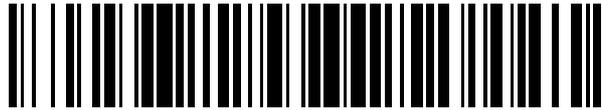


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 994**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 9/19** (2006.01)  
**A61L 31/16** (2006.01)  
**A61B 17/3203** (2006.01)  
**A61L 2/00** (2006.01)  
**A61K 31/185** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2017 PCT/EP2017/054829**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017 WO17157670**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2017 E 17707572 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3429555**

54 Título: **Formulación de Mesna y su uso**

30 Prioridad:

**14.03.2016 EP 16160165**  
**18.10.2016 BE 201605775**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.11.2020**

73 Titular/es:

**AUXIN SURGERY SA (100.0%)**  
**Rue Louis De Geer, 6**  
**1348 Louvain La Neuve, BE**

72 Inventor/es:

**CAPART, GILLES y**  
**VERJANS, BENOIT**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 795 994 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

Formulación de Mesna y su uso

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un dispositivo para administrar una formulación de 2-mercaptoetanosulfonato de sodio (Mesna) a tejidos y/u órganos. La invención proporciona además la formulación y un proceso para su preparación. La formulación y/o el dispositivo y/o el proceso se pueden usar para cirugía asistida químicamente.

10

**Antecedentes**

Se conoce que, cuando se aplica en el plano de disección, el 2-mercaptoetanosulfonato de sodio o Mesna rompe los enlaces disulfuro existentes entre las capas de tejido, facilitando de este modo la separación del tejido. Específicamente, el Mesna rompe los enlaces disulfuro de las cadenas de polipéptidos y proteínas. Sin embargo, hoy en día, para la separación de tejidos, Mesna solo está disponible comercialmente en formas de dosificación farmacéuticas destinadas a otras aplicaciones. Una desventaja importante de las soluciones de Mesna es su inestabilidad, como se menciona en el documento US5728738. La forma líquida es muy propensa a la oxidación y, por lo tanto, es altamente inestable, especialmente en presencia de iones metálicos catalizadores. Por lo tanto, es común almacenar las soluciones de Mesna en recipientes de vidrio con bajo contenido de hierro bajo una capa de nitrógeno con estabilizadores, agentes quelantes de iones y antioxidantes. Cuando se va a usar, el profesional sanitario tiene que transferir la solución desde los recipientes de vidrio a un dispositivo de suministro o a un tubo para poner la solución en contacto con el tejido deseado. Esta etapa no es práctica, incrementa el riesgo de contaminación, por ejemplo, por bacterias y/o partículas de vidrio, en el sitio de disección e incrementa el tiempo de cirugía. Esto se suma a las altas posibilidades de oxidación de la solución de Mesna almacenada, de modo que tiene una actividad de Mesna reducida cuando se usa como ayuda durante la cirugía.

Otra desventaja del Mesna en forma líquida disponible hasta ahora reside en la ausencia de opciones de concentración. En algunos procedimientos se necesitan cantidades más grandes y/o concentraciones diferentes de Mesna que las que están fácilmente disponibles en recipientes de vidrio comerciales. De hecho, el profesional sanitario solo puede diluir el Mesna que está disponible en forma líquida y no puede usar concentraciones mayores de Mesna si son necesarias. Esto hace que el uso de dichos recipientes sea tedioso e inadecuado. Como se menciona en el documento US5728738, las soluciones de Mesna disponibles se estabilizan mediante el uso de agentes de ajuste de pH y/o aditivos tales como antioxidantes y agentes estabilizantes, evitando de este modo la oxidación y/o la degradación del Mesna cuando se almacena la solución de Mesna. El uso de dichos agentes presenta un riesgo significativo para la salud del paciente (las autoridades recomiendan evitar dichos productos en soluciones inyectables) e incrementa el coste de dichas soluciones de Mesna. Además, las soluciones comerciales son fuertemente hipertónicas y pueden dañar las células expuestas cuando se aplican por vía tópica.

40

El objetivo de la invención es superar al menos una parte de los problemas mencionados anteriormente. Uno de los objetivos de la invención es proporcionar una formulación de Mesna que tenga un pH cercano al pH fisiológico y/o más cercano a la isotonicidad. Otro objetivo de la invención es proporcionar un proceso para preparar dicha formulación y un dispositivo para preparar y administrar dicha formulación a tejidos y/u órganos. Estos objetivos y otros objetivos se logran de acuerdo con la invención mediante una formulación, un proceso y dispositivos como se describen a continuación y en las reivindicaciones adjuntas.

45

**Sumario**

La presente invención proporciona un dispositivo para administrar una formulación de Mesna a tejidos y/u órganos, que comprende una primera cámara que comprende el Mesna, una segunda cámara que comprende un tampón y al menos una salida para administrar la formulación de Mesna, estando dicha salida en comunicación fluida con al menos una de las cámaras; dichas cámaras están separadas entre sí por al menos un medio de separación rompible y están en comunicación fluida entre sí tras la rotura de dicho medio de separación, formando de este modo la formulación de Mesna, caracterizada porque el pH del tampón comprendido en la segunda cámara es al menos 8,5.

55

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación de una formulación de Mesna, que comprende las etapas de disolver el Mesna en un tampón, obteniendo de este modo la formulación de Mesna, en el que el proceso carece de etapas en las que se añaden estabilizadores y/o antioxidantes después de disolver el Mesna en el tampón y se caracteriza porque el pH del tampón es de al menos 8,5. Preferentemente, la solución de Mesna se prepara dentro de un dispositivo de acuerdo con un modo de realización de la invención.

60

La invención proporciona además una formulación líquida de Mesna que comprende Mesna que se disuelve en un tampón que tiene un pH de al menos 8,5. Dicha formulación se prepara inmediatamente antes del uso y tiene un pH de 6 a 8. La concentración de Mesna de la formulación es como máximo de un 10 %, incluso más

65

preferentemente como máximo de un 8 %, lo más preferentemente como máximo de un 5 %. La formulación líquida es estéril y tiene un pH de 6 a 8. La formulación carece de antioxidantes y/o estabilizadores.

La invención proporciona adicionalmente un proceso para preparar una formulación líquida de Mesna. Preferentemente, dicha formulación líquida de Mesna es como se describe anteriormente. El proceso comprende la etapa de disolver el Mesna en un tampón que tiene un pH de al menos 8,5, preferentemente de al menos 8,7, más preferentemente de al menos 8,8, lo más preferentemente de al menos 9. Dicho pH es el pH del tampón antes de la reconstitución, es decir, antes de disolver el Mesna en el tampón. El proceso se caracteriza porque carece de etapas en las que se añaden estabilizadores y/o antioxidantes después de disolver el Mesna en el tampón.

En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende un dispositivo de acuerdo con un modo de realización de la invención, opcionalmente un primer recipiente que comprende el Mesna en forma sólida y un segundo recipiente que comprende un tampón que tiene un pH de al menos 8,5 y un folleto que comprende instrucciones para el usuario. El kit opcionalmente comprende al menos un tubo y un sistema que permite al cirujano controlar la dispensación durante la cirugía.

El dispositivo de la invención es adecuado para su uso como o como parte integral de un sistema de disección de tejido asistida químicamente. Dicho dispositivo es adecuado para conectarse a cualquier disector quirúrgico conocido por el experto en la técnica provisto de una conexión fluida para dispensación en el borde activo de dicho disector quirúrgico. El dispositivo permite la instilación tópica y local de una solución química para facilitar la disección mecánica y la separación de tejido.

El dispositivo permite la instilación controlada del Mesna durante la disección de tejido directamente en contacto con el tejido que se va a separar, reduciendo por tanto su difusión. El Mesna facilita la separación mecánica del tejido por el disector quirúrgico. El compuesto químico para la instilación se localiza en el dispositivo y, por tanto, forma parte integral del dispositivo. El Mesna se almacena en el dispositivo en forma sólida antes de su uso para aprovechar las propiedades de estabilidad superiores de la forma sólida en comparación con la solución formulada.

La formulación, el proceso y el dispositivo de la invención presentan varias ventajas. La formulación carece de antioxidantes y/o agentes estabilizantes, cuyo uso no es necesario ya que la solución se prepara inmediatamente antes del uso. Esto reduce el riesgo de potenciales efectos secundarios derivados del uso de dichos aditivos, garantiza una alta actividad de Mesna y reduce los costes de la solución. La invención proporciona además una esterilidad maximizada de la solución de Mesna suministrada y, por lo tanto, de la cirugía y/o el tratamiento. Además, la invención proporciona un suministro controlado de la solución de Mesna, que se puede suministrar a voluntad del profesional sanitario y en el momento requerido. Evita manipulaciones engorrosas de soluciones en recipientes de vidrio para obtener la concentración y el volumen deseados. Además, la invención ofrece al fabricante del dispositivo la posibilidad de suministrar múltiples concentraciones de solución de Mesna para que las utilicen los profesionales sanitarios gracias a diversas proporciones de cantidades de Mesna y tampón.

El dispositivo que contiene la formulación de Mesna de acuerdo con la invención es fácil de usar y facilita la disección de tejidos al tiempo que preserva las funciones de los tejidos y órganos sanos. Los beneficios observables son reducir el daño a los tejidos u órganos restantes (incluyendo los tejidos y órganos circundantes), reducir el sangrado pre y posoperatorio, reducir las adherencias posoperatorias, reducir el tiempo del procedimiento quirúrgico, reducir las complicaciones quirúrgicas e incrementar la satisfacción del cirujano. Además, la invención permite disminuir la duración de la estancia hospitalaria, prevenir complicaciones posoperatorias y permite disminuir la recidiva de la enfermedad.

El dispositivo y/o el proceso y/o el método de acuerdo con cualquier modo de realización de la presente invención permiten mezclar el Mesna en forma sólida con un tampón que tiene un pH de al menos 8,5 poco antes del uso. Esto proporciona una formulación de Mesna que tiene un pH aceptable para su uso en cirugía y proporciona una actividad máxima de Mesna, ya que la oxidación de dicho Mesna se reduce en comparación con las formulaciones de Mesna almacenadas durante largos periodos de tiempo antes del uso. La formulación de Mesna de la invención se prepara y/o suministra al objetivo como máximo 24 horas, preferentemente como máximo 12 horas, más preferentemente como máximo 8 horas, incluso más preferentemente como máximo 4 horas, lo más preferentemente como máximo 30 min, incluso lo más preferentemente como máximo 10 min después de disolver el Mesna sólido en el tampón.

#### Breve descripción de las figuras

La **Fig. 1** muestra un primer modo de realización del dispositivo de acuerdo con la invención.

La **Fig. 2A a D** muestran las etapas de uso del dispositivo presentado en la **Fig. 1**.

La **Fig. 3** muestra un segundo modo de realización del dispositivo de acuerdo con la invención.

La **Fig. 4A a D** muestran las etapas de uso del dispositivo presentado en la **Fig. 3**.

5 La **Fig. 5A** muestra una vista en perspectiva de un dispositivo de acuerdo con un tercer modo de realización de la invención.

La **Fig. 5B** muestra una vista en sección transversal del dispositivo de la **Fig. 5A** en el que las cámaras no están perforadas.

10 La **Fig. 5C** muestra una vista en sección transversal del dispositivo de la **Fig. 5A** en el que las cámaras están perforadas.

La **Fig. 5'** muestra una sección transversal longitudinal del dispositivo mostrado en la **Fig. 5A**.

15 La **Fig. 5D** muestra los diferentes usos y posibles conexiones de un modo de realización del dispositivo de la **Fig. 5A**.

La **Fig. 6** muestra otro modo de realización del dispositivo de acuerdo con la invención.

## 20 Descripción detallada

A menos que se defina de otro modo, todos los términos usados en la divulgación de la invención, incluyendo los términos técnicos y científicos, tienen el significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Por medio de orientación adicional, se incluyen definiciones de términos para apreciar mejor la enseñanza de la presente invención.

Como se usan en el presente documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

30 "Un", "uno", "una", "el" y "la", como se usan en el presente documento, se refieren a referentes tanto en singular como en plural a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo. A modo de ejemplo, "un compartimento" se refiere a uno o más de un compartimento.

35 "Aproximadamente", como se usa en el presente documento en referencia a un valor medible tal como un parámetro, una cantidad, una duración temporal y similares, pretende englobar variaciones de +/-20 % o menos, preferentemente de +/-10 % o menos, más preferentemente de +/-5 % o menos, incluso más preferentemente de +/-1 % o menos, y todavía más preferentemente de +/- 0,1 % o menos de y desde el valor especificado, en tanto que dichas variaciones sean apropiadas para la invención divulgada. Sin embargo, se debe entender que el valor al que se refiere el modificador "aproximadamente" también se divulga específicamente.

