

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480033913.8

[51] Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

[43] 公开日 2007年5月9日

[11] 公开号 CN 1960705A

[22] 申请日 2004.11.17

[21] 申请号 200480033913.8

[30] 优先权

[32] 2003.11.17 [33] GB [31] 0326768.9

[32] 2004.2.10 [33] US [31] 60/542,867

[32] 2004.2.10 [33] US [31] 60/542,866

[32] 2004.10.7 [33] GB [31] 0422307.9

[86] 国际申请 PCT/GB2004/004848 2004.11.17

[87] 国际公布 WO2005/048977 英 2005.6.2

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.17

[71] 申请人 英国技术集团国际有限公司

地址 英国伦敦

[72] 发明人 D·D·I·赖特 A·D·哈曼

N·洛宾逊 G·霍奇斯 A·卡达

G·D·默革里杰

H·范柳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 锴 李连涛

权利要求书 3 页 说明书 65 页 附图 20 页

[54] 发明名称

治疗性泡沫

[57] 摘要

尤其用于治疗静脉曲张的治疗性泡沫,包括用生理学性气体如二氧化碳、氧气或其混合物起泡沫的硬化溶液。该泡沫的氮气含量小于0.8%。使用结合微米量级细网孔的加压罐系统,使气体和硬化液体通过所述细网孔可以产生而制造这种泡沫。或者,可通过使在两个注射器间的气体 and 溶液通过细网孔而产生泡沫。所述技术是为了减少在罐或注射器型产品中氮气的量。还公开了使用注射器型装置同时产生和输送泡沫的技术。

1. 一种包括液相和气相的泡沫，其中
所述液相包括至少一个硬化剂和
所述气相主要由含量为 0.0001 体积%-0.8 体积%的气态氮和至少一种
生理学可接受的气体组成。
2. 权利要求 1 的泡沫，其中气态氮含量为 0.001%-0.8%。
3. 权利要求 1 的泡沫，其中气态氮含量为 0.01%-0.8%。
4. 权利要求 1 的泡沫，其中气态氮含量为 0.01%-0.7%。
5. 权利要求 1 的泡沫，其中气态氮含量为 0.01%-0.6%。
6. 权利要求 1 的泡沫，其中至少一个其他的生理学可接受的气体选自
氧气、二氧化碳和其混合物。
7. 权利要求 1 的泡沫，其中该泡沫的密度小于 0.25g/cm 并且半衰期
大于 100 秒。
8. 权利要求 1 的泡沫，其中该半衰期是至少 120 秒。
9. 权利要求 1 的泡沫，其中该半衰期是至少 150 秒。
10. 权利要求 1 的泡沫，其中该半衰期是至少 180 秒。
11. 权利要求 1 的泡沫，其中该密度为 0.07-0.22g/ml。
12. 权利要求 1 的泡沫，其中该密度为 0.07-0.19g/ml。
13. 权利要求 1 的泡沫，其中该密度为 0.07-0.16g/ml。
14. 权利要求 1 的泡沫，其中该密度为 0.08-0.14g/ml。
15. 权利要求 1 的泡沫，其中至少一个硬化剂选自聚多卡醇、甘油和
十四烷基硫酸钠。
16. 权利要求 1 的泡沫，其中该至少一个硬化剂是聚多卡醇。
17. 权利要求 1 的泡沫，其中在液相中聚多卡醇的浓度为 0.5-4%体积
/体积。
18. 一种罐，其内容物由液体组分和气体组分组成，被保持在大气压
力以上，其中：
该液相包括至少一种硬化剂和
所述气相主要由 0.0001 体积%-0.8 体积%的气态氮和至少一种生理学
可接受的气体组成。
19. 权利要求 18 的罐，进一步包括具有在其中所形成的至少一个孔的

泡沫生成元件，该至少一个孔的最大尺寸为 0.1-200 微米。

20. 权利要求 19 的罐，其中该至少一个孔的最大尺寸为 1-50 微米。

21. 权利要求 20 的罐，其中该至少一个孔的最大尺寸为 2-30 微米。

22. 权利要求 21 的罐，其中该至少一个孔的最大尺寸为 3-10 微米。

23. 权利要求 22 的罐，其中该至少一个孔的最大尺寸为约 5 微米。

24. 权利要求 20 的罐，其中该至少一个孔的最大尺寸为 3-10 微米，并且其中该至少一个其他的生理学可接受的气体是 1-40% 的二氧化碳而剩余气体基本上是氧气。

25. 权利要求 20 的罐，其中该至少一个其他的生理学可接受的气体是 10-30% 的二氧化碳气而剩余气体基本上是氧气。

26. 一种制造权利要求 18 的罐的方法，其包括：

(a) 用主要包括其它生理学可接受的气体的气体混合物冲洗该罐；

(b) 在步骤 (a) 前或后，将至少一个硬化剂引入到罐中；

(c) 由其它生理学可接受的气体源使该罐加压到高于大气压力的第一预定压力，所述生理学可接受的气体的氮气污物含量为 0.0001%-0.5%。

27. 权利要求 26 的方法，其更进一步包括步骤：部分排空罐的内容物，随后由相同或者不同的其它生理学可接受的气体源使该罐再加压，所述生理学可接受的气体的氮气污物含量为 0.0001%-0.5%。

28. 权利要求 26 的方法，其中该罐中的压力保持在周围大气压力或者以上。

29. 用于血管治疗的方法，其包括将如权利要求 1 所述的泡沫注射入待治疗的血管中。

30. 权利要求 29 的方法，其包括在注射泡沫前使患者呼吸氧气或者富氧空气达预定时间。

31. 用于静脉治疗的方法，其包括将如权利要求 1 所述的泡沫注射入待治疗的血管中。

32. 权利要求 31 的方法，其包括在注射泡沫前使患者呼吸氧气或者富氧空气达预定时间。

33. 权利要求 32 的方法，其中基本上由泡沫的单次注射来治疗病人的一条腿的全部大隐静脉。

34. 权利要求 33 的方法，其中单次注射使用量为 10ml-50ml。

35. 权利要求 34 的方法，其中单次注射使用量为 10ml-40ml。

36. 权利要求 35 的方法，其中单次注射使用量为 15ml-30ml。

治疗性泡沫

本申请要求于2004年2月10日提交的US临时申请No. 60/542,867和60/542,866的优先权。本申请还要求于2004年10月7日提交的UK专利申请No. 0422307.9和2003年11月17日提交的UK专利申请No. 0326768.9的优先权。所有这些申请引入本文中作为参考。

本发明涉及产生包括硬化材料,特别是硬化溶液的泡沫,其适用于治疗涉及血管的各种医学状况,特别是静脉曲张及其他涉及静脉畸形的疾病。

静脉曲张的硬化是基于向静脉中注射液体硬化物质,其尤其通过引起局部的炎症反应,有利于这些异常静脉的消除。就中小管径的静脉曲张而言,硬化疗法直到最近才是一种所选技术,对于直径等于或大于7毫米的那些,是由外科手术治疗的。

适用于治疗使用的,特别是对于较大静脉的可注射的微泡沫现已被开发,并且描述在EP-A-0656203和US5676962(Cabrera&Cabrera)中,其在本文中引入作为参考。这些描述了用硬化物质所产生的低密度的微泡沫,其当被注入静脉中时,取代血液并且保证硬化剂以已知的浓度与血管内皮接触达可控制的时间,实现全部所占据部分的硬化。

在这些专利优先权日期前,多年已知的是向静脉曲张、特别是较小静脉曲张中注射液体硬化物质可能是有效的。多年来还众所周知的是,在注射硬化液体前向静脉中注射少量的空气,目的是从静脉中取代血液,以避免硬化剂被太快地稀释。这种技术的发展是制造一种疏松的泡沫并且在注射硬化液体前将其注射而不是纯空气注射。这些技术,被称为“空气阻滞”并且由Orbach开发,通常仅对于治疗较小静脉有效。

另外,还公开过用于治疗较小静脉曲张的较细泡沫(以下所述的Fluckiger的参考文献),或者使用用于治疗全部大隐静脉(entire long saphenous vein)的外科手术和泡沫的联合方法:Mayer; Brucke: “The Aetiology and Treatment of Varicosities of the Lower Extremities”, Chirurgische Praxis, 521-528, 1957。

所有这些现有的泡沫治疗的公开内容描述了用空气作为气体组分制备泡沫。没有现有技术文件提到所注射的泡沫中的空气引起严重的问

题。一篇参考文献提到了显然短暂的气栓: P. Fluckiger: "Non-surgical retrograde sclerosis of varicose veins with Varsyl foam", Schweizerische Medizinische Wochenschrift No. 48, 1368-1370 页 (1956)。在这篇文章中, 该作者指出由于当用 15ml 的泡沫治疗后立即站立时病人所受到的胸痛, 他使所给予的泡沫的体积从 15ml 降低到 10ml。在随后的报告中, 该同一作者指出他实际上随后使用 15ml 泡沫而无明显的有害作用: 于 1962 年的报告, 名为 "A contribution to techniques for outpatient treatment of varicose veins", 发表于 Hamburg Dermatological Society。上述 Mayer 和 Brucke 的参考文献呈现描述了使用多达 50ml 的空气泡沫并且没有提到任何问题。

然而, 众所周知快速静脉注射大量的空气, 与空气泡沫不同, 可导致可能是致命的气栓。尽管这样, 上述的空气阻滞和泡沫技术的医师们没有报道他们的技术所含的空气体积足以引起严重的问题。

至 80 年代, 空气阻滞技术已经大大失宠, 而上述其它泡沫技术实际上是闻所未闻的。

Cabreras 建议使用微泡沫来向静脉曲张中注射, 也就是具有显微性小泡的微泡沫, 例如其中大多数泡对于肉眼是看不见的。与较大的起泡泡沫相反, 使用微泡沫在可控性和在甚至最大的静脉曲张中取代血液的能力方面产生许多优点, 使得不借助于外科手术而治疗几乎全部静脉曲张。如这里使用的, 术语泡沫涵盖全部尺寸的具有泡的泡沫, 包括微泡沫。

在上述的 Cabrera 专利参考文献中, 首次教导了使用由空气制造的微泡沫产品的潜在问题是足够严重以致授权改变 (warrant change)。这些文件指出现有的基于空气的技术是 "危险的, 由于仅仅微溶于血液中的大气氮气的副作用", 虽然没有确切提到危险是什么, 也没有提到什么样的空气或者氮气的体积或者注入速率引起这些危险。

除了最先建议与较大的起泡泡沫相反的微泡沫和建议不用外科手术治疗甚至最大的静脉之外, Cabreras 还建议用氧气或者二氧化碳和氧气的混合物制造微泡沫。在这种背景的情况下, 可以看到 Cabreras 的贡献在许多方面是极富创新的——与当时主导思想相反而认为 (i) 硬化微泡沫的可能性, (ii) 对可溶气体的需要, (iii) 使用氧气, 其未使微泡沫分解, 然而被血液吸收, (iv) 氧气的安全性以及 (v) 引入一定百分数的高度

可溶的二氧化碳的可能性。

因为在 90 年代中期 Cabrerias 微泡沫技术的公开,在欧洲和美国许多医师已经采用泡沫。在最近的国际静脉学家会议上,在 2003 年 8 月于圣地亚哥,所发表的二百五十篇左右的论文中大约三分之一涉及泡沫治疗方法。

然而,几乎无例外地,当今使用硬化泡沫的医师使用空气制造它。关于多少泡沫应该被注射有着不同的见解,一些人主张低达 5ml,而其它人准备注射更多。

在即将使用前在诊所中, Cabrerias 微泡沫被临时制备。该制备包括,在连接到氧气源或者氧气和二氧化碳源的覆盖物下,用由马达带动的高速旋转的小刷搅打硬化溶液。Cabrerias 之后的大多数医师使用临时制备泡沫的另一技术,其包括在两个连接的注射器间,使硬化溶液和空气反复通过。另一个替代方案是带有第二活塞的注射器,在活塞面中具有孔,并且该活塞可在注射器筒中可独立地移动,而在注射器中使液体和气体混合物起泡沫。这些后来类型的方法是有些不便的并且使得泡沫组成改变,这取决于制备其的人:气体含量、泡尺寸、密度和稳定性全部需要注意。这些技术需要高度小心和经验,其可能在压力下,即当可用来制备泡沫的时间短时难以重复。

主要目标是以更方便而且容易可再生的方式复制 Cabrerias 微泡沫材料的产品目前正在开发并且在欧洲和美国进行临床试验。该产品是加压罐系统,其中通过使气体和硬化溶液在压力下通过许多细网孔而产生泡沫。在这种产品的试验中,目标是在单次治疗中治疗全部大隐静脉和其曲张的分支,所述单次治疗可意味着注射 25ml 或者甚至 50ml 的泡沫。

W000/72821-A1 (BTG International Limited), 在本文中引入作为参考,描述了这种罐产品所依据的基本概念。通过使气体和硬化液体通过一个或多个具有以微米计量的小孔的网孔来产生泡沫。类似于 Cabrera 专利,该文献承认由于空气/氮气所造成的潜在问题,并且设法降低泡沫中的氮气含量。W000/72821-A1 中所述的气体的优选形式包括 50% 体积/体积或更多的氧气,其余是二氧化碳,或者二氧化碳、氮气和痕量气体,按照在大气空气中存在的比例。

在随后专利申请 W002/41872-A1 (BTG International Limited) 中,在本文中引入作为参考,硬化液体和富氧的生理学可接受的血液可分散

的气体被保存在单独的容器中直到在使用前的一刻，血液可分散的气体被引入到保存硬化液体的容器中。血液可分散的气体和硬化液体的混合物然后被释放，混合物组分在混合物释放时相互作用而形成硬化泡沫。在描述于这个专利申请中的系统中，一定比例的氮气(25%)被有意地引入聚多卡醇罐中。在由较高压力氧气罐用氧气对硬化液体(聚多卡醇)罐充气后，氮气的百分比减少至约7或8%。人们相信此氮气含量能被忍耐。

在W002/41872-A1中所公开的装置产生优良均匀可注射的泡沫，而无论所使用的气体。在聚多卡醇罐中使用100%CO₂作为填充气体是优选的，因为CO₂在血流中是极易溶的，但是本发明人已经注意到在最终气体混合物中增加CO₂百分数可能引起不希望的泡沫稳定性方面的下降，导致更短的半分离时间(half separation time)。特别地，泡沫半衰期可能不足2.5分钟，其在W000/72821-A1中所述是作为优选的。

本发明人正继续进行硬化泡沫注射的临床方面研究，并且正在开发罐泡沫产品和在欧洲和美国对其进行临床试验。总是希望开发一种安全的泡沫产品，其尽可能地限定明确但是其规格具有能实现的耐受度。存在许多可能被改变的泡沫的参数。这些包括，无限制性，化学品，其纯度和溶液浓度；泡尺寸，更准确地粒度分布，密度(即液体对气体的比率)，泡沫寿命(按术语“半衰期”度量或者一半的泡沫复原为液体所花的时间)和气体混合物。

氮气，其构成空气的大约80%，实际上难于从泡沫中完全排除。这的确如此，无论是使用罐系统制造泡沫，在该情况下，氮气往往在制造期间渗入罐中，或者是使用注射器技术或Cabrerass旋转电刷技术，或者是实际上由于Cabrerass公开微泡沫材料而已经开发的任何的许多其它较不常见技术。

在两个注射器技术中，引入气体组分的可能方法，如果泡沫将由一种不是空气的气体制成，将会是使一个注射器连接到气体的加压源，然后断开并且使其在连接到另一个含硬化剂的注射器。在这类技术中，两个注射器被抽吸以产生泡沫，然后泡沫填充的注射器被分离。在此方法中小百分比的空气/氮气进入的可能性是显而易见的。同样地，即使使用Cabrerass技术，可能也难以从制备泡沫的环境中排除100%的空气/氮气。

本发明人所开发的泡沫产品的宗旨之一是用一次注射治疗病人的全

部大隐静脉(greater saphenous vein)和主要的曲张的分支。这需要高达 25ml、30ml 或也许甚至 50ml 的泡沫。目前,最保守的空气泡沫使用者向静脉系中注射最多 5ml,显然不会观察到任何有害作用。本发明人因此推理认为在所需要较大的剂量泡沫以治疗全部隐静脉中当量数的氮气应该也是安全的。它们因此使用此作为起点:具有 80%氮气的 5ml 空气将包含 4ml 氮气;相应比例的氮气在大约 50ml 低氮气泡沫中将是约 8%。

直到最近,本发明人相信具有大约 8%氮气的泡沫从安全观点来看将是可接受的,并且该百分比代表了能容易实现的对于泡沫规格中的氮气含量的耐受度。接受该氮气含量也有下列好处即少量的氮气可能被故意引入到聚多卡醇罐中以减少极可溶的二氧化碳对于泡沫稳定性的副作用(正如以上的讨论)。该泡沫和用于制造其的系统描述于 W002/41872-A1 中,参考以上内容。

正如以上的讨论,除上述的专利出版物之外,有关静脉曲张的泡沫治疗方面的公开的现有技术很少提及(如果有的话)注射高达 15ml 的空气泡沫的危险。由 Fluckiger 所注意到唯一的现象是暂时的胸痛。上述的提到氮气危险的专利出版物没有提及将会是危险的氮气和其可能引起什么样的破坏作用。很多医师目前正在使用空气基泡沫,尽管一些人将所注射的量限制至 5ml。本发明人已经参与了 650 位患者的多中心欧洲的含 7-8%氮气的上述罐产品的第 3 期临床试验;未观察到与泡沫气体组分有关的严重副作用。

现在,与上述罐系统的临床试验有关的进一步研究已经显示在心脏中存在大量的泡,其中一些承受达很长的一段时间。在该试验中病人治疗期间的心脏超声监控已经在心脏的右侧以及在相关的血管中显示了许多泡。因为泡沫被注入到静脉循环,即连接到心脏右侧的那个,因此预期在心脏右侧上一些泡将会被观察到。然而,泡的数目和持久性是令人惊奇的。

此外,在这样的病人(其随后显示具有轻度间隔缺损或者卵圆孔未闭("PFO"),即心脏上有洞)中,在心脏的左侧观察到了泡。病人报告受到瞬时视力障碍。这是明显的,因为一旦在循环左边,泡可能进入大脑,在那里它们可能引起微梗塞。

目前人们相信,对于即使最轻微的 PFO 进行全部患者的筛选实际上对于选择性方法如静脉曲张治疗是不可行的并且可能甚至是不可能的。所

需技术将会是相当完善的并且也许是相当侵袭性的。此外，这将增加该方法所需的时间并且排除了对具有这种 PFO 病人的治疗，相信存在相当大数量的这种病人。

按照这些令人惊奇的发现，本发明人进行了重要的进一步的基础研究。本发明人已经进行了使用动物模型的实验，并且已经委托在其领域内国际上认可的专家进行了血液中氧气、二氧化碳和氮气泡的性能的详细数学模拟。本发明人还进行了体外研究以测量在新鲜的人静脉血中的气体吸收。结果，清楚明显的是，与上述本发明人的想法相反，并且与几乎每位目前制备用于静脉曲张治疗的临时泡沫的医师的想法鲜明对比，即使最小体积的氮气可能显著引起持久的泡。

此外，最近的研究已经公开了先前在本领域中所建议的空气泡沫正对某些患者群引发某些并发症的进一步证实。例如，Dr. Philip Kritzinger, MD 已经发表了案例研究，其中使用空气作为气相而制造的用于静脉硬化疗法的泡沫可在一些处于高风险冠状动脉问题的老年人和病人中导致癫痫发作和心肌梗死。

本发明人现已确定，为了产生适用于给予病人而无需漫长 PFO 筛选方法的产品，可能要求降低氮气的量至先前未认可的上限。

描述于 W000/72821-A1 和 W002/41872-A1 中的罐系统的进一步研制已被作出，特别地提高二氧化碳在泡沫中的百分比和将存在于泡沫之中的氮气降低至接近零。为了补偿极可溶的二氧化碳的有害作用，网孔中的孔的尺寸被从 20 微米缩小到 5 微米。这种设计的罐已经以相当大的量被制造而用于试验。最初，通过在使其密封和加压以前，用期望的气体冲洗该罐而制备如上所述的双罐系统。这种产品产生具有 1%-2%氮气的泡沫。然而，进一步研究以使得本发明人相信，即使这种含量可能也是太高的。

由于认为无论采用何种技术制造泡沫，将总会有杂质存在，本发明人相信氮气体积百分率在 0.01%-0.8% 内的硬化泡沫在临床上安全的并且可不断再生。通常可能有可能产生具有低至 0.0001%氮气的罐。以下所述的实施例举例说明制造/制备过程以及这种泡沫的临床效果。

本发明人还认为如那些如上所述使用注射器的技术以及由于 Cabrerias 的公开而已经开发的各种其它用于临时制备硬化泡沫的技术，可以在泡沫硬化疗法领域中占有一席之地。这些技术很可能提供相比于

罐产品的价格比较低廉的选择。本发明人相信有可能如上所述使用这类技术以及使用罐系统制备具有极低氮气百分比的泡沫。

根据本发明，一种包括液相和气相的泡沫，其中液相包括至少一个硬化剂和气相主要由含量为 0.0001 体积%-0.8 体积%气态氮和至少一个生理学可接受的气体组成。在进一步的实施方案中，气相可能进一步包括其他气体例如以下所限定的痕量气体，其还可影响所得泡沫的密度、半衰期、粘度和泡尺寸中的至少一种。如这里所用，“主要由...组成”是指可添加一个或多个另外的组分，例如基本上不会影响所得泡沫的密度、半衰期、粘度和泡尺寸中的至少一种的气体。

“生理学可接受的气体”是指较容易地为血液所吸收的或可迅速通过肺换气膜的气体。特别地，氧、二氧化碳、一氧化二氮和氮是预期的。其他气体，其可能属于或者不属于术语生理学可接受的气体的定义，可以至少被小量地使用，例如氙、氩、氦或其它。如这里所用，“基本上”特定气体的气相，如“基本上 O_2 ”是指这样的气相，其是具有通常存在于工业医用级 O_2 气体中的杂质的 O_2 。在大气中仅以痕量浓度存在的气体（例如刚才提到的那些），可有用于在制剂中引入，例如以较低浓度约 0.1% - 5%，以便有助于查漏。

在另一个实施方案中，所述其他气体主要由氧气组成。对于其他气体的另一个可能是主要由氧和较少比例、优选 40%或更少的二氧化碳、更优选 30%或更少的二氧化碳组成。例如，气相可能包括至少 50%的 O_2 ，例如，70%，80%、90%和 99%的 O_2 。在另一个实施方案中，其也可包括 CO_2 为主要部分，如大于 50%的 CO_2 ，例如 70%、80%、90%和 99% CO_2 。这样的话，0.1% - 5%的其他气体可由在大气中仅以痕量级存在的气体，例如氙、氩、氙、氦构成。或者该气体可为基本上 100%的一氧化二氮或氧、一氧化二氮和二氧化碳中的至少两种的混合物。

对本申请来说，各种其它的术语具有以下定义：硬化液体是这样的液体，当被注射到血管管腔时其能够使血管硬化，包括但不限于聚多卡醇、十四烷基硫酸盐、乙醇胺油酸盐、鱼肝油酸钠、高渗的 glucosated 或 glucosaline 溶液、铬酸盐化甘油、碘酸盐溶液。硬化疗法涉及处理血管以除去它们。气雾剂是在气体中液体的分散体。较大比例的气体是高于 50%体积/体积。较少比例的气体是低于 50%体积/体积。较少量的在另一个液体中的一个液体是在总体积的 50%之下。大气压和巴是 1000 毫巴

计。泡沫的半衰期是泡沫中一半的液体复原为未起泡的液相所花的时间。

如 Cabrerria 所建议的和上述讨论到的,人们可以使用氧气或氧气和二氧化碳的混合物的气体组分。二氧化碳是极易溶于水(和因而血液),氧气不极易溶于水,但是被血液中的血红蛋白较快速吸收。本发明人还进行了研究,其表明 CO_2 和 O_2 在血液中的吸收比 N_2 或空气快很多。然而,单独地用二氧化碳或其他极可水溶的气体制造的泡沫往往是极不稳定的和未保持足够长的时间以供使用。因为 CO_2 泡沫具有非常短的半衰期,所以过去未曾使用具有高 CO_2 浓度的泡沫以制造用于硬化疗法的泡沫。

