(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 289 947**

(21) Número de solicitud: 200601995

(51) Int. Cl.:
A61K 9/12 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación: **25.07.2006**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.2008**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **01.02.2008**

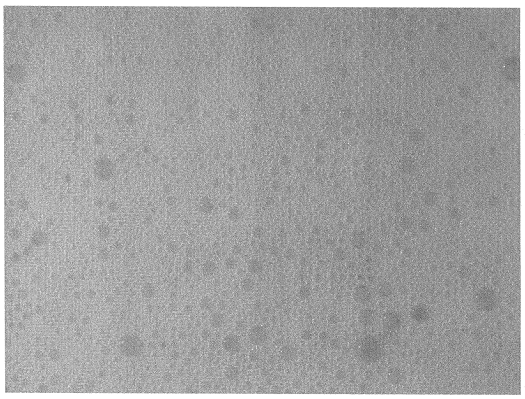
(71) Solicitante/s:
Universidade de Santiago de Compostela
Edificio CACTUS - Campus Sur
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES

(72) Inventor/es: **Carreira Villamor, José Martín y**
Górriz Gómez, Elías

(74) Agente: **No consta**

(54) Título: **Microespuma esclerosante con CO_2, dispositivo de preparación y sus aplicaciones.**

(57) Resumen:
Microespuma esclerosante con CO_2, dispositivo de preparación y sus aplicaciones.
Microespuma esclerosante que comprende su preparación con dióxido de carbono puro, (CO_2 puro), al que se le añade la sustancia esclerosante, tal como polidocanol, sulfato sódico de tetradecilo, solución glucosa hipertónica o glucosalina; glicerol crómico, oleato de etanolamina, morruato sódico, soluciones de yodo u otras. La microespuma mezclado con albúmina, o cualquier agente tensioactivo biocompatible de fase acuosa, tal como poisorbato 20 o polisorbato 80. Asimismo, un sistema manual, hermético, portátil y estéril, para la preparación de la microespuma consistente en una bolsa de plástico, conteniendo el CO_2, llaves de dos o tres vías, y jeringas convencionales o Luer Lock. Uso de la microespuma esclerosante para terapéutica endovascular.



ES 2 289 947 A1

DESCRIPCIÓN

Microespuma esclerosante con CO_2, dispositivo de preparación y sus aplicaciones.

La microespuma esclerosante con CO_2, se mezcla con polidocanol u otra sustancia esclerosante, a las que se puede asociar albúmina o cualquier otro agente tensioactivo. La microespuma es obtenida herméticamente con un sistema de jeringas y una llave de dos o tres vías, y tiene aplicación en terapéutica endovascular.

Estado de la técnica

Son muchas las sustancias esclerosantes que se han usado en los tiempos pasados y se siguen usando en la actualidad en el tratamiento de las enfermedades del sistema vascular, ya se afecte primaria o secundariamente a enfermedades de otros órganos y sistemas. Algunas de estas sustancias se emplean en determinados tipos de enfermedades del sistema vascular y otras son de uso genérico, pero globalmente la lesión endotelial que producen y la posterior trombosis y fibrosis, son los aspectos fundamentales del efecto terapéutico. Con otros materiales tales como espirales o las microesferas, se busca la oclusión del vaso. La necrosis tisular es un efecto secundario a evitar en todos ellos.

De entre las sustancias al uso, el etanol al 95-100%, se usa fundamentalmente para escleroterapia de malformaciones vasculares hemodinámicamente inactivas (MVHI), siguiendo la clasificación de Mulliken (Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. Plast. Reconstr. Surg. 1982; 69: 412-420) , y en embolización de varices esofágicas secundarias a hipertensión portal. El Ethibloc, que es una solución alcohólica de zeina, consiste en una mezcla de aminoácidos, medio de contraste y etanol y se usa fundamentalmente en MVHI y linfangiomas. El OK-432 (Picibanil; Chugai Pharmaceutical Co., Tokio, Japan), es una preparación biológica liofilizada derivada del Streptococcus pyogenes, que ha sido introducida por Ogita (Ogita S, *et al.* Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. Br. J. Surg. 1987; 74(8): 690-1) para la esclerosis de lesiones irresecables. El OK-432 ha demostrado beneficios promoviendo una respuesta inflamatoria importante y fibrosis del tejido linfático.

En lesiones superficiales pequeñas, algunos autores usan el tetradecyl sulfato (Sotradecol). El N-butil Cianocrilato (Hystoacryl; B. Braun, Melsungen, Germany), también es una sustancia usada sobre todo en el sistema vascular del sistema nervioso. Varios tipos de partículas de polivinilo alcohol (Ivalon; Cook, Bloomington, Ind.) habitualmente usada en sangrados arteriales activos; el onyx, de reciente aparición (Lagares A, *et al.* Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinicopathological experience in 23 patients. Neurosurgery 2002; 51(6): 1525-6) está empezando a ocupar un espacio importante en el elenco terapéutico; las espirales de muy diversos tipos y los polímeros superabsorbentes en forma de microesferas completan el panorama de las sustancias de embolización frecuentemente usadas en la actualidad.