40 "Comprender", "que comprende" y "comprende" y "compuesto de", tal como se usan en el presente documento, son sinónimos de "incluir", "que incluye", "incluye" o "contener", "que contiene", "contiene" y son términos inclusivos o abiertos que especifican la presencia de lo que sigue, por ejemplo, un componente y no excluyen ni impiden la presencia de componentes, rasgos característicos, elementos, miembros, etapas adicionales no enumerados conocidos en la técnica o divulgados en la misma.

La enumeración de intervalos numéricos por puntos finales incluye todos los números y fracciones comprendidos dentro de ese intervalo, así como los puntos finales enumerados.

50 La expresión "% (de Mesna) en peso/volumen", aquí y en toda la descripción, a menos que se defina de otro modo, se refiere al peso relativo del respectivo componente sólido frente al peso de la solución, antes de mezclar ambos componentes, suponiendo que esta solución tenga una densidad de 1 g/ml.

55 "Formulación de Mesna" y "solución de Mesna" se usan en el presente documento como sinónimos y se refieren a la solución acuosa obtenida después de disolver el Mesna en forma sólida en el tampón tal como se proporciona por la invención.

60 El documento WO 2014/180902 A1 divulga un dispositivo para administrar una solución a tejidos y/u órganos, comprendiendo la solución al menos un disolvente y al menos un soluto. Dicho dispositivo del documento WO 2014/180902 A1 comprende al menos una cámara que comprende 2-mercaptoetanosulfonato de sodio en forma de polvo. El documento WO 2014/180902 A1 divulga además un método que comprende las etapas de disolver el soluto en el disolvente dentro del dispositivo, obteniendo de este modo la solución, y suministrar de inmediato la solución obtenida a dichos tejidos y/u órganos para facilitar la disección.

65 El documento US 2005/124589 A1 se refiere al uso de mercaptoetanosulfonato de sodio (Mesna) para incrementar la solubilidad de lfosfamida en preparaciones farmacéuticas acuosas concentradas y/o altamente

concentradas (sobresaturadas) estables al almacenamiento, preparaciones farmacéuticas acuosas de Ifosfamida concentradas y/o altamente concentradas (sobresaturadas) estables al almacenamiento para administración parenteral, así como un proceso para su producción.

5 La presente invención proporciona un dispositivo para preparar y/o suministrar una formulación de Mesna a tejidos y/u órganos. El dispositivo comprende una primera cámara y una segunda cámara. La primera cámara contiene Mesna. Dicho Mesna está preferentemente en forma sólida. La segunda cámara comprende un disolvente. El dispositivo comprende además al menos una salida para suministrar la formulación; estando dicha salida en comunicación fluida con al menos una de las cámaras. Las cámaras están separadas entre sí por al menos un medio de separación rompible y están en comunicación fluida entre sí tras la rotura de dicho medio de separación, formando de este modo la formulación de Mesna. El pH del tampón comprendido en la segunda cámara es al menos 8,5, preferentemente al menos 8,7, más preferentemente al menos 8,8, lo más preferentemente al menos 9.

15 El dispositivo que comprende las cámaras se puede proporcionar en un envase o una bolsa antes de la esterilización final por irradiación beta, gamma, rayos X. Preferentemente, se coloca un eliminador de oxígeno en la bolsa antes de sellarla para incrementar el tiempo de vida útil del dispositivo y/o para evitar la eventual oxidación del Mesna por el oxígeno en presencia del vapor de agua que atraviesa las paredes del recipiente de líquido. Inmediatamente antes de su uso, el dispositivo se retira del envase. El usuario activa el medio de rotura, obteniendo de este modo la formulación de Mesna que se puede usar en cirugía.

Los autores de la invención descubrieron sorprendentemente que el Mesna, ya sea en forma API cristalina pura o en forma liofilizada, se puede esterilizar mediante irradiación beta, gamma y rayos X. La irradiación se realiza preferentemente a al menos 20 kGy, preferentemente a al menos 25 kGy, más preferentemente a al menos 30 kGy y como máximo a 50 kGy, preferentemente como máximo a 45 kGy. La forma liofilizada se puede esterilizar por ultrafiltración en solución antes de la etapa de liofilización.

El tampón se puede obtener mezclando un disolvente con al menos un excipiente de tampón. El disolvente puede consistir en agua de alta pureza (por ejemplo, agua para inyectables según el estándar farmacéutico) y puede contener entre un 0 y un 0,9 % de NaCl. El pH del tampón se puede ajustar usando agentes de ajuste de pH para alcanzar el pH deseado de al menos 8,5. El pH del tampón permite obtener una formulación de Mesna que tiene un pH de 6 a 8 solo mediante la adición del Mesna sólido en forma de polvo o en forma liofilizada al tampón y sin la adición de agentes de ajuste del pH. Esto evita la manipulación de la formulación de Mesna obtenida, por ejemplo para ajustar el pH, permitiendo de este modo el uso inmediato de la formulación de Mesna líquida obtenida. Esto garantiza una esterilidad máxima de la formulación y una seguridad máxima para el paciente gracias al uso de una solución con un pH cercano al pH fisiológico.

El tampón puede contener además entre un 0 y un 0,9 % de NaCl como fuente de iones de cloro. Esto reduce los efectos secundarios debidos a la disminución de la cantidad de iones de cloro. En particular, la carencia de suficientes iones de cloro puede desencadenar una hiperactividad inesperada de algunas células, tales como las neuronas en el cerebro y en los nervios.

El tampón comprende fosfato de modo que la proporción entre el fosfato y el Mesna de la formulación de Mesna es de al menos 1/500, preferentemente al menos 1/400, más preferentemente al menos 1/300, incluso más preferentemente al menos 1/250, lo más preferentemente al menos 1/150, incluso lo más preferentemente al menos 1/100. Dicha proporción es como máximo 1/1, preferentemente como máximo 1/1,5, más preferentemente como máximo 1/2, lo más preferentemente 1/3. Preferentemente, el tampón comprende o consiste en  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  y NaCl. Más preferentemente, el tampón comprende o consiste en  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  10 mM y NaCl 75 mM. El tampón también puede comprender o consistir en  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , más preferentemente  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  10 mM.

El excipiente de tampón se selecciona del grupo que comprende acetato sódico, ácido acético, ácido acético glacial, acetato amónico, arginina, ácido aspártico, benzoato sódico, ácido benzoico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, ácido cítrico, citrato sódico, citrato disódico, citrato trisódico, glucono delta-lactona, glicina, glicina HCl, histidina, histidina HCl, ácido bromhídrico, meglumina, ácido fosfórico, fosfato monobásico de potasio, fosfato dibásico de potasio, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, tartrato sódico, ácido tartárico, trometamina (tris) o cualquier combinación de los mismos. La concentración del excipiente de tampón es de 2 mM a 60 mM, preferentemente de 2,5 mM a 50 mM, más preferentemente de 5 a 40 mM, más preferentemente de 7,5 mM a 35 mM, lo más preferentemente de 10 mM a 30 mM.

El Mesna sólido puede ser Mesna en forma de polvo, también llamado en el presente documento forma cristalina o Mesna puro cristalino de la producción API. El Mesna sólido también puede estar en forma liofilizada. El Mesna de la producción API cumple preferentemente los criterios de la farmacopea. La forma liofilizada se obtiene preferentemente liofilizando una solución de Mesna resultante de disolver el polvo de Mesna en agua pura para inyectables. La forma liofilizada es preferentemente como se describe en la patente WO2015/101665, cuyo contenido se incluye en el presente documento. Dicha solución de Mesna se puede esterilizar, preferentemente por microfiltración antes de la liofilización. El Mesna sólido es estable en condiciones normales y elimina la

necesidad de tomar precauciones especiales para evitar la oxidación de las soluciones de Mesna durante el almacenamiento. Las condiciones normales se refieren a temperatura ambiente y a un nivel de humedad normal.

5 La concentración final de Mesna en la formulación obtenida es como máximo de un 10 %, incluso más preferentemente como máximo de un 8 %, lo más preferentemente como máximo de un 5 %. Dicha concentración de Mesna es al menos un 1 %, preferentemente al menos un 2 %, más preferentemente al menos un 3 % y lo más preferentemente al menos un 4 % o cualquier valor comprendido entre los valores mencionados anteriormente. Estas concentraciones son ventajosas para aplicaciones tópicas, tal como en cirugía, para limitar la citotoxicidad del Mesna mientras se mantiene una actividad de Mesna suficiente. La característica hipertónica de las formulaciones que tienen concentraciones de Mesna de un 10 % o mayores preocupa en aplicaciones tópicas. Los experimentos muestran que la toxicidad en las células y los órganos es una consecuencia del carácter hipertónico de las formulaciones de Mesna que tienen concentraciones de un 10 % o mayor. Las formulaciones que tienen concentraciones de Mesna de un 5 % o menos muestran una toxicidad reducida y casi ausente. Dicha toxicidad no es consecuencia del uso de Mesna como tal. Además, los estudios preclínicos y clínicos en cirugía muestran la eficacia de todas las concentraciones de Mesna en la escisión de enlaces disulfuro.

20 Preferentemente, el pH de la formulación obtenida es de 6 a 8, preferentemente de 6,8 a 7,8, más preferentemente alrededor de 7,3. Dicho pH de la formulación se obtiene sin ajustes de pH, es decir, sin el uso de agentes o moléculas de ajuste de pH. Se debe entender que el pH del tampón en sí mismo, antes por tanto de disolver el Mesna sólido en dicho tampón, se puede ajustar usando agentes de ajuste de pH para tener un tampón con un pH de al menos 8,5, preferentemente al menos 8,7, más preferentemente al menos 8,8, lo más preferentemente al menos 9. El pH de la formulación de Mesna, después por tanto de mezclar el Mesna con el tampón, no se ajusta con agentes de ajuste de pH y es de 6 a 8. Los valores altos de pH del tampón, es decir, al menos 8,5, preferentemente al menos 8,7, más preferentemente al menos 8,8, lo más preferentemente al menos 9, reducen el riesgo de proliferación bacteriana y evitan el uso de estabilizadores.

30 El tampón carece preferentemente de átomos de carbono. La carencia de carbono inhibe y/o previene la proliferación bacteriana, potenciando de este modo la calidad microbiológica del tampón y de la formulación de Mesna. En particular, la carencia de carbono garantiza un bajo nivel de contaminación microbiana dentro del tampón y de la formulación de Mesna. La carencia de carbono garantiza además una contaminación limitada o nula por endotoxinas del tampón y, por lo tanto, de la solución de Mesna. Además, la ausencia de átomos de carbono no proporciona tonicidad adicional al tampón y/o a la formulación de Mesna.

35 El medio de separación puede comprender una separación espacial entre la primera cámara y la segunda cámara. Esto significa que, cuando el dispositivo no está en uso, las cámaras no comparten ningún elemento común, tales como membranas y/o paredes. En este modo de realización, antes de usar el dispositivo, se establece una conexión fluida entre las dos cámaras para reconstituir la solución de Mesna en la segunda cámara. La segunda cámara se conecta a continuación a las aplicaciones del usuario, tales como la cirugía. 40 Preferentemente, cuando se usa el dispositivo, al menos una de las cámaras primera o segunda se puede mover hacia la otra cámara y/o ambas cámaras se pueden mover la una hacia la otra. Una de las ventajas de este diseño es que ofrece la posibilidad de llenar las cámaras por separado en un entorno estéril/limpio. El ensamblaje del dispositivo se puede realizar a continuación en un entorno no estéril. Después de ensamblar el dispositivo, se puede realizar una etapa de esterilización final.

45 El medio de separación puede carecer de una separación espacial entre la primera cámara y la segunda cámara. Por ejemplo, la primera cámara y la segunda cámara se pueden unir entre sí mediante dicho medio de separación que separa las cámaras entre sí. Después de retirar el medio de separación inmediatamente antes del uso, las cámaras están en comunicación fluida entre sí y la solución reconstituida se puede dispensar al usuario.

50 Preferentemente, el medio de separación comprende al menos un medio de rotura para romper dicho medio de separación. Preferentemente, el dispositivo comprende además una membrana de sellado rompible situada entre la salida y la cámara que es adecuada para estar en comunicación fluida con dicha salida.

55 Preferentemente, el dispositivo comprende al menos un medio de control que proporciona el control del volumen de solución que sale del dispositivo. Dicho medio de control puede ser cualquier medio conocido por el experto en la técnica.

60 El dispositivo puede comprender al menos un microfiltro de esterilización situado entre la salida del dispositivo y la cámara que es adecuado para estar en comunicación fluida con dicha salida. Preferentemente, dicho microfiltro es una membrana hecha de tereftalato de polietileno, poliamida, polietersulfona, nylon o cualquier otro material adecuado. En un modo de realización preferente, el tamaño de poro es de 0,1 a 3  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 0,15 a 2  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 0,2 a 1  $\mu\text{m}$ , lo más preferentemente de aproximadamente 0,22  $\mu\text{m}$ . La presencia de dicho microfiltro potencia adicionalmente la esterilidad de la solución y/o garantiza la instilación de la solución estéril del dispositivo, es decir, la solución de Mesna, durante la disección. En un modo de realización

preferente, dicho microfiltro tiene una membrana de ventilación adicional para eliminar las burbujas de aire durante la dispensación. En un modo de realización preferente, el tamaño de poro de la membrana de ventilación es de 0,01 a 0,05  $\mu\text{m}$ , preferentemente de aproximadamente 0,02  $\mu\text{m}$ . La membrana de ventilación está hecha preferentemente de politetrafluoroetileno o cualquier otro material adecuado.

