



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 341**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04798566 .8**

96 Fecha de presentación : **17.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1694292**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

54 Título: **Espuma terapéutica.**

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

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.12.2009

73 Titular/es: **BTG INTERNATIONAL LIMITED**
10 Fleet Place, Limeburner Lane
London EC4M 7SB, GB

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

74 Agente: **Polo Flores, Carlos**

ES 2 330 341 T3

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

DESCRIPCIÓN

Espuma terapéutica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

50 En la bibliografía sobre la patente de los Cabrera que se ha mencionado anteriormente, se encontrará la primera enseñanza de que posibles problemas relacionados con la inyección intravenosa de un producto de microespuma hecho con aire son lo suficientemente graves como para merecer un cambio. Estos documentos indican que las técnicas anteriores a base de aire son “peligrosas debido a los efectos secundarios del nitrógeno atmosférico que sólo es ligeramente soluble en sangre”, si bien no se menciona exactamente qué peligros son, ni qué volúmenes o ritmos de inyección de aire o gas de nitrógeno dan lugar a dichos peligros.

55 Además de ser los primeros en proponer una microespuma, en contraposición a una espuma con burbujas más grandes, y en proponer el tratamiento de incluso las venas más grandes sin cirugía, los Cabrera también propusieron

ES 2 330 341 T3

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

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

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

La microespuma de los Cabrera se prepara de manera improvisada en la clínica justo antes de su uso. La preparación supone batir la solución esclerosante con un pequeño cepillo que un motor hace girar a alta velocidad, debajo de una tapa que está conectada a una fuente de oxígeno o de oxígeno y dióxido de carbono. Muchos facultativos seguidores de los Cabrera usan una técnica alternativa para la preparación improvisada de espuma que supone pasar la solución esclerosante y aire de manera repetida entre dos jeringuillas conectadas. Otra alternativa es una jeringuilla con un segundo émbolo con agujeros en su superficie y que se puede mover de manera independiente en el depósito de jeringuilla para espumar un líquido y una mezcla gaseosa en la jeringuilla. Ambos de estos últimos tipos de procedimiento son poco prácticos y dejan un margen de variación de la composición de espuma en función de la persona que la prepara: contenido de gas, tamaño de burbuja, densidad y estabilidad, todo se debe tener en cuenta. Estas técnicas exigen un alto grado de atención y conocimiento que puede resultar difícil de reproducir bajo presión, es decir, cuando el tiempo disponible para preparar la espuma es reducido.

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

El documento WO00/72821-A1 (BTG International Limited), incorporado a la presente memoria descriptiva como referencia, describe los conceptos fundamentales subyacentes a dicho producto en bombona. La espuma se produce pasando gas y líquido esclerosante a través de una o más mallas que tienen pequeñas aberturas medidas en micrómetros. Al igual que las patentes de los Cabrera, este documento reconoce los posibles problemas relacionados con el aire/nitrógeno e intenta reducir los niveles de nitrógeno en la espuma. Una forma preferente de gas que se describe en el documento WO00/72821-A1 comprende oxígeno al 50% v/v o más, siendo el resto dióxido de carbono o dióxido de carbono, nitrógeno y gases residuales en la proporción que se encuentran en el aire atmosférico. En el ejemplo 2 de dicha publicación se propone una espuma hecha con un 100% de oxígeno, sin embargo, la técnica descrita en dicho ejemplo hubiera producido de hecho una espuma con un contenido en nitrógeno superior al 2%.

En una solicitud de patente posterior, documento WO02/41872-A1 (BTG International Limited), incorporada a la presente memoria descriptiva como referencia, el líquido esclerosante y un gas rico en oxígeno dispersable en sangre, fisiológicamente aceptable, se almacenan en recipientes independientes hasta justo antes del uso, momento en el que el gas dispersable en sangre se introduce en el recipiente que contiene el líquido esclerosante. Posteriormente, se libera la mezcla gaseosa dispersable en sangre y líquido esclerosante, interactuando los componentes de la mezcla, previa liberación de la mezcla, para formar una espuma esclerosante. En el sistema que se describe en esta solicitud de patente, se introduce deliberadamente una proporción de nitrógeno (25%) en la bombona de polidocanol. Tras cargar la bombona de líquido esclerosante (polidocanol) con oxígeno de la bombona de oxígeno a mayor presión, el porcentaje de nitrógeno se reduce hasta, aproximadamente, el 7 o el 8%. Se consideraba que este nivel de nitrógeno se podría tolerar. Esta publicación de patente desvela un intervalo del 3% al 10% para el nitrógeno en la fase gaseosa de la espuma.

El documento WO 2004/062461-A2 desvela espumas esclerosantes que incorporan un porcentaje de helio para ayudar a la detección de fugas. El Ejemplo 1 de dicha publicación de patente es prácticamente equivalente al Ejemplo 2 del documento WO 00/72821-A1 anteriormente citado, siendo la única diferencia la incorporación del helio a la mezcla. Si se sigue el procedimiento definido en dicho ejemplo, probablemente se obtendrá una mezcla de gases que incorpore más de un 2% de nitrógeno.

Los actuales inventores siguen investigando aspectos clínicos de la inyección de espuma esclerosante, así como perfeccionando el producto de espuma en bombonas y someténdolo a ensayos clínicos en Europa y en los EEUU. Siempre se ha intentado desarrollar un producto de espuma seguro que a la vez esté lo más definido posible, pero cuya especificación tenga tolerancias alcanzables. Son muchos los parámetros de una espuma que se pueden variar. Los mismos incluyen, entre otros: el producto químico, su pureza y la concentración de la solución, el tamaño de las burbujas, o, con más exactitud, la distribución de tamaños, la densidad (es decir, la proporción de líquido a gas), la

ES 2 330 341 T3

duración de la espuma (medida en términos de “semivida, o el tiempo que tarda la mitad de la espuma en volver a líquido) y la mezcla gaseosa.

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

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

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

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

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

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

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

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

En vista de estos hallazgos inesperados, los inventores han realizando una importante investigación básica adicional.
65

Los inventores han realizado experimentos usando modelos animales y se ha encargado a expertos, reconocidos internacionalmente en su campo, que realicen un modelo matemático detallado del comportamiento de las burbujas

ES 2 330 341 T3

de oxígeno, dióxido de carbono y nitrógeno en sangre. Asimismo, los inventores han realizado trabajos *in vitro* para medir la absorción de gases en sangre arterial humana pura. Por consiguiente, resulta evidente que, a diferencia de lo que previamente pensaban los inventores y en marcado contraste con las ideas de prácticamente todos los facultativos que actualmente preparan espuma improvisada para uso en el tratamiento de varices, incluso el volumen más reducido de nitrógeno puede ser importante para provocar burbujas persistentes.

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

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

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

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

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

Según la presente invención, una espuma comprende una fase líquida y una fase gaseosa en la que la fase líquida comprende al menos un esclerosante y la fase gaseosa está constituida por al menos un gas fisiológicamente aceptable, siendo los gases fisiológicamente aceptables oxígeno, dióxido de carbono o helio, caracterizado porque el nitrógeno gaseoso, está presente en una cantidad comprendida entre el 0,0001% y el 0,8% en volumen.

En otra forma de realización, el dicho otro gas consiste básicamente en oxígeno. Otra posibilidad es que el otro gas consista básicamente en oxígeno y una proporción menor, preferentemente del 40% o inferior de dióxido de carbono, aún más preferentemente del 30% o inferior de dióxido de carbono. Por ejemplo, la fase gaseosa puede comprender al menos O₂ al 50%, tal como por ejemplo, como O₂ al 70%, 80%, 90% y 99%. En otra forma de realización, también puede comprender una proporción mayor de CO₂, tal como más del 50% de CO₂, tal como CO₂ al 70%, 80%, 90% y 99%. Alternativamente, el gas puede ser sustancialmente óxido nitroso al 100% o una mezcla de al menos dos de oxígeno, óxido nitroso y dióxido de carbono.

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

Figuras

Figura 1 es una vista en planta de un elemento de malla de una forma de realización de una unidad de espumado que forma parte de la invención,

Figura 2 es una vista en sección lateral a lo largo de la línea I-I de la Figura 11 y

ES 2 330 341 T3

Figura 3 es una vista en sección lateral de una forma de realización de una unidad de espumado que forma parte de la invención.

Figura 4 muestra una vista transversal de un recipiente previamente presurizado para la generación de espuma terapéutica según la invención, según lo descrito en el documento WO00/72821-A1 y que se describe detalladamente más adelante.

Figura 5 muestra una vista transversal de un dispositivo que comprende un recipiente provisto de medios de engranaje y una lanzadera de apilamiento de mallas según la invención, según lo descrito en el documento WO02/41872-A1 y que se describe detalladamente más adelante.

Figura 6 muestra un gráfico para comparar los resultados de las cuatro condiciones de doble bombona analizadas en el Ejemplo 16 que aparece más adelante, que muestra el efecto de la mezcla gaseosa, de la presión del gas y de la malla transportadora en la densidad y la semivida de la espuma. Control 1 usa una mezcla gaseosa de CO₂ al 75%/N₂ al 25% en una bombona de 0,5 bares con una malla de 5 μm , Prueba 1 usa la misma mezcla gaseosa con una malla de 5 μm , Control 2 usa CO₂ al 100% en una bombona de 1,2 bares con la malla de 20 μm , Prueba 2 usa el mismo gas con una malla de 5 μm .

Figura 7 muestra un gráfico del número medio de burbujas en diámetro de las cuatro condiciones de doble bombona que se analizan más adelante.

Figura 8 muestra un gráfico de la proporción de burbujas en diámetro de las cuatro condiciones de doble bombona que se analizan más adelante.

Figura 9 muestra un gráfico del volumen medio de burbujas en diámetro de las cuatro condiciones de doble bombona que se analizan más adelante.

Figura 10 muestra un gráfico de la proporción de burbujas en diámetro de las cuatro condiciones de doble bombona que se analizan más adelante.

Figura 11 muestra un gráfico para comparar los resultados de las cuatro condiciones de doble bombona que se analizan más adelante, que muestra el efecto del tamaño de la malla transportadora en el tiempo de semiseparación y en la densidad.

35 Descripción detallada

A efectos de esta solicitud los términos tienen las siguientes definiciones: Un líquido esclerosante es un líquido que es capaz de esclerosar vasos sanguíneos cuando se inyecta en la luz del vaso. Escleropatía o escleroterapia se refiere al tratamiento de vasos sanguíneos para eliminarlos. Un aerosol es una dispersión de líquido en gas. Una proporción mayor de un gas es por encima del 50% volumen/volumen. Una proporción menor de un gas es por debajo del 50% volumen/volumen. Una cantidad menor de un líquido en otro líquido es por debajo del 50% del volumen total. Presión atmosférica y bar son calibre 1000 mb. Semivida de una espuma es el tiempo que tarda la mitad del líquido de la espuma en volver a la fase líquida sin espumar.

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

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

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

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

En otra forma de realización, la espuma tiene una semivida de al menos 100 segundos, tal como por ejemplo, 2 minutos, 2,5 minutos y 3 minutos. La semivida puede ser de hasta 1 ó 2 horas o superior, pero preferentemente es inferior a 60 minutos, más preferentemente inferior a 15 minutos y lo más preferente inferior a 10 minutos.

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

ES 2 330 341 T3

los dos hasta el momento de uso. Puede ser que se produzca primero una macroespuma en la que el líquido y el gas se unen justo en el momento de uso.

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

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

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

20 El polidocanol es una mezcla de éteres de monolaurilo de macrogoles de fórmula $C_{12}C_{25}(OCH_2CH_2)_nOH$ con un valor medio de n de 9. Se entenderá que también se podrían usar mezclas con otras cadenas de alquilo, unidades de repetición de oxialquilo y/o valores medios de n de, por ejemplo, 7 a 11, pero que 9 se puede obtener más convenientemente, por ejemplo, de Kreussler, Alemania, por ejemplo, como AethoxylsklerolTM, una solución tamponada de polidocanol diluido.

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

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

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

45 Asimismo, según la invención se proporciona una bombona, cuyos contenidos consisten en un componente líquido y un componente gaseoso, mantenidos por encima de la presión atmosférica, donde el componente líquido comprende a menos un agente esclerosante y el componente gaseoso consiste en al menos un gas fisiológicamente aceptable, siendo gases fisiológicamente aceptables oxígeno, dióxido de carbono, óxido nitroso y helio, caracterizado en que el nitrógeno gaseoso está presente en una cantidad entre 0.0001% y el 0.8% en volumen.

50 De conformidad con la especificación original (según lo expuesto en el documento WO00/72821-A1), preferentemente, la espuma es tal que el 50% o más en número de sus burbujas de gas de 25 μm de diámetro y superior no tienen un diámetro superior a 200 μm . Nuevamente, de conformidad con la especificación original del documento WO00/72821-A1, preferentemente el procedimiento proporciona una espuma caracterizada porque al menos el 50% en número de sus burbujas de gas de 25 μm de diámetro y superior no tienen un diámetro superior a 150 μm . Más preferentemente, al menos el 95% de dichas burbujas de gas en número no tienen un diámetro superior a 280 μm . Aún más preferentemente, al menos el 50% en número de dichas burbujas de gas no tienen un diámetro superior a 130 μm y aún más preferentemente al menos el 95% de dichas burbujas de gas en número no tienen un diámetro superior a 250 μm .

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

65 Parece que el dióxido de carbono, y en menor medida el oxígeno, se propagará fuera de la burbuja y se disolverá en la sangre circundante relativamente muy rápido, de manera que la burbuja alcanzará bastante rápidamente un punto

ES 2 330 341 T3

en el que la presión parcial de nitrógeno en la burbuja será superior a la de la sangre y tejidos circundantes y, por último, la burbuja será sustancialmente nitrógeno puro. Tan pronto como se invierta el gradiente de la presión parcial del nitrógeno, el nitrógeno saldrá de la burbuja y se disolverá en la sangre, si bien esto ocurrirá relativamente despacio debido a la baja solubilidad del nitrógeno. Asimismo, aumentando la saturación de la sangre circundante con nitrógeno influirá en este fenómeno, si se produce en gran medida. Este fenómeno afecta potencialmente al gradiente de presión parcial de nitrógeno en la sangre y también puede significar que se alcanza un límite de disolución de nitrógeno si la sangre circundante se satura totalmente con nitrógeno.

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

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

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

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

La invención también proporciona:

el uso de una espuma, como se ha descrito anteriormente, para la elaboración de un medicamento para escleroterapia.

Aparatos para generar espuma

Se observa que pasando una corriente de líquido esclerosante y el gas a presión a través de uno o más conductos de 0,1 μm a 15 μm , como se ha descrito, proporciona una espuma esclerosante inyectable estable a base de gas dispersable en sangre.

