción de una espuma más uniforme.

Cuando se usan varios elementos en serie éstos están preferiblemente separados 1 a 5 mm, más preferentemente separados de 2 a 4 mm por ejemplo, separados 3 a 3,5 mm.

Para algunas modalidades de realización de la presente invención se encuentra que el pasaje pueda tomar la forma de un hueco entre fibras en una hoja fibrosa colocada en el trayecto de circulación del gas/líquido, y la dimensión que se describió no es necesariamente de un diámetro más grande, sino que es del ancho del hueco a través del cual el aerosol de gas/líquido o macroespuma debe fluir

Alternativamente se provee un método para que pase la mezcla de gas y líquido a través del mismo conjunto de pasajes, por ejemplo como el que se provee por uno o más de tales cuerpos porosos, una cantidad de veces, por ejemplo, de 2 a 2,000, más preferentemente desde 4 hasta 200 veces, o tantas veces para que resulte convenientemente en un microespuma de densidad requerido como la descrita precedentemente. Se comprenderá que cuanto mas veces la microespuma pasa a través de las mallas, más uniforme se vuelve la misma

La presión del gas usada a medida que pasa a través de los pasajes dependerá de la naturaleza del mecanismo usado para producir la espuma. Cuando el gas es contenido en una cámara presurizada, como en un envase de aerosol, en contacto con el líquido, las presiones convenientes están típicamente en el rango desde 0,01 a 9 bar por sobre la de la atmósfera. Para el uso de mallas, por ejemplo 1 a 8 mallas colocadas en serie, teniendo aberturas de 10-20 μm de diámetro, 0,1 a 5 atmósferas por sobre la presión atmosférica serán convenientes, entre otras cosas. Para el uso de 3-5 mallas de abertura de 20 μm se encuentra que 1,5-1,7 bar por encima de la presión atmosférica es suficiente para producir una buena espuma. Para una membrana

con 0,1 μm de tamaño de poro, una presión de 5 bar o más por encima de la presión atmosférica es la preferida

En una modalidad preferida de la invención los pasajes están en forma de una membrana, por ejemplo de un polímero como el politetrafluoroetileno, en donde la membrana se forma de fibras conectadas al azar y tiene un tamaño de poro efectivo medido que puede ser muchas veces menor que su tamaño de poro aparente. Una forma particularmente conveniente de esto es una película orientada biaxialmente de PTFE provista por "TetratecTM" de E U A bajo la marca de fábrica "Tetratex^{RTM}" siendo los valores normales de porosidad de 0,1 a 10 μm . Los tamaños del poro preferidos para el presente método y los dispositivos son de 3 a 7 μm . Este material puede laminarse con un material de soporte poroso para darle fuerza y tener la ventaja que un pasaje a través del mismo puede ser suficiente para producir una espuma que concuerda con los requisitos de uso indicados precedentemente con respecto a la estabilidad. Sin embargo, es evidente para los expertos en la técnica que el uso de más de una de tales membranas en serie dará una espuma aún más uniforme para el juego de condiciones determinado.

Se cree que la combinación de provisión de una corriente de solución y gas bajo presión a través de una válvula de aerosol y luego hacerla circular a través de los pasajes, por ejemplo, los poros en una malla, pantalla, membrana o sinterizado provee la energía suficiente para producir un gas soluble en líquido acuoso estable, por ejemplo dióxido de carbono y/o oxígeno, basado en microespuma esclerosante que se

creyó previamente que puede ser producible solamente por el suministro de altas cantidades de energía usando cepillos y batidoras de alta velocidad como se ha descrito en la técnica anterior

Preferentemente el método de la invención provee un microespuma que posee por lo menos 50% de la cantidad de sus burbujas de gas de 25 μm de diámetro o no son superiores a más de 120 μm de diámetro. Preferentemente por lo menos 95% de sus burbujas de gas es de 25 μm de diámetro o no son superiores a más de 250 μm diámetro. El diámetro de tales burbujas puede determinarse por el método indicado en el Ejemplo 5 descrito en la presente

Un método más preferible de la invención provee una carcasa en la que está situada una cámara presurizable. Para propósito de suministro estéril ésta será parcialmente llenada por lo menos con una solución estéril y libre de pirógeno del agente esclerosante en un solvente acuoso fisiológicamente aceptable pero por otra parte puede cargarse con el mismo en el punto de uso. Este método conveniente provee un trayecto por el cual la solución puede pasar desde la cámara presurizable al exterior de la carcasa a través de una salida y más preferentemente un mecanismo por el cual el trayecto de la cámara al exterior puede abrirse o puede cerrarse de manera tal que, cuando el recipiente se presuriza, el fluido será forzado a lo largo del trayecto y a través de uno o más orificios de salida

El método está particularmente caracterizado porque la carcasa incorpora uno o más de (a) una fuente presurizada del gas fisiológicamente aceptable que es fácilmente dispersable en sangre, y (b) una entrada para la admisión de una fuente de dicho gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable, estando el gas en contacto, o es puesto en contacto, con la solución en el mecanismo de activación

El gas y la solución se hacen pasar a lo largo del trayecto hacia el exterior de la carcasa a través de uno o más, preferentemente múltiple, pasajes de dimensión definida precedentemente a través de los cuales la solución y el gas debe pasar para alcanzar el exterior, con lo cual se ponen en contacto por ejemplo circulando a través, de los pasajes la solución y el gas forman una microespuma

Preferentemente el gas y el líquido pasan a través de un mecanismo de interfase gas líquido, siendo típicamente una unión entre un pasaje y uno o pasajes inmediatos, y se convierte en un aerosol, dispersión de burbujas o microespuma antes de pasar, a través de los pasajes, pero como se ha explicado puede convertirse primero en una macroespuma, por ejemplo agitando el dispositivo, por ejemplo, a mano, o por medio de un dispositivo agitador mecánico

En un segundo aspecto de la presente invención se provee un dispositivo para producir una microespuma conveniente para el uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, particularmente las venas, caracterizada porque comprende una carcasa en la que se sitúa una cámara presurizable que por lo menos en parte es

rellenada con una solución del agente esclerosante en un solvente fisiológicamente aceptable que se descrito en el primer aspecto, un trayecto por el cual la solución puede pasar desde la cámara presurizable al exterior de la carcasa a través de uno o más orificios de salida y un mecanismo por medio del cual el trayecto de la cámara al exterior es abierto o cerrado de manera tal que, cuando el recipiente se presuriza y el trayecto está abierto, el fluido será impulsado a lo largo del trayecto y a través de uno o más orificios de la salida

caracterizado porque la carcasa incorpora uno o más de (a) una fuente presurizada de gas fisiológicamente aceptable que es dispersable en sangre y (b) una entrada para la admisión de una fuente de dicho gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable, estando el gas en contacto, o puesto en contacto, con la solución en el mecanismo de activación como para producir una mezcla de solución de gas

y el trayecto al exterior de la carcasa incluye uno o más elementos que definen uno o más pasajes de dimensión de sección transversal, preferentemente el diámetro, de $0,1\ \mu\text{m}$ a $30\ \mu\text{m}$ a través de los cuales la solución y la mezcla de gas debe pasar para alcanzar el exterior, por lo cual al atravesar los pasajes la mezcla de la solución y gas forman una microespuma de $0,07$ a $0,19\text{g/ml}$ de densidad y de una vida media de por lo menos 2 minutos

Preferentemente la microespuma posee 50% o más del número de sus burbujas de gas de diámetro de $25\ \mu\text{m}$ y no mayor de $200\ \mu\text{m}$ de diámetro

Más preferentemente la microespuma es de 0,09 a 0,16 g/ml de densidad y mas preferentemente de 0,11 g/ml a 0,14 g/ml

Preferentemente la microespuma posee una vida media de por lo menos 2,5 minutos, más preferentemente por lo menos de 3 minutos

Ventajosamente y preferentemente este dispositivo provee una microespuma caracterizada porque por lo menos 50% de la cantidad de sus burbujas de gas es de 25 μm de diámetro y no es mayor de más de 150 μm de diámetro o menos, más preferentemente por lo menos 95% de la cantidad de estas burbujas de gas son de diámetro de 280 μm o menos Aún más preferentemente por lo menos 50% del número de estas burbujas de gas son de no más de 120 μm de diámetro y aún más preferentemente por lo menos 95% de estas burbujas de gas son de no más de 250 μm de diámetro

Preferentemente el aparato es un envase sellado cargado con el gas dispersable en la sangre y el líquido esclerosantes en una sola cámara, el envase posee un tubo de descarga con una abertura de entrada bajo el nivel del líquido en esta cámara cuando el envase se posiciona derecho Preferentemente el tubo de descarga posee una abertura de salida hacia una unión de interfase gas líquido en donde el gas que reside en la cámara sobre el líquido tiene acceso al trayecto hacia la salida del envase La salida del envase se abre o cierra por medio de un elemento de válvula que es oprimido o inclinado para abrir un trayecto al exterior del envase, por lo cual los líquidos se

elevan por el tubo de descarga bajo la presión del gas y se mezclan en la unión de interfase con el gas para producir un aerosol, dispersión de burbujas en líquido o macroespuma

Tanto dentro del envase se puede disponer en el trayecto a la válvula, o en el lado opuesto a la válvula, un elemento que posee uno o más pasajes descriptos en el primer aspecto montado de manera tal que la mezcla de gas líquido, es decir la dispersión de burbujas en el líquido, aerosol o macroespuma, pasa a través del pasaje o pasajes y se produce la espuma. Este elemento puede localizarse convenientemente en una tapa en el envase entre el montaje de válvula y una boquilla de la salida. Convenientemente la opresión de la tapa opera la válvula. Alternativamente el elemento está dentro del envase sobre la interfase gas líquido.

En una modalidad de realización alternativa de este dispositivo la interfase gas líquido puede comprender los orificios en el tubo de descarga sobre el nivel del líquido en la cámara interna del envase.

La presión del gas empleada será dependiente de los materiales que se utilizan y su configuración, pero convenientemente será de 0,01 a 9 bar superior a la atmosférica, más preferentemente de 0,1-3 bar superior a la atmosférica, y aún más preferentemente 1,5-1,7 bar superior a la presión atmosférica.

Un dispositivo preferido de este aspecto de la invención es del tipo "válvula en bolsa". Tal dispositivo incluye un

recipiente de gas flexible y recipiente de líquido rígido dentro de la cámara presurizable sellada alrededor del tubo de descarga y lleno con el líquido. Más preferentemente el tubo de descarga posee una válvula de sentido único localizada en una posición entre su extremo localizado en el líquido esclerosante y la unión de interfase gas líquido que cuando el pasaje al exterior está cerrado, permanece cerrado como para separar el líquido del gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable alrededor de él en la cámara. Al abrir el trayecto al exterior, la válvula de un solo sentido también se abre y libera el líquido al tubo de descarga hacia la interfaz líquido gas en donde un aerosol se produce el cual a su vez es pasado a través de los pasajes para ser convertido en microespuma. Una válvula de sentido único conveniente es una válvula de tipo de pico de pato, por ejemplo como la disponible de los Laboratorios "Vernay Inc.", Yellow Springs, Ohio, E U A. Las construcciones de válvulas en bolsa convenientes pueden ser disponibles de "Coster Aerosols", Stevenage, Inglaterra y comprenden un laminado de hoja de plástico/aluminio.

Convenientemente una válvula de un solo sentido se localiza en la parte superior del tubo de descarga entre el mismo y la unión de interfase gas líquido, es decir un dispositivo de "Ecosol". Esto permite el relleno de la bolsa antes de la aplicación de una válvula de un solo sentido, seguida por la esterilización del contenido, se encuentre en el envase o por otra parte.

Tal dispositivo preferido posee varias ventajas potenciales. Cuando el gas es el oxígeno, éste se mantiene

separado del líquido antes del uso y así se reduce la posibilidad de los radicales de oxígeno a que reaccionen con los componentes orgánicos en el líquido, por ejemplo, durante los procedimientos de esterilización tales como irradiación. Cuando el gas es anhídrido carbónico, el almacenamiento puede conducir a altos volúmenes de gas que se disuelve en el líquido que se descarga a la atmósfera o a más baja presión, pudiendo quedarse sin gas y podría empezar a destruirse la microespuma demasiado rápidamente. Tal separación también previene la deposición de componentes de agente de esclerosante solidificados en la dimensión los orificios sensibles del dispositivo en una lata sin usar en almacenamiento o tránsito, particularmente esto se debe a la orientación de otra manera distinta a la derecha.

Se prefiere que la interfase gas líquido sea provista como un dispositivo de tamaño de orificio definido como el dispositivo de "Ecosol" provisto por Precision Valve de Peterborough Reino Unido. Para un dispositivo donde los pasajes de dimensión definida están fuera de la cámara presurizada, es decir montados en el vástago de la válvula, la relación de área de los orificios de gas respecto a los orificios de líquido debe ser del orden de 3 a 5, preferiblemente aproximadamente 4. Cuando los pasajes están dentro de la cámara presurizada ésta es preferentemente superior.

