



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 940**

51 Int. Cl.:
A61B 17/00 (2006.01)
B01F 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07717297 .1**
96 Fecha de presentación : **17.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1973475**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

54 Título: **Dispositivo, sistema y método de mezcla.**

30 Prioridad: **17.01.2006 US 759695 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.12.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.12.2010

73 Titular/es: **BAXTER INTERNATIONAL Inc.**
One Baxter Parkway, DF3-2E
Deerfield, Illinois 60015, US
BAXTER HEALTHCARE S.A.

72 Inventor/es: **Delmotte, Yves**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 348 940 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DISPOSITIVO, SISTEMA Y MÉTODO DE MEZCLA**Descripción****5 Antecedentes**

En general, la presente descripción se refiere a un mezclador en línea para mezclar múltiples componentes de una corriente de fluidos combinados, tal como un sellante u otra corriente de fluidos combinados compuestos de múltiples componentes. Más en particular, la presente descripción se refiere a tales mezcladores en línea, a sistemas que utilizan dichos mezcladores en línea y a métodos de mezcla en línea en el campo del sellado de heridas y tejidos, por ejemplo con fibrina. De forma todavía más particular, la presente invención se refiere a composiciones de fibrina preparadas mediante dicha mezcla en línea.

La mezcla en línea de corrientes de fluidos combinados, incluyendo corrientes de fluidos de distinta viscosidad, puede ser útil en una amplia variedad de instalaciones que incluyen el campo médico, la industria alimentaria, electrónica, del automóvil, energía, petróleo, industrias farmacéuticas, químicas, de fabricación y otras. En un ejemplo de aplicación en el campo médico, la mezcla en línea de dos o más corrientes de fluidos combinados se emplea para formar un sellante, tal como un sellante de tejidos, que se aplica a tejido humano y animal. Dicho sellante se puede emplear para sellar o reparar tejidos en un sitio quirúrgico o de herida, para interrumpir el sangrado, sellar heridas, tratar quemaduras o como injertos de piel, así como una variedad de otros objetivos. En la industria alimentaria, la mezcla en línea de dos o más componentes es útil para la combinación de alimentos y composiciones de bebidas. En la industria electrónica y/o de fabricación, la combinación de dos o más componentes se puede emplear para crear revestimientos o sellantes, según se desee, para aplicaciones particulares. Esto puede incluir revestimientos o sellantes que sean ópticamente transparentes, eléctricamente conductores o aislantes, térmicamente conductores o resistentes a altas temperaturas o útiles en aplicaciones criogénicas o de muy bajas temperaturas. En el campo oftalmológico, la mezcla en línea de dos o más componentes puede resultar deseable para proporcionar cantidades relativamente pequeñas o caudales bajos de un agente tratante para el tratamiento del ojo. En las industrias de

combustibles o de energía, la mezcla en línea de aire, agua u otros componentes con combustible puede resultar útil para crear combustibles ambientalmente más seguros o más limpios. La mezcla en línea puede ser útil también en la fabricación de partículas nano- o micro-dimensionadas y de suspensiones de partículas para su utilización en el campo médico (tal como el suministro de medicamentos).

En el campo médico, y particularmente en el campo de los sellantes de tejidos utilizados para sellar o reparar tejidos biológicos, dicho sellante está compuesto típicamente por dos o más componentes que, cuando se mezclan, forman un sellante con suficiente adherencia para la aplicación deseada, de forma que se sella o repara la piel u otro tejido. Dichos componentes sellantes preferentemente son biocompatibles y pueden ser absorbidos por el cuerpo, o son de otro modo inofensivos para el cuerpo, de modo que no exigen su retirada posterior. Por ejemplo, la fibrina es un sellante de tejido bien conocido formado a partir de una combinación de al menos dos componentes primarios -fibrinógeno y trombina- que tienen, dependiendo de la temperatura, distinta viscosidad, de aproximadamente 200 cps y 15 cps respectivamente. Al ponerse en contacto uno con otro, los componentes de fibrinógeno y trombina interactúan formando un sellante de tejido, la fibrina, que es extremadamente viscosa.

Los componentes sellantes se pueden mantener en recipientes individuales y se combinan antes de la aplicación. Sin embargo, debido a que los componentes sellantes como el fibrinógeno y la trombina tienen distinta viscosidad, a menudo resulta difícil conseguir una mezcla completa y perfecta. Cuando los componentes se mezclan inadecuadamente, entonces la eficacia del sellante para sellar o unir el tejido en la superficie de trabajo se ve comprometida.

La mezcla inadecuada del tipo descrito anteriormente representa también un problema que está presente en otros campos médicos y/o no médicos donde se requiere mezclar conjuntamente dos o más componentes con viscosidades relativamente diferentes. Dichos componentes pueden tender a separarse uno de otro antes de ser utilizados o repartidos en una corriente no perfectamente mezclada ni mucho menos, debido, al menos en parte, a sus distintas viscosidades, caudales y dependiendo de la temperatura y de la cantidad de tiempo durante el cual se puede almacenar dicha mezcla antes de su utilización.

Para superar las dificultades de formación de fibrina altamente viscosa en el campo médico, con el fin de proporcionar un sellante de tejido, es común proporcionar una mezcla en línea de dos o más componentes -en lugar de la mezcla discontinua o en tanque de los componentes- para formar un sellante de tejido justo antes de su aplicación en una superficie de trabajo. Dicho sellante se puede aplicar mediante un dosificador que eyecta el sellante directamente sobre el tejido u otro sustrato o superficie de trabajo. Ejemplos de dosificadores de sellante de tejidos son conocidos de las patentes de Estados Unidos N° 4.631.055, 4.846.405, 5.116.315, 5.582.596, 5.665.067, 5.989.215, 6.461.361, 6.585.696, 6.620.125 y 6.802.822, así como la publicación PCT WO 96/39212. Otros ejemplos de tales dosificadores también son los vendidos bajo las marcas comerciales Tissomat ® y Duploject®, comercializadas por Baxter AG. Típicamente, en estos dispositivos de la técnica anterior, se combinan dos corrientes individuales de los componentes fibrinógeno y trombina y la corriente combinada se distribuye en la superficie de trabajo. La combinación de las corrientes de fibrinógeno y trombina inicia la reacción que resulta en la formación del sellante de fibrina. Aunque sea importante la perfecta mezcla para la formación de fibrina, el ensuciado o la obstrucción de la boquilla del dosificador puede dificultar la dosificación adecuada de fibrina. Tal suciedad u obstrucción puede provenir del contacto o de la mezcla de los componentes sellantes en un dosificador durante un período de tiempo prolongado antes de la eyección de los componentes sellantes desde la boquilla dosificadora.

En los sistemas actuales de mezcla, la calidad de mezcla de dos o más componentes con distintas viscosidades puede variar según el caudal. Por ejemplo, en ciertas condiciones de flujo, los componentes se pueden distribuir como corriente no perfectamente mezclada ni mucho menos. En consecuencia, se desea proporcionar un sistema de mezcla que no dependa del caudal para conseguir una mezcla suficiente.

La US 2006/009801 describe un método para tratar la efusión pleural mediante el pegado de la pleura con un adhesivo adecuado. El pegamento puede estar envasado en dos partes líquidas en un aplicador, tal como una jeringa en dos partes, mezclándose ambas partes a medida que se distribuyen. El sistema puede presentar también un tapón poroso u otro filtro localizado distalmente de una cámara de mezcla.

La WO 2005/048977 describe un sistema para que un líquido esclerosante forme espuma con un gas. Se mezclan el gas y el líquido y la

corriente de fluidos combinados pasa entonces por una unidad de formación de espuma.

La DE 203 07 153 describe un dispositivo para aumentar la concentración de gas en el agua potable. El gas y el agua se mezclan en un montaje de boquilla y el agua tratada pasa entonces por una disposición de micro-pantallas de diversos tamaños de malla que se puede utilizar para controlar la estructura de burbujas de la mezcla gas-agua.

La US 3.861.652 describe un dispositivo y un método de mezcla, de acuerdo con el preámbulo de las reivindicaciones 1 y 24, para mezclar líquidos de distintas viscosidades que comprende secciones de mezcla inicial y final, provistas cada una de placas deflectoras curvadas de mezcla, y una sección pantalla entre las dos secciones de mezcla. La sección pantalla se ajusta con una pantalla cilíndrica o malla por la que pasan los líquidos. Se indica que las pantallas de 100 mesh o más finas son preferentes.

Aunque los dispositivos de la técnica anterior han funcionado hasta cierto punto en la formación y dosificación de mezclas, sigue existiendo la necesidad de proporcionar un mezclador y un sistema dosificador que proporcione una mezcla fiable y perfecta de al menos dos componentes (por ejemplo para un sellante de tejidos) para su aplicación en una superficie de trabajo deseada o para otras aplicaciones en otros campos. Dicho sistema de mezcla podría proporcionarse para distribuir la mezcla justo antes o al menos muy cerca de su uso pretendido o aplicación. Preferentemente, dicho mezclador y sistema de distribución evitaría también la suciedad o la obstrucción indebida del dosificador.

25

Sumario

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un sistema para mezclar al menos dos componentes individuales según la reivindicación 1.

En un aspecto, la presente descripción se dirige a un dispositivo sellante de tejidos para la mezcla de al menos dos corrientes individuales de componentes que, cuando se mezclan, forman una corriente de fluidos combinados. El dispositivo incluye una primera vía de paso adaptada para comunicar con una de entre al menos dos corrientes individuales y una segunda vía de paso adaptada para comunicar con la otra de las al menos dos corrientes

individuales. Se proporciona un elemento de mezcla poroso (también denominado aquí mezclador) que comunica con cada una de las vías de paso primera y segunda. El mezclador incluye un retículo tridimensional que define una pluralidad de pasos tortuosos de interconexión. El mezclador tiene
5 características físicas seleccionadas para mezclar suficientemente las corrientes de los componentes de la corriente de fluidos combinados. Las características incluyen una o más de entre un pequeño tamaño de poro, espesor y porosidad.

En una realización particular, las características del mezclador incluyen la porosidad y un tamaño medio de poro previsto para una corriente mezclada
10 generalmente homogénea. Por ejemplo, el tamaño medio de poro de flujo puede situarse entre aproximadamente 5 y 300 micras. En otro ejemplo particular, el mezclador tiene un tamaño medio de poro de flujo en el rango de aproximadamente 15 y 100 micras. En otro ejemplo, el mezclador tiene una porosidad de entre aproximadamente el 20% y el 60% y en particular una
15 porosidad en el rango de aproximadamente el 20% y el 40%. En otro ejemplo, el mezclador tiene un espesor en el rango de aproximadamente 1,5 a 3,0 milímetros. En otro ejemplo, el producto del tamaño medio de poro de flujo, espesor y porosidad del mezclador se encuentra en el rango de aproximadamente 0,016 a 0,055.

20 El dispositivo descrito anteriormente además puede tener un valor K en el rango de aproximadamente 5 a 17, tal como se determina mediante la Ley de Darcy descrita más detalladamente más adelante.

En otra realización, la presente invención se dirige a un dispositivo que proporciona una corriente de fluidos combinados que es fibrina a partir de una
25 mezcla de cantidades seleccionadas de fibrinógeno y trombina. La mezcla de fibrina puede caracterizarse por el grado o la velocidad de reticulación, tal como se mide mediante la proporción entre la cantidad de una cadena de constituyentes en la mezcla de fibrina y la cantidad de la misma cadena de constituyentes presente en el fibrinógeno. La cadena de constituyentes puede
30 incluir una cadena de monómeros alfa. Además, el fibrinógeno y la mezcla de fibrina incluyen al menos una cadena de monómeros alfa, albúmina y una cadena de monómeros beta y una velocidad de reticulación medida por el valor Q, que es el cociente X_n/X_1 donde X_1 y X_n representan el coeficiente de la cadena alfa con respecto a la cantidad combinada de albúmina y de cadena
35 beta respectivamente para el fibrinógeno y la mezcla. La cantidad de la cadena de constituyentes en el fibrinógeno, por ejemplo cuando la cadena de

constituyentes es una cadena de monómeros alfa, puede ser superior a la cantidad de la cadena de constituyentes en la mezcla de fibrina. En otro ejemplo, cuando la corriente de fluidos combinados es una mezcla de fibrina de cantidades seleccionadas de fibrinógeno y trombina, la fibrina y/o el grado de mezcla de los componentes se puede caracterizar mediante una característica óptica inicial. La corriente de fluidos combinados proporciona una característica óptica relativamente uniforme que indica que el primero y el segundo componentes están lo suficientemente mezclados para formar una mezcla de fibrina. Una de entre la primera y la segunda características ópticas puede ser la fluorescencia.

En otra realización, la presente invención se dirige al dispositivo incluyendo dos mezcladores colocados en serie. El mezclador es un elemento poroso y, en otro ejemplo, varios mezcladores pueden estar distanciados en una relación de separación uno de otro. En otro ejemplo, los mezcladores pueden ser contiguos. En otro ejemplo, el mezclador puede encontrarse aguas abajo de un emplazamiento en el que al menos se combinan dos corrientes individuales en primer lugar. En otro ejemplo, el mezclador puede comprender un material poroso seleccionado de entre el grupo consistente en vidrio, cerámica, metal o polímero. En otro ejemplo, el mezclador puede ser un material sinterizado seleccionado de entre el grupo consistente en vidrio, cerámica, metal o polímero. El mezclador puede ser un polímero sinterizado y en particular el mezclador puede estar compuesto de polipropileno o polietileno sinterizado.

En otra realización, la presente descripción se dirige a un dispositivo para preparar una composición de fibrina que comprende una mezcla de cantidades seleccionadas de fibrinógeno y trombina, donde la mezcla comprende una cantidad seleccionada de la cadena de constituyentes, cadena de constituyentes que también está presente en el fibrinógeno. La mezcla tiene una velocidad de reticulación, según se mide con el valor Q , que se mide mediante el cociente X_n/X_1 , donde X_n se basa, al menos en parte, en la cantidad de la cadena de constituyentes en la mezcla y X_1 se basa, al menos en parte, en la cantidad de la cadena de constituyentes presente en el fibrinógeno. El valor Q es al menos inferior a aproximadamente 0,91.

En otra realización, el fibrinógeno y la mezcla incluyen al menos una cadena de monómeros alfa, albúmina y una cadena de monómeros beta, y X_1 y X_n representan cada uno el coeficiente de la cadena alfa con respecto a la cantidad combinada de albúmina y de cadena beta respectivamente para el

fibrinógeno y la mezcla. En otra realización, la cadena de constituyentes es un monómero alfa. En otro aspecto, la cantidad de cadena de monómeros alfa del fibrinógeno es superior a la cantidad de la cadena de monómeros alfa en la mezcla de fibrina. En un ejemplo particular, el valor Q es inferior a
5 aproximadamente 0,9 y puede ser inferior a aproximadamente 0,8.

En otra realización, la presente invención se dirige a un dispositivo para preparar una composición de fibrina que incluye un primer componente de fibrinógeno con una primera característica óptica y un segundo componente de trombina con una segunda característica óptica. El primero y el segundo
10 componentes, cuando se mezclan, forman una corriente de fluidos combinados que proporciona una característica óptica relativamente uniforme para indicar cuándo los componentes primero y segundo están lo suficientemente mezclados. En un ejemplo, la primera y la segunda características ópticas pueden ser la fluorescencia. En un ejemplo particular de la composición de
15 fibrina descrita anteriormente, la trombina tiene una alta fluorescencia y el fibrinógeno tiene una baja fluorescencia. En la composición de fibrina, el fibrinógeno puede carecer de fluorescencia. En otro ejemplo, la fluorescencia de la fibrina puede distribuirse por la corriente de fluidos combinados, observándose un mayor grado de fluorescencia en un emplazamiento
20 intermedio seleccionado de la corriente.

La presente descripción se dirige también a un método para combinar al menos dos componentes individuales de una composición sellante de tejidos. El método incluye el suministro de un mezclador que comprende un retículo tridimensional que define una pluralidad de pasos de interconexión tortuosos. El
25 método incluye la selección de un material para el mezclador que se basa en las características físicas del material. Las características incluyen una o más seleccionadas de entre el tamaño medio de poro de flujo, el espesor y el volumen de la porosidad.

En otra realización, el método incluye la selección de una porosidad con
30 un tamaño medio de poro suficiente para formar una corriente mezclada generalmente homogénea. En un ejemplo, el método incluye la selección del tamaño medio de poro de flujo entre aproximadamente 5 y 300 micras y, en particular, un tamaño de poro en el rango de aproximadamente 15 y 100 micras.

En otra realización, el método incluye la selección de un porosidad
35 situada entre aproximadamente el 20% y el 60% y en particular una porosidad

en el rango de aproximadamente un 20% a un 40%. Finalmente, el método puede incluir la selección de un espesor en el rango de aproximadamente 1,5 a 3,0 milímetros. En otra realización, el método incluye la selección del mezclador con un producto entre el tamaño medio de poro de flujo, el espesor y la
5 porosidad de la mezcla en el rango de aproximadamente 0,016 a 0,055.

En otra realización, el método incluye que al menos uno de entre los dos componentes comprenda un líquido, un sólido o un gas, y cada componente puede ser además alguna combinación de un sólido, un líquido o un gas. En otra realización, los dos componentes pueden incluir fibrinógeno y trombina. En
10 otra realización el método incluye al menos dos mezcladores localizados en serie y comprende además la circulación de los dos componentes por los mezcladores para mezclar los componentes primero y segundo. En todavía otra realización, el método proporciona la selección del mezclador mediante la determinación del valor K, tal como se describe de forma más detallada más
15 adelante, o mediante la determinación del producto del tamaño medio de poro de flujo, espesor y porosidad del mezclador. Además, el método puede incluir la selección del mezclador mediante la determinación del grado de reticulación del sellante de tejidos, donde el sellante de tejidos es una mezcla de fibrina, y se puede medir un valor Q de acuerdo con otros aspectos descritos anteriormente
20 más arriba. Además, otra realización del método puede incluir el paso por el mezclador de forma secuencial de los dos componentes, tal como se describe de forma más detallada más abajo, una o más veces, pero sin limitarse a una pluralidad de veces. En todavía otra realización, el método puede incluir la combinación de los dos componentes cerca del mezclador en un emplazamiento
25 seleccionado aguas arriba del mismo.

En otra realización, la presente invención se dirige a un sistema sellante de tejidos para combinar y distribuir una corriente de fluidos combinados, el cual comprende al menos dos recipientes que contienen separadamente cada uno uno o más componentes. El sistema incluye una primera vía de paso que
30 comunica con uno de entre los al menos dos recipientes y una segunda vía de paso que comunica con el otro de entre los al menos dos recipientes. La comunicación en el mezclador de cada una de la vías de paso primera y segunda comprende o incluye un retículo tridimensional que define una pluralidad de pasos tortuosos de interconexión. La mezcla tiene un valor K en el
35 rango de aproximadamente 5 a 17, tal como lo define la Ley de Darcy, donde

$$K = Q \times \eta \times L / (S \times \Delta P)$$

En otra realización, la presente descripción se dirige a un dispositivo para mezclar al menos dos corrientes individuales de componentes que, cuando se mezclan, forman una corriente de fluidos combinados. El dispositivo incluye una primera vía de paso de comunicación de fluido con una de entre al menos dos corrientes individuales y una segunda vía de paso de comunicación de fluido con otra de entre al menos dos corrientes individuales. El dispositivo incluye al menos dos mezcladores en una relación de separación entre sí, estando localizado un mezclador aguas arriba del otro y en comunicación con cada una de las vías de paso primera y segunda. Cada mezclador posee un retículo tridimensional que define una pluralidad de pasos tortuosos de interconexión. Una tercera vía de paso aguas abajo de los al menos dos mezcladores permite la circulación de la corriente de fluidos combinados. En otro aspecto, al menos uno de entre los mezcladores se encuentra aguas abajo de un emplazamiento donde las al menos dos corrientes individuales se combinan en primer lugar. Los mezcladores pueden estar compuestos por un material poroso seleccionado de entre el grupo consistente en vidrio, cerámica, metal o polímero y en particular al menos uno de los mezcladores puede ser de material sinterizado seleccionado de entre el grupo consistente en vidrio, cerámica, metal o polímero. En un ejemplo más específico, al menos uno de entre los mezcladores está compuesto por un polímero sinterizado tal como, por ejemplo, polipropileno o polietileno sinterizado.

En otra realización, la presente descripción se dirige a un método para combinar uno o varios componentes. El método incluye el suministro de al menos dos mezcladores en una relación de separación entre sí, estando localizado un mezclador aguas arriba del otro y comprendiendo cada mezclador un retículo tridimensional que define una pluralidad de pasos tortuosos de interconexión. El método incluye además la circulación simultánea de un primer componente y un segundo componente a través de los mezcladores para mezclar los componentes primero y segundo.

En otra realización, la presente invención se dirige a un dispositivo para mezclar al menos dos componentes individuales que, cuando se mezclan, forman una corriente de fluidos combinados. El dispositivo incluye al menos un mezclador con un lateral primero y segundo y que comprende un retículo tridimensional que define una pluralidad de pasos tortuosos de interconexión. El dispositivo incluye un primer orificio de comunicación de fluido con el primer lateral del mezclador y adaptado para comunicar con la fuente de un primer componente. El dispositivo incluye además un segundo orificio de comunicación

de fluido con el segundo lateral del mezclador que se adapta para comunicar con la fuente del segundo componente. Cada orificio está en comunicación fluida con el otro orificio a través del mezclador, de forma que uno de entre el primero y el segundo componentes circule desde un lado seleccionado de entre los lados primero y segundo del mezclador hacia el otro lado y para que el flujo de ambos componentes primero y segundo pueda retornar desde el otro lado hacia el mezclador. El dispositivo puede incluir además un dosificador o un recipiente para distribuir o recoger la corriente de fluidos combinados. En una realización, al menos uno de entre los dos componentes incluye un líquido, un sólido o un gas y cada componente puede ser cualquier combinación de un sólido, un líquido o un gas. En otra realización, los dos componentes pueden incluir al menos uno de entre diesel, aceite, gasolina, agua y aire según se elija. En otra realización, los dos componentes pueden incluir clara de huevo y aire. En todavía otra realización, los dos componentes pueden incluir fibrinógeno y trombina.

En otra realización, la presente descripción se dirige a un método para combinar dos o más componentes. El método incluye el suministro de al menos un mezclador en posición intermedia entre las vías de paso primera y segunda y en comunicación de fluido con las mismas. La primera y la segunda vías de paso están en comunicación respectiva de fluido con los componentes primero y segundo. El método incluye el paso secuencial del primer componente por el mezclador desde la primera vía de paso hacia la segunda vía de paso y el paso de ambos componentes primero y segundo por el mezclador desde la segunda vía de paso hacia la primera vía de paso. De acuerdo con este método, los componentes primero y segundo pueden pasar a través del mezclador varias veces, por ejemplo, pero sin limitación, al menos tres veces. En otra realización del método, los componentes primero y segundo combinados se almacenan en una de entre las vías de paso primera y segunda, que está adaptada para su conexión a un orificio de salida para dosificar los componentes combinados. En una realización, al menos uno de entre los componentes primero y segundo es un líquido, un sólido o un gas. En otra realización, los componentes primero y segundo son ambos líquidos, sólidos o gases. En otra realización, al menos uno de los componentes puede ser una combinación de un líquido, un sólido o un gas y el otro de los componentes primero y segundo puede ser un líquido, un sólido o un gas o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención se dirige a un dispositivo para combinar al menos dos corrientes individuales de componentes que, cuando se

mezclan, forman una corriente de fluidos combinados. El dispositivo incluye una primera vía de paso de comunicación de fluido con una de entre al menos dos corrientes individuales. El dispositivo incluye además una segunda vía de paso de comunicación de fluido con la otra de entre al menos dos corrientes
5 individuales. El dispositivo puede comprender además una tercera vía de paso de comunicación de fluido con y aguas abajo de las vías de paso primera y segunda para unir al menos dos de entre las corrientes individuales en un emplazamiento seleccionado. El dispositivo incluye al menos un mezclador aguas abajo y cerca del emplazamiento seleccionado. El mezclador comprende
10 un retículo tridimensional que define la pluralidad de pasos tortuosos de interconexión por el mismo y una salida aguas abajo del mezclador para que la corriente de fluidos combinados pueda circular. En una realización, al menos uno de entre los dos componentes incluye un líquido, un sólido o un gas, y cada componente puede ser además cualquier combinación de un sólido, un líquido o
15 un gas. En otra realización, los dos componentes pueden incluir al menos uno de entre diesel, aceite, gasolina, agua y aire según se elija. En otra realización, los dos componentes pueden comprender clara de huevo y aire. En todavía otra realización, los dos componentes pueden incluir fibrinógeno y trombina.

En otra realización, la presente invención se dirige a un método para
20 mezclar al menos dos corrientes individuales de componentes. El método incluye el suministro de un mezclador que comprende un retículo tridimensional que define una pluralidad de pasos tortuosos de interconexión a través del mismo. El método comprende la combinación de al menos dos corrientes individuales de componentes cerca del mezclador, en un emplazamiento
25 seleccionado aguas arriba del mismo, así como el paso de las al menos dos corrientes individuales de componentes a través del mezclador. El método puede incluir también el paso de las corrientes a través de un segundo mezclador que comprende un retículo tridimensional que define una pluralidad de paso tortuosos de interconexión por el mismo y aguas abajo del primer
30 mezclador.

En otra realización, el método incluye la aplicación de las al menos dos corrientes de fluidos combinados a una superficie de trabajo deseada. El mezclador puede ser un elemento poroso que tiene una pluralidad de poros con un tamaño medio de poro de entre aproximadamente 5 y 300 micras. El
35 mezclador puede ser también un elemento poroso con una porosidad entre aproximadamente un 20% y un 40%. El mezclador puede incluir un material poroso seleccionado de entre el grupo consistente en vidrio, cerámica, metal o

polímero y en particular puede ser un material sinterizado seleccionado de entre el grupo consistente en vidrio, cerámica, metal o polímero. El método descrito anteriormente puede comprender también la interrupción de las al menos dos corrientes de componentes a través del mezclador y la repetición posterior del paso de las al menos dos corrientes de componentes por el mezclador.

A continuación se expone una descripción más detallada de estos y otros aspectos de los dispositivos, sistemas y métodos de la presente invención.