El dispositivo puede comprender al menos un filtro de partículas situado entre las cámaras del dispositivo. Dicho filtro de partículas elimina las partículas accidentales que se pueden liberar durante la disolución del Mesna en forma sólida en el tampón. El tamaño de poro del filtro de partículas es de 0,1 a 10  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 0,22 a 8  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 0,5 a 6  $\mu\text{m}$ , lo más preferentemente de 1 a 5  $\mu\text{m}$ .

La salida del dispositivo se puede conectar a al menos un segundo dispositivo seleccionado del grupo que comprende dispositivos quirúrgicos, bombas de alta presión, tubos de suministro, aplicadores, sistemas de cirugía mínimamente invasiva, dispositivos asistidos por robot y bombas de baja presión. La salida del dispositivo se puede conectar a bombas de alta presión para su uso en hidrocirugía. Dicha salida se puede conectar por medio de un mecanismo de tipo Luer a dicho segundo dispositivo. El dispositivo quirúrgico puede ser un instrumento disector, conocido por el experto en la técnica, cuya función principal es la separación de tejidos en cirugía por acción mecánica. Dicho disector es un instrumento quirúrgico manual general usado en ginecología, cirugía otorrinolaringológica, ortopedia, neurocirugía y todos los demás procedimientos quirúrgicos en los que es necesario separar los tejidos. Dichos disectores son instrumentos de acero inoxidable o titanio con diferentes ganchos y curvas, tales como gancho biselado largo, mediano o corto, gancho con bola, versiones recta y curva, de tamaño grande y pequeño. Los disectores pueden estar equipados con un tubo capilar interno para dispensar el fluido en su borde activo. La forma del disector que se va a usar en cirugía depende de la aplicación y del área. Muchos disectores son reutilizables o desechables, en plástico, acero inoxidable, titanio u otros metales. El disector también puede estar equipado con una cavidad y un segundo tubo capilar para la succión del exceso de líquidos y de la solución de Mesna, como se usa comúnmente para retirar el exceso de líquidos del campo quirúrgico durante el procedimiento que de otro modo impediría una visión completa del campo. En un modo de realización preferente, dicho dispositivo quirúrgico o tubo de suministro se puede combinar con dispositivos de succión y/o succión/irrigación utilizados en cirugía abierta y mínimamente invasiva. Para la cirugía mínimamente invasiva, dicho dispositivo quirúrgico o tubo de suministro se puede insertar en el canal del instrumento de los dispositivos de succión/irrigación.

El dispositivo, de acuerdo con cualquier modo de realización de la invención, se puede conectar a y/o controlar mediante un sistema mecánico accionado eléctricamente para el suministro de la solución de Mesna a la localización objetivo. Dicho sistema puede ser un accionador de jeringa, una bomba de jeringa o cualquier otro sistema conocido por el experto en la técnica. Dicho sistema lo controla preferentemente el profesional sanitario usando un pedal conectado al sistema mecánico accionado eléctricamente. Esto es ventajoso, ya que proporciona al profesional sanitario un alto nivel de libertad en las manos requerido, por ejemplo, para la cirugía laparoscópica, también llamada cirugía mínimamente invasiva. De hecho, dicho profesional sanitario podrá usar ambas manos para realizar operaciones distintas del manejo del dispositivo para suministrar la solución de Mesna a la localización objetivo.

El dispositivo de acuerdo con cualquiera de los modos de realización de la invención también puede ser sostenido y manipulado manualmente por el operario. Cuando sea necesario, el dispositivo está provisto además de un émbolo que el operario usa para suministrar dicha solución de Mesna. Dicho émbolo se acopla de forma deslizable en una cámara del dispositivo.

El dispositivo es un dispositivo de un solo uso. Preferentemente, es un disector de tejido químicamente asistido de un solo uso indicado para la escisión y separación de capas de tejido para facilitar diversos procedimientos quirúrgicos, que incluyen cirugía abdominal, cirugía torácica, urología, ginecología, ortopedia y otoneurocirugía.

El dispositivo y/o el proceso de acuerdo con cualquier modo de realización de la presente invención permiten mezclar el Mesna en forma sólida con un tampón que tiene un pH de al menos 8,5 poco antes del uso. La solución de Mesna obtenida no requiere ningún ajuste de pH y se puede usar de inmediato. El uso de la solución obtenida proporciona una actividad máxima de Mesna, ya que la oxidación del Mesna se reduce considerablemente en comparación con las soluciones de Mesna almacenadas durante largos periodos de tiempo antes del uso. La solución de Mesna se prepara y/o suministra al objetivo como máximo 24 horas, preferentemente como máximo 12 horas, más preferentemente como máximo 6 horas, incluso más preferentemente como máximo 4 horas, lo más preferentemente como máximo 30 min, incluso lo más preferentemente como máximo 10 min después de disolver el soluto en el disolvente. En un modo de realización preferente, el dispositivo se diseña para contener de 5 a 200 ml, preferentemente de 10 a 150 ml, más preferentemente de 15 a 100 ml, lo más preferentemente de 20 a 50 ml de tampón o cualquier volumen comprendido dentro de los intervalos mencionados. Preferentemente, el dispositivo se diseña para contener aproximadamente 30 ml de tampón.

Los diferentes modos de realización del dispositivo se describirán ahora con referencia a las figuras adjuntas.

En referencia a la **Fig. 1**, se muestra un primer modo de realización del dispositivo. El dispositivo comprende una primera cámara **8** que aloja el Mesna en forma sólida y una segunda cámara **6** que aloja un tampón que tiene un pH de al menos 8,5. Las cámaras están separadas entre sí por un medio de separación rompible. En este modo de realización, las cámaras también están unidas entre sí por el mismo medio de separación rompible que, en este caso, es una membrana rompible **7**. La primera cámara **8** está sellada por una membrana de sellado rompible **2**. El extremo proximal **X** del dispositivo está provisto de una salida **1** y un tubo de salida **1'** para guiar la mezcla fuera del dispositivo. El tubo de salida **1'** es móvil y su extremo distal **Y** es adecuado para romper la membrana de sellado **2** de la primera cámara **8**. Dicho extremo distal del tubo de salida **1'** puede tener una conformación puntiaguda como se muestra en la **Fig. 1** o puede ser de cualquier otro tipo y/o conformación adecuada para romper la membrana de sellado **2**. El dispositivo puede comprender además un microfiltro **9** situado entre la salida **1** del dispositivo y la primera cámara **8** que es adecuado para estar en comunicación fluida con dicha salida **1**. Preferentemente, el microfiltro se integra con y/o dentro del tubo de salida **1'**. Dicho microfiltro potencia la esterilidad y evita la contaminación del dispositivo y de la solución y/o el polvo contenidos en el mismo. En un modo de realización preferente, dicho microfiltro está hecho de una membrana de tereftalato de polietileno, nylon, polietersulfona o poliamida.

El dispositivo que se muestra en la **Fig. 1** está provisto además de un medio de rotura para romper el medio de separación, es decir, la membrana rompible **7**. Dicho medio de rotura comprende una palanca **4**, un gatillo **3** y un trinquete de engranaje **5**, preferentemente un engranaje con trinquete de bloqueo. El gatillo **3** se puede mover desde una posición en la que su extremo proximal **X** está en contacto con el dispositivo, llamada posición inferior, hasta una posición en la que el extremo proximal **X** del gatillo **3** no está en contacto con el dispositivo, llamada posición superior. La palanca **4** está en contacto con el trinquete de engranaje **5** y también en contacto con una de las cámaras, preferentemente con la segunda cámara **6** que está en el extremo distal **Y** del dispositivo, más preferentemente con el dispositivo que contiene el disolvente líquido. Con este diseño, el movimiento del gatillo **3** da lugar a la rotación del trinquete de engranaje **5** que a su vez mueve la palanca **4**, aplicando de este modo una presión sobre la segunda cámara **6**. Las etapas que muestran el uso del dispositivo de la **Fig. 1** se ilustran en las **Fig. 1A a 1D**.

El dispositivo es fácil de usar y ofrece un sistema rápido para disolver el soluto en el disolvente. El dispositivo también es práctico, ya que es adecuado para que el usuario lo sostenga manualmente, de modo que dicha sujeción sea comparable a la sujeción de un lápiz en la que el dedo índice mueve el gatillo **3** del dispositivo.

El dispositivo está provisto de un medio de control para el control del volumen de fluido que sale del dispositivo. Dicho medio de control comprende el gatillo **3**, el trinquete de engranaje **5** y la palanca **4** que están diseñados y/o situados de modo que un volumen predeterminado de solución salga del dispositivo con cada movimiento del gatillo **3** desde su posición superior hasta su posición inferior. De esta manera, el usuario puede controlar la cantidad de fluido que sale del dispositivo, evitando de este modo suministrar cualquier exceso de volumen de solución. Además, se proporcionará al usuario un control sobre el tiempo que el fluido sale del dispositivo. Estas posibilidades no las ofrecen los dispositivos de la técnica anterior.

En un modo de realización preferente, el gatillo y/o la palanca y/o el engranaje con trinquete de bloqueo y/o las paredes exteriores del dispositivo están hechos de material plástico inyectable. En un modo de realización preferente, el medio de separación y/o la membrana de sellado están hechos de laminado de aluminio.

La **Fig. 3** muestra un segundo modo de realización del dispositivo que se muestra. El dispositivo comprende una primera cámara **8** que aloja el Mesna en forma sólida y una segunda cámara **6** que aloja un tampón que tiene un pH de al menos 8,5. Al menos una de las paredes de cada cámara está hecha al menos parcialmente de una membrana rompible. Las cámaras están separadas entre sí por un medio de separación que comprende una separación espacial entre la primera cámara y la segunda cámara. Esto significa que las cámaras están separadas espacialmente entre sí. El medio de separación comprende además las membranas rompibles **26, 27** de dichas cámaras. En este modo de realización, al menos una de dichas cámaras se puede mover hacia la otra cámara que puede ser móvil o no móvil. Preferentemente, dicho movimiento es un movimiento deslizante. La primera cámara **8** está sellada por una membrana de sellado rompible **2** que no forma parte del medio de separación. El extremo proximal **X** del dispositivo está provisto de una salida **1** y un tubo de salida **1'** para guiar la mezcla fuera del dispositivo. El tubo de salida **1'** es móvil y su extremo distal **Y** es adecuado para romper la membrana de sellado **2** de la primera cámara **8**. Dicho extremo distal del tubo de salida **1'** puede tener una conformación puntiaguda como se muestra en la **Fig. 3** o puede ser de cualquier otro tipo y/o conformación adecuada para romper la membrana de sellado **2**. El dispositivo puede comprender además un microfiltro **9** situado entre la salida **1** del dispositivo y la primera cámara **8** que es adecuado para estar en comunicación fluida con dicha salida **1**. Preferentemente, el microfiltro se integra con y/o dentro del tubo de salida **1'**. Dicho microfiltro potencia la esterilidad y evita la contaminación del dispositivo y de la solución y/o el polvo contenidos en el mismo. En un modo de realización preferente, dicho microfiltro está hecho de una membrana de tereftalato de polietileno, polietersulfona, nylon o poliamida. El dispositivo también está provisto de una empuñadura **24** por medio de la cual se sujeta el dispositivo de una manera similar a una pistola.

El dispositivo que se muestra en la **Fig. 3** está provisto además de un medio de rotura para romper el medio de

separación. Dicho medio de rotura comprende un medio de perforación **20**, un gatillo **3'**, un trinquete lineal **22** y un émbolo **21**. El medio de perforación se sitúa entre la primera cámara **8** y la segunda cámara **6**; preferentemente dicho medio de perforación **20** se sitúa entre las membranas rompibles **26, 27** de las cámaras que forman parte del medio de separación del dispositivo. Dicho medio de perforación **20** está provisto de al menos dos elementos de perforación **30, 31** opuestos para perforar y romper las membranas rompibles **26, 27** de las cámaras primera y segunda. El medio de perforación **20** se puede fijar a la primera cámara **8** como se muestra en la **Fig. 3**. De forma alternativa, dicho medio de perforación **20** se puede fijar a la segunda cámara **6** o a las paredes de ambas cámaras. El gatillo **3'** es adecuado para apretarlo o empujarlo hacia la empuñadura **24** del dispositivo. Dicho gatillo **3'** está conectado a un bloque deslizante **28** que tiene un diente impulsor **29** adecuado para enganchar un diente del trinquete lineal **22** (**Fig. 3**). Cuando no se usa el dispositivo, el gatillo **3'** está en la "posición de apagado" en la que no se empuja hacia la empuñadura **24** y el diente impulsor **29** está enganchando el diente más proximal del trinquete lineal **22** como se muestra en la **Fig. 3**. Preferentemente, la conformación del extremo proximal **X** del trinquete lineal **22** se ajusta al extremo distal **Y** del émbolo **21**. Dicho émbolo **21** se sitúa entre el trinquete lineal **22** y una de las cámaras del dispositivo, preferentemente la segunda cámara **6** que contiene el solvente como se muestra en la **Fig. 3**. El extremo distal **Y** del émbolo **21** puede estar provisto de una membrana de sellado rompible **23** (**Fig. 3**). Las etapas que muestran el uso del dispositivo de la **Fig. 3** se ilustran en las **Fig. 4A a 4D**.