El polidocanol (aethoxiesclerol) ha demostrado ser una sustancia simple, efectiva y cómoda para la escleroterapia de las malformaciones vasculares periféricas (MVP) y la mencionamos aparte porque es uno de los componentes utilizados en la microespuma objeto de este trabajo.

Una microespuma inyectable, que contiene un agente esclerosante, aparece descrita por Cabrera en la patente española ES 2068151, de uso primordial en venas varicosas de miembros inferiores y que se basa en obtener microespuma con diversas sustancias como el polidocanol y otras, asociadas con gases y en ambientes no herméticos con un sistema mecánico de rotación que provoca la formación de microespuma.

El hecho de poder valorar la inyección de las diversas sustancias aquí mencionadas con sistemas de radiología intervencionista avanzados ha favorecido la valoración de los distintos materiales usados y en concreto de la sustancia aquí descrita. Ninguna de las descritas es la sustancia ideal aplicable a toda la patología vascular, dependiendo del carácter de la enfermedad y de la localización, son de aplicación unos u otros, y los riesgos y efectos secundarios dependientes de su aplicación también cambian.

Descripción de la invención

Como se describe en el apartado anterior, son muy variadas las sustancias empleadas para la esclerosis y embolización del sistema vascular, consecuencia también de la gran diversidad de patología que afecta a este sistema corporal. La invención propuesta tiene como componente fundamental el CO_2 puro, gas habitual en el sistema corporal que asociado a una sustancia esclerosante, tal como el polidocanol, sulfato sódico de tetradecilo, solución glucosa hipertónica o glucosalina; glicerol crómico, oleato de etanolamina, morruato sódico, soluciones de yodo u otras, y añadiendo o no albúmina, o cualquier agente tensioactivo biocompatible de fase acuosa, tal como polisorbato 20 o polisorbato 80, genera una microespuma, tras su agitación, que por sus características es ideal para el tratamiento de muchas de las enfermedades del sistema vascular. La razón de esta afirmación es que el CO_2 es un gas que no provoca alergias ni daños tisulares usado en la proporción adecuada, tiene una afinidad muy alta por la hemoglobina, por lo que va a ser retirado eficazmente y en poco tiempo del sistema corporal, y va a ser exhalado a través del pulmón. El CO_2 puro, mezclándolo con una sustancia esclerosante, va a provocar un efecto multiplicador de volumen, logrando una óptima esclerosis con unos efectos secundarios mínimos, favoreciendo además la penetración en vasos de reducido tamaño en circunstancias complejas, como son las MVP (malformaciones vasculares periféricas). Precisar, asimismo, que el aire ambiente tiene componentes tóxicos (nitrógeno), por lo cual no es la sustancia adecuada para la preparación de este tipo de mezclas.

El proceso de preparación y obtención de la microespuma se basa en mezclar CO_2 puro con polidocanol, u otra sustancia esclerosante, como las mencionadas anteriormente, a las que se puede asociar albúmina o cualquier agente tensioactivo biocompatible de fase acuosa, tal como polisorbato 20 o polisorbato 80, en condiciones estériles y herméticas para obtener microespuma e inyectarla acto seguido en el sistema vascular.

El proceso de obtención de la microespuma se inicia cargando 2 cm^3 de polidocanol, u otra sustancia esclerosante, en una jeringa de 10 cm^3, preferiblemente con sistema Luer Lock. En otra jeringa similar, se aspiran 8 cm^3 de CO_2 de una bolsa previamente cargada con CO_2 o directamente de una bala dotada con un

regulador de presión y un adaptador al sistema Luer Lock. En la solicitud de patente de Lorenzo Tessari de Pub N°.: US 2002/0077589 A1, se emplean jeringas de diferente tamaño. Para poder aspirar el CO_2 de forma controlada y estanca de la bala o de una bolsa de CO_2, colocamos una llave de dos o tres vías adosada a la jeringa y aspiramos 8 cm^3 de gas, cerrando a continuación la llave, de esta forma tenemos 8 cm^3 de CO_2 cerrados herméticamente en una jeringa con una llave de dos o tres vías y en otra jeringa 2 cm^3 de polidocanol. A continuación ponemos en contacto el contenido de ambas jeringas abriendo la llave, si es de dos vías, o cerrando la tercera vía si es de tres. Se inyecta, repetidamente y con rapidez, el contenido de una en la otra, cogiendo con una mano una jeringa y con la otra mano la segunda jeringa. Se inyecta con fuerza el contenido de una en la otra a una velocidad aproximada de dos inyecciones por segundo durante 10 segundos y se obtiene la mezcla que ya queda alojada en cualquiera de las dos jeringas, obteniéndose así una microespuma, objeto de la presente invención, que se inyecta acto seguido en el espacio endovascular previamente cateterizado.