例如,使用 Cabrera 方法,主要不可溶气体混合物如空气将产出稳定的、刚性的泡沫,其半分离时间为 150-200 秒。然而,极可溶气体气氛例如 100% CO_2 产出具有更短的半分离时间的泡沫。人们认为在泡沫的薄单元壁中快速溶解和输送 CO_2 造成某些 CO_2 泡沫稳定性降低。这使得泡沫的较小的高压泡快速地将其全部气体内容物传递到邻近的较大的低压泡中,其然后通过泡沫增长以爆裂或积聚在表面上。这种方法称作 Ostwald 熟化,虽然是 CO_2 泡沫,但是液体单元壁不再明显阻碍在不同的拉氏(Laplace)压力下邻近泡间的扩散。将泡沫排出和分离成气体和液体组分还受液体组分的粘度的影响。

氧气泡沫不存在这种问题,但是据报道注射氧气是危险的,并且事实上,据称当将其注入静脉系中时,几乎同空气同样的危险。见例如,Moore & Braselton "Injections of Air and carbon Dioxide into a Pulmonary Vein", *Annals of Surgery*, 卷 112, 1940, 第 212-218 页。而另一项研究建议,对于某些高风险患者群,用于硬化疗法的泡沫中的高 O_2 浓度可增加副作用的风险。

最近的研究还已建议,用高 N_2 或 O_2 浓度制造的用于硬化疗法的泡沫可在某些患者群中引起潜在的副作用。更具体地说,一个研究建议高氮气浓度可在某些患者群中引起更高风险的动脉栓塞。

然而,本发明人已经发现有可能制造一种用于硬化疗法的有效的泡沫,使用高浓度 CO_2 作为气相并且向液相添加粘度增强剂。然而,添加粘度增强剂,虽然增加了 CO_2 泡沫的半衰期,但也增加了泡沫的密度。密度过高可阻碍泡沫取代血液的能力以及由此成为用于硬化疗法的有效的泡沫。人们发现密度和半衰期的平衡使得能够生产有效的泡沫。在一个实

施方案中,密度和半衰期的这种平衡通过增加粘度增强剂到至少 20%重量/重量和使用各种如本文中所述产生泡沫的方法而实现。

粘度增强剂包括任何将增加液相粘度的试剂,例如 PVP 和甘油。在一个实施方案中,至少 20%重量/重量粘度增强剂存在于液相中,例如 25%、30%、35%、40%。

在生产泡沫前液相的粘度也可是泡沫半衰期方面的因素。例如,增加液相的粘度将增加泡沫的半衰期。然而,更高的粘度可在某些系统中提高所得泡沫的密度。

因此,在进一步的实施方案中,本发明的泡沫包括液相和气相其中液相包括至少一个硬化剂并且是至少 20%重量/重量的至少一个粘度增强剂;和气相包括至少 50%CO₂;和其中该泡沫具有小于 0.25g/cm 的密度和大于 100 秒的半衰期。例如,气相可为至少 75%CO₂,例如至少 90%CO₂,例如至少 99%CO₂。在一个实施方案中,气相主要由 CO₂ 组成。

例如,泡沫可具有至少 90 秒的半衰期,例如至少 100,例如至少 110,例如至少 120 秒,例如至少 130 秒,例如至少 140 秒,例如至少 150 秒,例如至少 160 秒,例如至少 170 秒,例如至少 180 秒,和例如至少 3.5 分钟。泡沫的密度可为 0.07-0.22,例如 0.07-0.19g/ml, 0.07-0.16g/ml,例如 0.08-0.14,此外例如 0.8-0.15g/ml,例如 0.9-0.13g/ml 和例如 0.10-0.14g/ml。气相可进一步包括另一个在血液中可分散的生理学可接受的气体,例如 O₂。液相的粘度可为 2.0-10cP,例如 2.0-7.0cP,例如 2.0-5.0cP,例如 2.0-3.5cP,例如 2.0-3.0cP,例如 2.0-2.5cP。

附图说明

图 1 是根据本发明第一方面的装置的第一实施方案的注射器桶部分的略图,该图显示了用于存储的处于密封状态的注射器桶部分;

图 2 是与图 1 的注射器桶一起使用的药剂筒的略图;

图 3 是与图 1 的注射器桶一起使用的改进的药剂筒的略图;

图 4 是图 1 的注射器桶的进一步的略图,其具有正被安装的图 3 所示类型的药剂筒;

图 5 是图 1 的注射器桶的进一步的略图,其具有起泡沫装置和所装配的活塞杆。

图 6 图 5 的注射器、药剂筒和起泡沫装置的略图,其中注射器的活塞

杆被部分地按下；

图 7 是根据本发明第一方面的装置的第二实施方案的略图，其包括具有所装配的起泡沫装置的被填充的注射器；

图 8 是被安装在注射器驱动器中的图 7 的装置的略图，所述注射器驱动器用于以受控速率产生和释放泡沫。

图 9 根据本发明的装置的第三实施方案的略图；

图 10 是装配到自动化驱动器的图 9 的装置的略图。

图 11 是构成本发明一部分的起泡沫装置的实施方案的网孔元件的俯视图；

图 12 是在图 11 中沿线 I-I 的侧面剖视图；和

图 13 是构成本发明一部分的起泡沫装置的实施方案的侧面剖视图。

图 14 显示用于产生根据本发明的治疗性泡沫的预加压的容器的剖视图，如在 W000/72821-A1 中所公开的和如下进一步所述的。

图 15 显示了包括根据本发明具有接通机构和网孔叠层梭的容器的装置的剖视图，如在 W002/41872-A1 所公开的和如下进一步描述的。

图 16 显示一张图表，其比较了来自以下实施例 3 中所试验的四个双罐工况的结果，显示了气体混合物、气体压力和梭式网孔对泡沫密度和半衰期的影响。对照例 1 在 0.5 巴的具有 5 μm 网孔的罐中，使用 75%CO₂/25%N₂ 气体混合物；试验例 1 使用相同的气体混合物以及 5 μm 网孔；对照例 2 在 1.2 巴的具有 20 μm 网孔的罐中，使用 100%CO₂；试验例 2 使用相同的气体以及 5 μm 网孔。

图 17 显示了来自以下所试验的四个双罐工况的直径和泡平均数相互关系的图表。

图 18 显示了来自以下所试验的四个双罐工况的直径和泡比例相互关系的图表。

图 19 显示了来自以下所试验的四个双罐工况的直径和泡平均体积相互关系的图表。

图 20 显示了来自以下所试验的四个双罐工况的直径和泡比例相互关系的图表。

图 21 显示一张图表，其比较了来自以下所试验的四个双罐工况的结果，显示了梭式网孔大小对半分离时间和密度的影响。

图 22 显示了 (a) 在与气相混合而形成泡沫前，甘油浓度对液相粘度的

影响和 (b) 各个粘度增强剂对液相粘度的影响。

图 23(a、b 和 c) 显示各个粘度增强剂对 Cabrera 泡沫的密度和半衰期的影响。

具体实施方式

对本申请来说，术语具有如下定义：硬化液体是一种液体，当被注射到血管管腔时其能够使血管硬化。硬化疗法涉及血管的治疗以除去它们。烟雾剂是在气体中液体的分散体。较大比例的气体是高于 50% 体积/体积。较少比例的气体是低于 50% 体积/体积。较少量的在另一个液体中的一个液体是在总体积的 50% 之下。大气压和巴是 1000 毫巴计。泡沫的半衰期是泡沫中一半的液体复原为未起泡的液相所花的时间。

在一个实施方案中，该泡沫是这样的，以其 25 μm 直径的气泡数目计有 50% 或更多，而其余的至多 200 μm 直径。

半衰期适宜地通过以下测量：用已知体积和重量的泡沫填充容器并且使得液体由此排入刻度容器中，在给定时间所排的量用来计算半衰期即泡沫复原为其组分液气相的转化率。这优选在标准温度和压力下进行，但实际上，周围的临床或实验室条件将是足够的。

如这里所用的，粘度是通过在室温下由 Brookfield Engineering Labs 制造的 Brookfield DVII+Pro 确定。

在一个实施方案中，控制混合物中的气/液比使得泡沫密度是 0.09g/ml-0.16g/ml，更优选 0.11g/ml-0.14g/ml。

在另一个实施方案中，泡沫的半衰期为至少 100 秒，例如，2 分钟、2.5 分钟和 3 分钟。半衰期可高达 1 或 2 小时或更多，但是优选小于 60 分钟，更优选小于 15 分钟和最优选小于 10 分钟。

在一个实施方案中，气体和硬化液体的混合物的形式是气雾剂、液体中泡的分散体或大泡沫。大泡沫是指这样的泡沫，其具有以毫米计最大尺寸例如大约 1mm 的气泡，和其它如可通过利用摇晃而轻微搅动两相而产生的。在另一个实施方案中，气体和液体是以气雾剂的形式提供，其中加压气体源和使其两者混合的装置在使用时提供。可以首先产生大泡沫，其中液体和气体仅仅就要使用的时候被放在一起。

混合物中所用的气液比可能是重要的，以便控制所产生的泡沫的结构，使得对于所正在进行的方法和环境而言，泡沫稳定性被最优化。对于某些泡沫，可以使 1 克硬化液体与大约 6.25-14.3 体积 (STP)，更优选

7-12 体积 (STP) 的气体混合。

在一个实施方案中, 生理学可接受的血液可分散的气体包括较大比例的二氧化碳和/或氧气。在某些实施方案中, 该泡沫可包括较少比例的氮气。虽然一定比例的氮气可以存在, 如在空气中, 但是本发明提供了在不存在氮气的情况下使用二氧化碳和/或氧气。

在一个形式中, 所用气体是二氧化碳和其他生理学性气体的混合物, 特别地, 包含 3% 体积/体积或更多二氧化碳, 如 10-90% 二氧化碳, 如 30-50% 二氧化碳。该气体的另一个组分可为氧气。

另一个形式的气体包括 50% 体积/体积或更多的氧气, 其余是二氧化碳, 或者二氧化碳、氮和痕量气体, 按照在大气中存在的比例。一个气体是 60-90% 体积/体积的氧气和 40-10% 体积/体积的二氧化碳, 另一个是 70-80% 体积/体积的氧气和 30-20% 体积/体积的二氧化碳。一个实施方案是 99% 或更多的氧气。

优选地硬化剂是聚多卡醇或十四烷基硫酸钠在含水载体例如水中的溶液, 特别是在盐水中。更优选地, 该溶液是 0.5-5% 体积/体积聚多卡醇优选在无菌水或生理学可接受的盐水中, 例如在 0.5-1.5% 体积/体积盐水中。对于某些异常如 Klippel-Trenaunay 综合征, 溶液中硬化剂的浓度将有利地被增加。

聚多卡醇是式 $C_{12}C_{25}(OCH_2CH_2)_nOH$ 的聚乙二醇的单月桂基醚的混合物, n 的平均值为 9。应该了解到与其他烷基链的混合物、烷氧基重复单元和/或 n 的平均值也可以被使用, 例如 7-11, 但是 9 是最方便可获得的, 例如从 Kreussler, Germany, 例如以 Aethoxysklerol™, 一种稀释的聚多卡醇缓冲溶液。

在含水液体中硬化剂的浓度是 1-3% 体积/体积溶液, 如水或盐水中的聚多卡醇, 如约 1% 体积/体积。在某些情况下, 水或盐水还至少包含 2-4% 体积/体积生理学可接受的醇, 例如乙醇。盐水可为缓冲液。某些缓冲盐水是磷酸盐缓冲盐水。缓冲液的 pH 可被调节至是生理性的, 例如 pH6.0-pH8.0, 更优选约 pH7.0。

硬化剂也可包含附加的组分, 如稳定剂, 例如泡沫稳定剂, 如甘油。另外的组分可能包括醇如乙醇。

在一个实施方案中, 气态氮是 0.0001%-0.75%, 如 0.7%、如 0.6% 和如 0.5%。尽管从理论观点可期望除去尽可能多的氮气, 但也要理解的是

由于我们生存在 80%氮气的环境中，不断地制造关于氮气有很高纯度的泡沫是困难的。因此，氮气杂质范围的下限是 0.0005%，更优选 0.001%，还更优选 0.005%、0.01%、0.05%、0.1%、0.2%、0.3%或 0.4%，其中氮气杂质是优选的（从容易和/或价格比较低廉得制造的观点来看）。从以下实施例中将显而易见到：每次范围下限的增加可导致净化步骤从生产方法中去除以及节省总成本。

此外根据本发明，提供一种适合于配制泡沫的罐系统，并且其内容物包括液相和气相，其中液相包括硬化剂和气相包括较少比例的氮气和较大比例的其他气体，优选地生理学可接受的气体，使得罐系统产生的泡沫的气相包括 0.0001%-0.8%氮气。如上所述的氮气组分的其他可能范围也适用。

应理解的是术语“罐系统”可指单罐，其包含用于配制以产生泡沫的液体和气体，或者如上所述的两罐配置，其中气体保存在一个罐中，液体任选和气体一起保存在另一个中。

在一个实施方案中，所述罐中较少比例的氮气也是罐中总气体体积的 0.0001 体积%-0.8 体积%，或任选上述其它范围。

在另一个实施方案中，罐包括一种元件，液体和气体内容物通过该元件来配制泡沫。在一个实施方案中，该元件具有直径大约 0.1-15 微米的孔，更优选 1-7 微米，还更优选约 5 微米。

本发明的另一个方面是一种产生泡沫的方法，所述泡沫适用于血管特别是静脉的硬化疗法，特征在于其包括使气体和含水硬化液体的混合物通过一个或多个通道，该通道具有至少一个 0.1-15 μm 的横截面尺寸，气液比被控制使得所产生的泡沫的密度为 0.07g/ml-0.19g/ml 和半衰期为至少 100 秒，如 2 分钟，如 2.5 分钟。

优选地，所述一个或多个通道具有至少一个 1-7 微米的横截面尺寸，更优选约 5 微米。

根据原始规格，（如 W000/72821-A1 中所述），泡沫优选是这样的，以其 25 μm 直径的气泡数目计有 50%或更多，而其余的至多 200 μm 直径。此外根据 W000/72821-A1 中的原始规格，优选地该方法提供一种泡沫，其特征为以其 25 μm 直径的气泡数目计有 50%或更多，而其余的至多 150 μm 直径。更优选以总数计这些气泡的至少 95%的直径至多 280 μm 。还更优选地以总数计这些气泡的至少 50%的直径至多 130 μm 和还更优选地以总数

计这些气泡的至少 95% 的直径至多 250 μm 。

在一个实施方案中，该气体包括 1%-50% 二氧化碳，优选地 10%-40%，更优选 20%-30%。令人惊讶地，已经发现通过使用网孔较小的孔径，具有如 W000/72821-A1 中所述规格的泡沫可由具有较高比例的二氧化碳和相对较低比例的不可溶气体如氮气的气体混合物产生。二氧化碳可为气体混合物所希望的组分，因为其大于氧气最大溶解度 (extreme solubility) 的最大溶解度。

此外根据本发明，一种用于血管治疗的方法包括注射有效量的硬化泡沫，其气体组分包括 0.0001 体积%-0.8 体积%的气态氮，其余为其他气体，优选地生理学可接受的气体。如上所述的氮气百分比的其他可能范围是适用的并且如上所述的其他气体的任选物是适用的。

优选地治疗方法包括以单次注射的方式注射 10ml-50ml 的泡沫，优选地 15ml-50ml，更优选 20ml-50ml，还更优选地 30ml-50ml 的泡沫。

根据本发明，治疗人的大隐静脉的方法包括基本上由如上所述泡沫的单次注射来治疗一条腿的全部大隐静脉。

根据本发明，治疗直径 7mm 或更大的血管以便引起血管内皮破坏的方法包括注射如上所述的泡沫。

另外影响本发明人逐渐理解含可溶气体的泡在血液中的性能的因素是氮气从血液和邻近组织扩散出并且进入泡的现象，其是由于泡中氮气的分压同周围血液和组织中的分压的差异造成的。这种现象将通常只当泡中氮气的分压低于周围血液和组织中的分压时才发生。

看来二氧化碳，氧气较次之，将较非常快速地从泡中扩散并且溶解入周围血液中，使得泡将相当迅速地到达一种状态，其中泡中氮气的分压将较高周围血液和组织中的分压，并且最终泡将变得基本上是纯氮气。一旦氮气分压梯度被逆转，氮气将从泡中出来并且溶解于血液中，然而，因为氮气的低溶解度这将较慢地发生。这种现象将还受由氮气增加周围血液饱和度的影响，如果这发生达到显著程度的话。这些现象潜在地影响血液中氮气的分压梯度并且也可意味着如果周围血液变得由氮气充分饱和的话，那么到达氮气溶解的极限。

目前还未被理解的是，由氮气造成的局部血液饱和达到何种程度是影响泡在分散泡沫中溶解的因素。然而，由于恒定运动中的血流，认为这种作用将无论何时只是瞬时的并且不会过分影响氮气溶解的概观。

看来快速溶解二氧化碳和/或氧气的初始阶段是关键：该阶段越短，能扩散入泡中的氮气的体积越小。

存在数个可能性来除去剩余的泡或降低它们的尺寸和/或数目(除降低泡沫气相中的氮气的初始量之外)。其中之一是制造如实用的一样小的泡。泡越小，二氧化碳和/或氧气将更快地析出泡，并且因此在氮气分压梯度逆转而有利于氮气扩散出泡以前，氮气从血液扩散入泡的可用时间越短。

另一个是患者呼吸氧气或富氧的空气，这具有增加血液中氧气分压而降低氮气分压的作用。这种技术在潜水和空间探索方面是已知的，其中它已用于降低“减压病(bends)”的风险，即当减压时氮气从身体组织中的溶液(与我们这里所涉及的血管中的血液相反)出来的倾向。就本发明人所知而言，先前绝未曾有建议使用这种与向血管系统中注射气体有关的技术。

根据本发明的一个方面，硬化泡沫由泡组成，其中，忽略不计直径1微米或较小的泡，95%或更多的是直径150微米或以下，并且50%或更多的是直径100微米或以下。优选地，95%或更多的泡是直径100微米或以下，并且50%或更多的泡是直径50微米或以下。更优选，95%或更多的泡是直径75微米或以下，并且50%或更多的泡是直径30微米或以下。还更优选，95%或更多的泡是直径60微米或以下，并且70%或更多的泡是直径30微米或以下。以下所述的实施例显示了如何制造具有这些类泡分布的泡沫。

这些非常小的泡的泡沫迄今只由本发明人通过使用具有较高液气比的数量级为0.3-0.5g/ml的较稠制剂而获得的。这种湿泡沫仍然比血液密度低很多，并且因此当在充满血液的静脉中时，将是漂浮的。认为这种漂浮特征在一定程度上在取代血液方面可决定着在血管系统中泡沫的有利性能。然而，迄今由本发明人所制造的稠泡沫就其流变性而言，基本上表现为液体，它们不是“刚性的”。

并非不可能的是这些稠的但稍微流体性的泡沫具有足够优良的有用的治疗作用并且也可除去或降低残余气体问题。然而，也许血液中泡沫的流变性是重要的，而且“刚性的”是所希望的以有效取代血液并且因此使得一致、均匀施加活性物质至血管壁的内部。为此可期望向泡沫添加另外的成分以增加其刚性/粘度，通过向制剂添加增强粘度的添加剂或

通过添加增加制剂发泡能力的试剂。

这种成分可为，无限制性地，聚山梨酸酯 20、聚山梨酸酯 80 或聚明胶肽。或者，可添加甘油和 PVP。

具有属于上述定义的泡尺寸分布的泡沫可通过使气体和液体反复地通过细网孔例如 5 微米网孔而制得。反复通过网孔降低了泡尺寸，然而似乎就此存在限制。

预计用于以高能量搅动气体和液体混合物的其他已知技术可被施用以制得更细的泡。例如可使用声波或超声波搅拌气体和液体的混合物流，通过机械装置搅拌气体和液体的混合物，辅之施加声能或超声能。

通过使罐匹配以改变通过网孔的液体和气体的比例，本发明人还已制备了平均泡尺寸为 50 微米-80 微米的泡沫。

本发明另外的方面是一种加压罐产品，其适合于以预定比例将无菌气体和硬化液体混合物配制入注射器中，作为溶液以临时制备的泡沫形式进入一些问题部位 (issues)。因此提供加压罐，其可由任何合适材料制成，如阳极化铝或甚至玻璃，包含无菌气体和硬化液体，并且被设置以将恰当量的液体和气体配制到注射器中。预计罐将包含具有极低氮浓度的无菌气体等，如上所定义的。罐可具有可刺穿的隔膜以用皮下针戳穿，或它可具有启封，其被设置以由注射器路厄 (luer) 喷嘴的插入而断开。

在后者情况中，注射器路厄喷嘴可被插入密封方式的罐中，注射器喷嘴超上。罐中液体将在压力下被首先配制，然后是平衡该罐和注射器中的压力。罐中气体的压力和体积当然可被设置使得配制恰当比例的气体 and 液体。或者，罐可具有内部滴管以使用直立取向的罐实现相同的效果。

此外根据本发明提供了一种制备硬化泡沫的方法，其包括在产生泡沫前将泡沫成分冷却至低于环境的温度的步骤。适温范围可为 0-15 摄氏温度，优选地 0-10 度，更优选 3-7 度。降低温度增加液体粘度，如此，本发明人认为泡沫的半衰期可被延长。因为，在泡沫衰减期间，泡尺寸往往增加，该方法可有助于在身体内随时间降低泡平均尺寸从而减少剩余泡。

此外根据本发明和与上述的理由一致，患者的血管治疗方法包括在注射如上所述的泡沫前使患者呼吸氧气或富氧空气达预定的时间。优选地，预定时间是 1-60 分钟，更优选 1-20 分钟，更优选 5-10 分钟。

本发明的另一个实施方案提供一种泡沫，例如，其可被用于消除血管

和血管畸形，其通过本发明的方法和装置制得，它包括可容易分散在血液中的生理学可接受的气体和含水硬化液体，其中该泡沫的密度为0.07-0.19g/cm。

在一个实施方案中，泡沫能够通过21号针而没有复原为气体和液体达10%以上，基于复原为未起泡的液相的液体内容物计。

半衰期适宜地通过以下测量：用已知体积和重量的泡沫填充容器并且使得液体由此排入刻度容器中，在给定时间所排的量用来计算半衰期即泡沫复原为其组分液气相的转化率。这优选在标准温度和压力下进行，但实际上，周围的临床或实验室条件将是足够的。

最适宜地，在水浴中预平衡漏斗以确保干燥和施加泡沫前温度为25℃。使填充泡沫的注射器倒置，其没有活塞，在漏斗上，引入刻度容器中使得容易测量该参数。

在一个实施方案中，当通过所述针时，泡沫没有复原为未起泡的液体达5%以上，基于液体内容物计，还更优选地达至多2%。这是通过测量泡沫对液体的体积变化而测量的。

在一个实施方案中，泡沫能够通过针，同时保持至少50%，以在直径至多200μm的条件下其直径至少25μm的气泡的数目计。这适宜地在环境条件，更优选在STP下测量。

在一个实施方案中，气体包括小于40%体积/体积的氮气。优选地泡沫的密度是0.09-0.16g/ml，更优选0.11g/ml-0.14g/ml。

在一个实施方案中，泡沫密度，其是液体/气体比的量度，是0.13-0.14g/cm而半衰期为至少2.5分钟。泡沫更优选不超出其在这种时间内的上述泡尺寸的参数。

在一个实施方案中，气体包括至少50%氧气或二氧化碳，更优选75%或更多氧气或二氧化碳和最优选至少99%氧气或二氧化碳，例如基本上100%氧气或二氧化碳。优选地氧气或二氧化碳是医学级的。

正如以上的讨论，添加甘油至上述的硬化剂给予所得泡沫更长的半衰期。然而，甘油可能增加密度，以及当使用如上所述的网孔装置时产生堵塞网孔的倾向，所以应该被谨慎使用，其中装置，其被产生自的，可被使用多次，或者使用“袋于阀上(bag-on-valve)”的概念。

本发明还提供：

治疗需要血管硬化疗法的患者的方法，包括给予如上所述的泡沫至其

血管；使用上述的泡沫用于制造用于硬化疗法的药物；和如上所述的泡沫用于治疗。

因此本发明的一个方面提供一种产生适用于血管、特别是静脉硬化疗法的泡沫的方法，其特征为它包括使生理学可接受的血液可分散的气体和含水硬化液体的混合物通过一个或多个通道，所述通道具有至少一个0.1-15 μm 的横截面尺寸，气液比被控制使得所产生的泡沫的密度为0.07g/ml-0.19g/ml和半衰期为至少100秒。

用于产生泡沫的设备

临时制备泡沫的现行办法存在许多问题，使用空气作为气体仅仅是这些中的一个。其他问题是产品的一致性，所述产品本质上是极可变的，因为这取决于医师选择气液比然后抽吸气体和空气混合物达给定的时间和/或以给定速度进行而获得适当的产品。泡沫是极可变的并且不同的泡沫尺寸和密度将具有不同的安全和效力分布。