Un tercer aspecto de la invención provee un dispositivo que produce una microespuma conveniente para el uso en escleropatía de vasos sanguíneos, particularmente las venas, caracterizada porque comprende

una carcasa que se sitúa en una cámara presurizable por lo menos rellena o llenable parcialmente con una solución de un agente esclerosante en un solvente fisiológicamente aceptable y/o un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable, un trayecto por el cual los contenidos de la cámara pueden pasarse al exterior de la carcasa a través de uno o más orificios de salida y un mecanismo por el cual la cámara puede presurizarse de manera tal que su contenido pasa al exterior a lo largo del trayecto y a través de uno o más orificios de salida

caracterizado porque el trayecto al exterior de la carcasa o la cámara incluye uno o más elementos que definen uno o más pasajes de dimensión de sección transversal, preferentemente de diámetro de 0,1 μm a 30 μm a través de los cuales puede pasar el contenido de la cámara, por lo cual al atravesar los pasajes la solución y el gas forman una microespuma de 0,07 a 0,19 g/ml de densidad y posee una vida media de por lo menos 2 minutos

Preferentemente la microespuma es tal que 50% o más de la cantidad de sus burbujas de gas son de 25 μm de diámetro o mayor y su diámetro no es mayor de 200 μm

Preferentemente la microespuma es de una densidad de 0,09 a 0,16 g/ml y más preferentemente de 0,1 g/ml a 0,14 g/ml. Los límites preferidos en tamaño de burbuja también son iguales a los primeros y segundos aspectos

Preferentemente la microespuma posee una vida media de por lo menos 2,5 minutos, más preferentemente por lo menos 3 minutos

Los elementos que definen los pasajes en el trayecto o la cámara puede ser estáticos o pueden ser móviles por medio de la manipulación del dispositivo desde el exterior a su cámara interior

Preferentemente la carcasa es un recipiente que define una cámara en la que se encuentra la solución y gas bajo presión y el trayecto es un conducto que va desde la cámara en el interior del recipiente a una válvula que cierra una abertura en la pared del recipiente

Las formas preferidas de uno o más elementos que definen los pasajes múltiples para usar en el dispositivo de la presente invención son mallas, pantallas o sinterizados. Así se proveen una o más mallas o pantallas perforadas o sinterizados, con algunas formas preferidas que utilizan una serie de tales elementos colocados en paralelo con sus superficies principales perpendiculares al trayecto de expulsión de solución/gas

Se prefiere que todos los elementos de cualquiera de los dispositivos de acuerdo con la invención que posean una dimensión crítica sean realizados de un material que no cambie de dimensión cuando es expuesto al material acuoso. Así los elementos con tal función como la interfase líquido aire y el elemento que define los pasajes de la dimensión de $0,1\text{ }\mu\text{m}$ - $30\text{ }\mu\text{m}$ no deben ser preferentemente de un material que se expanda con

el agua tal como Nilón 66 donde estos probablemente sean expuestos a la solución por más de Linos minutos Donde tal exposición es probable que estas partes están formadas más preferentemente de una poliolefina como polipropileno o polietileno

Preferentemente el envase o dispositivo de la jeringa se dimensiona de manera tal que contiene suficiente gas y solución para formar hasta 500 ml de microespuma, más preferentemente del 1 ml hasta 200 ml y más preferentemente desde 10 hasta 60 ml de microespuma Particularmente la cantidad de gas bajo presión en tales envases debe ser suficiente para producir bastante espuma para tratar, es decir llenar, por lo menos una vena safena humana varicosa Los envases preferidos de la invención pueden ser menores que los usados actualmente para el suministro de espumas de tipo de crema batida de uso doméstico El dispositivo de envase mas preferido es desechable después del uso, o no puede reusarse una vez abierto para evitar problemas de mantener la esterilidad

Podía preferirse incorporar un dispositivo para mantener la presión del gas en el envase a medida que la espuma se expelle Los dispositivos convenientes son como iguales a los descritos bajo los dispositivos de la marca registrada "PECAP" y "Atmosol" Sin embargo, cuando se provee un espacio superior o presión de gas significativo esto no será necesario

En orden de asegurar que la microespuma suministrada de los dispositivos de la invención no esté "fuera" de lo especificada, es decir se encuentre dentro de la densidad

deseada, el tamaño de burbuja y parámetros de vida medio indicados precedentemente, la presente invención provee un extenso, cuarto aspecto que provee un dispositivo que se posiciona para recibir la microespuma suministrada por el dispositivo del segundo y tercer aspectos de la invención, cuyo dispositivo permite la purga de la primera porción de microespuma a para descarte y un pasaje a una segunda parte de microespuma a un dispositivo de suministro, tal como una jeringa, en una modalidad estéril

Un cuarto aspecto del dispositivo comprende un conducto de la entrada que está adaptado a para acoplarse a la salida de un dispositivo productor microespuma del segundo o tercer aspecto en una modalidad de microespuma firme, estando el conducto conectando y conduciendo a través de un conector de trayectorias múltiples capaz de ser regulado para dirigir microespuma que pasa por el conducto a uno o dos de primeros y segundos conductos de salida inmediatas o cerrar el conducto de entrada, estando por lo menos uno de los primeros y segundos conductos de salida adaptados para recibir la derivación del luer de una jeringa Preferentemente el dispositivo también comprende uno o más elementos para acoplar el dispositivo del segundo o tercer aspecto de otra manera distinta a por su boquilla de salida para sostenerlo firmemente, por ejemplo estando derecho en el caso de un envase con un tubo de descarga

Preferentemente el dispositivo del cuarto aspecto comprende una derivación en tres direcciones Más preferentemente el dispositivo del cuarto aspecto comprende un elemento base, suficientemente estable para realizar un

dispositivo productor de microespuma del segundo o tercer aspecto cuando es acoplado por el mismo. Preferentemente el dispositivo productor de microespuma está acoplado por elementos elásticos que lo ubican firmemente con de manera adyacente a la derivación de tres direcciones por lo cual el conducto de entrada puede unirse al conducto de salida del dispositivo productor de microespuma.

El dispositivo particularmente preferido del cuarto aspecto comprende un elemento base adaptado para realizar el dispositivo de suministro de microespuma y un elemento de activación que opera para causar que el trayecto es abierto hacia el conducto de entrada. De esta manera cuando la derivación de dirección múltiple está cerrada, el contenido del dispositivo de suministro permanece en el mismo, pero cuando la derivación de dirección múltiple se abre inmediatamente ambas canalizaciones de la salida causa la descarga de espuma generada por el dispositivo.

Un aspecto adicional de la presente invención provee microespumas mejoradas para usar en la eliminación de vasos sanguíneos y malformaciones vasculares que son realizados de manera disponible por medio del método y dispositivos de la invención caracterizada porque éstos comprenden un gas fisiológicamente aceptable que es rápidamente dispersable en sangre junto con un líquido esclerosante acuoso caracterizado porque la microespuma posee una densidad de 0,07 a 0,19 g/cm y es capaz de ser pasada a través de una aguja de la medida 21 sin revertir la unión de gas y líquido por más de 10%, basado en volumen de líquido que se revierte a la fase líquida despumado.

Preferentemente la microespuma, en el pasaje a través de la aguja, no se revierte a líquido despumado en más de 5% basado en el volumen de líquido, aún más preferentemente por no más de 2%

Preferentemente la microespuma es capaz de ser pasada a través de una aguja mientras retiene por lo menos 50% de la cantidad de sus burbujas de gas de por lo menos de 25 μm de diámetro a no más de 200 μm de diámetro. Esto es convenientemente controlado bajo las condiciones del ambiente, más preferentemente a STP (presión y temperatura normales)

Preferentemente por lo menos 50% de dicha cantidad de burbujas de gas permanece en no más de 150 μm de diámetro y por lo menos 95% de estas burbujas en no más de 280 μm de diámetro. Preferentemente la microespuma posee una vida media medida por el desagüe a través de un embudo de 2 cm de diámetro de cuello y camino de desagüe de 10 centímetros de por lo menos 2 minutos, más preferentemente 2,5 minutos y más preferentemente 3 minutos. Esto puede realizarse a temperatura ambiente o STP. Mas convenientemente el embudo es pre-equilibrado en un baño de agua para asegurar una temperatura de 25°C antes de ser secado y aplicarse la espuma. Colocando una jeringa llena con microespuma, sin su émbolo, al revés sobre el embudo que conduce a un receptáculo graduado se permite la medición conveniente de este parámetro.

Preferentemente el gas incluye menos de 40% de nitrógeno v/v Preferentemente la densidad de la microespuma es de 0,09 a 0,16 g/ml, más preferentemente de 0,11 g/ml a 0,14g/ml

Ventajosa y preferentemente por lo menos 50% de la cantidad de las burbujas de gas de 25 μm de diámetro o más no son mayores de 120 μm de diámetro y aún más preferentemente por lo menos 95% de estas burbujas de gas son de un diámetro 250 μm o menos

Preferentemente la densidad de espuma que es una medida de proporción del líquido/gas es de 0,13 a 0,14 g/cm y la vida media es por lo menos de 2,5 minutos La espuma preferentemente no se desplaza fuera de sus parámetros de tamaño de burbuja determinado en tal momento

Preferentemente el gas consiste por lo menos en 50% de oxígeno o anhídrido carbónico, más preferentemente 75% o más de oxígeno o anhídrido carbónico y más preferentemente por lo menos de 99% oxígeno o anhídrido carbónico, por ejemplo substancialmente 100% de oxígeno o anhídrido carbónico Preferentemente el oxígeno o anhídrido carbónico es la calidad médica

Preferentemente esclerosante es polidocanol acuoso o sulfato de tetradecil sodio

Cuando el esclerosante es polidocanol acuoso la concentración de polidocanol es de 0,5 a 4% vol/vol en líquido,

mientras es preferentemente de 1 a 3% de polidocanol vol/vol y es más preferentemente de 2% vol/vol en el líquido

Ventajosamente el esclerosante se realiza en agua, pero más ventajosamente es realizado en una solución salina, particularmente 10 a 70mM solución salina amortiguada de fosfato, por ejemplo, 50mM solución salina amortiguada de fosfato, y preferentemente de pH 6 por ejemplo de pH 8,0 por ejemplo pH 7,0 Ventajosamente la dilución acuosa contiene una cantidad menor de alcohol, preferentemente 96% de etanol, por ejemplo a entre 2 y 6% vol/vol, más preferentemente aproximadamente 4% vol/vol de 96% etanol A pesar que esto puede reducir la estabilidad de la espuma, esto sirve para solubilizar los otros elementos

La cantidad de glicerol adicionado respecto a esclerosante mencionado imparte una vida media más prolongada a la espuma resultante Sin embargo, el glicerol también produce una tendencia a bloquear las mallas cuando es usado un dispositivo de malla como el descrito precedentemente, por que debe usarse cuidadosamente donde el dispositivo con el que se produce puede usar las múltiples veces o se usa el concepto válvula en bolsa

La presente invención se describirá ahora adicionalmente con fines de ilustración solamente por medio a la referencia a las siguiente Figuras y Ejemplos Las modalidades de realización adicionales que puedan realizar los experimentado en la técnica en la luz de éstos ejemplos se encontrarán dentro del alcance de la invención

DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Figura 1 Ilustra una vista en corte transversal particular de un dispositivo de envase del segundo aspecto de la invención como se describe adicionalmente en Ejemplo 2 a continuación

Figura 2 Ilustra una vista en corte transversal de un dispositivo de envase del segundo aspecto incorporando un depósito válvula en bolsa para esclerosante con gas encontrándose en la cámara exterior y separado de la misma por una válvula de una dirección pico de pato

Figura 3 Es un gráfico de barras y gráfico lineal que ilustra la distribución del diámetro de burbuja de gas en una microespuma preferida de 0,13 g/ml de oxígeno/aire/polidocanol del cuarto aspecto

Figura 4 Es un gráfico de barras y gráfico lineal que ilustra la distribución de diámetro de burbuja de gas en microespumas de 0,09 g/ml y 0,16 g/ml del cuarto aspecto

Figura 5 Es un gráfico lineal que ilustra el efecto de pasar una espuma preferida del cuarto aspecto por una aguja de la medida 21 comparado con las espumas microscópicas de control fresco y similarmente envejecidas

Figura 6 Es un gráfico lineal que ilustra el efecto de pasar microespuma seca de 0,045 g/ml a una solución 2% de polidocanol de vol, producida por el uso de un dispositivo de

burbujeo de técnica anterior (válvula "Swedspray, Ecosol insert" y cabezal), a través de una aguja de la medida 21

Figura 7 Es un gráfico lineal que ilustra el efecto de pasar una microespuma de 1% polidocanol de vol seco de 0,045 g/ml como la producida por la utilización del dispositivo de burbujeo de técnica anterior (válvula "Swedspray, Ecosol insert" y cabezal), a través de una aguja de la medida 21

Figura 8 Vista superior del llenado de la jeringa de acuerdo al cuarto aspecto

Figura 9 Vista frontal del aparato de figura 8

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Un envase de aerosol normal con una válvula acción de opresión de una dirección se carga medio lleno con una solución 3% v/v de polidocanol en agua estéril y se presurizó a 3 atmósferas con una mezcla 50 50 de anhídrido carbónico y oxígeno. En el vástago de la válvula es montado un accionamiento y cabezal de suministro que lleva cuatro pantallas plásticas, un poco menor de 0,5 mm de espesor, performado con pasajes de 20 μ m de diámetro, siendo estas pantallas del tipo general proporcionado en la tapa del accionador de dispositivo de espumado 'Swedspray - Eurospray ApRisC^(R)'. La válvula se alimenta a través de una inserción de interfase gas líquido "Ecosol" de un tubo de descarga y la cámara circundante. La entrada de gas den tamaño (x2) en la inserción es de x 0,006" x 0 01" mientras

la única entrada de líquido es de 0,024", como el controlado por selección de tamaño de inserto Ecosol. Al oprimir el cabezal la válvula de aerosol descarga la solución premezclada y gas en las pantallas después de lo cual se produce una microespuma conveniente para la escleropatía y que es dimensionalmente estable durante por lo menos 2 minutos, preferentemente 5 minutos usando el glicerol (un aditivo de aumento de viscosidad) en la solución de polidocanol.