La inyección endovascular se puede realizar conectando la tercera vía, de la llave de tres vías, al catéter alojado en el interior del sistema vascular a tratar, y cerrando por tanto con la llave, la jeringa ya vacía.

Si hemos usado una llave de dos vías, una vez obtenida la microespuma, cerramos la jeringa que contiene la microespuma, retiramos la vacía y conectamos esta vía con el catéter endovascular, procediendo a la inyección de la sustancia.

Este proceso de obtención de la microespuma dura 3 ó 4 minutos, y se realiza en la misma sala una vez preparada la cateterización selectiva de la zona enferma. La microespuma se mantiene en condiciones adecuadas durante 3 ó 4 minutos, tiempo suficiente para llevar a cabo la esclerosis.

Lógicamente este proceso se puede repetir tantas veces como sea preciso para realizar las inyecciones necesarias para tratar la patología subsecuente.

La microespuma obtenida tiene un tamaño de burbuja de 10 a 100 micras, aunque la mayor proporción de burbujas oscila en torno a las 50 micras. En la práctica clínica que tenemos con esta microespuma ha demostrado ser muy apropiado en el tratamiento de MVP tanto MVHI como malformaciones vasculares hemodinámicamente activas, sobre todo en miembros en donde el uso de compresores ayuda a enlentecer el flujo de la malformación, favoreciendo así el efecto esclerosante del compuesto. Las dilataciones de venas de miembros y varices esofágicas también serían indicaciones de uso. No parece adecuado, sin embargo, su uso en sangrados arteriales activos y malformaciones intracraneales.

Descripción de las figuras

Fig. 1. Bala de CO_2 dotada con un regulador de presión y un adaptador de plástico al sistema Luer Lock que nos permitirá obtener una pequeña cantidad de CO_2 puro de forma controlada.

Fig. 2. Polidocanol a diversas concentraciones, bolsa que contiene CO_2, con una salida con sistema Luer Lock, preparada para suministrar CO_2 puro herméticamente al sistema de llave de tres vías; y dos jeringas convencionales, adjunto. También aparece en la imagen un sistema de alargaderas que puede facilitar la inyección de la microespuma a través del catéter.

Fig. 3. En una jeringa ya hemos cargado 2 cm^3 de polidocanol, y en la otra estamos cargando 8 cm^3 de CO_2 obtenidos de la bolsa a partir de una conexión Luer Lock. La llave de tres pasos nos permite realizar esta aspiración de forma hermética y estéril.

Fig. 4. Tras haber inyectado el contenido de una jeringa en la otra, a través de la llave, hemos obtenido la microespuma, que se aloja en una de las jeringas, lista para su inyección endovascular.

Fig. 5. Detalle de la obtención de la microespuma. Se cogen las jeringas con ambas manos. La llave conecta el contenido de la una con la otra. En una jeringa hay 2 cm^3 de polidocanol, y en la otra hay 8 cm^3 de CO_2.

Fig. 6. Tras inyectar el contenido de la una en la otra, comienza la generación de la microespuma.

Fig. 7. Tras unos segundos de agitación, se observa la microespuma en una de las jeringas, lista para su inyección endovascular.

Fig. 8. Detalle de la microespuma a 100 aumentos.

REIVINDICACIONES

1. Microespuma esclerosante que comprende su preparación con un solo gas, el dióxido de carbono puro, (CO_2 puro), al que se le añade la sustancia esclerosante de interés terapéutico al uso, tal como polidocanol, sulfato sódico de tetradecilo, solución glucosa hipertónica o glucosalina; glicerol crómico, oleato de etanolamina, morruato sódico, soluciones de yodo u otras.

2. Microespuma esclerosante con CO_2 puro, según la reivindicación 1, mezclado con albúmina, o cualquier agente tensioactivo biocompatible de fase acuosa, tal como poisorbato 20 o polisorbato 80.

3. Uso de la microespuma esclerosante, según las reivindicaciones 1 y 2 para preparar composiciones farmacéuticas destinada a terapéutica endovascular.

4. Un sistema manual, hermético, portátil y estéril, para la preparación de la microespuma de las reivindicaciones anteriores, consistente en una bolsa de plástico conteniendo el CO_2, llaves de dos o tres vías, y jeringas convencionales o Luer Lock.

