

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 390**

51 Int. Cl.:

A61K 31/08 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2004 E 04700472 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 1597171**

54 Título: **Microespuma terapéutica**

30 Prioridad:

10.01.2003 GB 0300586

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

01.04.2013

73 Titular/es:

BTG INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)

5 Fleet Place

London EC4M 7RD , GB

72 Inventor/es:

HARMAN, ANTHONY, DAVID y

WRIGHT, DAVID, DAKIN, IORWERTH

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 399 390 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

Microespuma terapéutica

La presente invención se refiere a un microespuma terapéutica que comprende un material esclerosante, en particular, un líquido esclerosante, que es adecuado para su uso en el tratamiento de diversos estados patológicos médicos que afectan a los vasos sanguíneos, en particular, varices y otros trastornos que tienen que ver con la malformación venosa. La invención se refiere también al procedimiento y aparato para la generación de dicha microespuma.

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

En la actualidad, 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. Estas patentes 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 agente esclerosante entre en contacto con el endotelio del vaso en una concentración conocida y durante un tiempo controlable, consiguiendo una escleroterapia de todo el segmento ocupado.

La preparación de dicha microespuma se puede llevar a cabo con una solución de cualquier sustancia esclerosante, en particular, polidocanol. El procedimiento de preparación es usar un pequeño pincel unido a un motor de alta velocidad para batir una solución acuosa diluida del esclerosante preferente hasta una consistencia espumosa firme en un período de 1 a 2 minutos bajo una atmósfera de gas que contenga mezclas de gases fisiológicamente aceptables. Sin embargo, este procedimiento conocido requiere la producción extemporánea de microespuma por el médico, farmacéutico o ayudante inmediatamente antes de la administración al paciente. Dicho procedimiento permite que el agente esclerosante de la microespuma varíe en función de la persona que la prepare; tanto la densidad de la microespuma, preparación del gas, tamaño de burbuja y estabilidad de la espuma, necesitan todos poner cuidado con respecto al estado patológico que se esté tratando.

Una solución a este problema se ofrece en el documento WO 00/72821-A1 (BTG International Limited), que proporciona un procedimiento y una serie de diferentes dispositivos que pueden producir una microespuma inyectable uniforme. Esta microespuma se prepara con una concentración relativamente baja de agente esclerosante espumable y una cantidad significativa de un gas dispersable en sangre de forma estéril, sin propulsores líquidos volátiles o la necesidad de que el operario se vea directamente involucrado en el control de sus parámetros. Esta solicitud también se dirige a la percepción de que no se introducirán innecesariamente grandes volúmenes de nitrógeno en los pacientes. Esto constituye un problema particular cuando se llenan grandes vasos con espuma, si se usa aire como gas para la producción de la espuma. Una forma preferente de gas descrito en el documento WO 00/72821-A1 comprende 50% vol/vol o más de oxígeno, siendo el resto dióxido de carbono, o dióxido de carbono, nitrógeno y gases en cantidades minoritarias en la proporción encontrada en el aire atmosférico. De preferencia, el agente esclerosante es una solución de polidocanol o tetradecil sulfato sódico en un vehículo acuoso, por ejemplo, agua, en particular, en una solución salina.

En el documento WO 00/72821-A1 no se tratan diversas cuestiones relacionadas con el almacenamiento prolongado. Una de estas es un posible problema con el almacenamiento del fluido esclerosante, por ejemplo, polidocanol acuoso, en presencia de oxígeno. El documento WO 02/41872-A1 (BTG International Limited), ofrece una solución a este posible problema almacenando el líquido esclerosante y el gas dispersable en sangre fisiológicamente aceptable, rico en oxígeno, en recipientes separados hasta un momento inmediatamente anterior a su uso, cuando el gas dispersable en sangre se introduce en el recipiente que contiene el líquido esclerosante. La mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante se libera entonces, interactuando los componentes de la mezcla tras liberar la mezcla para formar una espuma esclerosante.

Kirsch et al (1997, J Pharm Sci Tech, 51(5), 187-194) describen el uso de helio como trazador para ensayar la integridad de viales con tapón de caucho que tienen pequeñas aberturas para ensayo diseñadas en los mismos.

Los autores de la presente invención han identificado otro problema con el almacenamiento prolongado de gases dispersables en sangre, fisiológicamente aceptables, a presión en un bote herméticamente cerrado, a saber, la necesidad de garantizar que se minimicen posibles fugas. Ellos han determinado que la introducción de helio en un gas dispersable en sangre, fisiológicamente aceptable, proporciona una mezcla igualmente fisiológicamente aceptable que puede ser detectada en cantidades muy pequeñas por un detector adecuado.

Aunque el helio tiene una solubilidad muy baja en agua o en sangre, las moléculas del gas helio son suficientemente pequeñas para difundirse fácilmente a través de las membranas de intercambio gaseoso de los pulmones y ser exhaladas. La inocuidad del helio en mezclas de gases respirables está bien establecida y ampliamente utilizada (a saber, mezclas de Heliox para inmersiones de buceo a grandes profundidades que contienen hasta 70% de helio).