Aunque se describan más adelante en términos de ciertas estructuras, se debe entender que el dispositivo, el sistema y el método de la presente invención no se limitan a las estructuras idénticas representadas, y que el alcance de la presente invención viene definido por las reivindicaciones según se presentan ahora o más adelante.

Breve Descripción de las Figuras

- 15 Figura 1: vista transversal parcial de una realización de un dosificador de sellante de tejidos proporcionado por la presente invención.
- Figura 2: vista transversal ampliada de la parte extrema distal del dosificador de la Figura 1, representando partes sin el dosificador.
- Figura 3: vista extrema distal ampliada de la parte extrema distal de la Figura 2.
- 20 Figura 4: vista en perspectiva de la parte extrema distal representada en la Figura 2.
- Figura 5: vista en planta de un dosificador alternativo, similar al de la Figura 1, en que se ha retirado una parte mezcladora, se muestran partes seccionales para ilustrar las vías de paso de las corrientes de fluidos definidas en una parte extrema distal del dosificador.
- 25 Figura 6: vista en planta del dosificador de la Figura 1 donde se ha retirado una parte mezcladora, se muestran partes seccionales para ilustrar las vías de paso de las corrientes de fluidos definidas en una parte extrema distal del dosificador.
- 30 Figura 7: vista en planta de otro dosificador alternativo, similar al de la Figura 1, donde se ha retirado una parte mezcladora, mostrando partes seccionales para ilustrar las vías de paso de las corrientes de fluidos definidas en una parte extrema distal del dosificador.
- 35 Figura 8: vista extrema distal del dosificador de la Figura 5.

- Figura 9: imagen de exploración electrónica que muestra una vista transversal lateral de un material de polipropileno sinterizado con un ancho de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) y un espesor de aproximadamente 1,0 mm con un aumento de aproximadamente x30.
- 5
- Figura 10: imagen de exploración electrónica que muestra una vista transversal lateral de un material de polipropileno sinterizado con un ancho de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) y un espesor de aproximadamente 1,0 mm con un aumento de aproximadamente x100.
- 10
- Figura 11: imagen de exploración electrónica que muestra una vista transversal lateral de un material de polipropileno sinterizado con un ancho de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) y un espesor de aproximadamente 1,0 mm con un aumento de aproximadamente x350.
- 15
- Figura 12: imagen de exploración electrónica que muestra una vista transversal lateral de un material de polipropileno sinterizado con un ancho de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) y un espesor de aproximadamente 1,0 mm con un aumento de aproximadamente x200.
- 20
- Figura 13: imagen de exploración electrónica que muestra una vista transversal longitudinal de un material de polipropileno sinterizado con un ancho de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) y un espesor de aproximadamente 1,0 mm con un aumento de aproximadamente x30.
- 25
- Figura 14: imagen de exploración electrónica que muestra una vista transversal longitudinal de un material de polipropileno sinterizado con un ancho de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) y un espesor de aproximadamente 1,0 mm con un aumento de aproximadamente x100.
- 30
- Figura 15: imagen de exploración electrónica que muestra una vista transversal longitudinal de un material de polipropileno sinterizado con un ancho de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) y un espesor de aproximadamente 1,0 mm con un aumento de aproximadamente x250.
- 35
- Figura 16: imagen de exploración electrónica que muestra una vista transversal longitudinal de un material de polipropileno sinterizado con un ancho de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) y un

- espesor de aproximadamente 1,0 mm con un aumento de aproximadamente x350.
- Figura 17: muestra las medidas de la porosidad de un material seleccionado, de polipropileno sinterizado, obtenido por medio de una porosimetría de mercurio.
- 5
- Figura 18: vista transversal parcial de un dosificador de sellante de tejidos que emplea una parte extrema distal modificada.
- Figura 19: vista transversal parcial de otra realización de un dosificador de sellante de tejidos expuesto en la presente invención.
- 10
- Figura 20: vista transversal ampliada de la parte distal del dosificador representado en la Figura 19.
- Figura 21: vista transversal tomada a lo largo de la línea 21-21 de la Figura 20 donde se ha retirado una parte mezcladora.
- Figura 22: vista lateral ampliada, similar a la de la Figura 2, pero de dos mezcladores sin separación entre ambos.
- 15
- Figuras 23-27: son vistas laterales ampliadas, similares a la de la Figura 2, salvo que representan una disposición diferente de los mezcladores, dos mezcladores con separaciones relativas diferentes entre los ambos.
- 20
- Figuras 28-29: son vistas laterales, similares a la de la Figura 20, excepto que representan varias boquillas diferentes del dosificador con disposiciones de dos mezcladores que tienen separaciones relativas diferentes entre ellos.
- Figuras 30-32: son vistas laterales, similares a la de la Figura 20, excepto que representan varias boquillas diferentes del dosificador con disposiciones de mezcladores que tienen uno, dos o tres mezcladores sin separación entre ellos.
- 25
- Figura 33: vista transversal parcial de otra realización de un dosificador según la presente invención.
- 30
- Figura 34: vista transversal parcial de otra realización de un dosificador de sellante de tejidos según la presente invención.
- Figura 35: vista en planta de todavía otra realización de un dosificador de sellante de tejidos según la presente invención.
- Figura 36: vista transversal tomada a lo largo de la línea 36-36 de la Figura 35.
- 35
- Figura 37: vista en planta de una realización modificada de un dosificador de sellante de tejidos que tiene un único dispositivo mezclador

- conectado a un dispositivo dosificador con un único recipiente según la invención.
- Figura 38: vista transversal del dosificador de sellante de tejidos de la Figura 37.
- 5 Figura 39: vista transversal ampliada de una parte del dosificador de la Figura 37, se muestran otras partes retiradas.
- Figura 40: vista lateral de una parte del dosificador de la Figura 39 mostrando partes adicionales que se retiraron.
- Figura 41: vista lateral de un dispositivo mezclador modificado mostrado
10 desconectado de un aparato dosificador.
- Figura 42: vista transversal a lo largo de la línea 42-42 de la Figura 41.
- Figura 43: vista lateral de otro dispositivo mezclador mostrado desconectado de un aparato dosificador.
- Figura 44: vista transversal a lo largo de la línea 44-44 de la Figura 43.
- 15 Figura 45: vista lateral de una parte del dosificador de la Figura 44 mostrando partes adicionales que se retiraron.
- Figura 46: vista extrema derecha de la Figura 45.
- Figura 47: vista en planta de una disposición que incluye dos dispositivos dosificadores conectados por uno de los dispositivos mezcladores
20 representados en las Figuras 39-46.
- Figura 48: vista en planta de una disposición alternativa que incluye dos dispositivos dosificadores conectados por uno de los dispositivos mezcladores representados en las Figuras 39-46.
- Figura 49: vista en planta de todavía otra disposición que incluye dos
25 dispositivos dosificadores conectados por un dispositivo mezclador diferente.
- Figura 50: vista esquemática de una realización modificada, similar a la de la Figura 48, que incluye además un depósito para recibir o almacenar la corriente de fluidos combinados para diversas
30 aplicaciones.
- Figura 51: vista en planta de otra realización según la presente invención, muestra un sistema de infusión que emplea un dispositivo de mezcla.
- Figura 52: vista transversal ampliada de una parte del sistema de la Figura 50
35 donde se han retirado otras partes representadas.
- Figuras 53-54: representación gráfica de las medidas de turbidimetría de distintas matrices de fibrina empleando distintos aparatos dosificadores.

- Figura 55: % de reticulación de las cadenas de monómeros alfa (α) en distintas mezclas de fibrina para tres grupos diferentes, empleando cada grupo un caudal diferente, 2 ml/min, 4 ml/min, y 6 ml/min y consistiendo cada grupo en los resultados basados en tres dispositivos dosificadores diferentes.
- Figura 56: modelos electroforéticos para diez muestras diferentes de fibrinógeno o de mezclas de fibrina, se identifica la presencia o ausencia de distintos componentes constituyentes de acuerdo con el peso molecular de dichos componentes.
- Figuras 57-60: gráficos que representan la cantidad de componentes constituyentes presentes en muestras respectivas de fibrinógeno y tres mezclas diferentes de fibrina empleando cada una un aparato dosificador diferente.
- Figura 61: % de reticulación de las cadenas de monómeros alfa (α) en distintas mezclas de fibrina a diferentes temperaturas 4°C, 18°C, 22°C, 37°C.
- Figuras 62-63: gráficos que representan el grado de fluorescencia a lo largo de una vista en corte de una tubería para una mezcla de fibrina, respectivamente de un aparato sin mezclador (Figura 62) y de un aparato con al menos un mezclador (Figura 63).
- Figuras 64-65: gráficos que representan los valores K de permeabilidad, valores de presión y valores de viscosidad unos con respecto a otros, basados en la Ley de Darcy, manteniéndose constante la variable restante.

Descripción de las Realizaciones Preferentes

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 1 ilustra un dosificador, indicado en general como 2, para mezclar al menos dos componentes de una corriente de fluidos combinados, tal como un sellante o un sellante de tejidos u otra corriente de fluidos combinados. Aunque los dosificadores, sistemas y métodos se ilustran y describen en general en el contexto de un dosificador de sellante de tejidos, se entiende que la presente invención no se limita a dicho dosificador o a la mezcla de componentes sellantes de tejidos, y que la presente invención tiene aplicaciones en múltiples instalaciones en las que se desea la mezcla de corrientes de fluidos constituyentes.

Como se representa en la Figura 1, el dosificador 2 incluye al menos dos fuentes de componentes fluidos, ilustradas en forma de cilindros huecos o barriles 6 y 8, aunque se pueden utilizar otros recipientes de origen a partir de los cuales se proporcionan componentes fluidos. En la realización de la Figura 1, cada cilindro tiene un interior o un hueco generalmente cilíndrico en el que se almacena uno de los componentes fluidos, tal como fibrinógeno o trombina para formar el sellante de tejidos de fibrina. El extremo distal 7, 9, respectivamente, de cada cilindro posee un orificio de salida 11, 13, respectivamente, para la comunicación con una estructura de boquilla dosificadora, generalmente como 4.

En la Figura 1, el hueco de cada cilindro 6, 8 recibe preferentemente de forma deslizable un pistón o émbolo 10, 12, respectivamente, para eyectar el componente sellante del cilindro respectivo. A cada pistón se asocia un émbolo o empuje 14, 16, extendiéndose proximalmente desde cada respectivo hueco. Preferentemente se asocia un reposa-pulgar 18, 20 a cada émbolo 14, 16 que se puede accionar o empujar manual o automáticamente para eyectar el componente. Los reposa-pulgares 18, 20 se pueden accionar independiente o simultáneamente, tal como mediante un accionador común o yugo, que acopla los pistones tubulares para un movimiento simultáneo.

Tal como se muestra en la Figura 1, el montaje o la estructura de boquilla ilustrado es un montaje en múltiples partes e incluye un conductor de flujo 26. El conductor de flujo 26 tiene un extremo proximal 22 y un extremo distal 24 y define la primera y la segunda vías de paso respectivas 28 y 30. Cada vía de paso 28, 30 comunica con el hueco respectivo de los cilindros 6, 8 para que el componente respectivo pueda salir por el extremo distal 24. Como se muestra en la Figura 1, la entrada a cada vía de paso 28 y 30 está adecuada para su fijación a una de las salidas de los cilindros 6, 8, tal como, por ejemplo, mediante un ajuste de tipo Luer u otras fijaciones, como será evidente para el especialista en la materia.

Aunque los émbolos accionados manualmente se ilustran para dosificar componentes fluidos, se pueden utilizar otros tipos de dispositivos relacionados con la presente invención, incluyendo dosificadores accionados manual o eléctricamente. Además, tal como se observa anteriormente, se prevé que la presente invención no se limite a dosificadores para sellante y se pueden utilizar para combinar dos o más componentes para otras corrientes de fluidos combinados en otras aplicaciones que formen parte o no del campo médico.

En la Figura 1, cada una de las vías de paso primera y segunda 28, 30 comunica con uno de los componentes como corriente de fluidos separados hasta que dichas corrientes se aproximen o se encuentren en el extremo distal 24. Como se muestra en la Figura 1, la primera y la segunda vías de paso 28, 30 pueden no ser paralelas y no entrecruzarse para poder dirigir cada corriente de componentes hacia una tercera vía de paso de fluidos combinados 32 en un ángulo que pueda ayudar a combinar las dos corrientes. Por ejemplo, tal como se muestra en la Figura 1, las vías de paso están separadas (con una vía de paso 28 ó 30 localizada en forma descentrada y no entrecruzada con respecto a la otra) hasta que las corrientes salgan de sus respectivas vías de paso. En la Figura 1, las corrientes de salida se separan inicialmente una de otra, hacia las superficies interiores opuestas de la tercera vía de paso 32, que desviará la corriente individual y provocará que converjan. El flujo de las corrientes de componentes fluidos en la tercera vía de paso 32 aguas abajo del extremo distal 24 puede ser turbulento o de otro modo proporcionar condiciones de flujo fluido que resulten en una determinada mezcla de las corrientes de salida de los componentes fluidos en esta zona.

En las Figuras 5-8, cada figura incluye una orientación alternativa de las vías de paso de los componentes del flujo director, aunque se pueden utilizar otras orientaciones. Los dispositivos dosificadores alternativos 50, 60 y 70, respectivamente en las Figuras 5 y 8, muestran una orientación recta y paralela donde las corrientes de componentes fluidos salen del flujo director a lo largo de vías básicamente paralelas. La Figura 6 muestra vías de flujo no paralelas y no entrecruzadas similares a las de la Figura 1. La Figura 7 representa vías de flujo paralelas de ángulo recto en el extremo distal del dispositivo (sin ninguna vía de paso localizada una frente a la otra y mostrándose en la Figura 7 solamente una vía de paso). También son posibles otras orientaciones.

Tal como se describe anteriormente, y se muestra además en las Figuras 1-4, una tercera vía de paso 32 comunica con las vías de paso primera y segunda 28, 30. Un extremo dosificador más distal 34 de la tercera vía de paso 32 está previsto para la salida de la corriente de los componentes mezclados y puede incluir un orificio de cualquier forma deseada o una estructura dosificadora, tal como un segmento de tubo, una cánula, un dispositivo pulverizador, una boquilla rociadora u otros tipos de dispositivos dosificadores, dependiendo de la forma deseada en la que se debe aplicar la mezcla combinada y/o de la superficie de trabajo.

De acuerdo con la presente invención, un mezclador, en general indicado como 36, está posicionado aguas arriba del extremo dosificador 34 de la tercera vía de paso 32 para la mezcla de las corrientes de componentes. Debido a que las corrientes de componentes circulan por el mezclador 36, se mezclan para proporcionar una perfecta mezcla de dos o más componentes con el fin de crear una corriente de fluidos combinados sustancialmente homogénea, la cual es distribuida por el extremo dosificador 34.

El mezclador 36 aquí descrito está compuesto por un retículo o matriz tridimensional que define una pluralidad de vías de paso tortuosas interconectadas a través del mezclador. Como resultado de esta estructura, las corrientes de fluidos constituyentes se mezclan íntimamente cuando pasan por el mezclador. El mezclador 36 puede prever un flujo laminar de las corrientes de componentes fluidos para mejorar la mezcla entre las corrientes de componentes fluidos, o de otro modo proporcionar condiciones de flujo fluido que favorezcan preferentemente la mezcla significativa de las corrientes de los componentes fluidos.

Se ilustra en las vistas transversales de las Figuras 9-16 un material preferente para el mezclador. El material representado es un material polimérico formado por sinterización para definir una estructura porosa integrada. El retículo o matriz de material polimérico forma una pluralidad de vías de paso tortuosas interconectadas de forma esencialmente aleatoria a través del mezclador. El material del mezclador 36 se puede seleccionar, por ejemplo, de entre uno o más de los siguientes materiales: Polietileno (PE), Polietileno de Alta Densidad (HDPE), Polipropileno (PP), Polietileno de Ultra Alto Peso Molecular (UHMWPE), Nylon, Politetrafluoroetileno (PTFE), PVdF, Poliéster, Copolímero de Olefinas Cíclicas (COC), Elastómeros Termoplásticos (TPE) incluidos EVA, Poli Etil Éter Cetona (PEEK), vidrio, cerámica, metal, materiales poliméricos distintos del polietileno o del polipropileno u otros materiales similares. El mezclador 36 puede estar hecho también de un material polimérico que contenga un material en polvo activo tal como carbono granular o fosfato de calcio granular con moléculas absorbidas. Son posibles también otros tipos de materiales. El material de polipropileno sinterizado adecuado para la presente invención está disponible de diversas fuentes comerciales, tales como Bio-Rad Laboratories, Richmond, California, Estados Unidos, Porex Porous Products Group de Porex Manufacturing, Fairburn, Georgia, Estados Unidos, Porvair Technology, División de Porvair Filtration Group Ltd., de Wrexham, Reino Unido, incluyendo Porvair Vyon Porvent, materiales de PPF o PPHP, o MicroPore

Plastics, Inc., de 5357 Royal Woods, Parkway, Tucker, GA 30084,
<http://www.microporeplastics.com/>.

También es posible que el mezclador 36 esté hecho de uno o más materiales con una o más características que puedan ayudar a la mezcla de las
5 corrientes de componentes. A modo de ejemplo y sin ser limitativo, el material puede ser hidrofílico, material que absorbe o se une esencialmente al agua, hidrofóbico, material que es incapaz esencialmente de disolverse en agua, oleofóbico, material que es esencialmente resistente a la absorción de aceites y similares, y/o tiene otras características que pueden resultar convenientes para
10 mejorar la mezcla de los componentes.

Tal como se ha observado anteriormente, el mezclador 36 está compuesto en su totalidad o en parte de un retículo o matriz tridimensional que define una pluralidad de vías de paso tortuosas de interconexión a través del mismo. En las Figuras 9-16, las corrientes de los componentes pueden
15 atravesar el retículo o matriz tridimensional ilustrada que define una pluralidad de vías tortuosas de interconexión de forma que las corrientes de componentes se mezclen perfectamente creando una corriente de fluidos combinados esencialmente homogénea. En las Figuras 9-12, las imágenes de exploración electrónica muestran secciones laterales respectivas con aumentos de
20 aproximadamente X30, X100, X350 y X200 para un material de polipropileno sinterizado con una anchura de aproximadamente 8,0 milímetros (mm) y un espesor de aproximadamente 1,0 mm. En las Figuras 13-16, las imágenes de exploración electrónica muestran una sección longitudinal respectiva con aumentos de aproximadamente X30, X100, X250 y X350 para el mismo material
25 ilustrado en las Figuras 9-12, ilustrando otras vistas del retículo tridimensional. Tal como se muestra en las Figuras 9-16, las vías ilustradas se entrecruzan preferentemente en uno o más lugares aleatorios por todo el mezclador, de modo que las dos corrientes de componentes se combinan aleatoriamente en dichos lugares a medida que fluyen a través del mezclador. Se debe entender
30 que el retículo o la matriz tridimensional se pueden formar de varias maneras y no se limita a la estructura aleatoria de un material polimérico sinterizado como se representa en las Figuras 9-16.

El mezclador 36 ilustrado en las Figuras 1-4 está hecho de un material poroso y su porosidad puede variar dependiendo de la aplicación. Dicho material
35 poroso tiene preferentemente una porosidad que permite que las corrientes de los componentes lo atraviesen para crear una corriente de fluidos combinados

perfectamente mezclados. La porosidad de un material se puede expresar como coeficiente porcentual entre el volumen de los espacios vacíos y el volumen total del material. La porosidad de un material se puede seleccionar según varios factores, incluyendo, pero sin limitarse al material empleado y a su resistencia al flujo de fluidos (normalmente se debe evitar la creación de una contrapresión excesiva debido a la resistencia al flujo), a la viscosidad y otras características y al número de componentes de mezcla empleados, a la calidad de la mezcla deseada, y a la aplicación y/o la superficie de trabajo deseada. A modo de ejemplo y sin ser limitativo, la porosidad de un material a emplear para mezclar componentes de fibrina puede situarse entre aproximadamente un 20% y un 60%, preferentemente entre un 20% y un 50% aproximadamente y en especial entre un 20% y un 40% aproximadamente.

En la Figura 17 se muestran medidas de porosidad de un material seleccionado fabricado por Bio-Rad Laboratories, tal como se obtienen por porosimetría de mercurio en un aparato Autopore IIII, producto fabricado por Micromeritics of Norcross, GA. También es posible determinar de otras maneras la porosidad de un material seleccionado o utilizar otras pruebas. En la Figura 17, dichas medidas de la porosidad muestran el volumen total de intrusión del mercurio en una muestra de material proporcionando una porosidad de aproximadamente un 33%, una densidad aparente de aproximadamente 0,66 y un diámetro medio de poro de aproximadamente 64,75 micras. Se pueden emplear asimismo materiales con otras porosidades para mezclar la fibrina o para mezclar corrientes de fluidos combinados distintos de la fibrina, dependiendo de la aplicación deseada.

Asimismo, el rango del tamaño medio de poro del mezclador puede variar. En el retículo tridimensional representado en las Figuras 9-16, el mezclador 36 puede definir una pluralidad de poros que definen al menos una parte de las vías de flujo por las que circulan las corrientes de los componentes. Se puede seleccionar el rango del tamaño medio de poro para evitar una resistencia no deseada al flujo de fluido de dichas corrientes de componentes. Además, el rango del tamaño medio de poro puede variar dependiendo de varios factores, que incluyen aquellos expuestos anteriormente con respecto a la porosidad. Se muestran en la Tabla 1 diversos rangos de tamaño medio de poro para distintos materiales del mezclador, excepto en el N° 16 que incluye un ejemplo "control" que carece de mezclador.

Tabla 1
PARTE III: Evaluación de Materiales de Discos Porosos Únicos de Porvent y Porex

ID Muestra	Tipo	Forma	Propiedad	Tamaño Medio de Poro	Espesor	Mezcla
2		Hoja PE	Hidrofóbica	5-55 μm	2,0 mm	Buena
21		Hoja PP	Hidrofóbica	15->300 μm	2,0 mm	Buena
6		Hoja PE	Hidrofóbica	20-60 μm	3,0 mm	Buena
19		Hoja PP	Hidrofóbica	70-210 μm	1,5 mm	Buena
22		Hoja PP	Hidrofóbica	70-140 μm	3,0 mm	Buena
24		Hoja PP	Hidrofóbica	125-175 μm	3,0 mm	Buena
1			Hidrofóbica	7-12 μm	1,5 mm	No extrusión de fibrina
8		Hoja PE	Hidrofóbica	40-90 μm	1,5 mm	Buena
7		Hoja PE	Hidrofóbica	20-60 μm	1,5 mm	Buena
9		Hoja PE	Hidrofóbica	20-60 μm	3,0 mm	Buena
16		Hoja PE	Hidrofóbica	40-100 μm	1,5 mm	Buena
18		Hoja PE	Hidrofóbica	40-100 μm	3,0 mm	Buena
20		Hoja PE	Hidrofóbica	80-130 μm	3,0 mm	Buena
14		Hoja PE	Hidrofóbica	20-60 μm	1,5 mm	Buena
17		Hoja PE	Hidrofóbica	80-130 μm	1,5 mm	Buena
26	Control	---	---	---		
27		Hoja PP	Hidrofóbica	7-145 μm	1,5 mm	Buena

5 La Tabla 1 incluye varios materiales de polietileno (PE) o polipropileno (PP) sinterizados comerciales fabricados por Porex o por Porvair bajo el nombre comercial de Porvent o Vyon. La tabla resume los resultados de las mezclas obtenidas a partir de cada material en base a la calidad de la fibrina obtenida después de que el fibrinógeno y la trombina (4 Unidades Internacionales (IU)/ml)

10 hayan pasado por un dispositivo con un único mezclador como el que se muestra en la Figura 1, excepto para un experimento (ID 26) que es el control y carece de mezclador. Los rangos del tamaño medio de poro indicados varían de aproximadamente 5 a 300 micras. En la Tabla 1, los rangos para los materiales N° 2, 21, 6, 19, 22, 24, 8-9, 16, 18, 20, 14, 17 y 27 indican, para cada uno en

15 general, una buena calidad de mezcla para la fibrina. En la Tabla 1, dichos rangos de tamaño medio de poro no pretenden ser exhaustivos, siendo posibles y útiles otros rangos de tamaño medio de poro para la mezcla. Los rangos del

tamaño medio de poro de la Tabla 1 se obtuvieron a partir de las hojas de datos técnicos de los materiales relacionados proporcionados por los suministradores Porvair y Porex.

El mezclador además puede ser configurado y dimensionado para
5 proporcionar una mezcla suficientemente buena de las corrientes de los componentes. El tamaño del mezclador puede variar dependiendo de dichos factores, incluyendo el tamaño y/o la configuración del dosificador, la porosidad del mezclador y el tamaño medio de poro, el material empleado para el mezclador, el grado deseado de mezcla, los componentes de mezcla y/o la
10 aplicación deseada. Para un mezclador que tiene los rangos de porosidad y de tamaño medio de poro del ejemplo expuesto anteriormente, el espesor del mezclador puede oscilar entre aproximadamente 1,5 mm y 3,0 mm, tal como se indica en la Tabla 1. Son también posibles otros espesores, incluyendo un espesor variable o no uniforme.

15 Asimismo, la forma y la configuración del mezclador pueden variar de la forma transversal generalmente circular o en forma de disco que se muestra en las Figuras 1-4. El mezclador puede tener otras formas o configuraciones, incluyendo, pero sin limitarse a las mismas, formas elípticas, oblongas, cuadrilaterales u otras. En la realización de las Figuras 1-4, el radio del
20 mezclador puede oscilar entre aproximadamente 3 mm y 5 mm, aunque son también posibles otras dimensiones.