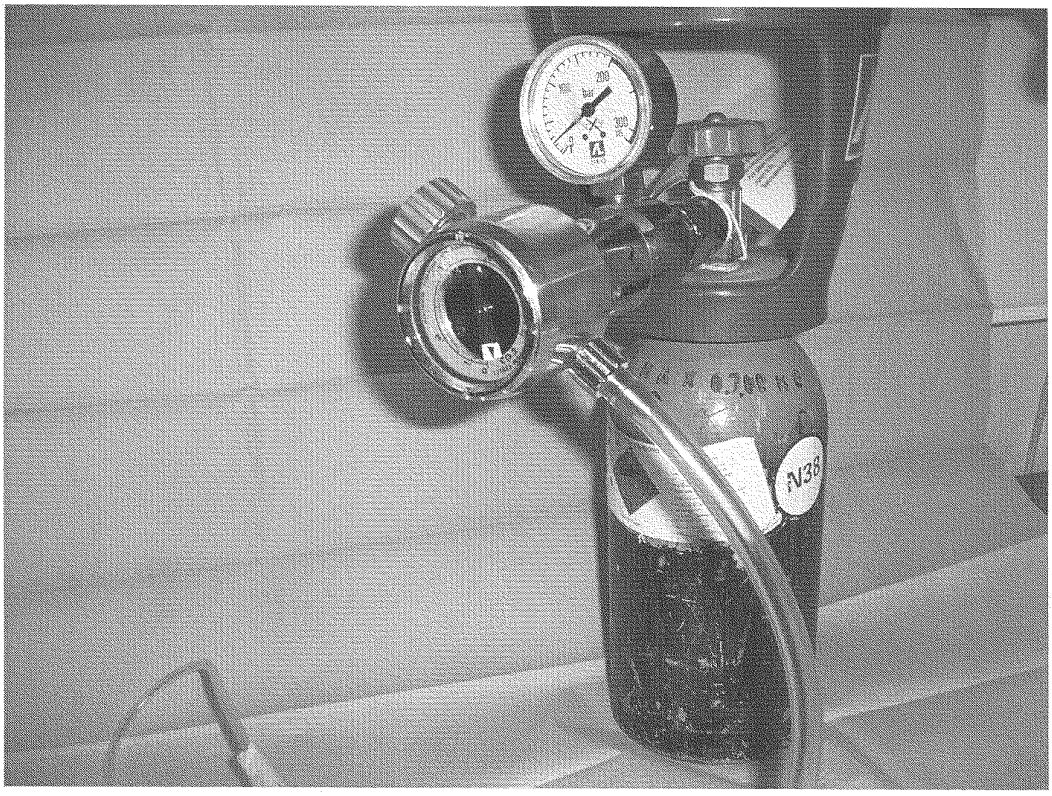


FIGURA 1

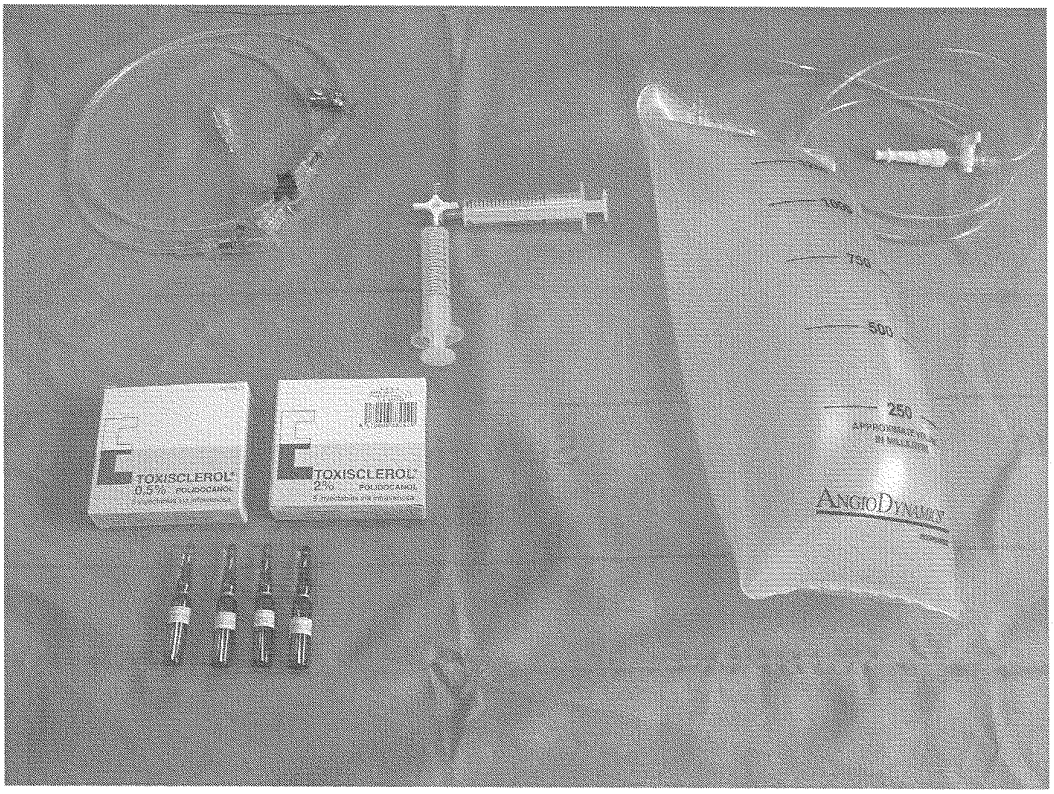


FIGURA 2

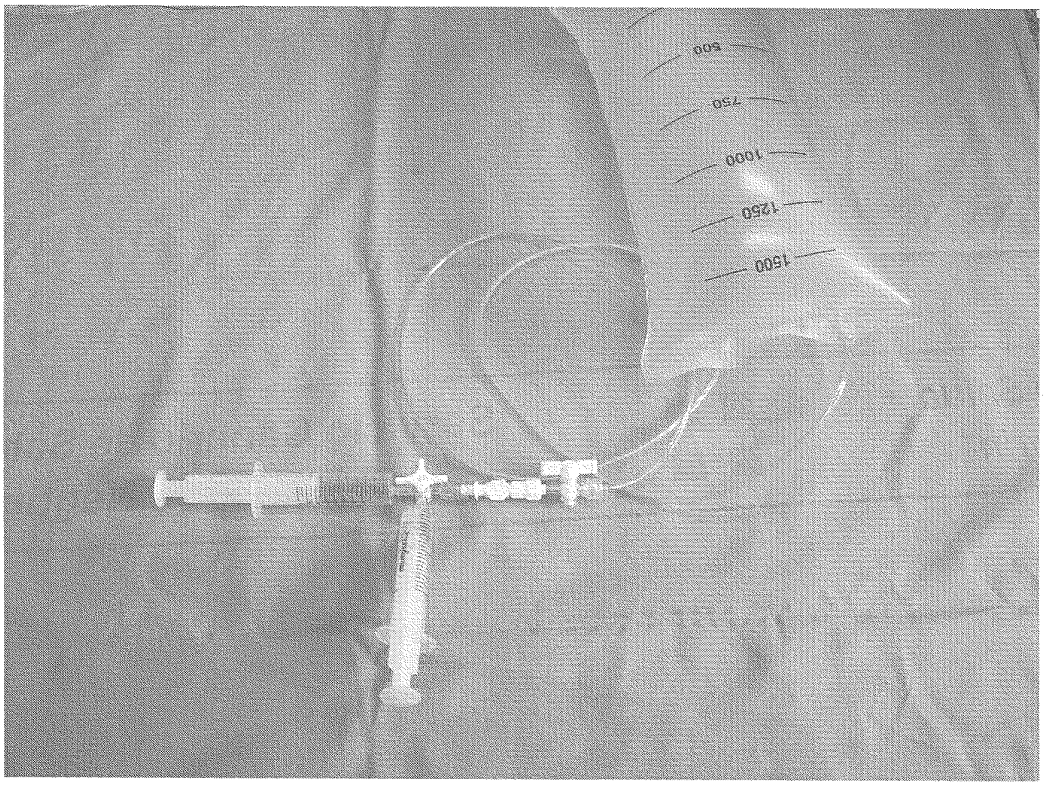


FIGURA 3

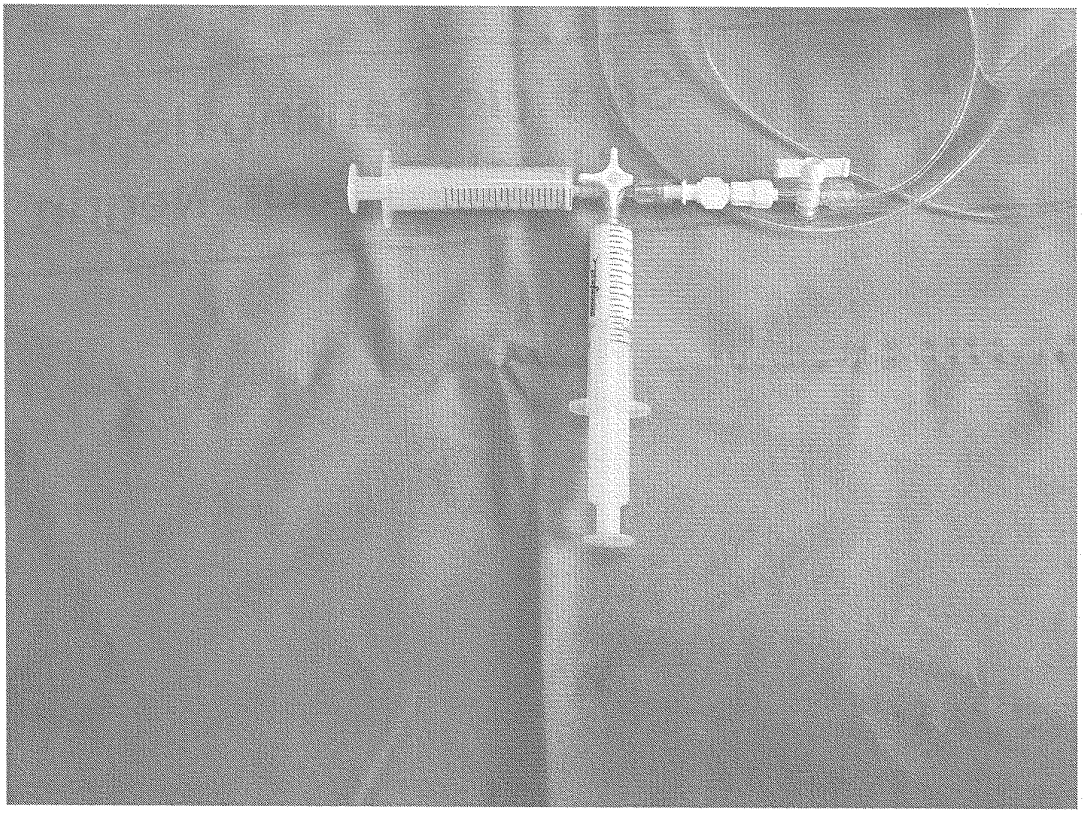


FIGURA 4

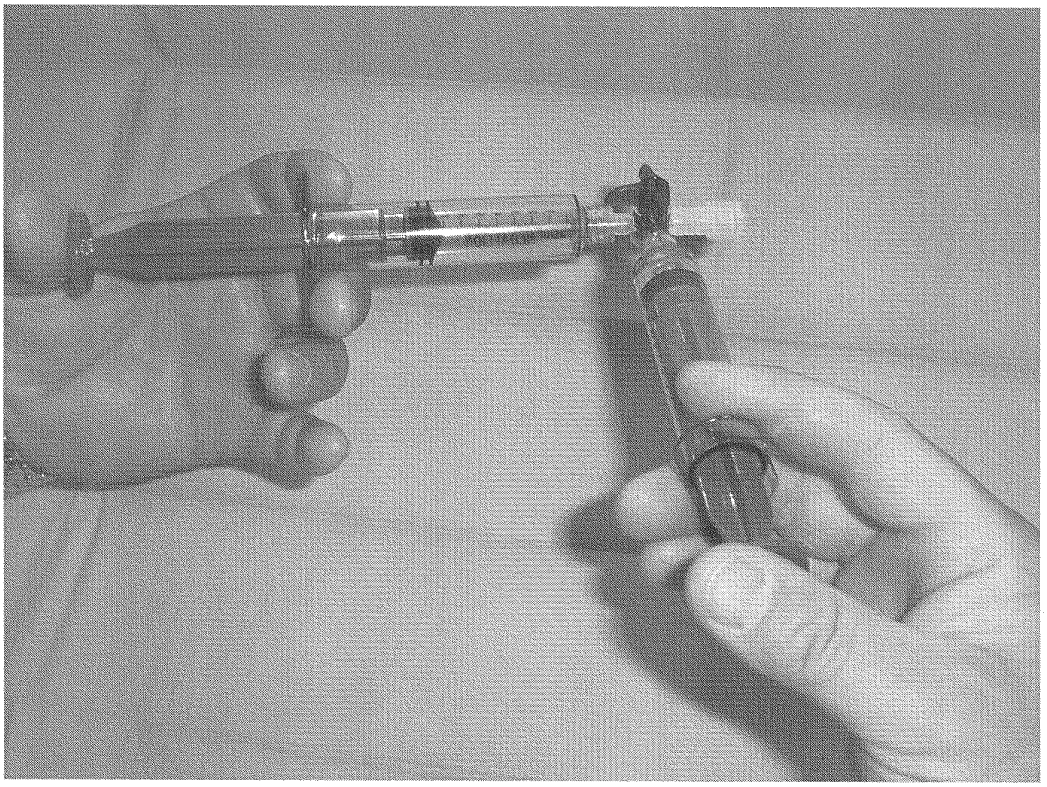