La ventaja del helio en mezclas de gases respirables se deriva de su solubilidad extremadamente baja en agua o

sangre, incluso bajo presiones ambientales elevadas. El helio también puede mostrar que se difunde muy rápidamente a través de las membranas de intercambio gaseoso de los pulmones y, por tanto, no presenta peligro de embolia gaseosa pulmonar. El helio también se puede usar como un marcador eficaz de la llegada de burbujas de gas en la circulación pulmonar, después de la descomposición de una microespuma que tenga helio como gas constituyente.

En su sentido más amplio, la presente invención se refiere a la materia objeto tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Conforme a esto, el primer aspecto de la presente invención proporciona una espuma esclerosante que comprende un gas fisiológicamente aceptable que se puede dispersar fácilmente en sangre junto con un líquido esclerosante acuoso, caracterizada porque el gas comprende 75% vol/vol o más de oxígeno y/o dióxido de carbono y menos de 10% vol/vol de nitrógeno y la espuma es una microespuma que incluye además helio en una cantidad de 0,5% a 20% vol/vol del volumen total de gas.

Un detector de fugas disponible de forma comercial (o "dispositivo para detectar la estanqueidad") es el detector de fugas automático portátil Veeco™ MS-40, suministrado por Vacuum Instrument Corporation, Ronkonkoma, Nueva York. Se afirma que detecta un nivel de fugas de helio expresado en unidades de cc normales/s por debajo de 4×10^{-11} , es decir, $4 \times 10^{-11} \text{ cm}^3 \text{ s}^{-1}$ en condiciones normales de temperatura.

En un dispositivo típico del tipo descrito en el documento WO 00/72821-A1, se puede tolerar una pérdida de presión de 15 kPa (0,15 bar) en tres años de vida de almacenamiento de un generador de microespuma de un único bote a presión de 300 ml de capacidad, inicialmente a una presión absoluta de 350 kPa (3,5 bar), y que contiene 18 ml de un líquido esclerosante. Por tanto, el volumen de gas perdido del bote durante 3 años viene dado por V, donde:

$$V = \frac{1,15}{1,00} \times (300 - 18) = 42,3 \text{ cm}^3$$

Esta pérdida de $42,3 \text{ cm}^3$ de gas en 3 años corresponde a una velocidad de media pérdida de:

$$\frac{42,3}{60 \times 60 \times 24 \times 365 \times 3} = 1,34 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ s}^{-1}$$

Así, si se incorporó un 3% de helio en la mezcla gaseosa, un nivel de fugas de 3% de este valor, a saber $4 \times 10^{-8} \text{ cm}^3 \text{ s}^{-1}$, debería ser detectado. Esto se encuentra dentro de la capacidad de los detectores de fugas disponibles de forma comercial tales como el detector de fugas automático portátil Veeco™ MS-40

Los límites de la presente invención son unas espumas esclerosantes que incluyen helio en una cantidad de 0,5% a 20% vol/vol del volumen total de gas. Cálculos similares a los anteriores muestran que el nivel de fugas que se puede detectar es de $1 \times 10^{-10} \text{ cm}^3 \text{ s}^{-1}$ a $5 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ s}^{-1}$, de nuevo dentro de la capacidad de los detectores de fugas disponibles de forma comercial.

La microespuma incluye helio en una cantidad de 0,5% a 20% del volumen total de gas. Más preferentemente, la microespuma incluye helio en una cantidad de 1% a 10% del volumen total de gas. Más preferentemente, la microespuma incluye helio en una cantidad de 1% a 5% del volumen total de gas.

Puede considerarse que la mezcla de gases está constituida por tres componentes:

- el gas o gases fisiológicamente aceptables;
- helio; y opcionalmente
- un gas o gases inerte(s) adicional(es).

Gases inertes adicionales adecuados incluyen neón, argón y nitrógeno. La mezcla de gases incluye menos de 10% vol/vol de nitrógeno.

La mezcla de gases comprende 75% o más de oxígeno y/o dióxido de carbono y, lo más preferentemente, al menos 99% de oxígeno o dióxido de carbono. Preferentemente, el oxígeno o dióxido de carbono es de calidad médica.

En un segundo aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para la producción de una microespuma adecuada para su uso en escleropatía de vasos sanguíneos, que comprende introducir un gas dispersable en sangre, fisiológicamente aceptable, en un recipiente que contiene un líquido acuoso esclerosante y liberar la mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante, por lo cual, tras la liberación de la mezcla los componentes de la mezcla interactúan formando una microespuma, caracterizado porque el gas dispersable en sangre, fisiológicamente aceptable, comprende 75% vol/vol o más de oxígeno y/o dióxido de carbono y menos de 10% vol/vol de nitrógeno que está almacenado en presencia de helio en una cantidad de 0,5% a 20% vol/vol del

volumen total de gas. La mezcla de gas a presión se puede almacenar un período prolongado en el mismo recipiente que el líquido esclerosante, si los ensayos de estabilidad a largo plazo no muestran reacción de degradación entre la mezcla de gas y el líquido esclerosante acuoso.