Como se muestra en la Figura 1, el mezclador 36 está dispuesto preferentemente aguas abajo del extremo distal 24, a aproximadamente una longitud L de donde se permite que las corrientes separadas de los
25 componentes circulen inicialmente juntas, aunque se puede posicionar también donde se unen las corrientes. Se prevé que la distancia L pueda variar dependiendo de los requisitos de diseño y del alcance de la mezcla necesaria. A modo de ejemplo, en un dosificador de mano del tipo representado en las Figuras 1-4 para su uso en el suministro de fibrina, la distancia L puede oscilar
30 entre aproximadamente 0 y 6 mm o más, preferentemente entre aproximadamente 1 y 6 mm. En términos generales, la homogeneidad de la fibrina creada por el mezclador ilustrado disminuye al reducirse la distancia L, tal como 4 mm o menos, mediante la utilización del tipo de dosificador mostrado en las Figuras 1-4. En particular, es preferible una distancia L de entre
35 aproximadamente 5 y 6 mm para la realización representada en las Figuras 1-4, aunque sean posibles también otras distancias. Se prevé que se pueden

emplear otros diseños que la estructura de vía de paso en forma de Y descrita que se muestra y/o que se pueden emplear otros parámetros físicos para dicha estructura, por ejemplo otros diámetros, longitudes, número de vías de paso y/u orientaciones de vías de paso, como las que se representan en las Figuras 5-8, de forma que el valor de la distancia L puede tener un rango diferente que el que se describe anteriormente y no se limite a los rangos mencionados anteriormente.

Igualmente, el mezclador se puede fabricar de varias formas que pueden depender de la forma, espesor y/u otras características deseadas del material o materiales que se emplean para el mezclador. A modo de ejemplo y sin ser limitativo, el mezclador se puede fabricar o seccionar a partir de una o más piezas de material que tengan un tamaño, espesor y/u otras características deseadas para el mezclador. Alternativamente, el mezclador se puede prefabricar incluyendo uno o más procesos de moldeo para formar un mezclador que tenga un tamaño, espesor y/u otras características deseadas. También es posible fabricar el mezclador de otras maneras. El mezclador puede ser premontado como formando parte de una cánula, luer, boquilla rociadora, tubo u otro dispositivo, tal como mediante moldeo de soldaduras ultrasónicas, ajustes mecánicos u otras técnicas de fijación. A modo de ejemplo, sin ser limitativo, la Figura 18 muestra un mezclador 80, similar al mezclador 36 de la Figura 1, que está localizado en el interior de un dispositivo de tipo cánula 82. Alternativamente, el mezclador puede ser montado por el usuario como parte de un dispositivo apropiado antes de su utilización, aunque se puedan emplear otros usos.

El material para el mezclador se puede caracterizar y seleccionar para determinada aplicación en base a una o más características físicas de forma que se proporcione una corriente de fluidos combinados suficiente y relativamente homogénea aguas abajo del mezclador y cuando las corrientes de componentes atraviesan el mezclador. A modo de ejemplo, la Tabla 2 ilustra varios materiales poliméricos sinterizados para los mezcladores para su uso en los sistemas y métodos dosificadores descritos aquí y sus características físicas. Los materiales específicos mostrados en la Tabla 2 son fabricados, por ejemplo, por Porvair Filtration Group Ltd. (Hampshire, Reino Unido) o Porex Corporation (Fairburn, Georgia, USA). Los datos mostrados en esta tabla incluyen el valor K de la Ley de Darcy, tal como se indica en la ecuación siguiente:

$$Q = (K \times S \times \Delta P) / (\eta \times L)$$

donde Q es el caudal de flujo de fluido por el material, S es el área superficial del material, ΔP es el cambio de presión entre los emplazamientos aguas arriba y aguas abajo del material, L es el espesor del material y η es la viscosidad del fluido que circula por el material o, si circula más de un fluido, la viscosidad del componente más viscoso.

Los valores K representan típicamente un valor de permeabilidad y se muestran en la Tabla 2 en base al valor K creciente expresado en unidades de $\mu\text{m}^2\text{s}$, que representa valores en aumento de la permeabilidad. La Tabla 2 resume también varias características físicas del material, incluyendo los valores relativos para un tamaño mínimo de poro (mín.), tamaño medio de poro, tamaño máximo de poro (máx.), punto medio de burbuja (o presión que provoca que el líquido cree burbujas de aire), espesor y porosidad. Las características físicas de cada uno de los materiales de la Tabla 2 se obtuvieron en base a pruebas utilizando métodos conocidos por los especialistas en la técnica.

A modo de ejemplo y sin ser limitativo, los valores K de la Tabla 2 se obtuvieron mediante pruebas de permeabilidad utilizando agua que atravesaba los materiales relacionados con las características físicas indicadas. La prueba de permeabilidad fue útil para caracterizar los materiales en base a su valor K y estos materiales se relacionan por orden creciente del valor K en la Tabla 2. Para la medida de la permeabilidad, los materiales empleados incluían una hoja de material sinterizado poroso suministrada por Porvair y Porex. La prueba de permeabilidad se realizó en una jeringa llena de agua. El reductor de presión se apagó y se abrieron todas las conexiones aguas abajo de la jeringa. Después se dejó circular el agua por la jeringa hasta que la caída de presión entre la parte superior y la parte inferior de la jeringa fuera cero. Entonces se conectó el reductor de presión y se inyectó aire comprimido para empujar el agua de la jeringa a un caudal constante. El volumen de aire inyectado se determinó en base al control del flujo de agua entre las marcas volumétricas de la parte superior y de la parte inferior de la jeringa. En cuanto el menisco del agua cruzó la marca superior, se registraron el tiempo y la presión (P1). Cuando el menisco del agua cruzó la marca inferior del cuerpo de jeringa, se registraron el tiempo total (t), la presión (P2) y el volumen de agua (V). Además de los valores conocidos de P1, P2, t y V, los parámetros restantes que eran conocidos para el cálculo de la permeabilidad incluían el diámetro del disco de material sinterizado, de aproximadamente 10 mm, el espesor, de aproximadamente 1,5 mm, la superficie del disco de material sinterizado, de aproximadamente 78,54

mm², la viscosidad dinámica del agua, de 10⁻³ Pascal·segundo (Pa·s). Se utilizó esta prueba para determinar los valores K de la Tabla 2.

Tal como se describe aquí, se prevé que otros líquidos, gases y sólidos se puedan utilizar para determinar el valor K de la Ley de Darcy para estos u
5 otros materiales. Se entiende que distintos líquidos, gases y sólidos cambiarán el valor de la viscosidad (η) en la Ley de Darcy y, como tal, proporcionarán distintos valores o rangos de K para determinado conjunto de propiedades físicas (espesor L y área superficial S) del material, caudal Q y diferencia de presión ΔP que se pueden emplear. Además, incluso cuando se utiliza el mismo
10 líquido, gas o sólido, de modo que la viscosidad se mantenga constante, se pueden cambiar otros parámetros para conseguir distintos valores K. A modo de ejemplo y sin ser limitativo, uno cualquiera o más de uno de entre el caudal, el área superficial, el espesor y/o la diferencia de presión puede cambiarse y, como tal, variará el valor K resultante que se determina.

15 Brevemente y en referencia a las Figuras 64-65, la curva tridimensional muestra la permeabilidad o los valores K a lo largo del eje, los valores de presión a lo largo del segundo eje y los valores de viscosidad a lo largo de un tercer eje (siendo la Figura 65 idéntica a la Figura 64, excepto que los ejes de permeabilidad y presión se han girado en el sentido de las agujas del reloj para
20 mostrar mejor la curva). En términos generales, la curva ilustrada es aplicable a cualquier líquido, gas o sólido que se pueda emplear para pruebas de permeabilidad de determinado material. A modo de ejemplo, las Figuras 64-65 muestran la variación de permeabilidad o de los valores K, de los valores de presión y de viscosidad, asumiendo que se mantienen constantes otros
25 parámetros de la Ley de Darcy, tales como el área superficial S, el caudal Q y el espesor L del material. Tal como se indica en las Figuras 64-65, para determinado valor de viscosidad y de presión, la permeabilidad o valor K puede conocerse mediante la curva ilustrada. Incluso si solamente uno de entre los valores de permeabilidad, presión o viscosidad es constante, la curva
30 proporciona una indicación de los otros dos valores, los cuales pueden variar a lo largo de la curva ilustrada, debido a la relación que tienen entre sí descrita anteriormente según la Ley de Darcy.

Tabla 2

Permeabilidad		Porosidad					
Muestra	K"µm"	Mín.	Flujo Medio	Máx.	Pto. Medio Burbuja	Espesor	Porosidad
1	0,55	3	5	7	13	1,5	45
2	1,41	4,0-7,0	17-22	50-60	50-70	2	27
3	1,93	5,0-8,0	8,0-12	12,0-18,0	15-25	2	44
4	3,41	4,0-7,0	17-22	50-60	50-70	2	27
5	3,76	4,0-7,0	17-22	50-60	50-70	2	27
6	4,72	6	16	36	47	3	42
7	5,08	9	23	49	57	1,5	48
8	5,81	10	36	88	101	1,5	39
9	6,18	7	21	45	52	3	45
10	6,48	6,0-9,0	35-45	130-160	101-130	1,5	39
11	6,55	6,0-9,0	35-45	130-160	101-130	1,5	39
12	6,67	7,0-11	30-40	85-105	60-80	1,68	39
13	7,14	6,0-9,0	35-45	130-160	101-130	1,5	39
14	7,14	9	28	64	67	1,5	49
15	7,32	7,0-11	25-35	68-88	55-75	2	35
16	7,89	14	43	119	108	1,5	51
17	10,90	13	65	300	183	1,5	56
18	10,99	9	32	70	85	3	46
19	12,30	11	80	300	207	1,5	50
20	12,57	10	51	140	129	3	48
21	14,09	13-17	80-100	300	180-210	2	51
22	15,02	10	61	217	163	3	46
23	15,64						
24	16,49	12	81	300	227	1,5	42
25	25,23	15	298	300	TP	3	49

Tabla 3

Muestra	MFP*espesor*PV*1000	K
1	3,375	0,55
3	8,8	1,93
2	10,53	1,41
4	10,53	3,41
5	10,53	3,76
7	16,56	5,08
6	20,16	4,72
14	20,58	7,14
15	21	7,32
8	21,06	5,81
12	22,932	6,67
10	23,4	6,48
11	23,4	6,55
13	23,4	7,14
9	28,35	6,18
16	32,895	7,89
18	44,16	10,99
24	51,03	16,49
17	54,6	10,9
19	60	12,3
20	73,44	12,57
22	84,18	15,02
21	91,8	14,09
25	438,06	25,23

En la Tabla 3 se muestran los valores K de los materiales relacionados en la tabla. A modo de ejemplo y sin que sea limitativo, se ha observado una buena mezcla homogénea de una mezcla combinada de fibrinógeno y trombina por medio de un mezclador o disco compuesto de un material que tiene un valor K según las Tablas 2-3 de entre aproximadamente 5 y 17. Además, la Tabla 3 incluye un producto numérico del tamaño medio de poro de flujo (MFP), espesor y volumen de porosidad (PV) multiplicado por 1.000 (basado en el valor creciente de este producto). Se ha observado también que utilizando un mezclador con un espesor MFP de valor $xPV \times 1.000$ en el rango de aproximadamente 16 a 55 se logra una buena mezcla homogénea de la fibrina.

El material del mezclador se puede seleccionar también según una o más de las características físicas mencionadas anteriormente u otras características. Tal como se ha expuesto anteriormente, la permeabilidad o los valores K pueden variar de los enunciados anteriores en las Tablas 2-3, por ejemplo cuando se
5 utiliza un líquido distinto del agua o cuando se puede emplear un gas y un sólido para las pruebas de permeabilidad o cuando se emplean distintos parámetros o características físicas. En estos casos, se prevé que se determinará un rango adecuado de valores K y el material del mezclador puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con un rango de valores K determinado para
10 proporcionar una calidad suficiente de mezcla.

Las Figuras 19-21 ilustran otra realización de la presente invención que incluye un dosificador de sellante de tejidos, indicado en general como 102. De forma similar al dosificador 2 mostrado en las Figuras 1-4, el dosificador 102 en las Figuras 19-21 incluye un par de taladros huecos o tubos 106, 108, pistones
15 110, 112, émbolos 114, 116 y reposa-pulgares 118, 120, así como el conductor de flujo 126. El conductor de flujo 126 tiene un extremo distal 124 así como una primera, una segunda y una tercera vías de paso 128, 130 y 132. Como se muestra en la Figura 21, las aberturas respectivas A, B de la primera y la segunda vías de paso 128, 130 están dispuestas para ayudar en la combinación
20 de las dos corrientes individuales a medida que salen del extremo distal 124, tal como se ha descrito anteriormente. De forma más específica, en las Figuras 19-21 las salidas se encuentran en una relación descentrada y dirigen el flujo de fluido exteriormente hacia la pared del tubo 132, aunque se pueden utilizar otros emplazamientos y/u orientaciones.

Con respecto a la Figura 19, el dosificador preferentemente tiene dos o más mezcladores para mejorar la mezcla y preferentemente dos, o el primero y el segundo mezcladores 136A y 136B. En la Figura 19, dichos mezcladores 136A y 136B está localizados aguas arriba de un extremo dosificador 134 y en una relación en serie de separación, separados uno de otro una distancia V a lo
30 largo de la vía de paso 132. En términos generales, la homogeneidad o calidad de la mezcla de fibrina aumenta al incrementar el número de mezcladores, tal como para dos mezcladores, aunque se puede utilizar cualquiera de un número de mezcladores.

La vía de paso 132 puede ser de una sola pieza o estar compuesta de
35 partes individuales o segmentos de tubos 132A, 132B y 132C, encontrándose los mezcladores 136A, 136B entre los segmentos 132A, 132B y 132C, tal como

se muestra en la Figura 19, de modo tal que se asegure la distancia de separación deseada entre los mezcladores 136A, 136B entre el mezclador aguas arriba 136A y el extremo distal 124, y entre el mezclador aguas abajo 136B y el extremo dosificador 134. Se puede dimensionar una envolvente exterior 138 para sobreajustar perfectamente los segmentos de tubos 132A, 132B y 132C, así como los mezcladores 136A y 136B, con el fin de apoyar y alinear los mezcladores 136A, 136B y los segmentos de tubos 132A, 132B, 132C.

La distancia V entre los mezcladores 136A, 136B puede oscilar entre aproximadamente 0 mm, en cuyo caso los mezcladores son adyacentes, y 6 mm o más. Las Figuras 22-27 ilustran algunas distancias diferentes de separación posible entre los mezcladores 136A, 136B. La distancia V entre dos mezcladores 136A, 136B se muestra en aproximadamente 0 mm, 1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm y 5 mm (según se indica respectivamente en las Figuras 22-27). En términos generales, cuando se emplea en una aplicación de sellante de tejido, se ha descubierto que la presencia de fibrina entre los dos mezcladores aumenta cuando la distancia V entre ellos aumenta. Una distancia V de aproximadamente 3 mm y especialmente en la realización ilustrada ha resultado en una buena formación de fibrina para formar una corriente de fluidos combinados con la suficiente homogeneidad. Tal como se ha mencionado anteriormente, la longitud L aguas arriba del primer mezclador se puede seleccionar también de entre aproximadamente 0 mm y 6 mm o más. Por ejemplo, si se utilizan dos mezcladores que tienen el rango de tamaños expuesto anteriormente, una combinación puede incluir una distancia V entre los mezcladores 136A, 136B de aproximadamente 4 mm o menos y una longitud L entre el mezclador aguas arriba 136A y el extremo distal 124 de aproximadamente 6 mm o menos, para minimizar la formación de fibrina en ambos lados de los mezcladores 136A, 136B y/o la obstrucción de los poros de los mezcladores 136A, 136B. Son también posibles otras variaciones o combinaciones de las distancias V y longitudes L . Tal como se ha expuesto anteriormente para el valor L , el valor V puede variar también de acuerdo con distintos diseños y/o distintos parámetros que se emplean en dicho diseño, con lo que el valor V no se limita a los valores o rangos enunciados anteriormente.

Los sistemas de mezcla y dispersión aquí descritos pueden proporcionar un dispositivo o proceso "Stop and Go", donde los flujos de los componentes de se abren y cierran de forma intermitente. Para cada dispositivo o proceso "Stop and Go", la longitud L y/o la distancia V preferente no permiten generar una

cantidad de fibrina significativa en el mezclador o entre los mezcladores en caso de utilizarse más de uno. Para un dispositivo "Stop and Go" que emplea al menos dos mezcladores, la longitud L y la distancia V pueden variar. A modo de ejemplo no limitativo, para un dispositivo de dos mezcladores, una longitud L de aproximadamente 3 mm y una distancia V de aproximadamente 4 mm pueden permitir una mezcla suficiente así como evitar una formación de fibrina significativa en o entre los dos mezcladores. También son posibles otras variaciones de la longitud L y la distancia V diferentes a las discutidas y éstas pueden emplearse dependiendo de la aplicación deseada y/o también pueden utilizarse otros diseños y parámetros.

Las Figuras 28-29 muestran dos mezcladores con una distancia V entre ellos de aproximadamente 2 mm y 3 mm respectivamente y una longitud L de aproximadamente 6 mm. También es posible cualquier número razonable de mezcladores para mejorar la mezcla, siempre que no restrinja indebidamente el flujo. Igualmente, las Figuras 30-32 muestran respectivamente disposiciones de mezcladores con un mezclador 136A, dos mezcladores 136A y 136B y tres mezcladores 136A, 136B y 136C sin ninguna distancia o espacio (V) entre ellos y con una longitud L de aproximadamente 6 mm. Cuando se utiliza más de un mezclador, los mezcladores no tienen por qué tener las mismas características, por ejemplo porosidad, tamaño medio de poro o longitud, tal como se describe anteriormente. Puede resultar conveniente variar las características de los mezcladores para incrementar la perfección de la mezcla a medida que las corrientes de fluidos atraviesan el dosificador.

En la Figura 33, otra realización de la presente invención incluye un dosificador indicado en general como 202. De forma similar a las realizaciones descritas anteriormente, el dosificador 202 incluye un par de taladros huecos o tubos 206, 208, pistones 210 y 212, émbolos 214 y 216, reposa-pulgares 218, 220, así como un conductor de flujo 226. Un extremo proximal 222 del dosificador 202 proporciona un accionador común, que une los extremos proximales de los émbolos 214 y 216 juntos en el extremo 222, para eyectar simultáneamente los componentes desde un extremo distal 224. El extremo distal 224 define vías de paso separadas 228 y 230 para eyectar separadamente los componentes respectivos dentro de una tercera vía de paso 232 en la que se encuentra un único mezclador 236 aguas arriba de un extremo dosificador 234 y está posicionado aguas abajo del extremo distal 224 a una longitud L. Tal como se observa anteriormente, son posibles otras variaciones, incluidas variaciones en el número de mezcladores y en la longitud L.

En la Figura 33 se define una cuarta vía de paso 240 en el extremo distal 224 adaptada para la comunicación de fluido con una fuente de gas estéril, tal como aire, que comunica con el extremo distal a través del tubo (por ejemplo el tubo que se muestra en la Figura 10 como 342). La fuente de gas puede ser accionada por un sistema neumático, mecánico, eléctrico y/o alguna combinación de los mismos, tal como se describe y muestra en la patente de Estados Unidos N° 7.537.174 presentada a 12 de enero de 2006.

En la Figura 33, dicho dosificador 202 funciona de forma similar al dosificador 2 tal como se describe en las Figuras 1-4, excepto que los dos componentes pueden ser eyectados del dispositivo con la asistencia de gas para proporcionar un gas mezclado y una corriente de fluidos de componentes desde el extremo distal 234 del dosificador 202. Es posible también que la vía de paso 240 introduzca gas o agua para limpiar las vías de paso del mezclador y/o del extremo dosificador 234 y/u otras estructuras de tubo o cánula localizadas aguas abajo, lo que puede facilitar la operación de un dispositivo de fases alternas durante el arranque y la parada ("Stop and Go") intermitente del flujo de fluido.

En la Figura 34, un dosificador modificado, en general indicado como 302, incluye partes idénticas tal como se expone anteriormente con respecto a la Figura 33, excepto que la tercera vía de paso 332 incluye dos dispositivos mezcladores 336A, 336B posicionados en series de separación aguas arriba de un extremo dosificador 334. De acuerdo con los aspectos de la invención descrita anteriormente, son posibles variaciones en cuanto a un longitud L entre el mezclador aguas arriba 336A y el extremo distal 324 y la distancia V entre los mezcladores aguas arriba y aguas abajo 336A y 336B.

También son posibles otras modificaciones. Por ejemplo, los dosificadores de pulverización asistida por gas mostrados en las Figuras 33-34, o cualquiera de las realizaciones anteriores, pueden ser modificados para incluir diversas orientaciones alternativas para las vías de paso de los componentes, tal como, pero sin limitarse, a las orientaciones mostradas en las Figuras 5-8. Por ejemplo, un dosificador modificado puede proporcionar vías de paso de componentes paralelas para las corrientes individuales de fluidos de componentes, por ejemplo por medio de un catéter u otra estructura similar, con una longitud deseada, tal como para su uso como parte de un dispositivo de aspersion laparoscópica u otro instrumento y/o procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo. Si se empleara la asistencia por gas, la corriente de

fluido gaseoso puede encontrarse aguas arriba o aguas abajo del mezclador, y/o aguas arriba o aguas abajo del emplazamiento donde se unen las corrientes de componentes fluidos. Son también posibles otras variaciones de las modificaciones expuestas anteriormente.

5 Las Figuras 35-36 muestran otro dosificador, en general indicado como 402, que incluye partes similares tal como se expone anteriormente con respecto a las Figuras 1, 19, 33 ó 34, excepto que el dispositivo puede emplear una boquilla rociadora 438 que incluye una unidad de fragmentación mecánica conocida como MBU, que permite pulverizar los componentes (tal como
10 fibrinógeno y trombina) con aire y/o agua y que se muestra y describe en la patente de Estados Unidos 6.835.186.

Tal como se ha expuesto anteriormente con respecto a otras realizaciones, el conector 438 en la Figura 35 puede emplear uno o más dispositivos de mezcla 436 localizados en la vía de paso 432 en la que se
15 combinan el fibrinógeno o la trombina. Se puede introducir aire y/o agua en la corriente combinada aguas arriba o aguas abajo de dicha mezcla.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, las Figuras 37-40 muestran un conector, en general indicado como 500, que incluye un dispositivo mezclador 502 localizado en su interior. En la Figura 37, el conector 500 se
20 puede situar en comunicación de fluido con un dispositivo dosificador, tal como un dispositivo dosificador de un sólo taladro o de múltiples taladros, tal como se ha descrito anteriormente aquí, aunque son posibles también otros dispositivos. Como se muestra en la Figura 37, el conector está provisto en el extremo distal de un dispositivo colector/dosificador 504 que tiene un único recipiente,
25 dispositivo que puede situarse, por ejemplo, aguas abajo del dispositivo dosificador en las Figuras 1-4, con el fin de almacenar o recoger los componentes suficientemente mezclados después de que hayan pasado por el mezclador. También son posibles otras disposiciones y no se limitan a los dispositivos mostrados y descritos.

30 Tal como se indica en las realizaciones anteriores, los dispositivos de mezcla 502 pueden situarse en relación de separación entre sí y localizarse en serie. El conector 500 incluye también un primero y un segundo extremos 506 y 508, respectivamente, los cuales, como se muestra en las Figuras 39-40, pueden estar asociados respectivamente a una forma de cierre de tipo luer macho y/o hembra para su conexión al dispositivo dosificador 504, tal como se
35

muestra, y/o a otros dispositivos dosificadores. En las Figuras 39-40, el conector en 500 incluye un manguito 510 que define una vía de paso de fluido 512 definida en su interior y que recibe los dispositivos mezcladores. El manguito 510 puede incluir acanaladuras 514 definidas en la superficie interior del manguito para recibir una parte de una extensión 516 que define un canal o tubo en comunicación de fluido con el dispositivo 504. Las acanaladuras pueden recibir, por ejemplo, resaltes 518 definidos en la extensión 516, los cuales se pueden insertar haciendo girar los resaltes a lo largo del perfil curvado de las acanaladuras 514 (como se muestra en la Figura 40) para proporcionar una conexión de cierre de tipo luer. Es posible que ambos extremos del conector 500 puedan tener otras formas, configuraciones y/o tipos de conexiones que impidan la desconexión no provocada de las vías de paso de fluido, según se desee y, como tal, no se limitan a las conexiones mostradas y descritas.

Las Figuras 41 y 42 muestran un conector alternativo 600 que tiene un único dispositivo mezclador 602 localizado en una vía de paso de fluido 604 definida en el conector 600. El conector 600 incluye un primero y un segundo extremos 606 y 608, respectivamente, que pueden proporcionar dos cierres de tipo luer hembra que se pueden fijar a un dispositivo dosificador, tal como una jeringa u otro dispositivo, de cada lado del conector.

Las Figuras 43-46 representan todavía otro conector modificado 700, que emplea dos dispositivos mezcladores 702 que están colocados en serie dentro de una vía de paso de fluido 704 definida en el conector. Como se muestra en la Figura 44, el conector 700 incluye un primero y un segundo extremos 706 y 708, que pueden estar asociados respectivamente a una forma de cierre de tipo luer machi-hembrado. El conector puede estar compuesto de una o más secciones de tubo 710, 712 y 714, tal como se muestra en la Figura 44-46, unidas, por ejemplo, por una conexión mecánica o por una soldadura ultrasónica. Por ejemplo, la superficie interior de la sección de tubo 710 incluye un sistema de cierre que se debe fijar a la sección de tubo 706 y el extremo respectivo 714 de la sección de tubo 710 puede permitir una conexión de cierre entre la sección de tubo 706 con una cánula, aguja, jeringa u otro dispositivo. En términos generales, es preferible que el conector tenga una forma de cierre de tipo luer cuando se emplea en aplicaciones médicas, aunque son posibles otras conexiones para otras aplicaciones.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, un método prevé la mezcla de al menos dos corrientes individuales de componentes, por ejemplo

componentes sellantes. El método puede llevarse a cabo proporcionando un mezclador, por ejemplo al menos un mezclador 36, 236 o más de un mezclador 136A, 136B, 336A, 336B, que incluye un retículo o matriz tridimensional que define una pluralidad de pasos de interconexión tortuosos a través del mismo, como en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente. El método prevé además el paso de las al menos dos corrientes individuales de componentes, tales como componentes sellantes, a través del mezclador.

Como se ha observado anteriormente, el método se puede llevar a cabo con al menos un mezclador o con una pluralidad de mezcladores, tal como dos o más mezcladores, posicionados en serie, adyacentes o separados unos de otros. El método se puede repetir también varias veces para que el flujo de las dos corrientes se pueda interrumpir y después el flujo de las corrientes puede reiniciarse de modo tal que las corrientes pasen por el mezclador con una mínima obstrucción de dicho mezclador.