EJEMPLO 2

La figura 1 ilustra un diseño de envase adicional de la invención en donde los pasajes a través de los cuales la mezcla gas líquido debe viajar se coloca dentro de la cámara presurizada, aumentando así higiene del dispositivo.

El envase es de diseño convencional con una pared de aluminio (1), cuya superficie interior es recubierta con una resina de epoxi resistente a la acción de polidocanol y oxígeno (por ejemplo "Hoba 7940-Holden" Inglaterra). El fondo del envase (2) es abovedado hacia el centro. La cámara interna de envase (4) se pre-purga con 100% de oxígeno durante 1 minuto, la parte llena de un 2% vol/vol de polidocanol/20 mmol de solución salina amortiguada de fosfato(3) luego se llenó con oxígeno medido a 2,7 bar (1,7 bar encima de la atmosférica). Esto se provee por sobrecomprimir la parte de envase llena de polidocanol con 1,7 bar de oxígeno.

El domo provee una área de perímetro alrededor del fondo de la cámara interna en la cual un nivel de solución de

polidocanol es retenido lo suficiente por el extremo de fondo abierto de un tubo de descarga a ser sumergido en el mismo cuando la parte superior de domo ya no se cubre con la solución. Por fuera del envase para indicar la posición del tubo de descarga, el envase puede orientarse para extraer el último fragmento de solución por medio del uso de una indicación. De esta manera si se desea. En la práctica una orientación vertical es suficiente.

Una válvula de aerosol de diámetro normal (5) (Precision Valves", Peterborough) es colocada a presión en la parte superior del envase después del relleno de la parte estéril con la solución y es activable oprimiendo una tapa del accionador (6) para liberar contenido vía una boquilla de salida (13) de tamaño para acoplar un encastre luer de una jeringa o conector de dirección múltiple (no ilustrado). Un conector adicional (7) ubicado en el fondo de la válvula normales y está colocado, preferentemente por encastre de interferencia, cuatro mallas de Nilón 66 contenidas en los anillos polietileno de alta densidad (HDPE). Estas mallas tienen un diámetro de 8mm y tienen una área abierta de 15% de poros de 20 μ m, con las mallas separadas 3,5mm por los anillos de HDPE.

Un conector adicional (9) ubicado en el fondo del conector sostiene las mallas y recibe una carcasa (10) que recibe el tubo de descarga (12) e incluye orificios receptores de gas (11a, 11b) que admiten el gas de la cámara (4) en la circulación de líquido que se eleva del tubo de descarga con el funcionamiento del accionador (6). Éstos se definen convenientemente por un dispositivo de "Ecosol" con inserción como antes. Los agujeros

(11a, 11b) poseen área de sección transversal particular de manera tal que la proporción total de cantidad de la misma respecto al área de sección transversal del tubo de descarga se controla para proveer la proporción de gas/líquido requerida. Éste es por ejemplo de 0,010" x 0,013" para cada agujero (11a, 11b) a 0,040" del agujero de recepción de líquido.

EJEMPLO 3

Una modalidad de realización del envase adicional de la presente invención se ilustra en Figura 2, que es ampliamente desplegada en Figura 1, pero para la inclusión de una disposición "válvula en bolsa" modificada. En esta modalidad de realización la solución esclerosante de polidocanol (3) está unida a una bolsa laminar (22), comprendiendo un laminado de hoja de aluminio/ hoja de plástico ("Coster Aerosols Stevenage", Inglaterra) sellada en modalidad a prueba de gas hacia el tubo de descarga (12). En el extremo de la parte superior del tubo de descarga una válvula de pico de pato de sentido único es colocada ("Vernay Labs Inc." Ohio EE UU) eso sirve para prevenir el contacto de polidocanol con el contenido del tubo de descarga (12) y la cámara (4) hasta que la válvula (5) se opera. En funcionamiento dicha válvula (21) se abre y la solución de polidocanol (3) se encausa para subir el tubo de descarga hacia arriba (12), con lo cual se mezcla con la mezcla de gas aire/oxígeno que entra a través de los agujeros (11a, 11b). De esta manera el envase puede esterilizarse de manera segura con radiaciones ionizantes que de otra manera pueden causar interacciones entre las especies radicales en el gas y el componente orgánico de la solución de polidocanol. Tal

disposición también puede mejorar el funcionamiento del envase con respecto a la salida de entrega de espuma. La bolsa (22) preferentemente sólo contiene substancialmente el líquido (3), sin ningún espacio sobre el gas delante del mismo.

EJEMPLO 4

El aparato de este ejemplo es idéntico al del ejemplo 3, con la excepción que el polidocanol en el líquido es reemplazado con tetradecil sulfato de sodio a 1% vol/vol, todos los otros ingredientes siendo los mismos.

EJEMPLO 5

Una espuma microscópica de la invención se produce en un dispositivo como el descrito en el Ejemplo 1, teniendo dimensiones de pasaje y de mezcla de gas críticas como se define en el Ejemplo 2 pero difiriendo la forma en la malla se localiza en la tapa surtidora, opuesta a la válvula, mientras el mezclado gas/líquido ocurre en un dispositivo insertado "Precision Valves Ecosol" sobre la válvula. La cámara (500 ml) se carga con 15ml de una solución acuosa que contiene 100ml de polidocanol (Kreussler-Alemania) (2ml), 96% etanol (4ml) y 55 mmol e amortiguador de fosfato de (pH 7,0) (94 ml) con el gas sobre presurizado con aire con 1,5 bar 100% oxígeno. Las características de microespuma producida en funcionamiento de válvula se ilustra en las Figuras 3 y 4. La figura 3 ilustra la distribución de tamaños de burbuja de inmediatamente después de la generación de microespuma, densidad de espuma que es 0,138 g/ml. La figura 6 ilustra tamaño de burbuja producido con la proporción variante de gas a líquido, alterando el tamaño del agujero gas/líquido (11a, 11b) para dar espumas de 0,09 g/ml.

(rombos cerrados) y 0,16 g/ml (círculos abiertos) La figura 5 ilustra el efecto en la distribución de tamaños de la burbuja de una microespuma preferida (0,13g/ml) después del pasaje a través de una aguja 21G Los círculos abiertos ilustran la espuma fresca, cruces espuma de control envejecida para equilibrar el tiempo inyección y los rombos cerrados ilustra después del pasaje a través de la aguja La figura 6 ilustra el efecto de pasar una microespuma realizada usando una dispositivo "Swedspray" de densidad 0,045g/ml a través de la aguja Los rombos cerrados son control envejecido mientras los círculos abiertos indican después del pasaje de la aguja

Se nota, que cuando se agrega 5% glicerol a la formulación, la vida media se aumentó aproximadamente en 4 minutos

Los tamaños de la burbuja son calculados subiendo la espuma en una jeringa a través de su abertura luer, unida a una aguja 21 G opcionalmente, e inyectando la espuma entre dos vidrios deslizantes que son separados usando cuentas de 23,25 micrones de diámetro (por ejemplo disponible como microesferas de los Laboratorios Park E U A) La técnica de imagen de laboratorio "Mxxtascan/Global" fue usada para analizar el tamaño de la burbuja Los diámetros de burbujas nocomprimidas (D_r) era calculado de los diámetros de burbujas entre las láminas paralelas deslizantes (D_f) usando la ecuación $D_r = 3 \sqrt{3 D_f^2 x / 2}$ donde el x es la distancia entre las láminas deslizantes Estas dimensiones son realizadas a temperatura y presión de ambiente

Se comprenderá que las burbujas mucho menores que 25 μm de diámetro pueden estar presentes pero no contaban El % de figuras está dado con respecto a la burbuja relaciona así a las burbujas en el rango de 25 μm y superior

EJEMPLO 6

Para el llenado de una jeringa con microespuma de la invención, el fondo de el contenedor del ejemplo 1, 2 o 3 es colocado en un hueco de entrada en la base de una aparato llenador de una jeringa como se muestra en la elevación en la figura 8 y el bosquejo (figura 9) El contenedor es insertado dentro en un hueco de 1 cm de profundidad (25) en un elemento de base plástico (26), dicho hueco tiene aproximadamente 1 mm en diámetro mayor que el contenedor de forma que se proporcione un acople de fijación El contenedor es además soportada por dos brazos fijos elásticos (27a, 27b), fijados en la varilla de soporte vertical (28) que se deforma para recibir el diámetro del contenedor

Justo encima de la posición superior de la tapa de el contenedor, la varilla de soporte (28) se monta un brazo movable que es cerrable entre una primera posición movable (líneas continuas y una posición detenida (líneas punteadas) En la posición movable el brazo comprime la tapa movable (30) del contenedor, permitiendo la apertura de la válvula del contenedor y permitiendo que la microespuma sea liberada

También en la base (26) hay un hueco (32) medido para recibir fijamente una jeringa (34) con su émbolo Un elemento de contención (33) es suministrado que está colocado de tal manera que el llenado del émbolo está limitado en su rango del

movimiento longitudinal de forma que la jeringa no pueda ser llenada en exceso

Un tubo plástico transparente flexible (35) inerte a la espuma esclerosante, está unido a la boquilla de salida del recipiente (31) en uso y está fijada a la válvula de tres salidas (36) unida a la base (26). La válvula es accionada girando una llave (37) a una de las tres posiciones (a) cierre de la válvula-no hay paso de la microespuma (b) válvula abierta para eliminar (38) donde cualquier microespuma que por inspección visual de los contenidos del tubo (35) aparece inadecuado, es eliminado y (c) válvula abierta para la jeringa, donde una cantidad determinada de microespuma pasa a través de la unión de la jeringa y llena ésta hasta que el émbolo de la jeringa se detenga en el elemento de contención (33).

EJEMPLO 7

20mL de microespuma del ejemplo 6 son cargados en una jeringa de 20mL usando el aparato del ejemplo 6 y la jeringa es removida del aparato. Una aguja del tipo 19 esta unida ya sea directamente a la unión de la jeringa o por medio de un catéter. La microespuma es administrada dentro de una vena varicosa mientras que su avance y posición final es monitoreada por medio de un escáner de ultrasonido portátil de tal forma que la espuma fresca es restringida al lugar de la vena a ser tratada. Al cabo de entre 1 a 5 minutos la vena se contrae y posteriormente se vuelve fibrosa.

REIVINDICACIONES

1 Un método para producir una microespuma conveniente para el uso en escleropatía de vasos sanguíneos caracterizado porque comprende el paso de una mezcla de gas que se dispersa en sangre fisiológicamente aceptable y un líquido esclerosante acuoso a través de uno o más pasajes que poseen al menos una dimensión de sección transversal de por lo menos de 0,1 a 30 μm , siendo la relación de cantidad gas a líquido controlada de manera tal que una microespuma que posee una densidad desde 0,07 g/ml hasta 0,19 g/ml y una vida media de por lo menos 2 minutos es producida

2 Un método de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque la proporción de gas/líquido en la mezcla se controla de manera tal que la densidad de microespuma es desde 0,09 g/ml hasta 0,16 g/ml

3 Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 caracterizado porque al menos 50% de la cantidad de burbujas de gas es de 25 μm de diámetro y no es mayor de 200 μm de diámetro, y por lo menos el 95% de estas burbujas de gas posee un diámetro que no es mayor de 280 μm

4 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque al menos 50% de la cantidad de las burbujas de gas es de 25 μm de diámetro y

no es mayor de 150 μm de diámetro, y por lo menos el 95% de estas burbujas de gas posee un diámetro no mayor a 250 μm

5 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque la mezcla de gas y líquido esclerosante está en la forma de un aerosol, dispersión de burbujas en líquido o macroespuma

6 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque la proporción de gas a líquido usada en la mezcla es 1 gramo del líquido esclerosante por 6,25 a 14,3 volúmenes de gas a temperatura y presión normal

7 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque el gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable comprende una proporción mayor de dióxido de carbono y/o oxígeno

8 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque el líquido esclerosante acuoso es una solución de polidocanol o tetradecilsulfato de sodio en un vehículo acuoso

9 Un método de acuerdo con la reivindicación 8 caracterizado porque el vehículo comprende una solución salina

10 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque uno o más

pasajes a través de los cuales la mezcla de gas y líquido pasa para producir la microespuma tienen un diámetro que es desde 5 μm hasta 25 μm

11 Un método de acuerdo con la reivindicación 10 caracterizado porque los pasajes tienen un diámetro de 10 μm a 20 μm y son aberturas en una malla o en una pantalla colocada perpendicular al flujo de mezcla de gas/líquido

12 Un método de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 caracterizado porque se proveen pasajes como aberturas múltiples en uno o más elementos colocados a través de la circulación

13 Un método de acuerdo con la reivindicación 12 caracterizado porque las aperturas múltiples proveen de 2% a 65% de área abierta en uno o más elementos

14 Un método de acuerdo con la reivindicación 12 caracterizado porque el elemento comprende material poroso y un número de dichos elementos están dispuestos secuencialmente, de tal forma que el gas y el líquido pasan a través de los pasajes de cada elemento

15 Un método de acuerdo con la reivindicación 14 caracterizado porque algunos elementos están separados y colocados a lo largo de la dirección del flujo en serie