El dispositivo es fácil de usar y ofrece un sistema rápido para disolver el soluto en el disolvente. El dispositivo también es práctico, ya que es adecuado para que el usuario lo sostenga manualmente, de modo que dicha sujeción sea comparable a la sujeción de una pistola en la que el dedo índice mueve el gatillo **3'** del dispositivo.

El dispositivo está provisto de un medio de control para el control del volumen de fluido que sale del dispositivo. Dicho medio de control comprende el gatillo **3'**, el bloque deslizante **28** y el trinquete lineal **22** que están diseñados y/o situados de modo que un volumen predeterminado de solución salga del dispositivo con cada movimiento del diente impulsor **29**. Por movimiento del diente impulsor se refiere al deslizamiento de dicho diente impulsor por el cual el diente impulsor **29** enganchará los dientes vecinos del trinquete lineal **22**. De esta manera, el usuario puede controlar la cantidad de fluido que sale del dispositivo, evitando de este modo suministrar cualquier exceso de volumen de solución. Además, se proporcionará al usuario un control sobre el tiempo que el fluido sale del dispositivo. Estas posibilidades no las ofrecen los dispositivos de la técnica anterior.

En referencia a la **Fig. 5A**, se muestra otro modo de realización del dispositivo. El dispositivo comprende una primera cámara **50** para alojar el Mesna en forma sólida, una segunda cámara **51** para alojar el tampón a un pH de al menos 8,5 y al menos una salida **55** para suministrar la solución. Dicha salida es adecuada para estar en comunicación fluida con al menos una de las cámaras. En la **Fig. 5A**, la salida **55** es adecuada para estar en comunicación fluida con la segunda cámara **51**. Dicha salida **55** está cubierta por una tapa extraíble (no mostrada) cuando no se usa el dispositivo.

Las cámaras están separadas entre sí por al menos un medio de separación que comprende al menos un medio de separación rompible (**52, 53** en la **Fig. 5B**) y están en comunicación fluida entre sí tras romper dicho medio de separación rompible. Al menos una de las paredes de cada cámara está hecha al menos parcialmente de una membrana rompible, formando de este modo el medio de separación rompible. Dicho medio de separación rompible puede ser dos láminas de aluminio.

La **Fig. 5B** muestra los detalles del medio de separación. Las cámaras están separadas entre sí por un medio de separación que comprende una separación espacial entre la primera cámara **50** y la segunda cámara **51**. Esto significa que las cámaras están separadas espacialmente entre sí y, cuando el dispositivo no está en uso, las cámaras no comparten ningún elemento común, tales como membranas y/o paredes. El medio de separación comprende además las membranas rompibles **52, 53** mencionadas anteriormente de dichas cámaras. Al menos una de dichas cámaras se puede mover hacia la otra cámara que puede ser móvil o no móvil. Dicho movimiento puede ser un movimiento deslizante y/o giratorio. Preferentemente, la primera cámara **50** se puede mover hacia la segunda cámara **51** que no es móvil. La primera cámara **50** está sellada por una membrana de sellado no rompible **60** que no forma parte del medio de separación.

El dispositivo está provisto además de un medio de rotura **56** para romper el medio de separación rompible, más en particular para romper las membranas rompibles **52 y 53**. Dicho medio de rotura comprende al menos un medio de perforación **56**. El medio de perforación se sitúa entre la primera cámara **50** y la segunda cámara **51**. Preferentemente, dicho medio de perforación **56** está comprendido en el medio de separación y se sitúa entre las membranas rompibles **52, 53** de las cámaras que forman parte del medio de separación del dispositivo. Dicho medio de perforación **56** está provisto de al menos dos elementos de perforación opuestos para perforar y romper las membranas rompibles **52, 53** de las cámaras primera y segunda (**Fig. 5B**). En un modo de realización preferente, las membranas rompibles **52, 53** están hechas de laminado de aluminio.

En un modo de realización preferente, el dispositivo está provisto de al menos un orificio de ventilación **57** para evacuar aire del dispositivo y/o introducir aire en el dispositivo. Dicho orificio de ventilación está cubierto por una membrana de sellado no rompible **60** cuando no se usa el dispositivo (**Fig. 5B**). Dicho orificio de ventilación **57** se

proporciona preferentemente en el extremo distal **W** de la pared exterior del dispositivo. La **Fig. 5C** muestra una vista en sección transversal del dispositivo en la que las cámaras están perforadas por el medio de perforación **56**.

5 Las cámaras del dispositivo se pueden llenar por separado dentro de un entorno de producción limpio. Después del llenado, el dispositivo se ensambla con un medio de rotura **56** insertado entre ambas cámaras. El dispositivo ensamblado se coloca en una bolsa sellada y se esteriliza finalmente por irradiación. El dispositivo se almacena hasta su uso.

10 Antes de su uso, el dispositivo estéril se extrae de la bolsa y la solución de Mesna se reconstituye empujando la primera cámara **50** contra la segunda cámara **51**. Esto provoca la rotura del medio de separación y la disolución del polvo de Mesna en el tampón. Después de mezclar y disolver, lo que lleva de 1 a 60 segundos, el dispositivo está listo para conectarlo a un instrumento quirúrgico irrigado, como los elevadores canulados. El volumen de la formulación de Mesna es como máximo de 200 ml, preferentemente como máximo de 150 ml, más  
15 preferentemente como máximo de 100 ml, incluso más preferentemente como máximo de 50 ml, lo más preferentemente como máximo de 30 ml, haciendo de este modo que el dispositivo sea más ergonómico.

En uso, el usuario mueve la primera cámara **50** hacia la segunda cámara **51**. El movimiento da lugar a la rotura de las membranas rompibles **52, 53** por el medio de perforación **56 (Fig. 5C)**. El contenido de las cámaras primera y segunda se combinará para obtener la solución de Mesna. El dispositivo se puede agitar o remover adicionalmente para garantizar la disolución completa del Mesna en el tampón. Después, se retira la tapa extraíble, descubriendo de este modo la salida **55**. La lengüeta de aluminio **60** se retira a continuación para permitir que el aire reemplace el volumen de la solución dispensada. La salida del dispositivo se puede usar a continuación para el suministro directo de la solución de Mesna al objetivo o se puede conectar a cualquier otro dispositivo adecuado, tal como un disector **61**. Se debe entender que el orificio de ventilación **57** y la lengüeta **60** se pueden reemplazar por una membrana permeable al aire.  
20  
25

En un modo de realización preferente, el dispositivo puede estar provisto de un medio de presión **58** para aplicar manualmente una presión sobre las paredes de la primera cámara y/o las paredes de la segunda cámara, suministrando de este modo la solución a dichos tejidos y/u órganos. El medio de presión **58** es preferentemente visible para el usuario. El medio de presión **58** puede ser un botón flexible. Preferentemente, la segunda cámara está equipada con el medio de presión **58**. Dicho medio de presión **58** es adecuado para la aplicación de una presión manual, administrando de este modo la solución a dichos tejidos y/u órganos. El orificio de ventilación **57** descubierto admite aire cuando la pared flexible de la cámara vuelve a su posición estable.  
30  
35

En un modo de realización preferente, la solución de Mesna se suministra en forma de gotas aplicando una presión manual sobre el medio de presión **58**. El medio de control del dispositivo comprende el medio de presión **58**. Las gotas tienen un volumen predeterminado que es de 50 a 300 µl, preferentemente de 60 a 200 µl, más preferentemente de 70 a 150 µl, lo más preferentemente de 80 a 100 µl. De esta manera, el usuario puede manipular manualmente el dispositivo para suministrar directamente la solución de Mesna desde el dispositivo hasta la localización deseada y en los volúmenes deseados. El diseño, la fabricación y el uso del dispositivo son simples, ahorrando de este modo costes y tiempo de trabajo. Además, el dispositivo ofrece la posibilidad de controlar la cantidad de fluido que sale del dispositivo, evitando de este modo suministrar cualquier exceso de volumen de solución. Además, se proporcionará al usuario un control sobre el tiempo que el fluido sale del dispositivo. Estas posibilidades no las ofrecen los dispositivos de la técnica anterior.  
40  
45

La **Fig. 5'** muestra una sección transversal longitudinal de un dispositivo que se puede usar para preparar una solución de Mesna en base a principios similares, excepto que los instrumentos quirúrgicos están ahora separados del cartucho y que las líneas de fluido ilustradas en la **Fig. 5D** no se usan. El dispositivo comprende una primera cámara **50** y una segunda cámara **51** separadas por al menos un medio de separación rompible **52, 53**. Un medio de rotura **56** se sitúa entre la primera y la segunda cámara. El dispositivo está provisto de un colgador **160** cuya presencia es opcional. El dispositivo comprende al menos un orificio de ventilación **57** y una tapa **163** que cierra la salida del dispositivo y que hay que retirar antes de conectar el dispositivo a un segundo dispositivo. Para garantizar la conexión a un segundo dispositivo, se sitúa una válvula **162** activada por un mecanismo de tipo Luer entre la segunda cámara **51** y la salida del dispositivo.  
50  
55

Como se muestra en la **Fig. 5D**, el dispositivo **11** puede estar provisto de un colgador **160** para colgarlo de una percha en un quirófano. La salida **55** del dispositivo se puede conectar a un instrumento quirúrgico mediante un tubo estéril **12**. En la **Fig. 5E** se ilustran tres tipos de conexiones la de salida **55**: conexión a una herramienta de cirugía abierta con un dispensador manual **13**, conexión a una herramienta de cirugía abierta con una bomba remota **14** para controlar la dispensación de la solución de Mesna y conexión a un instrumento laparoscópico o endoscópico operado manualmente o por robots quirúrgicos **15**. En un modo de realización preferente, se puede insertar un filtro en el tubo **12** para evitar la contaminación con micropartículas y bacterias con un tamaño mayor que un tamaño definido (normalmente de 0,2 a 10 micrómetros).  
60  
65

La **Fig. 6** muestra otro modo de realización del dispositivo. Dicho dispositivo comprende una primera cámara **101**

que comprende el Mesna en forma sólida y una segunda cámara **102** que comprende el tampón. Las cámaras primera y segunda están separadas entre sí por al menos un medio de separación rompible que está representado por la tapa **112** de la primera cámara y el puerto **106** en la cámara **102**.

5 El contenido de la primera cámara **101** se disuelve en la segunda cámara **102** después de romper el medio de separación y conectar de forma fluida ambas cámaras usando una línea de fluido estéril **107** con bombeo del líquido para que entre y salga de la primera cámara **101**. En este modo de realización, la segunda cámara está provista de al menos un puerto **106** para conectar de forma fluida la segunda cámara con la primera cámara. La segunda cámara está provista preferentemente de al menos una salida **108** para suministrar la formulación de Mesna. Dicha salida **108** se puede conectar a un dispositivo quirúrgico tal como instrumentos manuales o instrumentos irrigados mínimamente invasivos insertados en trócares o robots. Como se muestra en la **Fig. 6**, se puede usar una bomba peristáltica **104**, un interruptor de pie **105** y al menos un tubo de conexión **110**, **103** dependiendo del dispositivo quirúrgico **109** que se vaya a conectar a la segunda cámara **102**.

15 La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de una formulación de Mesna. El proceso comprende las etapas de disolver el Mesna en un tampón, obteniendo de este modo la formulación de Mesna, en el que el proceso carece de etapas en las que se añaden estabilizadores y/o antioxidantes después de disolver el Mesna en el tampón y se caracteriza porque el pH del tampón es de al menos 8,5. El Mesna está preferentemente en forma sólida, que es una forma cristalina o una forma liofilizada. El tampón carece preferentemente de átomos de carbono.