最近，已经制得了一种机器，其被设计以接受两个注射器，并且以给定速率施加给定次数的抽吸而获得大致一致的产品。该机器被称作“Turbofoam”[®]，本发明人目前不清楚谁使该机器市场化。两个注射器被装入其中(其中的一个装着硬化溶液)。当启动时，该机器自动抽取预定量的大气气体进入注射器并且使注射器循环直到制成期望性能的泡沫。

显而易见，上述设备解决了至少在气/液比方面(前提是恰当量的液体最初由使用者装载)泡沫再现性以及循环数目和速度的问题。然而，还明显的是在许多方面相当不便并且无菌性也可能受到损害，例如，由于在机器的气体管路中积累细菌。

本发明人建议的解决办法将提供一种无菌包装，其包含一或两个注射器，和任选地任何连接器等。(一个或两个)注射器预装有恰当量的气体和硬化液体。大多数注射器由塑料材料制成，如聚丙烯，其使得气体随时间渗透通过。因此，包装优选地基本上是不透气的并且包装中的环境优选地基本上是与预装入注射器的气体组成相同。这类包装本身是众所周知的并且实例包括镀金属塑料薄板例如铝和聚乙烯层压板。

根据本发明的一个方面，提供一种基本上无菌包装，其包括：

注射器，其装有液体硬化剂和气体混合物，该气体混合物包括生理学可接受的气体如0.0001%-0.8%气态氮，余量为其它气体如生理学可接受

的气体；和

包装内部的气体气氛，其具有基本上与注射器中所述气体混合物组成相同。

在一个实施方案中，气体混合物包括 0.001%-0.8%的气态氮，优选地 0.01%-0.8%，更优选 0.01%-0.7%，还更优选地 0.01%-0.6%。

在一个实施方案中，所述其他气体是氧气、二氧化碳或其混合物。任选，小百分比（例如 0.1-5%）的示踪气体，其在环境中不大量存在，被添加到用来检测泄漏。这种气体可为例如氦、氖、氩、氙或任何在大气中以痕量浓度存在的其他气体。

为避免污染，包装内容物可处于略微大气压以上的条件。这可通过在环境温度在标准室温下制造包装获得。一旦包装进入正常周围环境，包装内部的环境的温度升高将确保轻微的过压。

制造包装产品将在无菌条件中进行，使用本领域中的技术标准。

该预包装产品可包括一个这样类型的注射器，其包括筒、第一活塞和第二活塞，第二活塞具有有孔的活塞头，其适合于在筒内可独立于第一活塞移动。

或者注射器可为通用的注射器，包含如上所述的适当量的气体。包含硬化剂的另外的注射器可在相同的或不同的包装中提供，并且还有连接器、三通阀等，其是进行任何临时泡沫制备的已知技术所必需的。

使用时，包装是打开的，随后是产生泡沫的通常技术，无需量出液体或气体。就两注射器技术来说，注射器可以现成连接的方式提供，以增加方便性和除去潜在的污染源。

任选地，包装可包括注射器连接器，其结合细网孔，所述细网孔的孔为 1-200micron、优选地 2-50、更优选 3-20 微米的最大尺寸。或者，如果使用单个注射器装置，在活塞中的孔可由具有这些尺寸的孔隙的网孔提供。

任选地，该包装可构成用于类似于上述“Turbofoam”®的泡沫发生机的药剂筒。

另外解决临时泡沫制备问题的方法已经由本发明人提出。该将提供加压罐，其可由任何合适材料制成，如阳极化铝或甚至玻璃，包含无菌气体和硬化液体，并且被设置以将恰当量的液体和气体配制到注射器中。预计罐将包含如上所定义的无菌气体。罐可具有可刺穿的隔膜以用皮下

针戳穿，或它可具有启封，其被设置以由注射器路厄喷嘴断开。

在后者情况中，注射器路厄喷嘴可被插入密封方式的罐中，注射器喷嘴超上。罐中液体将在压力下被首先配制，然后是平衡该罐和注射器中的压力。罐中气体的压力和体积当然可被设置使得配制恰当比例的气体和液体。或者，罐可具有内部滴管以使用直立取向的罐实现相同的效果。

据发现使硬化液体和气体的物流在压力下通过一个或多个如所述的 $0.1\mu\text{m}$ - $15\mu\text{m}$ 的通道，提供了稳定的血液可分散的气体基的硬化可注射的泡沫，其先前被认为仅仅可通过使用高速刷和搅拌器提供高能量而制得。

优选地，通过在压力下混合来自各个流向的气体和液体而产生气雾剂、分散体或大泡沫。混合适宜地在气液接触面元件中进行，如可存在于气雾剂罐中。然而接触面装置可是极简单的，如单个室或通道，毫米尺寸的，即从 0.5 - 20 毫米直径，优选地 1 - 15 毫米直径，单独的入口使得气体和液体由其进入。适宜地接触面是这样设计的，其通常存在于气雾剂罐中，但是对其选择以容许恰当的气液比而使得形成目前所限定密度的泡沫。合适的插入物可从 Precision Valves (Peterborough UK) 名为 Ecosol 获得，并且对其选择以产生以上方法所说明的比例。

然而，气体和液体的混合也可在滴管内进行，该滴管印自位于增压容器底部的硬化溶液，其中滴管中的洞孔使得气体进入从管底输入的液流中。在这种情况下洞孔可具有同 Ecosol 洞孔类似的直径。这种洞孔可适宜地通过滴管的激光打孔产生。

一个或多个通道，其中这样产生的气雾剂或大泡沫通过其而产生稳定泡沫，优选地具有直径 4 - $22\mu\text{m}$ ，更优选 $5\mu\text{m}$ - $11\mu\text{m}$ ，其中提供了简单的通道，如通过(例如金属或塑料的)网孔或筛网中的开口提供，垂直于气体/液体混合物的流动而放置。通道适宜地是圆形的或椭圆截面，但不必这样进行限制。许多这种网孔或筛网可沿着流向使用。

最优选地，以多个在跨越流向放置的一个或多个元件中的开口方式提供通道。优选地，元件直径是 2 - 30mm ，更优选直径是 6 - 15mm ，面超流向，具有 5 - 65% 的开口面积，例如对于编织网孔为 2% - 20% 的开口面积和用于微孔膜为 20% - 70% 的开口面积。多孔材料中的开口，如提供于穿孔物体中的，优选地提供数百或更多的这种通道，更优选数万或数十万的这种通道，例如 10000 - 500000 ，当其流动时呈现于气液混合物。这种材料可

为穿孔薄板或膜，网孔、筛网或熔渣。还更优选地，提供许多组多孔材料，连续地设置使得气体和液体通过每个组的通道。该导致生产更均匀的泡沫。

在数个元件串连使用时，这些优选地间隔 1-5mm，更有选地间隔 2-4mm，例如间隔 3-3.5mm。对于本发明的一些实施方案，据发现通道可采取跨越气体/液体流动路径放置的纤维薄板中的纤维间的缺口的形式，所述尺寸在未必最大的直径中，但是为缺口的宽度，其中气体/液体气雾剂或大泡沫必须流过该缺口。

或者，该方法用来使气体和液体混合物通过同组通道，例如如由一个或多个这种多孔物体所提供的，许多次，例如 2-2000，更优选 4-200 次，或是适宜地产生所需的上述泡尺寸分布的多次。应该了解到泡沫通过网孔的次数越多，其变得越均匀。在多次通过网孔是可能的时候，大的网孔尺寸可能是所希望的，例如，20-300 μm ，如 40-200 μm ，如 60-150 μm 。

当气体通过通道时，气体的压力将取决于用于产生泡沫的机构的特性。在气体包含在增压室中并且仅仅通过网孔一次，如在气雾剂罐中，与液体保持接触，合适的压力一般地是比大气压高 0.01-9 巴。对于使用网孔而言，例如 1-8 个网孔串联设置，孔的直径为 10-20 μm ，高于大气压 0.1-5 巴将尤其是合适的。对于使用 20 μm 孔的 3-5 个网孔，据发现高于大气压 1.5-1.7 巴足以产生优良的泡沫。对于 0.1 μm 孔径的膜而言，比大气压高 5 巴或更多的压力将是优选的。

在本发明一个优选的形式中，通道是以膜的形式，例如聚合物如聚四氟乙烯，其中该膜由无规连接的纤维形成并且具有可比其表观孔径小许多倍的额定有效孔径。这种特别合适的形式是双向拉伸 PTFE 薄膜，由 Tetratex USA 提供，商标为 Tetratex™，标准额定值是 0.1-10 μm 孔隙。对于本方法和装置优选的孔径是 3-7 μm 。该材料可用多孔衬底材料层压而赋予其强度和有下列好处即一次通过可能足以产生满足上述关于稳定性使用要求的泡沫。然而，对于本领域技术人员显而易见的是对于给定一组的条件而言，使用一个以上串联的这种膜将产生更加均匀的泡沫。

确信的是在压力下提供溶液和气体物流通过气雾剂阀和然后流过通道(例如在网孔、筛网、膜或熔渣中的孔隙)的组合提供足够能量以产生一种稳定的水成液可溶气体(例如二氧化碳和/或氧)基的硬化泡沫，其先

前被认为仅仅可通过使用如现有技术所述的高速刷和搅拌器提供高能量而制得。

本发明最优选的方法提供了一种罩，其中座落的是可加压的室。对于无菌供给而言，这将至少部分地充满硬化剂在生理学可接受的水溶剂中的无菌的和无热原的溶液，但在别的方面却可能在使用的时候加装这些。这种便利方法提供一种通路，由此溶液可从可加压的室通过出口至罩的外部，更优选地一种机构，由此从该室至外部的通路可以开启或关闭使得，当容器加压时，流体将受迫沿着通路并且通过一个或多个出口孔口。

该方法特别地特征为该罩结合一个或多个(a)可容易分散在血液中的生理学可接受的气体的加压源，和(b)所述气体源进气的入口；当激活该机构时，气体和溶液接触。

使气体和溶液经过通路至罩的外部，其中通过了一个或多个、优选多个上述限定尺寸的通道，溶液和气体必通过所述通道而到达外部，由此，一经与通道接触，例如流过通道，溶液和气体形成泡沫。

优选地气体和液体通过气液接触面机构，一般地是通道和一个或多个邻接通道间的连接件，并且在通过通道前，被转变为气雾剂、分散体的泡或大泡沫，但如所说明的，它们可首先被转变为大泡沫，例如通过摇动该装置，例如，手工或机械摇动装置。

在本发明的另一个方面中，提供一种产生适用于血管、特别是静脉的硬化疗法的泡沫的装置，其包括罩，其中座落的是可加压的室，其包含硬化剂在生理学可接受的溶剂中的溶液，相当于第一方面；具有一个或多个出口孔口的通路，通过该通路，溶液可从可加压的室通过所述一个或多个出口孔口至装置的外部，和机构，由此从该室至外部的通路可以开启或关闭使得，当容器加压和通路开启时，流体将受迫沿着通路并且通过一个或多个出口孔口。

所述罩结合一个或多个(a)可容易分散在血液中的生理学可接受的气体的加压源，和(b)所述气体源进气的入口；当激活该机构时，气体和溶液接触以致产生气体溶液混合物。

所述至罩的外部的通路包括一个或多个元件，其限定一个或多个通道的横截面尺寸，优选地直径为 $0.1\mu\text{m}$ - $15\mu\text{m}$ ，溶液和气体混合物通过所述通道到达装置的外部，所述混合物通过通道形成密度为 0.07 - 0.19g/ml

和半衰期为至少 2 分钟的泡沫。

优选地该设备包括一个室，例如如在密封罐中的，其装有血液可分散的气体和硬化液体，例如在单室中，该装置通路包括具有入口的滴管，当装置置于直立时，所述入口在该室中开口在液体水平面下。优选地该滴管具有出口，其开口在气液接触面的连接件处，在此存在于液体上的该室中的气体可以使用通路至装置出口。该通路通过阀元件开启或关闭，所述阀元件被按下或倾斜以打开通路至装置的外部，由此液体在气体压力作用下沿滴管上升，并且在接触面连接件中与气体混合而产生气雾剂，泡在液体中的分散体或大泡沫。

在配置在至阀的通路中的可加压的室的内部，或者在阀的下游侧，提供一种元件，其具有第一方面中所述的一个或多个通道，其被安置使得气体液体混合物、泡在液体中的分散体、气雾剂或大泡沫，通过一个或多个通道并且产生泡沫。该元件可适宜地位于罐上的帽中，在阀装置和出口喷嘴之间。适宜地按下帽而使阀运转。或者该元件在安置在气液接触面上的罐的范围内。

在该装置的另外的实施方案中，气液接触面可包括在滴管中的洞孔，其在罐内室中位于液体水平面以上。

所用的气体压力将取决于所使用的材料和其结构，但适宜地将为高于大气压 0.01-9 巴，更优选地高于大气压 0.1-3 巴和更加优选地高于大气压 1.5-1.7 巴的压力。

本发明这个方面的优选的装置是“袋于阀上”型。这种装置包括柔性的气液密封装置，在可加压的室内形成的第二内室，所述可加压的室围绕滴管密封并且充满液体。更优选地该滴管具有单向阀，该单向阀位于硬化液体中的滴管端部和气液接触面连接件间，当至外部的通道关闭时，其保持闭合以致在室中将液体与其周围的生理学可接受的血液可分散的气体分开。当打开至外部的通路时，该单向阀也开启并且沿滴管向上将液体释放到气液接触面，在此产生气雾剂，其然后又通过通道而转变为泡沫。合适的单向阀是鸭嘴型阀，例如可获自 Vernay Labs Inc, Yellow Springs, Ohio, USA。合适的袋于阀上的罐结构可获自 Coster Aerosols, Stevenage, UK 并且包括铝箔/塑料层压板。

适宜地单向阀位于滴管的顶端，在其和气液接触面连接件间，即 Ecosol 装置。这使得在施用单向阀前填充该袋，随后进行内容物杀菌，

无论是在罐中还是在其它情况中。

这种优选的装置具有数个潜在的优点。

当氧气是该气体时，这使得和液体保持分离，因此减少氧自由基与液体中的有机的组分起化学反应的可能性，例如在杀菌过程如辐射期间。在二氧化碳是该气体时，存储罐导致大量气体溶解于液体中，其当释放到大气压或较低的压力时，可以放出气体并且开始太迅速地破坏该泡沫。在储存或运输时、特别应是在除直立定向以外时，在未用的罐中，这种分离还防止固化的硬化剂组分沉积在装置的尺寸敏感的孔口中。

优选的是，提供气液接触面作为被限定的孔口尺寸装置如 Ecosol 装置，由 Precision Valve Peterborough UK 提供。对于其中限定尺寸的通道在增压室外面即安置在阀杆上的装置，气体洞孔对液体洞孔的面积比应为大约 3-5，优选地约 4。对于通道在增压室内的情况而言，这优选较高。

本发明的另一个方面提供一种产生适用于血管、特别是静脉的硬化疗法的泡沫的装置，其包括罩，其中座落的是可加压的室，至少部分填充或可填充硬化剂在生理学可接受的溶剂和/或生理学可接受的血液可分散的气体中的溶液；通路，通过该通路，室的内容物可通过所述一个或多个出口孔口到达罩的外部；和机构，由此该室可被加压使得其内容物沿着通路并且通过一个或多个出口孔口至外部。所述至该罩或室的外部的通路包括一个或多个元件，其限定一个或多个通道的横截面尺寸，优选地直径， $0.1\mu\text{m}$ - $15\mu\text{m}$ ，通过其室的内容物可被通过，由此，当通过通道时，溶液和气体形成密度为 0.07 - 0.19g/ml 和半衰期为至少 2 分钟的泡沫。

在通路或室中限定通道的元件可为静态的或可为可移动的，通过从其内室的外部操作该装置。

优选地该罩是一种限定室的容器，溶液和气体在压力下位于其中，通路是一种管道，从容器内部中的室通向使容器壁中开口闭合的阀。

限定用于本发明装置的多个通道的一个或多个元件的优选形式是网孔、筛网或熔渣。因此将提供一个或多个网孔或穿孔筛网或熔渣，具有一些优选的形式，使用一系列与其垂直于溶液/气体排出路径的主表面平行设置的这种元件。

优选的是根据本发明任何装置的具有临界尺寸的全部元件用当暴露

于含水材料时不改变尺寸的材料制成。因此具有这种功能的元件如空气液体接触面和限定通道尺寸为 $0.1\mu\text{m}$ - $15\mu\text{m}$ 的元件优选地不应该是水可膨胀的材料如 Nylon66, 其中它们可暴露于溶液达几分钟以上。当这种暴露可能时, 这些部分更优选地是由聚烯烃如聚丙烯或聚乙烯形成。

优选地罐是有一定大小的, 使得其包含足够的气体和溶液以形成高达 500ml 的泡沫, 更优选地 1ml-200ml 和最优选 10-60ml 的泡沫。特别地, 在这种罐中在压力下气体的量应该是足够的以产生充足泡沫来治疗, 即填充至少一个曲张的人隐静脉。因此本发明优选的罐可以小于目前用于供给民用摩丝型泡沫的那些。最优的罐装置是使用后可处理的, 或者一旦已被打开不能被重复使用的, 这样避免了保持无菌的问题。

可能优选的是结合一种装置, 其保持罐中的气体压力, 当泡沫被排出时。合适的装置是如描述于以下品牌的装置 PECAP 和 Atmosol。然而, 当提供显著的顶部空间或气体压力时, 这将是不必要的。

然而罐系统具有一些缺点。它较复杂和因此昂贵。此外, 使用罐系统所产生的初始量的泡沫可能具有不可预知的品质, 并因此往往被转移走而浪费先前配制的供使用的泡沫。不易使泡沫直接从加压罐中输送入患者静脉中的套管; 尽管这在理论上是可能的, 在罐的输出端上它将需要特殊的阀/控制设备使得输送速率可被给予该治疗的临床医师很好地控制。其它问题是, 每当配制泡沫停止或明显变慢时, 在配置可用的泡沫前, 有必要再次启动, 转移一定量的泡沫而又一次浪费。

尽管所有这些原因, 然而, 上述的罐产品, 是精心设计的和卓有成效的系统, 被用来将泡沫产品输送入注射器以用于随后给予患者。为此使用特殊的泡沫传递装置。注射器喷嘴被插入该传递装置上的端口中, 然后在向注射器加装可用的泡沫前, 该装置用于转移泡沫的第一部分。

另外的问题是泡沫, 一旦制得, 立即开始变化: 液体排出和泡凝聚。需要一段时间使临床医师将初始量的泡沫从罐中转移, 用优良的泡沫加装注射器, 将其连接到通向患者静脉的管道并给予泡沫。该时间将随不同的临床医师而变化, 并且即使同一位临床医师将不总花费相同长的时间。

此外, 每次治疗是不同的, 泡沫将在不同的时段被注射; 有时, 临床医师将停止配制泡沫达一段短时间, 然后重新开始。泡沫性能将一直在变化中。

存在其他产生泡沫用于硬化疗法的技术，包括所谓的“Tessari”和“DSS”技术，其每个包括在两个注射器间抽吸液体硬化剂和气体。

这两种技术被广泛用于产生由空气制得的硬化泡沫，并且还有许多其他较不广泛使用的技术。

尽管这些技术比罐系统简单，但它们未提供解决上述问题的方法，并且它们还具有其各自的问题，如产品的不可预知性和使用除周围空气以外的任何气体的困难性。

本发明人认识到将期望的是具有一种装置，其可被直接连接到患者，并且将按照所需要的产生泡沫，使得泡沫具有在输入患者静脉前的最小可能的分解时间。理想地该装置将还不具有产生初始量的差泡沫的问题。该装置应该适用于包含除空气以外的气体用于结合入泡沫中。

本发明人还认识到，特别是对于极可溶气体，该装置应该理想地在基本上大于大气压的压力下不存储气体和液体。由于可溶气体、特别是极可溶气体如二氧化碳，在压力下存储气体和液体可有助于泡沫衰减加速。这因为加压气体往往溶解到硬化液体中。当泡沫出来时，其它从溶液中出来而进入泡中，从而加速泡沫的退化。使气体加压，当然还增加了系统的复杂性和费用。

根据本发明的第一方面，产生和配制用于治疗用途的泡沫的装置包括：

- (a) 一种罩；
- (b) 该罩具有可调整的容积的包含基本上处于大气压的气体的第一室；
- (c) 该罩进一步具有可调整容积的包含硬化溶液的第二室；
- (d) 一种用于以泡沫形式配制液体和硬化溶液的出口和在该出口和所述第一和第二室之间连通的流动路径；
- (e) 该流动路径包括区域，其中进行气体和溶液的混合；
- (f) 一种起泡沫装置，位于混合区的下游，该起泡沫装置具有洞，与流向横向的尺寸为 0.1-100 微米。

优选的是该洞尺寸是 1-50 微米，更优选地 2-20 微米，更加优选地 3-10 微米。例如，这些洞可由网孔、穿孔筛网、熔渣或织物提供。尽管洞的形状和取向未必是规则的，但装置应该具有较大比例(大于 50%，优选地大于 80%)的洞，其中在大约横向于流向的方向中的至少一个尺寸应

该在上述范围之内。

使用时，第一和第二室的容积被调节以驱动气体和溶液从室中出来并且通过混合区和起泡沫装置。当气体和液体通过混合区时，形成气体和溶液的混合物，然后当该混合物通过该起泡沫装置时，形成泡沫。

优选的是，以属于预定范围内的流速将液体和气体驱动通过混合区和起泡沫装置，期望的流速范围取决于液体和气体的特征、混合区和起泡沫装置的特征和系统可能的其他特征。

室的容积可被手工改变以产生泡沫，但优选的是室的调节通过使用其它动力源而进行，例如电、发条装置、风力或液压马达或通过压缩气体的直接作用或甚至简单弹簧。开/关控制优选地为使用者设计以开始或中止泡沫的输送。

动力源可作为装置的一部分而提供。或者，该装置可设计成为插入输送装置中的药剂筒，例如，其可类似于在长时间内从注射器自动输送药物的已知装置。

该装置可配置有柔性罩，其形式是例如具有双室的袋，或两个单独的袋，被连接到混合区和起泡沫装置。该一个或多个袋可然后在输送装置中被卷起，或者内容物通过其它机械装置挤出。令人期望地，该室具有相同的大小和形状，其使得它们以相同的速率，就速度而言，被挤出而获得期望的泡沫密度。这使得挤压室的机械装置具有更简单的设计。

或者装置可配置成注射器，该注射器具有第一和第二室，其具有各自的活塞，活塞可被按下以排出内容物。优选地，室的大小与形状，最值得注意地，截面积，对其进行选择使得活塞可以以相同的速度驱动而获得泡沫中期望的气液比。

正如以上的讨论，装置可适用于连接到套管针，任选地通路管道，来将泡沫输送入身体，例如脉管如血管，特别是静脉曲张或其他静脉畸形。因为泡沫由相同的从出口将泡沫排出的作用力产生，可能的是将套管连接到装置的出口并且当产生它的同时将泡沫给予患者。这明显是比产生泡沫、将其抽取到注射器中、将注射器连接到管道/套管和然后给予泡沫简单很多的方法。

根据本发明，给予泡沫到人体例如进入脉管如血管特别是静脉曲张或其他静脉畸形的方法包括以下步骤：

(a) {连接}硬化泡沫产生装置至被插入患者中的套管针；和 (b) 运转该

装置以产生并配制泡沫至患者。特别地，该步骤可包括：(a)连接如上所述装置至被插入套管针中的患者；(b)调节所述第一和第二室的容积以便产生和输送泡沫至患者。

在单步中产生和输送泡沫的其它优点是在输入身体实现其功能例如硬化静脉曲张前，泡沫退化的时间极其短暂。该装置因此特别地适用于产生具有极易溶气体如二氧化碳或一氧化二氮的泡沫，所述泡沫往往较迅速地复原为其气液相。

因为气体和液体保存在单独的室中直到形成泡沫为止，对于气体存在极小的可能性以溶解于液体中，其往往伴随着现有技术中所述的加压罐系统发生。

根据本发明，提供一种泡沫，其用硬化溶液例如聚多卡醇溶液和气体制成，其中，当产生泡沫时，在溶液中所溶解的气体含量基本上不高于当在 STP 下暴露于大气的溶液中所溶解的气体含量，和其中该气体是至少 70 体积%的二氧化碳，更优选地至少 90%的二氧化碳，更加优选地基本上 100%的二氧化碳。该气体还可包括 0.1-50%的氧气。或者该气体可基本上是 100%的一氧化二氮或一氧化二氮和二氧化碳的混合物。