16 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque la mezcla de

gas y líquido pasa a través de los mismos pasajes o pasajes una cantidad de veces

17 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque el gas es presurizado a 0,01 a 9 bar por sobre la presión atmosférica

18 Un método de acuerdo con la reivindicación 17 caracterizado porque el gas es presurizado a 0,01 a 3 bar por encima de la presión atmosférica

19 Un dispositivo para producir microespuma conveniente para el uso en escleropatía de vasos sanguíneos caracterizado porque comprende

una carcasa en la que se sitúa una cámara presurizable que por lo menos en parte es rellena con un líquido esclerosante acuoso

un trayecto por el cual el líquido puede pasar desde la cámara presurizable al exterior de la carcasa a través de uno o más orificios de salida

un mecanismo por medio del cual el trayecto desde la cámara al exterior puede ser abierto o cerrado de manera tal que, cuando el recipiente se presuriza y el trayecto esta abierto, el fluido en la cámara será impulsado a lo largo del trayecto y a través de uno o más orificios de salida

en donde la carcasa incorpora uno o más de (a) una fuente presurizada de gas fisiológicamente aceptable que es dispersable en sangre y (b) una entrada para la admisión de una fuente de dicho gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable, estando el gas en contacto, o puesto en contacto, con el líquido en activación del mecanismo como para producir una mezcla de líquido y gas

y el trayecto al exterior de la carcasa incluye uno o más elementos que definen uno o más pasajes de dimensión de sección transversal de 0,1 μm a 30 μm a través de los cuales la mezcla de líquido y gas debe pasar para alcanzar el exterior, por lo cual al atravesar los pasajes la mezcla de líquido y gas forma una microespuma de 0,07 a 0,19g/ml de densidad y de una vida media de por lo menos 2 minutos

20 Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 19 caracterizado porque el gas y el líquido son mezclados hasta una unión de interfase líquido gas previo a pasar a través de los pasajes en una relación tal como para producir la microespuma de densidad requerida

21 Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 19 o la reivindicación 20 caracterizado porque la proporción de gas y líquido en la mezcla es controlada de manera tal que la microespuma es de 0,09 a 0,16 g/ml de densidad

22 Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 20 o la reivindicación 21 caracterizado porque la carcasa comprende una cámara cargada con el gas dispersable en sangre y el líquido

esclerosante, el trayecto incluye un tubo de descarga con una abertura de entrada en la porción líquida de la cámara

23 Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 22 caracterizado porque el tubo de descarga posee una abertura de salida hacia una unión de interfase líquido gas en donde el gas tiene acceso al trayecto de uno o más orificios de salida

24 Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 caracterizado porque la salida del envase se abre o cierra por medio de un elemento de válvula que es oprimido o inclinado para abrir un trayecto al exterior del envase, por lo cual el líquido se eleva por el tubo de descarga bajo la presión del gas y se mezcla en la unión de interfase con el gas para producir un aerosol, dispersión de burbujas en líquido o macroespuma

25 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24 caracterizado porque tanto dentro del envase dispuesto en el trayecto a la válvula, o en el lado opuesto a la válvula, se provee un elemento que posee uno o más pasajes de 0,1 μm a 30 μm de dimensión transversal, montado de manera tal que la mezcla de líquido gas pasa a través del pasaje o pasajes y se produce dicha microespuma

26 Un dispositivo de acuerdo con las reivindicaciones 19 a 24 caracterizado porque uno o más elementos tienen uno o más pasajes de 0,1 μm a 30 μm de dimensión transversal están montados en el lado corriente debajo de la válvula, de tal manera que la

mezcla gas-líquido pasa a través del pasaje o pasajes y es causada para producir la microespuma

27 Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24 caracterizado donde uno o más elementos están localizados en la tapa montada en la válvula, corriente arriba de la interfase gas líquido, donde la tapa incluye una boquilla de salida

28 Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 25 caracterizado porque uno o más elementos están localizados dentro de la carcasa montada entre la interfase gas líquido y la válvula

29 Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 28 caracterizado porque la unión de interfase líquido comprende orificios en el tubo de descarga sobre el nivel del líquido

30 Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2,n caracterizado porque el gas está a 0,01 a 9 bar superior a la presión atmosférica

31 Un dispositivo por producir una microespuma conveniente para el uso en escleropatía de vasos sanguíneos caracterizado porque el líquido esclerosante acuoso está contenido dentro un segundo cerramiento de gas y líquido flexible dentro de una cámara presurizable, la segunda cámara estando sellada alrededor del tubo de descarga

32 Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 31 caracterizado porque el tubo de descarga posee una válvula de sentido único localizada entre la interfase líquido gas y la abertura dentro de la cámara interna separada, dentro de un recipiente flexible, que cuando el pasaje al exterior está cerrado, permanece cerrado como para separar el líquido del gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable alrededor de él en la cámara y al abrir el trayecto al exterior, la válvula de un solo sentido también se abre y libera el líquido al tubo de descarga hacia la interfase líquido gas en donde se produce un aerosol, dispersión de burbujas en líquido o macroespuma que es a su vez pasada a través de los pasajes para ser convertido en microespuma

33 Un dispositivo para producir una microespuma conveniente para el uso en escleropatía de vasos sanguíneos caracterizado porque comprende

una carcasa en la cual se sitúa una cámara presurizable con uno o más orificios de salida,

un trayecto en el cual los contenidos de la cámara pueden pasarse al exterior de la carcasa a través de uno o más orificios de salida y

un mecanismo por el cual la cámara puede presurizarse de manera tal que su contenido pasa al exterior a lo largo del trayecto y a través de uno o más orificios de salida

en donde la cámara contiene un líquido esclerosante acuoso y/o un gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable

dicho pasaje al exterior de la carcasa o la cámara incluyen uno o más elementos definiendo uno o más pasajes de dimensión de sección transversal de 01 μm , a través de los cuales los contenidos de la cámara pueden pasar después de la actuación del mecanismo

34 Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 33 caracterizado porque la actuación del mecanismo causa la mezcla de la solución y el gas que pasa a través de los pasajes forma una microespuma desde 0 07 a 0 19 g/ml y posee una vida media de al menos 2 minutos

35 Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 34 caracterizado porque la microespuma tiene una densidad que va de 0 09 a 0 16 g/ml

36 Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 33 caracterizado porque los elementos que definen los pasajes en el trayecto o la cámara pueden ser estáticos o pueden ser móviles por medio de la manipulación del dispositivo desde el exterior a su cámara interior

37 Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 36 donde uno o más elementos que definen uno o más pasajes están provistos en forma de membranas, mallas, pantallas o sinterizados porosos

38 Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 37 caracterizado porque éste comprende una serie de elementos que definen dichos pasajes dispuestos en

paralelo con la mayoría de sus superficies perpendiculares al trayecto

39 Un dispositivo para entregar microespuma a una jeringa desde un dispositivo generador de microespuma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 38 caracterizado porque comprende un conducto de la entrada que está adaptado para acoplarse a la salida de un dispositivo productor de microespuma en una modalidad de microespuma firme, estando el conducto conectando y conduciendo a través de una derivación de trayectorias múltiples capaz de ser regulado para dirigir microespuma que pasa por el conducto a uno o dos de primeros y segundos conductos de salida inmediatas o cerrar el conducto de entrada, estando el conector luer de una jeringa adaptado para recibir por lo menos uno de los primeros y segundos conductos de salida

40 Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 39 caracterizado porque comprende adicionalmente uno o más elementos para acoplar el dispositivo productor de microespuma de otra manera distinta que por su boquilla de salida para sostenerlo firmemente

41 Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 40 caracterizado porque además comprende un elemento base, suficientemente estable para montar un dispositivo productor de microespuma adyacente a la válvula de múltiples salidas donde dicho conducto de entrada puede unirse al conducto de salida del dispositivo productor de microespuma

42 Un dispositivo de acuerdo a la reivindicación 41, caracterizado porque además comprende un elemento de activación que opera para hacer que el trayecto dentro de la producción de microespuma sea abierto al conducto de entrada

43 Una microespuma que comprende un gas fisiológicamente aceptable que es dispersable en sangre y un líquido esclerosante acuoso caracterizada porque la microespuma tiene una densidad de 0,07 a 0,19 g/cm y es capaz de ser pasada a través de una aguja de medida 21 sin revertirse en gas y líquido en más de 10%, basado en volumen de líquido revertido a la fase líquida despumada

44 Una microespuma que comprende un gas fisiológicamente aceptable que es dispersable en sangre y un líquido esclerosante acuoso caracterizada porque que la microespuma posee una densidad de 0,07 a 0,19 g/cm y es capaz de ser pasado a través de una aguja de medida 21 de manera tal que 50% o más del número de sus burbujas de gas de por lo menos 25 μm hasta 150 μm de diámetro o menos y por lo menos 95% de estas burbujas con diámetro de 280 μm o menos permanecen

45 Una microespuma de acuerdo con la reivindicación 43 o reivindicación 44 caracterizada porque ésta posee una vida media medida por el desagüe a través de un embudo de diámetro de cuello de 1 centímetro de por lo menos 2 minutos, más preferentemente 2,5 minutos y más preferentemente 3 minutos

46 Una microespuma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 45 caracterizada porque el gas incluye menos de 40% nitrógeno v/v

47 Una microespuma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 46 caracterizada porque la densidad es de 0,09 a 0,16 g/ml

48 Una microespuma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 47 caracterizada porque 50% o más del número de burbujas de gas de diámetro de por lo menos 25 μm no son mayores de 120 μm de diámetro y por lo menos 95% de estas burbujas de gas no son mayores de 250 μm

49 Una microespuma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 48 caracterizada porque es de densidad de 0,11 a 0,14 g/cm

50 Una microespuma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 49 caracterizada porque el gas consiste en por lo menos 50% de oxígeno o anhídrido carbónico

51 Una microespuma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 50 caracterizada porque el líquido esclerosante es polidocanol acuoso o sulfato de tetradecil sodio

52 Una microespuma de acuerdo con la reivindicación 51 caracterizada porque el esclerosantes es polidocanol acuoso, la

concentración de polidocanol es de 0,5 a 4% vol/vol en el líquido

53 Una microespuma de acuerdo con la reivindicación 51 o reivindicación 52 caracterizada porque el esclerosante es realizado en agua o solución salina

54 Una microespuma de acuerdo con la reivindicación 53 caracterizada porque la solución salina es salin amortiguado de fosfato con pH 6,0 a pH 8,0

55 Una microespuma de acuerdo con la reivindicación 52, 53 o 54 caracterizada porque la dilución acuosa contiene una cantidad menor de alcohol

56 Una microespuma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 55 caracterizada porque contiene 1 a 10% de vol/vol de glicerol

57 Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 42 caracterizado porque produce una microespuma de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18

58 Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 19 a 42 caracterizado porque produce una microespuma de acuerdo con la descrita en cualquiera de las reivindicaciones 43 a 56

59 Un método para tratar a un paciente que necesita de escleroterapia de un vaso sanguíneo caracterizado porque comprende administrar una microespuma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 56 a ese vaso sanguíneo

60 Una utilización de una microespuma o dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 56 caracterizada porque se aplica para la fabricación de un medicamento para la eliminación de venas

61 Una microespuma de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 43 a 56 para uso en terapia

RESUMEN

Las microespumas esclerosantes terapéuticas mejoradas y métodos y dispositivos para realizar las mismas son provistos con la ventaja de producir una espuma inyectable de perfil consistente con mínima atención por el médico aún usado porcentajes elevados de volumen del gas dispersable en sangre, mientras que evita de esta manera el uso de cantidades potencialmente peligrosas de nitrógeno

JJC/csn/arc -
ID-000001/WPC13044

Fig.1.