En un modo de realización preferente, la etapa de disolución se realiza en un dispositivo como se proporciona por cualquier modo de realización de la presente invención. El proceso comprende además las etapas de proporcionar un dispositivo que comprende dos cámaras como se describe anteriormente, romper el medio de separación del dispositivo, obteniendo de este modo la solución de Mesna, y suministrar la solución de Mesna obtenida a través de la salida del dispositivo a una localización objetivo, en particular, a tejidos y/u órganos. En un modo de realización preferente, el proceso comprende las etapas de llenar un primer recipiente con Mesna en forma sólida y llenar en un segundo recipiente con el tampón que tiene un pH de al menos 8,5. Dichos recipientes son adecuados para insertarse en el dispositivo. Cada una de las etapas de llenado se puede realizar en condiciones asépticas o en condiciones no asépticas, seguido de una etapa de esterilización. El recipiente de Mesna y/o el recipiente de tampón se pueden almacenar y posteriormente insertar en el dispositivo. Esto permite evitar el llenado aséptico de las cámaras del dispositivo, lo que facilita el proceso de producción.

El proceso de acuerdo con cualquier modo de realización de la invención proporciona el suministro controlado de solución de Mesna. Dicho suministro controlado se puede realizar usando el medio de control del dispositivo y/o usando un sistema mecánico accionado eléctricamente. Dicho sistema puede ser un accionador de jeringa, una bomba de jeringa o cualquier otro sistema conocido por el experto en la técnica. Dicho sistema lo controla preferentemente el profesional sanitario usando un pedal conectado al sistema mecánico accionado eléctricamente. Esto es ventajoso, ya que proporciona al profesional sanitario un alto nivel de libertad en las manos requerido, por ejemplo, para la cirugía laparoscópica, también llamada cirugía mínimamente invasiva. De hecho, dicho profesional sanitario podrá usar ambas manos para realizar operaciones distintas del manejo del dispositivo para suministrar la solución de Mesna a la localización objetivo.

La invención proporciona además un método para debilitar y/u órganos mediante el suministro de una formulación de Mesna a tejidos y/u órganos. La formulación es como se describe anteriormente. La formulación se puede suministrar a dichos tejidos y/u órganos mediante un dispositivo de acuerdo con cualquier modo de realización de la presente invención.

La presente invención proporciona además un kit que comprende un dispositivo como se describe anteriormente y/o un segundo dispositivo seleccionado del grupo que comprende dispositivos quirúrgicos, bombas de alta presión, tubos de suministro y aplicadores y/o al menos un primer recipiente lleno con Mesna como se describe anteriormente y/o al menos un segundo recipiente lleno de un tampón como se describe anteriormente. El kit comprende además un folleto provisto de instrucciones del usuario y/o de información sobre el Mesna y/o el tampón y/o el dispositivo de dicho kit. El kit comprende opcionalmente al menos un tubo y al menos un dispensador o un tubo compatible con una bomba peristáltica.

La presente invención proporciona además el uso de un dispositivo y/o un proceso de acuerdo con cualquier modo de realización de la invención para suministrar una formulación que comprende Mesna disuelto en un tampón que tiene un pH de al menos 8,5, preferentemente al menos 8,7, más preferentemente al menos 8,8, lo más preferentemente al menos 9 a tejidos y/u órganos objetivo. La presente invención proporciona adicionalmente el uso de una formulación de Mesna para debilitar la adhesión entre tejidos y/u órganos.

Se debe entender que, en todos los modos de realización del dispositivo y/o el método y/o el proceso de la presente invención, la cantidad de Mesna y el volumen de tampón se seleccionan de modo que la concentración de Mesna de la formulación sea como máximo de un 10 %, incluso más preferentemente como máximo de un 8 %, lo más preferentemente como máximo de un 5 %. Dicha concentración de Mesna es al menos un 1 %,

preferentemente al menos un 2 %, más preferentemente al menos un 3 % y lo más preferentemente al menos un 4 % o cualquier valor comprendido entre los valores mencionados anteriormente.

5 Se debe entender que, en todos los modos de realización del dispositivo y/o el método y/o el proceso de la presente invención, el Mesna en polvo contenido en el dispositivo y/o el tampón se esteriliza preferentemente por irradiación gamma o rayos X. La irradiación se realiza preferentemente a al menos 20 kGy, preferentemente a al menos 25 kGy, más preferentemente a al menos 30 kGy y como máximo a 50 kGy, preferentemente como máximo a 45 kGy.

10 En los modos de realización donde la cámara de polvo está físicamente separada de la cámara de líquido, la esterilización del polvo se puede obtener por ultrafiltración de una solución acuosa seguida de llenado aséptico y liofilización en el recipiente o vial de polvo. De forma similar, la solución tampón se puede esterilizar por medios clásicos antes del llenado aséptico en el recipiente o bolsa de líquido.

15 **Ejemplos**

- Tampones

20 Se mezclan diferentes tampones con Mesna al 5 % en peso/volumen. El pH de los tampones usados era al menos 8,5, preferentemente al menos 8,7, más preferentemente al menos 8,8, lo más preferentemente al menos 9. Los tampones tenían diferentes concentraciones. Se midió el pH de la formulación de Mesna obtenida. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

25 Tabla 1: pH de la formulación de Mesna después de mezclar Mesna al 5 % en peso/volumen con diferentes tampones

Composición del tampón	Concentración de tampón en mM	Producto utilizado para ajustar el pH	pH antes de mezclar con Mesna	pH después de mezclar con Mesna
Acetato sódico	12,5	NaOH	9,0	6,2
Acetato sódico	25	NaOH	9,0	6,4
Acetato sódico	37,5	NaOH	9,0	6,5
Acetato sódico	50	NaOH	9,0	6,6
Bifosfato sódico	2,5	Ninguno	9,0	6,8
Bifosfato sódico	5	Ninguno	9,0	7,0
Bifosfato sódico	10	Ninguno	9,2	7,2
Bifosfato sódico	20	Ninguno	9,3	7,3
Bifosfato sódico	50	Ninguno	9,4	7,6
Tris	10	HCl	9,0	7,6
Tris	20	HCl	9,0	7,9
Glicina	10	NaOH	9,0	7,0
Glicina	20	NaOH	9,0	7,4
Glicina	50	NaOH	9,0	7,6

30 Los resultados obtenidos muestran que los tampones sometidos a prueba después de mezclar con Mesna al 5 % en peso/volumen proporcionan una formulación de Mesna que tiene un pH de 6 a 8, siempre que dichos tampones tengan un pH de al menos 8,5, preferentemente al menos 8,7, más preferentemente al menos 8,8, lo más preferentemente al menos 9.

- Esterilización del Mesna por irradiación

35 La pureza del Mesna se evaluó antes y después de la esterilización mediante rayos X e irradiación gamma. Los resultados de pureza se muestran en la Tabla 1a a continuación.

Tabla 1a: Pureza del Mesna antes y después de la esterilización usando rayos X e irradiación gamma

	Antes de la irradiación	Después de la irradiación con rayos X	Después de la irradiación gamma
Mesna en polvo	89,6	89,0	88,9
Mesna puro liofilizado	89,4	89,3	89,1
Mezcla liofilizada de Mesna y manitol	89,8	88,9	88,7

Los resultados muestran que las irradiaciones utilizadas tienen un efecto muy limitado sobre la pureza del

Mesna. De hecho, la pérdida de pureza máxima observada fue de aproximadamente un 1 %. Por lo tanto, el polvo de Mesna o el Mesna liofilizado se pueden esterilizar por irradiación.

- Toxicidad de formulaciones de Mesna que tienen diferentes concentraciones de Mesna

5 Se evaluó la citotoxicidad in vitro del Mesna en fibroblastos humanos MRC-5. Se realizaron dos experimentos. El primero se realizó con dos dosis de Mesna (5 % y 10 %) y NaCl (7,06 y 3,53 %) y el segundo se realizó con tres dosis de Mesna (5, 10 y 20 %) y las tres dosis correspondientes de NaCl (7,06, 3,53 y 1,76 %). Todas las muestras se analizaron por triplicado. La evaluación de la citotoxicidad se realizó después de los siguientes tiempos: T15 min, T30 min, T1 h, T2 h, T4 h, T8 h y T24 h.

10 Las células se descongelaron de acuerdo con el procedimiento operativo estándar n.º TEC-005 y se subcultivaron de acuerdo con el procedimiento operativo estándar n.º TEC-001. La línea celular se cultivó en matraces de 75 cm<sup>2</sup> en un medio de cultivo apropiado.

15 Evaluación cualitativa de citotoxicidad: A tiempos de observación T15 min, T30 min, T1 h, T2 h, T4 h, T8 h y T24 h, las células se examinaron microscópicamente y los cambios en la morfología general, la vacuolización, el desprendimiento, la lisis celular y la integridad de la membrana se observaron y evaluaron en comparación con las células no tratadas. Se asignó una puntuación basada en observaciones. Los criterios de las puntuaciones se especifican en la tabla 2 y los resultados se proporcionan en la tabla 3.

Tabla 2: Criterios para la evaluación cualitativa de citotoxicidad por examen microscópico

Puntuación	Reactividad	Observación
0	Ninguna	Pequeños gránulos intracitoplásmicos, sin lisis celular, sin disminución de la viabilidad.
1	Ligera	Un máximo del 20 % de las células son redondas, ligeramente adheridas sin gránulos intracitoplásmicos ni modificación morfológica. Se observan algunas células lisadas y una ligera inhibición de la proliferación.
2	Leve	Un máximo del 50 % de las células son redondas, sin gránulos intracitoplásmicos, sin lisis celular importante, se observa un máximo del 50 % de inhibición de la proliferación.
3	Moderada	Un máximo del 70 % de las células son redondas o lisadas, las capas celulares no están totalmente destruidas, pero se observa más del 50 % de inhibición de la proliferación.
4	Grave	Destrucción total o casi total de las capas celulares.

25 No se observó citotoxicidad por examen microscópico de células incubadas en medio de cultivo celular solamente. Se observaron daños celulares significativos con un máximo del 70 % de células redondas o lisadas y más del 50 % de inhibición de la proliferación (puntuación 3) tras 15 minutos de exposición al control positivo de fenol al 0,5 % (tabla 3). En conjunto, existe una clara tendencia a la citotoxicidad dependiente de la concentración observada con el tiempo de exposición tanto para la solución de Mesna como para la de NaCl (tabla 3). Se produjeron nulas o muy escasas diferencias en la citotoxicidad entre cada concentración de Mesna sometida a prueba y la correspondiente solución de NaCl con una osmolaridad similar (tabla 3). El incremento en la gravedad de la citotoxicidad es ligeramente más lento en la solución de Mesna al 20 % y al 10 % y más rápido en la solución de Mesna al 5 % en comparación con sus equivalentes de NaCl. A los 30 minutos, los efectos de la solución de Mesna al 5 % parecían ser más importantes que los de la solución de Mesna al 10 o 20 %.

35 Tabla 3: Evaluación cualitativa de citotoxicidad mediante examen microscópico de la línea celular MRC-5 tratada con Mesna al 20 %, 10 % o 5 %, fenol al 0,5 %, control de NaCl al 7,06 %, 3,53 % o 1,76 % o medio de cultivo durante 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h o 24 h. Las puntuaciones indicadas son la media de las dos puntuaciones. Los valores se indican como media ± DE.

	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
<b>Mesna al 20 %</b>	0,0	1,0	2,0	3,0	3,0	3,0	4,0
<b>NaCl al 7,06 %</b>	0,0±0,0	0,5±0,7	2,5±0,7	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	4±0
<b>Mesna al 10 %</b>	0,0±0,0	0,0±0,0	1,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	4±0
<b>NaCl al 3,53 %</b>	0,0±0,0	0,0±0,0	2±1,4	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	4±0
<b>Mesna al 5 %</b>	0,0±0,0	1,5±0,7	1,5±0,7	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	4±0
<b>NaCl al 1,76 %</b>	0,0	0,0	1,0	2,0	3,0	3,0	4,0
<b>Fenol al 0,5 %</b>	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	4,0±0,0
<b>Medio de cultivo</b>	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0

40 Evaluación cuantitativa del ensayo MTT de citotoxicidad: La citotoxicidad cuantitativa se evaluó después del

tratamiento con T15 min, T30 min, T1 h, T2 h, T4 h, T8 h y T24 h mediante un ensayo de viabilidad usando el reactivo MTT. La citotoxicidad se define como una viabilidad de una sustancia de prueba por debajo del 70 % en comparación con el medio de cultivo. Los porcentajes de viabilidad celular se muestran en la tabla 4 y la tabla 5.

5      Tabla 4: Evaluación cuantitativa de citotoxicidad de la línea celular MRC-5 tratada con Mesna al 20 %, 10 % o 5 %, fenol al 0,5 %, control de NaCl al 7,06 %, 3,53 % o 1,76 % o medio de cultivo durante 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h o 24 h. Los resultados se expresan como porcentaje de viabilidad celular en comparación con el medio de cultivo (100 % de viabilidad).