Preferentemente, un aerosol, dispersión o macroespuma se produce mezclando el gas y el líquido de flujos respectivos a presión. La mezcla se realiza convenientemente en un elemento de interfaz de líquido y gas, tal como se puede encontrar en bombonas de aerosol. No obstante, el dispositivo de interfaz puede ser muy sencillo, tal como una única cámara o conducto de dimensiones milimétricas, es decir, con un diámetro de 0,5 a 20 mm, preferentemente, un diámetro de 1 a 15 mm, en el que entradas independientes permiten la entrada de gas y líquido. Convenientemente la interfaz es de un diseño que normalmente se encuentra en las bombonas de aerosol, pero que se selecciona para que permita que la relación exacta de gas a líquido permita la formación de una espuma con la densidad que se define en este momento. Precisión Valves (Peterborough Reino Unido) comercializa piezas de inserción adecuadas bajo el nombre Ecosol y se seleccionan para producir la relación que se especifica mediante el procedimiento anterior.

No obstante, la mezcla de gas y líquido se puede provocar dentro de un tubo invertido llevándola desde la solución esclerosante, situada en la parte inferior de un recipiente presurizado en el que los agujeros del tubo invertido permiten que entre el gas, hasta una corriente de líquido que entra desde la parte inferior del tubo. En este caso los agujeros pueden tener un diámetro similar a los agujeros Ecosol. Dichos agujeros se pueden producir convenientemente perforando con láser el tubo invertido.

El uno o más conductos a través de los que se pasa el aerosol o macroespuma, producidos de ese modo, para producir la espuma estable, preferentemente, tienen un diámetro de entre 4 μm y 22 μm , más preferentemente, entre 5 μm y 11 μm en los que se proporcionan conductos sencillos, tal como mediante aberturas en una malla o tamiz, por ejemplo, de metal o material plástico, colocados en perpendicular al flujo de la mezcla de gas/líquido. Convenientemente, el conducto tiene una sección transversal circular o elíptica, pero no necesariamente se limita a éstas. Se puede utilizar una serie de mallas o tamices de este tipo a lo largo de la dirección de flujo.

Más preferentemente, los conductos se proporcionan como varias aberturas, de uno o más elementos, colocadas a través del flujo. Preferentemente, los elementos tienen un diámetro de entre 2 y 30 mm, más preferentemente, un diámetro de entre 6 y 15 mm, orientados hacia el flujo, con un área abierta del 5 al 65%, por ejemplo un área abierta del 2% al 20% para mallas tejidas y un área abierta del 20% al 70% para membranas microporosas. Las aberturas de un material poroso, tal como se proporcionan en un cuerpo perforado, preferentemente proporcionan varios cientos o más de dichos conductos, más preferentemente decenas o cientos de miles de dichos conductos, por ejemplo, de 10.000 a 500.000, expuestos a la mezcla de gas y líquido cuando fluye. Dicho material puede ser una membrana o lámina perforada, una malla, un tamiz o un aglomerado. Aún más preferentemente, se proporciona una serie de conjuntos de

ES 2 330 341 T3

material poroso dispuestos secuencialmente, de tal manera que el gas y el líquido pasan a través de los conductos de cada conjunto. Esto lleva a la producción de una espuma más uniforme.

5 Cuando se usan varios elementos en serie, preferentemente, los mismos están separados de 1 a 5 mm, más preferentemente, de 2 a 4 mm, por ejemplo, separados de 3 a 3,5 mm. En algunas formas de realización de la presente invención, se observa que el conducto puede adoptar la forma de una separación entre fibras de una lámina fibrosa colocada en la trayectoria del flujo de gas/líquido, y la dimensión que se ha descrito no es necesariamente el diámetro más largo, sino que es la anchura de la separación a través de la que debe fluir la macroespuma o aerosol gas/líquido.

10 La presión del gas que se use, cuando se pase a través de los conductos, dependerá de la naturaleza del mecanismo que se use para producir la espuma. Cuando el gas está contenido en una cámara presurizada y sólo pasa una vez a través de la malla, tal como en una bombona de aerosol, en contacto con el líquido, la presiones adecuadas normalmente están comprendidas entre 0,01 y 9 bares por encima de la presión atmosférica. Para el uso de mallas, por ejemplo, de 1 a 8 mallas dispuestas en serie, con aberturas con un diámetro de 10 a 20 μm , serán adecuados entre otros, de 0,1 a 5 15 bares por encima de la presión atmosférica. Para el uso de 3 a 5 mallas con abertura de 20 μm se observa que de 1,5 a 1,7 bares por encima de la presión atmosférica es suficiente para producir una buena espuma. Para una membrana con tamaño de poro de 0,1 μm , se prefiere una presión de 5 bares o más por encima de la presión atmosférica.

20 En una forma preferente de la invención, los conductos tienen forma de una membrana, por ejemplo, de polímero, tal como politetrafluoretileno, en la que la membrana está formada de fibras conectadas aleatoriamente y tiene un tamaño de poro considerado eficaz que puede ser muchas veces inferior a su tamaño de poro aparente. Una forma de esto especialmente adecuada es una película de PTFE orientada biaxialmente comercializada por TetratexTM, USA, bajo la marca comercial TetratexTM, siendo los índices normales una porosidad de 0,1 a 10 μm . Tamaños de poro 25 preferentes para el presente procedimiento y dispositivo son de 3 a 7 μm . Este material se puede laminar con un material de refuerzo poroso para darle resistencia y tiene la ventaja de que una pasada puede ser suficiente para producir una espuma que cumple con los requisitos de uso que se han expuesto anteriormente respecto a la estabilidad. No obstante, resultará evidente para los expertos en la materia que el uso de más de una membrana en serie de este tipo dará una espuma aún más uniforme para un determinado conjunto de condiciones.

30 Un procedimiento más preferente de la invención proporciona una carcasa en la que está situada una cámara presurizable. A efectos de un suministro estéril, la misma estará al menos parcialmente llena de una solución libre de pirógenos y estéril del esclerosante en un disolvente acuoso fisiológicamente aceptable, pero que, sin embargo, se puede cargar con la misma en el momento de uso. Este procedimiento conveniente proporciona un paso por el que la solución puede pasar de la cámara presurizable al exterior de la carcasa a través de una salida y, más preferentemente, 35 un mecanismo con el que el paso de la cámara al exterior se puede abrir o cerrar, de tal manera que, cuando se presurice el recipiente, el fluido será empujado a lo largo del paso y a través de uno o más orificios de salida.

El procedimiento se caracteriza especialmente porque la carcasa incorpora una o más de (a) una fuente presurizada del gas fisiológicamente aceptable que se dispersa rápidamente en sangre y (b) una entrada para la admisión de una 40 fuente de dicho gas, conectándose el gas con la solución al activar el mecanismo.

Se hace que el gas y la solución pasen a lo largo del paso hasta el exterior de la carcasa a través de uno o más, preferentemente varios, conductos con la dimensión que se ha definido anteriormente, a través de los que deben pasar la solución y el gas para llegar al exterior, con lo que al contactar, por ejemplo, fluyendo a través, con los conductos la 45 solución y el gas forman una espuma.

Preferentemente, el gas y el líquido pasan a través de un mecanismo de interfaz de gas y líquido, siendo normalmente una unión entre un conducto y uno o más conductos contiguos, y se transforman en un aerosol, dispersión de burbujas o macroespuma antes de pasar a través de los conductos, pero como se ha explicado, primero se pueden 50 transformar en una macroespuma, por ejemplo, mediante la agitación del dispositivo, por ejemplo, manualmente o con un dispositivo de agitación mecánica.

La presión de gas utilizada dependerá de los materiales que se usen y de su configuración, pero convenientemente será de 0,01 a 9 bares por encima de la presión atmosférica, más preferentemente, de 0,1 a 3 bares por encima de la 55 presión atmosférica y aun más preferentemente de 1,5 a 1,7 bares por encima de la presión atmosférica.

Un dispositivo preferente de este aspecto de la invención es del tipo "válvula en bolsa". Dicho dispositivo incluye un recipiente flexible estanco al gas y al líquido que forma una segunda cámara interior dentro de la cámara presurizable, que está cerrado herméticamente alrededor del tubo invertido y lleno de líquido. Más preferentemente, el tubo 60 invertido tiene una válvula de una vía situada en una posición entre su extremo situado en el líquido esclerosante y la unión de interfaz de gas y líquido, que cuando está cerrado el conducto hacia el exterior, permanece cerrada a fin de separar el líquido del gas dispersable en sangre, fisiológicamente aceptable, alrededor de la misma en la cámara. Al abrir el paso al exterior, la válvula de una vía abre y libera líquido desde el tubo invertido hasta la interfaz de líquido y gas en la que se produce un aerosol que, a su vez, se pasa posteriormente a través de los conductos para transformarlo en espuma. Una válvula de una vía adecuada es una válvula del tipo boca curva, por ejemplo, como la que comercializa 65 Vernay Labs. Inc, Yellow Springs, Ohio, USA. Coster Aerosols, Stevenage, Reino Unido comercializa construcciones de bombonas con válvula en bolsa y comprenden un laminado de plástico/papel de aluminio.

ES 2 330 341 T3

Convenientemente, la válvula de una vía está situada en la parte superior del tubo invertido entre ésta y la unión de interfaz de líquido y gas, es decir un dispositivo Ecosol. Esto permite llenar la bolsa antes de la aplicación de la válvula de una vía, seguida de la esterilización del contenido, ya sea en la bombona o de otra manera.

5 Un dispositivo preferente de este tipo tiene varias ventajas posibles. Cuando el gas es oxígeno, se mantiene separado del líquido antes del uso y, de ese modo, se reduce la posibilidad de que los radicales del oxígeno reaccionen con los componentes orgánicos del líquido, por ejemplo, durante procesos de esterilización, tales como irradiación. Cuando el gas es dióxido de carbono, el almacenamiento puede llevar a que volúmenes elevados de gas se disuelvan en el líquido, que al liberarlo a la presión atmosférica o inferior, se podría desgasificar y destruir la espuma demasiado pronto. Dicha separación también evita la sedimentación de componentes solidificados del esclerosante en los orificios de menor dimensión del dispositivo de una bombona no usada, durante el almacenaje y el transporte, especialmente en caso de que la misma no esté orientada en vertical.

15 Se prefiere que la interfaz de líquido y gas se proporcione como un dispositivo con tamaño de orificio definido, tal como el dispositivo Ecosol, comercializado por Precision Valve, Peterborough, Reino Unido. Para un dispositivo en el que los conductos de dimensión definida están fuera de la cámara presurizada, es decir, montados en el vástago de válvula, la relación de área de los agujeros de gas a los agujeros de líquido debería ser de, aproximadamente, 3 a 5, preferentemente, aproximadamente, 4. Cuando los conductos están dentro de la cámara presurizada, la relación es, preferentemente, superior.

20 Se prefiere que todos los elementos de cualquiera de los dispositivos según la invención, que tengan una dimensión crítica, estén hechos de un material que no cambia de dimensión cuando se expone a un material acuoso. Por consiguiente, elementos con dicha función, tales como la interfaz de líquido y gas y el elemento que define los conductos con una dimensión de $0,1 \mu\text{m}$ a $15 \mu\text{m}$, preferentemente, no deberían ser de un material que se hincha en el agua, tal como Nailon 66, cuando hay probabilidades de que estén expuestos a la solución durante más de unos cuantos minutos. Cuando hay probabilidades de dicha exposición, estas partes se modelan preferentemente a partir de una poliolefina, tal como polipropileno o polietileno.

25 Preferentemente, la bombona está dimensionada de tal manera que contiene suficiente gas y solución para formar hasta 500 mL de espuma, más preferentemente, entre 1 mL y 200 mL y lo más preferente entre 10 y 60 mL de espuma. Especialmente, la cantidad de gas a presión de dichas bombonas debería ser suficiente para producir espuma suficiente para tratar, es decir, llenar, al menos una vena safena humana varicosa. Por consiguiente, las bombonas preferentes de la invención pueden ser más pequeñas que las que se usan actualmente para el suministro de espumas de tipo *mousse* para uso doméstico. El dispositivo de bombona más preferente se puede desechar tras el uso o no se puede volver a usar una vez abierto a fin de evitar problemas de mantenimiento de esterilidad.

30 Se puede preferir incorporar un dispositivo que mantiene la presión de gas de la bombona cuando se expulsa la espuma. Dispositivos adecuados son tales como los dispositivos que se describen bajo la marca comercial PECAP y Atomsol. No obstante, cuando se proporcione una holgura o presión de gas considerable no será necesario.

35 No obstante, el sistema de bombona tiene algunos inconvenientes. Es relativamente complicado y, por lo tanto, caro. Además, la cantidad inicial de espuma que se genera usando un sistema de bombona puede ser de calidad imprevisible y, por consiguiente, se suele desperdiciar antes de dosificar espuma para uso. No resulta sencillo suministrar espuma directamente de una bombona presurizada a una cánula en la vena de un paciente, si bien en teoría es posible, serían necesarias disposiciones especiales de control/válvula en la salida de la bombona para que el médico que administra el tratamiento pueda controlar bien el ritmo de suministro. Un problema adicional es que, cuando se detiene o ralentiza la dosificación de espuma de manera importante, es necesario, al volver a iniciarla, desperdiciar una cantidad de espuma nuevamente antes de dosificar espuma utilizable.

40 Por todos estos motivos, el producto de bombona que se ha mencionado anteriormente, si bien es un sistema bien diseñado y muy eficaz, está diseñado para suministrar producto de espuma a una jeringuilla para una posterior administración a un paciente. A tal efecto se usa una unidad especial de transferencia de espuma. La boquilla de jeringuilla se inserta en un puerto de dicho dispositivo de transferencia y, posteriormente, se usa el dispositivo para desechar la primera parte de espuma antes de cargar la jeringuilla con espuma utilizable.

Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes gracias a la siguiente descripción de diversas formas de realización específicas, que se hace en relación con los dibujos adjuntos.

45 A continuación, haciendo referencia a las Figuras 1 a 3, la unidad de espumado comprende cuatro elementos de malla, comprendiendo cada uno un anillo 51 que tiene una malla 52 sujeta a través del mismo. La malla tiene perforaciones con un diámetro de, aproximadamente, 5 micrómetros. Cada elemento de malla tiene superficies de cierre macho y hembra 53, 54, respectivamente, las mismas se ven mejor en la Figura 2.

50 La Figura 3 muestra cuatro elementos de malla apilados, de tal manera que la superficie de cierre macho de un elemento engrana con la superficie hembra del otro elemento contiguo a éste. Los elementos están retenidos en la carcasa 55 que tiene una mitad de manguito 56 y una mitad de boquilla 57. Los elementos de malla están retenidos a presión, entre dichas mitades de la carcasa, con las superficies de cierre 53, 54 engranadas entre sí y con el interior de

ES 2 330 341 T3

la carcasa 55 en cada extremo. De este modo se crea un buen cierre hermético entre los elementos de malla, de manera que todo el flujo a través de la unidad de espumado debe pasar a través de la malla.