FIGURA 5

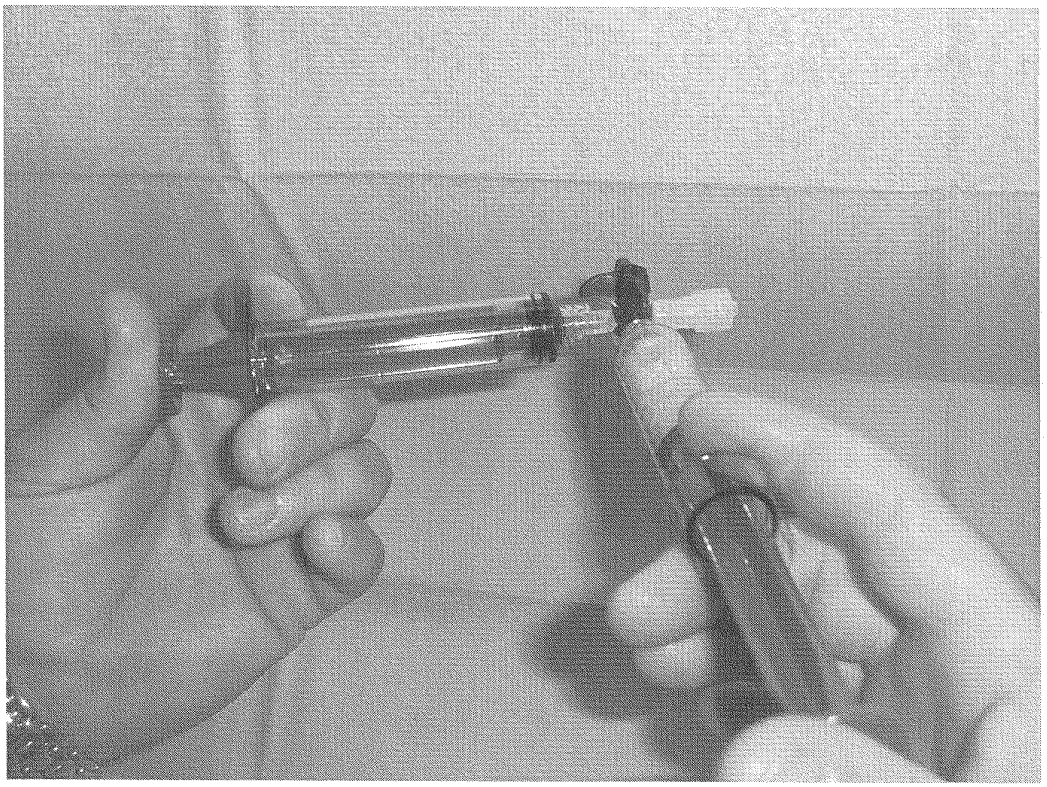


FIGURA 6

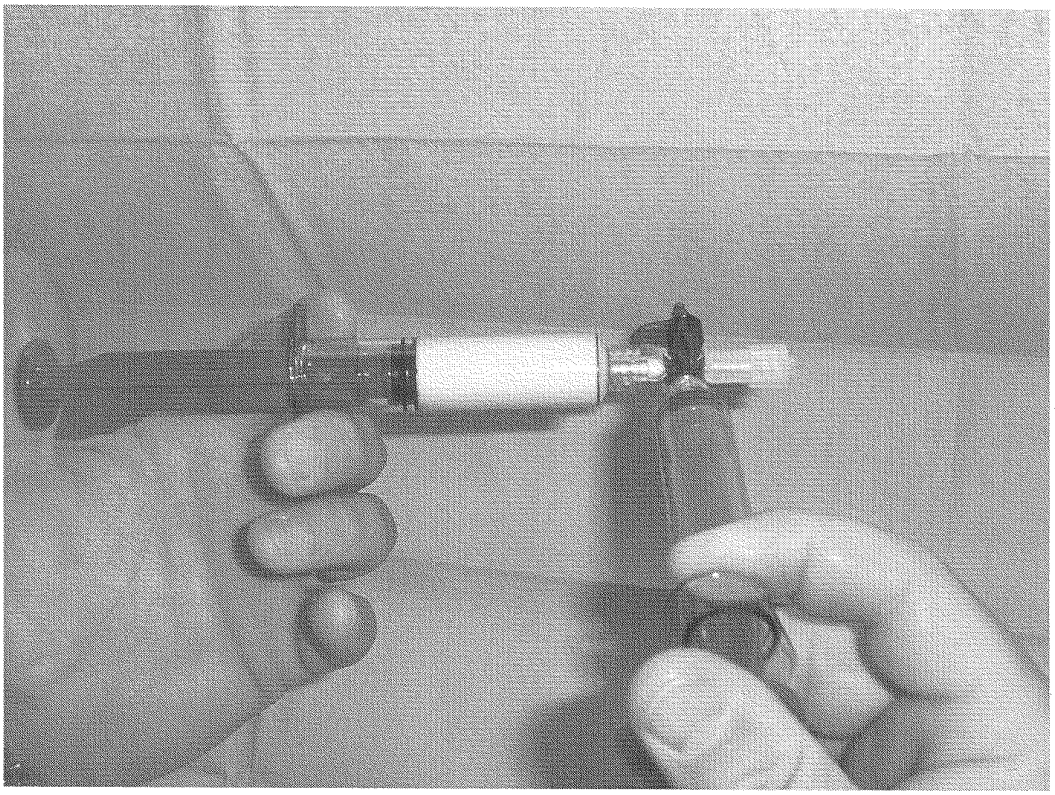


FIGURA 7

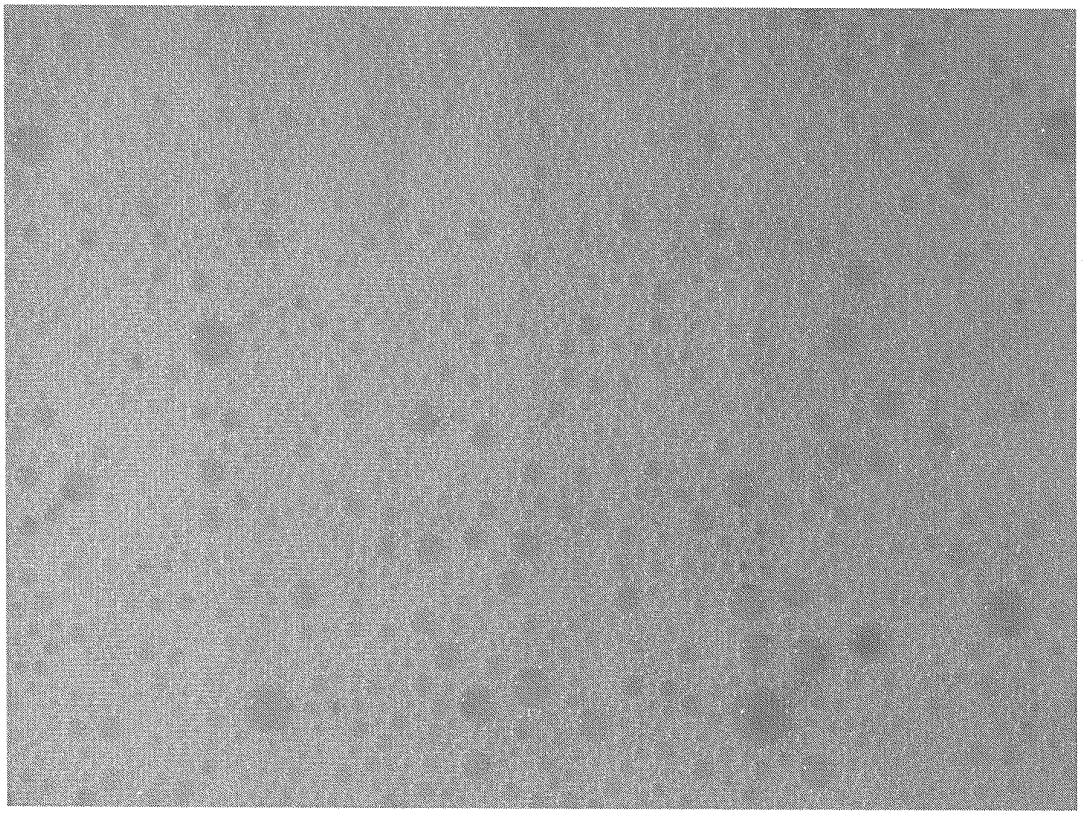


FIGURA 8

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) ES 2 289 947

(21) Nº de solicitud: 200601995

(22) Fecha de presentación de la solicitud: **25.07.2006**

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

(51) **Int. Cl.:** ***A61K 9/12*** (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2002077589 A1 (TESSARI) 20.06.2002, página 1; figuras.	1-4
X	REDONDO, P. et al.: "Microfoam sclerotherapy". Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, 2005, vol. 24, páginas 175-183. Página 175; página 176, columna 1.	1-4
X	WO 2005048976 A2 (BTG INTERNATIONAL LIMITED) 02.06.2005, reivindicaciones 1-5,18,83-86.	1-3
A	US 2004156915 A1 (HARMAN et al.) 12.08.2004, página 6, párrafo 82.	1-4

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
30.01.2007	H. Aylagas Cancio	1/1