还根据本发明,提供一种用于从硬化液体例如聚多卡醇溶液和如上所述可溶气体产生泡沫的装置,其中该装置结合了一种室,其中,该气体存储在基本上大气压条件下。优选地,该装置进一步包括一种室,其中存储硬化液体。

优选地,该装置进一步包括一种用于从气体和硬化液体产生泡沫的起泡沫装置,该起泡沫装置具有洞,其与流向横向的尺寸为0.1-100微米,如1-50, 2-20, 3-11, 和特别地约5。

本发明的进一步特征和优点将从以下各个特定实施例的描述中变得显而易见,其参考附图进行描述。

根据本发明的装置的一个实施方案包括一种包括注射器筒的注射器型装置,所述注射器筒具有包含气体的环形室和用于接受硬化溶液例如1%聚多卡醇溶液的药剂筒的中央腔。图1显示了在存储条件下的注射器筒1,其开口端用金属/塑料层压板材料的密封2封闭。筒1包括外圆柱形壁3,在前部具有圆锥形的端部分4,由此延伸出标准路厄喷嘴5。内圆柱形壁6配置在外圆柱形壁内,其限定内室14。内壁6的前部部分地被端面8密封,其中形成具有易碎的密封10的孔口9。内壁由网11在前端支撑,孔12在其中形成。

外内壁3、6在它们之间限定了环形空间7,其备有基本上100%纯的二氧化碳气。环形空间7与路厄喷嘴5的内部空间通过网11中的孔12连通。位于筒的后部、在环形空间7中的是对外内圆柱形壁3、6进行密封的弹性塑料材料的环形活塞密封13。

图2显示药剂筒,包括充满1%聚多卡醇的玻璃管20,在两端由弹性塑料塞子21密封。塞子中的一个或两个可起到活塞密封的作用,也就是其可沿着管的长度移动,只要保持密封由管的内壁所包含。图2的药剂筒不适用于与上述的注射器筒一起使用,但是可以与如下所述的筒的改进型一起使用。

图3显示药剂筒,其适用于与以上关于图1所述的注射器筒一起使用。该药剂筒包括玻璃管30,其充满1%的聚多卡醇溶液。在管30的后部是弹性塞子31,其能够起如上所述的活塞密封的作用。在管的前端是端面32,喷嘴33位于其中,由端盖34密封。管30的尺寸和形状与图1注射器筒的内壁6的形状互补。特别地,管30的直径是这样的,该管在筒1的内壁6内限定的内部空间14中精密配合,药剂筒的喷嘴33的尺

寸使得当充分被插入筒的内室 14 中时，它在室 14 的前部通过孔口 9 伸出(端盖 34 已首先被除去)。

图 2 和 3 中所示类型的药剂筒对于液体药物来说是众所周知的。将药剂筒装配到特别设计的注射装置来给予药物，并且空的药剂筒然后从装置除去并且被扔掉。

图 4 显示如图 3 所示的药剂筒 30，其被插入图 1 的筒中。注意，药剂筒的端盖 34 已经被除去。

图 5 显示充分被插入筒 1 中的药剂筒 30，使得喷嘴 32 在筒的内室 14 的孔口 9 中密封。注射器活塞杆 40 被装配到注射器筒 1 的后部。

活塞杆 40 包括圆盘 43 用于施加手工压力，经由轴 44 连接到中心圆盘形的压板 41 和环形压板 42。压板 41、42 分别与环形筒室 7 和药剂筒 30 的塞子/活塞密封 31、13 接合。

在筒 1 的前部，起泡沫装置 50 被装配到路厄喷嘴 5。起泡沫装置包括许多具有显微穿孔的网孔元件。起泡沫装置将参考图 11、12 和 13 在以下更详尽地描述。

使用时，活塞杆 40 手动地或者在注射器驱动器中被按下，如以下所述的和在图 8 中示意显示的一个。具有部分按下的活塞杆和装配了起泡沫装置的注射器示于图 6 中。当活塞杆被按下时，在环形二氧化碳室中和在药剂筒内所限定的室中的活塞密封 13、31 被推进，从而驱动二氧化碳和聚多卡醇溶液通过孔 12 和孔口 9。气体和液体的混合在孔口 9 前部的区域 15 中发生，其中环形气体流与液体流相互作用。混合物然后如图 6 中箭头 A 所指示的前进通过注射器喷嘴 5 而进入起泡沫装置 50，其中使气体和液体通过平均尺度为 5 微米的显微穿孔而产生细泡沫或是平均泡尺寸为约 100 微米的泡沫。

图 7 显示另一注射器型设计。注射器筒 101 罩住了一对平行的气体和液体室 107、114，其包含各自的图 2 所示类型的药剂筒 170、120，在每个药剂筒的端部具有弹性塞子 171a、171b、121a、121b。气体室 107 包含药剂筒 170，在基本上大气压的条件下该药剂筒充满基本上 100%纯的二氧化碳。液体室 114 包含药剂筒 120，其充满 1%的聚多卡醇溶液。

在筒 101 的后部，装配了活塞杆，其包括用于施加人工压力的圆盘 143，经轴 144 连接到两个圆盘形的压板 41、42，其分别包含在气体和液体室 107、114 中。

在注射器筒的前端是端墙 104，由此伸出圆柱形凸起，在端部具有喷嘴 105。在凸起 116 内是混合室或混合区 115。静态混合翅片 117 位于在该区域中。位于该室 107、114 前部的分别是空心针类的构件 118、119，其中每个点 118a、119a 面对各自的室。每个针状的构件是成形的而沿其各自室的正面布置并且延伸入混合室 115。

被装配到注射器喷嘴 105 的是起泡沫装置 50，其设计类似于图 1-6 装置中所用的设计。起泡沫装置将在下面参考图 11-13 更详细地描述。

注射器装备有预装配的药剂筒 120、170。夹子 119 防止活塞杆 140 的按下直到在即将使用前除去夹子。当希望使用注射器时，除去夹子 119 并且手动按下活塞，使得药剂筒 120、170（其在它们各自室 114、107 中滑动配合）被推进而分别与针元件 119、118 接触。进一步按下活塞杆 140 使得针尖 119a、118a 在药剂筒的前部穿透弹性塞子 121a、171a，从而打开药剂筒内部和混合室 115 间的连通通道。

进一步按下活塞杆 140 使得二氧化碳和聚多卡醇溶液以由药剂筒横截面积所预先确定的比例汇流入混合室。在混合室中的翅片保证在输入起泡沫装置 50（在此，液体和气体被转化为泡沫）前，气体和液体被彻底地混合。

当治疗患者时，临床医师将进行上述步骤并保证一致的泡沫正从起泡沫装置 50 排出。然后从活塞杆 140 释放压力，先前已被插入待治疗的静脉中的套管管道通过标准路厄配件连接到起泡沫装置的出口。

然后再次对活塞杆 140 施加压力以产生泡沫，同时将其通过管道和套管注射并且进入患者静脉中。

泡沫的确切性能将在一定程度上取决于活塞杆 140 的按下速度。为此优选使用注射器驱动器来给予泡沫。注射器驱动器示意地在图 8 中显示，图 7 的注射器装配于其中。驱动器 200 包括底座 201，注射器夹具 202 和装配于马达固定架 203 中的马达 204。马达 204 通过联接器 209 联接到具有外螺纹 210 的驱动轴 206。在驱动轴上所容纳的是具有和驱动轴的外螺纹 210 相啮合的内螺纹 211 的环形构件 207。由环形构件 207 延伸出驱动构件，其倚在注射器的活塞杆 140 上，所述注射器被夹在注射器夹具 202 中。

连接到直流电源 212 的马达具有速度校准控制 209，用于设置恰当的驱动速度，以及开/关控制 205。

使用时，临床医师将从图 7 注射器上除去夹子 119，按下活塞杆 140 到正产生一致泡沫的程度，然后将注射器插入驱动器中并且连接到先前被安置于患者静脉中的管道 80。马达 204 的速度将预先已被校准至适于所使用的注射器的速度。临床医师然后通过开/关开关来控制输送给患者的泡沫。

使用尽可能短的管道，以便当马达关掉时，非常小量的泡沫存在于管道中。这样，保证几乎所有的被输送至患者的泡沫仅预先片刻产生并且具有极小的机会退化。

图 9 和 10 显示泡沫产生和配制装置的另一实施方案 300。该实施方案基于金属/塑料层压板材料的袋 301。室 302、303 位于袋中，由超声地超声焊缝 310 分开。室 302、303 分别包含二氧化碳和 1% 的聚多卡醇溶液。这些室沿基本上袋的全长被并行放置，当被填充时，选择室的横截面以便确保恰当的气体/空气混合物，如注射器实施方案。每个室 302、303 具有通道 304、305，其通向在罩 307 内限定的混合区或混合室 306。在罩 307 的前部是路厄喷嘴 308，起泡沫装置 50 相对于其装配，如上述实施方案。混合翅片 311 位于混合室 306 内。

在袋 301 后部是较刚性的棒 309。使用时，绕棒 309 滚轧袋 301 而分别从室 302、303 排出气体和液体。如上述的实施方案，气体和液体输入混合室，在混合室中它们被充分混合，然后输入起泡沫装置 50 并且转变为预置密度的泡沫。

如其它的实施方案，袋优选地与驱动器装置一起使用，如图 10 中示意显示的。在图 10 中，袋 301 可以以侧视图的方式观看，被固定就位于活动托架 321，可滑动地安置在底板 320 上。在滑架 321 的后部，通过袋夹具 322 夹紧袋 301 的后部；在这种情况下，棒 309 用来帮助防止袋滑过夹具。在滑架 321 的前部，在袋的前部的混合室罩 307 被夹在混合室夹具 323 中。

为了启动驱动器，滑架连同袋在安置在底板 320 上的辊 324 的作用下斜地里滑过。为了做到这一点，在邻近棒 309 的后端部，用手按下袋以使其配合在辊 324 下。

辊 324 由直流电源 326 供给的电动马达 325 驱动。马达速度可使用速度控制 327 来校准，并且使用开/关开关 328 来停止和启动。

当启动马达时，辊按照箭头 B 所指的方向旋转，使得滑架连同袋在辊

下滑动。

袋中所含的气体和液体从而被强制通过混合室 306 和起泡沫装置 50, 从起泡沫装置的出口出去。

如上述的实施方案, 临床医师将保证正在产生一致泡沫, 然后将管道 80 连接至安置在患者静脉中的套管。

现在参考图 11-13, 起泡沫装置包括四个网孔元件, 每个网孔元件包括环 51, 环具有跨越其固定的网孔 52。网孔具有直径大约 5 微米的穿孔。

每个网孔元件分别具有凸凹密封面 53、54, 这些可在图 12 中最佳观看。

图 13 显示四个堆叠一起的网孔元件, 使得一个元件的凸密封面啮合于其相邻的元件的凹面。该元件保持在罩 55 中, 罩 55 具有套筒部分 56 和喷嘴部分 57。在罩的这两部分间, 网孔元件保持在压力下, 密封面 53、54 相互啮合并且罩 55 的内部在各个端部。

这样, 在各网孔元件间产生了优良的密封, 使得全部通过起泡沫装置的流动必须通过网孔。

罩的套筒端 56 是由标准路厄套筒 58 形成的, 其在使用时, 装配在上述的各个装置的路厄喷嘴输出端之上。罩的喷嘴端 57 结合标准路厄喷嘴 59, 具有标准路厄套筒的医疗管道可装配于其上。

预期所述网孔元件的备选方案: 任何提供孔隙、穿孔、缝隙等并且在与流向大约横向的方向上尺寸为 0.1-100 微米的可为合适的。实例可包括织物、穿孔筛网或熔渣。

提供以下实施例来支持在本文中所描述的发明构思。

现将参考以下附图和实施例, 仅用于举例说明, 进一步描述本发明。其它属于本发明范围的实施方案将被本领域技术人员按照这些内容而想到。

实施例 1

10 位病人通过注射泡沫进行静脉曲张治疗, 所述泡沫由 1%聚多卡醇溶液和主要由 7-8%氮气和其余为二氧化碳(约 22%)和氧气(约 70%)组成的气体混合物制成。

该方法包括将高达 30ml 泡沫(25.5ml 气体)注射入大隐静脉的大腿部分。对全部病人进行 4 室心脏超声检验以检测泡沫到达心脏的情况。在全部 10 位进行检验的病病人的右心房和室中观察到泡。通常, 在注射泡沫后

数分钟出现泡并且继续存在直到注射后约 40 分钟，超声记录才停止。

在一个患者中，微泡在左心房和室中被观察到。这位患者随后被证实具有卵圆孔未闭。

实施例 2

这个实验的目的是研究在将由不同气体混合物制成的聚多卡醇泡沫注射入隐静脉后，进入心脏的剩余泡的性质。

对经麻醉的雌性猎狗(26 公斤重)注射由不同气体混合物配制的含聚多卡醇泡沫。使用经食管超声心动图(TEE)在肺动脉中监控剩余泡。通过开大孔导管从肺动脉取样在 TEE 上显像的剩余泡。使用光显微术和超声分析这些血液样品剩余泡的存在情况。

使用三种不同组成，如下：

1%的聚多卡醇和空气

1%的聚多卡醇和包括 7-8%的氮气而其余二氧化碳和氧的气体混合物

1%的聚多卡醇溶液和包括小于 1%的氮气而其余为二氧化碳和氧的气体混合物。

对 TEE 输出进行录影并且随后分析。对于全部 3 种组成，泡以足够量到达肺动脉以形成基本上不透明图像。确信所要求产生这种图像的阈值泡密度相当低，因此这种图像本身不提供有用的数据。吸留气体图像复原为稳态背景图像所花的时间被认为是大约指示了全部或大多数泡已溶解入血流中所花的时间长度。TEE 很敏感(显示活性即使当盐水作为对照物)；为此难以确定确切的端点。然而，从图像的不透明化至衰退为背景水平的已经进行了下述估算。

4 分钟

2 分钟

20 秒。

除了 TEE 分析之外，在 TEE 图像基本上不透明期间，对各个泡沫的从肺动脉提取的血液样品进行了观察。这些观察结果如下。

一旦样品取出时，相当大量的泡在注射器中被观察到。当注射器以其纵轴水平向(longitudinal axis horizontal)保持时，观察到泡的连续条状物，基本上延伸 20ml 注射器的全长。

最初当取样品时，在注射器中没有观察到泡，但数秒种后，在注射器

水平放置时，泡线出现，其比泡沫 A 所观察到的线要浅。

在取样后并且保持注射器水平放置时，没有观察到泡达 1 分钟或更长。

逐渐，泡的细线开始沿着注射器的顶部出现。

不可能测量这些泡，但它们好象是组成 C 的比组成 B 的小，组成 B 的泡又比组成 A 的小。

实施例 3

进行体外实验确定由不同气体制成的泡沫在人的新鲜静脉血中的吸收。

通过用较大的皮下针戳穿其侧壁而制得约直径为 1 毫米的洞，制备 20ml 聚丙烯注射器筒。该洞然后通过透明胶带将一块透明软聚氯乙烯 (flexible vinyl) 薄板固定在其上而被覆盖。小磁搅拌器元件被引入注射器筒中并且活塞然后被替换。使用特别制备的装配有皮下针的注射器，20ml 的人静脉血然后以通常的方式从受试验的人上抽出。

除去皮下针并且注射器然后被放置在磁搅拌器装置上，使得注射器中的磁性元件彻底地搅动血液。注射器的路厄喷嘴然后连接到一段 50cm 的压力管 (manometer tubing) 中，其被水平放置并且在其一端开口。压力管被固定到标尺。

具有细预装配的针的 0.5ml 计量注射器然后用由 1% 的聚多卡醇溶液和空气制成的泡沫填充。泡沫的密度是 0.13g/ml ($\pm 0.03\text{g/ml}$)，液体组分占大约总泡沫体积的 13% ($\pm 3\%$)。

0.5ml 注射器的针然后被引入通过 20ml 注射器的侧壁上的聚氯乙烯 (vinyl) 薄板。发现少量的血液已经进入压力管并且相对标尺记录该血柱的顶部的位置。0.5ml 等分泡沫然后被迅速注射并且同时计时器启动 (t_0)。当泡沫取代 20ml 注射器中的血液时，来自 20ml 注射器的血柱被取代进入压力管，并且相对标尺记录血柱顶部所到达的沿管的距离。标尺本身包括等距间隔的标志线，大约间隔 1cm。确定的是在该标尺上 45 个间隔的距离相当于大约 0.5ml 的压力管内体积。

当泡沫中的气体开始被血液吸收时，压力管中的血液开始退回到注射器。当该血柱看起来已经停止移动时，计时器停止 (t_F)。再次记录顶部

的位置。

然后反复这个实验，用来测量同样密度的但由氧气（“医学级”纯度-99.5%最小）制得的泡沫。

再次重复实验，但这次来自医学级氧气钢瓶的氧气被直接引入 0.5ml 注射器而不是泡沫。

这三个试验的结果示于以下表 1 中。

试验	泡沫/气体	血液的起始位置 ("x")	在 t_0 时血液的位置 ("y")	t_F (秒)	在 t_F 时血液的位置 ("z")	在 t_F 时所吸收的量 (ml) $0.5(y-z)$ (y-x)	泡沫中液体体积 (ml)	未吸收的气体	
								ml	%
1	空气泡沫	2	47	80*	40	0.08	0.13 x 0.5 = 0.07	0.35	81%
2	氧气泡沫	4	48	140	11	0.42	0.13 x 0.5 = 0.07	0.01	2%
3	氧气	2	47	140	5.5	0.46	nil	0.04	8%

*在 80 秒后，观察到血柱不再移动。

令人遗憾得，在该实施例中实验误差太大，而不能断定对于氧气或者氧气泡沫而言是否存在或不存在剩余的大量气体，尽管显而易见的，至少大多数气体被吸收。在该气体中将会存在小百分比的氮气，所述气体是来自氧气钢瓶的（其仅仅是 99.5% 纯），还可能在实验期间被引入。氮气从血液扩散入泡也是一种可能性，正如以上的讨论，在该方法中，一些氮气可能被无意中引入。

在此实验中，空气泡沫试验在 t_F 后仅仅观察了几分钟。然而，本发明人已经进行了另外的实验，其结果未正式记录在此，包括具有一定百分比氮气的泡沫。人的新鲜静脉血的 20ml 注射器，如以上实验，被注射了 0.5ml 等分的含一定百分比氮气的泡沫。注射器该内容物被如上搅动，并且放置 24 小时。可易见的大量的泡保持在注射器中。

实施例 4-制备超低氮气的罐

将具有开口顶部的阳极化铝罐充满水。该罐然后浸于水浴中并且被反转。加压氧气钢瓶的管道然后被引入水浴中，氧气供给被打开，从而冲洗管道中的任何空气。包括阀、滴管和网孔叠层的罐头部件然后浸于水浴中并且连接到氧气管道数秒，以从该部件中吹扫空气。

氧气管道然后被引入反转的罐中，直到全部水被从罐中取代。然后该管道被从罐中移开，预先吹扫的头部件迅速地夹紧在罐的顶部上，从而密封该罐。该罐然后从水浴中移开，头部件仍然夹紧它；然后使用标准的压边技术将头部件固定到罐上。

然后通过将罐的阀连接至调节的氧气管道达1分钟，将罐加压至约8巴的绝对压力。然后打开阀释放压力，直到该罐中的压力在1巴(绝压)之上；在压力释放操作期间，间歇地将压力计施用于阀以保证罐压力自始至终不下降至1巴(绝压)。做此是为了避免大气渗入罐的可能性。

然后再次使罐加压至约8巴(绝压)并且重复压力释放操作。此过程然后重复第三次，最终的罐压力为1.1-1.2巴(绝压)。

然后使用注射器，通过罐的阀引入18ml的1%的聚多卡醇溶液，全部残余空气(air pocket)，包括任何路厄喷嘴中的空气均被除去。罐的阀然后被连接到二氧化碳钢瓶并且被加压到2.2巴(绝压)。然后氧气管道再次被连接到阀并且压力增加到3.6巴(绝压)。

下面表2显示了氧气加压和去压循环的预期结果，假定钢瓶中100%纯氧并且假定尽管采取了预防措施，但在初次氧气填充过程后，罐中气体的1%是氮气。假定罐压力值的最坏的情况是1.2巴(绝压) (“bara”) 和7.6bara。

	N ₂ 分压 (bara)	罐压力 (bara)	%N ₂
开始	0.012	1.2	1%
第 1 循环	0.012	7.6	0.16%
	0.00189	1.2	0.16%
第 2 循环	0.00189	7.6	0.02%
	0.000299	1.2	0.02%
第 3 循环	0.000299	7.6	0.00%
	0.0000472	1.2	0.00%

如可看到的，在3次氧加压/释放循环后，氮气百分数降至零，计算至两位小数点位。

用于上述过程的氧气钢瓶是标准医学级氧气钢瓶，由B.O.C.提供并且规定为99.5%或更大的纯度。所用的二氧化碳钢瓶是所谓的“CP级”，来自B.O.C.，其纯度为99.995%。

精确到两个小数位，由预装料过程带来的杂质(其将主要地是氮气)在三次加压/释放循环后应该被减少到零。同样地，来自二氧化碳钢瓶的罐中的杂质含量可被认为是零至两个小数位，因为该二氧化碳源的纯度是99.995%并且最终罐中的气体仅三分之一是二氧化碳。

使用较高纯度的氧气和二氧化碳源，沿着上述管道，本发明人会进行另外的实验。以下钢瓶氧气可容易地获自B.O.C.：

“医学级”99.5%纯度(如上述过程使用的)

“Zero级”99.6%纯度

“N5.0级”99.999%纯度

“N5.5级”99.9995%纯度

“N6.0级”99.9999%纯度

在所有情况下杂质主要是氮气。

以下钢瓶二氧化碳产品可容易地获自B.O.C.。它们的规格如下：

“CP级N4.5”99.995%纯度(如上述过程使用的)

“研究级N5.0”99.999%纯度。

应将理解的是，重复上述使用“零级”氧气的过程将导致最终的罐具有4%的最大杂质(主要将为氮气)量。当然可增加加压/释放循环次数来进一步减少理论最大杂质量，如果氧气和二氧化碳源是100%纯的话。简单计算来显示将最大百分比杂质含量降低到零所需的循环次数，计算到3、4或5个小数位。

假如罐压力从不下降到或低于1巴(绝压)并且假如在连接到罐的阀之前用气体冲洗来自氧气和二氧化碳钢瓶的管道，没有理由假定在加压/释放循环期间任何显著的杂质将进入罐。

减少其它任何杂质进入机会的改进方法将是在首次冲洗后立即引入聚多卡醇溶液。这样，任何随聚多卡醇引入的空气/氮气将在随后加压/释放循环期间被除去。

另外的改进技术可以是使用磁搅拌器，在连续更新的氧气气氛下使水

浴保持搅动状态达 24 小时。这样，任何溶解在水浴中的氮气应该被除去并且由溶解的氧气所取代。如果用该充氧的水浴填充罐，则应该将水浴作为氮气杂质的潜在来源而被除去。

预计可进行 5、10、10 以至 100 次加压/释放循环。

如此，使用适当的氧气和二氧化碳源，如上所详述的，将可以制得装有聚多卡醇与氧气和二氧化碳混合物的罐，其中，使用 CP 级二氧化碳，该混合物具有 0.005% 或以下（主要地氮气）的百分比杂质，或者使用研究级二氧化碳，该混合物具有 0.001% 或以下的百分比杂质。还应该可能的是制得聚多卡醇和氧气的罐，其使用 N6.0 级氧气，具有 0.0001% 或以下的氮气百分比杂质。

当然将要理解的是，以这种方式生产具有稍微较高的最小氮气含量的罐是不困难的并且可以例如通过减少加压/释放循环次数而获得。

当然还应理解的是用另外的液体组分替换聚多卡醇不成问题。

实施例 5-制备超低氮气的罐

本发明人目前开发一种使用相似方法而大规模生产超低氮气罐的方法。在该方法中，制造两个罐，一个包含氧气 5.8 巴(绝压)而另一个包含二氧化碳和聚多卡醇溶液，大约 1.2 巴(绝压)。使用时，在即将使用前通过将 CO₂/聚多卡醇罐连接到氧气罐而使该 CO₂/聚多卡醇罐加压。这描述于 W002/41872-A1 [CDE10] 中。