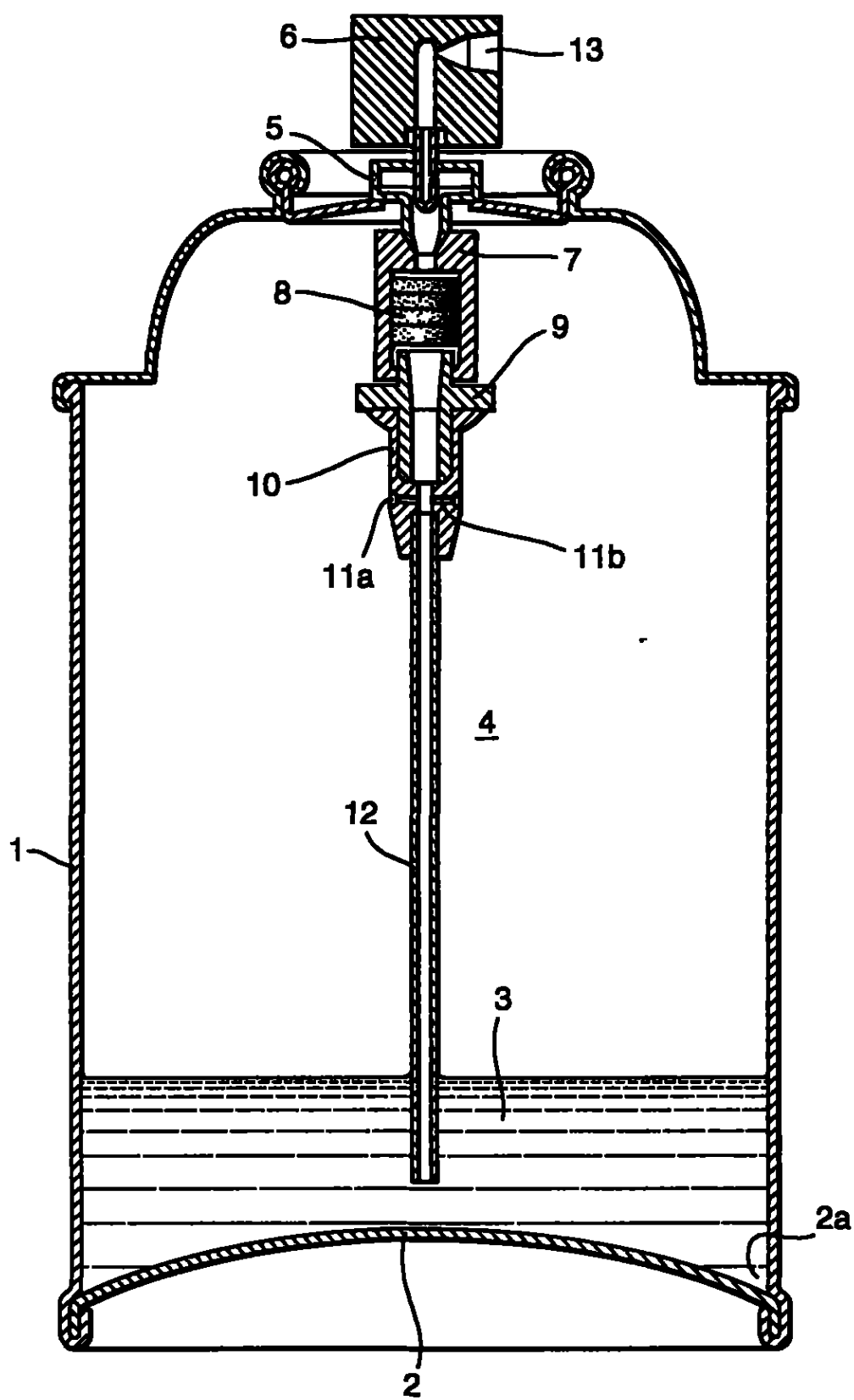


Fig.2.

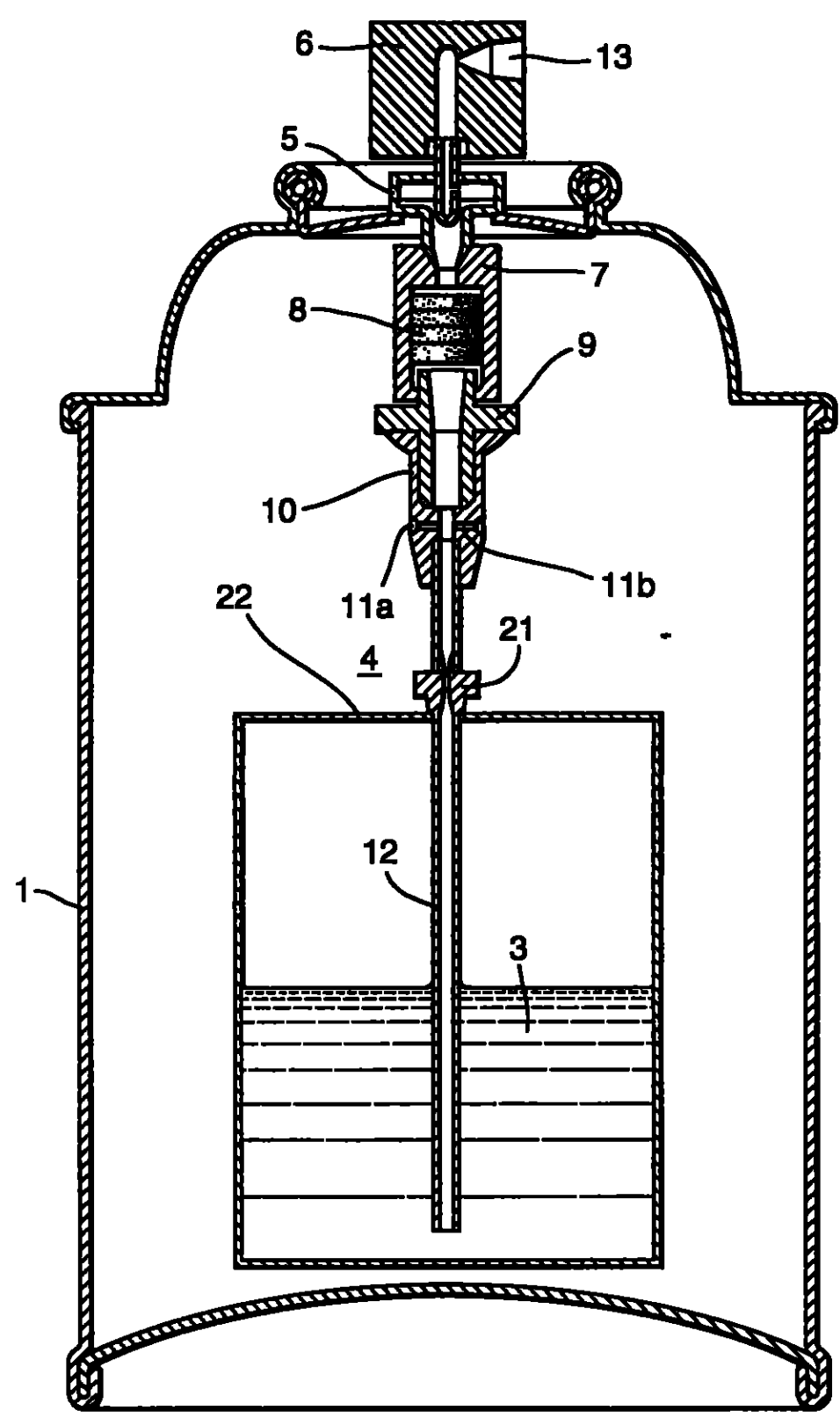


Fig.3.

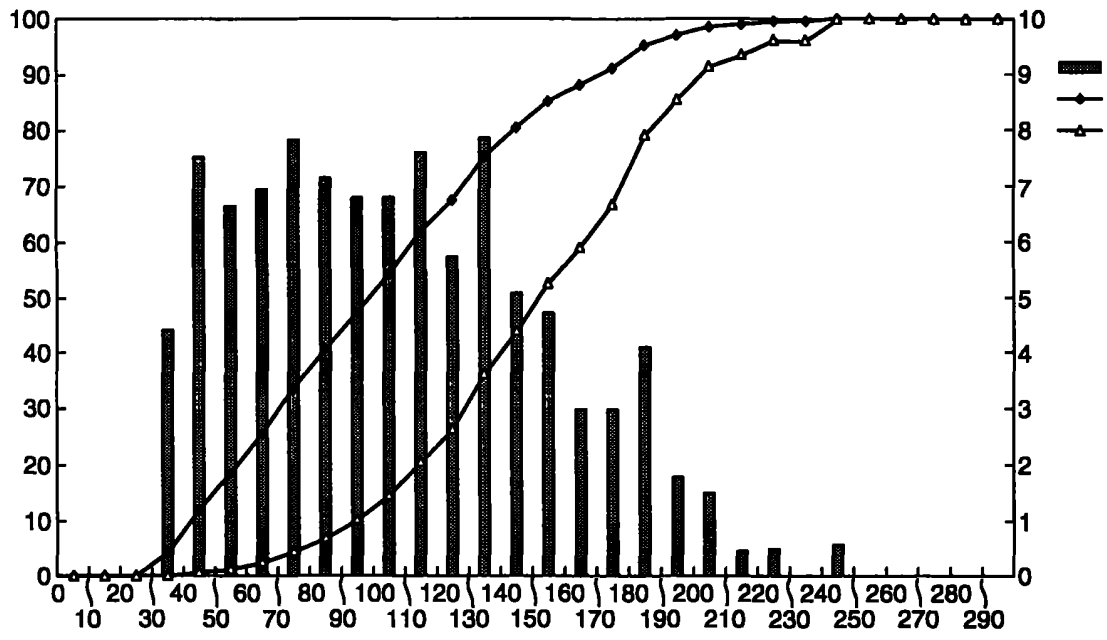
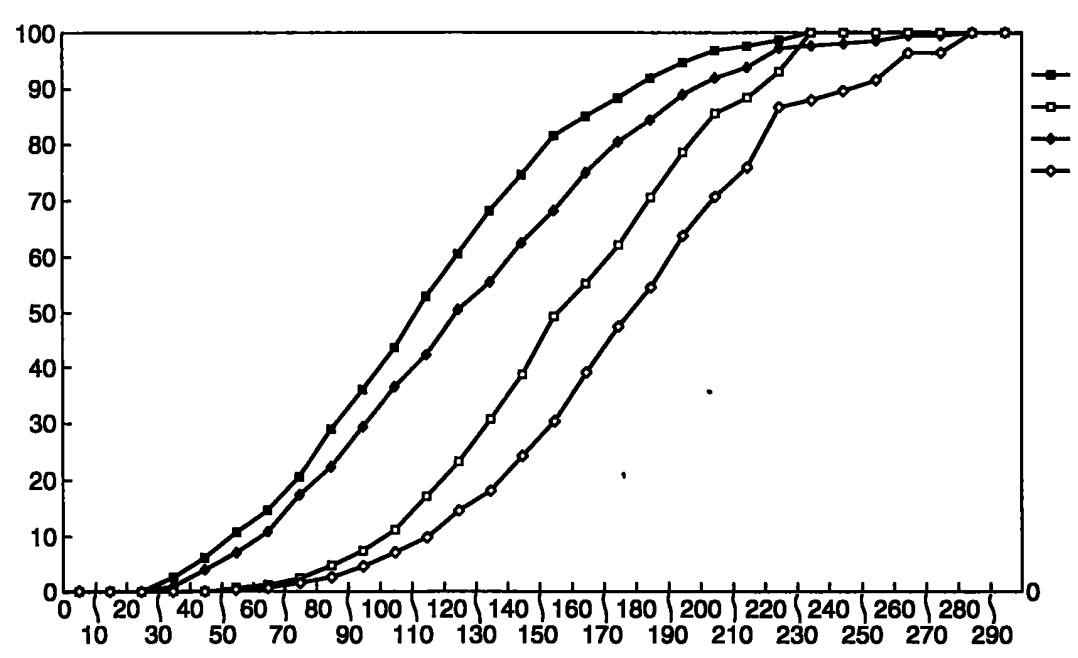


Fig.4.



2

Fig.5.

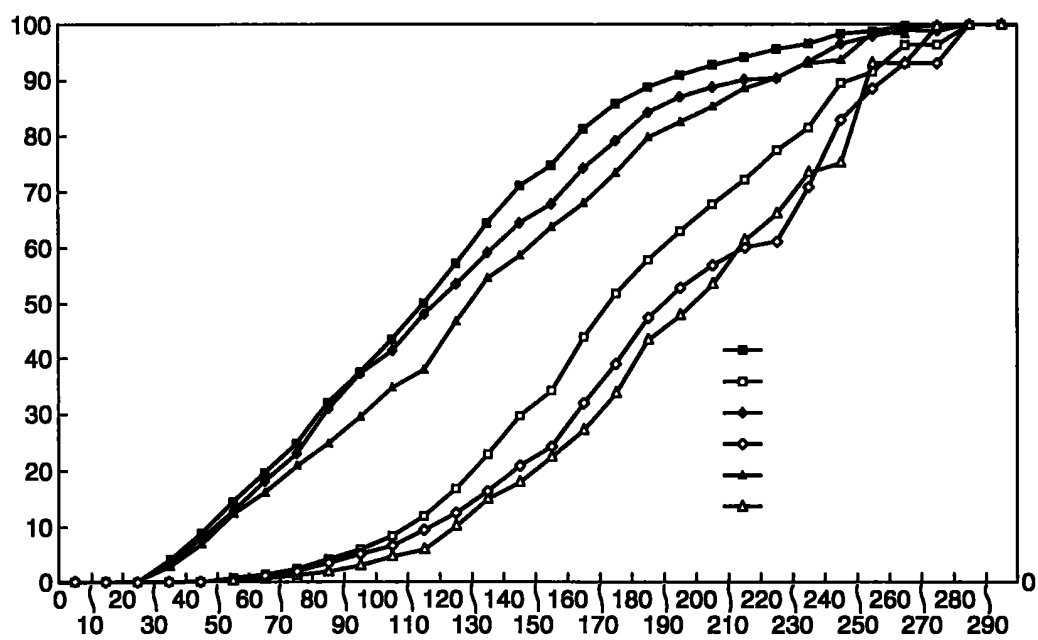


Fig.6.