Durante la operación de los dosificadores 2, 102, 202, 302, 402 de las Figuras 1-21, 33-35, dos corrientes individuales circulan por la primera y la segunda vías de paso respectivas 28, 30, 128, 130, 228, 230 (mostrándose en la Figura 34 solamente una vía de paso 330) hacia la tercera vía de paso 32, 132, 232, 332, 432. A medida que las corrientes fluyen por el retículo tridimensional que define los pasos tortuosos de interconexión en el único mezclador 36, 236, 436 o en los mezcladores en serie 136A, 136B, 336A, 336B, las corrientes se mezclan dentro de una corriente de fluidos combinados esencialmente homogénea.

A modo de ejemplo, la Figura 47 muestra un método para proporcionar la mezcla de al menos dos componentes individuales por medio de un conector 800, como cualquiera de los que se describen anteriormente, que tienen al menos un mezclador, un conector que se puede fijar en un extremo de un dispositivo 802 que tiene dos recipientes individuales 806 y 808, respectivamente, y fijado en su otro extremo a un dosificador 804. Como se ha observado anteriormente, se puede dejar que los componentes circulen desde los recipientes individuales 806 y 808 a través de las vías de paso individuales correspondientes 810 y 812 hacia una vía de pasos combinados 814 que se extiende hacia el conector 800. La mezcla de los componentes circula por el conector 800 que tiene al menos un mezclador posicionado en su interior hacia una vía de paso 816 del dosificador sujeto del lado opuesto del conector 800 para la dosificación deseada.

Con referencia a la Figura 48, se muestra otra realización de un sistema de mezcla/dosificación. Como se puede observar en la Figura 48, un dispositivo de mezcla 900 se encuentra entre dos recipientes (por ejemplo, dosificadores) conteniendo cada uno un fluido (líquido o gaseoso). La parte del dispositivo combinado que incluye el dispositivo de mezcla 900 puede estar integrada con uno de los dosificadores o ser un conector con al menos un mezclador 901 situado en su interior. Dicho conector se muestra con un primero y un segundo extremos 902 y 904, conectado cada uno a un dosificador 906 y 908, respectivamente, que tiene un único recipiente 910 y 912. A modo de ejemplo no limitativo, la presente invención proporciona un método para mezclar al menos dos corrientes individuales de componentes fluidos donde cada componente se encuentra por separado en uno de los dosificadores 906 y 908. Cada recipiente incluye una vía de paso distal 914 y 916, respectivamente, la cual comunica de forma fluida con un lado del dispositivo de mezcla 900 que, tal como se muestra en la Figura 48, proporciona dos fijaciones hembra de tipo luer, aunque el dispositivo de mezcla 900 puede estar provisto también de dos luer machos en sus extremos 902 y 904 y/o alguna combinación de los mismos, según convenga para otras fijaciones. Cuando se desee mezclar los componentes, se deja que un componente, tal como fibrinógeno, que se encuentra por ejemplo en el dosificador de la izquierda, circule desde un lado (o primer lado) del mezclador hacia el otro lado (o segundo lado) del mezclador permitiendo así la circulación dentro del otro recipiente 908 del lado derecho del mezclador donde, por ejemplo, se encuentra la trombina. Se prevé que uno de los recipientes o ambos puedan estar parcialmente llenos antes de la mezcla para adaptar un volumen adicional del otro componente. Preferentemente se permite que los dos componentes circulen desde el recipiente 908 a través del mezclador hacia el lado izquierdo del mezclador. Cada vez que los componentes atraviesan el dispositivo de mezcla 900, se realiza otra mezcla entre los componentes. Se prevé que los componentes puedan pasar por el dispositivo de mezcla 900 al menos una vez, pero preferentemente varias veces, según se desee o sea necesario para conseguir una mezcla suficiente.

Por ejemplo, cuando se emplean fibrinógeno y trombina, puede resultar conveniente permitir que los componentes atraviesen el dispositivo de mezcla hacia adelante y hacia atrás entre los dos recipientes al menos dos o tres veces para lograr una mezcla suficiente. La mezcla entonces se puede almacenar en uno de los recipientes 906, 908 y separarse del otro para permitir la dosificación en un emplazamiento deseado. Alternativamente, un dispositivo, como el que se

muestra y describe más abajo en las Figuras 50A-50C, puede incluir una boquilla u orificio de transferencia de salida por la que se puede dosificar el fluido mezclado. Puede resultar deseable emplear el dispositivo de mezcla de la Figura 48 para mezclar el fibrinógeno y la trombina junto con aire. Por ejemplo, uno de los recipientes 910, 912 puede contener 1 ml de fibrinógeno con una concentración de aproximadamente 100 mg/ml y el otro puede contener 1 ml de trombina, por ejemplo con una concentración de trombina de 41U, así como 2,5 ml de aire, estando situado el dispositivo de mezcla entre los dos recipientes para transferir los componentes hacia adelante y hacia atrás entre los dos recipientes al menos una vez, preferentemente varias veces, y especialmente, al menos cuatro veces, para crear una "mousse de fibrina", que es una mezcla de fibrina con un volumen de aire relativamente más alto (tal como un 125% en volumen de aire en el ejemplo anterior) y una menor densidad que la fibrina mezclada sin aire. La mousse de fibrina puede permitir, por ejemplo, la aplicación en la parte inferior del cuerpo de un paciente, por ejemplo para el tratamiento de lesiones agudas o crónicas, tales como una lesión por úlceras en el pie. Se pueden combinar otros volúmenes de fibrinógeno y trombina, con distintas cantidades relativas, con distintos volúmenes de aire para incrementar o reducir el porcentaje de aire contenido en la mezcla combinada de fibrina. La mousse de fibrina obtenida también se puede liofilizar para formar una esponja o triturarse para obtener un polvo hemostático (pegamento de fibrina en seco), tal como se describe en la patente de Estados Unidos N° 7.135.027. Son también posibles otras variaciones, incluida la mezcla de distintos componentes líquidos para otros campos de aplicación, tal como claras de huevo y aceite y/o agua para la industria alimentaria, aceite y agua o diesel y agua para la industria automóvil, así como otras aplicaciones descritas más adelante. Alternativamente, también es posible mezclar dos o más gases empleando el dispositivo de mezcla de la Figura 48.

Como se ha descrito anteriormente, los dispositivos y sistemas descritos aquí no se limitan a la mezcla de componentes líquidos. Un componente o ambos, de hecho, pueden ser un gas, tal como aire u otros gases. La realización representada en la Figura 48 se adapta particularmente bien a la mezcla de un líquido con un gas. En un ejemplo que implica una formulación de fibrina, uno de los componentes de formación de fibrina puede incluir una cantidad seleccionada de aire y se exponen algunos más adelante, aunque son posibles también algunas otras mezclas de líquido-gas. Es posible también que uno o más de entre los componentes sea un sólido que puede atravesar un mezclador

en cualquiera de los dispositivos y sistemas aquí descritos. El sólido se compone de partículas con un tamaño o diámetro relativamente inferior al tamaño mínimo de poro del mezclador, de modo que dicho sólido pueda pasar por el mezclador. Por ejemplo, uno o más sólidos se pueden mezclar con otro sólido, un líquido o un gas, por ejemplo en los métodos para elaborar nano- o micro-partículas y suspensiones de las mismas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, tres o más componentes se pueden mezclar conjuntamente utilizando una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente o similares. Por ejemplo, la Figura 49 muestra el primero y el segundo dispositivos 1002 y 1004 conectados entre sí a través de un dispositivo de mezcla 1006 que emplea al menos un mezclador 1008 situado en su interior. El primer dispositivo 1002, que puede ser similar a los dosificadores 2, 102, 202 y 302 tal como se ha descrito anteriormente, puede emplear al menos dos recipientes que contienen cada uno un componente individual, tal como uno de fibrinógeno o trombina, para la mezcla. El segundo dispositivo 1004 puede contener gránulos de fosfato de calcio bifásico. Cuando se desea una mezcla, se puede dejar que el fibrinógeno y la trombina circulen desde el primer dispositivo 1002 a través del dispositivo de mezcla del dispositivo de mezcla 1006, para proporcionar una mezcla entre los dos componentes en una mezcla de fibrina, que después se deja circular en el segundo dispositivo 1004 para rellenar los espacios porosos alrededor de los gránulos. El segundo dispositivo 1004 se puede desconectar para la aplicación, por ejemplo, de asistencia al crecimiento óseo de un paciente. Son también posibles otros métodos de mezcla de la presente invención.

Con respecto a las Figuras 50A-50C, se proporciona un dispositivo de mezcla modificado 1050 entre dos recipientes, 1052 y 1054, y, como tal, es similar al dispositivo de mezcla representado en la Figura 48, e incluye además un tercer recipiente 1056. Cada uno de los recipientes 1052, 1054 y 1056 está conectado por medio de una válvula 1058 (mostrándose el dispositivo de mezcla 1050 del lado izquierdo de la válvula), tal como una válvula de tres vías, llave de paso u otra estructura adecuada de válvula que permita la comunicación seleccionada entre al menos dos recipientes en un momento elegido. Son posibles también otras variaciones de la disposición ilustrada. Por ejemplo, es posible emplear uno o más dispositivos de mezcla en ambos lados de la válvula y/o emplear dos o más dispositivos de mezcla en uno cualquiera de los lados de la válvula.

A modo de ejemplo, la Figura 50A muestra el primer recipiente 1052 y el segundo recipiente 1054 en comunicación de fluido entre sí a través de la válvula 1058 por una vía de paso de fluidos 1060. En la Figura 50A, la válvula está abierta para permitir que el fluido circule entre los dos recipientes mientras
5 está cerrado el flujo de fluido hacia el tercer recipiente 1056 a través de la válvula 1058. Cada recipiente 1052 y 1054 contiene al menos un componente, identificado respectivamente por A y B, para su mezcla dentro de una mezcla combinada.

Como se muestra en las Figuras 50A y 50B, se deja circular el
10 componente A procedente del recipiente 1054 a través de la válvula 1058 por la vía de paso de fluidos abierta 1060 y el dispositivo de mezcla 1050 hacia el recipiente 1052 del otro lado del dispositivo de mezcla 1050 de modo tal que ambos componentes A + B residan en el mismo recipiente. En las Figuras 50A-50C se permite que los componentes A + B circulen entre el primero y el
15 segundo recipientes 1052 y 1054 al menos una vez (es decir, hacia el recipiente 1054) como mezcla combinada y quizás varias veces (es decir, hacia adelante y hacia atrás entre los recipientes 1052 y 1054) para conseguir el número de cambios deseado en la dirección del flujo, proporcionando una mezcla suficiente de dichos componentes por medio del dispositivo de mezcla. En las Figuras
20 50A-50C, que emplea un único dispositivo de mezcla, puede resultar deseable cambiar la dirección del flujo varias veces, aunque el número de cambios en la dirección del flujo se puede reducir a medida que el número de dispositivos de mezcla que se pueden emplear aumenta. Cuando el número deseado de cambios en la dirección del flujo ha tenido lugar, los componentes A + B residen
25 preferentemente en uno de los recipientes 1052 y 1054, como se muestra en la Figura 50B, que representa los componentes A + B en el mismo recipiente 1052.

En la Figura 50C, la posición de la válvula 1058 gira para proporcionar una vía de paso de fluidos 1062 entre uno de los recipientes 1052 y el tercer recipiente 1056. Entonces se deja circular el flujo de la mezcla combinada A + B
30 dentro del tercer recipiente 1056, que puede ser un depósito u otra estructura que utilice la mezcla combinada. A modo de ejemplo no limitativo, el tercer recipiente 1056 puede ser el cilindro de un motor o un depósito que está en comunicación de fluido con el motor y cada componente A, B seleccionado de entre uno de un líquido o un gas o una mezcla de líquido o gas, tal como agua,
35 aire, alcohol, aceite para gasolina y/o aceite para diesel o alguna combinación de los mismos. Dicha aplicación puede ser provechosa para proporcionar la mezcla en línea de carburante biodiesel, combustible súper oxigenado, aditivos

para combustibles u otras mezclas deseadas para automóviles. Un ejemplo para formar carburante biodiesel empleando el dispositivo de las Figuras 50A-50C puede incluir 0,13 ml de agua y 0,77 ml de aceite para gasolina o diesel que se “agita” hacia adelante y hacia atrás entre los recipientes A y B y se recoge
5 después en el tercer recipiente para su uso inmediato o se almacena para su uso posterior. Un ejemplo de combustible súper oxigenado que emplea el dispositivo en las Figuras 50A-50C puede incluir 2,0 ml de aire y 1,0 ml de diesel que se “agita” de forma similar hacia adelante y hacia atrás entre los dos recipientes, según un número de veces deseado, antes de pasar al tercer
10 recipiente para su uso. Son también posibles otros campos de aplicación. Se prevé además que se pueda obtener agua a partir de un depósito de agua situado en el automóvil y que el conductor lo pueda rellenar en casa o en una gasolinera y/o pueda recogerse del sistema de aire acondicionado, lluvia y/o por otros métodos.

15 Puede resultar preferible disponer del sistema de mezcla descrito anteriormente en una estación de servicio o gasolinera donde se mezclan los componentes de combustible justo antes de que un usuario lo introduzca en un automóvil para su uso. Alternativamente, puede resultar preferible tener el sistema de mezcla como formando parte del sistema de carburante del
20 automóvil, donde los componentes del combustible se mezclan justo antes de su uso (por ejemplo, justo antes de introducir la mezcla de combustible en el cilindro u otro dispositivo de combustión).

Además de las aplicaciones en medicina y en automóviles ya descritas anteriormente, se puede emplear uno cualquiera de los dispositivos de mezcla
25 en línea tal como se describe aquí en otras aplicaciones. Ejemplos de dichas otras aplicaciones incluyen la aeroespacial (por ejemplo, propulsión en el espacio), química (por ejemplo, mezclas de productos cosméticos, pintura, detergentes), alimentación (por ejemplo, mezclas de bebidas, aditivos alimenticios), PVC o productos cosméticos de emulsión polimérica, productos
30 dentales, sanitarios o farmacéuticos, adhesivos y tratamiento del agua (aditivos para el agua), fluidos para perforaciones petroleras (agua presurizada para mezcla). Además, dichos dispositivos de mezcla en línea se pueden emplear en aplicaciones oftalmológicas, tal como para la mezcla y dosificación de cantidades relativamente pequeñas, por ejemplo de aproximadamente 50
35 microlitros, lo cual normalmente exige una dosificación a un paciente a un caudal relativamente lento. Tal como se describe y muestra a continuación, los dosificadores que utilizan uno o dos mezcladores tal como se describe aquí

5 permiten una calidad relativamente buena de mezcla, lo cual es independiente del caudal empleado. Al respecto, se prevé que los mezcladores descritos aquí se puedan emplear en otras aplicaciones médicas y no médicas para conseguir una calidad de mezcla suficientemente buena sin tener en cuenta los caudales relativamente altos o bajos que se puedan utilizar.

10 Por ejemplo, un dispositivo de mezcla tal como el de la Figura 48 o 50A-50C se puede utilizar para mezclar clara de huevo con aire con el fin de obtener una mousse de clara de huevo. En dicho ejemplo, uno de los recipientes A y B puede contener 2,5 ml de aire y el otro puede contener 0,5 ml de clara de huevo. Alternativamente, el dispositivo de mezcla se puede utilizar para otras mezclas alimenticias, tal como yema de huevo con aceite de oliva, para crear una mezcla de mayonesa, aceite vegetal y vinagre para crear una vinagreta u otras mezclas alimenticias.

15 Las Figuras 51-52 muestran todavía otro conector 1100 que se puede emplear, por ejemplo, en un aparato con tubos en línea o en un método para mezclar dos o más líquidos durante un suministro por infusión a un paciente. En la Figura 51, dos recipientes o bolsas 1102 y 1104 contienen separadamente cada una un fluido diferente, para su suministro o infusión a un paciente. A modo de ejemplo no limitativo, los fluidos pueden incluir dextrosa y bicarbonato, aunque son posibles otros fluidos. La infusión puede ser asistida por gravedad, bomba y/u otros métodos convencionales. Cada recipiente comunica de forma fluida con una vía de paso respectiva 1106 y 1108 que se extiende aguas abajo hacia el conector 1100. Tal como se ha descrito anteriormente en las realizaciones precedentes, el conector 1100 puede incluir al menos un dispositivo de mezcla o más, mostrándose a modo de ejemplo en la Figura 52 dos dispositivos de mezcla 1110. Preferentemente, se permite que las vías de paso individuales 1106 y 1108 se unan en un lugar seleccionado 1112 aguas arriba del conector 1100. Las corrientes de fluidos atraviesan los dispositivos de mezcla 1110 hacia una vía de paso 1114 localizada aguas abajo del conector 1100 para el suministro de la mezcla al paciente.

35 Cualquiera de los dispositivos y sistemas descritos aquí se puede emplear como parte de un kit desechable, tal como un kit estéril desechable, para aplicaciones médicas. El kit puede comprender, por ejemplo, uno cualquiera o más de entre los dispositivos o recipientes dosificadores/colectores representados en las Figuras 1-8 y 18-52, envasados conjuntamente con una disposición mezcladora, como se muestra en una cualquiera de las Figuras 1-4

o 18-52. El mezclador puede encontrarse ya conectado junto con el dispositivo dosificador/colector o puede estar envasado individualmente o ser un artículo independiente que se puede ensamblar a dicho dispositivo.

5 Cuando los dispositivos y sistemas descritos anteriormente se utilizan para preparar un sellante de tejido de fibrina, la alta calidad de mezcla de una corriente de fluidos combinados de fibrina se puede caracterizar por una calidad esencialmente homogénea (que puede ser un color blanco para la fibrina obtenida con una baja concentración de trombina o puede tener un aspecto más transparente para la fibrina con una concentración de trombina relativamente
10 más alta) y una cantidad mínima de líquido libre, transparente, lo cual ocurre cuando el componente de fibrinógeno está polimerizado esencialmente de forma homogénea con el componente de trombina. En consecuencia, como se representa en la Figura 53, la calidad de la mezcla de fibrina puede ser estimada mediante medida de turbidimetría, que muestran gráficamente la absorbancia de
15 luz de una matriz de fibrina. En la Figura 52, la abscisa representa el cambio de turbidez en base a la densidad óptica (OD) de un componente dosificado, como la fibrina, que se monitoriza a 405 nanómetros (nm) con un espectrofotómetro, y donde la ordenada representa el tiempo en minutos. Se proporciona una explicación más amplia de las medidas de turbidimetría para una corriente de
20 fluidos combinados de fibrina en "Alteration of Fibrin Network by Activated Protein C", de Andrés Gruber y col., Blood, Vol. 83, No. 9 (1 de mayo de 1994); pp. 2541-2548.

Como se muestra en la Figura 53, dichas medidas de turbidimetría se realizaron en base a una matriz de fibrina compuesta de concentraciones
25 esencialmente similares, por ejemplo 4 Unidades Internacionales (IU) de fibrinógeno y trombina, aunque se pueden emplear para cada componente otras concentraciones o diferentes combinaciones de concentraciones. La mezcla se realizó esencialmente a temperatura ambiente, por ejemplo entre aproximadamente 15 y 25°C. En la Figura 53, la curva N° 1 representa un
30 dosificador de control que carece de mezclador o dispositivo de mezcla. Las curvas N° 2-4 representan tres dosificadores que incluyen un mezclador como el que se representa en las Figuras 1-4, donde el mezclador se compone de tres materiales diferentes, respectivamente, Muestra 2, PE, producto vendido por Porvair (en la curva N° 2); otro producto de PP, vendido por Porvair (en la
35 curva N° 3); y Muestra 7, producto vendido por Porex (en la curva N° 4). El gráfico en la Figura 53, muestra esencialmente la correlación entre el uso de un mezclador (en las curvas N° 2-4) y la reducción del tiempo necesario para una

mezcla esencialmente homogénea. En la figura 53, las curvas N° 2, 3 y 4 muestran que el tiempo necesario para alcanzar una meseta que representa la densidad óptica coherente, y por tanto, cuando se logra la mezcla esencialmente homogénea, es de menos tiempo (2-3 minutos) para los dosificadores que tienen un mezclador en comparación con el tiempo necesario (>10 minutos) para un dosificador de control que carece de dicho mezclador.

En la Figura 54, la calidad de mezcla de la fibrina es caracterizada y determinada por la curva de turbidimetría que representa dos mezcladores separados de aproximadamente 4 mm y una longitud L de aproximadamente 6 mm entre el mezclador aguas arriba 136A y el extremo distal 124, como se representa en las Figuras 19-21 y tal como se ha descrito anteriormente. La curva de turbidimetría de la Figura 53 indica que la absorbancia de luz de la corriente de fluidos combinados de fibrina alcanza una meseta que indica la mezcla esencialmente homogénea en aproximadamente 2-3 minutos, similar a las realizaciones expuestas anteriormente del mezclador único.

La presente invención también puede proporcionar una corriente de fluidos combinados con una viscosidad consistente preferente sin tener en cuenta la temperatura. En general, un aumento de la temperatura mejora la mezcla de componentes tales como el fibrinógeno y la trombina. Se observa que la viscosidad del fibrinógeno oscila entre aproximadamente 150 y 250 centipoises (cps) o entre aproximadamente 1,5 y 2,5 g/(cm·s), dependiendo de la temperatura, que es notablemente diferente, en un orden de magnitud aproximado, de la viscosidad de la trombina, que se encuentra entre aproximadamente 10 y 20 centipoises (cps) o entre aproximadamente 0,1 y 0,2 g/(cm·s), también según la temperatura. La presente invención puede proporcionar una mezcla esencialmente homogénea aproximadamente a temperatura ambiente sin necesidad de calentar los componentes, por ejemplo mediante la utilización de las realizaciones descritas anteriormente.

La calidad de mezcla de una corriente de fluidos combinados, como la fibrina, también puede ser caracterizada y determinada por la adición de un contraste o agente radiopaco, por ejemplo Iohexol, a la concentración de trombina antes de la mezcla de los componentes. Por ejemplo, se añadieron por separado concentraciones de Iohexol de 50, 100, 200, 300, 400, 500 y 600 mg/ml a concentraciones de trombina esencialmente similares, tal como 75 IU, la concentración de un contraste o agente radiopaco como el Iohexol puede oscilar entre aproximadamente 50 y 1.200 mg/ml, preferentemente entre 300 y

400 mg/ml aproximadamente. Cada combinación trombina/lohexol se puede mezclar con un componente de fibrinógeno utilizando un mezclador, tal como una disposición de dos mezcladores con una distancia V de aproximadamente 4 mm y una longitud L de aproximadamente 6 mm. Después de atravesar los componentes dicho mezclador, las muestras de fibrina con lohexol, según se disponen al lado una de otra, proporcionan corrientes de fibrina mezcladas homogéneamente, más transparentes en comparación con una muestra de fibrina que se obtuvo sin lohexol por medio de un mezclador (indicado en “+” o dispuesta al lado de la muestra de 600 mg/ml) que se muestra con un color blanco de mayor turbidez. Las muestras descritas anteriormente se compararon también con una muestra de fibrina de “control” sin lohexol y sin mezclador. La muestra de control mostrada proporciona una corriente de fibrina que tiene una turbidez, viscosidad y color inconsistentes, lo que es típico de una mezcla insuficiente. Es posible utilizar otro contraste o agente radiopaco, dependiendo de la aplicación deseada y de la corriente de fluidos combinados a emplear.

También es posible añadir otros agentes aditivos, tales como antibióticos, medicamentos u hormonas, a una o más corrientes de componentes fluidos. Por ejemplo, se pueden añadir aditivos tales como Factor de Crecimiento Plaquetario (PDGF) u Hormona Paratiroidea (PTH), como aquellos fabricados para Kuros Biosurgery AG de Zurich, Suiza, a uno de los componentes de formación de fibrina, como el fibrinógeno. Se pueden emplear asimismo Proteínas Morfogénicas Óseas (BMP). A modo de ejemplo no limitativo, otros agentes incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, quitosano, inhibidores fotosensibles de la trombina y moléculas de tipo trombina, péptidos anfifílicos de autoensamblaje diseñados para imitar fibras de colágeno agregadas (matrices extracelulares), factor XIII, agentes de reticulación, pigmentos, fibras, polímeros, copolímeros, anticuerpos, agentes antimicrobianos, agentes para mejorar la biocompatibilidad de la estructura, proteínas, anticoagulantes, compuestos antiinflamatorios, compuestos que reducen el rechazo de injertos, células vivas, inhibidores de crecimiento celular, agentes que estimulan las células endoteliales, antibióticos, antisépticos, analgésicos, antineoplásicos, polipéptidos, inhibidores de la proteasa, vitaminas, citoquina, citotoxinas, minerales, interferones, hormonas, polisacáridos, materiales genéticos, proteínas que favorecen o estimulan el crecimiento y/o la fijación de las células endoteliales en la fibrina reticulada, factores de crecimiento, factores de crecimiento para la unión a heparina, sustancias contra el colesterol, calmantes, colágeno, osteoblastos, medicamentos, etc., y mezclas

de los mismos. Otros ejemplos de dichos agentes incluyen también, pero no se limitan a, composiciones antimicrobianas, incluyendo antibióticos como tetraciclina, ciprofloxacina, y similares; composiciones antimicogénicas; antivirales, tales como ganciclovir, zidovudina, amantadina, vidarabina, 5 ribaravina, trifluridina, aciclovir, dideoxiuridina, y similares, así como anticuerpos contra componentes virales o productos genéticos; antifúngicos tales como diflucan, ketaconizol, nistatina, y similares; y agentes antiparasitarios, tales como pentamidina, y similares. Otros agentes pueden incluir además agentes antiinflamatorios, tales como interferón alfa, o beta o gamma, factor de necrosis 10 tumoral alfa o beta y similares, así como interleucinas.

Es posible que dicho agente o agentes pueda premezclarse con uno o más de los componentes fluidos, tales como fibrinógeno y/o trombina, en el recipiente de componentes respectivo. Alternativamente, es posible almacenar dicho agente o agentes en un recipiente individual como líquido o ser liofilizado 15 para su mezcla con uno o más componentes durante la utilización del dosificador y/o mezclador. Para un dosificador o mezclador tal como en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, donde se emplea uno o más de los agentes, la corriente de fluidos combinados proporciona preferentemente un sellante suficientemente mezclado a la perfección, tal como 20 un sellante de fibrina, donde el antibiótico, el medicamento, la hormona u otros agentes se pueden dispersar esencialmente bien por el sellante. Dicho antibiótico, medicamento, hormona u otro agente puede permitir la liberación controlada con el tiempo en la superficie de trabajo de aplicación, por ejemplo para ayudar en el tratamiento post-operatorio o quirúrgico. Se prevé poder 25 emplear varios agentes dependiendo de la aplicación deseada y de la corriente de fluidos combinados.