5 De forma alternativa, el componente de oxígeno de la mezcla de gases final está almacenado en un recipiente separado del líquido esclerosante acuoso y se introduce inmediatamente antes de su uso. El componente de oxígeno del gas se puede almacenar de este modo en un recipiente provisto de un medio de acoplamiento para el recipiente que contiene el líquido esclerosante acuoso. Dicho medio de acoplamiento se describe en el documento WO 02/41872-A1.

10 En un tercer aspecto de la presente invención se proporciona un dispositivo para la producción de una microespuma adecuada para su uso en la escleropatía de vasos sanguíneos, que comprende una carcasa en la que está situada una cámara presurizable que contiene una solución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable; una vía con uno o más orificios de salida por la cual puede pasar la solución desde la cámara presurizable al exterior del dispositivo a través de los citados uno o más orificios de salida y un mecanismo por medio del cual la vía desde la cámara al exterior se puede abrir o cerrar de modo que, cuando el recipiente esté presurizado y la vía esté abierta, el fluido será expulsado a lo largo de la vía y a través de uno o más orificios de salida;

15 incorporando dicha carcasa una entrada para la admisión de una fuente presurizada de gas fisiológicamente aceptable que puede dispersarse en sangre, estando el gas en contacto con la solución al activarse el mecanismo tal como para producir una mezcla de gas-solución;

incluyendo dicha vía al exterior de la carcasa uno o más elementos de espumado;

20 caracterizado porque la carcasa se carga con gas dispersable en sangre que comprende 75% vol/vol o más de oxígeno y/o dióxido de carbono y menos de 10% vol/vol de nitrógeno que está almacenado en presencia de helio en un cantidad de 0,5% a 20% vol/vol del volumen total de gas.

25 La presente descripción proporciona un procedimiento para tratar un paciente que necesita escleroterapia de un vaso sanguíneo, que comprende administrar una microespuma como la que se ha descrito antes. Se proporciona además el uso de dicha microespuma en la fabricación de un medicamento para escleroterapia.

La idoneidad del uso de helio en las técnicas de escleroterapia con espuma ya se ha determinado por J. García Mingo. Véase su contribución en "Foam Sclerotherapy: State of the Art" (Editions Phlébologiques Françaises), publicado por Jean-Paul Henriot, páginas 45-50.

30 El líquido esclerosante usado en la invención puede ser cualquiera de los expuestos en los documentos WO 00/72821-A1 y WO 02/41872-A1. De preferencia, el líquido esclerosante es una solución de polidocanol y tetradecil sulfato sódico en un vehículo acuoso, por ejemplo, agua, en particular, en una solución salina. Más preferentemente, la solución es de 0,25 a 5% vol/vol de polidocanol, preferentemente en agua estéril o en una solución salina fisiológicamente aceptable, por ejemplo, en 0,5 a 2% vol/vol de solución salina. Más preferentemente aun, la concentración de polidocanol varía de 0,5 a 5% vol/vol en el líquido, preferentemente, de 0,5 a 3% vol/vol de polidocanol, y siendo lo más preferentemente 1% vol/vol en el líquido. La concentración de esclerosante en la solución aumentará de forma ventajosa para determinadas anomalías tales como el síndrome de Klippel-Trenaunay.

35 El esclerosante puede contener también otros componentes, tales como agentes estabilizantes, por ejemplo, agentes estabilizantes de la espuma, por ejemplo, tal como glicerol. Otros componentes pueden incluir alcoholes tales como etanol. Aunque esto pueda reducir la estabilidad de la espuma, se cree que la inclusión de un pequeño porcentaje de etanol ayuda a la solubilización de oligómeros de bajo peso molecular del polidocanol y también previene la degradación del polidocanol.

El agua o solución salina también pueden contener 2-5% vol/vol de alcohol fisiológicamente aceptable, por ejemplo, etanol. La solución de polidocanol está preferentemente tamponada con fosfato.

La adición de glicerol al esclerosante antes citado imparte una semivida más prolongada a la espuma resultante.

45 Para los propósitos de esta solicitud, los términos tienen las siguientes definiciones. Gas dispersable en sangre, fisiológicamente aceptable, es un gas que puede disolverse casi completamente en la sangre o absorberse por la sangre. Un líquido esclerosante es un líquido que puede esclerosar vasos sanguíneos cuando se inyecta en la luz de un vaso. Escleropatía o escleroterapia se refiere al tratamiento de vasos sanguíneos mediante inyección de un agente esclerosante para eliminarlos. Un aerosol es una dispersión de líquido en gas. Semivida de una microespuma es el tiempo que necesita la mitad del líquido en la microespuma para volver a una fase líquida no espumada, bajo la influencia de la gravedad, y a una temperatura definida.