Tiempo en h	Mesna al 20 %	NaCl al 7,06 %	Mesna al 10 %	NaCl al 3,53 %	Mesna al 5 %	NaCl al 1,76 %	Fenol al 0,5 %
0,25	-10,2±5,2*	45,2±11,9*	62,3±5,9*	82,7±3,7*	66±5*	88,8±1,2*	10,9±2,3
0,5	-1,2±12,8*	25,3±5,7*	54,8±7,1	55,4±13,7	47,6±20,9*	102,6±3,2*	13,2±4,6
1	47,2±4,7°	12,7±4,2	20,6±3,7	16,3±5,8	50,4±8,1*	95±3,3*	11,3±2,5
2	11,8±0,6	12,3±2,4	4,1±2,7	12,7±2,6	39,7±10,8*	75,5±13,7*	13,6±3,6
4	4,6±7,3	10,8±1,8	3,2±2,4	10,5±1,6	12±4,7*	44±0,4*	10,4±1,7
8	12,1±17,7	14,6±6,4	3,3±5,2	14,4±6,2	3,4±2,5*	23,1±1*	14,2±5,6
24	18,3±7	7,3±0,7	1,1±2,8	7,2±0,8	1,4±3,4	8±0,4	8,5±1,5

10      ° Valor excluido (no conforme con las observaciones cualitativas); \* diferencia significativa entre la solución de Mesna y la correspondiente solución de NaCl (p <0,05).

15      De acuerdo con las directrices ISO 10993-5:2009, cuanto menor es el valor de viabilidad (en porcentaje), mayor es la citotoxicidad de la sustancia sometida a prueba. Los resultados de la evaluación cuantitativa de citotoxicidad confirman los resultados del análisis cualitativo: en el grupo de control positivo de fenol al 0,5 % se observó citotoxicidad (porcentaje de viabilidad inferior al 70 % en comparación con el medio de cultivo) en todos los puntos temporales.

20      En conjunto, existe una clara tendencia a la citotoxicidad dependiente de la concentración observada con el tiempo de exposición tanto para la solución de Mesna como para la de NaCl. Globalmente, la citotoxicidad de la solución de Mesna al 5 % es menor que la citotoxicidad de la solución de Mesna al 10 % y al 20 %, lo que justifica la preferencia por concentraciones bajas de Mesna, es decir, 5 % y menos, en comparación con concentraciones altas de Mesna, es decir, 10 % o 20 %, para indicaciones clínicas. Esto es en particular evidente para tiempos de exposición entre 1 y 4 horas (tabla 5).

25      Se produjeron nulas o muy escasas diferencias en la citotoxicidad entre cada concentración de Mesna al 20 % o al 10 % sometida a prueba y la correspondiente solución de NaCl con una osmolaridad similar (7,06 % y 3,53 %, respectivamente). El tiempo para alcanzar la citotoxicidad (70 % de la viabilidad celular en comparación con el medio de cultivo) es más corto en la solución de Mesna al 20 % en comparación con su equivalente de NaCl (tabla 5).

30      Después de 15 minutos, las soluciones de Mesna al 5 y 10 % están muy cerca del límite del 70 % (66 y 62,3 % de viabilidad, respectivamente). La solución de NaCl al 1,76 % no es citotóxica después de 2 horas.

35      Tabla 5: Comparación entre las diversas concentraciones de Mesna

Tiempo	Mesna al 5 %	Mesna al 10 %	Mesna al 5 %	Mesna al 20 %	Mesna al 10 %	Mesna al 20 %
15 min	66±5	62,3±5,9	66±5*	-10,2±5,2*	62,3±5,9*	-10,2±5,2*
30 min	47,6±20,9	54,8±7,1	47,6±20,9*	-1,2±12,8*	54,8±7,1*	-1,2±12,8*
1 h	50,4±8,1*	20,6±3,7*	50,4±8,1	47,2±4,7°	20,6±3,7	47,2±4,7°
2 h	39,7±10,8*	4,1±2,7*	39,7±10,8*	11,8±0,6*	4,1±2,7	11,8±0,6
4 h	12±4,7*	3,2±2,4*	12±4,7*	4,6±7,3*	3,2±2,4	4,6±7,3
8 h	3,4±2,5	3,3±5,2	3,4±2,5	12,1±17,7	3,3±5,2	12,1±17,7
24 h	1,4±3,4	1,1±2,8	1,4±3,4	18,3±7	1,1±2,8	18,3±7

\* significativamente diferente (p <0,05); ° valor excluido

40      Los resultados de los experimentos realizados muestran que los efectos del Mesna son más perjudiciales para las células que el NaCl con una osmolaridad similar. Esto es más pronunciado cuando se usan dosis bajas de ambos productos (Mesna al 5 % y NaCl al 1,76 %). Esto se explica por el hecho de que el impacto de los límites de disulfuro del Mesna es claramente notable, mientras que, a dosis más altas, el impacto de la hipertonicidad es en gran medida dominante.

Al comparar las concentraciones de 5 % y 10 % de Mesna, es decir, las concentraciones utilizadas en la mayoría de los ensayos clínicos, el Mesna al 5 % parece claramente menos citotóxico que el Mesna al 10 %, especialmente después de un largo período de exposición.

5 - Efecto tampón sobre la viabilidad y la proliferación bacterianas

Un tampón que consiste en una solución de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 10 mM + NaCl 75 mM y que tiene un pH de 9 se sometió a prueba para determinar su capacidad de permanecer contaminado con el tiempo. El tampón estaba contaminado con 100 bacterias/ml. Las bacterias se seleccionaron por su resistencia al pH básico y su capacidad para generar una concentración significativa de endotoxinas. La contaminación se realizó por triplicado utilizando una mezcla de las 3 bacterias siguientes: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Vibrio parahaemolyticus*.

Los tampones contaminados se incubaron durante 3 semanas. Un control negativo que era un tampón no contaminado también se incubó durante 3 semanas. El número de bacterias viables se determinó justo después de la siembra (T0), 1 semana después de la siembra (T1) y 2 semanas después de la siembra (T2). La viabilidad de las bacterias se determinó sembrando 100 µl del tampón contaminado en agar nutritivo que se incubó a 35 °C durante un máximo de 72 h. Los resultados se muestran en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6: número de bacterias viables en el tampón de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 10 mM + NaCl 75 mM

	T0	T1	T2
Tampón sembrado con la mezcla bacteriana (promedio de 3 análisis)	130 UFC/ml	Sin proliferación	Sin proliferación
Tampón de control negativo	Sin proliferación	Sin proliferación	Sin proliferación
Agar de control negativo	Sin proliferación	Sin proliferación	Sin proliferación

Los resultados muestran que el tampón de la formulación de Mesna inhibe la viabilidad y la proliferación bacterianas.

25 - Efecto tampón sobre la producción de endotoxinas bacterianas

Paralelamente a las pruebas realizadas para determinar la viabilidad bacteriana en el tampón de la invención, se llevaron a cabo pruebas para evaluar el nivel de producción de endotoxinas bacterianas. Las pruebas se realizaron de acuerdo con los criterios del método D de la Farmacopea Europea (edición 8.6), a saber, el método de cinética cromogénica.

Se introdujeron 750 ml de tampón fosfato 10 mM que contenía NaCl 75 mM en un matraz sellado estéril. Se prepararon seis matraces, de los cuales 3 matraces se sembraron con la mezcla bacteriana descrita anteriormente y 3 matraces no se sembraron con bacterias (utilizados como control negativo).

La tapa del matraz sellado se desinfectó con etanol; a continuación, se tomaron 150 µl de la muestra con una jeringa de 1 ml y una aguja 25G y se introdujeron en un tubo "Endosafe".

El tampón inoculado se diluyó a continuación 40 veces. Primero se preparó una solución diluida 10 veces. Para ello, se introdujeron 900 µl de agua para la prueba de endotoxina bacteriana (BET) y 100 µl del tampón sembrado en un tubo Endosafe®. A continuación, se cubrió el tubo con un parafilm, se agitó vorticialmente durante 30 segundos y se dejó reposar durante 5 min. La solución diluida 10 veces está lista. Para la preparación de la dilución de 40 veces, se introdujeron 750 µl de agua para BET y 250 µl del tampón diluido 10 veces en un tubo Endosafe®. A continuación, se cubrió el tubo con un parafilm, se agitó vorticialmente durante 30 segundos y se dejó reposar durante 5 min. Se retiró el parafilm y se introdujeron 25 µl de la solución en cada canal del cartucho. El cartucho se analizó utilizando el Endosafe® nexgen-PTSTM. Para repetir las muestras (tres repeticiones), se realizó todo el procedimiento (repeticiones independientes).

Las pruebas BET se realizaron en los siguientes puntos temporales: día 0, día 4, día 11 y día 21 después de la siembra. Los resultados se muestran en la tabla 7 a continuación.

Tabla 7: Resultados de la prueba BET para tampón Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 10 mM + NaCl 75 mM

	T0	T4	T11	T21
Tampón sembrado con la mezcla bacteriana (promedio de 3 análisis)	<0,2 UE/ml	<0,2 UE/ml	<0,219 UE/ml	<0,23 UE/ml
Tampón de control negativo	0 UE/ml	0 UE/ml	0 UE/ml	0 UE/ml

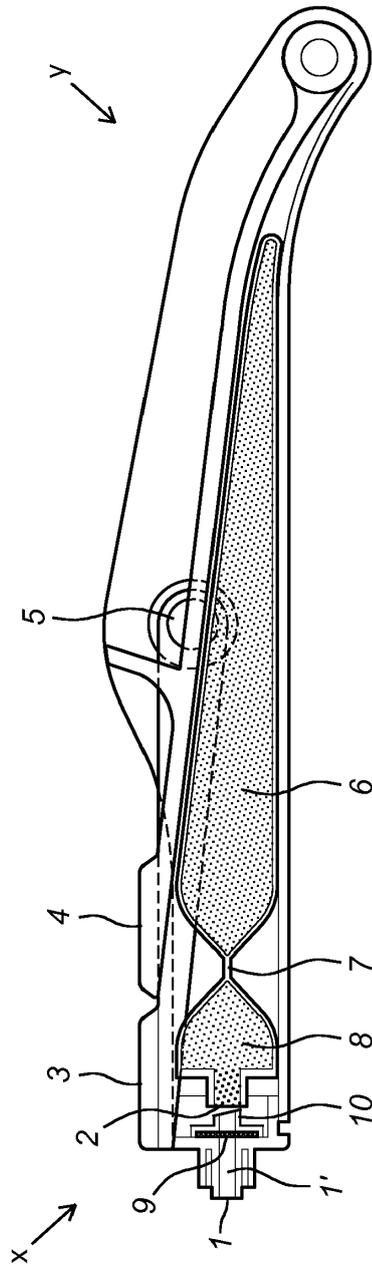
## ES 2 795 994 T3

El nivel de endotoxinas fue siempre  $<0,025$  UE/ml, que es el límite permitido de endotoxinas para productos inyectables. El tampón sometido a prueba no promueve la producción de endotoxinas bacterianas y evita la proliferación bacteriana. Se obtuvieron resultados similares para un tampón fosfato ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  10 mM) solo (es decir, sin NaCl 75 mM).

5

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un dispositivo para administrar una formulación de Mesna a tejidos y/u órganos, que comprende una primera cámara que comprende el Mesna en forma sólida, una segunda cámara que comprende un tampón y al menos una salida para administrar la formulación de Mesna (2-mercaptoetanosulfonato de sodio), estando dicha salida en comunicación fluida con al menos una de las cámaras; dichas cámaras están separadas entre sí por al menos un medio de separación rompible y están en comunicación fluida entre sí tras la rotura de dicho medio de separación, formando de este modo la formulación de Mesna, caracterizada porque el pH del tampón comprendido en la segunda cámara es al menos 8,5, en el que el tampón carece de átomos de carbono.  
10
2. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1, en el que el tampón comprende fosfato de modo que la proporción entre el fosfato y el Mesna es de al menos 1/500 y como máximo 1/2.
- 15 3. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la concentración de la formulación de Mesna es como máximo del 10 %, preferentemente como máximo del 5 %.
4. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el tampón comprende entre un 0 % y un 0,9 % de NaCl, preferentemente entre un 0,2 % y un 0,6 % de NaCl.  
20
5. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende al menos un medio de control que proporciona el control del volumen de solución que sale del dispositivo.
- 25 6. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la salida se puede conectar a un segundo dispositivo seleccionado del grupo que comprende dispositivos quirúrgicos, bombas de alta presión, tubos de suministro, aplicadores, sistemas de cirugía mínimamente invasiva y bombas de baja presión.
- 30 7. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el Mesna comprendido en la primera cámara está en forma cristalina o en forma liofilizada.
8. Un proceso para la preparación de una formulación de Mesna, que comprende las etapas de disolver el Mesna en forma sólida en un tampón, obteniendo de este modo la formulación de Mesna, en el que el proceso carece de etapas en las que se añaden estabilizadores y/o antioxidantes después de disolver el Mesna en el tampón y se caracteriza porque el pH del tampón es al menos 8,5, en el que el tampón carece de átomos de carbono.  
35
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el Mesna está en forma cristalina o en forma liofilizada.  
40
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que la etapa de disolver el Mesna en un tampón se lleva a cabo en un dispositivo como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 45 11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la concentración de la formulación de Mesna preparada es como máximo del 10 %, preferentemente como máximo del 5 %.