因此存在着用于氧气和二氧化碳/聚多卡醇罐的单独的加工方法。然而，将显而易见的是任一方法适用于生产单个的包含聚多卡醇和氧气、二氧化碳或者两个的混合物的罐产品。

将首先描述氧气罐的加工方法，该氧气罐只不过是阳极化铝罐，在顶部具有标准阀部件。在装配阀部件前，首先通过将氧气管道插入直立式钢瓶的开口顶部，用氧气冲洗该罐达 10 秒。然后抽出该管道。在此阶段，并非全部空气将会被除去，并且确信氮气杂质含量为约 5%或 6%；这没有具体测量，但从本方法中的随后阶段所测量的杂质含量已经推知(见下文)。人们普遍相信冲洗罐达较长时间基本上不会改变该氮气杂质值。

阀部件然后被宽松装配，填充头在罐顶部和阀部件的周围被接合以致相对罐壁制成气密密封。连接到填充头的是氧气管道。罐然后被加压到大约 5.5 巴(绝压)(bara)。在此阶段，通过标准气体色谱法技术测量氮气杂质，为约 1%。

在一个阶段，曾认为氮气杂质含量为约 1%是可接受的，但按照临床试验结果(实施例 1)，已确定更低的氮气含量是所希望的。为此，将其它步骤添加到该方法中，如下。

在罐和填充头间保持密封，直到该罐中的压力正好高于 1bara 时，罐的内容物通过填充头排出。如上述实施例 4，这会防止任何潜在的通过密封而使大气进入。

在罐和填充头间保持密封，然后再次增加压力至约 5.5bara，并且再次将该压力释放下降至稍稍超过 1bara。然后使罐达到其最终压力 5.5bara±0.4bara。在此阶段，气相色谱法测量氮气杂质，为约 0.2%。

应将理解的是，每个加压/释放循环应该减少了杂质，这由于在假定无泄漏的情况下，残余空气/氮气为约五分之一。假定无泄漏是合理的，因为在罐中总是维持着正压。假定 100%纯的氧气源，在此三次加压/释放

循环后，理论氮气杂质将应为约 0.05%。因为所测量的氮气含量为约 0.2%，显然在管道内存在杂质，或者氮气在测量过程中进入样品。可至少断定的是杂质含量是 0.2%或更佳的。

将理解的是聚多卡醇溶液，或任何其他液体硬化剂，在上述方法期间可被添加到罐中，并且标准阀和滴管可用包括泡沫产生装置(如小孔的网孔)设备取代。在最后一步中，可使该罐中的压力达到凡是所需要的，例如约 3.5bara。这样，包含硬化剂和基本上纯氧的最终的压力罐产品可被制得。

目前未充分理解的是在加压氧气条件下存储的聚多卡醇溶液的作用，包括潜在的氧化作用。因此，目前优选的是具有两个罐的系统，其中聚多卡醇溶液存储在二氧化碳和/或氮气下。

在上述的产品型式(如用于实施例 1)中，在聚多卡醇罐中的气体混合物是 25%氮气和 75%二氧化碳。存在氮气以减小极可溶二氧化碳对泡沫稳定性的有害作用。为使泡沫的二氧化碳和氮气含量均最小化，这种罐被维持在 0.5bara。这意味着，当该罐被连接到氧气罐且最终压力升高到约 3.5bara 时，氮气含量减小到约 7%。

于是本发明人认识到(1)罐需被维持在高于大气压以避免污染风险和(2)氮气的百分比太高。制造了新式样的罐，其中产生泡沫的网孔具有较小的孔-5微米而不是 20微米。尽管首先想到在这种含量情况下，尺寸的差异不会对泡沫造成明显的影响，但是实际上令人惊讶地发现，网孔孔径的降低恰恰足够弥补以下因素造成的二氧化碳百分比的增加，在罐中具有基本上纯的二氧化碳以及将其保持在稍稍超过 1bara 而不是 0.5bara。

使用这种设计的聚多卡醇罐，和如上所述的氧气罐(其仅被加压一次)，所得泡沫具有氮气杂质约 1-2%。

目前方法是将二氧化碳管道插入金属阳极化的罐的开口顶部达 10 秒钟。然后抽出该管道。在此阶段，并非全部的空气将会被除去，并且确信氮气杂质含量为约氮气杂质含量 5%或 6%。人们普遍相信冲洗罐达较长时间基本上不会改变该氮气杂质值。

18ml 的 1%的聚多卡醇溶液然后被引入罐中，二氧化碳管道被再次引入，并且再次冲洗该罐达数秒钟。

头部件，包括滴管、阀和产生泡沫的网孔装置，然后被宽松装配，填

充头在罐顶部和阀部件的周围被接合以致相对罐壁制成气密密封。连接到灌装头的是二氧化碳管道。然后使罐达到其压力大约 1.2bara。在此阶段，还没有测量氮气杂质，但预计在 0.8%左右。

在已被连接到氧气罐而达到约 3.5bara 时，从加装聚多卡醇的罐中产生的泡沫的最终氮气杂质是由下式给出：

$$(0.8 \times 1.2 + 0.2 \times 2.3) / 3.5 = 0.4\%$$

实施例 6

制备一种装置，包括一种罩，具有在各个端部形成作为标准路厄连接的端口。在罩内是端口间的内部通路，在该通路内，安装了四个网孔元件使得要求端口间的流动以流过网孔。网孔具有 5 微米的孔。

8ml 的 1%的聚多卡醇溶液被吸入到标准 20ml 注射器中，并且该注射器然后被装配到上述的网孔叠层装置的一个端口。然后，取第二个 20ml 注射器并且将 12ml 空气吸入到其中，然后将其装配到网孔叠层装置上的两端口中的另一个。测量和确定网孔叠层装置的内容积以对于这些目的而言是基本上微不足道的，该内容积为 0.5ml 或以下。

然后，手工地使空气和聚多卡醇溶液尽可能快地穿梭来往于注射器间达 1 分钟。所获得的通过次数为 15。

所得产品是均匀的外观而无可见泡的白色液体。分析这种液体样品的泡尺寸(见以下实施例 9)并且结果列表于以下(表 2)。

泡直径 (μ)	泡数	累积频率 (%)	频率 (%)
0-15	1420	28.4	28.4
15-30	1293	54.3	25.9
30-45	1230	78.9	24.6
45-60	819	95.3	16.4
60-75	219	99.7	4.4
75-90	15	100.0	0.3
90-105	0	100.0	0.0
105-120	0	100.0	0.0
120-135	0	100.0	0.0
总计	4996		100.0

实施例 7

进行类似于上述实施例 6 的实验，其中使用包含 4 个网孔装置的罩，每个网孔装置包括 5 微米的网孔。这次，将 10ml 的 1% 的聚多卡醇溶液吸入到一个 20ml 注射器中，将 10ml 的空气吸入到另一个中。手工地使空气和聚多卡醇尽可能快地穿梭来往达 2 分钟；获得的通过次数为 27。

所得产品是均匀的外观而无可见泡的白色液体。分析这种液体样品的泡尺寸(见以下实施例 9)并且结果示于以下表 3 中。

泡直径 (μ)	泡数	累积频率 (%)	频率 (%)
0-15	2387	47.8	47.8
15-30	1293	73.7	25.9
30-45	969	93.1	19.4
45-60	309	99.2	6.2
60-75	32	99.9	0.6
75-90	4	100.0	0.1
90-105	2	100.0	0.0
105-120	0	100.0	0.0
120-135	0	100.0	0.0
总计	4996		100.0

实施例 8

进行类似于上述实施例 6 和 7 的实验, 其中使用包含 4 个网孔装置的罩, 每个网孔装置包含一种 11 微米的网孔。

8ml 的 1% 的聚多卡醇溶液吸入到一个 20ml 注射器中, 将 12ml 的空气吸入到另一个中。手工地使空气和聚多卡醇尽可能快地穿梭来往达 1 分钟; 获得的通过次数为 25。

所得产品是均匀的外观而无可见泡的白色液体。分析这种液体样品的泡尺寸(见以下实施例 9) 并且结果示于以下表 4 中。

泡直径 (μ)	泡数	累积频率 (%)	频率 (%)
0-15	620	12.4	12.4
15-30	753	27.5	15.1
30-45	1138	50.3	22.8
45-60	1279	75.9	25.6
60-75	774	91.4	15.5
75-90	331	98.0	6.6
90-105	85	99.7	1.7
105-120	15	100.0	0.3
120-135	1	100.0	0.0
总计	4996		100.0

实施例 9: 泡测定尺寸技术

用于测量上述实施例 6-8 的泡沫的泡尺寸分布的泡测定尺寸技术包括通过 (though) 显微镜计算机分析泡的图像。少量泡沫样品沉积在特别制备的载玻片上, 该载玻片具有 37 微米高的安置在每个侧面上的间隔物。然后小心地将另外的载玻片置于样品和间隔物之上, 从而使样品分散成 37 微米厚的一层。泡的 37 微米层的部分的数字图像然后被记录和处理: 泡在图像中以环的形式出现, 该环表示泡的最大直径。各自对每个泡识别和计数, 并且计算其直径。对于直径大于 37 微米的泡, 假定泡在某种程度上已经被弄平, 使得图像中环的直径比未变形的泡的直径大。然后施用计算未变形的泡的最初直径的算法。对于 37 微米和以下的泡来说, 假定泡已经上浮而相对于上载玻片的下侧并且是未变形的。由数字图像的肉眼检查, 这没有显现出是不合理的假设, 因为重叠泡图像是完全不存在的或者是极其罕见的。然而, 意欲使用一组具有 10 微米间隙的载玻片和适当修改的软件来重复实验, 一旦这些东西已被开发, 使得基本上全部泡将在载玻片间被弄平。

实施例 10

使用以下方法重复实施例 6、7 和 8。

聚多卡醇溶液被吸入 20ml 注射器，如实施例 6、7 和 8 所述，保证过量溶液被吸上，然后溶液用指向上的喷嘴配制，直到适当量的聚多卡醇溶液被舍弃。这样注射器中的、特别是喷嘴中的任何气孔被除去。

聚多卡醇-填充的注射器然后被连接到网孔装置，该部件由指向上的注射器定向，网孔装置充满溶液来除去全部的空气泡。

医学级氧气(99.5%纯度)钢瓶的管道连接到活塞被除去的 20ml 注射器的路厄连接器。

然后，用来自钢瓶的氧气冲洗氧气管道和注射器筒和路厄连接器达 10 秒钟。然后除去氧气管道，保持氧气供给被打开，注射器活塞被插入筒中并且按下活塞。氧气管道然后再连接到注射器路厄，并且使得氧气压力推动注射器活塞返回以用氧气填充该注射器。

氧气注射器然后立即被连接到网孔装置并且进行实施例 6、7 或 8 中所描述的产生泡沫的方法。

实施例 11

由如上实施例 10 所述的聚多卡醇溶液填充的注射器和网孔装置被放入可折叠的“手套箱”中(一种畅销的容器，其具有整体化的手套，该手套结合进该容器壁中，使得由使用者操纵容器的内容物)。另外的、空的注射器也被放入该手套箱中。该箱然后密封连接到真空源从而被折叠使得基本上全部空气被除去。然后由 99.995%纯氧源代替真空源，并且由该氧源用氧气填充手套箱；维持氧气供应，并在相对氧气输入点的手套箱的壁上开个小通风孔。然后进行用氧气填充空注射器的以上实施例 10 中所述方法，在手套箱中使用 99.995%纯氧供应管道。然后进行实施例 6、7 和 8 中所述方法来产生泡沫。

实施例 12

制备聚多卡醇注射器和网孔装置，如上述实施例 10。将注射器沉浸在水槽中，并且除去活塞。一旦注射器筒完全充满水而没有残余空气，将制止器固定在路厄喷嘴。保持该注射器筒，喷嘴指向上，来自 99.9999%纯氧钢瓶的管道首先被吹扫，然后被引入注射器筒中。当全部的水被氧气代替时(要小心喷嘴中的水的取代)，将活塞插入并且将注射

器从水箱中移开。然后进行实施例 10 的方法，将注射器连接到网孔装置并且制得泡沫。

如以上实施例 4，这种方法可以通过在填充注射器前，在不断更新的 99.9999% 纯氧的氛围中存储该水箱达 24 小时而被改进。

实施例 13

在实施例 10-12 的变型中，网孔装置可被简单连接器或三通阀取代，并且在全部其它方面，技术可保持不便，可能的例外是需要更多的通过次数以制得可接受的泡沫。在标准接头或三通阀中的孔，其中气体和液体通过所述孔，其最大尺寸将为约 0.5mm-3mm。通过反复地使液体和气体通过这种孔，仍可能获得有用的泡沫，虽然泡尺寸明显大于实施例 6-12 的方法所获得的那些。这种技术通常被称为“Tessari”技术。本发明人已经用 Tessari 技术进行了实验并且发现泡的尺寸和分布随气体/空气比以及通过孔的气体和液体的速度和通过次数变化很大。文献中已经报道 Tessari 泡沫的平均泡尺寸为约 300 微米。使用 Tessari 技术，本发明人已设法获得的最佳情况是具有平均泡尺寸约 70 微米的泡沫，然而这样做，液气比必须被增加到约 40% 液体，60% 固体。

在此实施例中，Tessari 技术可适合于在上述限定内制造凡是密度和泡尺寸是所期望的泡沫，但使用具有极低百分比氮气杂质的气体。

实施例 14

制备 W000/72821-A1 中所述类型的罐，其具有滴管和标准阀部件，该阀部件装备有一对小的空气入口孔和具有 5 微米孔径的网孔叠层装置。与 W000/72821A1 (其用来产生密度为 1.1g/ml-1.6g/ml 的泡沫) 中所述的阀设备相比较，阀中的孔的尺寸被略放大。这种变型的目的是增加通过压碎叠层的混合物中的液体气体比例。

该罐用 18ml 的 1% 的聚多卡醇溶液填充，并且用氧气、二氧化碳和氮气的混合物加压。然后配制泡沫。

对于不同尺寸的阀孔重复该过程，产生了许多泡沫，全部具有白色液体的外观和 0.3-0.5g/ml 的密度。对这些泡沫的每个进行泡尺寸分析，其显示平均泡尺寸为直径 50-80 微米。

实施例 15

重复上述实验，但调节滴管的长度和直径，而不是阀装置中孔的尺寸。需要增加罐中液体的量以保证被缩短的滴管到达罐中的液体水平面。有可能产生如上实施例 6 所述的相同类型的泡沫。

实施例 16

本发明人设计复制了上述实验，使用纯氧或氧气和二氧化碳制剂，其具有如上所述氮气杂质含量。与实施例 4 和 5 中所述的相同的技术可被遵循以产生极低含量的氮气杂质。

实施例 17 预加压容器

在图 14 中显示了一种典型用于生产根据本发明的治疗性泡沫的设备，如公开在 W000/72821-A1 中。

该罐具有铝壁(1)，其内表面由环氧树脂涂布。罐(2)的底部是向内穹顶。罐内室(4)用 100%氧预吹扫 1 分钟，包含 15ml 的 1%体积/体积聚多卡醇/20mmol 磷酸盐缓冲盐水溶液/4%乙醇，然后用所需要的气体混合物填充。

标准 1 英寸直径的 Ecosol™气雾剂阀(5) (Precision Valve, Peterborough, UK) 被压边入罐的顶部，之前无菌部分用溶液填充，通过按下致动器帽(6)可启动该阀而通过出口喷嘴(13)释放内容物，出口喷嘴(13)的尺寸使其啮合注射器或多路连接器(未示)的路厄装置。另外的连接器(7)位于标准阀的底部并且安置四个 Nylon66 网孔，固定于高密度聚乙烯(HDPE)环(8)中，全部都在末端开口的聚丙烯盖。这些网孔直径为 6mm，开口面积 14%，由 20 μ m 孔隙组成，网孔间隔 3.5mm。

另外的连接器(9)位于连接器的底部，其固定网孔并且接受罩(10)，罩(10)安置滴管(12)并且包括接受气体的洞(11a、11b)，其容许气体从室(4)进入液体流道，当操作致动器(6)时，液体沿滴管上升。这些适宜地由装备有插入物的 Ecosol™装置(由 Precision Valve,

Peterborough, UK)限定。洞(11a、11b)的横截面积使得其与在阀罩基部的液体控制孔口的(在滴管的顶部)横截面积的总值比被控制以提供所需的气/液比。

实施例 18 接通机构和网孔叠层梭的容器

根据本发明,图 15 显示了一种装置,其包括装备有接通机构和网孔叠层梭的接通机构,如在 W002/41872-A1 中所公开的。该装置包括用于含水硬化液体和不起反应的气体气氛的低压力容器(1)、用于生理学可接受的血液可分散的气体的容器(2)和包括连接器(3)的接通机构。

用于生理学可接受的血液可分散的气体的容器(2)在 5.8 巴(绝压)压力下加装所需要的气体混合物,而容器(1)加装惰性气体。容器(2)用来在即将使用时使容器(1)加压至大约 3.5 巴(绝压)和然后在即将需要泡沫前被丢弃。这两个容器将因此在下文中称作 PD[聚多卡醇]罐(1)和 O_2 罐(2),并且术语“双罐”将用于指两个容器的概念。

每个罐(1、2)装备有搭扣配合固定件(4、5)。这些可以按照相同的模子制造。搭扣配合部件(4、5)啮合每个罐(1、2)的具有高摩擦力的压边式固定件杯形座(6、7)。连接器由两半部分(8、9)制造,高摩擦力容许使用者紧握两个被连接的罐(1、2)并且彼此相对地旋转连接器部分(8、9)而在连接器(3)和罐之间无滑移。这些罐固定件(6、7)中的每个都具有搭扣配合洞(10、11),用于啮合配合的齿尖(12、13),其在连接器的两半部分(8、9)的适当表面上。

连接器(3)是包括许多注塑成型品的部件。连接器的两半部分是凸轮轨道套筒形式,其作为两个同心管装配在一起。这些管的连接通过在一部分上的凸出插脚(14)啮合在另一部分上的下沉的凸轮轨道(15)而实现的。该凸轮轨道具有三个制动停止位置。这些制动器中的第一个是存储用停止位置。在该制动器上的额外安全性是通过在一个套筒和另一个套筒间的空隙放置可移动的卡圈(16)而提供的。直到这些卡圈(16)被除去时,才可能旋转套筒通过第一制动位置。这防止偶然的连接器开动作用。

成为单独的零件,凸轮轨道套筒(8、9)是由 ABS 注射成型,其随后装配以便它们在制动的凸轮轨道第一次停止时相互啮合。该装配的套筒作为装置通过 4 个定位齿尖扣接到 O_2 罐(2)的安装板(5)上。在此时添加的安全卡圈成为 O_2 罐的子部件。

连接器(3)在其内部中包括一系列泡沫元件,包括在邻近于PD罐(1)的连接器一部分(8)上的网孔叠层梭(17)。网孔叠层梭(17)由四个注模圆盘过滤器组成,其网孔孔径尺寸为 $20\mu\text{m}$ 和开口面积为约14%,两端配件适用于无泄漏的连接至两个罐。这些元件是预先装配的并且在其它注塑成型操作中作为插入物,所述其它注塑成型操作将它们封装在过模(18)(overmoulding)中,其围绕网孔提供了气密密封并且限定了网孔叠层梭的外表面。叠层(17)的端配件是设计用来针对两个罐(1、2)的杆阀(19、20)产生气密性的面和/或边密封以确保在两个罐间气体输送的无菌性。

通过在无菌环境下将组分推压-装配在一起,而将网孔叠层梭(17)装配到PD罐阀(19)上。

PD罐(1)和所连接的梭(17)被提供给连接器(3)和所连接的 O_2 罐(2),并且产生滑动配合以使得在连接器(3)的PD罐侧面上的4个定位齿尖(12)搭扣配合进PD罐(1)上的安装板(4)中的配合孔(10)。这完成了系统的装配。在此状态中,在 O_2 罐(2)的杆阀(20)和将针对叠层的凹形路厄出口形成密封的位置之间存在着约2mm的间隙。

当安全卡圈(16)被除去时,有可能紧握两个罐(1、2)并且相对于另一部分旋转连接器(3)的一部分至啮合并打开 O_2 罐阀(20)。

当继续旋转连接器(3)至第二制动位置时,PD罐阀(19)完全打开。来自 O_2 罐(2)的气流受到杆阀(20)中的小的出口洞(21)的限制。气体压力在第二制动位置花费45秒在两个罐间(几乎)平衡,为 $3.45\text{巴}\pm 0.15\text{巴}$ 。

在第二制动位置等待45秒后,连接器(3)被使用者进一步旋转到第三制动位置。在此位置,两个罐(1、2)可能被分离,留下PD罐(1)以及连接器的一部分(8)和系在连接器和PD罐之间的梭部件(17)。 O_2 罐(2)在这时被丢弃。

标准1英寸直径气雾剂阀(19)(Precision Valve, Peterborough, UK)在用溶液无菌填充之前或者之后,被压边进PD罐(1)的顶部,可以通过按下网孔叠层梭(17)(其起到气雾剂阀致动机构)而启动,以通过出口喷嘴(22)释放内容物,所述出口喷嘴(22)的尺寸使其啮合注射器或多路连接器(未示)的路厄装置。

实施例19 研究评定网孔叠层中网孔材料的变化对泡沫物理性能的影响

响

本研究总结了改变梭式网孔孔径（从 20 微米到 5 微米）以及改变罐中的气体压力和气体组成对泡沫性能的影响。本研究回溯到以前本发明人认识到氮气浓度 0.8 或更低是所希望的。其主要的目的将是试验是否使用 5 微米而不是 20 微米网孔将弥补除去 25%氮气的的影响，后者以前被有意得结合进聚多卡醇罐中。在本实施例以及随后的实施例中，所述的“100%”二氧化碳和“100%”氧气将实际上结合了氮气杂质含量和在这些实施例中讨论的最终的双罐产品可能将随泡沫产生约 1-2%氮气杂质。

使用两个不同的气体组成。在一个中，含 1%聚多卡醇溶液和 75%/25%大气压的 CO₂/N₂ 的罐被抽空到 0.5 巴（绝压）的压力，而其余的罐使用氧气加压至 5.9 巴（绝压）。在另一个中，含 1%聚多卡醇溶液的罐使用 100%CO₂ 加压到 1.2±0.1 巴（绝压），而其它罐使用氧气加压至 5.8±0.1 巴（绝压）。

研究的目的是检验和比较使用 5 微米和 20 微米梭式网孔所获得的结果，对于 0.5 巴（绝压）PD 罐压力，使用当前的气体气氛，对于 1.2 巴（绝压）PD 罐压力，使用 100%CO₂ 作为填充气体。

材料和方法：

全部样品制备是在层流箱中进行，保持对大气暴露时间最小。

在 100K 级净室塑模设备中使用这样的梭集成，含 4 根 nylon6/6 的机织叠层，网孔为直径 6 毫米。它们在以下方面不同，下表 3 所示。

表 5 比较 20μm 和 5μm 网孔的物理性质

网孔类型	厚度 (μm)	孔径 (μm)	开口面积 (% 孔面积)	线直径 (μm)
5 μm	100	5	1	37
20 μm	55	20	14	34

BiorelianceLtd, Stirling, Scotland, U.K., 制备 1%的聚多卡醇溶液用于研究，在受控的各种状态下，根据表 4 中的配方。

表 6 1%聚多卡醇溶液的组成

材料	品质	
	% w/w	每 1000g
聚多卡醇	1.000	10.00g
乙醇 96%EP	4.200	42.00g
磷酸氢二钠二水合物. EP	0.240	2.40g
磷酸二氢钾. EP	0.085	0.85g
0.1M 氢氧化钠溶液 (用于调节 pH: 7.2-7.5)	适量	适量
0.1M 氢氟酸	适量	适量
用于注射的水. EP (用于调节至最终重量)	约 94.475 适量 至 100.00%	约 944.75 适量 至 1000.00g
总计:	100.00%	1000.00g

在填充入干净玻璃螺旋盖瓶前,使用 0.2 微米过滤器将聚多卡醇无菌过滤。

根据表 5 中所详述的聚多卡醇罐中的气体混合物和压力的说明,制备双罐部件用于试验。

表 7 用于各治疗组的 PD 罐制备的总结

罐标签	样品类型	气体组成	气体压力(巴, 绝压)	网孔孔径 (μm)
C	对照物 1	75%CO ₂ /25%N ₂	0.5	20
D	试验 1	75%CO ₂ /25%N ₂	0.5	5
A	对照物 2	100%CO ₂	1.2	20
B	试验 2	100%CO ₂	1.2	5

试验系列的试验次序是重要的,因为周围实验室温度的变化影响半分离时间的结果。实验按样品类型循环进行,而不是试验所有的一种样品类型然后是所有的另一种样品类型。这使得在整个实验过程中实验室温