50 La mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante se presuriza preferentemente hasta un nivel previamente determinado. Presiones preferentes varían en el intervalo de 80 kPa (800 mbar) a 450 kPa (4,5 bar) manométricos (de 180 kPa a 550 kPa (1,8 bar a 5,5 bar) de presión absoluta). Se ha encontrado que presiones en el intervalo de 100 kPa a 250 kPa (1 bar a 2,5 bar) manométricos son particularmente efectivas -en este intervalo de

presiones, hay muy poco cambio en la densidad o en la semivida de la espuma resultante cuando se vacía el bote.

Preferentemente, la microespuma es tal que menos de un 20% de las burbujas tienen un diámetro menor de 30 mm, más de un 75% tienen un diámetro entre 30 y 280 mm, menos de un 5% tienen un diámetro entre 281 y 500 mm, y prácticamente no hay burbujas con un diámetro mayor de 500 mm.

- 5 Preferentemente, la relación gas/líquido de la mezcla se controla de tal manera que la densidad de la microespuma varía de 0,07 g/ml a 0,19 g/ml, más preferentemente de 0,10 g/ml a 0,15 g/ml.

Preferentemente, la microespuma tiene una semivida de al menos 2 minutos, más preferentemente al menos 2,5 minutos. La semivida puede ser de hasta 1 o 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.

- 10 La presente invención se describirá a continuación con más detalle únicamente a modo de ilustración por referencia a las siguientes Figuras y Ejemplos. A la luz de estos, los expertos en la técnica encontrarán otras realizaciones que estén dentro del alcance de la invención.

Figuras

- 15 La Figura 1 muestra una vista en sección transversal de un recipiente a presión para la generación de una microespuma terapéutica de acuerdo con la invención, tal como se describe en el documento WO 00/72821-A1 y que se describe con detalle a continuación en el Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra una vista en sección transversal de un dispositivo que comprende un recipiente provisto con un medio de acoplamiento y una lanzadera de apilamiento de mallas de acuerdo con la invención, tal como se describe en el documento WO 02/41872-A1 y que se describe con detalle a continuación en el Ejemplo 2.

- 20 La Figura 3 muestra un aparato para su uso en la técnica de detección de helio como se describe con detalle a continuación en el Ejemplo 3.

Ejemplos

Ejemplo 1- Recipiente previamente presurizado

- 25 En la Figura 1 se muestra un aparato típico para la generación de microespuma terapéutica de acuerdo con la invención, como se describe en el documento WO 00/72821-A1.

- 30 El bote tiene una pared de aluminio (1), cuya superficie interior está cubierta de una resina epoxídica. La parte inferior del bote (2) está abombada hacia adentro. La cámara interior del bote (4) se purga previamente con oxígeno al 100% durante 1 minuto, que contiene 15 ml de polidocanol al 1% vol/vol/solución salina tamponada con fosfato 20 mmol/etanol al 4% de composición como se indica en la Tabla 1 más adelante, a continuación se llena con una mezcla de oxígeno-helio a 270 kPa (2,7 bar) manométricos (170 kPa (1,7 bar) sobre la atmosférica). Esto se consigue introduciendo una carga de helio y luego añadiendo presión al bote lleno en parte con polidocanol con (170 kPa (1,7 bar) de oxígeno.

Una mezcla típica de gases es He al 3%, CO₂ al 25 y 33%, siendo el resto O₂ como mezcla de gases final a una presión absoluta de aproximadamente 350 kPa (3,5 bar).

- 35 Una válvula de aerosol Ecosol™ estándar con un diámetro de 1 2,54 cm (pulgada) (5) (Precisión Valve, Peterborough, Reino Unido) se engancha en la parte superior del bote tras un llenado parcialmente estéril de la solución y se puede activar apretando una tapa actuadora (6) para liberar el contenido a través de una boquilla de salida (13) dimensionada para acoplarse con un adaptador Luer de una jeringuilla o conector de varias vías (no mostrado). Un conector (7) adicional está situado en la parte inferior de la válvula estándar y sujeta cuatro mallas de Nailon 66 mantenidas en anillos (8) de polietileno de alta densidad (HDPE), 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, estando las mallas separadas 3,5 mm.

- 40 Un conector (9) adicional está situado en la parte inferior del conector que sujeta las mallas y recibe una carcasa (10) que soporta el tubo de inmersión (12) e incluye orificios (11a, 11b) de recepción de gas que admiten gas desde la cámara (4) en el flujo de líquido que sube por el tubo de inmersión al accionar el actuador (6). Estos están convenientemente definidos por un dispositivo Ecosol™, de Precisión Valve, Peterborough, Reino Unido, provisto de una pieza de inserción. Los orificios (11a, 11b) tienen un área transversal de tal manera que se controla la relación total de la suma de los mismos respecto al área de la sección transversal del orificio de control de líquido en la base de la carcasa de válvula (en la parte superior del tubo de inmersión) para proporcionar la relación de gas/líquido necesaria.
- 50

Ejemplo 2 - Recipiente con medio de acoplamiento y lanzadera de apilamiento de mallas

En la Figura 2 se muestra un dispositivo que comprende un recipiente provisto de medio de acoplamiento y de una

lanzadera de apilamiento de mallas de acuerdo con la invención, como se describe en el documento WO 02/41872-A1. El dispositivo comprende un recipiente (1) de baja presión 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 acoplamiento que comprende un conector (3).