5 El extremo de manguito 56 de la carcasa está formado con un manguito luer estándar 58 que, en uso, encaja en la salida de la boquilla luer de los diversos dispositivos que se han descrito anteriormente. El extremo de boquilla 57 de la carcasa incorpora una boquilla luer estándar 59 en la que se puede colocar un tubo médico que tiene un manguito luer estándar.

10 Se contemplan alternativas a los elementos de malla que se han descrito: puede ser adecuado cualquier elemento que proporcione poros, perforaciones, intersticios, etc. con una dimensión en una dirección prácticamente transversal a la dirección de flujo de entre 0,1 micrómetros y 100 micrómetros. Ejemplos pueden incluir, un material textil, un tamiz perforado o un aglomerado.

15 Se proporcionan los ejemplos siguientes para respaldar los conceptos de invención que se han descrito en la presente memoria descriptiva.

20 A continuación, se describirá la presente invención más detalladamente, sólo a modo de ilustración, haciendo referencia a las Figuras y Ejemplos siguientes. En vista de esto, a los expertos en la materia se les pueden ocurrir formas de realización adicionales que estén dentro del alcance la invención.

Ejemplo 1

Ejemplo comparativo

25 10 pacientes recibieron tratamiento por varices mediante la inyección de espuma hecha con solución de polidocanol al 1% y una mezcla gaseosa constituida básicamente por nitrógeno entre el 7 y el 8% y el resto dióxido de carbono (aproximadamente, el 22%) y oxígeno (aproximadamente el 70%).

30 El procedimiento suponía la inyección de hasta 30 ml de espuma (25,5 ml de gas) en la sección estrecha de la vena safena mayor. Se realizaron exploraciones con ultrasonido de las 4 cavidades cardíacas a todos los pacientes para verificar las burbujas que llegaban al corazón. Se observaron burbujas en las aurículas y ventrículos derechos de los 10 pacientes examinados. En general, las burbujas aparecieron varios minutos después de la inyección de la espuma y siguieron hasta que se detuvo el registro con ultrasonido, aproximadamente, 40 minutos después de la inyección.

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

Ejemplo 2

Ejemplo comparativo

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

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

Se usaron tres composiciones diferentes de espuma como sigue:

55 polidocanol al 1% y aire

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

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

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

ES 2 330 341 T3

finales exactos. No obstante, se han realizado los siguientes cálculos del período de tiempo desde la opacificación de la imagen hasta decaer a un nivel de fondo.

4 minutos

2 minutos

20 segundos.

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

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

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

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

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

Ejemplo 3

Ejemplo comparativo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TABLA 1

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

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

ES 2 330 341 T3

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

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

Ejemplo 4

Preparación de una bombona con una proporción de nitrógeno muy baja

Se llenó de agua una bombona de aluminio anodizado con una parte superior abierta. Posteriormente, la bombona se sumergió en un baño de agua y se invirtió. A continuación, se introdujo en el baño de agua un tubo de un cilindro presurizado de gas de oxígeno y se abrió el suministro de oxígeno, limpiando, de ese modo, el aire del tubo. Posteriormente, se sumergió en el baño de agua un ensamblaje superior de la bombona que comprendía una válvula, un tubo invertido y una unidad de apilamiento de mallas y se conectó al tubo de oxígeno durante unos segundos para purgar el aire del ensamblaje.

Posteriormente, el tubo de oxígeno se introdujo en la bombona invertida hasta que se desplazó toda el agua de la bombona. A continuación, se extrajo el tubo de la bombona y el ensamblaje superior previamente purgado se sujetó rápidamente sobre la parte superior de la bombona cerrando herméticamente, de ese modo, la bombona. Posteriormente, se extrajo la bombona del baño de agua con el ensamblaje superior todavía sujeto a la misma. Posteriormente, el ensamblaje superior se sujetó a la bombona usando una técnica de sujeción estándar.

A continuación, se presurizó la bombona a, aproximadamente, una presión de 8 bares absolutos conectando la válvula de bombona a un tubo de oxígeno regulado durante 1 minuto. Se liberó la presión abriendo la válvula hasta que la presión de la bombona estuvo justo por encima de 1 bar absoluto. Se aplicó intermitentemente a la válvula un calibre de presión durante la operación de liberación de presión para asegurarse de que la presión de la bombona no descendía hasta 1 bar absoluto. Se hizo para evitar la posibilidad de que se filtrara aire atmosférico en la bombona.

Posteriormente, se volvió a presurizar la bombona hasta 8 bares absolutos y se repitió la operación de liberación de presión. A continuación, se repitió este proceso una tercera vez, siendo la presión definitiva de la bombona de entre 1,1 y 1,2 bares absolutos.

Posteriormente, se introdujeron 18 ml de solución de polidocanol al 1% a través de la válvula de bombona usando una jeringuilla sin bolsas de aire, incluso las bolsas de aire de la boquilla luer. La válvula de bombona se conectó a un cilindro de dióxido de carbono y se presurizó a 2,2 bares absolutos. Se volvió a conectar el tubo de oxígeno a la válvula y se aumentó la presión a 3,6 bares absolutos.

La Tabla 2 que aparece a continuación muestra el resultado esperado de los ciclos de presurización y despresurización del oxígeno, dando por supuesto que había oxígeno puro al 100% en el cilindro y que, a pesar de las precauciones tomadas el 1% del gas de la bombona, tras el procedimiento inicial de llenado con oxígeno, era nitrógeno. Se da por supuesto el peor caso correspondiente a los valores de presión de la bombona, concretamente, 1,2 bares absolutos ("bara") y 7,6 bara.

ES 2 330 341 T3

TABLA 2				
	Presión parcial del N ₂ (bares)	Presión de la bombona (bares)	% de N ₂	
5	Inicio	0,012	1,2	1%
10	1er. ciclo	0,012	7,6	0,16%
		0,00189	1,2	0,16%
15	2° ciclo	0,00189	7,6	0,02%
		0,000299	1,2	0,02%
20	3er. ciclo	0,000299	7,6	0,00%
		0,0000472	1,2	0,00%

Como se puede observar el porcentaje de nitrógeno cae hasta cero, calculado hasta la segunda cifra decimal, tras los tres ciclos de presión/liberación de oxígeno.

25 El cilindro de oxígeno que se usó en el proceso anterior era un cilindro de oxígeno de grado médico estándar suministrado por B.O.C y con una especificación de pureza del 99,5% o superior. El cilindro de dióxido de carbono que se usó era el denominado "Grado CP", de B.O.C, que tiene un nivel de pureza del 99,995%.

30 Valiendo hasta la segunda cifra decimal, la impureza (que será principalmente nitrógeno) que surge del procedimiento inicial de llenado se debería reducir hasta cero tras tres ciclos de presión/liberación. Del mismo modo, el nivel de impureza en la bombona del cilindro de dióxido de carbono se puede considerar cero hasta la segunda cifra decimal, dado que la pureza de la fuente era del 99,995% y sólo, aproximadamente, un tercio del gas de la bombona acabada era dióxido de carbono.

35 Los inventores llevarán a cabo experimentos adicionales en la línea de los anteriores usando fuentes de oxígeno y de dióxido de carbono de pureza superior. El oxígeno en cilindro siguiente se puede conseguir fácilmente en B.O.C.:

"Grado médico" pureza del 99,5% (según se usa en el procedimiento anterior).

40 "Grado cero" pureza del 99,6%

"Grado N5,0" pureza del 99,999%

45 "Grado N5,5" pureza del 99,9995%

"Grado N6,0" pureza del 99,9999%

En cada caso la impureza es principalmente nitrógeno.

50 Los siguientes productos de dióxido de carbono en cilindro se pueden conseguir fácilmente en B.O.C. Los mismos tienen las siguientes especificaciones:

"Grado CP N4,5" pureza del 99,995% (según se usa en el procedimiento anterior).

55 "Grado de investigación N5,0" pureza del 99,999%.

Se entenderá que repitiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando oxígeno de "grado cero" tendría como resultado una bombona acabada con una impureza máxima (que principalmente será nitrógeno) del 0,4%.

60 Naturalmente, la cantidad de ciclos de presión/liberación se puede aumentar a fin de reducir aún más la impureza máxima teórica si las fuentes de oxígeno y dióxido de carbono tuvieran una pureza del 100%. Se trata de un cálculo sencillo para mostrar la cantidad de ciclos necesarios para reducir el nivel de impureza de máximo porcentaje a cero, calculado hasta la tercera, la cuarta o la quinta cifra decimal. Siempre que la presión de la bombona no caiga hasta 1 bar absoluto o por debajo de 1 bar absoluto y siempre que los tubos de los cilindros de oxígeno y dióxido de carbono se limpien con gas antes del acoplamiento a la válvula de bombona, no existe ningún motivo para suponer que, durante
65 los ciclos de presión/liberación, entrarán impurezas considerables en la bombona.

ES 2 330 341 T3

Una mejora del procedimiento para reducir aún más la posibilidad de que entren impurezas sería introducir la solución de polidocanol justo después del limpiado inicial. De este modo, se eliminará el aire/nitrógeno introducido con el polidocanol durante los ciclos de presión/liberación siguientes.

5 Una mejora adicional de la técnica puede ser mantener el baño de agua en un estado agitado usando un agitador magnético, bajo una atmósfera de oxígeno continuamente renovada, durante 24 horas. De este modo, se debería eliminar el nitrógeno del baño de agua y sustituir por oxígeno disuelto. Se da por supuesto que llenando la bombona de dicho baño de agua oxigenada debería eliminar el baño de agua como una posible fuente de impureza de nitrógeno.

10 Se prevé que se puedan llevar a cabo cinco, diez, veinte o incluso 100 ciclos de presión/liberación.

De esta manera, usando fuentes adecuadas de oxígeno y dióxido de carbono, como se ha detallado anteriormente, se podrá hacer una bombona cargada de polidocanol y una mezcla de oxígeno y dióxido de carbono que tenga un porcentaje de impureza del 0,005% o inferior (principalmente nitrógeno), usando dióxido de carbono grado CP o 15 usando dióxido de carbono de grado de investigación al 0,001% o inferior. Asimismo, se debería poder hacer una bombona de polidocanol y oxígeno con un porcentaje de impureza de gas de nitrógeno del 0,0001% o inferior usando oxígeno de grado N6,0.

Por supuesto se entenderá que la producción de bombonas, de este modo, que tienen un nivel mínimo de nitrógeno algo más elevado no resulta difícil y que se puede conseguir, por ejemplo, reduciendo la cantidad de ciclos de presión/liberación.

Asimismo, se entenderá que la sustitución de polidocanol por un componente líquido alternativo sería una cuestión trivial.

25 Ejemplo 5

Preparación de bombona con una proporción de nitrógeno muy baja

30 Actualmente, los inventores están desarrollando un procedimiento de fabricación a gran escala de bombonas con una proporción de nitrógeno muy baja, usando una metodología similar. En dicho procedimiento, se fabrican dos bombonas, una que contiene oxígeno a 5,8 bares absolutos y la otra dióxido de carbono y solución de polidocanol a, aproximadamente, 1,2 bares absolutos. En uso, la bombona de CO₂/polidocanol se presuriza justo antes del uso conectándola a la bombona de oxígeno. Esto se describe en el documento WO02/41872-A1[CDE10].

35 Existe por lo tanto un procedimiento de fabricación independiente de las bombonas de oxígeno y dióxido de carbono/polidocanol. No obstante, resultará evidente que se puede aplicar cualquier procedimiento a la producción de un producto de una única bombona que contiene polidocanol y oxígeno, dióxido de carbono o una mezcla de los dos.

40 Primero se describirá el procedimiento correspondiente a una bombona de oxígeno que es simplemente una bombona de aluminio anodizado con un ensamblaje de válvula estándar en la parte superior. Antes de colocar el ensamblaje de válvula, primero se limpia la bombona con gas de oxígeno insertando un tubo de oxígeno en la parte superior abierta de un cilindro vertical durante 10 segundos. Posteriormente se retira el tubo. En esta fase no se habrá eliminado todo el aire y se considera que el nivel de impureza de nitrógeno es de, aproximadamente, el 5% o el 6%. No se ha medido específicamente, pero se ha deducido a partir del nivel de impureza medido en una fase posterior del procedimiento (véase más adelante). No se considera que limpiar la bombona durante un período más prolongado cambiaría sustancialmente dicho valor correspondiente a impureza de gas de nitrógeno.

50 Posteriormente, se coloca el ensamblaje de válvula con huelgo y se engrana una cabeza de llenado alrededor de la parte superior de la bombona y del ensamblaje de válvula a fin de hacer un cierre estanco al gas contra la pared de bombona. Conectado a la cabeza de llenado hay un tubo para el oxígeno. Posteriormente, se eleva la presión de la bombona hasta, aproximadamente, 5,5 bares absolutos (bara). En esta fase se ha medido la impureza de gas de nitrógeno mediante técnicas estándar de cromatografía del gas para que sea, aproximadamente, al 1%.

55 En una fase se pensaba que era aceptable que el nivel de impureza de nitrógeno fuera de, aproximadamente, el 1%, pero después de los resultados del ensayo clínico (Ejemplo 1), se ha determinado que es aconsejable un contenido de nitrógeno inferior. Por este motivo, se han añadido etapas adicionales al procedimiento, como sigue.

60 Manteniendo el cierre hermético entre la bombona y la cabeza de llenado, el contenido de la bombona se vacía a través de la cabeza de llenado hasta que la presión de la bombona está justo por encima de 1 bara. Como ocurre con el Ejemplo 4 anterior, esto es para impedir cualquier posible ingreso de aire atmosférico a través del cierre.

65 Manteniendo el cierre hermético entre la bombona y la cabeza de llenado, se vuelve a aumentar la presión hasta, aproximadamente, 5,5 bara y nuevamente esta presión se libera hasta justo por encima de 1 bara. Posteriormente, la bombona se eleva a su presión definitiva de 5,5 bara \pm 0,4 bara. En esta fase, la impureza de gas de nitrógeno medida mediante cromatografía del gas es de, aproximadamente, el 0,2%.

ES 2 330 341 T3

Se entenderá que cada uno de los ciclos de presión/liberación debería reducir la impureza debida al aire/nitrógeno residual en un factor de, aproximadamente, 5 suponiendo que no haya fugas. Es razonable suponer que no hay fugas dado que continuamente se mantiene una presión positiva en la bombona. Suponiendo que la fuente es oxígeno puro al 100%, la impureza de nitrógeno teórica, después de estos tres ciclos de presión/liberación, debería ser de, aproximadamente, el 0,05%. Dado que el nivel de nitrógeno medido es de, aproximadamente, 0,2%, aparentemente hay impureza en la tubería o el nitrógeno está entrando en la muestra durante el proceso de medición. Al menos se puede llegar a la conclusión de que el nivel de impureza es del 0,2% o mejor.