度的任何漂移的作用最小。实验室温度尽可能地维持在 20℃。

还重要的是，在连续实验测量中的净化和干燥步骤后，容许半分离时间设备的温度充分平衡至室温。

试验总结：

在本研究中对双罐装置进行的试验和技术标准总结于表 6 中。

表 8 试验和技术标准的总结

试验	技术标准
1 装置的外观	无罐或阀的腐蚀。 无渗漏和外部损害的迹象
2 气体压力 聚多卡醇罐 氧气罐	1.10-1.30 用于型 2 样品 0.4-0.6 巴(绝压)用于 1 型样品 4.90-5.9 巴(绝压)
3 泡沫的外观	在启动时，产生白色泡沫； 泡沫沉淀后，观察到澄清无色液体。
4 溶液 pH(破裂的泡沫)	6.6-7.5
5 泡沫密度	0.10-0.16g/ml
6 泡沫半分离时间	150-240 秒
7 泡尺寸(直径分布)	
<30μm	< 20.0%
30μm-280μm	> 75.5%
281μm-500μm	< 5.0%
>500μm	无
8 微粒(可见的)和亚可见的)	依照欧洲药典(Ph. Eur.) 破裂的泡沫包含至多 1000 粒子/ml
9 微粒(亚可见的)	> 10 μm 并且至多 100 粒子 ≥ 25 μm/ml
10 聚多卡醇识别, 由 GC 方法	GC 图谱和相当于参考制品的保留时间
11 聚多卡醇分析	0.90-1.10%w/w

12	相关物质	无单个确定的杂质>0.20%范围。 无单个未确定的杂质>0.10%范围。 总杂质<4.0%范围
----	------	---

结果:

对如表 5 中所述制备的双罐的试验结果(表 6 所述)在以下各段中总结。

装置和泡沫的外观

就一切情况而论,装置的外观符合技术标准,因为装置没有显示出罐或阀的腐蚀和没有渗漏和外部损害的迹象。当启动填充的 PD 罐时,产生白色泡沫。泡沫沉淀后,观察到澄清无色液体。

密度、半分离时间和氢离子浓度

来自全部装置的泡沫符合密度和半分离时间的技术标准。然而,获得了出乎意料地一个低的结果(C1 罐 1),但是所试验的其它两个装置表现如所期待。尽管该结果低,但平均值符合技术标准。通常,经过 5m 穿梭所产生的泡沫具有较长的半分离时间。结果总结在表 7 中。

所产生的泡沫的平均 pH 符合技术标准。然而,由 100% CO₂ 罐产生的泡沫接近技术标准检测的下限并且在一个情况(C2 罐 4)中,它恰好低于技术标准。结果总结在表 7 中。

就一切情况而论,在氧气罐和聚多卡醇罐中的气体压力符合技术标准。在一个情况中(C1 罐 6)记录了略微比期望低的氧气罐压力。结果这里总结在表 7 中。

表 9 泡沫密度、半分离时间、pH 和罐气体压力总结表

试验条件	密度 (g/cm ³)	半衰期 (秒)	pH	气体压力 (巴, 绝压)	
				Oxygen	PD
技术标准	0.10-0.16	150-240	6.6-7.5	4.9-5.9	0.4-0.6
100% CO₂, 1.2 巴, 20 μm 网孔					
罐 A1	0.12	164	6.7	5.6	1.1
罐 A2	0.13	150	6.7	5.5	1.1
罐 A3	0.13	153	6.6	5.8	1.1
罐 A4	0.15	154	6.5	5.5	1.1
罐 A5	0.13	154	6.7	5.6	1.1
罐 A6	0.15	154	6.5	5.6	1.1
平均值	0.13	155	6.6	5.6	1.1
100% CO₂, 1.2 巴, 5 μm 网孔					
罐 B1	0.12	182	6.6	5.4	1.1
罐 B2	0.12	169	6.7	5.6	1.1
罐 B3	0.14	162	6.6	5.4	1.1
罐 B4	0.1	173	6.7	5.7	1.1
罐 B5	0.12	168	6.6	5.6	1.1
罐 B6	0.15	161	6.5	5.4	1.1
平均值	0.13	169	6.6	5.5	1.1
75% CO₂/25% N₂, 0.5 巴, 20 μm 网孔					
罐 C1	0.14	157#	6.9	5.4	0.6
罐 C2	0.15	182	6.9	5.5	0.6
罐 C3	0.13	193	6.9	5.4	0.6
罐 C4	0.15	183	6.9	5.7	0.6
罐 C5	0.15	192	6.8	5.6	0.5
罐 C6	0.15	191	6.9	5.0	0.6
罐 C11	0.14	189	7.0	5.7	0.6
罐 C12	0.13	179	7.0	5.4	0.6
平均值	0.14	183	6.9	5.5	0.6
75% CO₂/25% N₂, 0.5 Bar, 5 μm 网孔					
罐 D1	0.15	203	6.9	5.4	0.6
罐 D2	0.12	209	7.0	5.6	0.6
罐 D3	0.16	198	6.8	5.6	0.6
罐 D4	0.12	205	6.9	5.7	0.6
罐 D5	0.12	208	6.9	5.4	0.6
罐 D6	0.15	205	6.9	5.6	0.6
平均值	0.14	205	6.9	5.6	0.6

泡尺寸分布

在全部条件下，平均泡尺寸在技术标准范围之内，例外是对照物 1(C)，其中， $>500 \mu\text{m}$ ，其平均值为一过大的泡。结果这里总结在表 8 中。

表 10 总结表：所产生的泡沫的泡尺寸分布

	泡直径 (μm)			
	<30	30-280	281-500	>500
技术标准	<=20%	>=80%	<=5%	None
100% CO₂, 1.2 巴, 20 μm 网孔				
罐 A1	8.2%	89.5%	2.3%	0
罐 A2	8.1%	89.7%	2.2%	0
罐 A3	7.9%	85.3%	6.8%	0
罐 A4	9.0%	88.3%	2.6%	1
罐 A5	7.9%	90.7%	1.5%	0
罐 A6	11.0%	88.1%	0.9%	0
平均值	8.7%	88.6%	2.7%	0
100% CO₂, 1.2 巴, 5 μm 网孔				
罐 B1	7.8%	91.8%	0.4%	0
罐 B2	5.5%	94.2%	0.3%	0
罐 B3	8.6%	90.7%	0.7%	0
罐 B4	8.8%	91.1%	0.2%	0
罐 B5	7.7%	92.2%	0.0%	0
罐 B6	8.2%	91.3%	0.5%	0
平均值	7.8%	91.9%	0.4%	0
75% CO₂/25% N₂, 0.5 巴, 20 μm 网孔				
罐 C1	8.9%	87.2%	3.9%	0
罐 C2	10.0%	89.3%	0.6%	0
罐 C3	8.9%	86.5%	4.5%	1
罐 C4	9.7%	87.7%	2.5%	4
罐 C5	10.7%	87.9%	1.5%	0
罐 C6	10.1%	88.0%	1.9%	0
罐 C11	9.6%	89.5%	1.0%	0
罐 C12	11.0%	87.6%	1.4%	0
平均值	9.7%	88.1%	2.5%	1.0
75% CO₂/25% N₂, 0.5 巴, 5 μm 网孔				
罐 D1	7.8%	92.0%	0.2%	0
罐 D2	8.1%	91.4%	0.6%	0
罐 D3	10.9%	89.0%	0.1%	0
罐 D4	8.5%	91.2%	0.2%	0
罐 D5	8.8%	91.1%	0.1%	0
罐 D6	10.2%	89.8%	0.0%	0
平均值	9.0%	90.7%	0.2%	0

#值来自对照物 1, 罐 1 不包括在平均值内。

微粒(亚可见的)

全部罐的破裂的泡沫符合微粒的技术标准, 至多 1000 粒子/ml $\geq 10 \mu\text{m}$ 和至多 100 粒子/ml $\geq 25 \mu\text{m}$ 。具有 100% CO₂ 气体混合物的那些产生最低的总粒子数。没有可见的粒子在破裂的泡沫中被发现。结果这里总结在表 7 中。

各个装置的泡沫的外观符合技术标准。全部罐的外观符合技术标准。

表 11 亚可见的微粒, 按照内部方法 MS14

设备编号	数/ml			数/容器(18ml)			结果
	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 10-25 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 10-25 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	
参考 A 罐	7 281.6	271.4	10.2	5,069	4,885	184	合格
参考 A 罐	8 235.3	227.9	7.4	4,235	4,102	133	合格
参考 B 罐	7 112.8	109.8	3	2,030	1,976	54	合格
参考 B 罐	8 123.1	116.3	6.8	2,216	2,093	122	合格
参考 C 罐	7 386.1	370.2	15.9	6,950	6,664	286	合格
参考 C 罐	8 369.5	350.6	18.9	6,651	6,311	340	合格
参考 D 罐	7 130.2	123.5	6.7	2,344	2,223	121	合格
参考 D 罐	8 152.1	141.4	10.7	2,738	2,545	193	合格

聚多卡醇识别、分析和相关物质

No significant differences were observed between the results of the Control and Test preparations. 在对照物和试验制剂的结果间没有观察到显著差别。所有样品满足相关物质、分析值和识别的技术标准。

使用 25m 柱进行样品的分析,但在这些样品中没有观察到与 Nylon6/6 相互作用的显著峰。

实施例 20 进一步研究评定网孔叠层中网孔材料的变化对泡沫物理性能的影响

重复实施例 9 的研究,使用装置,其中梭式网孔孔径是 20 微米、11 微米和 5 微米,以及改变罐中的气体压力和气体组成。根据表 9 中所详述的聚多卡醇罐中的气体混合物和压力的技术标准,制备双罐部件用于

试验。

表 12. 用于各治疗组的 PD 罐制备的总结

样品类型	气体组成	气体压力(巴, 绝压)	网孔孔径(μm)
对照物 1	75%CO ₂ /25%N ₂	0.5	20
对照物 2	100%CO ₂	1.2	20
试验 2	100%CO ₂	1.2	5
试验 3	100%CO ₂	1.2	11

由试验产生的泡沫的各个批次, 其中梭式网孔孔径是 11 微米, 具有以下特征:

表 13 (a) 气泡直径 (微米)

≤ 30	$> 30 - 280$	$> 280 - 500$	> 500
9.2%	90.2%	0.6%	0.0%
11.8%	88.2%	0.0%	0.0%
10.6%	89.4%	0.0%	0.0%
10.2%	89.8%	0.0%	0.0%
10.6%	89.1%	0.3%	0.0%
10.5%	89.4%	0.1%	0.0%

表 13 (b) 气泡直径 (微米), 排除小于 30 μm

$< 30 - 130$	$> 30 - 280$	$> 280 - 500$	> 500
59.1%	99.4%	0.6%	0.0%
71.2%	100.0%	0.0%	0.0%
75.3%	100.0%	0.0%	0.0%
67.3%	100.0%	0.0%	0.0%
66.4%	99.7%	0.3%	0.0%
73.6%	99.9%	0.1%	0.0%

表 14. 密度和半衰期

密度(g/cm ³)	半衰期(分钟)
0.12	180 秒
0.14	171 秒
0.14	175 秒

0.12	175 秒
0.13	177 秒
0.15	177 秒

实施例 21

进行实验比较硬化泡沫的物理性能,所述硬化泡沫由 Cabrera 方法制得,使用一系列 CO₂/O₂ 气体混合物作为环境大气,其中小刷以高速旋转搅拌聚多卡醇(PD)溶液成泡沫,如 EP0656203 所公开的。

全部样品制备在受控实验室条件下进行,温度在 18-22℃,使用聚多卡醇溶液,获自 Kreussler 1% Aethoxysclerol。容器是 100ml 的烧杯。该烧杯和 10ml 溶液被放入小玻璃缸内,该玻璃缸是被改造的,使得内部空间密封,与大气隔绝,然后用试验气体混合物冲洗并充满。

在实验期间,存在着少量试验气体混合物进入以保证大气氮气和氧气不能进入该玻璃缸和改变已知的气体混合物。软性驱动杆连接到微型马达以容许微型马达留在玻璃缸外,同时以所需速度驱动玻璃缸内的刷子。在柔性驱动杆进入玻璃桶的情况下,其被密封以避免泄漏于大气。

玻璃缸冲洗进行 30 秒,伴随气体混合物以高于大气压 0.2 巴提供给玻璃缸。在 30 秒冲洗后,下调调节器以使得进入气体慢慢移动用于其它的实验。搅拌转速和持续时间固定在 11500rpm 和 90 秒。

表 15 中的结果显示了由 100%CO₂、100%O₂、75%CO₂/25%O₂ 和空气制得的泡沫的密度和半衰期。对于各个气体,泡沫是由普通聚多卡醇、聚多卡醇和 5%甘油、聚多卡醇和 25%甘油和聚多卡醇和 40%甘油制成的。对于每个泡沫,报告了两组数据(1 和 2)。结果表明较高百分比的甘油能制得具有足够密度和半衰期的 CO₂ 泡沫。

表 15(a) 空气

	密度和半分离时间	
	密度 (g/ml)	半衰期 (秒)
普通的 PD 空气 1	0.16	173
普通的 PD 空气 2	0.17	170

5 % 甘油 1	0.20	188
5 % 甘油 2	0.20	195
25 % 甘油 1	0.30	539
25 % 甘油 2	0.27	535
40 % 甘油 1	0.44	459
40 % 甘油 2	0.45	575

表 15 (b) 100% O₂

	密度和半分离时间	
	密度 (g/ml)	半衰期 (秒)
普通的 PD 02 1	0.18	122
普通的 PD 02 2	0.17	120
025GA	0.18	144
025GB	0.18	140
0225ga	0.30	343
0225gb	0.34	429
0240ga	0.47	432
0240gb	0.44	525

表 15 (c) 75% CO₂ / 25% O₂

	密度和半分离时间	
	密度 (g/ml)	半衰期 (秒)
2575 普通的 PD 1	0.20	72
2575 普通的 PD 2	0.18	78
2575 5% GA	0.16	81
2576 5% GB	0.19	82
2575 25% GA	0.33	216
2576 25% GB	0.29	229
2575 40% GA	0.46	399
2576 40% GB	0.47	410

表 15 (d) 100% O₂

	密度和半分离时间	
	密度 (g/ml)	半衰期 (秒)
普通的 PD C02 1	0.19	55
普通的 PD C02 2	0.19	71
C025GA	0.24	57
C025GB	0.20	66
C0225ga	0.29	187
C0225gb	0.33	239
C0240ga	0.48	227
C0240gb	0.51	273

实施例 22: 聚多卡醇、甘油和 CO2 泡沫

使用各种技术, 由聚多卡醇、甘油和 CO2 制得泡沫。制造泡沫所用的技术在所得泡沫的半衰期和密度中起重要作用。

双注射器技术

使用以下过程制备 1%聚多卡醇和 30%甘油的 500ml 缓冲溶液。

100%聚多卡醇 (pd)-蜡状固体-通过置于温水浴中而融化

在 1000ml 烧杯中称出 100ml 蒸馏水

添加 0.425g 磷酸二氢钾作为稳定剂

称出 5g 液化的 pd

称出 21g 的 96%乙醇

乙醇和 pd 混合, 然后被加到蒸馏水

添加 150g 甘油

水被添加到 425ml 标记处

添加 0.1M 氢氧化钠调节 pH 至 7.34 和 7.38。

添加蒸馏水以补足至标尺上的 500g 处。

通过 0.25 微米过滤器滤过溶液。

遵循相同过程, 增加甘油量, 制得 40%甘油溶液。

向 50ml 玻璃注射器中吸取 10ml 的 pd/甘油溶液。另一个 50ml 玻璃

注射器的喷嘴连接到二氧化碳钢瓶的管道(B. O. C. “CP级”，纯度水平为99.995%)。用二氧化碳填充注射器，然后从管道移开，按下活塞，注射器然后再被填充到注射器筒上的50ml刻度处，然后再从管道移开。在各个端部具有凹形路厄和直径大约1毫米的直通钻孔的连接器然后被连接到管道并且被冲洗过。两个注射器然后各自连接到该连接器装置。

二氧化碳和pd/甘油溶液然后手工地来回抽吸于两个注射器，尽可能地快，超过30次循环。在此过程期间泡沫在注射器中形成。最终的循环后，泡沫迅速地被传递至半衰期和密度测量仪器并且确定泡沫的半衰期和密度。

对1%聚多卡醇和30%甘油的缓冲溶液和对1%聚多卡醇和40%甘油的缓冲溶液进行该过程。

在所有情况下，观察所得泡沫是稍微松软的，然而不像液体。它将在表面上形成极平、微圆的“液滴”，其在5秒内衰退和作为液体脱逃。

双注射器和网孔技术

遵循上述双注射器技术的过程，具有以下变化。

不使用具有1毫米钻孔的连接器，而制备所谓的“网孔叠层”装置，其具有流动路径，结合一系列四个网孔元件。测量各个网孔元件，直径为约2-3mm，具有直径5微米的孔隙。在装置的各个端部是路厄连接。

再一次使注射器尽可能快地循环，但这是相当慢的，比起可能具有简单连接器(具有1mm钻孔)的来说。10次循环后停止抽吸该注射器，因为不能再观察到泡沫方面的改变。需要两个操作者进行这种循环，每个操作者按下各自注射器上的活塞。

对1%聚多卡醇和30%甘油的缓冲溶液和对1%聚多卡醇和40%甘油的缓冲溶液进行该过程。

由双注射器和网孔叠层技术制得的泡沫的外观相当类似于由双注射器型技术所产生的那些；然而，“液滴”是较不平的并且花费更久至衰退。

罐技术

容量大约100ml的加压罐装有约20ml缓冲聚多卡醇/甘油溶液。然后用基本上纯二氧化碳使罐加压至压力3.5巴绝压。

各个罐装有阀，滴管从阀延伸到罐底。阀的各个侧面上是孔，当在压力下液体沿滴灌向上运动时，其吸入气体。在阀上，各个罐备有如上所述的网孔叠层装置。

为配制泡沫，打开罐的阀。丢弃第一部分的泡沫，然后将泡沫直接配制入半衰期和密度测量设备。

用包含 1%聚多卡醇和 30%甘油的缓冲溶液的罐和用包含 1%聚多卡醇和 40%甘油的缓冲溶液的罐进行该过程。

由 30%甘油溶液产生的泡沫是较刚性的并且在表面上形成紧凑的圆的液滴。可看见液滴在数秒内开始衰退，但以液滴形式而不是液体胶土形式保持更长久。没有记录 40%甘油的观察结果。

结果

双注射器泡沫

1) (100%CO₂, 1%聚多卡醇, 30%甘油)

密度=0.231; 半衰期=99 秒

2) (100%CO₂, 1%聚多卡醇, 40%甘油)

不能制造足量的泡沫

双注射器和网孔技术

1) (100%CO₂, 1%聚多卡醇, 30%甘油)

密度=0.174; 半衰期=155 秒

2) (100%CO₂, 1%聚多卡醇, 40%甘油)

密度=0.186; 半衰期=166 秒

罐

1) (100%CO₂, 1%聚多卡醇, 30%甘油)

密度=0.094; 半衰期=121 秒

2) (100%CO₂, 1%聚多卡醇, 30%甘油)

密度=0.124; 半衰期=166 秒

3) (100%CO₂, 1%聚多卡醇, 30%甘油)

密度=0.124; 半衰期=108 秒

实施例 23: 聚多卡醇、甘油和 CO₂ 泡沫

产生泡沫之前检验不同的粘度增强剂(甘油、PVP 和乙醇)对液相粘度

的作用。使用上述的 Brookfield 装置在 23℃ 确定粘度。

还研究了 附加的组分对 使用 Cabrera 方法制得的 CO₂ 泡沫的密度和半衰期的作用。使用聚多卡醇 (PD) 和不同百分比的粘度增强剂 (重量 / 重量) 和上述的 Cabrera 方法制备泡沫。如上所述确定所得泡沫的半衰期和密度。类似实验可用于确定是否特定的粘度增强剂、硬化剂和气体的组合提供具有合适的半衰期和密度的泡沫。还使用如上所述的罐产生泡沫, 并且结果示于表 16 中。

表 16: 罐 C02/甘油结果

	组成(全部组成是 100% C02 和 1% 聚多卡醇)	密度 (g/ml)	半衰期 (秒)	平均密度 (g/ml)	平均半衰期(秒)	液体组分的粘度 (cP)
	5% 甘油	0.105	76	0.112	63	1.5
	5% 甘油	0.109	58			
	5% 甘油	0.111	60			
	5% 甘油	0.117	59			
	5% 甘油	0.121	61			
	10% 甘油	0.112	78	0.117	76	1.6
	10% 甘油	0.115	75			
	10% 甘油	0.118	78			
	10% 甘油	0.124	73			
	20% 甘油	0.113	92	0.115	96	2.2
	20% 甘油	0.113	99			
	20% 甘油	0.113	104			
	20% 甘油	0.120	95			
	20% 甘油	0.114	90			
	25% 甘油	0.105	111	0.109	111	2.6
	25% 甘油	0.106	109			
	25% 甘油	0.108	109			
	25% 甘油	0.109	118			
	25% 甘油	0.115	106			
	30% 甘油	0.094	121	0.114	132	-
	30% 甘油	0.124	166			
	30% 甘油	0.124	108			
	40% 甘油	0.083	172	0.118	173	-
	40% 甘油	0.133	174			
	40% 甘油	0.137	174			
	1% PVP C30	0.091	73	0.107	67	1.6
	1% PVP C30	0.107	62			
	1% PVP C30	0.111	69			
	1% PVP C30	0.119	64			
	2% PVP C30	0.102	70	0.107	68	2.0
	2% PVP C30	0.105	69			
	2% PVP C30	0.106	69			
	2% PVP C30	0.114	63			
	1% PVP K90	0.068	142	0.073	135	5.0
	1% PVP K90	0.071	118			
	1% PVP K90	0.072	129			
	1% PVP K90	0.074	159			
	1% PVP K90	0.078	129			