5 El recipiente (2) para un gas dispersable en sangre, fisiológicamente aceptable, está cargado, a una presión de 580 kPa (5,8 bar) absolutos, con la mezcla de oxígeno-helio que contiene 3% de helio, mientras que el recipiente (1) está cargado con una mezcla de dióxido de carbono-helio que contiene 3% de helio. El recipiente (2) se usa para presurizar el recipiente (1), en el momento de uso, a aproximadamente, 350 kPa (3,5 bar) absolutos y, posteriormente, se desecha, justo antes de que sea necesaria la espuma. En lo sucesivo se hará referencia a los dos
10 recipientes como el bote de PD [polidocanol] (1) y el bote de O₂ (2).

Cada uno de estos botes (1,2) está provisto de un montaje (4, 5) de ajuste a presión. Los mismos se pueden hacer como piezas moldeadas idénticas. Las partes (4, 5) de ajuste a presión se acoplan en la copa de montaje engastada (6, 7) de cada bote (1, 2) con fuerza de rozamiento elevada. El conector está constituido por dos mitades (8, 9) y la fuerza de rozamiento elevada permite al usuario sujetar los dos botes conectados (1, 2) y hacer girar las mitades (8, 9) del conector una respecto a la otra sin deslizamiento entre el conector (3) y los botes. Cada uno de estos
15 montajes (6, 7) para botes tiene orificios (10, 11) de encaje a presión para el acoplamiento de los dientes (12, 13) coincidentes 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 piezas moldeadas por inyección. Las dos mitades (8, 9) del conector tienen forma de camisas de pista de levas que ajustan conjuntamente como dos tubos concéntricos. Estos tubos están unidos por clavijas (14) que sobresalen en una mitad que acoplan en pistas de levas (15) hundidas de la otra mitad. Las pistas de levas tienen tres posiciones de tope con retenes. El primero de dichos retenes es la posición de parada para almacenamiento. Se añade una seguridad extra a dicho retén colocando un collar extraíble (16) en un hueco entre el extremo de una camisa y el de la otra. Hasta que no se extrae el collar (16) no se pueden hacer girar las camisas más allá de la posición del primer retén. Esto evita que se produzca un accionamiento
20 accidental del conector.

Las camisas (8, 9) de pistas de levas están moldeadas por inyección de ABS, como piezas separadas y, posteriormente, se ensamblan de manera que se acoplen entre sí en el tope de la pista de levas con retenes. Las camisas ensambladas se encajan a presión, como una unidad sobre la placa de montaje (5) del bote (2) de O₂ por medio de cuatro dientes de fijación. El collar de seguridad se añade en este momento para hacer un subensamblaje del bote de O₂.
30

El conector (3) incluye en su interior una serie de elementos de espumado que comprenden una lanzadera de apilamiento (17) de mallas sobre la mitad de conector (8) adyacente al bote de PD (1). La lanzadera de apilamiento (17) de mallas comprende cuatro filtros de disco moldeados por inyección con un tamaño de orificio de malla de 20 μm y un área abierta de aproximadamente 14% y dos extremos de conexión, adecuados para la conexión estanca a los dos botes. Estos elementos están previamente ensamblados y se usan como una pieza de inserción en una posterior operación de moldeo por inyección 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 extremos de conexión del apilamiento (17) están diseñados para proporcionar una superficie estanca al gas y/o juntas de anillo contra las válvulas de vástago (19, 20) de los dos botes (1, 2) para garantizar la esterilidad de la transferencia de gas entre los dos botes.
35
40

La lanzadera de apilamiento (17) de mallas se ensambla sobre la válvula (19) del bote de PD mediante un ajuste a presión de los componentes conjuntamente en un entorno aséptico.

El bote de PD (1) y la lanzadera (17) acoplada se acercan al conector (3) y al bote de O₂ (2) acoplado y se realiza un ajuste deslizante para permitir un encaje a presión, de los cuatro dientes (12) de fijación en el lateral del bote de PD del conector (3), en los orificios de acoplamiento (10) de la placa de montaje (4) del bote 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) del bote de O₂ (2) y el punto en el que esta formará un cierre hermético contra una salida Luer hembra del apilamiento.
45

Cuando se extrae el collar de seguridad (16), se pueden sujetar los dos botes (1, 2) y hacer girar una mitad del conector (3) contra la otra mitad para su acoplamiento y abrir la válvula del bote de O₂ (20).
50