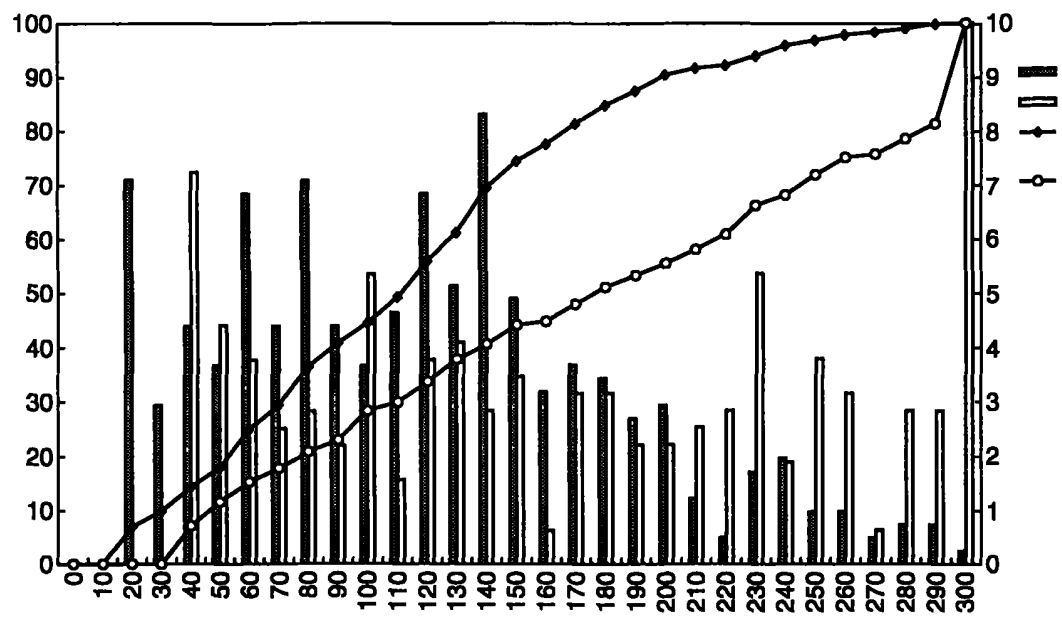


Fig.7.

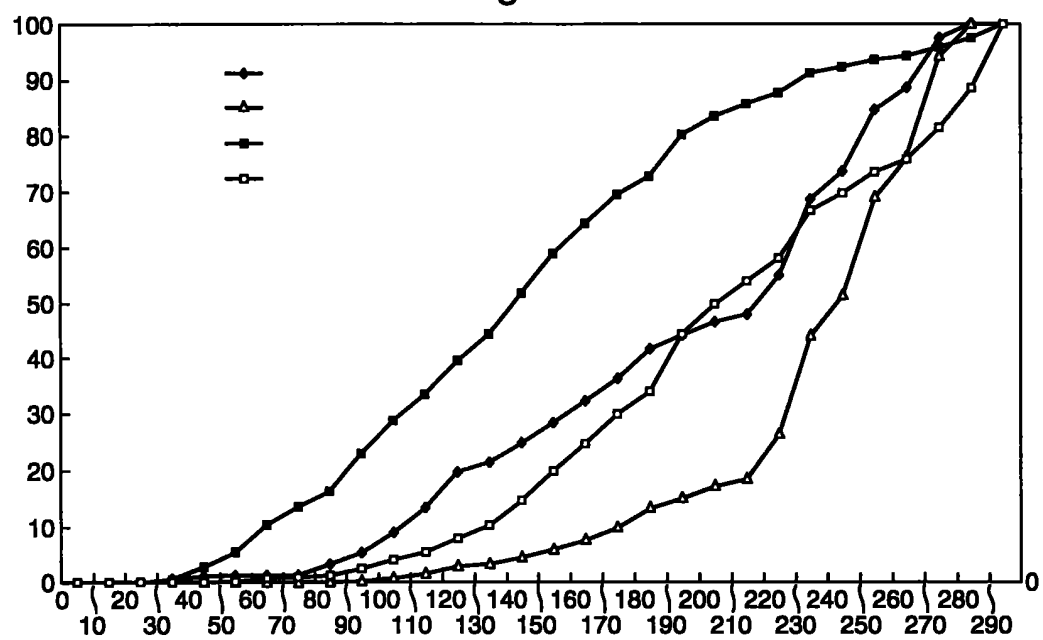


Fig.8.

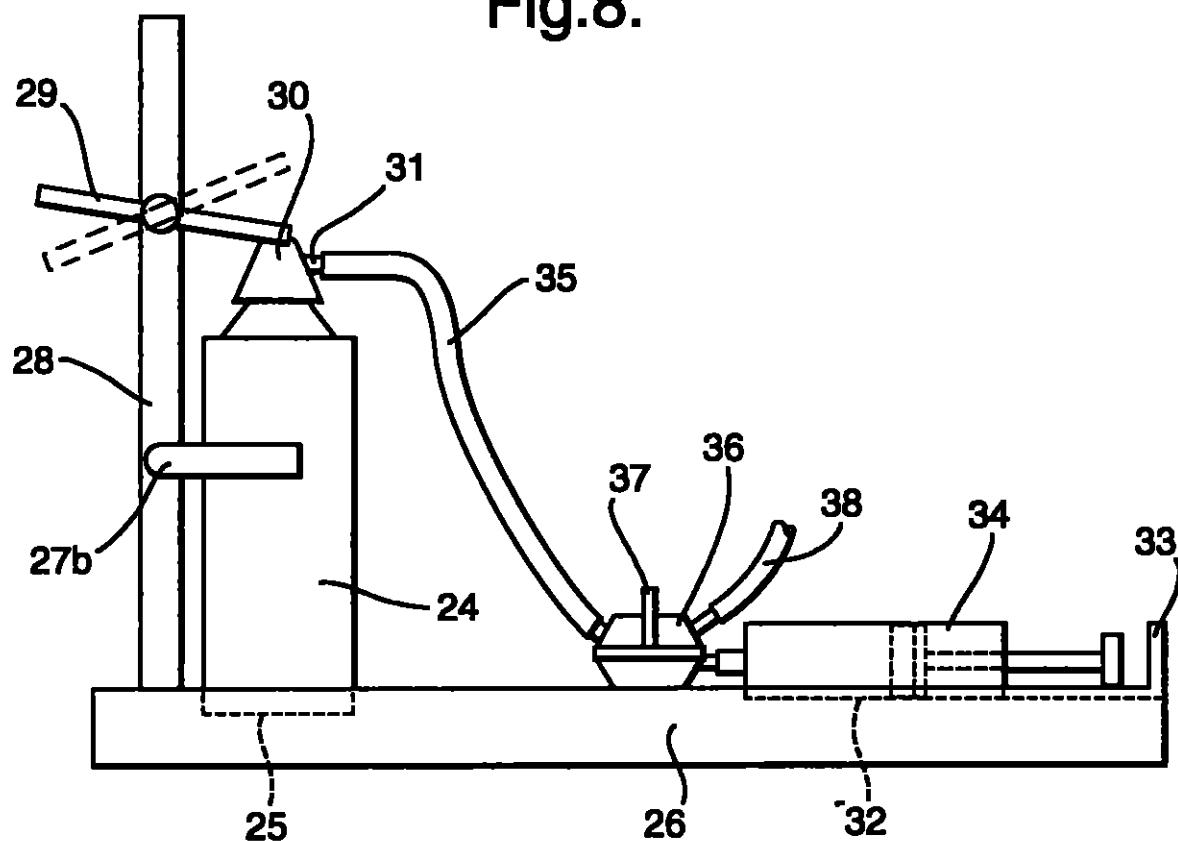
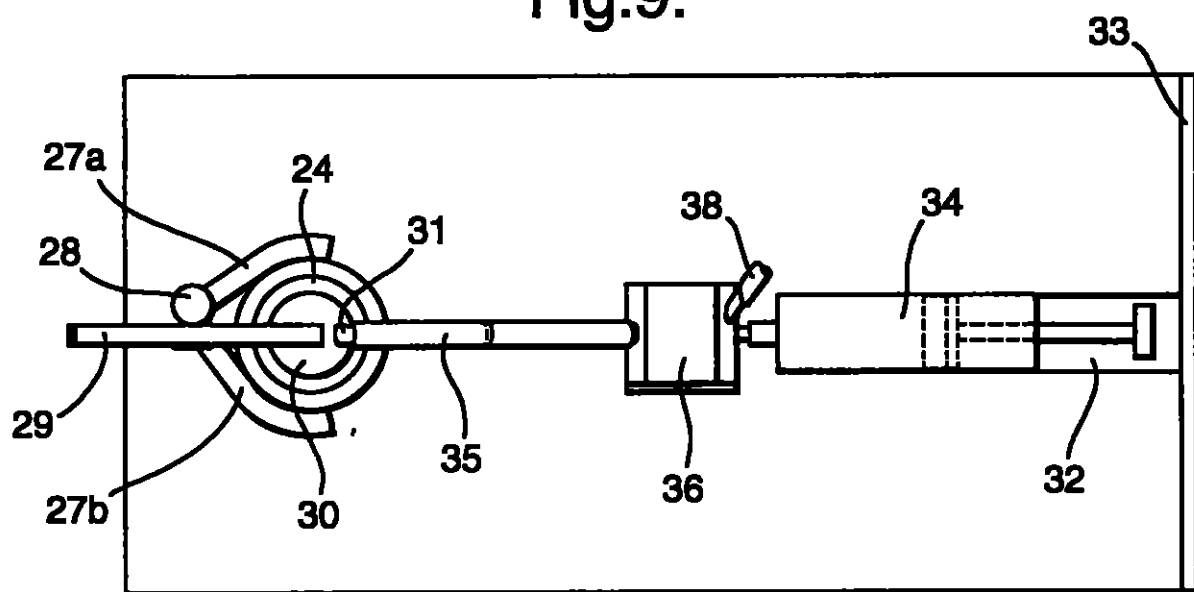


Fig.9.





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia

70

Expediente No			No de Follo
Item		No de Unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		
Observaciones: Acute Final			

CHEESWRIGHTS
NOTARIES PUBLIC

10 Pulpot Lane London EC3M 8BR
Telephone: 020 7623 9477 (or) 07000 NOTARIES

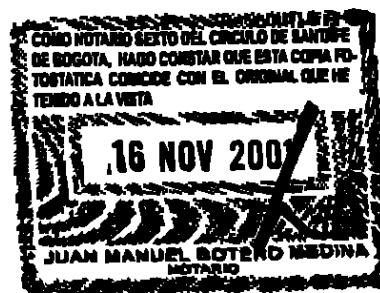
Facsimile 020 7623 5428
E-mail notary@cheeswrights.co.uk
www.cheeswrights.co.uk
DX 6277/London City EC3

Yo el infrascrito ANDREW JONATHAN CLAUDET notario publico con vecindad y ejercicio en la Ciudad de Londres, Inglaterra, por real autoridad debidamente facultado y jurado CERTIFICO ser autentica la firma puesta al pie del documento aqui anexo, por haber sido suscrita dicha firma ante mi en el día de hoy por el señor MALCOLM CARTER, Jefe de Formalidades de Patentes de la sociedad denominada BTG INTERNATIONAL LIMITED de esta Ciudad, estando dicho Señor en su citado caracter debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en representacion de la referida sociedad.

EN FE Y TESTIMONIO DE LO CUAL expido el presente que firmo y sello con el de mi oficio en Londres antedicha el día diecinueve de julio del año dos mil uno



TRADUCCION No 03 11/01
MARIA ELVIRA N. STELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



V P Ready
Ruth M Campbell J B Burgess E Gardiner
A J Claudet
I A Rogers

CA
AI
E
CAE
DOO

REI

RECEIVED

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by: A J Claudet
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of: Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of: The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

- 5 at London/Londres
6. the/le 19 July 2001
- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et du Commonwealth
- 8 Number/sous No: G918660

- 9 Stamp
timbre



- 10 Signature: J Garbrah

J Garbrah

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

TRANSLACION No. 03/101
MARIA LUISA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA # N° 72-38

BOGOTÁ, S. COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales

**REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY**

137934

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

BTG INTERNATIONAL LIMITED

of/ domiciliado (s) en

10 Fleet Place, Limeburner Lane,
London, EC4M 7SB, GB

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, EMILIO FERRERO, tpa. 31929, y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público o Cónsul de Colombia, en el extranjero y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden uno u otros según el caso asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, y denominaciones de origen su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos, b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, EMILIO FERRERO, tpa. 31929, and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them second. In such cases, the principal representative or the first or second alternates in their turn, or both of them shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons with or without jurisdiction, specially those administrative administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents utility models and industrial designs the registration of trademarks collective defensive and service marks, slogans, commercial names trade emblems, and denominations of origin, its renewal assignment, change of name or domicile voluntary cancellation and the registration of licenses of use of the above rights b) Actions of unfair competition protection to the consumer oppositions or observations administrative or Court cancellation nullity infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets and in general the civil penal, and administrative suits relating to those rights, actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this mandate, transigir, conciliate, admit the facts of the process, desist, cancel, receive, ratify the acts of agents without a Power of Attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

For and on behalf of BTG INTERNATIONAL LIMITED

In/en London, England

Malcolm Carter - Head of Patent Formalities

Firma

Signature

TRADUCCION No 031101

MARIA ELVI V. VERTELO

Traductora e Interprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Res. No. 2879 Min. Justicia

CAVELIER ABOGADOS

LEGALIZACION

El Señor Consul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Consul las pruebas que acreditan esos hechos (1) (2) y (3)

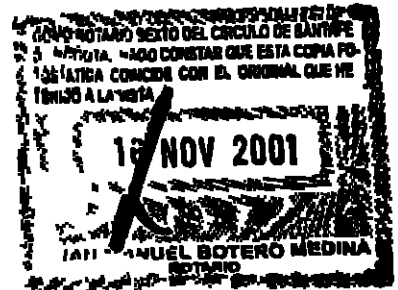
LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of Attorney (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. In this effect please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTARY PUBLIC (Signature)

TRADUCCION No. 03.1161
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA Segun los artículos 65 del C de P C y 480 del C de Co, si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante

TRADUCCIÓN OFICIAL No 03 11/01 preparada p r María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Representación y Poder escrito en inglés y español, por el cual BTG INTERNATIONAL LIMITED, domiciliada en 10 Fleet Place, Limeburner Lane, Londres, EC4M 7SB, GB, otorga poder a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO Y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ) Dado y firmado el 19 de julio de 2001 en Londres, Inglaterra (Firma ilegible) Malcolm Carter - Jefe de Formalidades de Patentes

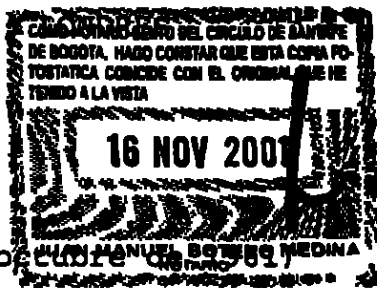
(Al dorso)

Notario Pública (Firma) (Firma ilegible)

(En español) CERTIFICACIÓN NOTARIAL de la firma y cargo de MALCOLM CARTER otorgada por ANDREW JONATHAN CLAUDET, Notario Público de la firma CHEESWRIGHTS Dada en la ciudad de Londres, el 19 de julio de 2001 (Firma ilegible) (Sello notarial) ANDREW JONATHAN CLAUDET, NOTARIO PÚBLICO

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)



- 1 País Reino Unido de la Gran Bretaña y Norte de Irlanda
- 2 Este documento público ha sido firmado por A J Claudet
- 3 Actuando en su capacidad de Notario Público

4 Lleva el sello/timbre de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5 En Londres

6 El 19 de julio de 2001

7 Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Relaciones Exteriores y Asuntos de la Mancomunidad

8 No G918660

9 Sello Oficina de Relaciones Exteriores y Asuntos de la Mancomunidad, Londres

10 Firma (Firma) J Garbrah

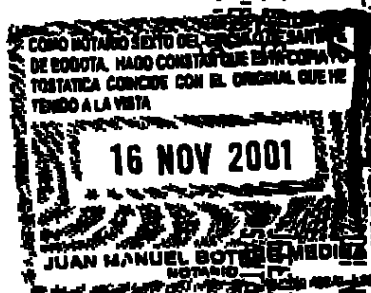
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación

COLO 13044-801-001-2

WPC 13044 - ID 2

NOV 14/01

Maria Elvira Martelo
TRADUCCION No. 2311/01
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No 2879 Min Justicia



CLAVE NOTARIA SEXTO D...
BOGOTÁ NO...
(2) FUE...
34 NOV 2001

COMO NOTARIO SEXTO DEL COLEGIO DE ABOGADOS
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA
FOTOSTÁTICA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE ME
FUE PRESENTADO A LA FECHA
16 NOV 2001
MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

75

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE www.cavelier-abogados.com
E MAIL cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISAI
CARRERA No 72 3a
BOGOTÁ 8 COLOMBIA

TELEFONO (57)(1) 34 3611
TELEFAX (57)(1) 717 9211 (57)(1) 310 4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E S D

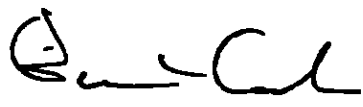
Poderdante BTG INTERNATIONAL LIMITED

Poder conferido el 19-07-2001

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929, con todas las facultades que me fueron conferidas

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER

T P A No 832

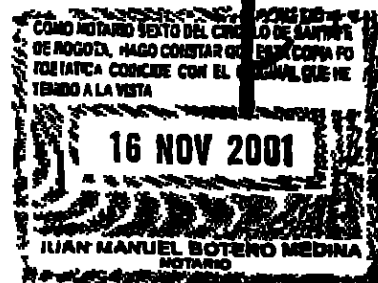
C C No 2 877 924 de Bogotá

Acepto


EMILIO FERRERO

T P A N° 31 929

C C No 438 019 de Usaquén



2e-780-2

NIT 860041 167 1

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 16 OCT 2001

Ante M^{te} JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente,

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

Y el(en) exhibió(aron) la(s) C. C.

2877924
438019

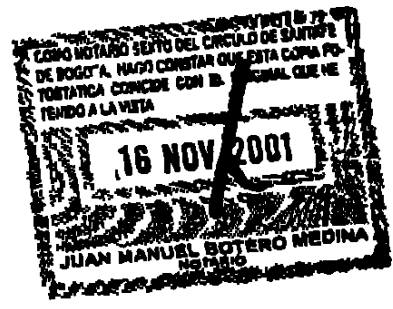
y la(s) Libreta(s) Militar(es)

837 - 31929

3. Los a. c. (s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
se hizo(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el contenido del mismo es cierto
Firma del Notario

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



3 76
CHEESWRIGHTS

NOTARIES PUBLIC

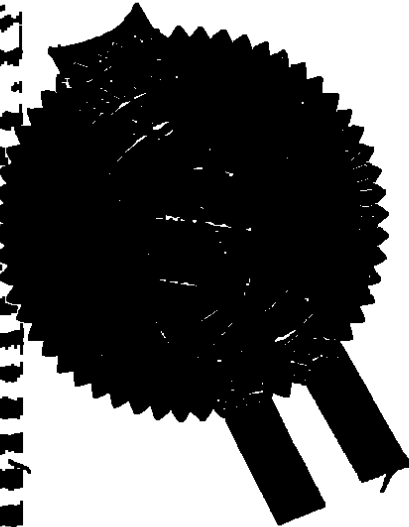
10 Pulpot Lane London EC3M 8BR
Telephones 020 7623 9477 (or) 07000 NOTARIES

Facsimile 020 7623 5428
E-mail notary@cheeswrights.co.uk
www.cheeswrights.co.uk
DX 6277/London City EC3

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME, I
ANDREW JONATHAN CLAUDET of the City of London
NOTARY PUBLIC by royal authority duly admitted and sworn
DO HEREBY CERTIFY the genuineness of the signatures of
DAVID DAKIN IORWERTH WRIGHT and ANTHONY
DAVID HARMAN subscribed to the document hereunto annexed,
such signatures having been this day subscribed in my presence by
the said David Dakin Iorwerth Wright and Anthony David
Harman, both therein named and described

IN FAITH AND TESTIMONY WHEREOF I the said notary have
subscribed my name and set and affixed my seal of office at London
aforesaid this seventh day of August in the year two thousand and
one

Maun



N P Ready
Ruth M Campbell J B Burgess E Gardiner
A J Claudet
I A Rogers

and at 29th Floor One Canada Square Canary Wharf London E14 5DN Telephones 020 7712 1565 Facsimile: 020 7712 1501

CHEESWRIGHTS

NOTARIES PUBLIC

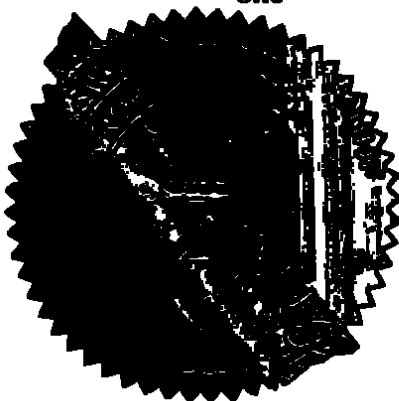
10 Pulpot Lane London EC3M 8BR
Telephone: 020 7623 9477 (or) 07000 NOTARIES

Facsimile 020 7623 5428
E-mail notary@cheeswrights.co.uk
www.cheeswrights.co.uk
DX 627/London City EC3

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME, I
ANDREW JONATHAN CLAUDET of the City of London
NOTARY PUBLIC by royal authority duly admitted and sworn DO
HEREBY CERTIFY the genuineness of the signatures of TARIQ
OSMAN and SHEILA BRONWEN SHILTON-BROWN
(previously known as SHEILA BRONWEN FLYNN) subscribed to
the document hereunto annexed, such signatures having been this day
subscribed in my presence by the said Tariq Osman and Sheila
Bronwen Shilton-Brown, both therein named and described

IN FAITH AND TESTIMONY WHEREOF I the said notary have
subscribed my name and set and affixed my seal of office at London
aforesaid this nineteenth day of July in the year two thousand and

one



N P Ready
Ruth M Campbell J B Burgess E Gardiner
A J Claudet

IA Rogers

and at 29th Floor One, Canada Square Canary Wharf London E14 5DY Telephone 020 7712 1565 Facsimile 020 7712 1501

For
(20070719)

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord**

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by A J Claudet
a été signé par**
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de**
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de**

Certified/Attesté

- 5 at London/à Londres**

6 the/le 19 July 2001

- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth**

- 8 Number/sous No G918661**

- 9 Stamp
timbre**



- 10. Signature J Garbrah**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

Colombia
ASSIGNMENT OF INVENTION

We Tariq OSMAN of Rockville, First floor flat, 165 Victoria Road, Alexandra Park, London, N22 7XH, England, Sheila Bronwen FLYNN of Bayeux Suite, 9 Astonbury Manor, Aston Lane, Aston, Nr Stevenage, Hertfordshire, SG2 7EH, England, David Dakin Iorwerth WRIGHT of 2 Austenwood Close, High Wycombe, HP11 1PT, England, Anthony David HARMAN of Orchard Cottage, Kit Lane, Checkendon, South Oxfordshire, RG8 0TY, England and Timothy David BOORMAN of 241 Halstead Road, Kirby-Le-Stoken, Frinton on Sea, Essex, CO13 0DX, England having made an invention entitled **GENERATION OF THERAPEUTIC MICROFOAM** hereby assign to **BTG INTERNATIONAL LIMITED**, a company registered in England (No 2664412) of 10 Fleet Place, Limeburner Lane, London, EC4M 7SB, England all our rights in the said invention in the territory of Colombia including the right to file a patent application in the said territory in its own name and for its own benefit

Dated this 7th day of August 2001

PLAS
SIL
HE
(1) Tariq Osman Date 19/07/01
OSMAN, Tariq

(2) Sheila Shilton-Brown
previously Flynn Date 19/7/01
FLYNN, Sheila Bronwen

(3) David Dakin Iorwerth Date 7/8/01
WRIGHT, David Dakin Iorwerth

(4) Anthony David Harman Date 7/8/01
HARMAN, Anthony David

(5) _____ Date _____
BOORMAN, Timothy David

Manuel V
Notary Public (signature)

TRADUCCIÓN OFICIAL No 14 11/01a realizada por Diego Vargas,
Traductor Oficial, Resolución No 0001 de 1999 del Ministerio de
Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia

137934

Colombia
CESIÓN DE INVENTO

Nosotros Tariq OSMAN domiciliado en Rockville, First Floor flat,
165 Victoria Road, Alexandra Park, Londres, N22 7XH, Inglaterra,
Sheila Bronwen FLYNN domiciliada en Bayeux Suite, 9 Astonbury
Manor, Aston Lane, Aston, Nr Stevenage, Hertfordshire, SG2 7EH,
Inglaterra, David Dakin Iorwerth WRIGHT domiciliado en el 2
Austenwood Close, High Wycombe, HP11 1PT, Inglaterra, Anthony
David HARMAN domiciliado en el Orchard Cottage, Kit Lane,
Checkendon, South Oxfordshire, RG8 0TY, Inglaterra y Timothy
David BOORMAN domiciliado en el 241 Halstead Road, Kirby-Le-
Stoken, Frinton on Sea, Essex, CO13 0DX, Inglaterra, habiendo
realizado un invento titulado **GENERACIÓN DE MICROESPUMA
TERAPÉUTICA** por el presente cedemos a **BTG INTERNATIONAL LIMITED**,
una compañía matriculada en Inglaterra (No 2664412) domiciliada
en el 10 Fleet Place, Limeburner Lane, Londres, EC4M 7SB,
Inglaterra todos nuestros derechos sobre dicho invento en el
territorio de Colombia, incluyendo el derecho a presentar una
solicitud de patente en dicho territorio a nombre propio y para
su propio beneficio

Fechado hoy 7 de Agosto de 2001

(1) Firma Ilegible Fecha 19/07/01
OSMAN, Tariq

- 81 80
- (2) Sheila Shilton-Brown
anteriormente Flynn Fecha 19/7/01
FLYNN, Sheila Bronwen
- (3) Firma Ilegible Fecha 7/8/01
WRIGHT, David Dakin Iorwerth
- (4) Firma Ilegible Fecha 7/8/01
HARMAN, Anthony David
- (5) _____ Fecha
BOORMAN, Timothy David

Firma Ilegible
Notario Público (firma)

\\DATA1SERVER\PATENTES\137\934\FORMALIDADES\CO -INV ASSIGN DOC\

CHEESWRIGHTS
NOTARIOS PÚBLICOS

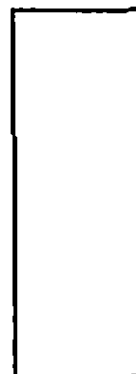
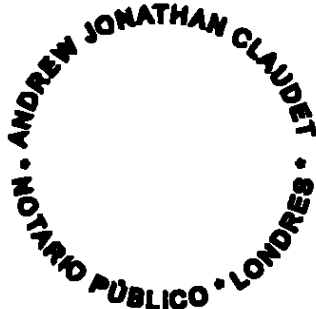
10 Philpot Lane Londres EC3M 8ER
Teléfono 020 7623 9477 (6) 07000 NOTARIES

Facsimil 020 7623 5428
Correo Electrónico notary@cheeswrights.co.uk
www.cheeswrights.co.uk
DX 627/Ciudad de Londres EC3