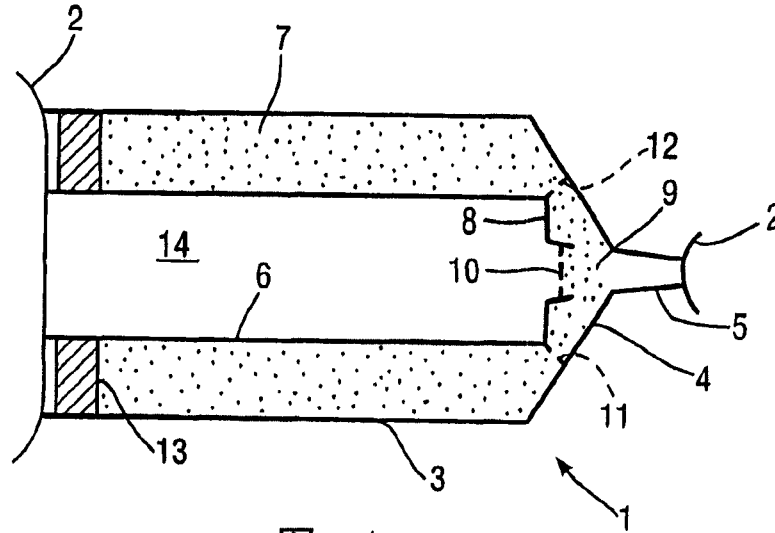


图 1

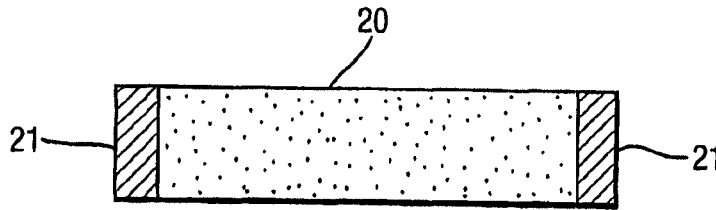


图 2

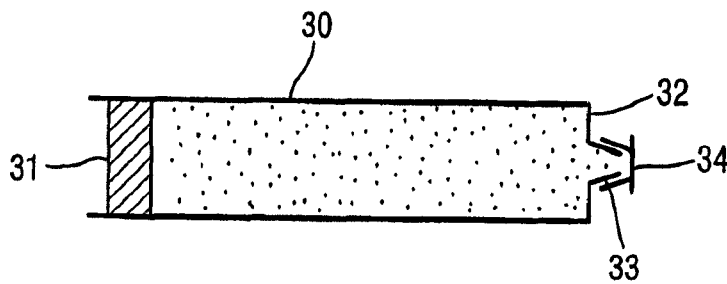


图 3

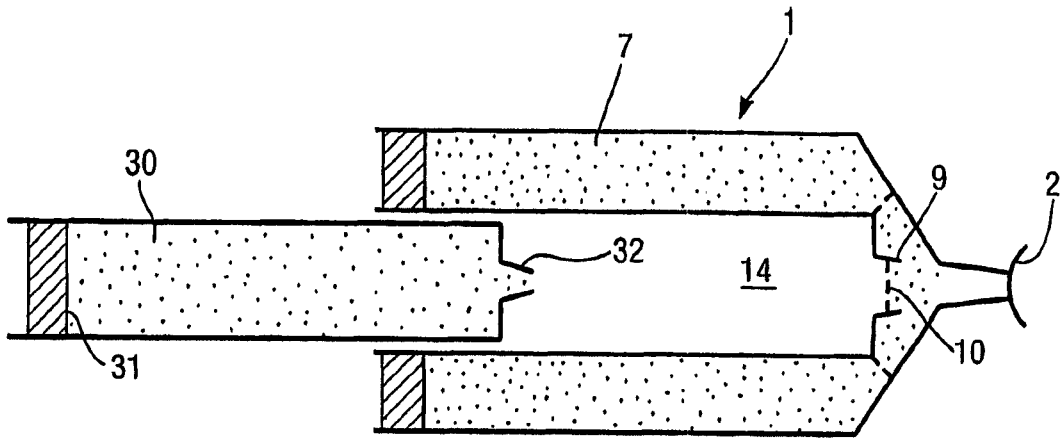


图 4

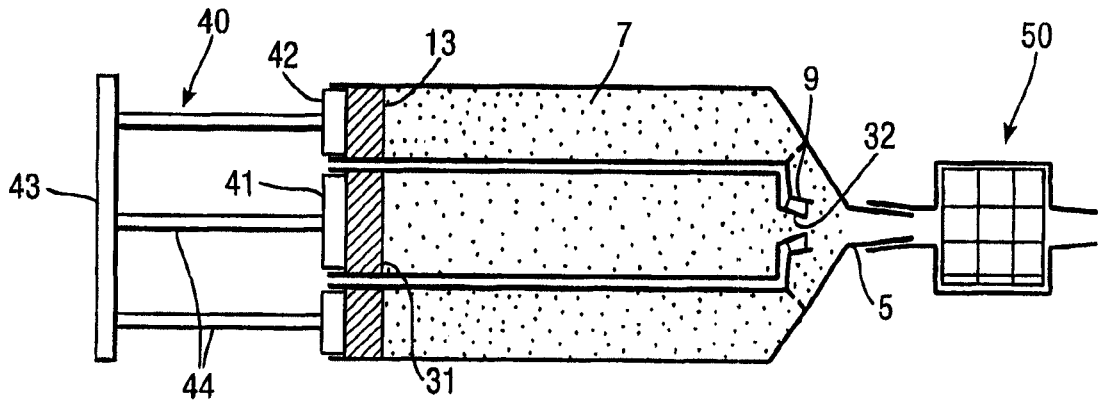


图 5

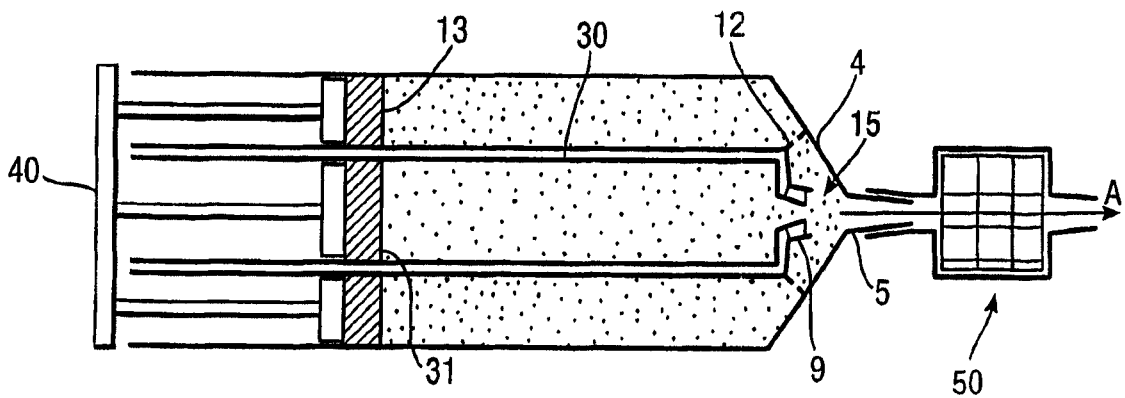


图 6

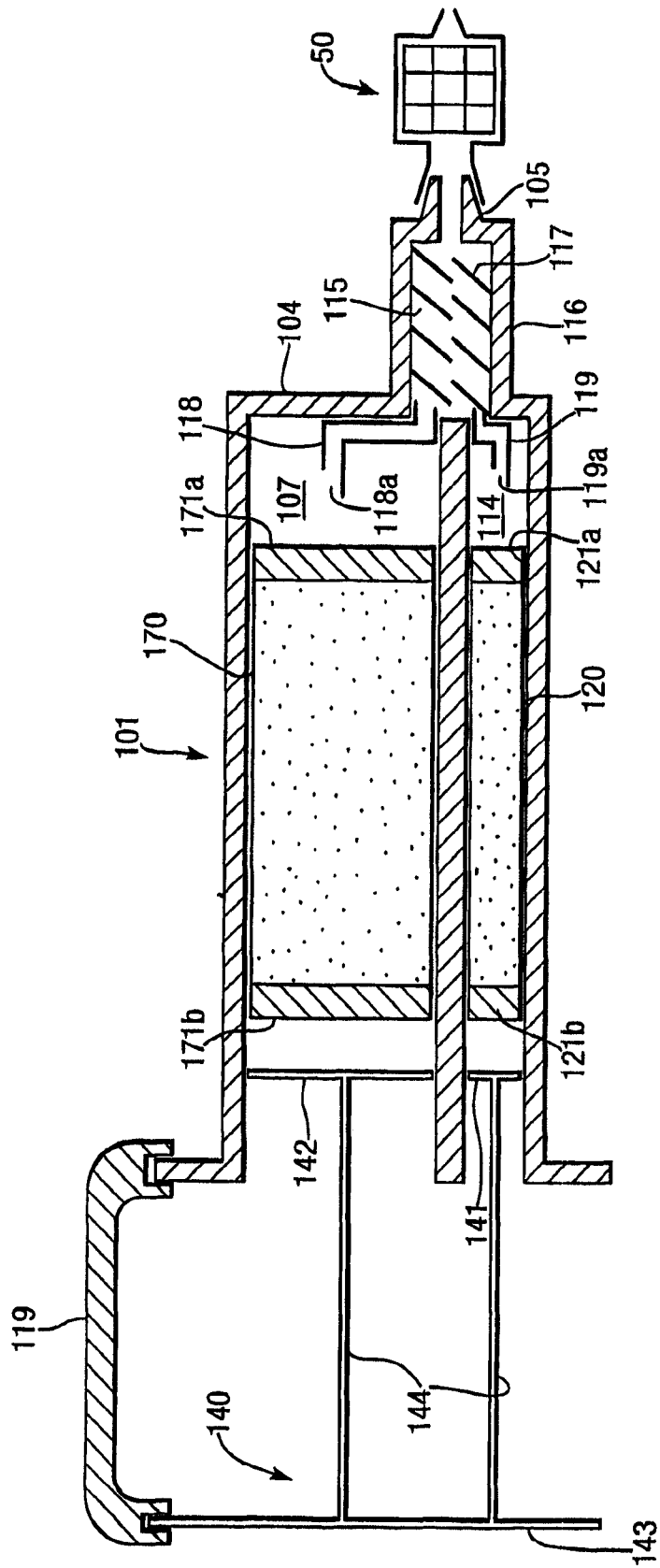


图 7

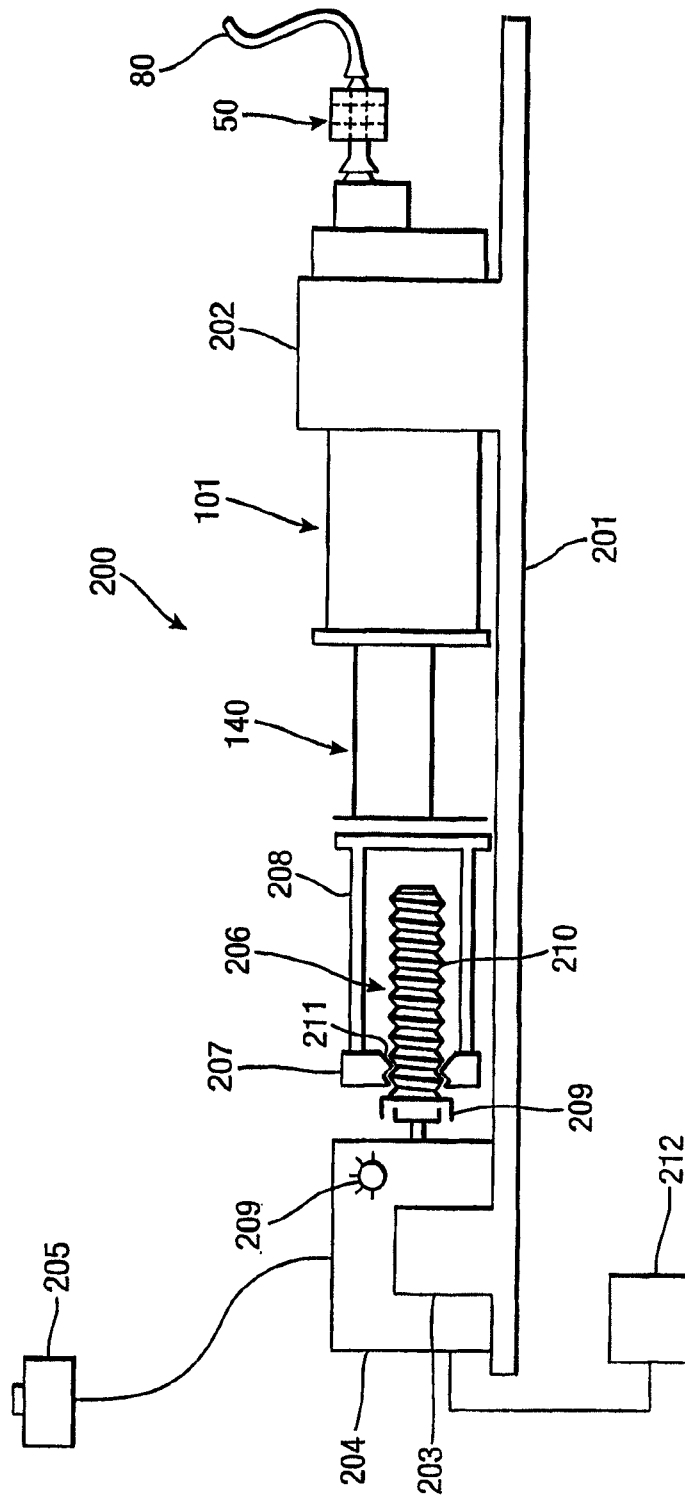


图 8

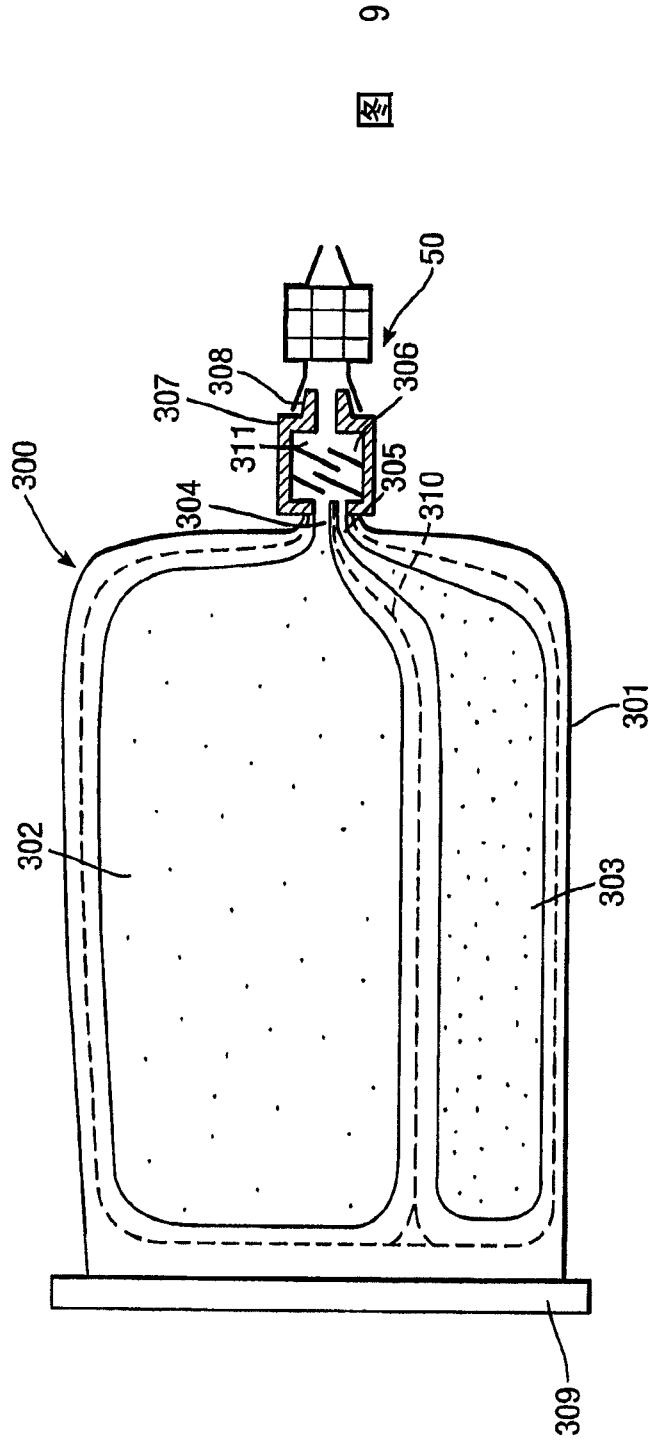


图 9

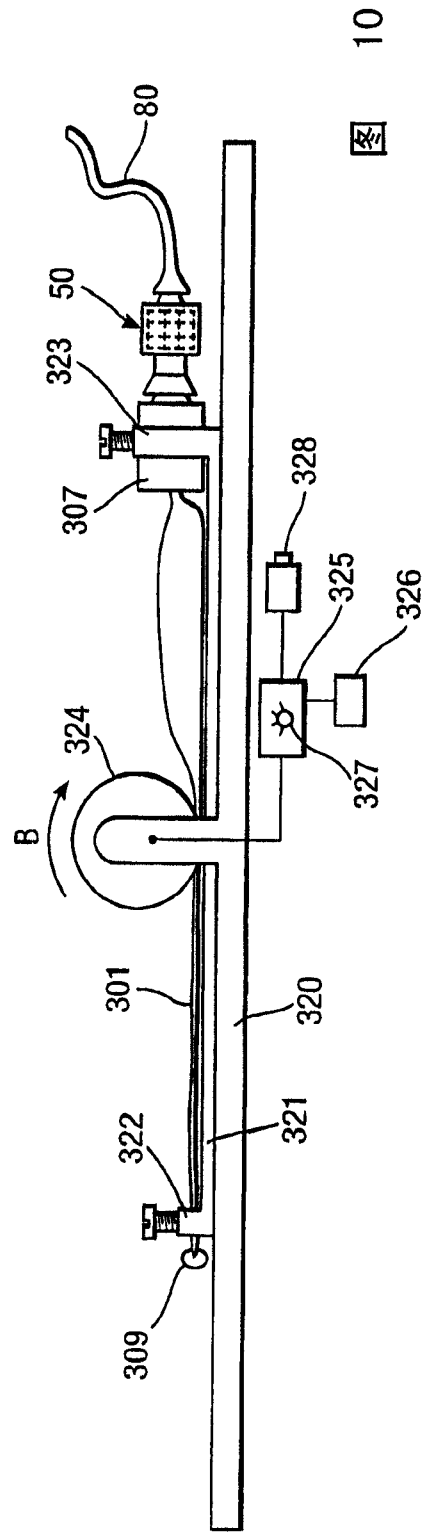


图 10

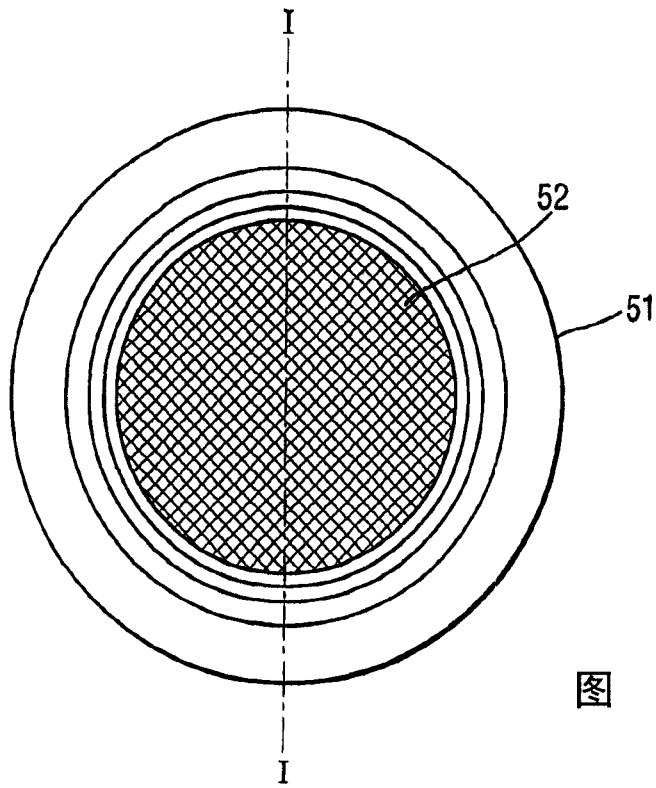