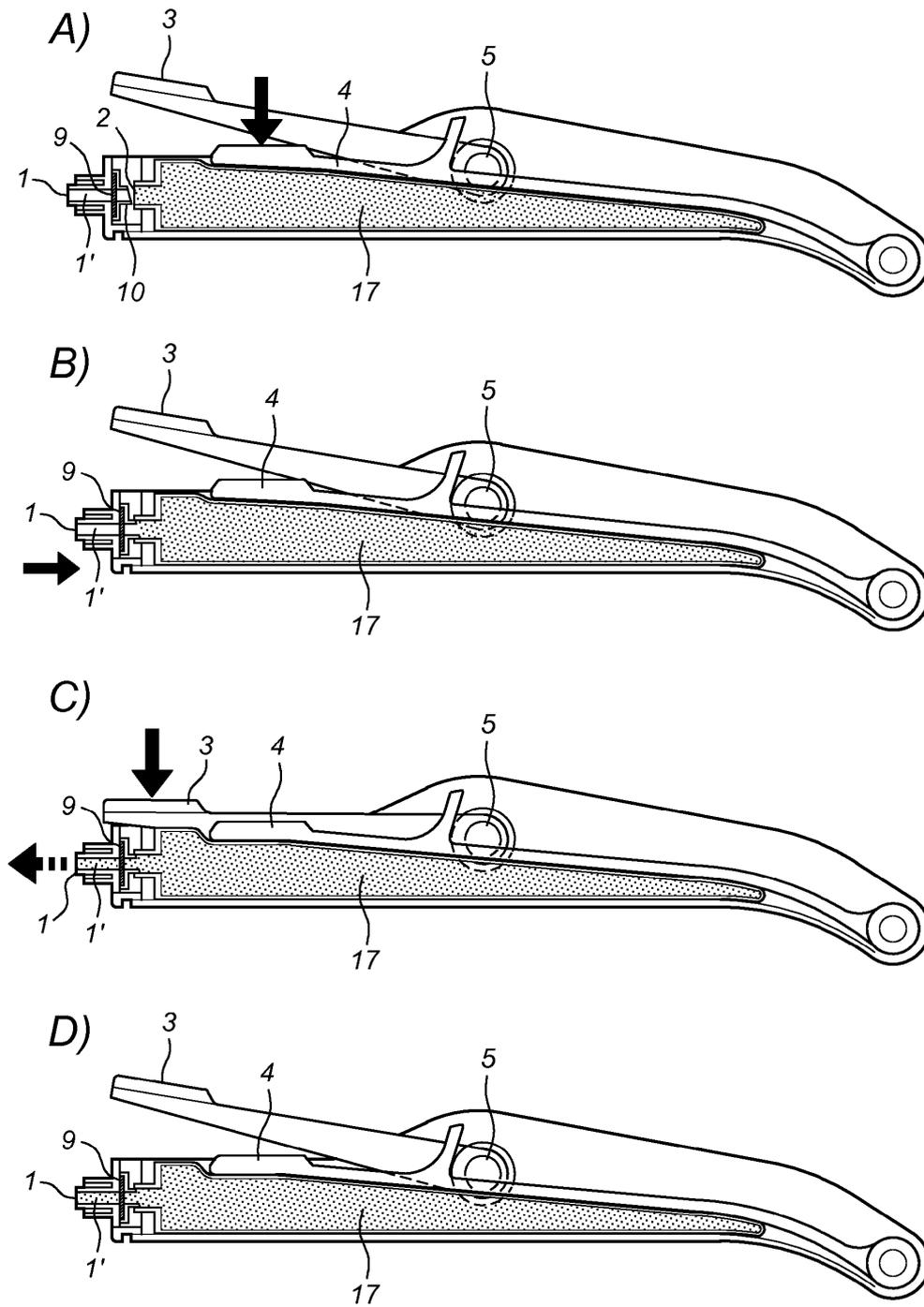


Fig. 2

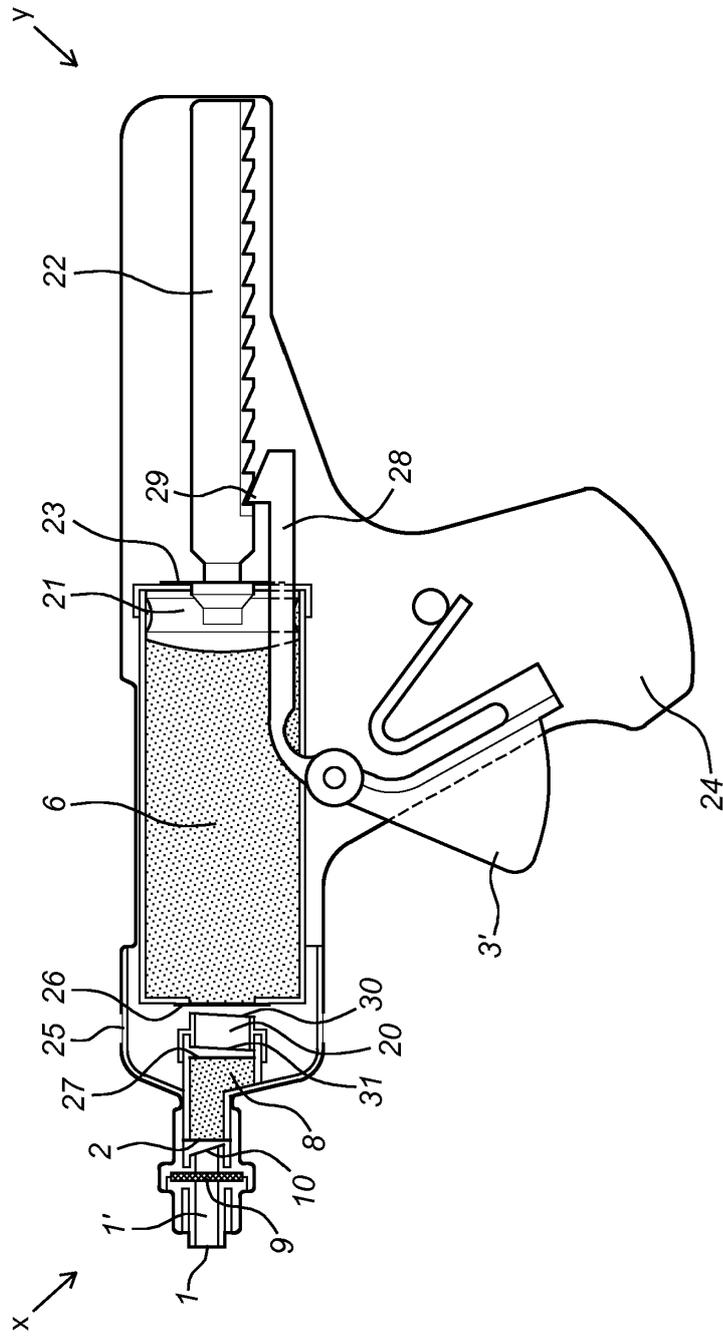


Fig. 3

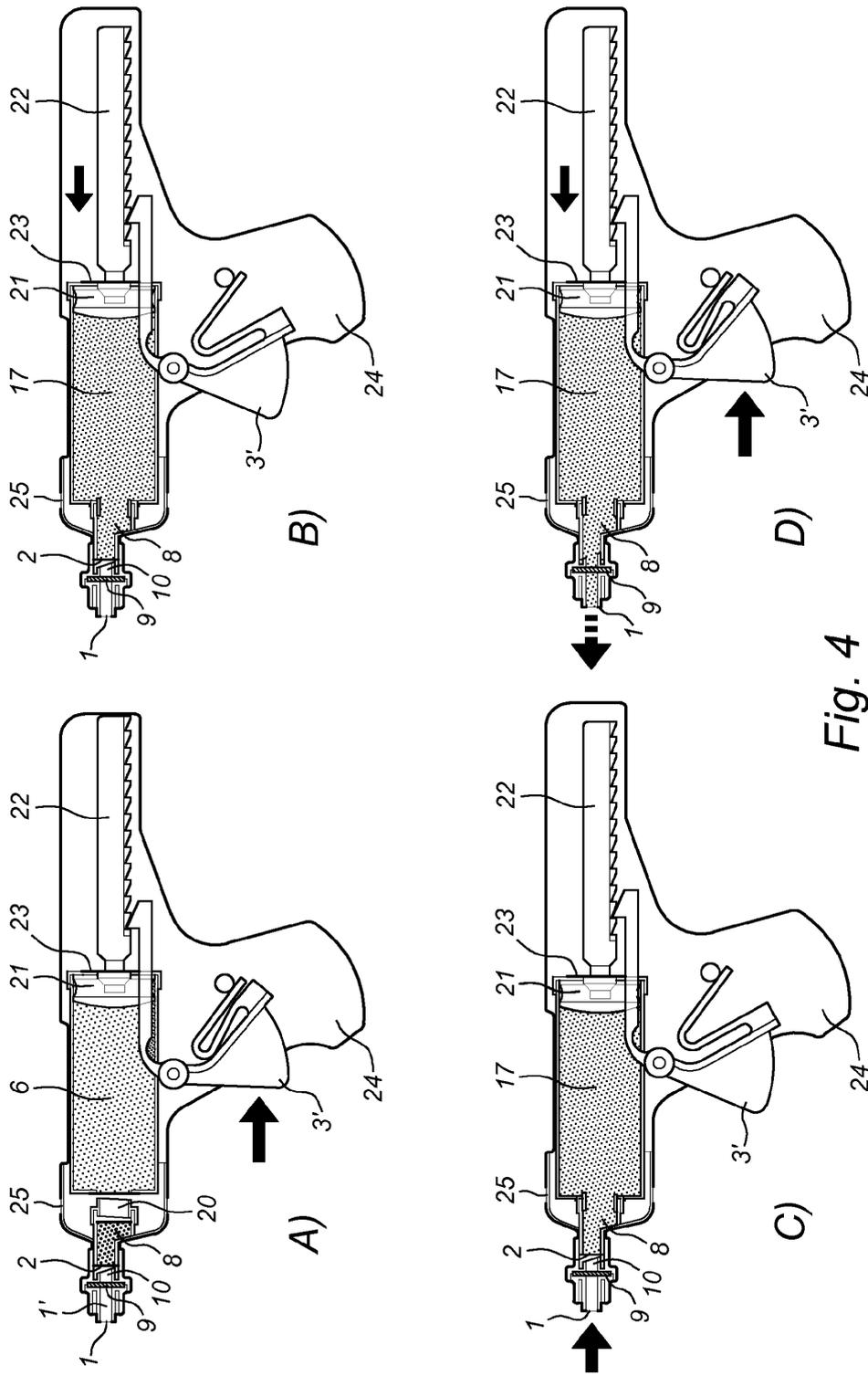


Fig. 4

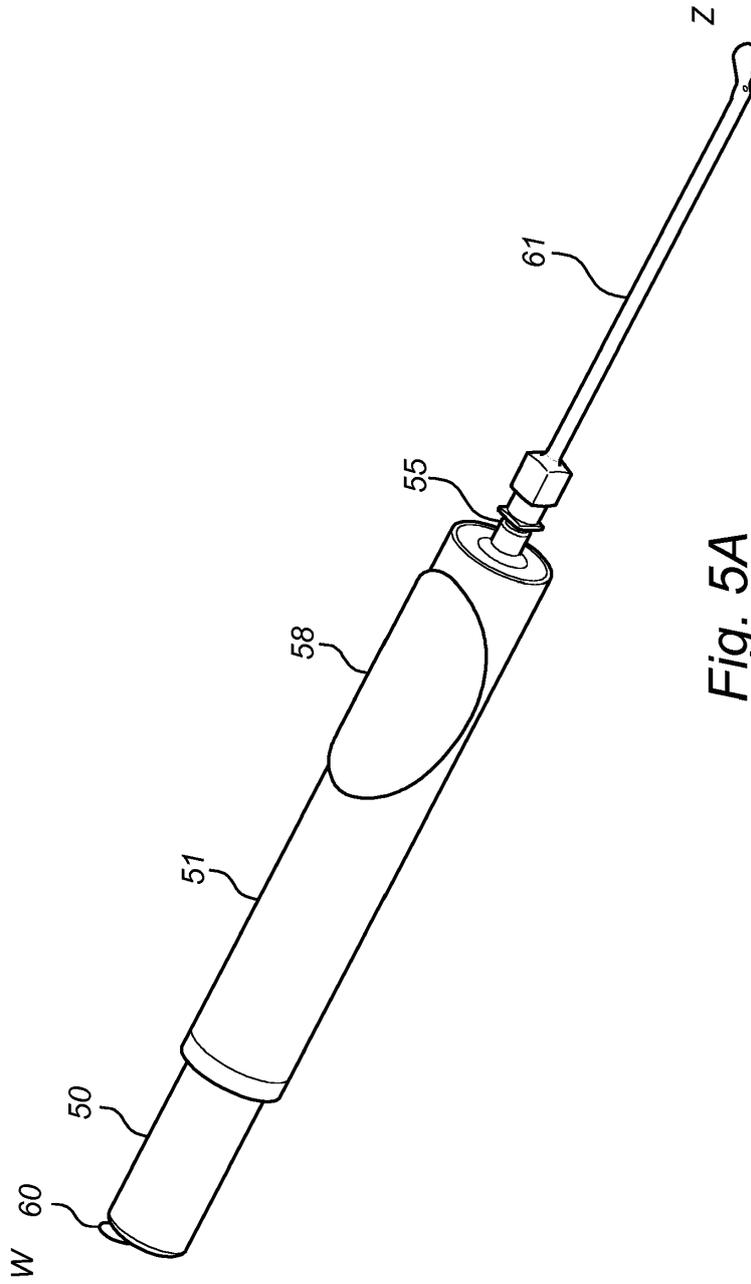
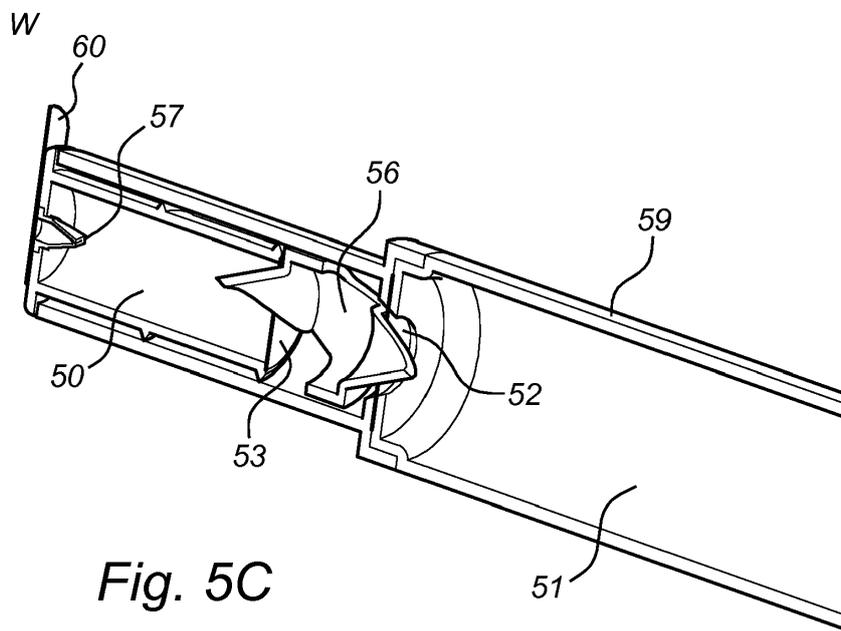