Se entenderá que una solución de polidocanol o cualquier otro esclerosante líquido, se podría añadir a la bombona durante el procedimiento anterior y que la válvula estándar y el tubo invertido se podrían sustituir por una unidad que incluya medios para generar espuma, tal como una malla de aberturas pequeñas. En la etapa final, la presión de la bombona se puede elevar hasta lo que sea necesario, por ejemplo, aproximadamente, a 3,5 bara. De este modo, se podría hacer un producto de bombona presurizada final que contuviera esclerosante y sustancialmente oxígeno puro.

Actualmente, no se entienden totalmente los efectos, que incluyen un posible efecto oxidizante, de almacenar la solución de polidocanol bajo oxígeno presurizado. Por lo tanto, actualmente se prefiere tener un sistema de dos bombonas en el que la solución de polidocanol se almacena bajo dióxido de carbono y/o nitrógeno.

En versiones previas del producto (según se usa en el Ejemplo 1), la mezcla gaseosa de la bombona de polidocanol era nitrógeno al 25% y dióxido de carbono al 75%. El nitrógeno estaba presente para reducir el efecto nocivo del dióxido de carbono altamente soluble en la estabilidad de la espuma. A fin de reducir al mínimo tanto el contenido de dióxido de carbono como de nitrógeno de la espuma, dicha bombona se mantuvo a 0,5 bara. Esto significa que, cuando se conectó la bombona a la bombona de oxígeno y se elevó la presión final a, aproximadamente, 3,5 bara, se redujo el contenido de nitrógeno, aproximadamente, al 7%.

Los inventores comprendieron que (1) era necesario mantener la bombona a una presión por encima de la atmosférica para evitar el riesgo de contaminación y que (2) el porcentaje de nitrógeno era demasiado elevado. Se produjo un nuevo diseño de bombona en la que la malla generadora de espuma tenía aberturas más pequeñas, 5 micrómetros en lugar de 20 micrómetros. Si bien anteriormente se pensaba que las diferencias de tamaño en este nivel no tendrían un efecto importante en la espuma, en realidad, se observó sorprendentemente que esta reducción en el tamaño de poro de la malla sólo era suficiente para compensar el porcentaje aumentado de dióxido de carbono, consecuencia de tener dióxido de carbono sustancialmente puro en la bombona, así como de mantenerlo justo por encima de 1 bara en lugar de 0,5 bara.

Usando una bombona de polidocanol de este diseño y una bombona de oxígeno, como se ha descrito anteriormente, que sólo se presuriza una vez, la espuma resultante tenía una impureza de nitrógeno de, aproximadamente, entre el 1 y el 2%.

El procedimiento actual es insertar un tubo de dióxido de carbono en la parte superior abierta de una bombona metálica anodizada durante 10 segundos. Posteriormente, se retira el tubo. En esta fase no se habrá eliminado todo el aire y se considera que el nivel de impureza de nitrógeno es de, aproximadamente, el 5% o el 6%. No se considera que limpiar la bombona durante un período más prolongado cambiaría sustancialmente dicho valor correspondiente a impureza de gas de nitrógeno.

Posteriormente, se introducen en la bombona 18 ml de solución de polidocanol al 1%, se vuelve a introducir un tubo de dióxido de carbono y se vuelve a limpiar la bombona durante unos segundos.

El ensamblaje superior, que incluye el tubo invertido, la válvula y la unidad de malla generadora de espuma, se coloca con huelgo y se engrana una cabeza de llenado alrededor de la parte superior de la bombona y de la válvula de ensamblaje a fin de hacer un cierre estanco al gas contra la pared de la bombona. Conectado a la cabeza de llenado hay un tubo para dióxido de carbono. Posteriormente, la presión de la bombona se eleva hasta, aproximadamente, 1,2 bara. En esta fase todavía no se ha medido la impureza de gas de nitrógeno, pero se espera que sea, aproximadamente, del 0,8%.

La impureza final de nitrógeno de una espuma generada a partir de la bombona cargada de polidocanol, después de haberla conectado a la bombona de oxígeno para elevarla hasta, aproximadamente, 3,5 bara, se determina por:

$$(0,8 \times 1,2 + 0,2 \times 2,3)/3,5 = 0,4\%$$

Ejemplo 6

Técnica de clasificación según el tamaño de burbuja

La técnica de clasificación según el tamaño de burbuja que se usó para medir la distribución de tamaño de burbuja de las espumas, a partir de los Ejemplos 6 a 8 anteriores, comprende un análisis por ordenador de la imagen de las burbujas a través de un microscopio. Una pequeña muestra de la espuma se deposita en una guía preparada de manera especial que tiene piezas de separación de 37 micrómetros de altura montadas en cada lateral. Posteriormente, se

ES 2 330 341 T3

coloca con cuidado una guía adicional en la parte superior de la muestra y de las piezas de separación, extendiendo de ese modo la muestra en una capa con un grosor de 37 micrómetros. A continuación, se registra y procesa una imagen digital de parte de la capa de burbujas de 37 micrómetros: en la imagen las burbujas parecen anillos, representando el anillo el diámetro más exterior de la burbuja. Cada burbuja se identifica y numera de manera independiente y se calcula su diámetro. Para burbujas con un diámetro superior a 37 micrómetros se da por supuesto que la burbuja se ha aplastado en cierto grado haciendo que el diámetro del anillo de la imagen sea superior al diámetro de la burbuja sin deformar. Se aplica un algoritmo para calcular el diámetro original de la burbuja sin deformar. Para burbujas de 37 micrómetros o inferiores, se da por supuesto que la burbuja ha flotado hacia el lateral inferior de la guía superior y está sin deformar. A partir de la inspección visual de la imagen digital, no parece que sea un supuesto razonable dado que imágenes de burbujas superpuestas no aparecen o son poco comunes. No obstante, una vez que se haya desarrollado esto, se pretende repetir los experimentos usando un conjunto de guías con una separación de 10 micrómetros y un software modificado adecuadamente, de manera que sustancialmente todas las burbujas se aplastarán entre las guías.

Ejemplo 7

Se prepare una unidad comprendiendo una carcasa con puertos en cada extremo formados por conexiones luer estándar. En el interior de la carcasa hay un camino que une ambos puertos, camino en el que se instalan cuatro elementos de malla de manera que el flujo entre los puertos debe realizarse a través de las mallas. Las mallas tienen aperturas de 5 micrómetros.

Se introdujeron 8 ml de una disolución de polidocanol al 1% en una jeringuilla estándar de 20 ml, asegurándose de que se introduce solución en exceso y que posteriormente se dosifica la solución con la boquilla apuntando hacia arriba, hasta que se deja el volumen adecuado de solución de polidocanol. De este modo se eliminan los vacíos de aire de la jeringuilla, especialmente de la boquilla.

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

Se conecta un tubo de un cilindro de oxígeno de grado médico (pureza del 99,5%) al conector luer de una jeringuilla de 20 ml con el émbolo extraído. Posteriormente, se limpia el tubo de oxígeno, el depósito de jeringuilla y el conector luer durante 10 segundos con oxígeno del cilindro. A continuación, se extrae el tubo de oxígeno, manteniendo el suministro de oxígeno encendido y se inserta el émbolo de jeringuilla en el depósito y se baja el émbolo. Posteriormente, se vuelve a acoplar el tubo de oxígeno al luer de la jeringuilla y se permite que la presión del oxígeno empuje hacia atrás el émbolo de jeringuilla para llenar la jeringuilla con 12 ml de oxígeno.

Posteriormente, la jeringuilla de oxígeno se conecta inmediatamente a la unidad de malla y el gas y la disolución de polidocanol se impulsan manualmente hacia delante y hacia atrás entre las jeringas durante un minuto tan rápidamente como sea posible.

Se sigue un procedimiento similar para una mezcla de 10 ml de polidocanol al 1% y 10 ml de oxígeno. A continuación, se realizó un procedimiento adicional con 8 ml de polidocanol al 1% y 12 ml de oxígeno, usando una carcasa que contenía unidades de malla con aperturas de 411 micrómetros.

Ejemplo 8

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

Ejemplo 9

Se prepara una jeringuilla de polidocanol y una unidad de malla como en el Ejemplo 7 anterior. Se sumerge una jeringuilla en un depósito de agua y se extrae el émbolo. Una vez que el depósito de jeringuilla está totalmente lleno de agua sin bolsas de aire, se sujeta un tapón sobre la boquilla luer. Se mantiene el depósito de jeringuilla con la boquilla apuntando hacia arriba y primero se purga un tubo de un cilindro de oxígeno puro al 99,9999% y, posteriormente, se introduce en el depósito de jeringuilla. Cuando se ha sustituido todo el agua por oxígeno (teniendo cuidado de que se desplace el agua de la boquilla) se inserta el émbolo y se extrae la jeringuilla del depósito de agua. A continuación, se sigue el procedimiento del Ejemplo 10 para conectar la jeringuilla a la unidad de malla y hacer espuma.

ES 2 330 341 T3

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

5 Ejemplo 10

En una modificación de los Ejemplos 7-9, la unidad de malla se puede sustituir por un conector sencillo o por una válvula de tres vías y en los demás aspectos la técnica puede seguir igual, con la posible excepción de que sean necesarias más pasadas para hacer una espuma aceptable. La abertura de una válvula de tres vías o conector estándar, a través de la que se pasa el gas y el líquido, en su dimensión mayor, tendría, aproximadamente, de 0,5 mm a 3 mm. Pasando repetidamente el líquido y el gas a través de dicha abertura se puede seguir obteniendo una espuma útil, si bien con tamaños de burbuja considerablemente superiores a los que se obtienen con los procedimientos de los Ejemplos 6 a 9. Esta técnica se conoce comúnmente como la técnica "Tessari". Los inventores han experimentado con la técnica Tessari y han observado que el tamaño y la distribución de las burbujas varían mucho en función de la proporción de gas a aire, así como de la velocidad y la cantidad de pasadas del gas y el líquido a través de la abertura. En la bibliografía se ha indicado que el tamaño medio de burbuja de una espuma Tessari es de, aproximadamente, 300 micrómetros. Lo mejor que han podido conseguir los inventores usando la técnica Tessari es una espuma con un tamaño medio de burbuja de, aproximadamente, 70 micrómetros, si bien para hacer esto se tuvo que aumentar la proporción de líquido a gas hasta, aproximadamente, líquido al 40%, gas al 60%.

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

25 Ejemplo 11

Se preparó una bombona del tipo que se describe en el documento WO00/72821-A1 con un tubo invertido y un ensamblaje de válvula estándar provisto de un par de pequeñas aberturas de entrada de aire, junto con una unidad de apilamiento de mallas con un tamaño de abertura de 5 micrómetros. El tamaño de las aberturas de la válvula se agrandó ligeramente en comparación con la disposición de válvula que se describe en el documento WO00/72821-A1 (que está diseñada para producir un espuma de densidad entre 1,1 g/ml y 1,6 g/ml). El objetivo de esta modificación era aumentar la proporción de líquido a gas en la mezcla que pasa a través del apilamiento de mallas.

Se llenó la bombona con 18 ml de solución de polidocanol al 1% y se presurizó con una mezcla de oxígeno, dióxido de carbono y nitrógeno. Posteriormente, se dosificó una espuma.

Este procedimiento se repitió para diferentes tamaños de abertura de válvula y para una cantidad de espumas producidas, todas con el aspecto de un líquido blanco y densidades en el intervalo de 0,3 a 0,5g/ml. Se llevó a cabo un análisis del tamaño de burbuja correspondiente a cada una de estas espumas, que mostró el tamaño medio de burbuja, aproximadamente, con un diámetro de 50 a 80 micrómetros.

45 Ejemplo 12

Se repitió el experimento anterior pero con la longitud y el diámetro del tubo invertido ajustados en lugar del tamaño de las aberturas de la unidad de válvula. Fue necesario aumentar el volumen de líquido de la bombona para asegurarse de que el tubo invertido acertado llegaba al nivel del líquido de la bombona.

50 Ejemplo 13

Los inventores prevén reproducir los experimentos anteriores usando una formulación de oxígeno puro u oxígeno y dióxido de carbono que tenga niveles de impureza de nitrógeno como se ha descrito anteriormente. Las mismas técnicas que las que se han descrito en los Ejemplos 4 y 5 se pueden seguir para producir niveles muy bajos de impureza de nitrógeno.

60 Ejemplo 14

Recipiente previamente presurizado

En la Figura 4 se muestra un aparato típico para la generación de espuma terapéutica según la invención, como se describe en el documento WO00/72821-A1.

La bombona tiene una pared de aluminio (1), cuya superficie interior está cubierta de una resina de epoxi. La parte inferior del recipiente (2) está abombada hacia adentro. La cámara interior de la bombona (4) se purga previamente con oxígeno al 100% durante 1 minuto, conteniendo 15 ml de polidocanol al 1% v/v/solución salina tamponada con 20

ES 2 330 341 T3

mmol de fosfato/etanol al 4%, posteriormente se llena de la mezcla gaseosa necesaria. Una válvula de aerosol Ecosol™ estándar con un diámetro de 1 pulgada (2,54 cm) (5) (Precisión Valve, Peterborough, Reino Unido) se engancha en la parte superior de la bombona tras un llenado parcialmente estéril de la solución y se puede activar bajando una tapa activadora (6) para liberar el contenido a través de una boquilla de salida (13) dimensionada para engranar un adaptador Luer de una jeringuilla o conector de varias vías (no se muestra). Un conector adicional (7) se sitúa en la parte inferior de la válvula estándar y sujeta cuatro mallas de Nailon 66 mantenidas en anillos de polietileno de alta densidad (HDPE) (8), todas dentro de una cubierta de polipropileno de extremos abiertos. Estas mallas tienen un diámetro de 6 mm y tienen un área abierta del 14% constituida por poros de 20 μm , con las mallas separadas 3,5 mm.

Un conector adicional (9) se sitúa en la parte inferior del conector que sujeta las mallas y recibe una carcasa (10) que sujeta el tubo invertido (12) e incluye agujeros de recepción de gas (11a, 11b) que admiten gas de la cámara (4) en el flujo de líquido que sube por el tubo invertido al accionar el accionador (6). Estos están convenientemente definidos por un dispositivo Ecosol™, de Precisión Valve, Peterborough, Reino Unido, provisto de una pieza de inserción. Los agujeros (11a, 11b) tienen un área transversal de tal manera que se controla la relación total de la suma de los mismos respecto al área transversal del orificio de control de líquido en la base de la carcasa de válvula (en la parte superior del tubo invertido) para proporcionar la relación de gas/líquido necesaria.