A TODOS AQUELLOS A QUIENES LOS PRESENTES LLEGAREN, YO ANDREW JONATHAN CLAUDET, NOTARIO PÚBLICO de la Ciudad de Londres debidamente admitido y juramentado por autorización real, POR EL PRESENTE CERTIFICO la autenticidad de las firmas de DAVID DAKIN IORWERTE WRIGET y ANTHONY DAVID HARMAN suscritas en el documento anexo, firmas que fueron suscritas hoy en mi presencia por los susodichos David Dakin Iorwerth Wright y Anthony David Harman, ambos nombrados y descritos en el documento

EN FE Y TESTIMONIO DE LO CUAL yo, el susodicho notario, he
suscrito mi nombre y colocado y fijado mi sello de oficio en
Londres en la antedicha oficina, hoy siete de agosto del año dos
mil uno

Firma ilegible



N P Ready

Ruth M Campbell J B Burgess E Gardiner

A J Claudet

I A Rogers

y en el Piso 29 de One Canada Square Canary Wharf London E14 5DY Teléfono 020 7712 1565 Facsimil 020 7712 1561

Al respaldo del certificado aparece

SIN TEXTO

CHEESWRIGHTS
NOTARIOS PÚBLICOS

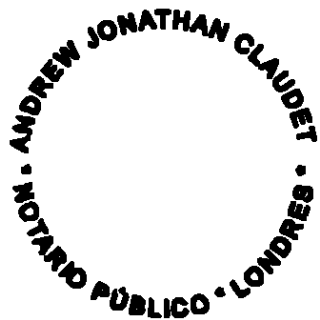
10 Philot Lane Londres EC3M 8BR
Teléfono 020 7623 9477 (6) 07000 NOTARIOS

Facsimil 020 7623 5428
Correo Electrónico: notary@cheeswrights.co.uk
www.cheeswrights.co.uk
DX 627/Ciudad de Londres EC3

A TODOS AQUELLOS A QUIENES LOS PRESENTES LLEGAREN, YO, ANDREW JONATHAN CLAUDET NOTARIO PÚBLICO de la Ciudad de Londres debidamente admitido y juramentado por autorización real, POR EL PRESENTE CERTIFICO la autenticidad de las firmas de TARIQ OSMAN y SHEILA BRONWEN SHILTON-BROWN (anteriormente conocida como SHEILA BRONWEN FLYNN) suscritas en el documento anexo, firmas que fueron suscritas hoy en mi presencia por los susodichos Tariq Osman y Sheila Bronwen Shilton-Brown, ambos nombrados y descritos en el documento

EN FE Y TESTIMONIO DE LO CUAL yo, el susodicho notario, he suscrito mi nombre y colocado y fijado mi sello de oficio en Londres en la antedicha oficina, hoy diecinueve de julio del año dos mil uno

Firma ilegible



N P Ready

Ruth M Campbell J B Burgess E Gardiner

A J Claudet

I A Rogers

y en el Piso 29 de One Canada Square Canary Wharf London E14 5DY Teléfono 020 7712 1565 Facsimil 020 7712 1501

Al respaldo de la hoja aparece

SIN TEXTO

(ANEXO)

APOSTILLA

(Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961/ Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1 País Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
 Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
 Este documento público/ Le présent acte public

2 Ha sido firmado por A J Claudet
 a été signé par

3 Actuando en capacidad de Notario Público
 agissant en qualité de

4 lleva el sello/estampilla de El Mencionado Notario Público
 est revêtu du sceau/timbre de

Certificado/Attesté

5 en Londres/ à Londres

6 El/le 19 de julio de 2001

7 por el Secretario de Estado Principal para Asuntos Extranjeros y de la
Comunidad de Su Majestad /

par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté Britannique aux
Affaires Etrangères et du Commonwealth

8 Número/ sous No G918661

9 Estampilla

10 Firma J Garbrah

timbre



Firma Ilegible

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2008 NOV 15/12/11
JEE DE LEBANON
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Por el Secretario de Estado/Pour le Secrétaire d'Etat

Leyendo de Sello

OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES Y DE LA COMUNIDAD LONDRES

Aparece un sello seco semejante al descrito anteriormente

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación

/COLO 13044-801-001-2/DVZ/ID 2835/WPCL002G

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIR. JUD. SAN J.
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Vargas

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (FOLIO) EN ES(CA) NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA

15 NOV. 2001



15 NOV 2001
BOGOTÁ

CHEESWRIGHTS

NOTARIES PUBLIC

10 Philpot Lane London EC3M 8BR
Telephones: 020 7623 9477 (or) 07000 NOTARIES

Facsimile: 020 7623 5428
E-mail: notary@cheeswrights.co.uk
www.cheeswrights.co.uk
DX 627/London City EC3

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME, I
ANDREW JONATHAN CLAUDET of the City of London
NOTARY PUBLIC by royal authority duly admitted and sworn
DO HEREBY CERTIFY the genuineness of the signature "Tim
Boorman" subscribed to the document hereunto annexed, such
signature having been this day subscribed in my presence by
TIMOTHY DAVID BOORMAN, whose identity I attest

IN FAITH AND TESTIMONY WHEREOF I the said notary have
subscribed my name and set and affixed my seal of office at London
aforesaid this second day of November in the year two thousand and
one

Andrew Jonathan Claudet



N P Ready
Ruth M Campbell J B Burgess E Gardiner
A J Claudet

I A Rogers

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by A J Claudet
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

- 5 in London/à Londres

6 the/le 02 November 2001

- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

- 8 Number/sous No **G953018**

- 9 Stamp
timbre



- 10 Signature A Beckwith

For the Secretary of State, Principal Secretary of State

137934

**Colombia
ASSIGNMENT OF INVENTION**

We Tariq OSMAN of Rockville, First floor flat, 165 Victoria Road, Alexandra Park, London, N22 7XH, England, Sheila Bronwen FLYNN of Bayeux Suite, 9 Astonbury Manor, Aston Lane, Aston, Nr Stevenage, Hertfordshire, SG2 7EH, England, David Dakin Iorwerth WRIGHT of 2 Austenwood Close, High Wycombe, HP11 1PT, England, Anthony David HARMAN of Orchard Cottage, Kit Lane, Checkendon, South Oxfordshire, RG8 0TY, England and Timothy David BOORMAN of 241 Halstead Road, Kirby-Le-Stoken, Frinton on Sea, Essex, CO13 0DX, England having made an invention entitled **GENERATION OF THERAPEUTIC MICROFOAM** hereby assign to **BTG INTERNATIONAL LIMITED**, a company registered in England (No 2664412) of 10 Fleet Place, Limeburner Lane, London, EC4M 7SB, England all our rights in the said invention in the territory of Colombia including the right to file a patent application in the said territory in its own name and for its own benefit

Dated this 2nd day of NOVEMBER 2001

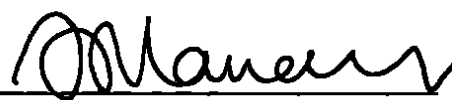
(1) _____ Date
OSMAN, Tariq

(2) _____ Date
FLYNN, Sheila Bronwen

(3) _____ Date
WRIGHT, David Dakin Iorwerth

(4) _____ Date
HARMAN, Anthony David

(5)  Date 2 November 2001
BOORMAN, Timothy David


Notary Public (signature)

8789

TRADUCCIÓN OFICIAL 122/2001 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN IDIOMA
INGLES REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL
APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA
137934

COLOMBIA

CESIÓN DE INVENTO

Nosotros, Tariq OSMAN ✓ de Rockville, First Floor flat, 165
Victoria Road, Alexandra Park, London, N22 7XH, England, Sheila
Bronwen FLYNN ✓ de Bayeux Suite, 9 Astonbury Manor, Aston Lane,
Aston, Nr Stevenage, Hertfordshire, SG2 7EH, England, David
Dakin Iorwerth WRIGHT ✓ de 2 Austenwood Close, High Wycombe, HP11
1PT, England, Anthony David HARMAN ✓ de Orchard Cottage, Kit Lane,
Checkendon, South Oxfordshire, RG8 0TY, England y Timothy David
BOORMAN ✓ de 241 Halstead Road, Kirby-Le-Stoken, Frinton on Sea,
Essex, CO13 0DX, England (Inglaterra), hemos hecho un invento
titulado GENERACIÓN DE MICROESPUMA TERAPÉUTICA, y por el presente
traspasamos a BTG INTERNATIONAL LIMITED, una empresa registrada
en Inglaterra (número 2664412) de 10 Fleet Place, Limeburner
Lane, Londres, EC4M 7SB, Inglaterra, todos nuestros derechos
sobre dicho invento en el territorio de Colombia, incluyendo el
derecho a presentar una solicitud de patente en dicho territorio
a su propio nombre y para su propio beneficio

Fechado hoy 2 de noviembre del 2001

(1) _____ Fecha
OSMAN, Tariq

(2) _____ Fecha
FLYNN, Sheila Bronwen

(3) _____ Fecha
WRIGHT, David Dakin Iorwerth

(4) _____ Fecha
HARMAN, Anthony David

(5) _____ Fecha 2 noviembre 2001
BOORMAN, Timothy David (firmado)

Firmado (ilegible)
Notario público

MEMBRETE
CHEESWRIGHTS
NOTARIOS PÚBLICOS

10 Philpot Lane, London EC3M 8BR

Teléfono 020 7623 9477 o 07000 NOTARIES

Facsimile 020 7623 5428

E-mail notary@cheeswrights co uk

www.cheeswrights co uk

DX 627/ London City EC3

A QUIENES LLEGUE LA PRESENTE, yo ANDREW JONATHAN CLAUDET ,
notario público de la ciudad de Londres, admitido por autoridad
real y debidamente juramentado, por el presente certifico el
carácter genuino de la firma "Tim Boorman" que aparece en el
documento adjunto, la cual ha sido hoy escrita en mi presencia
por TIMOTHY DAVID BOORMAN, cuya identidad certifico

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR, yo en calidad de notario he firmado
y fijado mi sello oficial en Londres hoy dos de noviembre del año
dos mil uno

Firma ilegible

N P Ready

Ruth M Campbell, J B Burgess, E Gardiner

A J Claudet

91
82
3

Sello realizado fijado sobre papel plateado, unido al texto por un hilo de color rojo brillante mediante un lazo hecho a través de un remache dorado ANDREW JONATHAN CLAUDET, NOTARIO PÚBLICO, LONDRES

I A Rogers-

y en 29th Floor One Canada Square Canary Wharf London E14 5DY
Teléfono 020 7712 1565, Fascímil 020 7712 1501

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1 País Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2 ha sido firmado por A J CLAUDET

3 quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO

4 lleva el sello del NOTARIO PÚBLICO arriba mencionado

CERTIFICADO

5 en Londres

6 el 2 de noviembre de 2001

7 por el Secretario de estado principal de Su Majestad para
asuntos extranjeros y de la comunidad

8 Número G953018

9 Sello realizado

Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Comunidad, Londres

10 Firma A Beckwith

A nombre del secretario de estado

COLO-13044-801-001-2

WPCL002G ID 2863

Bogotá, 23 de noviembre de 2001

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
"TRADUCTOR OFICIAL"
BOGOTÁ, COLOMBIA
Eduardo Calado Noguera
Eduardo Calado Noguera

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 NOV 26 A 11 08

Edo
C.E. DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

194309
Edo
C.E. DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEYTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS ANTERIORES FIRMAS PUESTAS POR

Edo

IDENTIFICADOS CON C.C No (9)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 26 NOV. 2001



Edo

92



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01182509 80000000
Fecha (AND): 2001-12-03 16:37:06
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios 90

RECIBO OFICIAL DE CAJA 01 - 68,653
FECHA OCTUBRE 30 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Mo PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	05000110-6	6482967	30/10/2001	4 384,740 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01	BOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	356,640 00
		TOTAL :	\$ 356,640 00

SON TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

C66 13044-001-001-2

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

93 91

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

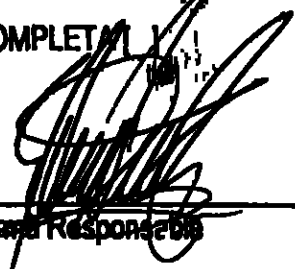
	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	☐	☐
MODELO DE UTILIDAD	☐	☐
• Indicación de que se solicita la concesión de una patente	☐	☐
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	☐	☐
• Descripción de la invención	☐	☐
• Dibujos de ser estos pertinentes	☐	☐
• Comprobante de Pago de las tasas establecidas	☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA	☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

• Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	☐	☐
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	☐	☐
• Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	☐	☐
• Comprobante de pago de las tasas establecidas	☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA	☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

• Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado	☐	☐
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	☐	☐
• Representación gráfica del esquema de trazado	☐	☐
• Comprobante de pago de las tasas establecidas	☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA	☐


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 01103509 00000000 Folios 90
Fecha (MM) 2001-12-03 16:37:00
Tramite 002 PATENTES 0 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

11/12/01 16:37:00
Creador: 11/12/01
11/12/01 16:37:00
Deposito: 11/12/01

Folio 92

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)

REFERENCIA.	Radicación No	01-103509
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No	0318
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión

Siendo manifestación expresa del interesado, la solicitud no será publicada antes de los 18 meses contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud, esto es a partir del día 03 de junio de 2003

Cúmplase

Dado en Bogotá DC, a los 26 FEB 2002

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá DC,

Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha
expiró el

El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 529 de la
El término hábil señalado por la ley
y SI ____ NO ____ se presentaron oposiciones por parte de terceros

202027