A medida que continúa la rogación del conector (3) hasta su segunda posición de retén, la válvula (19) del bote de PD se abre por completo. El flujo de gas desde el bote (2) de O₂ está limitado por un pequeño orificio de salida (21) de la válvula (20) de vástago. Son necesarios aproximadamente 45 segundos en la segunda posición de retén para que la presión del gas (casi) se equilibre entre los dos botes hasta un nivel de 345 kPa ± 15 kPa (3,45 bar ± 0,15 bar.)
55

Tras la espera de 45 segundos en la segunda posición de retén, el usuario hace girar el conector (3) hasta la tercera posición de retén. En esta posición, se pueden separar los dos botes (1, 2), dejando al bote de PD (1) con la mitad (8) del conector y el ensamblaje de lanzadera (17) sujetos entre el conector y el bote de PD. En este momento se

desecha el bote de O₂ (2).

5 Una válvula para aerosoles estándar (19) con un diámetro de 2,54 cm (1 pulgada) (Precision Valve, Peterborough, Reino Unido) se engancha en la parte superior del bote (1) de PD antes o después del llenado estéril con la solución y se puede activar apretando la lanzadera de apilamiento (17) de mallas, que funciona como un mecanismo actuador de la válvula para aerosoles, para liberar el contenido a través de una boquilla de salida (22) dimensionada para acoplarse con un adaptador Luer de una jeringuilla o conector de varias vías (no mostrados).

Ejemplo 3 - Técnica de detección de helio

10 En la Figura 3 se muestra un detector de fugas que incorpora un aparato para la generación de microespuma terapéutica de acuerdo con la invención. El dispositivo usa un detector de fugas, disponible de forma comercial, el detector de fugas automático portátil Veeco™ MS-40, suministrado por Vacuum Instrument Corporation, Ronkonkoma, Nueva York.

15 El detector de fugas usa una bomba mecánica de gran capacidad interna y un espectrómetro de masas que comprende un tubo de espectrómetro de masas de sector magnético de doble deflexión a 180° con una sonda de iones de alto vacío incorporada. El espectrómetro de masas es sensible al helio Masa 3 o Masa 4 y puede seleccionarse por el operario.

20 En una cámara herméticamente cerrada se coloca un aparato para la generación de microespuma terapéutica de acuerdo con la invención, tal como los descritos en los Ejemplos 1 y 2. El espacio entre el generador y la cámara herméticamente cerrada se evacúa entonces usando una bomba mecánica interna y se detectan, usando el espectrómetro de masas, los niveles de helio que emanan del generador en el espacio evacuado y herméticamente cerrado a su alrededor.

Tabla 1-Composición de solución de polidocanol al 1%

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una espuma esclerosante que comprende un gas fisiológicamente aceptable que puede dispersarse fácilmente en sangre junto con un líquido esclerosante acuoso, caracterizada porque dicho gas comprende 75% vol/vol o más de oxígeno y/o dióxido de carbono y menos de 10% vol/vol de nitrógeno y la espuma es una microespuma que incluye además helio en una cantidad de 0,5% a 20% vol/vol del volumen total de gas.
2. Una espuma esclerosante según la reivindicación 1, caracterizada porque la microespuma incluye helio en una cantidad de 1% a 10% del volumen total de gas.
3. Una espuma esclerosante según la reivindicación 2, caracterizada porque la microespuma incluye helio en una cantidad de 1% a 5% del volumen total de gas.
- 10 4. Una espuma esclerosante según la reivindicación 3, caracterizada porque la mezcla de gases comprende al menos 99% de oxígeno o dióxido de carbono.
5. Una espuma esclerosante según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el líquido esclerosante es una solución de polidocanol o tetradecil sulfato sódico en un vehículo acuoso.
- 15 6. Una espuma esclerosante según la reivindicación 5, caracterizada porque el líquido esclerosante es una solución de 0,25 a 5% vol/vol de polidocanol.
7. Una espuma esclerosante según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la microespuma es tal que menos de un 20% de las burbujas que comprenden la microespuma tienen un diámetro menor de 30 mm, más de un 75% tienen un diámetro entre 30 y 280 mm, menos de un 5% tienen un diámetro entre 281 y 500 mm, y prácticamente no hay burbujas con un diámetro mayor de 500 mm.
- 20 8. Una espuma esclerosante según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la proporción gas/líquido en la mezcla está controlada de forma tal que la densidad de la microespuma varía de 0,07 g/ml a 0,19 g/ml.
9. Una espuma esclerosante según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la microespuma tiene una semivida de al menos 2 minutos.
- 25 10. Un procedimiento para la producción de una microespuma adecuada para su uso en escleropatía de vasos sanguíneos, que comprende introducir un gas dispersable en sangre, fisiológicamente aceptable, en un recipiente que contiene un líquido esclerosante acuoso y liberar la mezcla de gas dispersable en sangre y líquido esclerosante, por lo cual, tras la liberación de la mezcla, los componentes de la mezcla interactúan formando una microespuma, caracterizado porque el gas dispersable en sangre, fisiológicamente aceptable, comprende 75% vol/vol o más de oxígeno y/o dióxido de carbono y menos de 10% vol/vol de nitrógeno que está almacenado en presencia de helio en un recipiente separado del líquido esclerosante acuoso y se introduce inmediatamente antes de su uso.
- 30 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque el componente de oxígeno de la mezcla final de gases está almacenado en un recipiente separado del líquido esclerosante acuoso y se introduce inmediatamente antes de su uso.
- 35 12. Un dispositivo para la producción de una microespuma adecuada para su uso en escleropatía de vasos sanguíneos, que comprende una carcasa en la que está situada una cámara presurizable que contiene una solución del agente esclerosante en un disolvente fisiológicamente aceptable; una vía con uno o más orificios de salida por la cual puede pasar la solución desde la cámara presurizable al exterior del dispositivo a través de los citados uno o más orificios de salida y un mecanismo por medio del cual la vía desde la cámara al exterior se puede abrir o cerrar de modo que, cuando el recipiente esté presurizado y la vía esté abierta, el fluido será expulsado a lo largo de la vía y a través de uno o más orificios de salida;
- 40 incorporando dicha carcasa una entrada para la admisión de una fuente presurizada de gas fisiológicamente aceptable que puede dispersarse en sangre; estando el gas en contacto con la solución al activarse el mecanismo tal como para producir una mezcla de gas-solución;
- incluyendo dicha vía al exterior de la carcasa uno o más elementos de espumado;
- 45 caracterizado porque la carcasa está cargada con gas dispersable en sangre que comprende 75% vol/vol o más de oxígeno y/o dióxido de carbono y menos de 10% vol/vol de nitrógeno que está almacenado en presencia de helio en una cantidad de 0,5% a 20% vol/vol del volumen total de gas.
13. Una espuma esclerosante según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para escleroterapia.