Aunque se haya descrito la presente invención con el empleo de al menos dos fuentes individuales de fluido aguas arriba del mezclador, es posible también eliminar una de dichas fuentes y proporcionar dicha fuente dentro de la 30 formación de uno o más dispositivos de mezcla. Por ejemplo, para formar un sellante de tejido tal como fibrina, la trombina puede ser adsorbida, ya sea remojada como un líquido o incorporada como un sólido, en uno o más de los mezcladores y liofilizada para proporcionar una fuente de trombina. Dicho dispositivo de mezcla se puede conectar o de otro modo colocar en 35 comunicación de fluido con una sola fuente de fibrinógeno, tal como una jeringa única que contiene fibrinógeno a 45 mg/ml, para generar un sellante de tejido mediante la mezcla que tendría lugar cuando se forzara el fibrinógeno por el

mezclador. Se pueden emplear otros componentes húmedos o secos con uno o más mezcladores o se pueden emplear distintos componentes en distintos mezcladores, donde se utiliza más de un mezclador.

Otra manera de determinar y caracterizar la calidad de la mezcla puede
5 incluir pruebas mecánicas de la corriente de fluidos combinados. Dichas pruebas pueden incluir pruebas de reactividad de la corriente de fluidos combinados con respecto a fuerzas tales como fuerzas de compresión o de tensión. En términos generales, una corriente de fibrina homogénea y
10 polimerizada suficientemente mezclada a la perfección puede soportar fuerzas de tensión y de compresión hasta un punto más alto que una corriente de fibrina que está mezclada, polimerizada y es homogénea de forma insuficiente. Por ejemplo, para una corriente de fibrina, se puede aplicar tensión a la corriente de fibrina por toda su longitud para determinar el alcance del alargamiento de la fibrina sin separación de la corriente. En un ejemplo, para dos mezcladores que
15 tienen una distancia V de entre aproximadamente 0 y 5 mm, preferentemente entre aproximadamente 3 y 4 mm, y una longitud L entre aproximadamente 2 y 6 mm, preferentemente entre aproximadamente 5 y 6 mm, una corriente de fibrina resultante puede proporcionar un alargamiento de la fibrina de aproximadamente un 100% a un 130%, aunque son posibles también otros
20 alargamientos. Se pueden emplear también otros tipos de pruebas para determinar la calidad de la mezcla.

Las Figuras 55-60 muestran otra forma y quizás la forma preferente para caracterizar y determinar la calidad de la mezcla procedente del dispositivo de mezcla de la presente invención, por ejemplo para una mezcla de fibrina. El
25 grado de reticulación puede medir, por ejemplo, la cantidad seleccionada de una cadena de componentes constituyentes que está incluida en la mezcla de fibrina con respecto a una cantidad seleccionada del mismo componente constituyente en el fibrinógeno antes de la mezcla. El fibrinógeno contiene cantidades seleccionadas de cadena de monómeros alfa (α), albúmina, cadena beta (β) y
30 cadena gamma (γ). Después de la mezcla con trombina para formar la fibrina, la fibrina contiene distintas cantidades de dichas cadenas de componentes debido a que se ha producido una reticulación. Típicamente, la fibrina contiene una cantidad reducida de cadenas de monómeros alfa y monómeros gamma, que se han polimerizado en pares alfa-alfa o cadenas poliméricas y pares gamma-gamma o cadenas poliméricas (o dímero gamma). A modo de ejemplo no
35 limitativo, el grado o la velocidad de reticulación puede medir aquella cantidad de reducción en la cadena de monómeros alfa que está presente en la mezcla

de fibrina en comparación con la cantidad de dicho monómero alfa que está presente en el fibrinógeno antes de la mezcla.

En la Figura 55 se muestra la velocidad de reticulación para tres caudales de fibrina, a 2 ml/min para el Grupo 1, a 4 ml/min para el Grupo 2 y a 6 ml/min para el Grupo 3. En cada caudal, se analizó por separado al menos una muestra de fibrina de cada uno de entre los siguientes dispositivos: un dispositivo de control que carecía de dispositivo de mezcla; un único dispositivo de mezcla compuesto de polietileno (PE), con un espesor de 1,5 mm y colocado a 2 mm del extremo distal (tal como una envolvente dosificadora con un extremo distal sobremoldeado en una aguja o cánula que tiene un solo mezclador); y un doble dispositivo de mezcla compuesto de polietileno (PE), con un espesor de 1,5 mm y con una distancia entre los dispositivos de mezcla de aproximadamente 4 mm y una distancia entre la punta del extremo distal dosificador y el primer dispositivo de mezcla de aproximadamente 4 mm. Como se muestra en la Figura 55, la velocidad de reticulación del dispositivo de no mezcla oscila entre aproximadamente un 0 y un 2%. La velocidad de reticulación para el único dispositivo de mezcla oscila entre aproximadamente un 10 y un 20%, preferentemente un 10-16%. La velocidad de reticulación para el doble dispositivo de mezcla oscila entre aproximadamente un 20 y un 30%, preferentemente un 23-36%. Como se muestra en la Figura 55, la velocidad de reticulación de la fibrina obtenida por medio de uno o dos dispositivos de mezcla a cada caudal es generalmente coherente independientemente del caudal empleado.

El grado de reticulación de la cadena alfa- α se determina mediante la medición de la reducción con tiempo de la banda de la cadena alfa- α en comparación con la banda que contiene la cadena β de fibrina y albúmina. Se llevó a cabo un procedimiento de electroforesis en base a una técnica de electroforesis con UREA/SDS en un sistema de electroforesis DESAGA (Sarstedt-Gruppe) cargado con un 5% de gel de separación de acrilamida para identificar las distintas cadenas de fibrinógeno. Tras mezclar los componentes de fibrinógeno y trombina en una relación de 1:1, se incubó la mezcla a 37°C. El componente de fibrinógeno empleado para cada una de las muestras descritas contenía aproximadamente 3 IU de Factor XIII (FXIII), aunque se sabe que se pueden emplear otras concentraciones de FXIII, lo que dará como resultado distintas velocidades de reticulación. En general, la reticulación aumenta a medida que se incrementa la cantidad de FXIII. Después de un tiempo de incubación de 0 y 120 min, se interrumpió la reacción por la adición de un

amortiguador de muestra desnaturalizante y se calentó a 70°C durante 5 min. Se dejaron los coágulos durante toda la noche para su disolución en el tampón de muestra a temperatura ambiente. Se cargaron las muestras en un gel de poliacrilamida/urea al 5%. Se tiñó el gel con Azul Brillante de Coomassie R250 y se destiñó según el método de Furlan, como se muestra en la Figura 56. Las cantidades de cadena alfa- α , cadena beta- β , cadena gamma- γ , fibronectina y albúmina de las muestras en las Figuras 55-60 fueron determinadas entonces por densitometría y se trazaron en los dibujos representados por las Figuras 57, 58, 59 y 60.

En la Figura 56 se muestran 12 calles de bandas horizontales que se prepararon de acuerdo con el procedimiento de electroforesis descrito anteriormente, incluyendo un marcador o línea base en la calle 12 con el fin de controlar la calidad de dicho procedimiento. En la Figura 56, la “muestra cero 1” y la “muestra cero 2” indican la presencia de componentes constituyentes en el fibrinógeno, según el peso molecular, en un tiempo de incubación cero, y, por tanto, antes de que haya tenido lugar reticulación alguna con la trombina. Las muestras 10-18 muestran la presencia de componentes constituyentes en una mezcla de fibrina después de un tiempo de incubación de 120 minutos, de acuerdo con los distintos dispositivos representados en el Grupo 2 de la Figura 55. De forma más particular, las muestras 10-12 corresponden a los resultados obtenidos sin emplear ningún dispositivo de mezcla (correspondiente a “ctrl” a 4 ml/min en la Figura 55), las muestras 13-15 muestran los resultados obtenidos mediante la utilización de un dispositivo de mezcla (correspondiente al “disco 1” a 4 ml/min en la Figura 55), y las muestras 16-18 muestran los resultados obtenidos por medio de dos dispositivos de mezcla (correspondiente al “disco 2” a 4 ml/min en la Figura 55). Como se representa en la Figura 56, cada una de las “muestras cero” y muestras 10-18 contiene cantidades seleccionadas de cadena de monómeros alfa (α), una cadena combinada de albúmina + beta (β) y la cadena gamma (γ), tal como lo indican las bandas respectivas ilustradas para cada muestra. Asimismo en la Figura 56, la cadena de polímeros alfa (α) de las muestras 10-18, tal como se indica en la parte superior de las muestras 10-18, y la cadena de polímeros gamma (γ) (o dímero gamma), localizada encima de la cadena de monómeros alfa, están presentes. Dichas cadenas están presentes típicamente después de que haya tenido lugar la reticulación debido a la mezcla de los componentes de fibrinógeno y trombina y, por tanto, están ausentes o son insignificantes generalmente en las “muestras cero” representadas en la Figura 56. Típicamente, una banda más oscura indica una mayor cantidad de una

cadena constituyente. En la Figura 56, las muestras 13-18 que emplean al menos un dispositivo de mezcla adicional tienen cadenas más oscuras de polímeros alfa (α) y polímeros gamma (γ) (o dímero gamma), que corresponden a los valores de reticulación más altos mostrados en la Figura 55.

5 Con referencia a la Figura 57, se muestran las cantidades relativas de las cadenas constituyentes contenidas en las “muestras cero”, las cuales incluyen 3 picos a lo largo del gráfico marcados como 1, 2 y 3. Dichos picos corresponden respectivamente a la cantidad de cadena de monómeros gamma (γ) en el pico 1, la cantidad de albúmina + cadena beta (β) en el pico 2 y la cantidad de
 10 cadena alfa (α) en el pico 3. Si las hubiera, la cantidad de cadena de polímeros gamma o cadena de dímeros gamma se representaría encima de la marca en el pico 4 y la cantidad de cadena de polímeros alfa se representaría encima de la marca en el pico 5, (aunque poca si se pudiera ver algún pico medible debido a
 15 representados en la Figura 57, las cantidades relativas de cadena de monómeros alfa- (α) con respecto a la cadena de monómeros beta- (β) más albúmina se puede calcular mediante la integración del área por debajo de cada pico respectivo como sigue:

Tabla 4

Número	Total
1	19,712
2	84,771
3	26,619
4	24,411

20

Las Figuras 58-60 muestran las cantidades relativas de componentes constituyentes seleccionados contenidos en la Muestra 12 -una de las muestras de control procedente de la Figura 56-, la Muestra 13- una de las muestras con un único dispositivo de mezcla- y la Muestra 17 -una de las muestras con dos
 25 dispositivos de mezcla- y sus picos respectivos en 1, 2, 3 y 4 correspondientes a la cantidad de cadena de monómeros gamma en el pico 1, la cantidad de albúmina + cadena beta- (β) en el pico 2, y la cantidad de cadena de monómeros alfa- (α) en el pico 3, así como la cantidad de cadena de polímeros gamma o cadena de dímeros gamma en el pico 4, representando cierta reacción de
 30 reticulación debida a la mezcla de fibrinógeno y trombina. En base a la

integración del área bajo los picos respectivos en las Figuras 58-60, las cantidades relativas de dichas cadenas se calculan como sigue:

Tabla 5

Número - cadena	Totales procedentes de la Muestra 12	Totales procedentes de la Muestra 13	Totales procedentes de la Muestra 17
1 - Monómero- γ	12,932	5,486	4,077
2 - Albúmina + β	82,833	87,718	77,378
3 - Monómero- α	26,714	24,821	19,444
4 - Dímero- γ	8,390	14,825	13,044

5 El grado de reticulación puede ser representado por el valor Q:

$$Q = X_n / X_1,$$

donde X_1 representa la relación o cociente entre la cadena alfa α total (total en el pico 3) y la albúmina + cadena β total (total en el pico 2) procedente de la Tabla 4 para un tiempo de incubación cero (tiempo) (0) o para fibrinógeno antes de su mezcla con trombina; y X_n representa la relación o cociente entre la cadena alfa α total (total en el pico 3) y la albúmina + cadena β total (total en el pico 2) para cualquiera de las muestras indicadas en la Tabla 5 para un tiempo de incubación n o para una mezcla de fibrina después de su mezcla con trombina.

15 En base a las muestras anteriores, la reticulación o valores Q estimados pueden representarse como sigue:

Tabla 6

Valor	Muestra 0/1 - Fibrinógeno	Muestra 12	Muestra 13	Muestra 17
Monómero α / (albúmina + β)	26,619/84,771	26,714/82,833	24,821/87,718	19,444/77,378
$X_1 =$ Monómero α / (albúmina + β)	0,314	0,314	0,314	0,314
$X_n =$ Monómero α / (albúmina + β)	---	0,322	0,282	0,251
X_n / X_1	0,314	0,322/0,314	0,282/0,314	0,251/0,314
Q	---	1,0	0,89	0,79
% de reticulación		0	11	21

En base a los ejemplos anteriores, X_1 puede ser representado como $X_1 =$ cadena alfa α /albúmina + cadena β procedente de la "Muestra Cero" o fibrinógeno antes de la mezcla. Por ejemplo, X_1 puede tener un valor de aproximadamente 26,619/84,771 o de aproximadamente 0,314, como se indica más arriba. X_n puede ser representado como $X_n =$ cadena alfa α /albúmina + cadena β para una cualquiera de las mezclas de fibrina de las Muestras 12, 13 ó 17, tal como se indica más arriba, por ejemplo, en la Muestra 17, X_n puede tener un valor de aproximadamente 19,444/77,378 ó de aproximadamente 0,251. El tiempo de incubación empleado en los ejemplos anteriores es de aproximadamente 120 minutos y se observaron a una temperatura de 37°C, aunque se pueden utilizar otros tiempos de incubación y temperaturas. La velocidad de reticulación puede ser igualmente representada por un porcentaje, que viene indicado también en la tabla anterior y se puede calcular como sigue:

Velocidad de reticulación [%]: $100 \times (1 - Q)$

Como se muestra en la Tabla 6 anterior, la calidad de mezcla según se determina mediante la velocidad de reticulación de la cadena alfa, mejoró en los dispositivos que utilizan al menos un mezclador y mejoró todavía más cuando se utilizaban dos mezcladores. Como se muestra en la Tabla 6, el % de reticulación reportado fue aproximadamente del 11% y dentro de un rango típico de aproximadamente 10-16%. El % de reticulación en los dispositivos que utilizan dos mezcladores fue aproximadamente del 21% y dentro de un rango de aproximadamente 20%-30%.

En la Figura 61, los datos mostrados indican el efecto de la temperatura sobre la calidad de mezcla de fibrina formada con un dispositivo de dos mezcladores, tal como se representa en las Figuras 19-21. Por ejemplo, la distancia entre los mezcladores puede ser de 4 mm y la distancia desde la pieza "y" hasta el primer mezclador puede ser de 4 mm, con un espesor de 1,5 mm. Los datos representan la velocidad de reticulación de una mezcla de fibrina para cada una de las temperaturas de 4°C, 18°C, 22°C y 37°C y para cada uno de un dispositivo de control sin mezclador en comparación con la utilización de un dispositivo de mezcla, tal como se describe anteriormente.

Como se representa en la Figura 61, el % de reticulación para la fibrina obtenida mediante la utilización del dispositivo de mezcla oscilaba entre aproximadamente un 24 y un 33% obteniéndose el valor más alto a 4°C, temperatura a la cual el fibrinógeno tiene una viscosidad estimada de entre

aproximadamente 500 y 600 cps. A 18°C y 22°C, la viscosidad del fibrinógeno oscila entre aproximadamente 160 cps y 120 cps y a 37°C, la viscosidad del fibrinógeno se encuentra entre aproximadamente 70 y 80 cps y la trombina de la es de aproximadamente 5 cps. Como se muestra, el % de reticulación utilizando el dispositivo de mezcla descrito es relativamente coherente para cada temperatura representada, en comparación con el dispositivo de control que consigue poca reticulación a temperaturas más bajas de 4-22°C.

Tal como se representa en la Tabla 6, la calidad de mezcla no depende de la temperatura cuando se utiliza un dispositivo de mezcla, al contrario que con el dispositivo de control, que exige un aumento hasta 37°C para un valor de un 21% de reticulación. A modo de ejemplo, una mezcla de fibrina que utiliza un dispositivo de mezcla en la Tabla 6 no requiere ningún calentamiento por encima de las temperaturas ambiente típicas de operación, de aproximadamente 18°C a 22°C, ya que se consigue un 27%-33% de reticulación a dichos rangos de temperatura. Además, el % de reticulación descrito anteriormente no se ve generalmente afectado por la radiación gamma o la esterilización tal como se aplica en el campo médico.

Se pueden emplear también otras formas para medir el grado de reticulación, por ejemplo medición del aumento o disminución de otras cadenas constituyentes. A modo de ejemplo no limitativo, además de o como alternativa a lo anterior, también es posible medir el grado de reticulación midiendo el incremento en una o en ambas de la cadena de polímeros gamma (γ) (o dímero gamma (γ)) y cadena de polímeros alfa (α), ya que cualquiera de los componentes aumenta generalmente a medida que el grado de reticulación aumenta para indicar la mezcla de fibrinógeno y trombina. Otra forma de medir el grado de reticulación puede ser la medida de la reducción en la cadena de monómero gamma (γ), que disminuye a medida que el grado de reticulación aumenta.

Las Figuras 62-63 representan todavía otra forma de valorar la calidad de mezcla procedente del dispositivo de mezcla de la presente invención, tal como para una mezcla de fibrina. Por ejemplo, el grado de mezcla puede ser determinado por la comprobación de una característica óptica del fibrinógeno y una característica óptica de la trombina en comparación con la presencia de dichas características ópticas en la mezcla de fibrina. Como se muestra en las Figuras 62-63, dicha una característica óptica puede incluir el grado de fluorescencia emitida desde una corriente de fluidos combinados de fibrinógeno

y trombina en la vía de pasos fluidos después de reunir las corrientes individuales de dichos componentes.

La Figura 62 representa la distribución de la fluorescencia en una sección transversal del tubo (representada entre las dos líneas negras, entre 1,2 y 1,5 mm de la altura de la sección de tubo) para una corriente de fluidos combinados de trombina y fibrinógeno y el nivel gris relativo, que oscila entre aproximadamente 0 y 250, para un aparato sin dispositivo de mezcla. Por el contrario, la Figura 63 muestra la distribución de la fluorescencia en una sección similar de tubo que se observa aguas abajo de un dispositivo de mezcla, tal como mediante la utilización de uno cualquiera de los dispositivos de mezcla descritos anteriormente. En la Figura 62, la distribución de la fluorescencia se evalúa después de un caudal de 1, 3 y 20 segundos. Una distribución relativa alta de la fluorescencia de aproximadamente 220 a 250 se concentra generalmente de un lado de la sección de tubo entre aproximadamente 0 y 1,2, a lo largo del eje-Y, que corresponde a la presencia de trombina, que posee generalmente un alto grado de fluorescencia. Se indica una distribución relativamente baja de la fluorescencia del otro lado de la sección de tubo entre aproximadamente 0 y -1,5, que corresponde generalmente a la presencia de fibrinógeno, que posee generalmente una baja distribución de la fluorescencia. Como se representa en la Figura 62, la alta distribución de fluorescencia a lo largo de un lado de la sección de tubo y la baja distribución de fluorescencia del otro lado de dicha sección de tubo indica generalmente que se consigue una mezcla relativamente escasa entre las corrientes de fluidos de trombina y fibrinógeno.

Por el contrario, la Figura 63 muestra la distribución de fluorescencia de una corriente combinada de fibrinógeno y trombina aguas abajo de un dispositivo de mezcla, mostrándose las curvas de distribución respectivas para 1, 3 y 20 segundos. Como se puede observar en la Figura 63, cada curva está bien distribuida generalmente sobre la totalidad de la sección de tubo entre un rango de aproximadamente 1,2 y -1,5 mm de la altura de la sección de tubo. Se pueden emplear también otras formas para medir la calidad de mezcla, tal como por ejemplo, otras características ópticas o físicas de los componentes.

Como se puede observar a partir de la descripción anterior, la presente invención posee varios aspectos diferentes que no se limitan a las estructuras específicas mostradas en las figuras adjuntas. Variaciones de estos conceptos o estructuras se pueden realizar en otras estructuras para llevar a cabo la

aplicación de sellante de tejido u otras aplicaciones en el campo médico u otros campos sin apartarse de la presente invención según se establece en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (2) para mezclar al menos dos corrientes individuales de componentes que, cuando se mezclan, forman una corriente de fluidos combinados, comprendiendo el dispositivo:

5 una primera vía de paso (28, 914) adaptada para comunicar con una de entre las al menos dos corrientes individuales;

una segunda vía de paso (30, 916) adaptada para comunicar con otra de las al menos dos corrientes individuales;

y caracterizado porque el dispositivo comprende además

10 un elemento de mezcla poroso (36, 136, 136A, 136B, 901) que comunica con cada una de entre la primera y la segunda vías de paso comprendiendo un retículo tridimensional que define una pluralidad de pasos tortuosos de interconexión por el mismo, teniendo el elemento de mezcla poroso características físicas para mezclar suficientemente las
15 corrientes de componentes de la corriente de fluidos combinados, características que incluyen una característica o más seleccionadas de entre el tamaño medio de poro de flujo, el espesor y la porosidad.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto del tamaño medio de poro de flujo, el espesor y la porosidad del elemento de
20 mezcla poroso (36, 136, 136A, 136B) se encuentra en el rango de aproximadamente 0,016 a 0,055.

3. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque el elemento de mezcla poroso (36, 136, 136A, 136B) tiene un valor K incluido en el rango de aproximadamente 5 a 17, según se mide por la Ley de Darcy:

25
$$K = Q \times \eta \times L / (S \times \Delta P)$$

donde Q = caudal de la corriente de fluidos combinados,

η = viscosidad del más viscoso de los dos componentes,

L = espesor del elemento de mezcla poroso,

S = área superficial del elemento de mezcla poroso,

ΔP = cambio de presión entre los emplazamientos aguas arriba y aguas abajo del elemento de mezcla poroso.

4. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho dispositivo es un dispositivo sellante de tejido.
5. Dispositivo según la reivindicación 4, caracterizado porque comprende además al menos dos recipientes (6, 8) que contienen separadamente un componente de fibrinógeno y un componente de trombina que se combinan para producir una mezcla de fibrina que tiene cantidades seleccionadas de fibrinógeno y trombina, comunicando la primera vía de paso (28) con uno de entre al menos dos recipientes y comunicando la segunda vía de paso (30) con otro de entre al menos dos recipientes, caracterizado porque cada uno del fibrinógeno y la mezcla de fibrina incluye al menos una cadena de monómeros alfa, albúmina y una cadena de monómeros beta y caracterizado porque la mezcla de fibrina tiene una velocidad de reticulación medida por un valor $Q X_n/X_1$, donde X_1 y X_n representan cada uno la relación entre la cadena alfa y la cantidad combinada de albúmina y cadena beta, respectivamente para el fibrinógeno y la mezcla.
6. Dispositivo según la reivindicación 4, caracterizado porque comprende además al menos dos recipientes (6, 8) que contienen separadamente un componente de fibrinógeno y un componente de trombina, comunicando la primera vía de paso (28) con uno de entre al menos dos recipientes y comunicando la segunda vía de paso (30) con otro de entre al menos dos recipientes, caracterizado porque la corriente de fluidos combinados es una mezcla de fibrina de cantidades seleccionadas de fibrinógeno y trombina que tienen respectivamente una primera y una segunda característica óptica y la corriente de fluidos combinados proporciona una característica óptica relativamente uniforme para indicar cuando el primero y el segundo componentes están mezclados suficientemente para formar la mezcla de fibrina.
7. Dispositivo según la reivindicación 6, caracterizado porque una de entre la primera y la segunda características ópticas es la fluorescencia.

8. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende al menos dos de dichos elementos de mezcla porosos (136A, 136B) colocados en serie.
- 5 9. Dispositivo según la reivindicación 8, caracterizado porque los elementos de mezcla porosos (136A, 136B) están en una relación de separación entre sí.
- 10 10. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el elemento de mezcla poroso comprende un material poroso seleccionado de entre el grupo consistente en vidrio, cerámica, metal y polímero.
11. Dispositivo según la reivindicación 10, caracterizado porque el elemento de mezcla poroso comprende un material sinterizado.
- 15 12. Dispositivo según la reivindicación 10 ó 11, caracterizado porque el elemento de mezcla poroso (36, 136, 136A, 136B) comprende un material seleccionado de entre polipropileno o polietileno.
13. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el elemento de mezcla poroso (36, 136, 136A, 136B) se encuentra aguas abajo de un emplazamiento donde las al menos dos corrientes individuales se combinan en primer lugar.
- 20 14. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además una tercera vía de paso (32) en comunicación de fluido con y aguas abajo de la primera y la segunda vías de paso (28, 30) para unir las al menos dos corrientes individuales en un emplazamiento seleccionado, así como una salida (34) aguas abajo del elemento de mezcla poroso (36, 136, 136A, 136B) para permitir la circulación de la corriente de fluidos combinados, y caracterizado porque el elemento de mezcla poroso se encuentra aguas abajo y cerca del emplazamiento seleccionado.
- 25 15. Dispositivo según la reivindicación 14, caracterizado porque al menos uno de los dos componentes incluye un líquido.
- 30 16. Dispositivo según la reivindicación 14, caracterizado porque al menos uno de los dos componentes incluye un sólido.