Ejemplo 15

Recipiente con medios de engranaje y lanzadera de apilamiento de mallas

En la Figura 5 se muestra un dispositivo que comprende un recipiente provisto de medios de engranaje y de una lanzadera de apilamiento de mallas según la invención, como se describe en el documento WO02/41872-A1. El dispositivo comprende un recipiente de baja presión (1) para un líquido esclerosante acuoso y una atmósfera gaseosa no reactiva, un recipiente (2) para un gas dispersable en sangre, fisiológicamente aceptable, y un medio de engranaje que comprende un conector (3).

El recipiente (2) para un gas dispersable en sangre, fisiológicamente aceptable, está cargado, a una presión de 5,8 bares absolutos, con la mezcla gaseosa necesaria, mientras que el recipiente (1) está cargado con un gas inerte. El recipiente (2) se usa para presurizar el recipiente (1), en el momento de uso, a aproximadamente, 3,5 bares absolutos y, posteriormente, se desecha, justo antes de que sea necesaria la espuma. Por lo tanto, en lo sucesivo se hará referencia a los dos recipientes como la bombona de PD [polidocanol] (1) y la bombona de O₂ (2) y se usará el término “doble bombona” para hacer referencia al concepto de dos recipientes.

Cada una de estas bombonas (1,2) está provista de un montaje de ajuste a presión (4, 5). Las mismas se pueden hacer como moldes idénticos. Las partes de ajuste a presión (4, 5) engranan la copa de montaje por enganche (6, 7) de cada bombona (1, 2) con fuerza de rozamiento elevada. El conector está hecho de dos mitades (8, 9) y la fuerza de rozamiento elevada permite al usuario agarrar las dos bombonas conectadas (1, 2) y girar las mitades del conector (8, 9) una respecto a la otra sin deslizamiento entre el conector (3) y las bombonas. Cada uno de estos montajes de bombonas (6, 7) tiene agujeros de ajuste a presión (10, 11) para engranar dientes coincidentes (12, 13) que están en las superficies adecuadas de las dos mitades (8, 9) del conector.

El conector (3) es un ensamblaje que comprende una serie de moldeos por inyección. Las dos mitades (8, 9) del conector tienen forma de manguitos de perfil de leva que encajan como dos tubos concéntricos. Estos tubos están unidos por pivotes que sobresalen (14) de una mitad que engranan perfiles de leva hundidos (15) de la otra mitad. Los perfiles de leva tienen tres posiciones de parada de seguro. El primero de dichos seguros es la posición de parada para almacenamiento. Se añade una seguridad extra a dicho seguro colocando un aro extraíble (16) en una separación entre el extremo de un manguito y el otro. Hasta que no se extrae el aro (16) no se pueden girar los manguitos por delante de la primera posición de seguro. Esto garantiza que no se produzca un accionamiento accidental del conector.

Los manguitos de perfil de leva (8, 9) se moldean por inyección de ABS, como artículos separados, y, posteriormente, se ensamblan de manera que engranan entre sí en la primera parada del perfil de leva de seguro. Los manguitos ensamblados se ajustan a presión, como una unidad, en la placa de montaje (5) de la bombona de O₂ (2) por medio de cuatro dientes de fijación. El aro de seguridad se añade en este momento para hacer un sub-ensamblaje de la bombona de O₂.

El conector (3) incluye en su interior una serie de elementos de espumado que comprenden una lanzadera de apilamiento de mallas (17) en la mitad de conector (8) adyacente a la bombona de PD (1). La lanzadera de apilamiento de mallas (17) comprende cuatro filtros de disco moldeados por inyección con un tamaño de agujero de malla de 20 μm y un área abierta de, aproximadamente, el 14% y dos adaptadores de extremo, adecuados para conexión sin fugas a las dos bombonas. Estos elementos se ensamblan previamente y se usan como una pieza de inserción en una operación de moldeo por inyección adicional que los recubre de un sobremolde (18) que proporciona un cierre estanco al gas alrededor de las mallas y define las superficies exteriores de la lanzadera de apilamiento de mallas. Los adaptadores de extremo del apilamiento (17) están diseñados para proporcionar una superficie estanca al gas y/o cierres de borde contra las válvulas de vástago (19, 20) de las dos bombonas (1, 2) para garantizar la esterilidad de la transferencia de gas entre las dos bombonas.

ES 2 330 341 T3

La lanzadera de apilamiento de mallas (17) se ensambla en la válvula de la bombona (19) de PD colocando juntos los componentes en un entorno aséptico.

La bombona de PD (1) y la lanzadera acoplada (17) se acercan al conector (3) y a la bombona de O₂ acoplada (2) y se realiza un ajuste deslizante para permitir un ajuste a presión, de los cuatro dientes de fijación (12) en el lateral de la bombona de PD del conector (3), en los agujeros coincidentes (10) de la placa de montaje (4) de la bombona de PD (1). Esto completa el ensamblaje del sistema. En este estado, hay, aproximadamente, 2 mm de espacio libre entre la válvula de vástago (20) de la bombona de O₂ (2) y el punto en el que formará un cierre contra una salida Luer hembra del apilamiento.

Cuando se extrae el aro de seguridad (16), se pueden agarrar las dos bombonas (1, 2) y girar una mitad del conector (3) de manera opuesta a la otra mitad para engranar y abrir la válvula de la bombona de O₂ (20).

Cuando el giro del conector (3) sigue hasta su segunda posición de seguro, la válvula de la bombona de PD (19) se abre completamente. Un pequeño agujero de salida (21) de la válvula de vástago (20) limita el flujo de gas de la bombona (2) de O₂. La presión de gas tarda, aproximadamente, 45 segundos, en la segunda posición de seguro, para (casi) equilibrarse entre las dos bombonas hasta un nivel de 3,45 bares \pm 0,15 bares.

Tras la espera de 45 segundos en la segunda posición de seguro, el usuario gira el conector (3) hasta la tercera posición de seguro. En esta posición, se pueden separar las dos bombonas (1, 2), dejando la bombona de PD (1) con la mitad (8) de conector y el ensamblaje de lanzadera (17) sujetos entre el conector y la bombona de PD. En este momento se desecha la bombona de O₂ (2).

Una válvula de aerosol estándar (19) con un diámetro de 1 pulgada (2,54 cm) (Precision Valve, Peterborough, Reino Unido) se engancha en la parte superior de la bombona de PD (1) antes o después del llenado estéril con la solución y se puede activar bajando la lanzadera de apilamiento de mallas (17), que hace las veces de un mecanismo accionador de la válvula de aerosol, para liberar el contenido a través de una boquilla de salida (22) dimensionada para engranar un adaptador Luer de una jeringuilla o conector de varias vías (no se muestra).

Ejemplo 16

Estudio para valorar el efecto en las propiedades físicas de la espuma derivado de cambios del material de malla del apilamiento de mallas

Este estudio resume el efecto en las propiedades de la espuma por cambiar el tamaño de poro de la malla transportadora de 20 micrómetros a 5 micrómetros, en combinación con los cambios de la presión de gas y la composición gaseosa de la bombona. El estudio es anterior a que los inventores se dieran cuenta de que era aconsejable una concentración de nitrógeno de 0,8 o inferior. Su objetivo principal era verificar si el uso de una malla de 5 micrómetros en lugar de una de 20 micrómetros compensaría la eliminación de nitrógeno al 25% que previamente se incorporaba deliberadamente a la bombona de polidocanol. El dióxido de carbono al "100%" y el oxígeno al "100%", a los que se hace referencia en este ejemplo y en los siguientes, en realidad incorporarán niveles de impureza de nitrógeno y el producto final de doble bombona, que se analiza en estos ejemplos, probablemente producirá una espuma con una impureza de nitrógeno, aproximadamente, del 1 al 2%.

Se usaron dos composiciones gaseosas diferentes. En una, la bombona que contiene la solución de polidocanol al 1% y una atmósfera de CO₂/N₂ al 75%/25% se vacía a una presión de 0,5 bares absolutos, mientras que la otra bombona se presuriza a 5,9 bares absolutos con oxígeno. En la otra, la bombona que contiene la solución de polidocanol al 1% se presuriza a 1,2 \pm 0,1 bares absolutos con CO₂ al 100%, mientras que la otra bombona se presuriza a 5,8 \pm 0,1 bares absolutos con oxígeno.

El objetivo del estudio es examinar y comparar los resultados obtenidos usando mallas transportadoras de 5 micrómetros y 20 micrómetros, correspondientes a presiones de la bombona de PD de 0,5 bares absolutos con la atmósfera de gas actual y correspondientes a presiones de la bombona de PD de 1,2 bares absolutos con CO₂ al 100% como gas de llenado.

Materiales y Procedimientos

Toda la preparación de las muestras se llevó a cabo en una cabina de flujo laminar manteniendo los tiempos de exposición a la atmósfera en un mínimo.

ES 2 330 341 T3

Se usaron unidades transportadoras que contenían un apilamiento de mallas tejidas 6/6 con nailon 4 de 6 mm de diámetro en una instalación de moldeo esterilizada de clase 100K. Se diferencian en los siguientes aspectos que se muestran en la Tabla 3 que aparece a continuación.

TABLA 3

Características físicas de las mallas de 20 µm y 5 µm comparadas

Tipo de malla	Grosor (µm)	Tamaño de poro (µm)	Area abierta (% de área de poros)	Diámetro de hilo (µm)
5 µm	100	5	1	37
20 µm	55	20	14	34

Bioreliance Ltd, Stirling, Escocia, Reino Unido, hizo la solución de polidocanol al 1% para el estudio bajo condiciones controladas respecto a la fórmula de la Tabla 4.

TABLA 4

Composición de la solución de polidocanol al 1%

Material	Cantidades	
	% p/p	por 1000 g
Polidocanol	1,000	10,00 g
Etanol 96% EP	4,200	42,00 g
Dihidrato de hidrofosfato disódico. EP	0,240	2,40 g
Dihidrógeno fosfato potásico. EP	0,085	0,85 g
Solución de hidróxido sódico 0,1 M [usada para ajustar el pH: 7,2 a 7,5]	c.s.	c.s.
Ácido clorhídrico 0,1 M	c.s.	c.s.
Agua para inyección. EP[usada para ajustar el peso final]	aprox. 94,475 c.s. para el 100,00%	aprox. 944,75 g c.s. para 1000,00 g
TOTAL:	100,00%	1000,00 g

La solución de polidocanol se pasó por un filtro estéril de 0,2 micrómetros antes de echarla en botellas de cristal transparente de roscado superior.

ES 2 330 341 T3

Se prepararon ensamblajes de doble bombona para la verificación de las especificaciones de la mezcla gaseosa y la presión de la bombona de polidocanol que se ha detallado en la Tabla 5.

5

TABLA 5

Resumen de la preparación de la bombona de PD para cada grupo de tratamiento

10

Etiqueta de la bombona	Tipo de muestra	Composición gaseosa	Presión de gas (bar absoluto)	Tamaño de poro de la malla (μm)
C	Control 1	CO ₂ al 75%/ N ₂ al 25%	0,5	20
D	Prueba 1	CO ₂ al 75%/ N ₂ al 25%	0,5	5
A	Control 2	CO ₂ al 100%	1,2	20
B	Prueba 2	CO ₂ al 100%	1,2	5

15

20

25

30

35

El orden de prueba de las series experimentales era importante, porque los cambios en la temperatura ambiente del laboratorio afectan a los resultados de tiempo de semiseparación. Los experimentos se desarrollaron cíclicamente a través de los tipos de muestra en lugar de verificar todos los tipos de una muestra, seguido de todos los tipos de otra muestra. Esto redujo al mínimo el efecto de los cambios en la temperatura del laboratorio durante los experimentos. La temperatura del laboratorio se mantuvo lo más cercana posible a 20°C.

40

Asimismo, era fundamental que la temperatura del aparato de tiempo de semiseparación pudiera equilibrarse totalmente a la temperatura ambiente después de las etapas de lavado y secado entre mediciones experimentales consecutivas.

Resumen de las pruebas

45

Las pruebas llevadas a cabo en las unidades de doble bombona, de este estudio, y las especificaciones se resumen en la Tabla 6.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 330 341 T3

TABLA 6

Resumen de pruebas y especificaciones

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN
1 Aspecto del dispositivo	Bombonas y válvulas sin corrosión Sin signos de fuga ni daños externos
2 Presión de Gas	1,10 a 1,30 bares absolutos para muestras de Tipo 2
Bombona de polidocanol	0,4 a 0,6 bares absolutos para muestras de Tipo 1
Bombona de oxígeno	4,90 a 5,9 bares absolutos
3 Aspecto de la espuma	Tras el accionamiento, se produce una espuma blanca. Una vez que la espuma se ha asentado, se observa un líquido transparente e incoloro.
4 pH de la solución (espuma colapsada)	6,6 a 7,5
5 Densidad de la espuma	0,10 a 0,16 g/ml
6 Tiempo de semiseparación de la espuma	150 a 240 segundos
7 Tamaño de burbuja (distribución de tamaño)	
<30µm	≤20,0%
30 µm a 280 µm	≥75,0%
281 µm a 500 µm	≤5,0%
>500 µm	Ninguno
8 Partículas (visibles y subvisibles)	Cumple con Ph.Eur.
9 Partículas subvisibles	La espuma colapsada contiene menos de 1000 partículas por ml ≥ 10 µm y menos de 100 partículas ≥ 25 µm por ml
10 Identificación de polidocanol mediante el procedimiento CG	El patrón CG y los tiempos de retención serán iguales a la preparación de referencia
11 Ensayo de polidocanol	0,90 a 1,10% v/v
12 Sustancias relacionadas	Ningún área >0,20% de impureza identificada Ningún área >0,10% de impureza sin identificar Impurezas totales área ≤4%

ES 2 330 341 T3

Resultados:

Los resultados de las pruebas que se han descrito en la Tabla 6 de dobles bombonas preparadas como se ha descrito en la Tabla 5 se resumen en los párrafos siguientes.

Aspecto del dispositivo y de la espuma

En todos los casos el aspecto de los dispositivos cumplía con la especificación dado que el dispositivo no mostró corrosión de bombonas y válvulas, ni tenían signos de fuga ni daños externos. Tras el accionamiento de la bombona de PD cargada, se produjo una espuma blanca. Una vez asentada la espuma, se observó un líquido transparente e incoloro.

Densidad, tiempo de semiseparación y pH

La espuma de todos los dispositivos cumplía con la especificación de densidad y tiempo de semiseparación. No obstante, se obtuvo un resultado inesperadamente bajo (bombona C1 1), sin embargo se verificaron dos dispositivos adicionales que se comportaron según lo esperado. A pesar del bajo resultado, la media cumplía con la especificación. En general, la espuma generada por medio de las lanzaderas de 5 μ m tuvo tiempos de semiseparación más largos. Los resultados se resumen en la Tabla 7.

El pH medio de la espuma generada cumplía con la especificación. No obstante, la espuma producida a partir de la bombona de CO₂ al 100% estaba cerca del límite inferior de detección de la especificación y en un caso (bombona C2 4) estaba justo por debajo de la especificación. Los resultados se resumen en la Tabla 7.