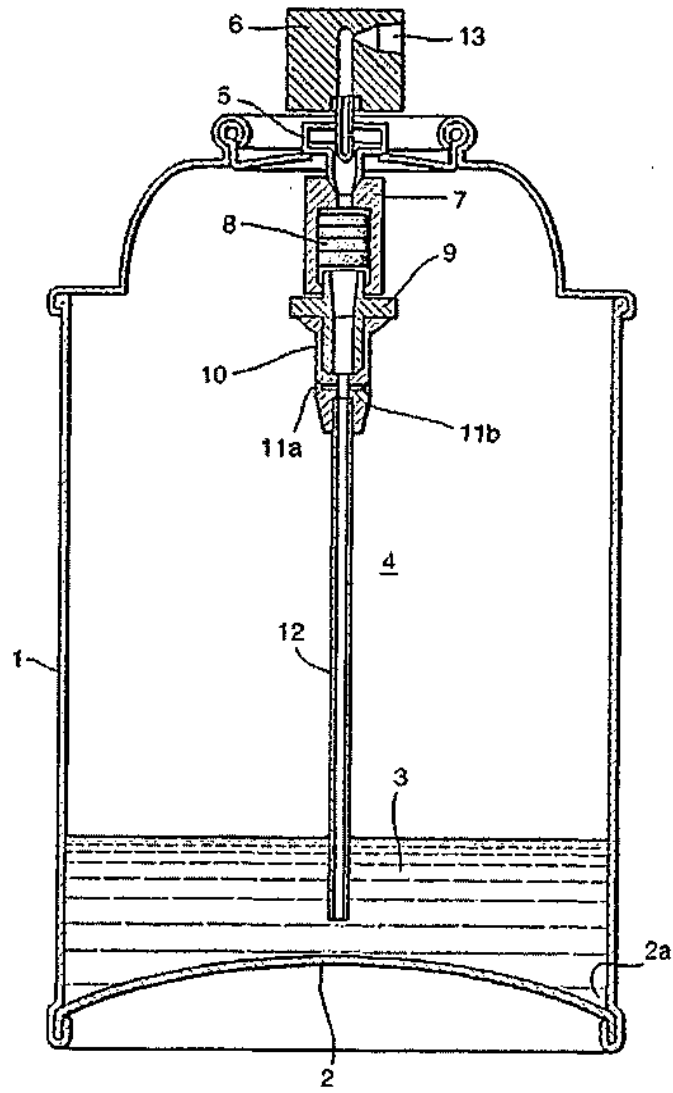


Fig. 1

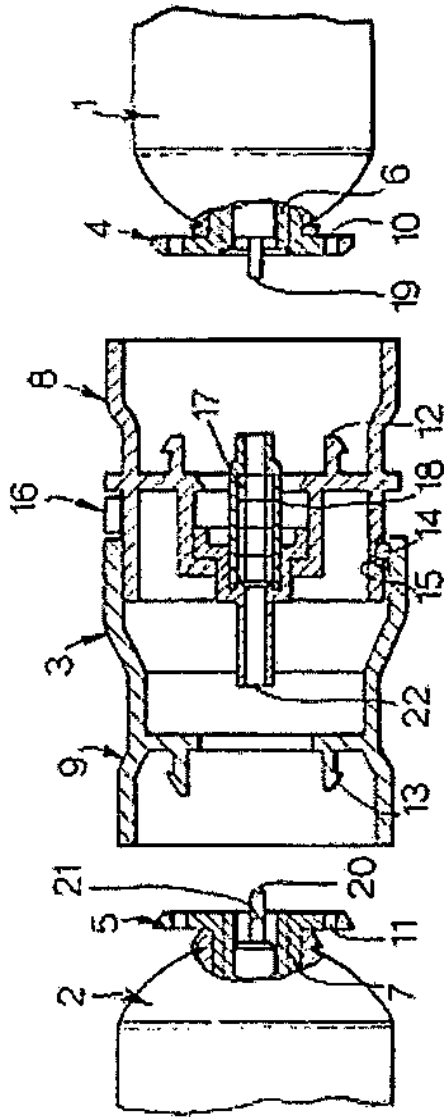