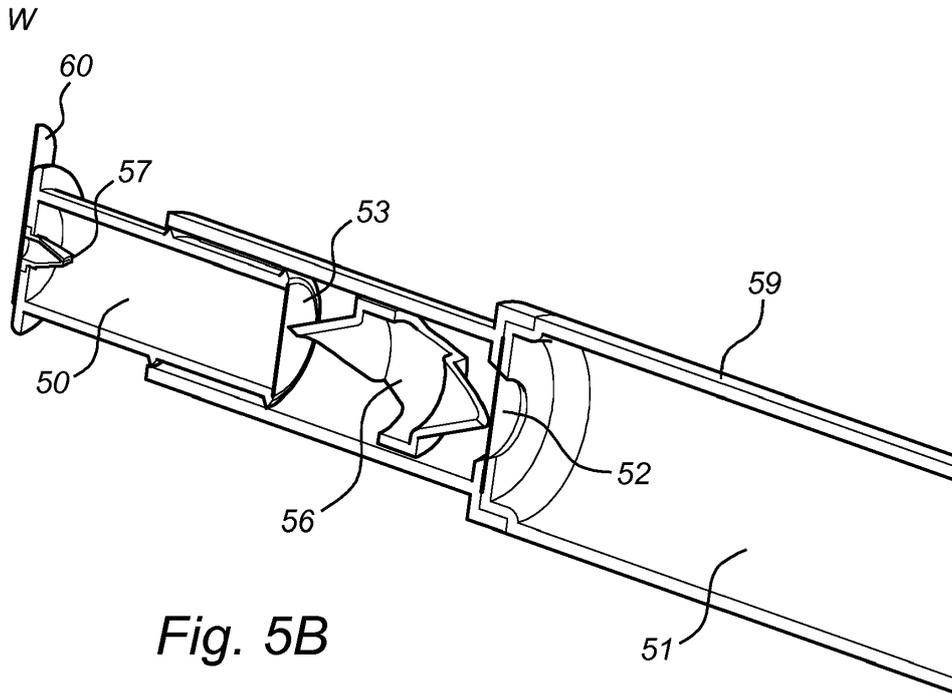
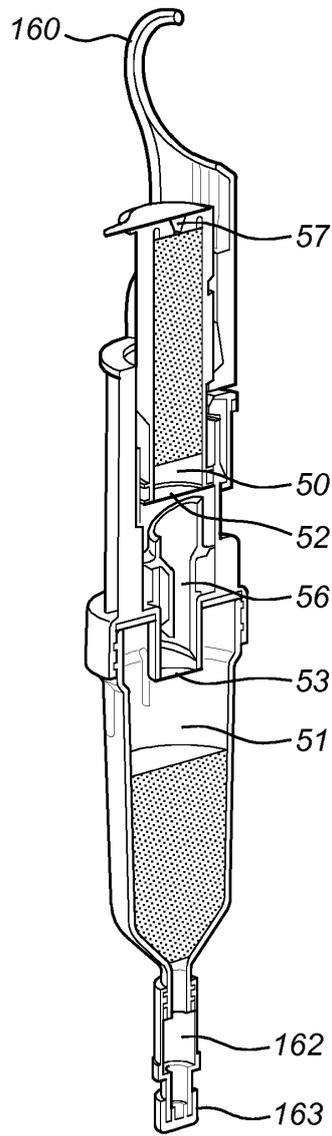


Fig. 5A





*Fig. 5'*

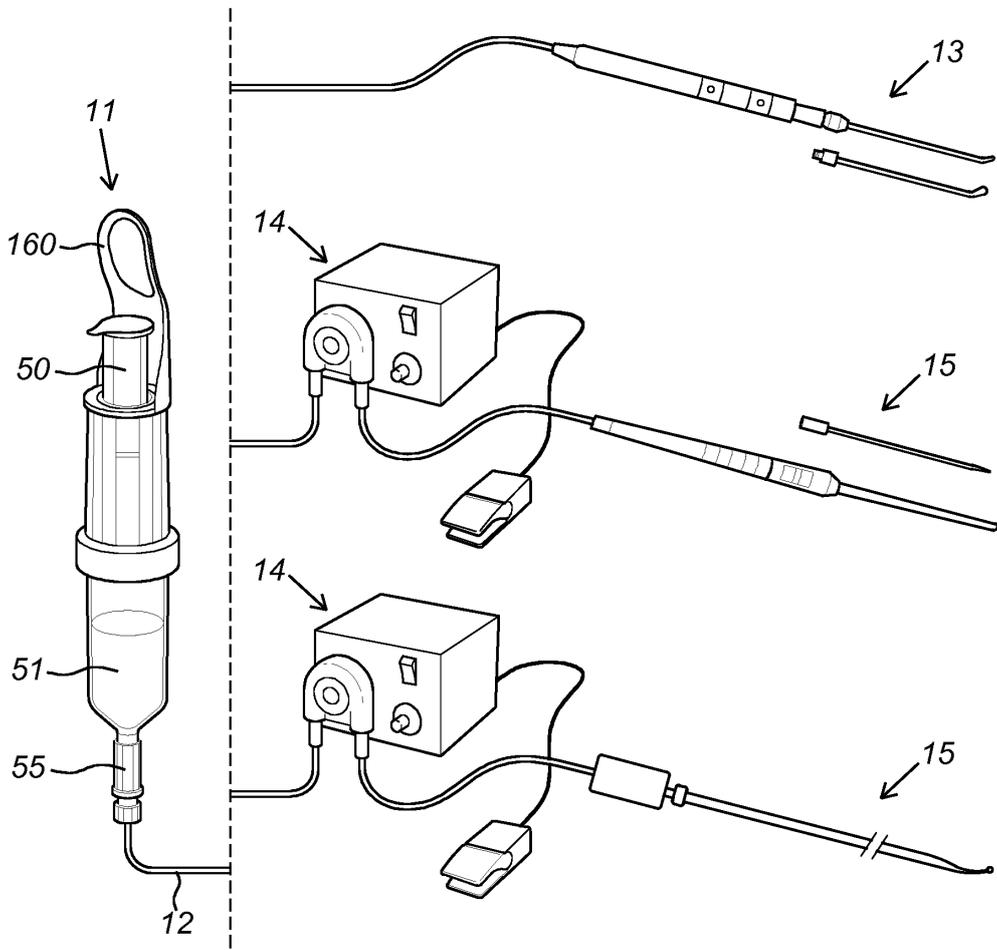


Fig. 5D

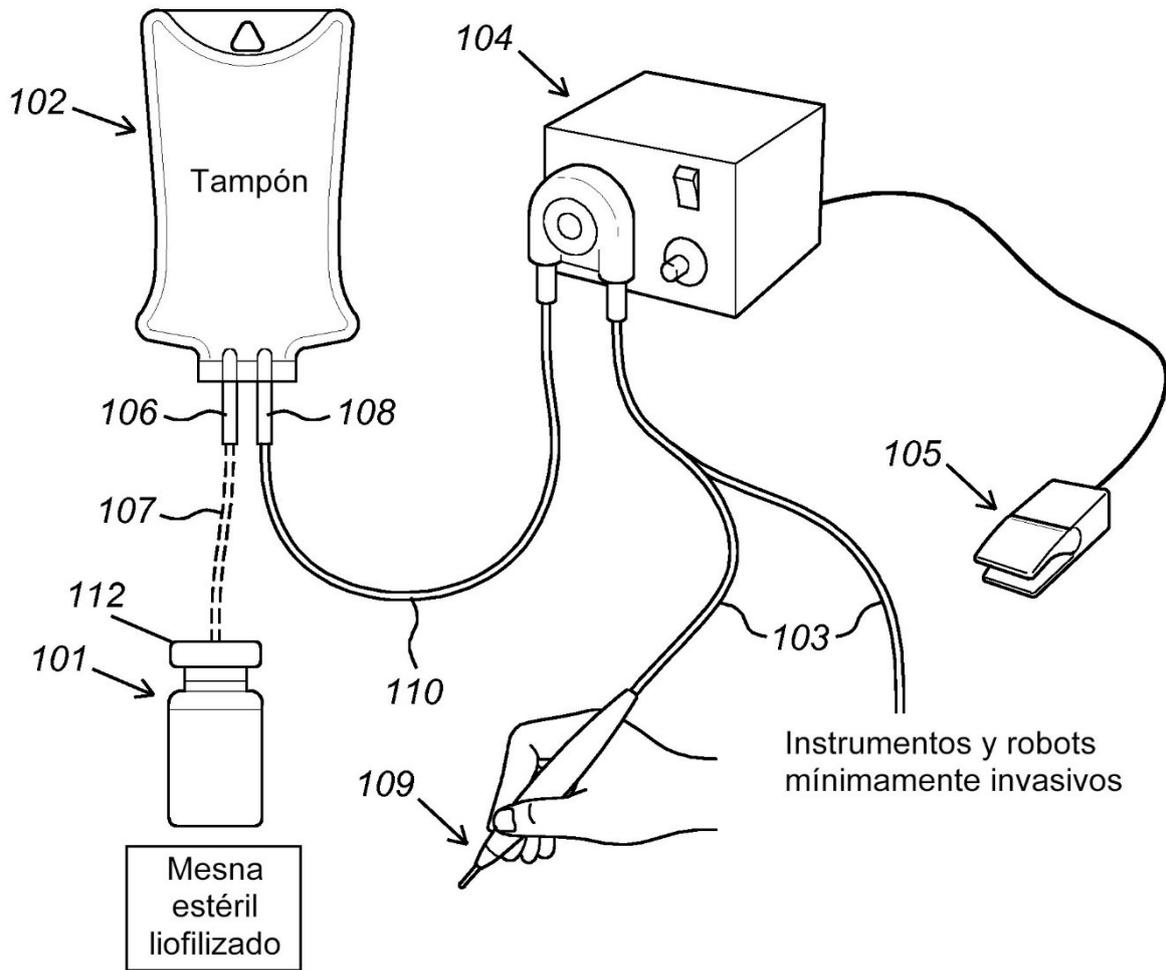


Fig. 6