La presión de gas de las bombonas de oxígeno y de las bombonas de polidocanol cumplía con la especificación en todos los casos. En un caso (bombona C1 6) se registró una presión de bombona de oxígeno ligeramente inferior a lo esperado. Los resultados se resumen en la Tabla 7.

TABLA 7

Tabla que resume la densidad de la espuma, el tiempo de semiseparación, el pH y las presiones de gas de la bombona

Condición de prueba	densidad (g/cm ³)	semivida (seg)	pH	Presión de gas (bares absolutos)	PD
Especificación	0,10 a 0,16	150 a 240	6,6 a 7,5	4,9 a 5,9	0,4 a 0,6
CO₂ al 100%, 1,2 bares, malla de 20 μm					
Bombona A1	0,12	164	6,7	5,6	1,1
Bombona A2	0,13	150	6,7	5,5	1,1
Bombona A3	0,13	153	6,6	5,8	1,1
Bombona A4	0,15	154	6,5	5,5	1,1
Bombona A5	0,13	154	6,7	5,6	1,1

ES 2 330 341 T3

	Bombona	0,15	154	6,5	5,6	1,1
5	A6					
	Media	0,13	155	6,6	5,6	1,1
	CO₂ al 100%, 1,2 bares, malla de 5 µm					
10	Bombona	0,12	182	6,6	5,4	1,1
	B1					
15	Bombona	0,12	169	6,7	5,6	1,1
	B2					
	Bombona	0,14	162	6,6	5,4	1,1
20	B3					
	Bombona	0,1	173	6,7	5,7	1,1
	B4					
25	Bombona	0,12	168	6,6	5,6	1,1
	B5					
	Bombona	0,15	161	6,5	5,4	1,1
30	B6					
	Media	0,13	169	6,6	5,5	1,1
	CO₂ al 75%/N₂ al 25%, 0,5 bares, malla de 20 µm					
35	Bombona	0,14	157#	6,9	5,4	0,6
	C1					
40	Bombona	0,15	182	6,9	5,5	0,6
	C2					
	Bombona	0,13	193	6,9	5,4	0,6
45	C3					
	Bombona	0,15	183	6,9	5,7	0,6
	C4					
50	Bombona	0,15	192	6,8	5,6	0,5
	C5					
	Bombona	0,15	191	6,9	5,0	0,6
55	C6					
	Bombona	0,14	189	7,0	5,7	0,6
	C11					
60	Bombona	0,13	179	7,0	5,4	0,6
	C12					
65	Media	0,14	183	6,9	5,5	0,6

ES 2 330 341 T3

CO₂ al 75%/N₂ al 25%, 0,5 bares, malla de 5 µm						
5	Bombona	0,15	203	6,9	5,4	0,6
	D1					
	Bombona	0,12	209	7,0	5,6	0,6
10	D2					
	Bombona	0,16	198	6,8	5,6	0,6
	D3					
15	Bombona	0,12	205	6,9	5,7	0,6
	D4					
	Bombona	0,12	208	6,9	5,4	0,6
20	D5					
	Bombona	0,15	205	6,9	5,6	0,6
	D6					
25	Media	0,14	205	6,9	5,6	0,6

30 *Distribución de tamaño de burbuja*

El tamaño medio de burbuja para todas las condiciones estaba dentro de la especificación, a excepción del control 1 (C) en el que el >500 µm que obtuvo un promedio de una burbuja con exceso de tamaño. Los resultados se resumen en la Tabla 8.

35

TABLA 8

Tabla para resumir la distribución de tamaño de burbuja de la espuma generada

40

Diámetros de burbuja (µm)					
		<30	30 a 280	281 a 500	>500
Especificación		<=20%	>=80%	<=5%	Ninguno
CO₂ al 100%, 1,2 bares, malla de 20 µm					
50	Bombona A1	8,2%	89,5%	2,3%	0
	Bombona A2	8,1%	89,7%	2,2%	0
	Bombona A3	7,9%	85,3%	6,8%	0
55	Bombona A4	9,0%	88,3%	2,6%	1
	Bombona A5	7,9%	90,7%	1,5%	0
	Bombona A6	11,0%	88,1%	0,9%	0
60	Media	8,7%	88,6%	2,7%	0
CO₂ al 100%, 1,2 bares, malla de 5 µm					
65	Bombona B1	7,8%	91,8%	0,4%	0

ES 2 330 341 T3

	Bombona B2	5,5%	94,2%	0,3%	0
5	Bombona B3	8,6%	90,7%	0,7%	0
	Bombona B4	8,8%	91,1%	0,2%	0
	Bombona B5	7,7%	92,2%	0,0%	0
10	Bombona B6	8,2%	91,3%	0,5%	0
	Media	7,8%	91,9%	0,4%	0
CO₂ al 75%/N₂ al 25%, 0,5 bares, malla de 20 µm					
15	Bombona C1	8,9%	87,2%	3,9%	0
	Bombona C2	10,0%	89,3%	0,6%	0
	Bombona C3	8,9%	86,5%	4,5%	1
20	Bombona C4	9,7%	87,7%	2,5%	4
	Bombona C5	10,7%	87,9%	1,5%	0
	Bombona C6	10,1%	88,0%	1,9%	0
25	Bombona C11	9,6%	89,5%	1,0%	0
	Bombona C12	11,0%	87,6%	1,4%	0
30	Media	9,7%	88,1%	2,5%	1,0
CO₂ al 75%/N₂ al 25%, 0,5 bares, malla de 5 µm					
	Bombona D1	7,8%	92,0%	0,2%	0
35	Bombona D2	8,1%	91,4%	0,6%	0
	Bombona D3	10,9%	89,0%	0,1%	0
	Bombona D4	8,5%	91,2%	0,2%	0
40	Bombona D5	8,8%	91,1%	0,1%	0
	Bombona D6	10,2%	89,8%	0,0%	0
45	Media	9,0%	90,7%	0,2%	0

El valor del Control 1, bombona 1 no se incluye en la media

50 *Partículas (subvisibles)*

55 La espuma colapsada de todas las bombonas cumplía con la especificación de las partículas, siempre que no fuera superior a 1,000 partículas/ml $\geq 10 \mu\text{m}$ ni superior a 100 partículas/ml $\geq 25 \mu\text{m}$. Las que tenían una mezcla gaseosa de CO₂ al 100% dieron las cifras más bajas de total de partículas. No se observaron partículas visibles en la espuma colapsada. En este caso, los resultados se resumen en la Tabla 9.

60 El aspecto de la espuma de cada dispositivo cumplía con la especificación. El aspecto de las bombonas cumplía con la especificación.

65

ES 2 330 341 T3

TABLA 9

Partículas subvisibles según procedimiento propio MS14

N°	Dispositivo	Recuentos por ml			Recuentos por recipiente (18ml)			Resultado
		≥10 μm	≥10 a 25 μm	≥25 μm	≥10 μm	≥10 a 25 μm	≥10 μm	
5								
10	Ref. A	281,6	271,4	10,2	5.069	4.885	184	Cumple
15	Bombona 7							
20	Ref. A	235,3	227,9	7,4	4.235	4.102	133	Cumple
	Bombona 8							
25	Ref. B	112,8	109,8	3	2.030	1.976	54	Cumple
	Bombona 7							
30	Ref. B	123,1	116,3	6,8	2.216	2.093	122	Cumple
	Bombona 8							
35	Ref. C	386,1	370,2	15,9	6.950	6.664	286	Cumple
	Bombona 7							
40	Ref. C	369,5	350,6	18,9	6.651	6.311	340	Cumple
	Bombona 8							
45	Ref. D	130,2	123,5	6,7	2.344	2.223	121	Cumple
	Bombona 7							
50	Ref. D	152,1	141,4	10,7	2.738	2.545	193	Cumple
	Bombona 8							

Identificación de polidocanol, ensayo y sustancias relacionadas.

No se observaron diferencias importantes entre los resultados de las preparaciones de Control y de Prueba. Todas las muestras cumplían con todas las especificaciones respecto a sustancias relacionadas, valor de ensayo e identidad.

Se realizó un análisis de las muestras usando la columna de 25 m, pero no se observaron picos importantes relacionados con las interacciones del Nailon 6,6 de dichas muestras.

Ejemplo 17

Estudio adicional para valorar el efecto en las propiedades físicas de la espuma derivado de cambios del material de malla del apilamiento de mallas

Se repitió el estudio del Ejemplo 16 usando un dispositivo en el que el tamaño de poro de la malla transportadora era de 20 micrómetros, 11 micrómetros y 5 micrómetros, en combinación con cambios respecto a la presión de gas y a la composición gaseosa de la bombona. Se prepararon ensamblajes de doble bombona para verificar las especificaciones de la mezcla gaseosa y de la presión de la bombona de polidocanol que se han detallado en la Tabla 10.

ES 2 330 341 T3

TABLA 10

Resumen de preparación de bombona de PD para cada grupo de tratamiento

Tipo de muestra	Composición gaseosa	Presión de gas (bar absoluto)	Tamaño de poro de malla (μm)
Control 1	CO ₂ al 75%/N ₂ al 25%	0,5	20
Control 2	CO ₂ al 100%	1,2	20
Prueba 2	CO ₂ al 100%	1,2	5
Prueba 3	CO ₂ al 100%	1,2	11

Varios lotes de la espuma que resultó de la prueba en la que el tamaño de poro de la malla transportadora era de 11 micrómetros tenían las características siguientes:

TABLA 11 (a)

Diámetro de burbuja (micrómetros)

≤ 30	>30 a 280	>280 a 500	>500
9,2%	90,2%	0,6%	0,0%
11,8%	88,2%	0,0%	0,0%
10,6%	89,4%	0,0%	0,0%
10,2%	89,8%	0,0%	0,0%
10,6%	89,1%	0,3%	0,0%
10,5%	89,4%	0,1%	0,0%

TABLA 11 (b)

Diámetro de burbuja (micrómetros) excepto las inferiores a 30 μm

<30 a 130	>30 a 280	>280 a 500	>500
59,1%	99,4%	0,6%	0,0%
71,2%	100,0%	0,0%	0,0%
75,3%	100,0%	0,0%	0,0%
67,3%	100,0%	0,0%	0,0%
66,4%	99,7%	0,3%	0,0%
73,6%	99,9%	0,1%	0,0%

ES 2 330 341 T3

TABLA 12

Densidad y semivida

5

	Densidad (g/cm ³)	Semivida (Min)
	0,12	180 seg
10	0,14	171 seg
	0,14	175 seg
	0,12	175 seg
15	0,13	177 seg
	0,15	177 seg

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 341 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una espuma que comprende una fase líquida y una fase gaseosa, en la que la fase líquida comprende al menos un agente esclerosante y la fase gaseosa comprende esencialmente al menos un gas fisiológicamente aceptable, siendo el gas fisiológicamente aceptable oxígeno, dióxido de carbono, óxido nitroso y helio, **caracterizado** porque el nitrógeno gaseoso está presente en la fase gaseosa en una cantidad comprendida entre el 0,0001% y el 0,8% en volumen y al menos un gas fisiológicamente aceptable.
- 10 2. La espuma de la reivindicación 1, en la que el nitrógeno gaseoso está presente en una cantidad comprendida entre el 0,001% y el 0,8%.
3. La espuma de la reivindicación 1, en la que el nitrógeno gaseoso está presente en una cantidad comprendida entre el 0,01% y el 0,8%.
- 15 4. La espuma de la reivindicación 1, en la que el nitrógeno gaseoso está presente en una cantidad comprendida entre el 0,01% y el 0,7%.
- 20 5. La espuma de la reivindicación 1, en la que el nitrógeno gaseoso está presente en una cantidad comprendida entre el 0,01% y el 0,6%.
6. La espuma según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el al menos otro gas fisiológicamente aceptable se elige entre oxígeno, dióxido de carbono y mezclas de los mismos.
- 25 7. La espuma según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la espuma tiene una densidad inferior a 0,25 g/cm y una semivida superior a 100 seg.
8. La espuma según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la semivida es al menos 120 segundos.
- 30 9. La espuma de la reivindicación 8, en la que la semivida es al menos 150 segundos.
10. La espuma de la reivindicación 9, en la que la semivida es al menos 180 segundos.
- 35 11. La espuma según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la densidad está comprendida entre 0,07 y 0,22 g/ml.
12. La espuma de la reivindicación 11, en la que la densidad está comprendida entre 0,07 y 0,19 g/ml.
- 40 13. La espuma de la reivindicación 12, en la que la densidad está comprendida entre 0,07 y 0,16 g/ml.
14. La espuma de la reivindicación 13, en la que la densidad está comprendida entre 0,08 y 0,14 g/ml.
- 45 15. La espuma según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el al menos un esclerosante se elige entre polidocanol, glicerol y sulfato de tetradecilo sódico.
- 50 16. La espuma de la reivindicación 15, en la que el al menos un esclerosante es polidocanol.
17. La espuma de la reivindicación 16, en la que el polidocanol está presente en una concentración comprendida entre el 0,5 y el 4% v/v en la fase líquida.
- 55 18. Una bombona, cuyo contenido consiste en un componente líquido y un componente gaseoso, mantenida a una presión por encima de la atmosférica, en la que el componente líquido comprende al menos un esclerosante y el componente gaseoso comprende al menos un gas fisiológicamente aceptable, siendo los gases fisiológicamente aceptables oxígeno, dióxido de carbono, óxido nitroso y helio, **caracterizado** porque el nitrógeno gaseoso está presente en el componente en una cantidad comprendida entre el 0,0001% y el 0,8% en volumen y al menos un gas fisiológicamente aceptable.
- 60 19. La bombona de la reivindicación 18, que comprende además un elemento generador de espuma con al menos una abertura formada en el mismo, teniendo la al menos una abertura dimensiones máximas comprendidas entre 0,1 y 200 micrómetros.
20. La bombona de la reivindicación 19, en la que la al menos una abertura tiene dimensiones máximas comprendidas entre 1 y 50 micrómetros.
- 65 21. La bombona de la reivindicación 20, en la que la al menos una abertura tiene dimensiones máximas comprendidas entre 2 y 30 micrómetros.

ES 2 330 341 T3

22. La bombona de la reivindicación 21, en la que la al menos una abertura tiene dimensiones máximas comprendidas entre 3 y 10 micrómetros.

5 23. La bombona de la reivindicación 22, en la que la al menos una abertura tiene dimensiones máximas de, aproximadamente, 5 micrómetros.

24. La bombona de la reivindicación 22, en la que el al menos otro gas fisiológicamente aceptable es dióxido de carbono entre el 1 y el 40% y el gas restante es sustancialmente oxígeno.

10 25. La bombona de la reivindicación 24, en la que el al menos otro gas fisiológicamente aceptable es gas de dióxido de carbono entre el 10 y el 30% y el gas restante es sustancialmente oxígeno.