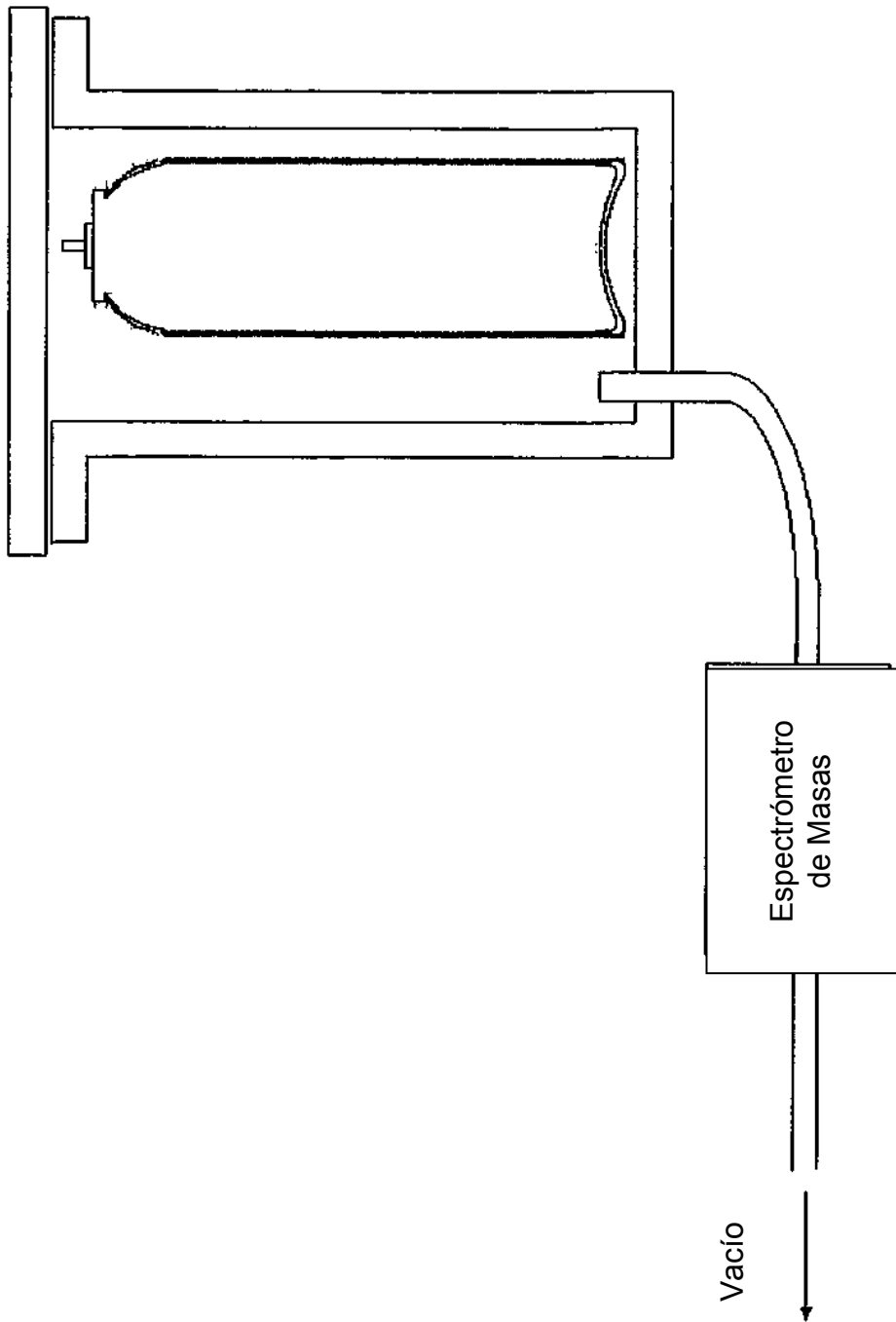


Fig. 2



Detección de Helio
Fig. 3