17. Dispositivo según la reivindicación 14, caracterizado porque al menos uno de los dos componentes incluye un gas.
18. Dispositivo según la reivindicación 14, caracterizado porque los dos componentes incluyen al menos dos elementos seleccionados de entre diesel, aceite, gasolina, agua y aire.
- 5
19. Dispositivo según la reivindicación 14, caracterizado porque los dos componentes incluyen clara de huevo y aire.
20. Dispositivo según la reivindicación 14, caracterizado porque comprende además al menos dos recipientes (6, 8) que contienen individualmente un componente de fibrinógeno y un componente de trombina.
- 10
21. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, caracterizado porque comprende al menos dos de dichos elementos de mezcla porosos (136A, 136B) colocados en serie.
22. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque el elemento de mezcla poroso (901) tiene un primero y un segundo lados y porque el dispositivo comprende además:
- 15
- un primer orificio en comunicación de fluido con el primer lado del elemento de mezcla poroso y adaptado para comunicar con una fuente de un primer componente;
- 20
- un segundo orificio en comunicación de fluido con el segundo lado del elemento de mezcla poroso y adaptado para comunicar con una fuente de un segundo componente;
- 25
- cada orificio está en comunicación de fluido con el otro orificio a través del elemento de mezcla poroso de forma que uno de entre el primero y el segundo componentes circule desde un lado seleccionado de entre el primero y el segundo lados del elemento de mezcla poroso hacia el otro lado y para que el flujo de ambos componentes primero y segundo pueda retornar desde el otro lado a través del elemento de mezcla poroso.
- 30
23. Dispositivo según la reivindicación 22, caracterizado porque comprende además un recipiente para recoger dicha corriente de fluidos combinados.

- 24.** Método de mezcla de al menos dos corrientes individuales de componentes para formar una corriente de fluidos combinados que comprende los pasos de:

5 transportar una primera corriente de componentes a través de una primera vía de paso (28, 914);

transportar una segunda corriente de componentes a través de una segunda vía de paso (30, 916); y

10 hacer pasar la primera y la segunda corrientes de componentes desde la primera y la segunda vías de paso a través de un elemento de mezcla poroso que comprende un retículo tridimensional que define una pluralidad de pasos de interconexión tortuosos a través del mismo, teniendo el elemento de mezcla poroso características físicas para mezclar suficientemente las corrientes de componentes, características que incluyen una o más características seleccionadas de entre el tamaño
15 medio de poro de flujo, el espesor y la porosidad.

- 25.** Método según la reivindicación 24, caracterizado porque el producto del tamaño medio de poro de flujo, espesor y porosidad del elemento de mezcla poroso (36, 136, 136A, 136B) se encuentra en el rango de aproximadamente 0,016 a 0,055.

- 20 **26.** Método según la reivindicación 24, caracterizado porque el elemento de mezcla poroso (36, 136, 136A, 136B) tiene un valor K situado en el rango de aproximadamente 5 a 17, según se mide por la Ley de Darcy:

$$K = Q \times \eta \times L / (S \times \Delta P)$$

en la que Q = caudal de la corriente de fluidos combinados,

25 η = viscosidad del más viscoso de los dos componentes,

L = espesor del elemento de mezcla poroso,

S = área superficial del elemento de mezcla poroso,

ΔP = cambio de presión entre los emplazamientos aguas arriba y aguas abajo del elemento de mezcla poroso.

27. Método según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, caracterizado porque la primera y la segunda corrientes de componentes son componentes de una composición sellante de tejidos.
- 5 28. Método según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, caracterizado porque la primera y la segunda corrientes de componentes incluyen fibrinógeno y trombina.

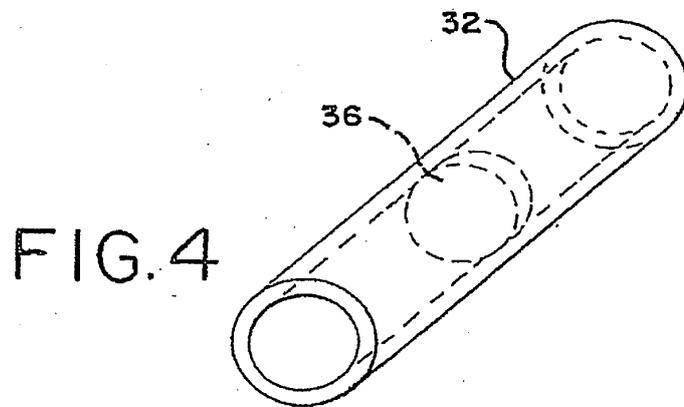
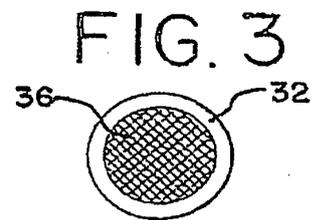
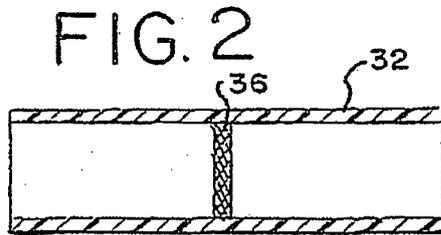
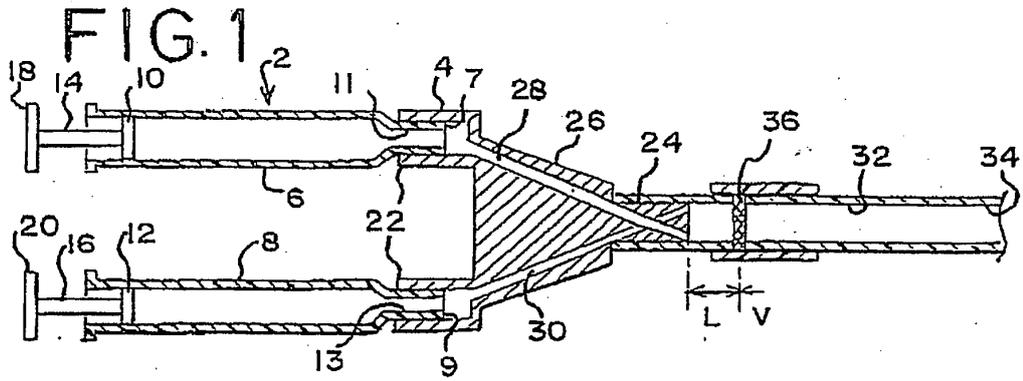


FIG. 5

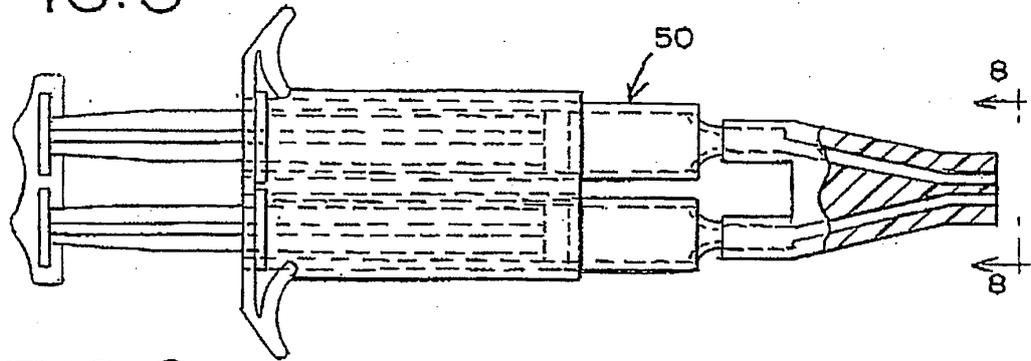


FIG. 6

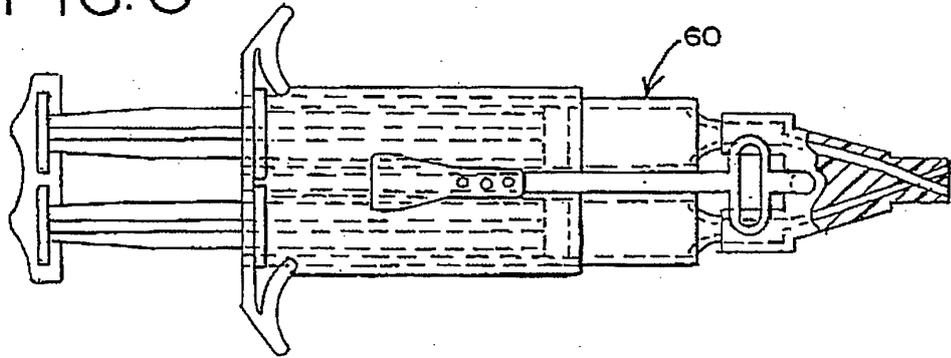


FIG. 7

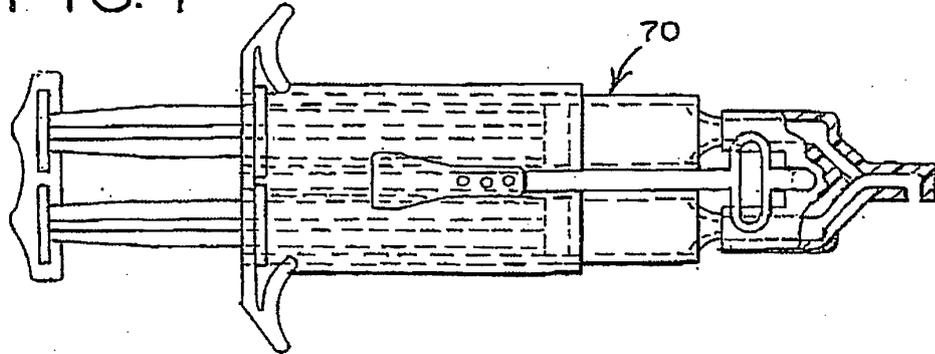
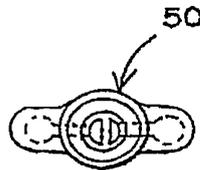
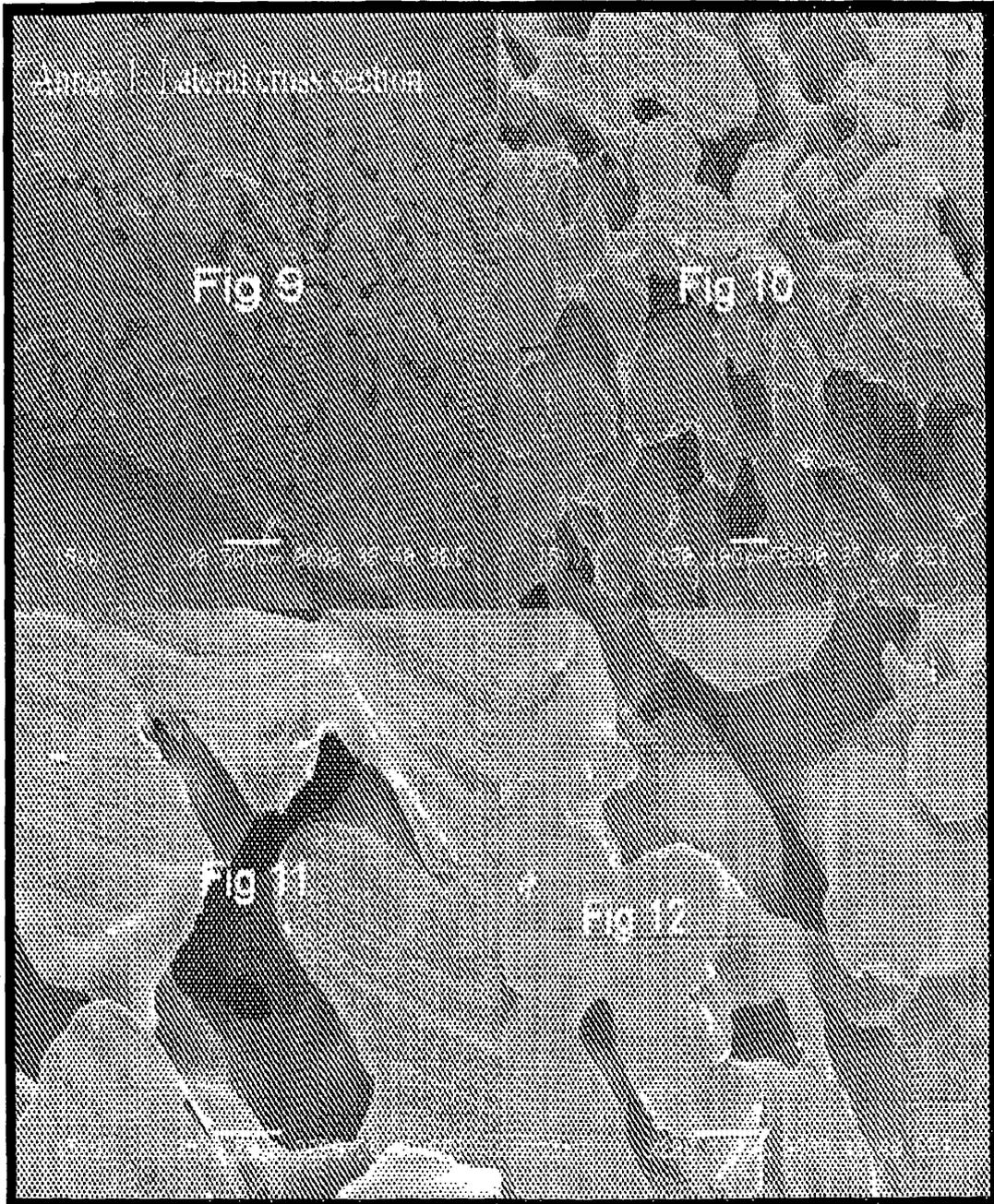
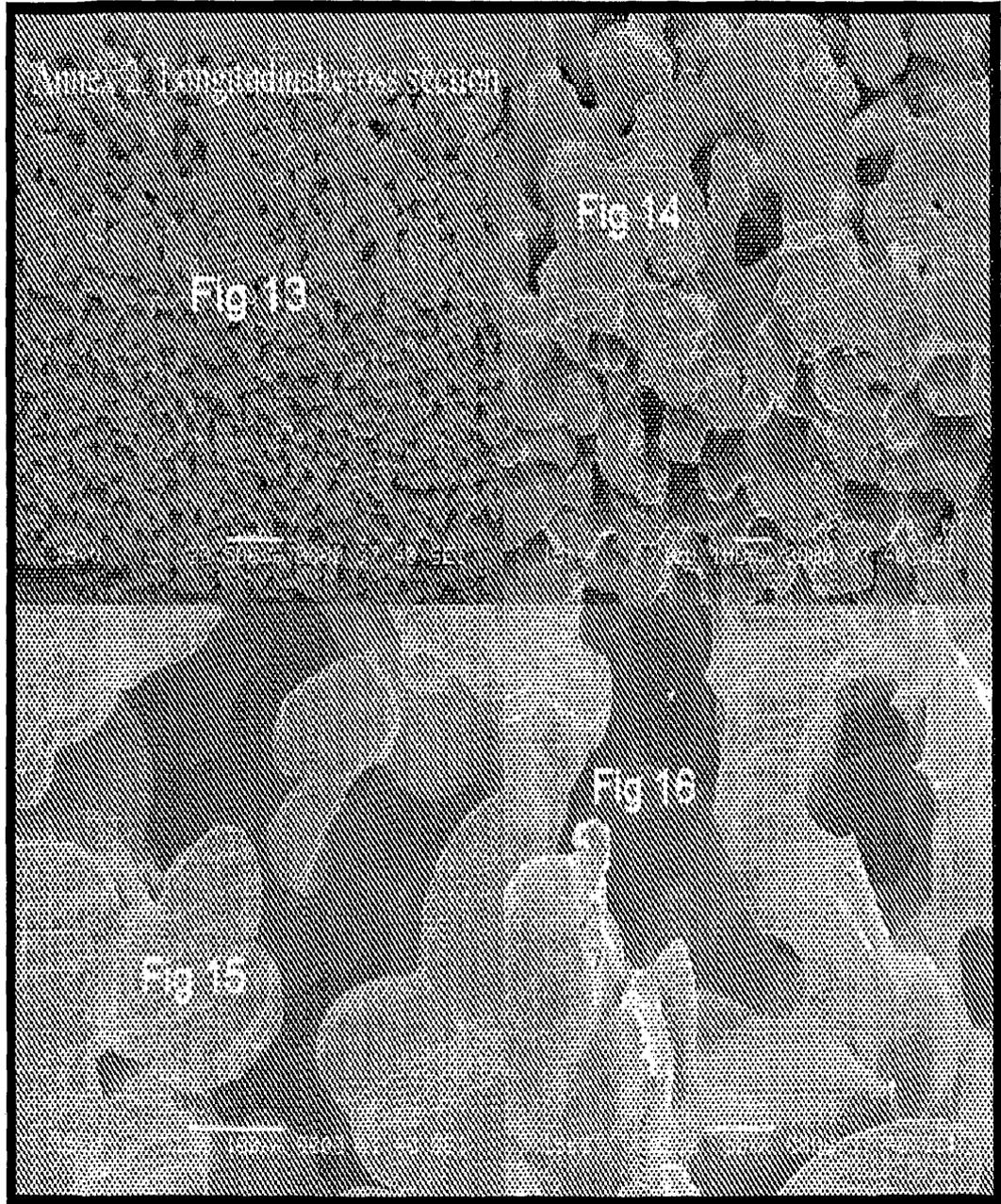


FIG. 8







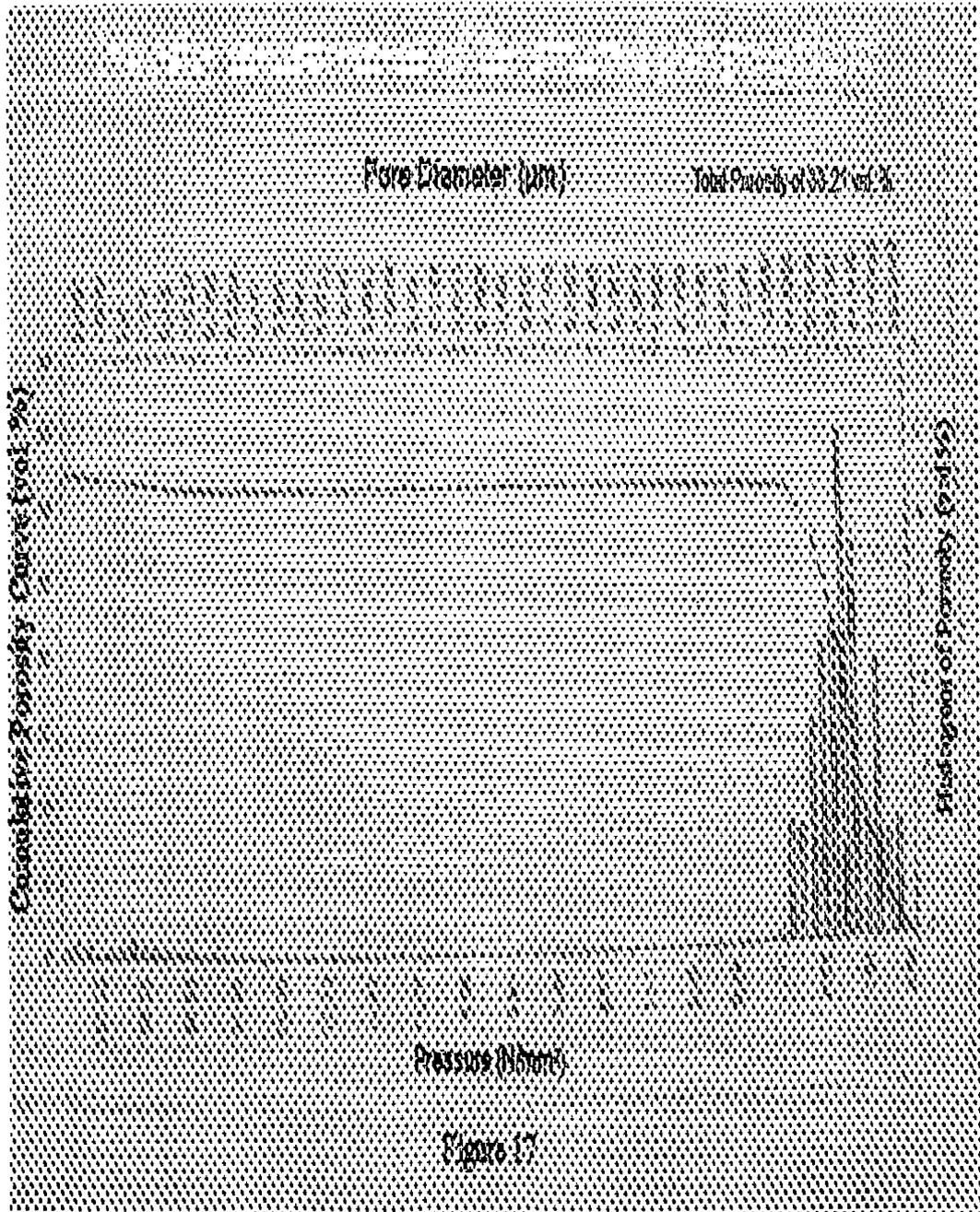


Figura 17

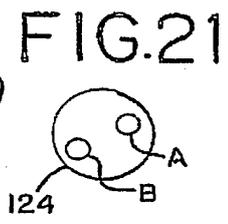
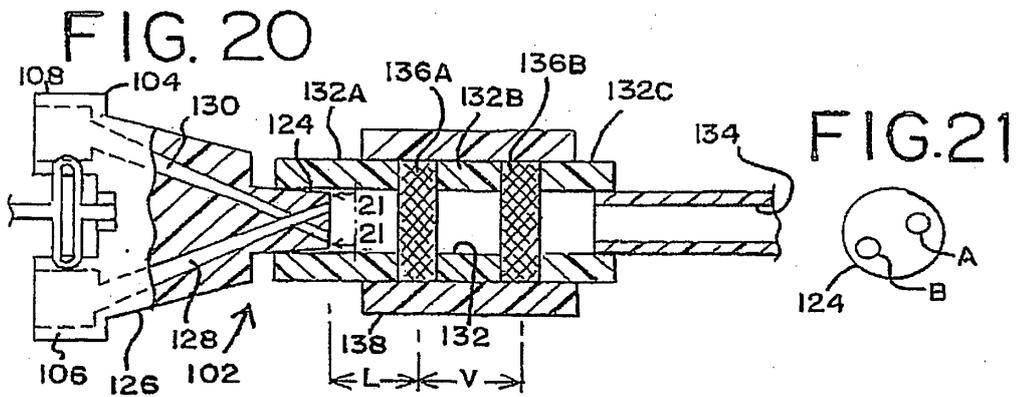
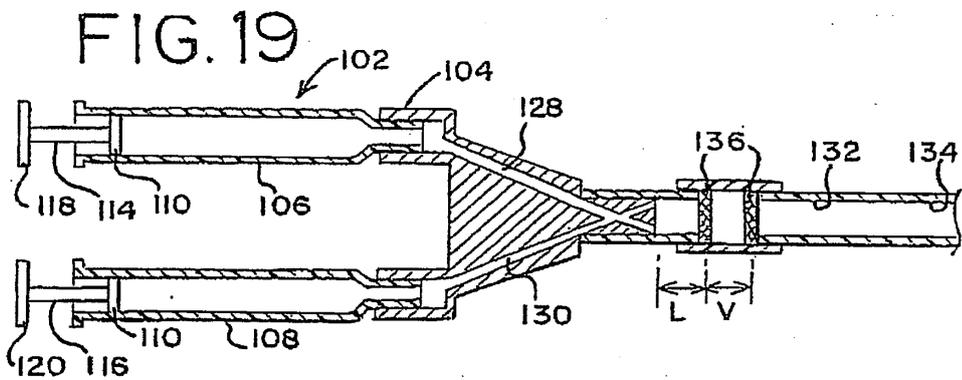
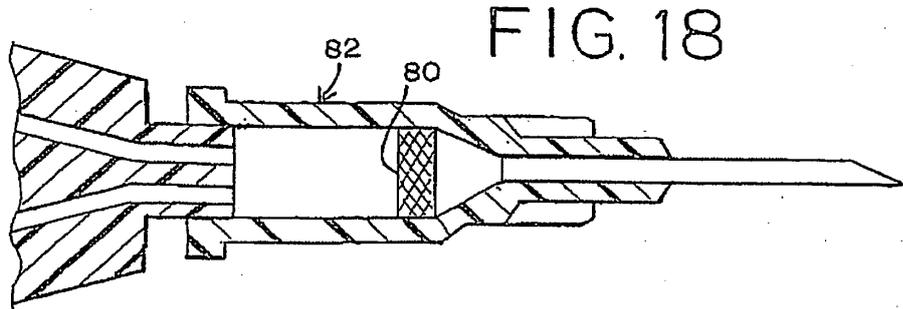