15 26. Uso de una espuma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la fabricación de un medicamento para tratamiento angiológico que comprende inyectar dicho medicamento en los vasos que se van a tratar.

27. Uso según la reivindicación 26 en el que se trata sustancialmente toda la vena safena mayor de una pierna de un paciente humano con una única inyección de dicho medicamento.

20 28. Uso según la reivindicación 27, en el que la única inyección usa una cantidad comprendida entre 10 ml y 50 ml.

29. Uso según la reivindicación 28, en el que la única inyección usa una cantidad comprendida entre 10 ml y 40 ml.

25 30. Uso según la reivindicación 29, en el que la única inyección usa una cantidad comprendida entre 15 ml y 30 ml.

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

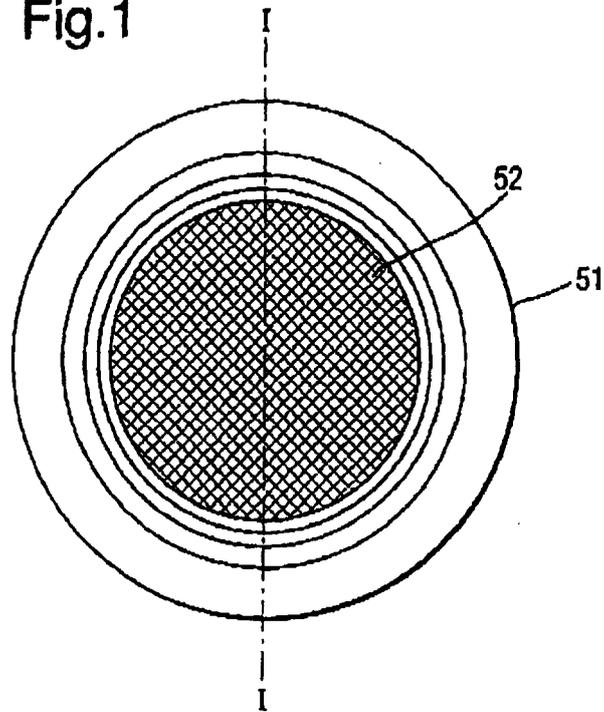


Fig. 2

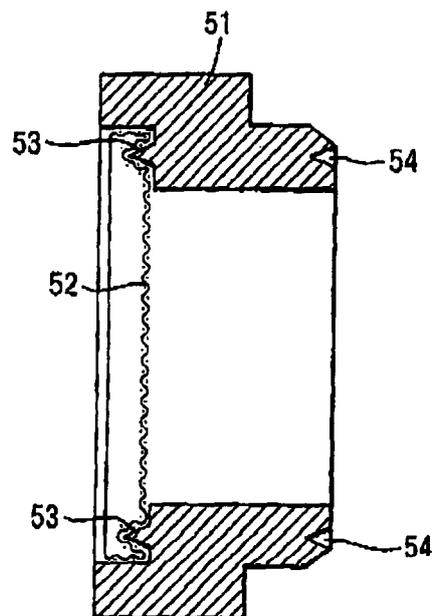


Fig. 3

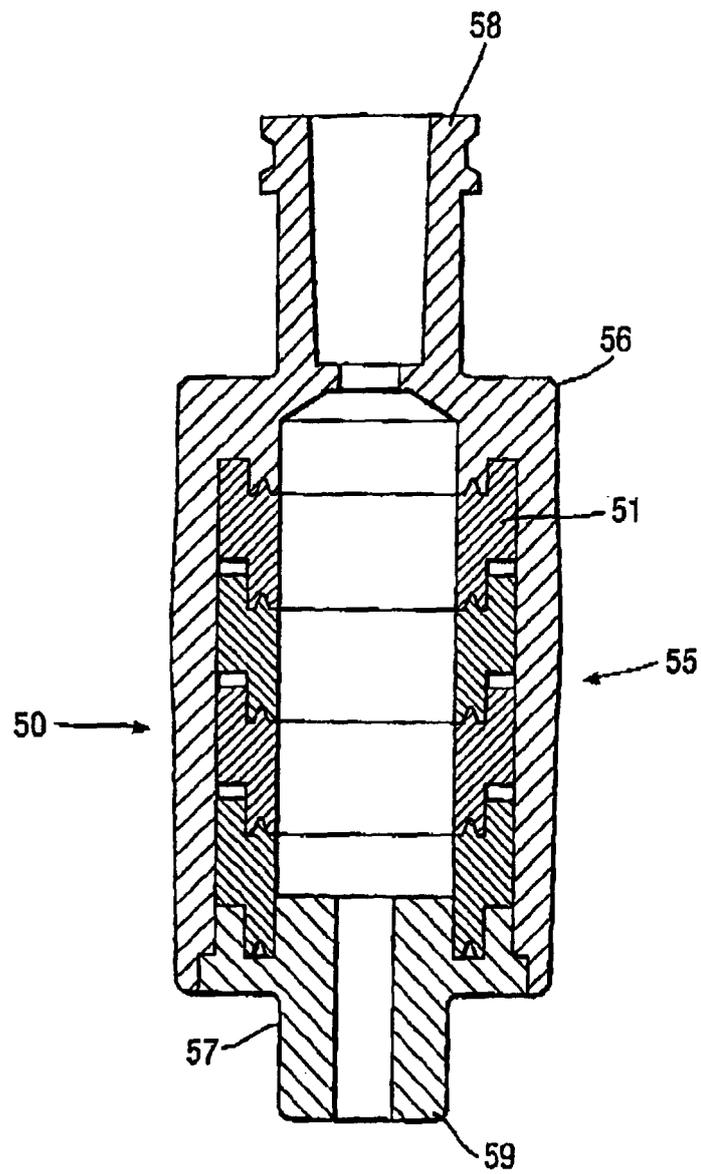


Fig. 4

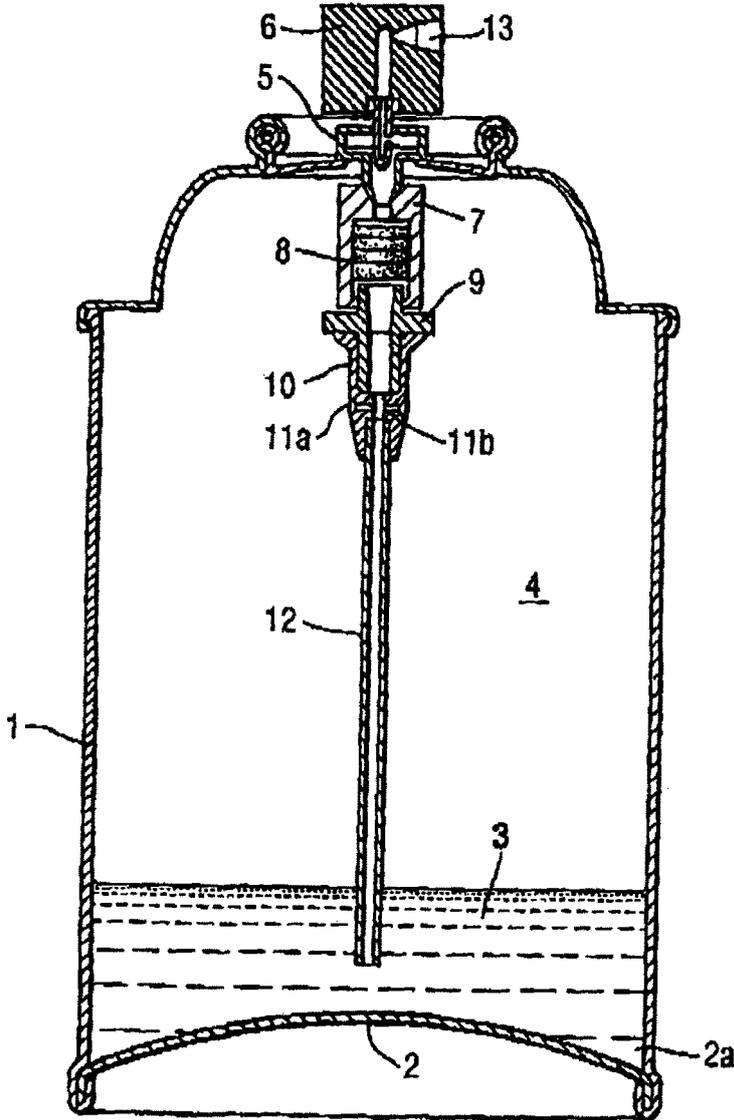


Fig. 5

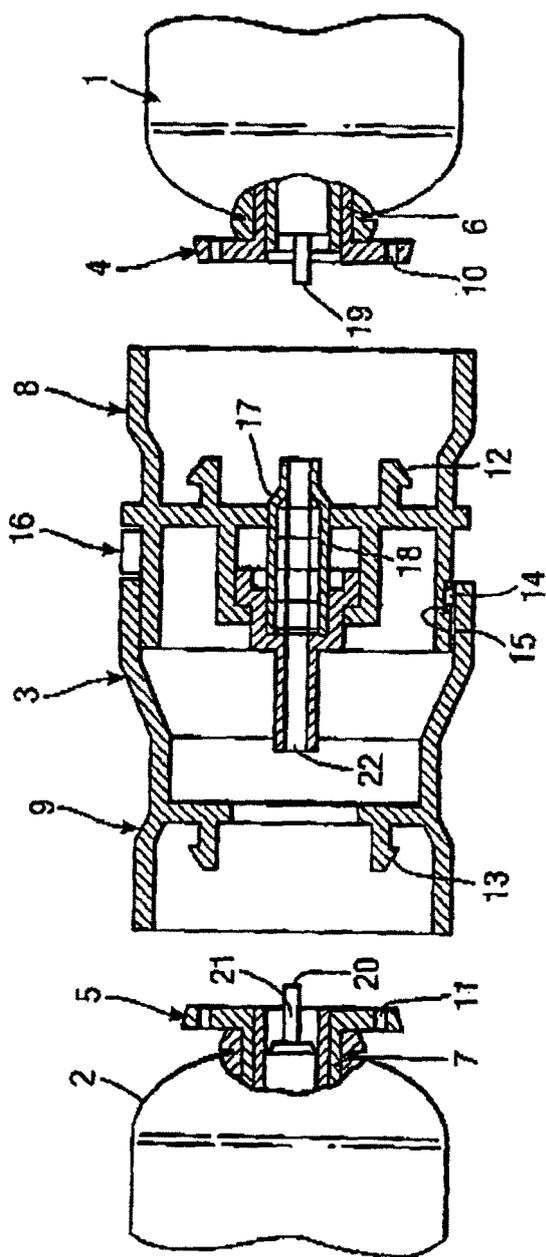


Fig. 6

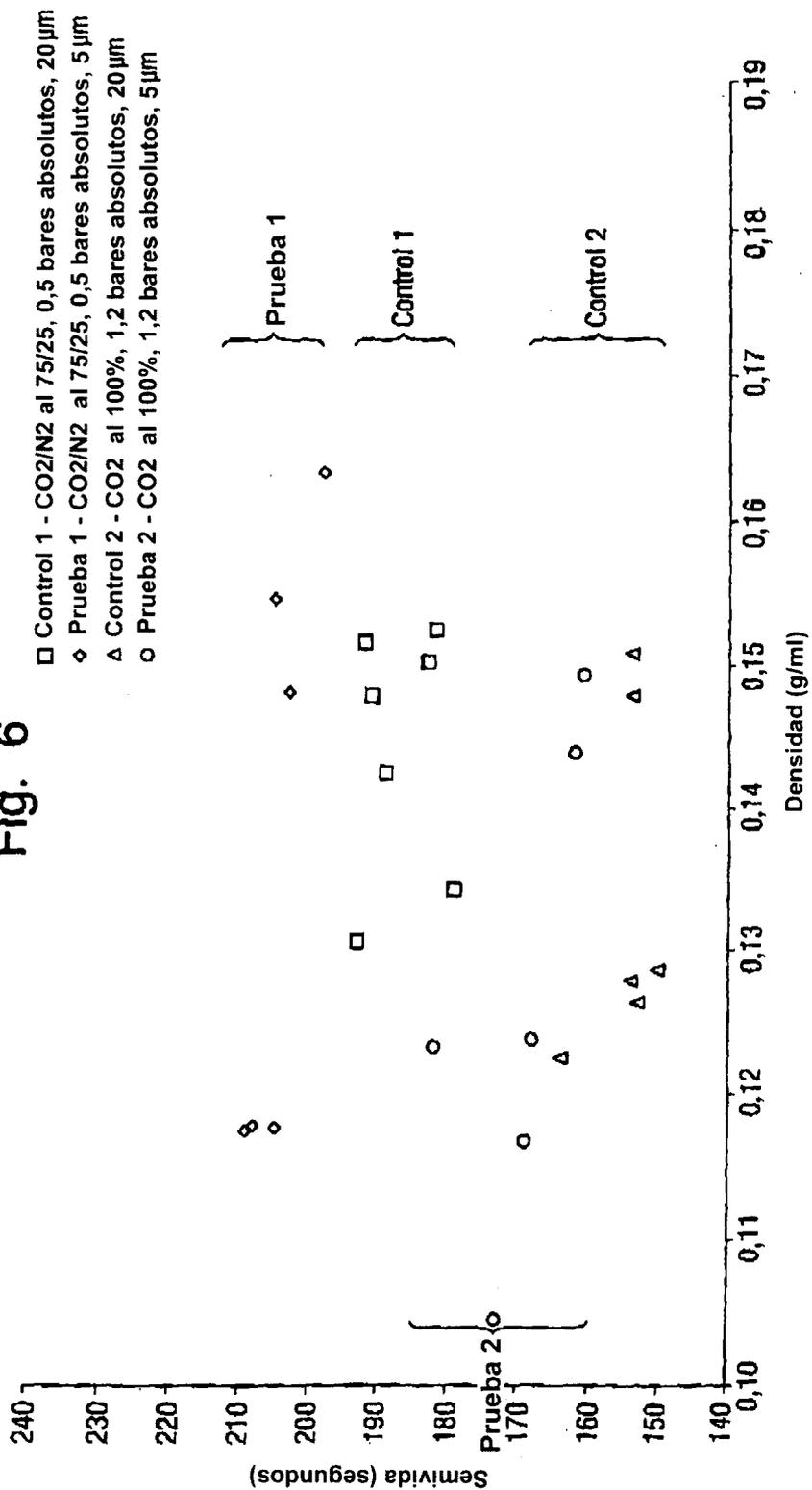
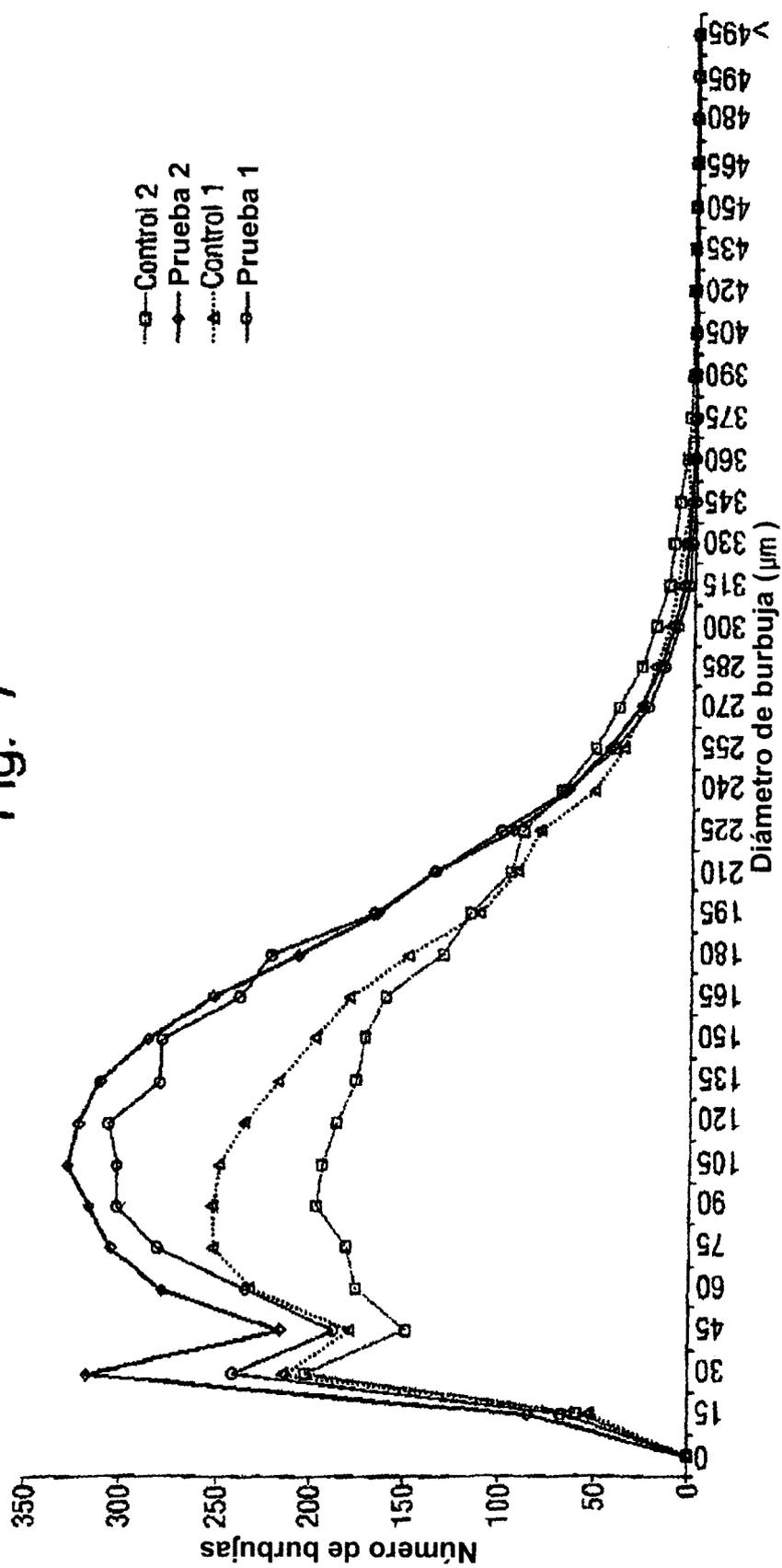
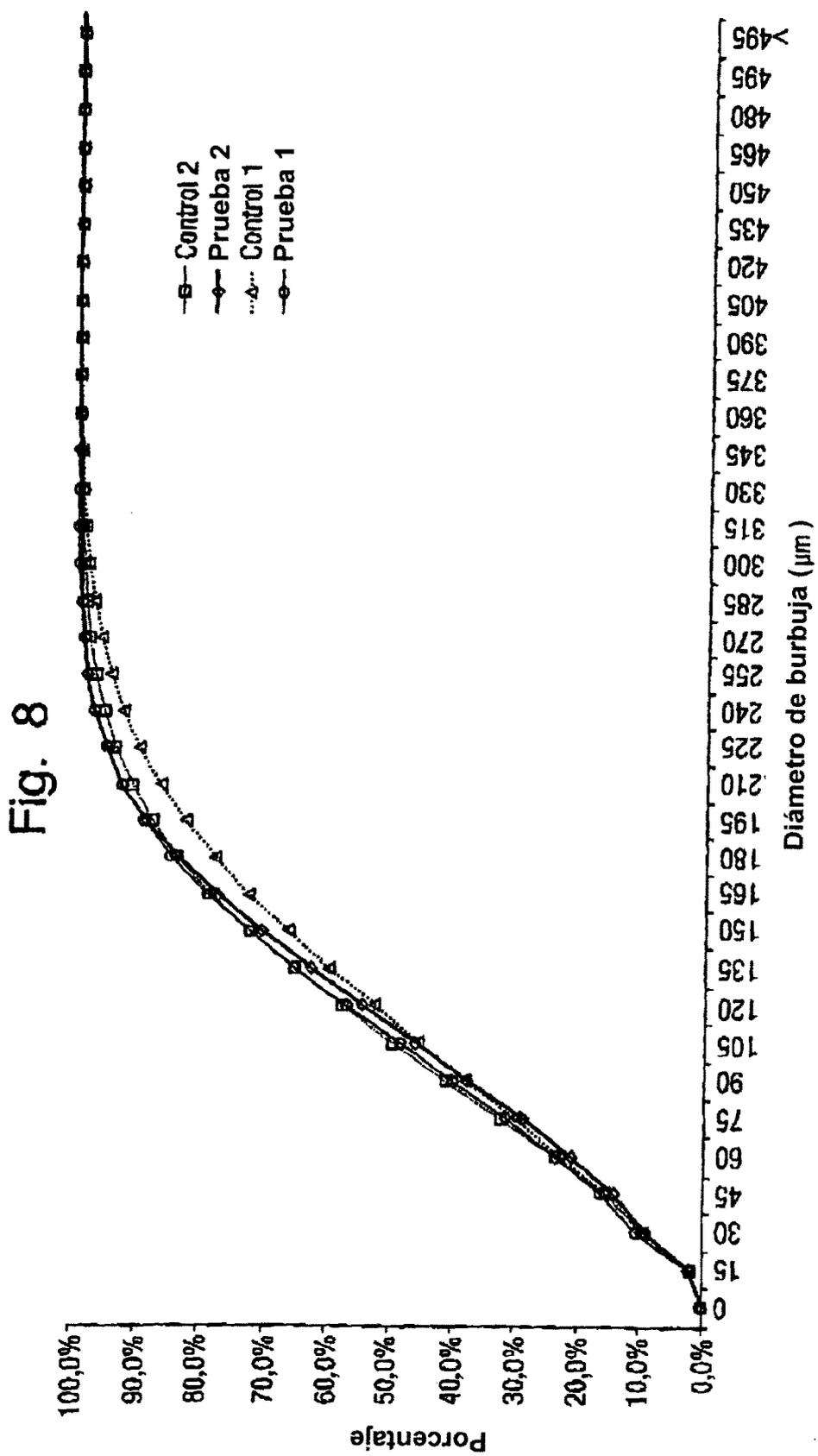


Fig. 7





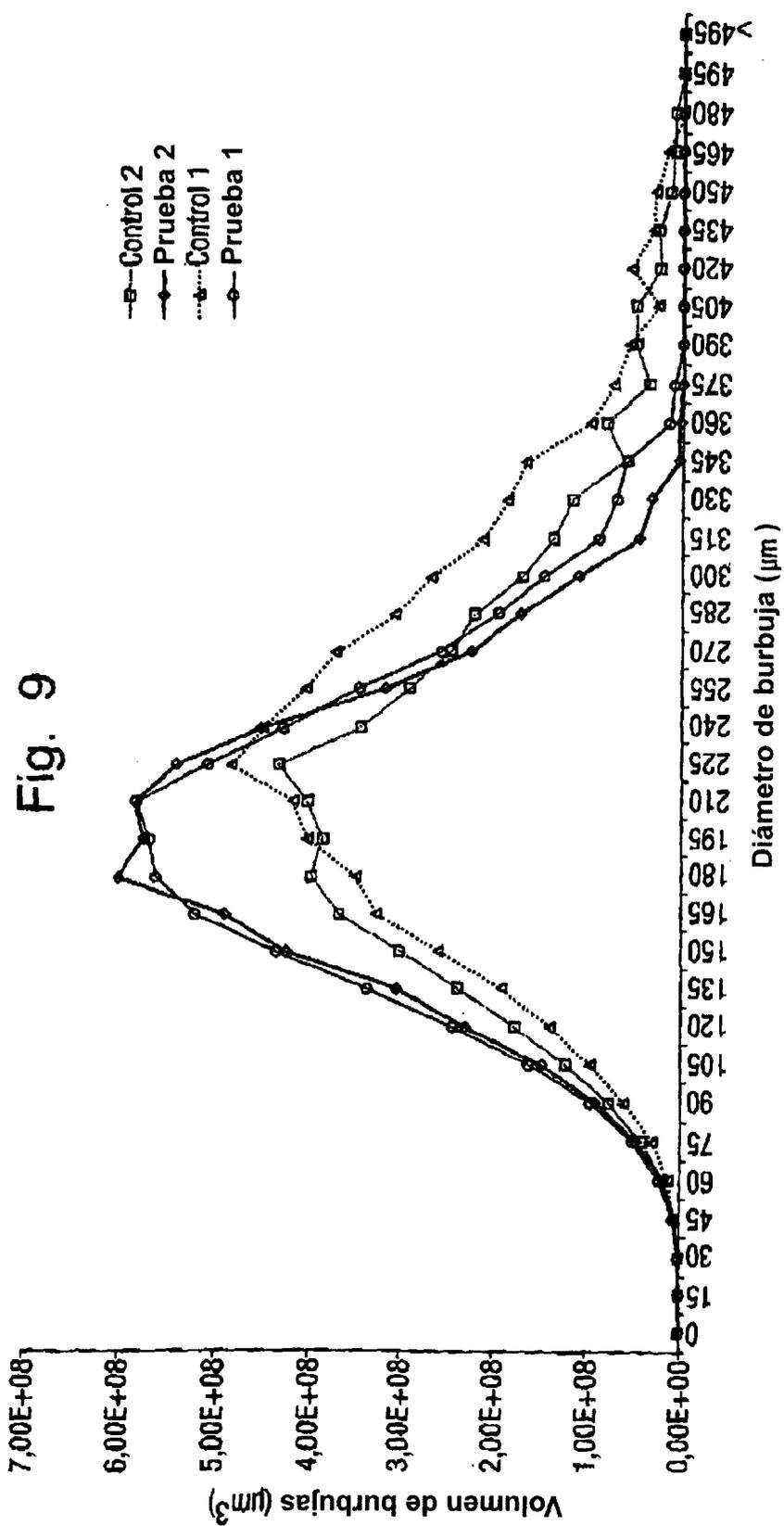


Fig. 10

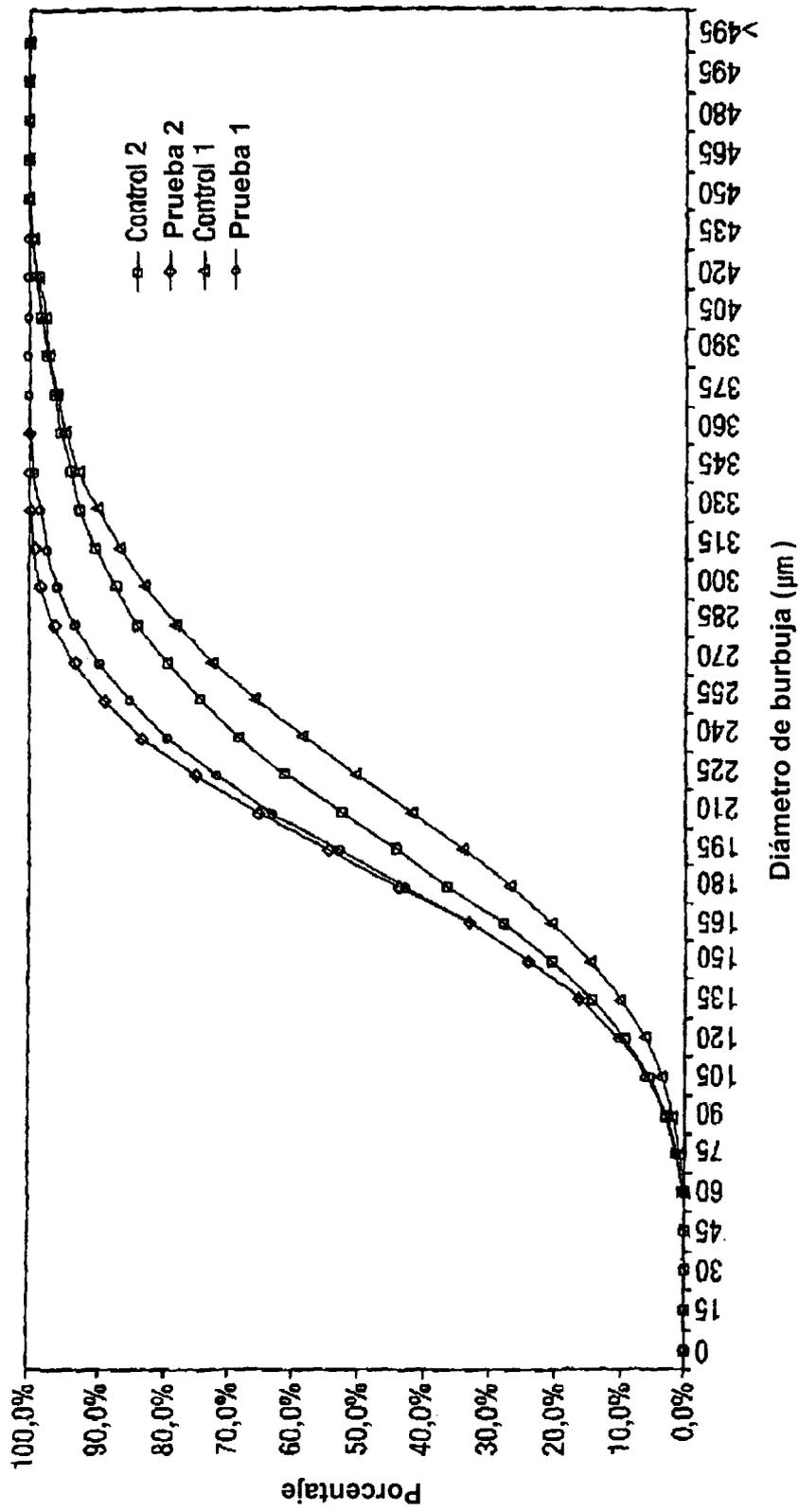


Fig.11