FIG. 22

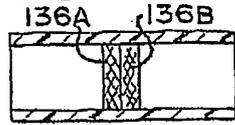


FIG. 25

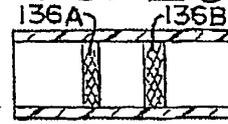


FIG. 23

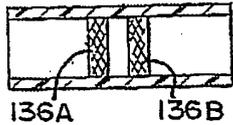


FIG. 26

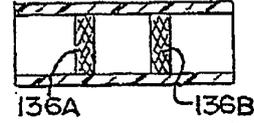


FIG. 24

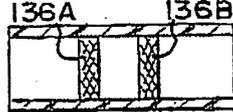


FIG. 27

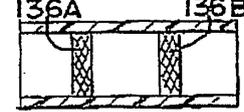


FIG. 30

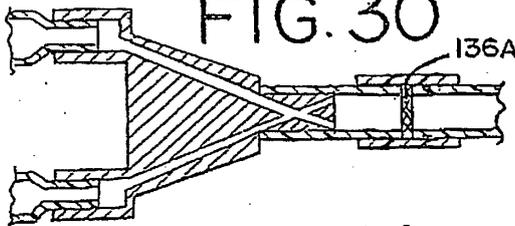


FIG. 28

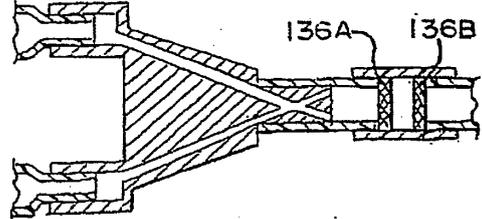


FIG. 31

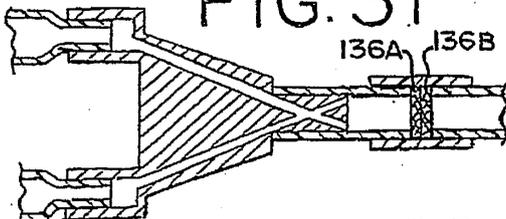


FIG. 29

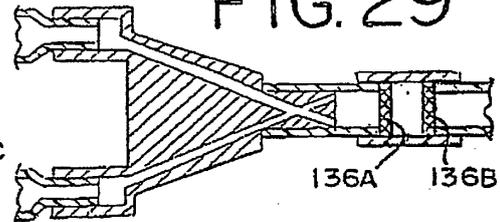
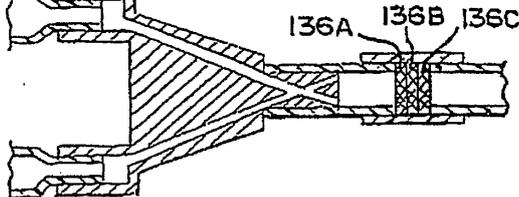
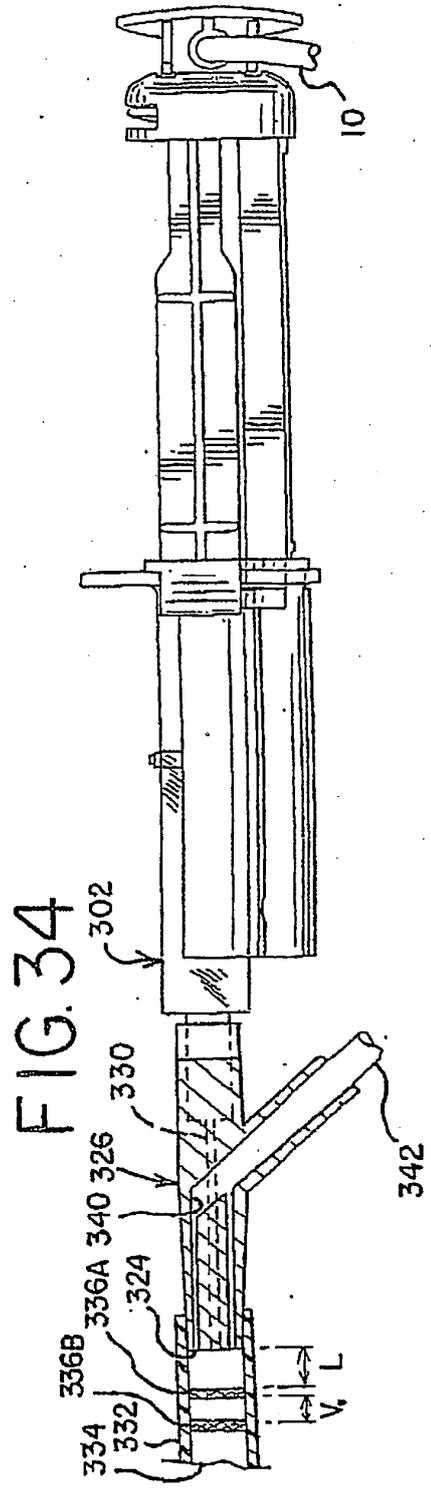
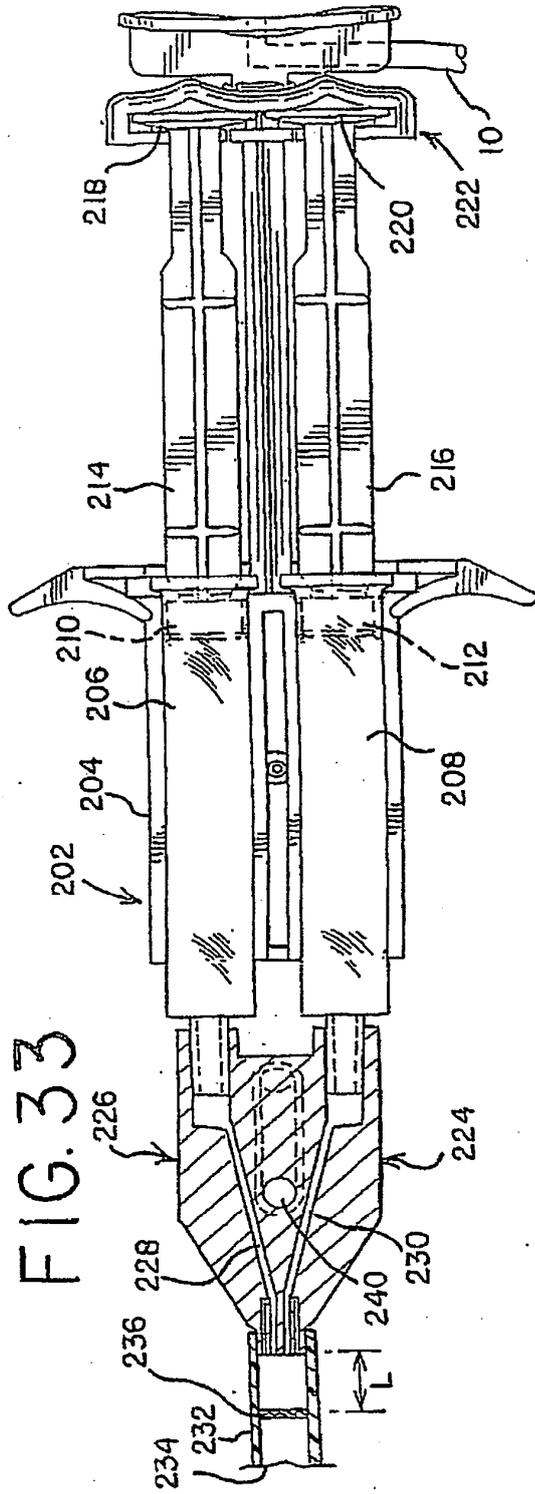


FIG. 32



136A 136B



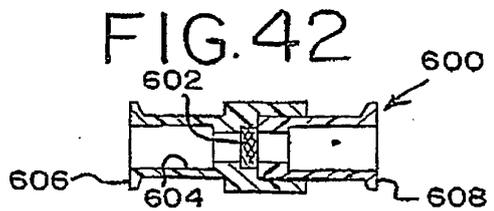
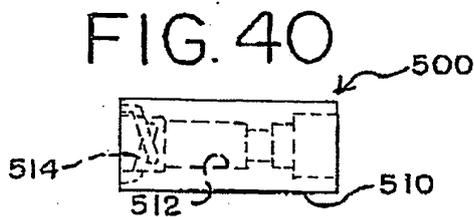
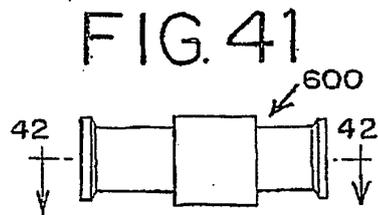
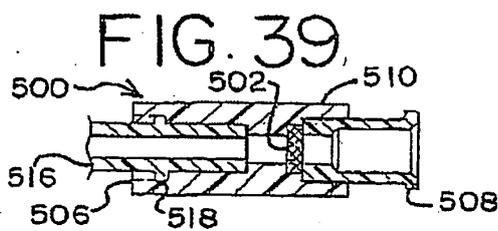
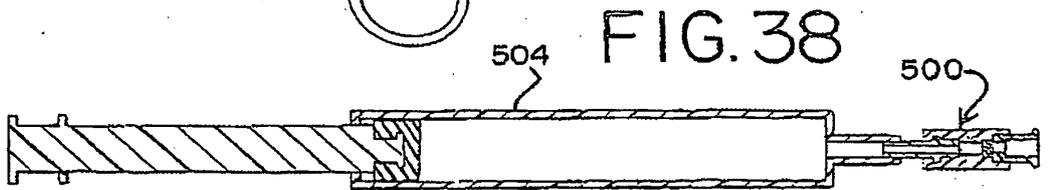
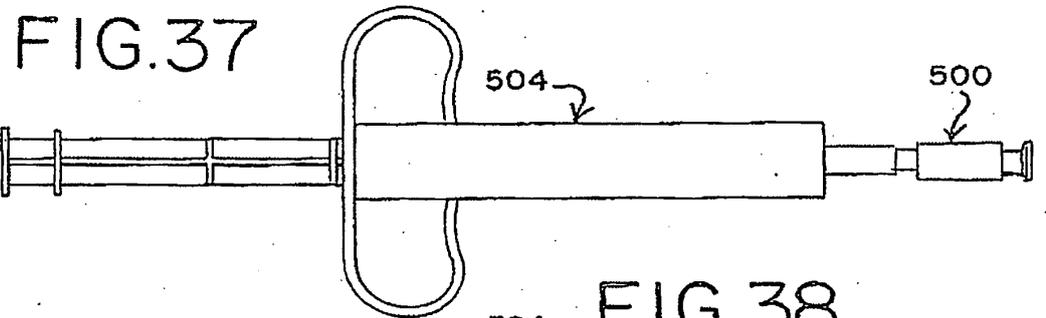
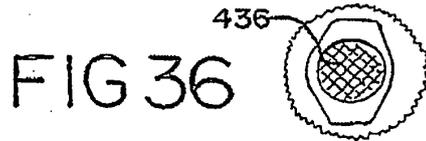
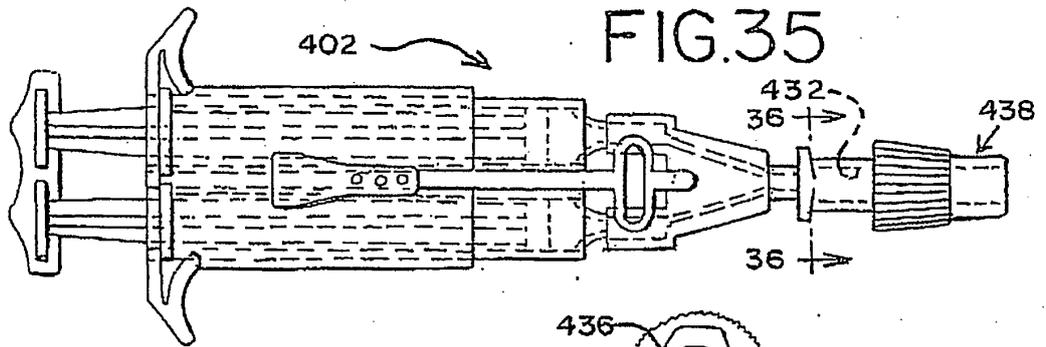


FIG. 43

FIG. 44

FIG. 45

FIG. 46

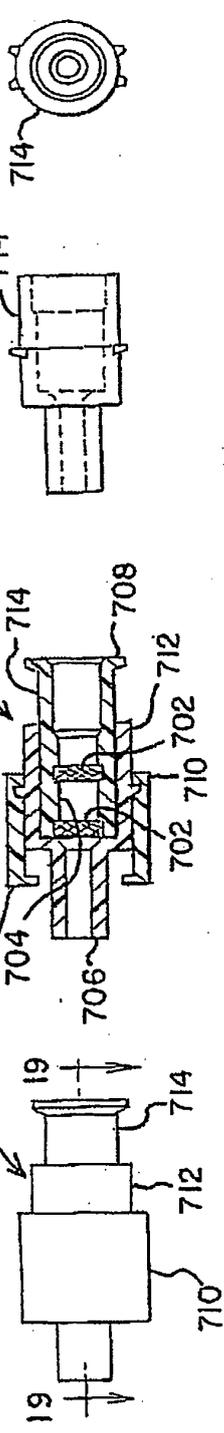


FIG. 47

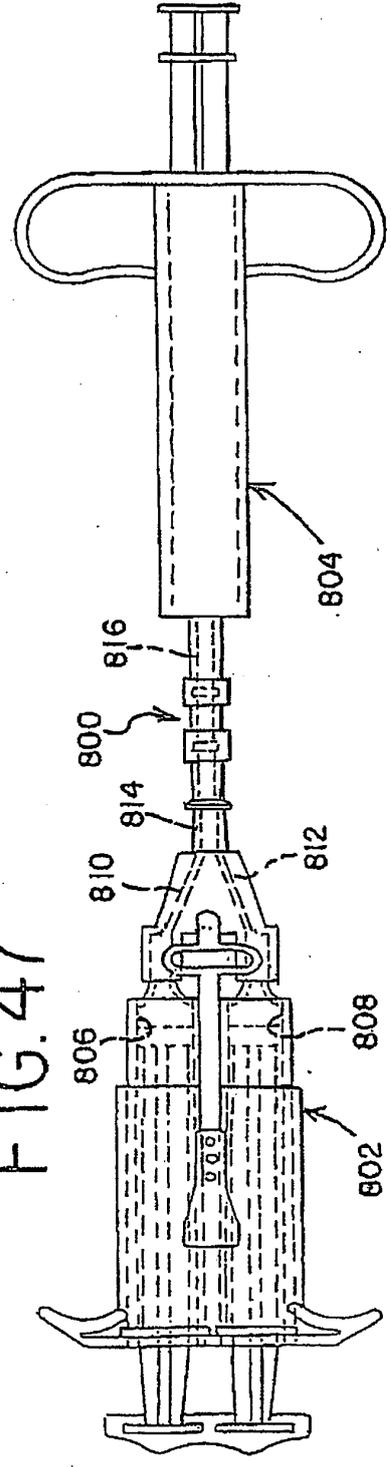


FIG.48

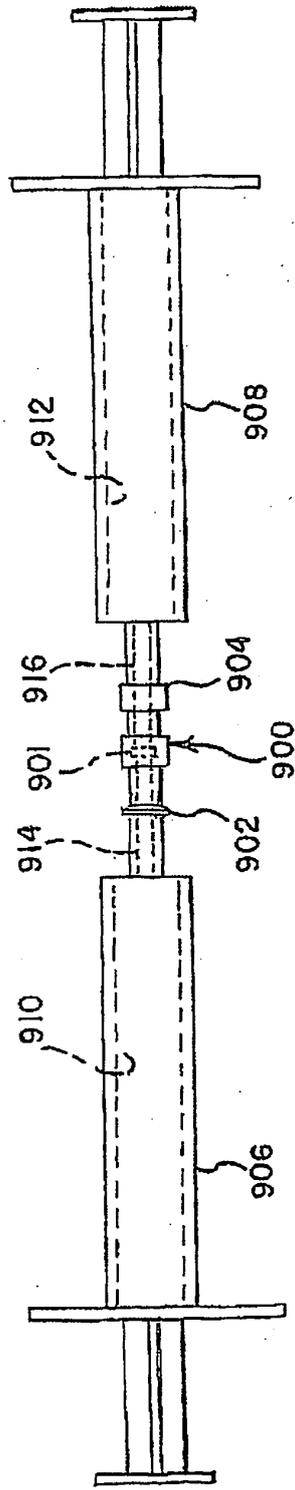


FIG.49

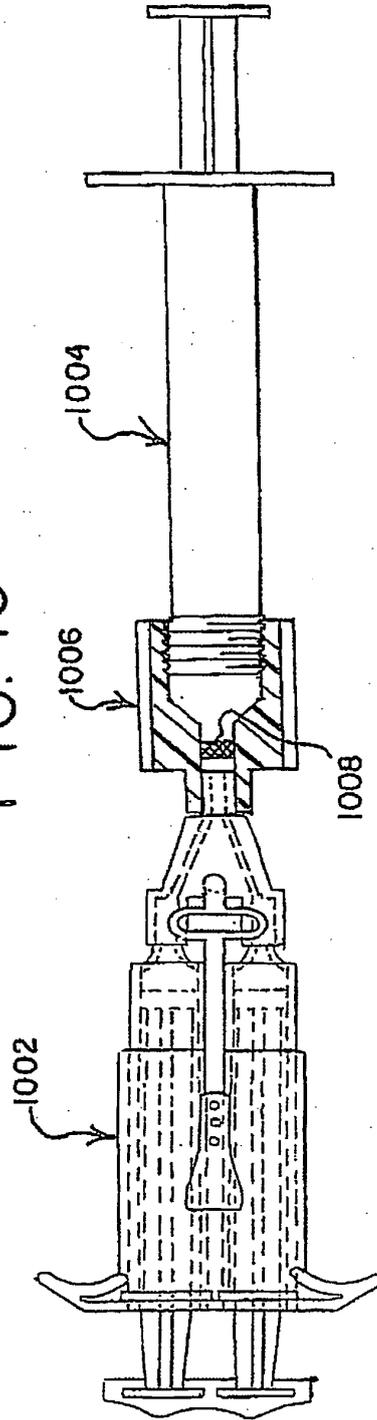


FIG. 50A

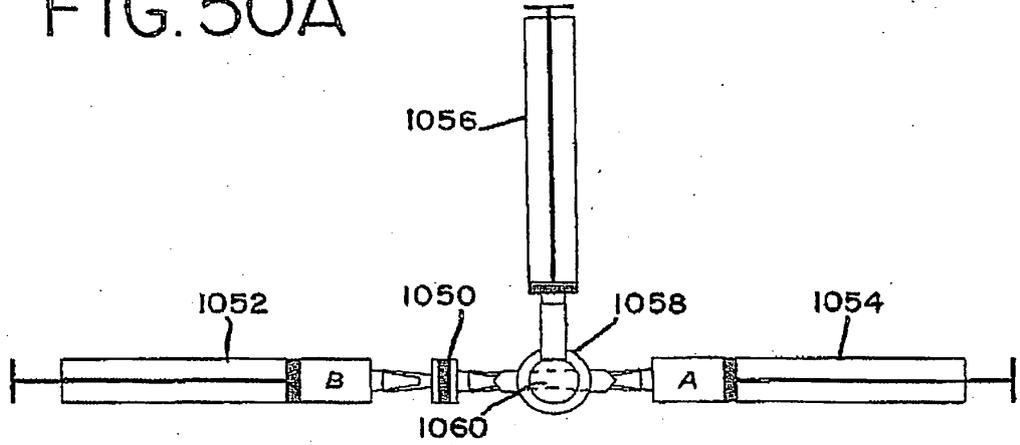


FIG. 50B

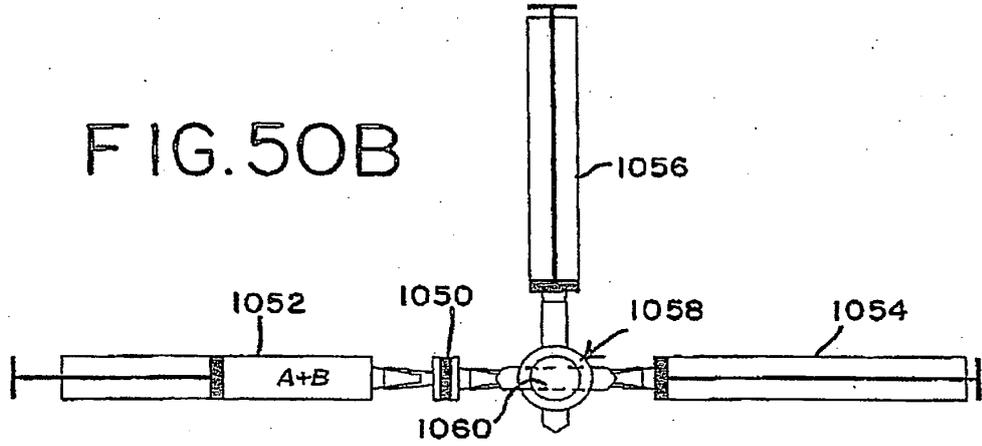


FIG. 50C

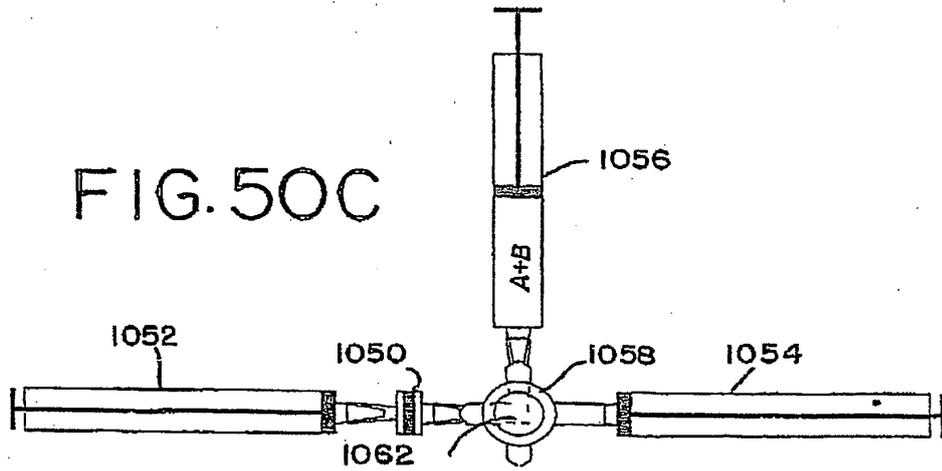


FIG.51

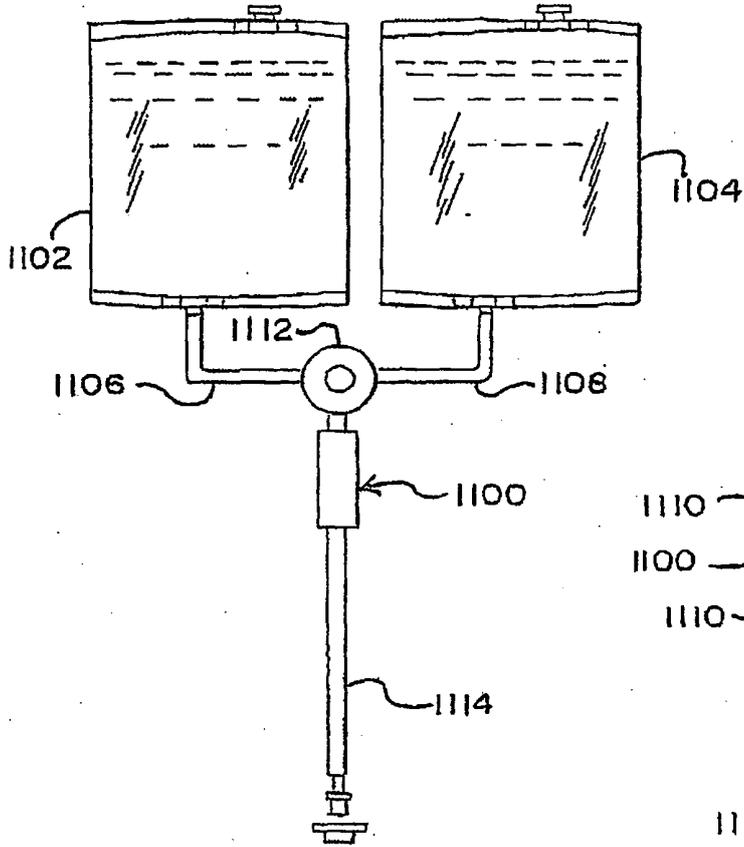
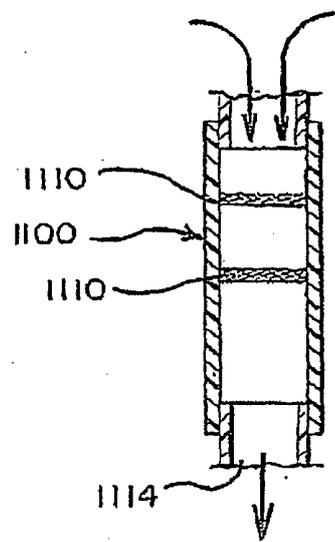


FIG.52



Date: 24.10.5

Time: 17:12:35

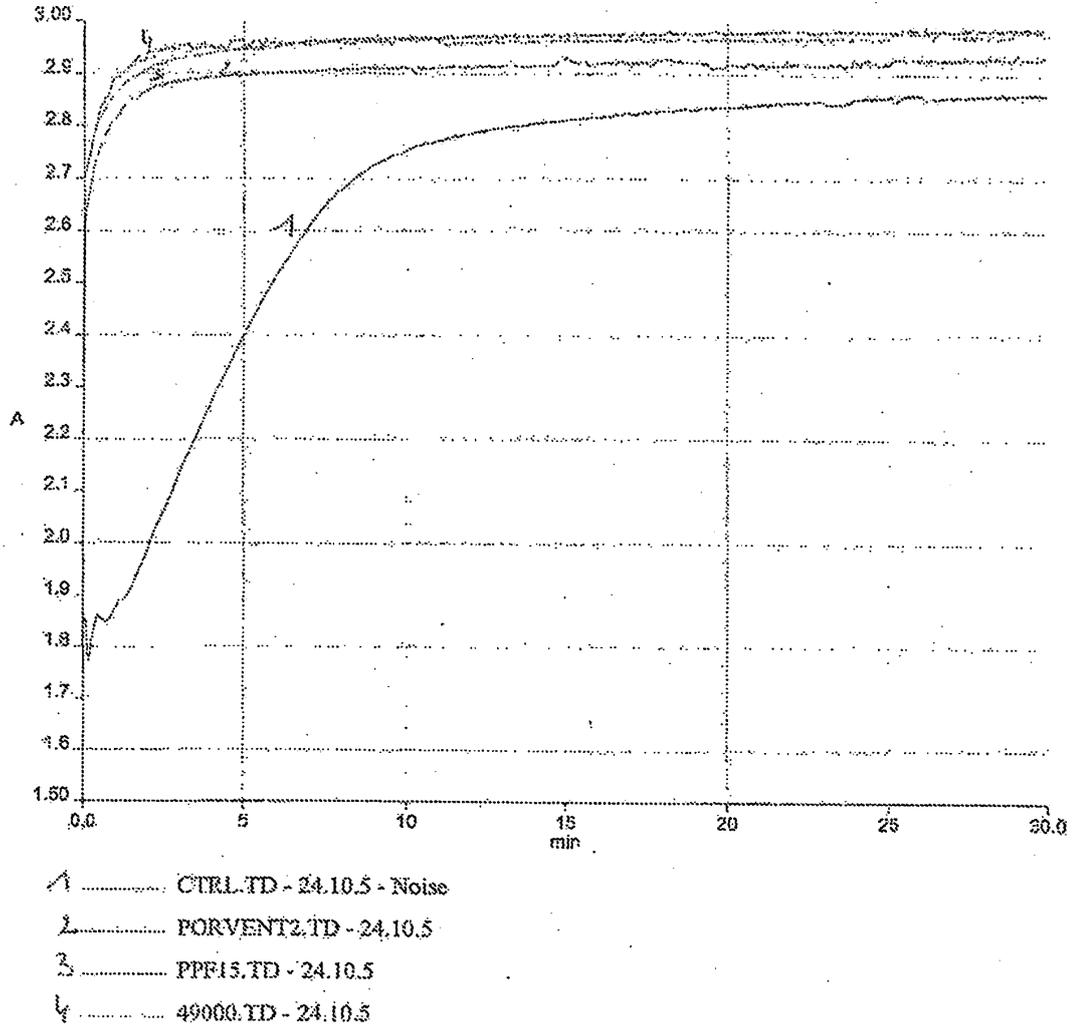


FIGURA 53

Date: 24.10.5

Time: 17:52:04

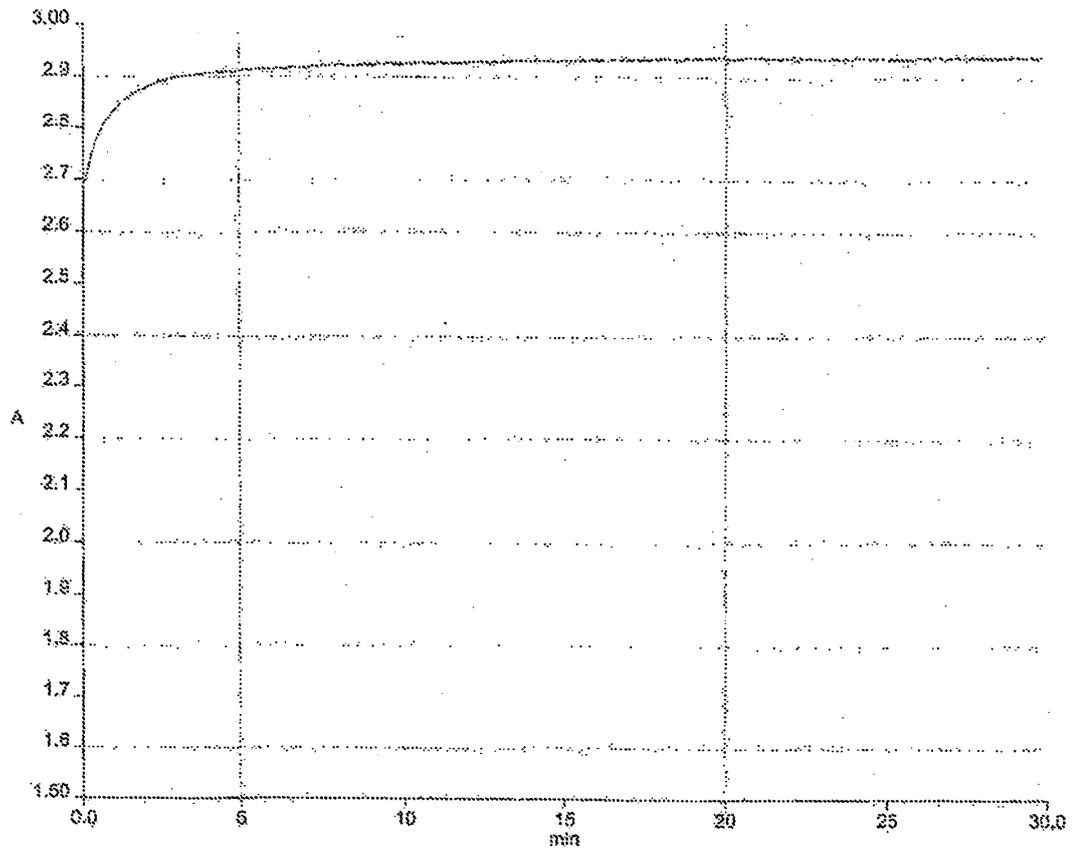


FIGURA 54

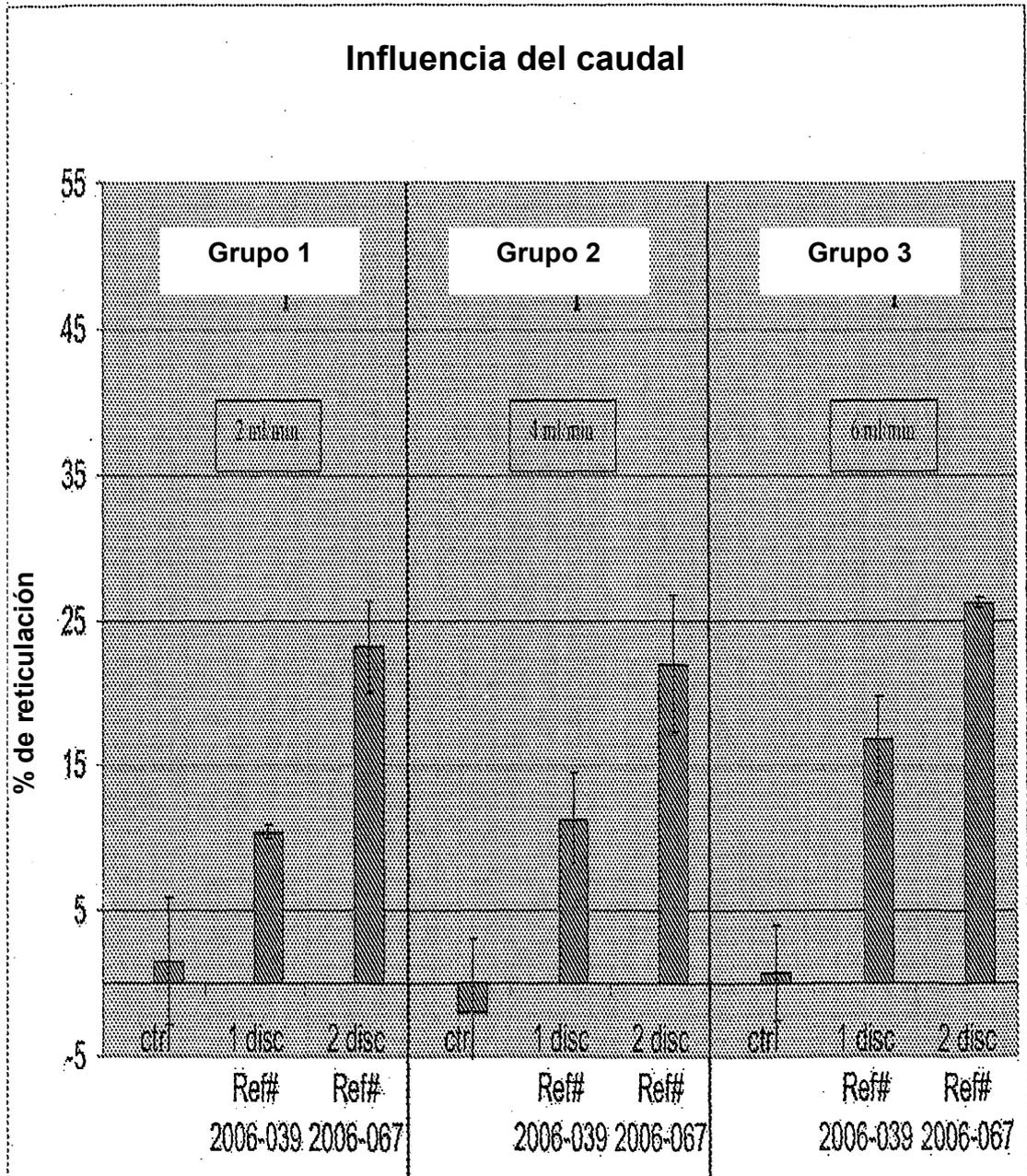


FIGURA 55

Muestras 10-18 22.08.2006

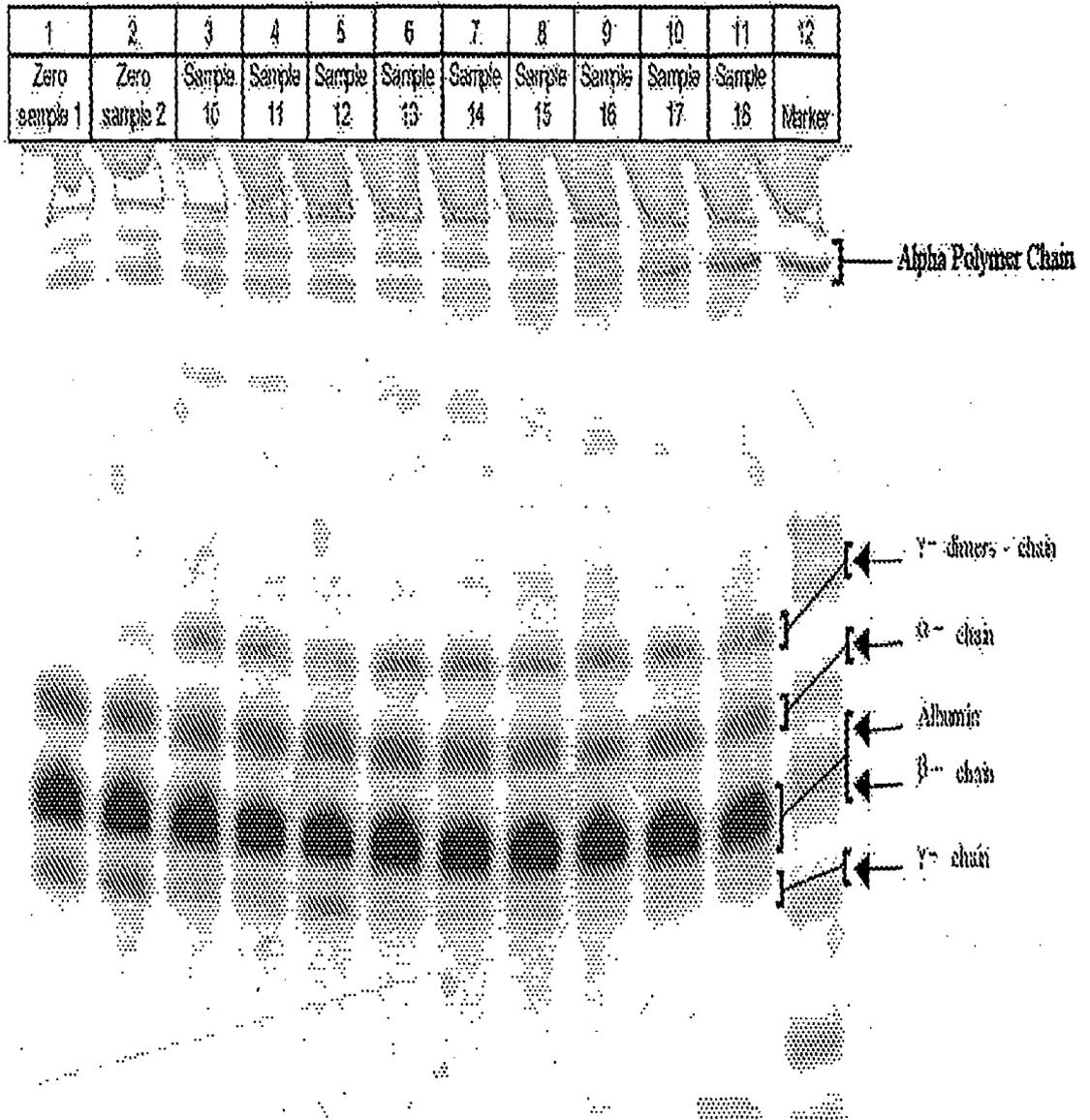


FIGURA 56

FIGURA 57

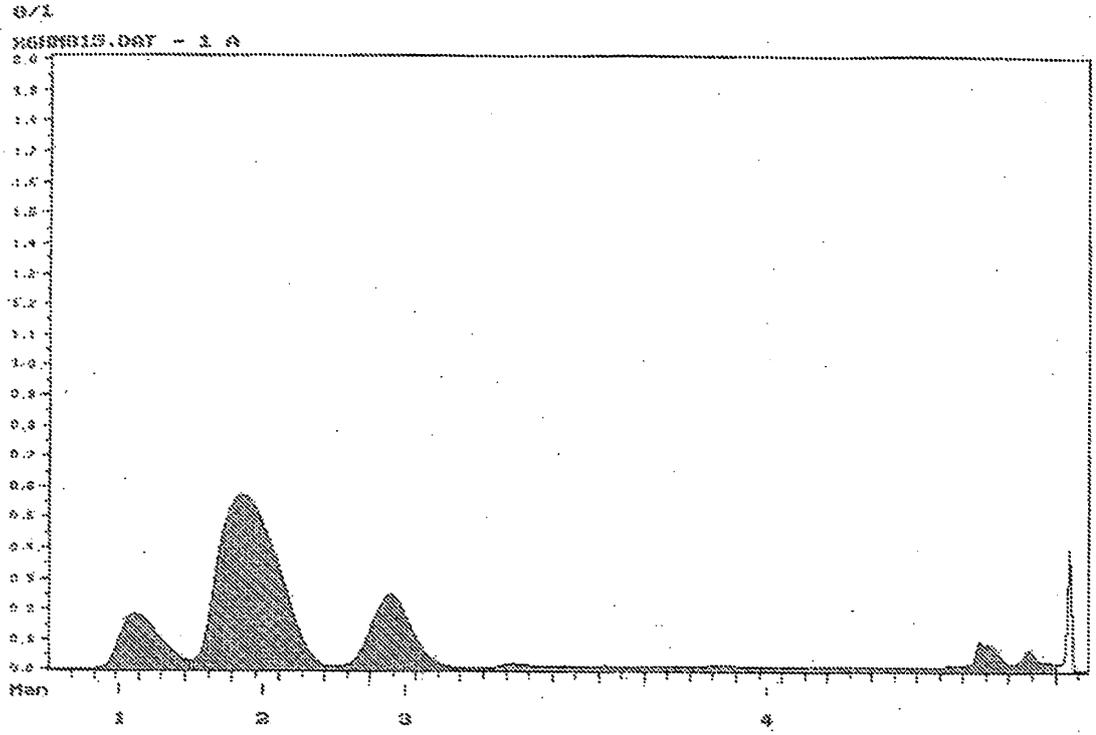


FIGURA 58

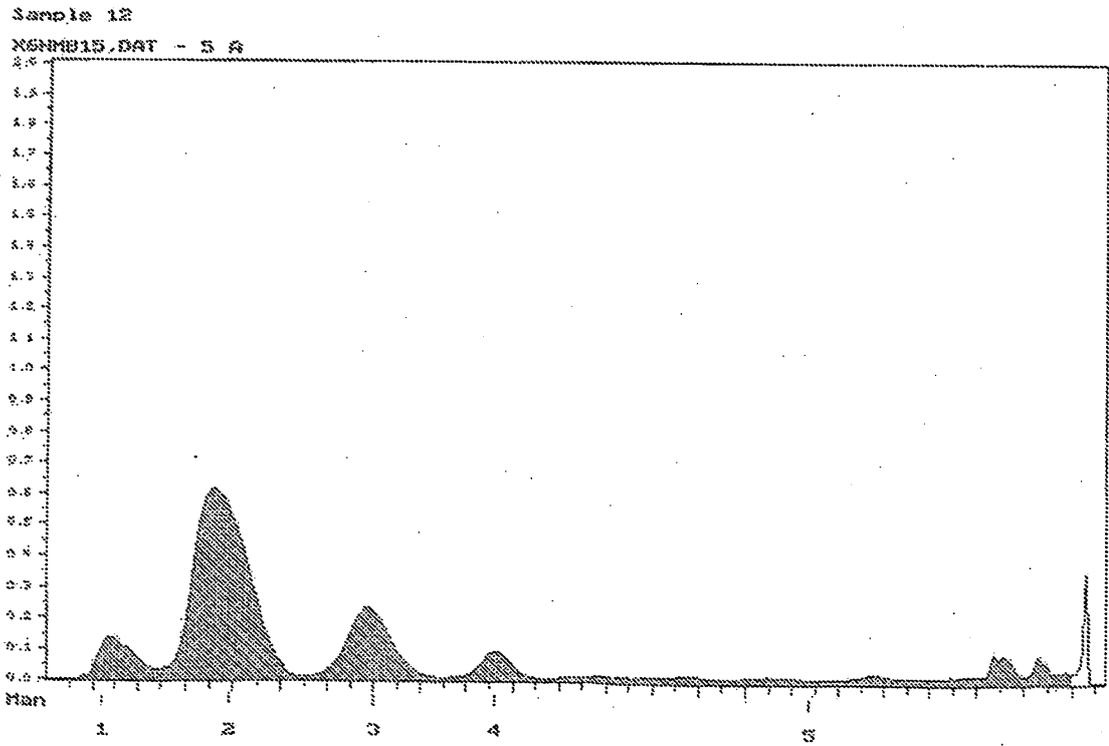


FIGURA 59

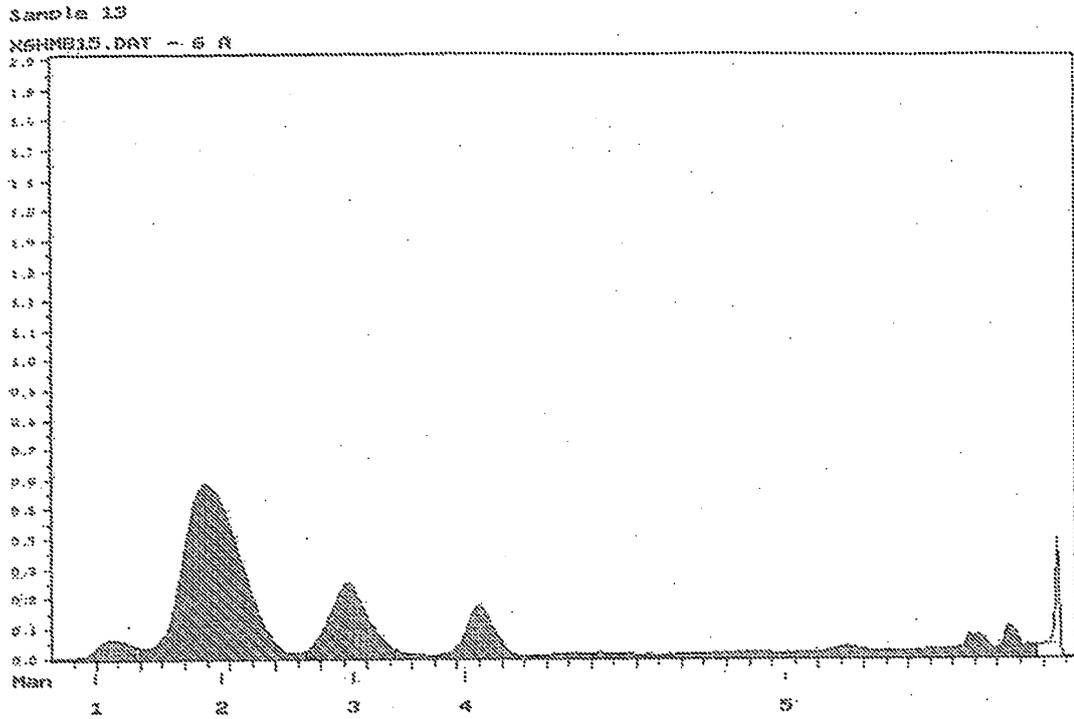
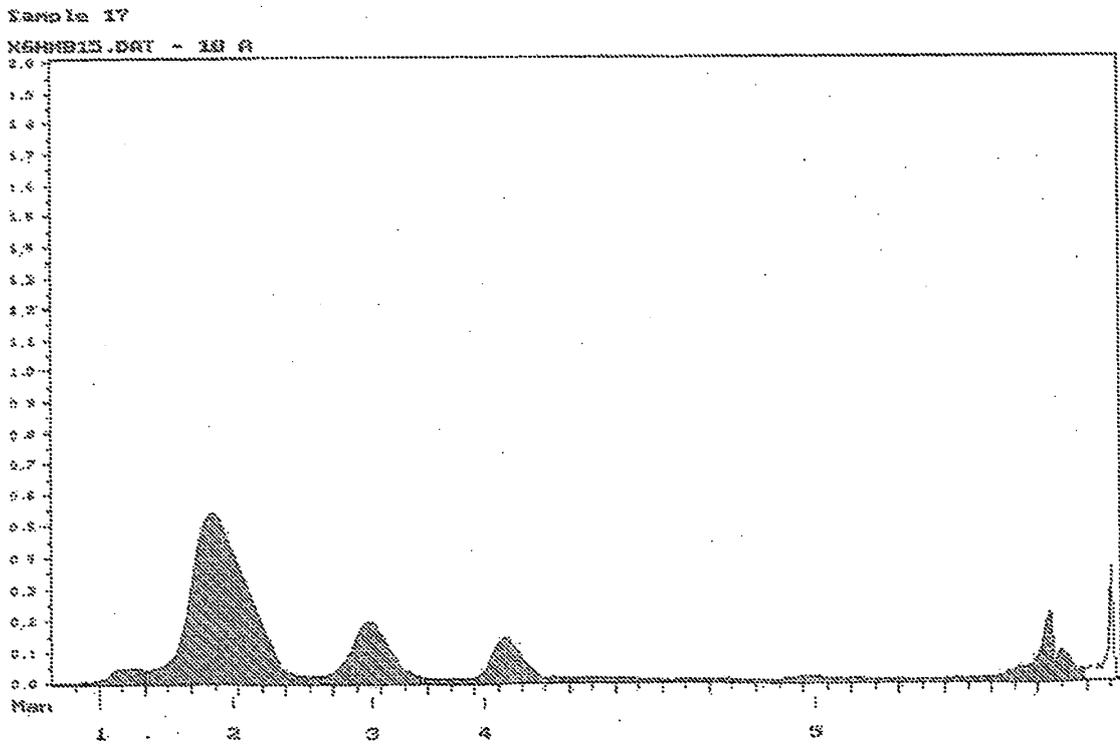


FIGURA 60



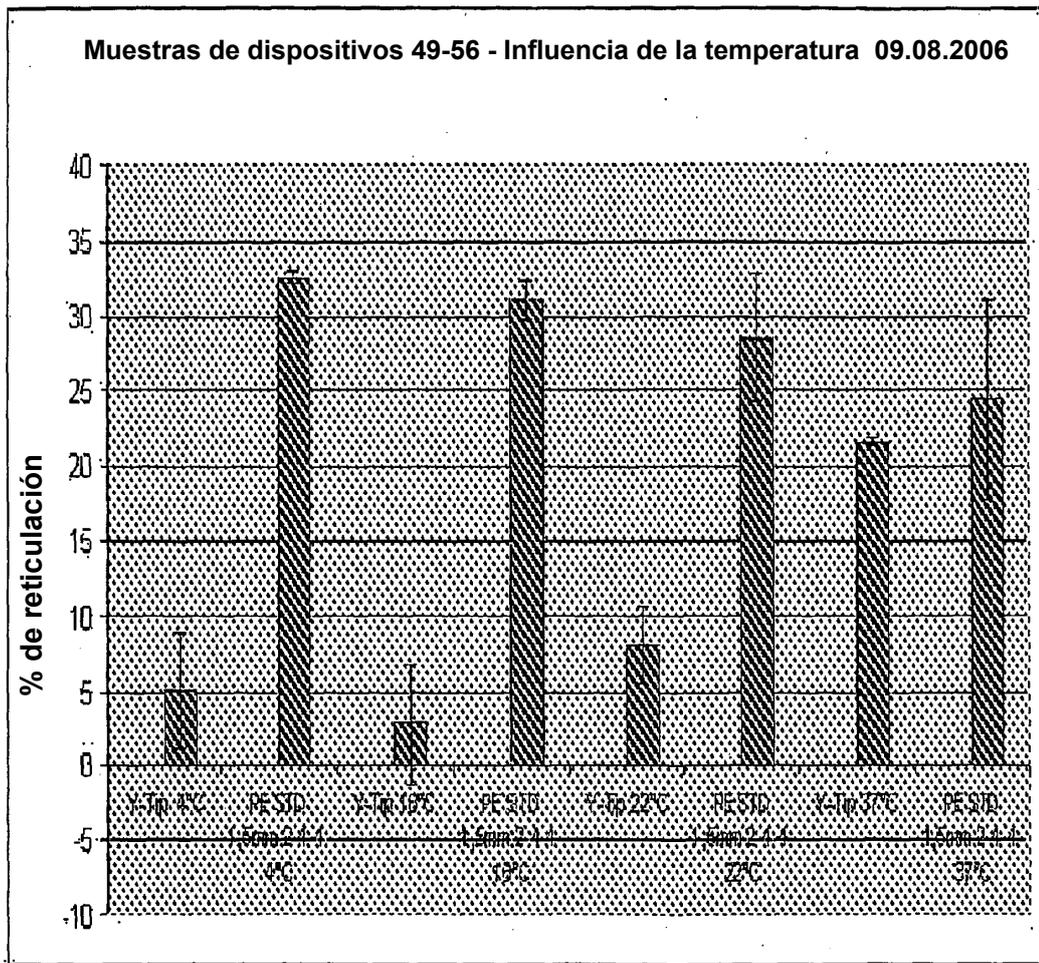


FIGURA 61

FIGURA 62

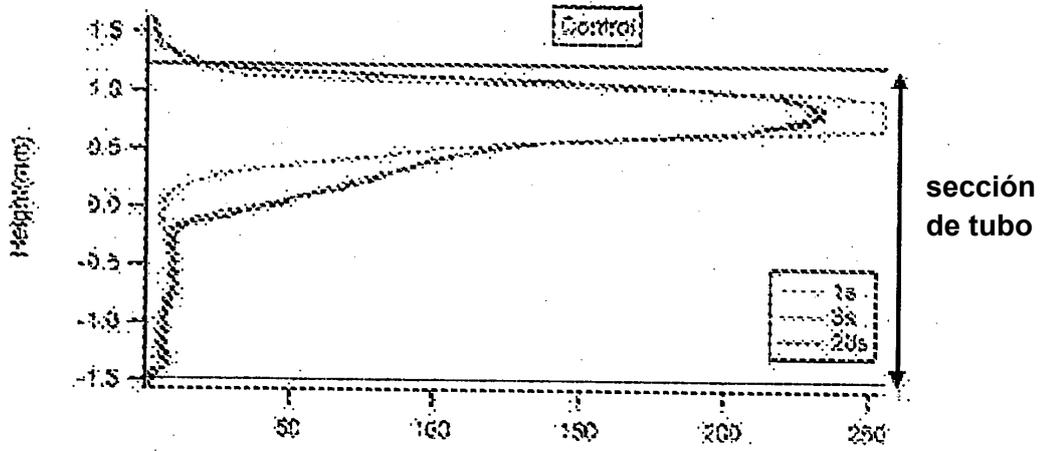


FIGURA 63