图 11

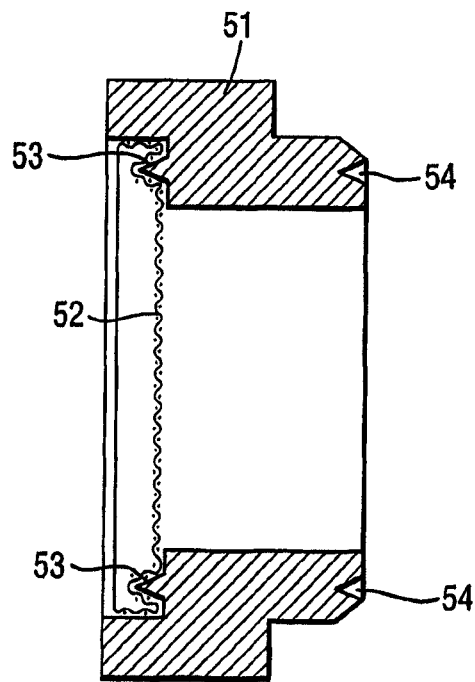


图 12

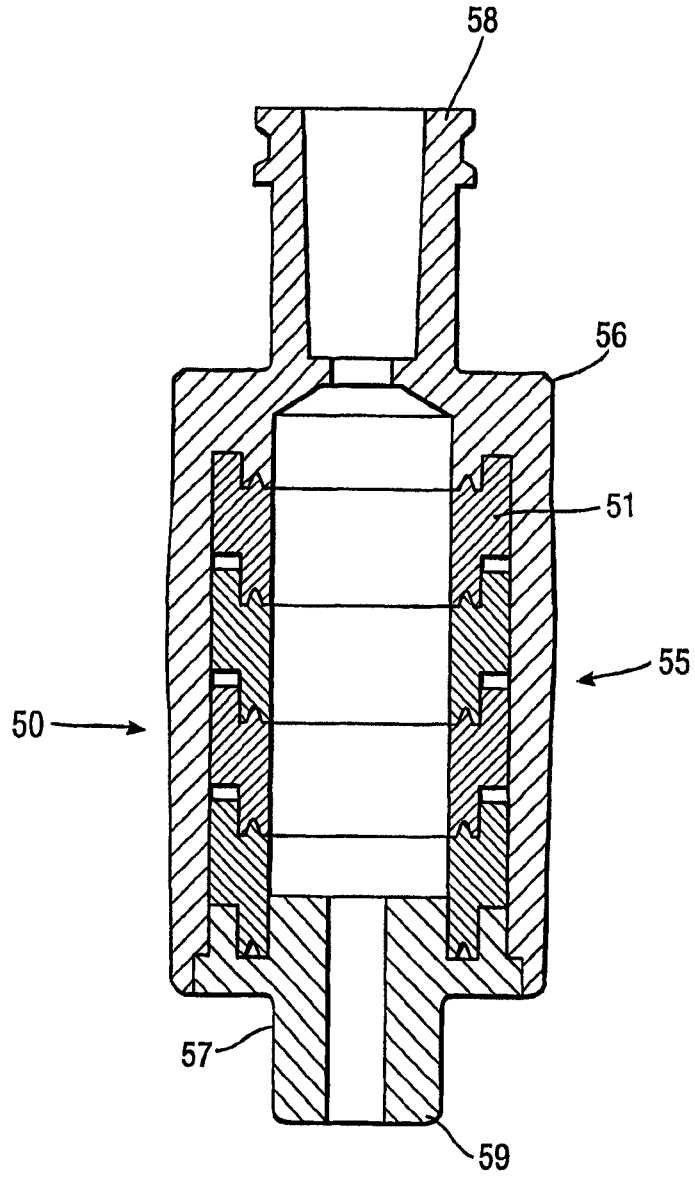


图 13

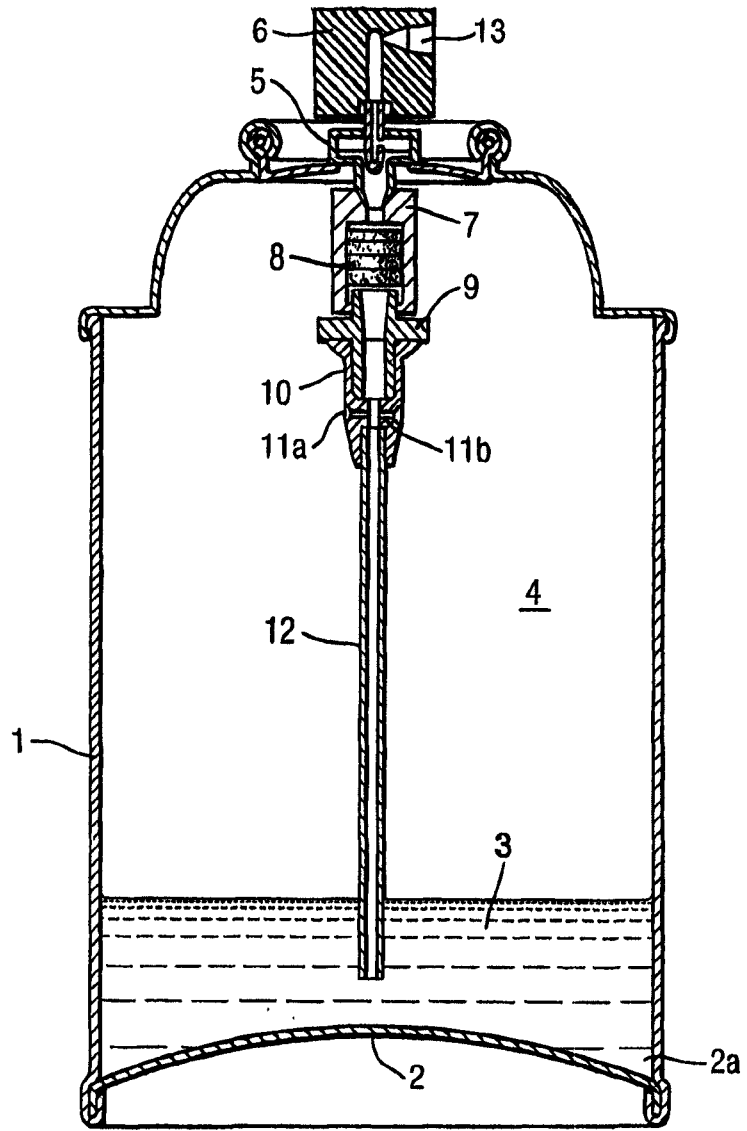


图 14

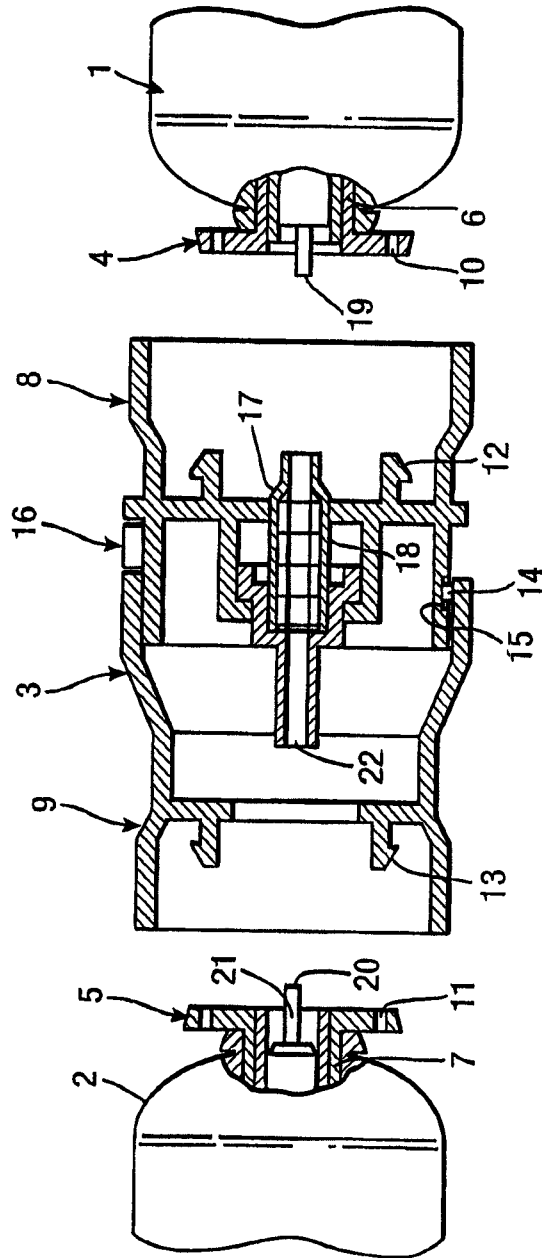


图 15

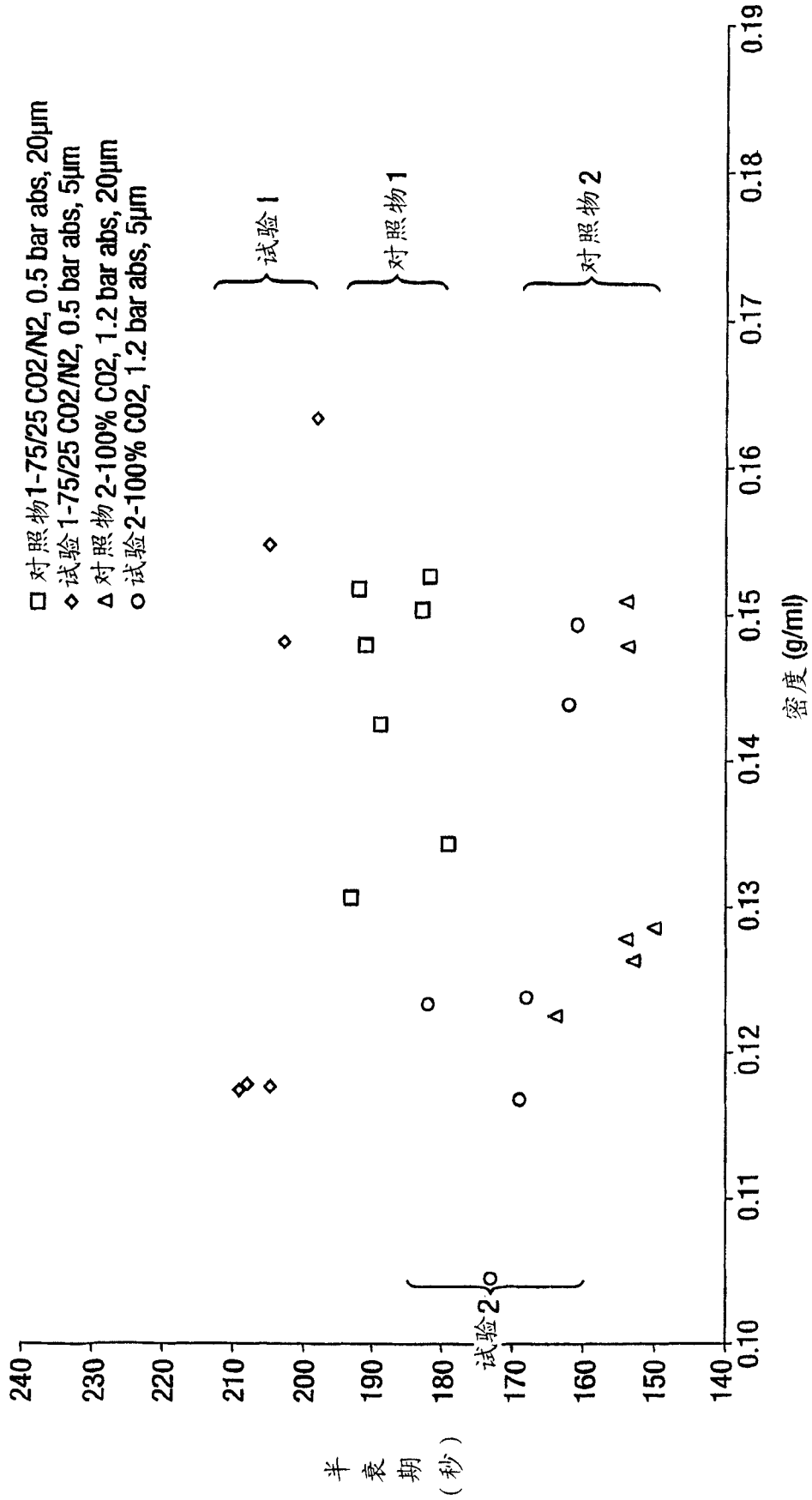


图 16

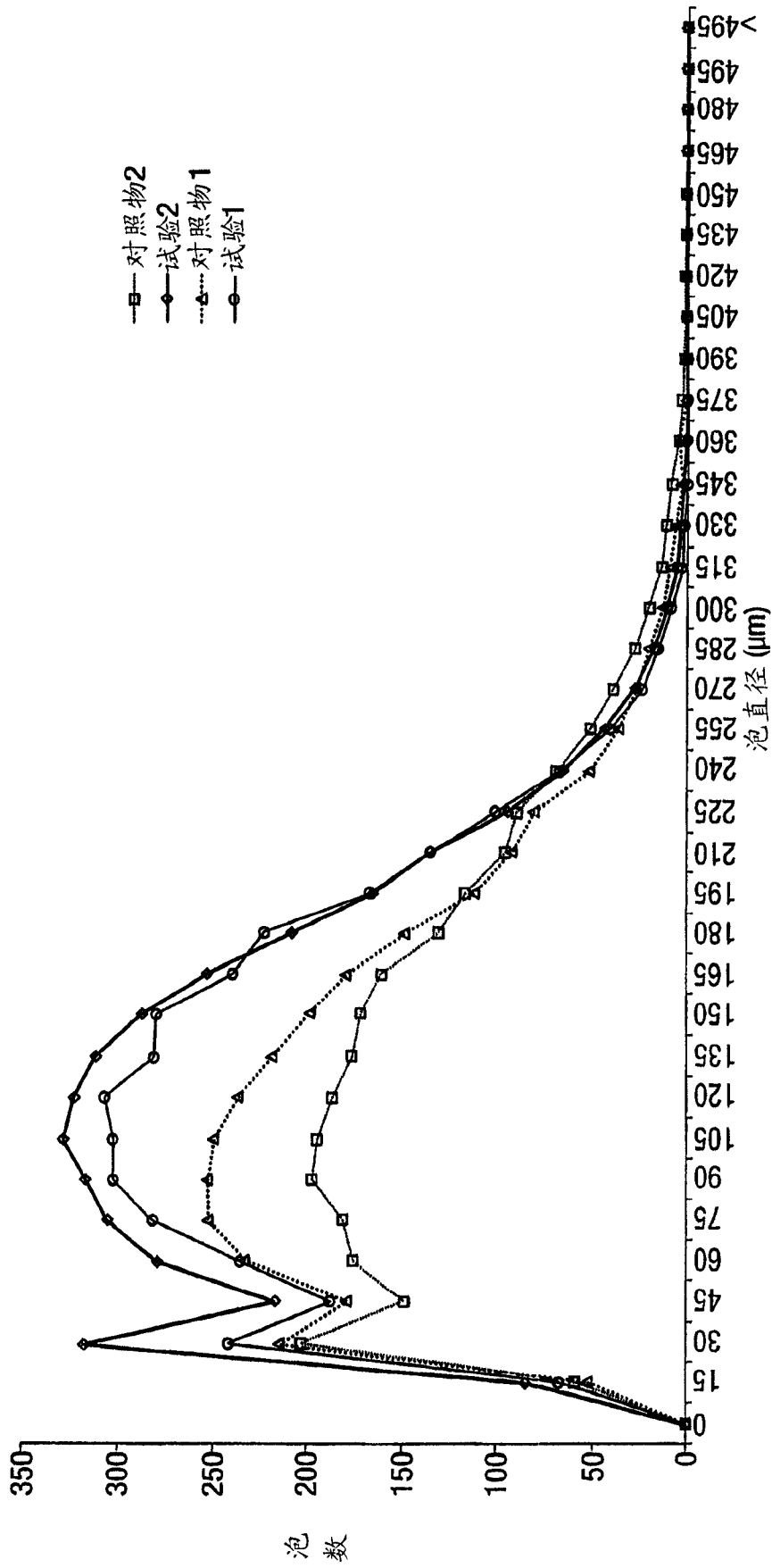


图 17

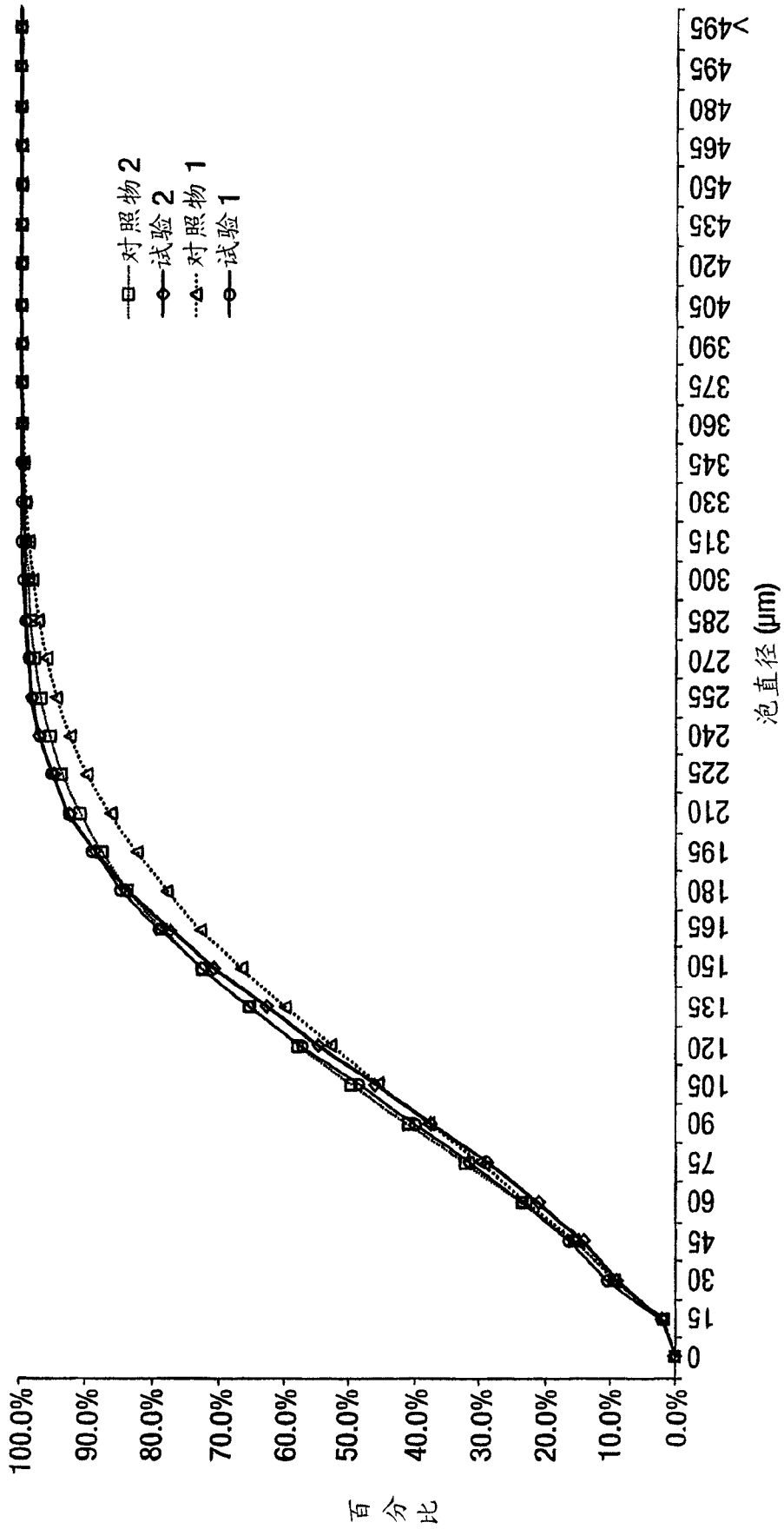


图 18

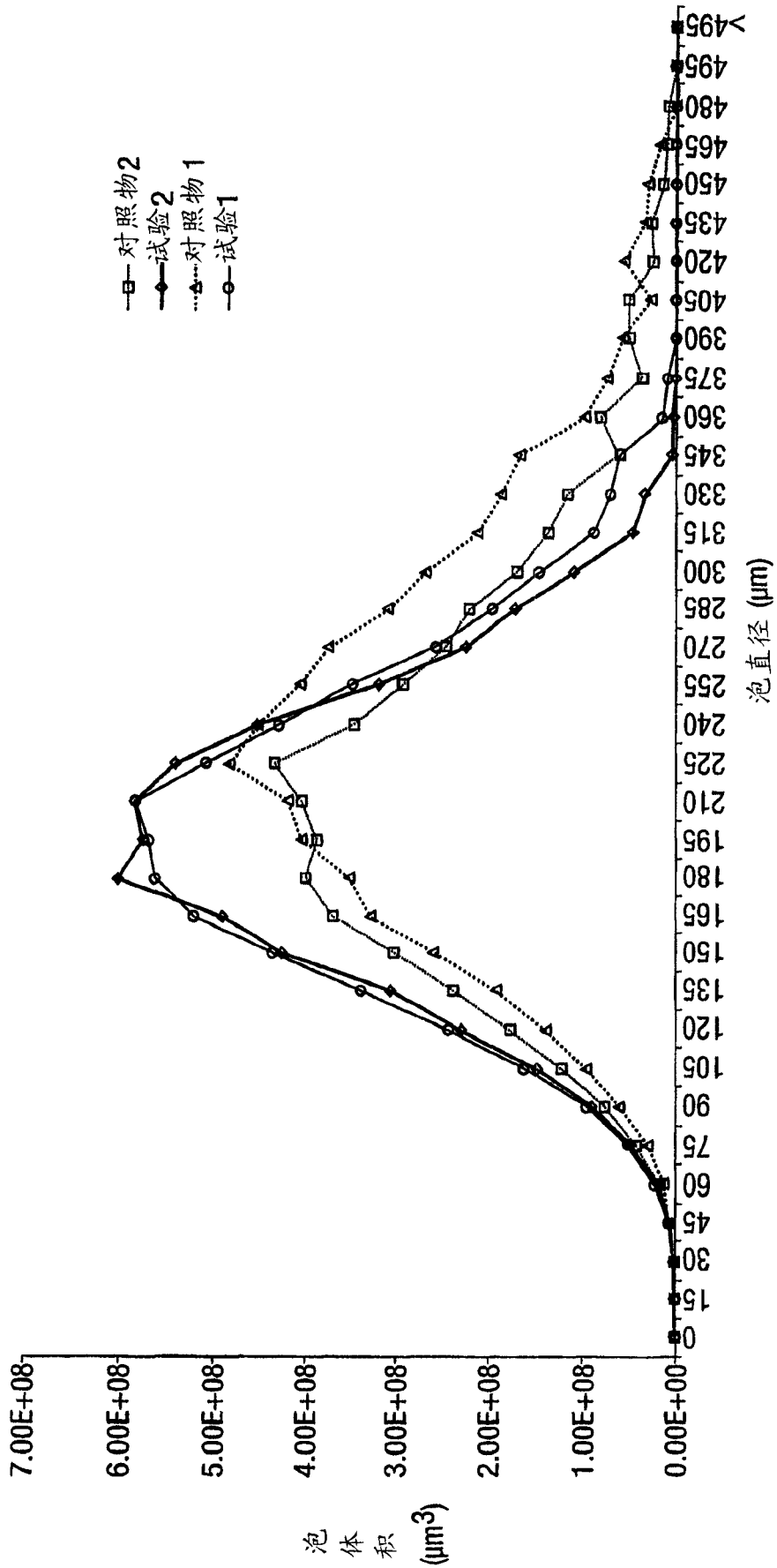


图 19

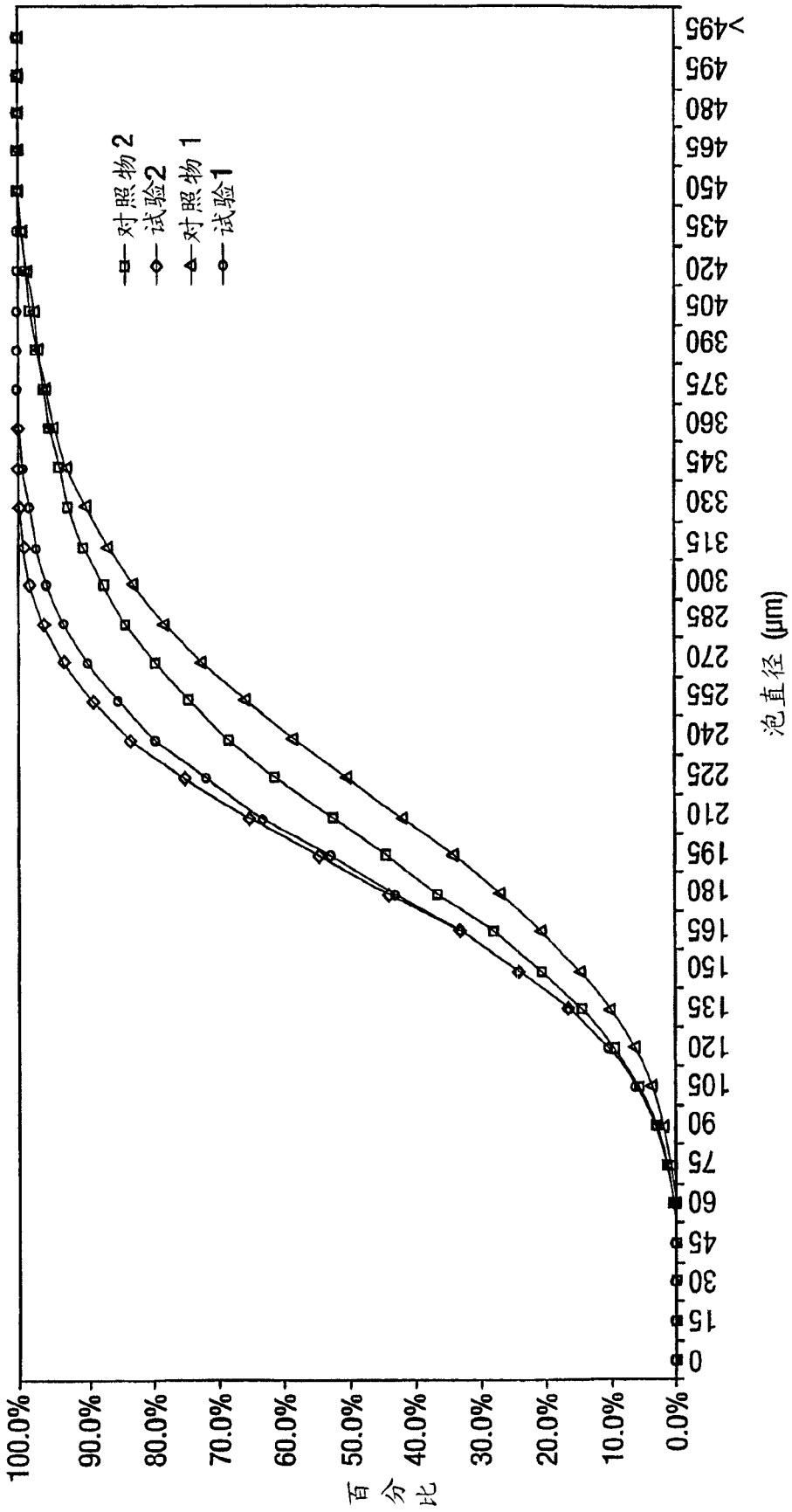


图 20

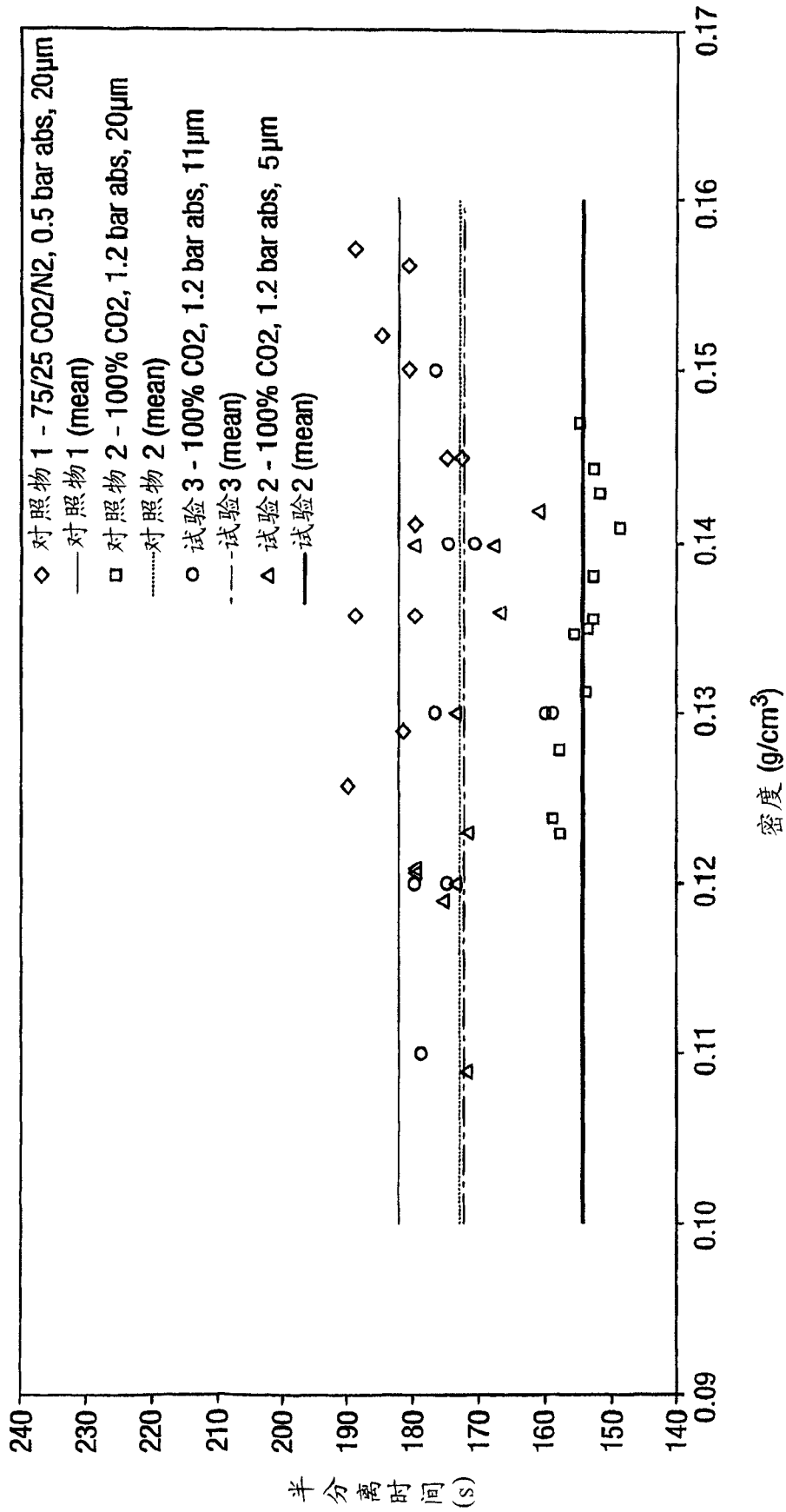


图 21

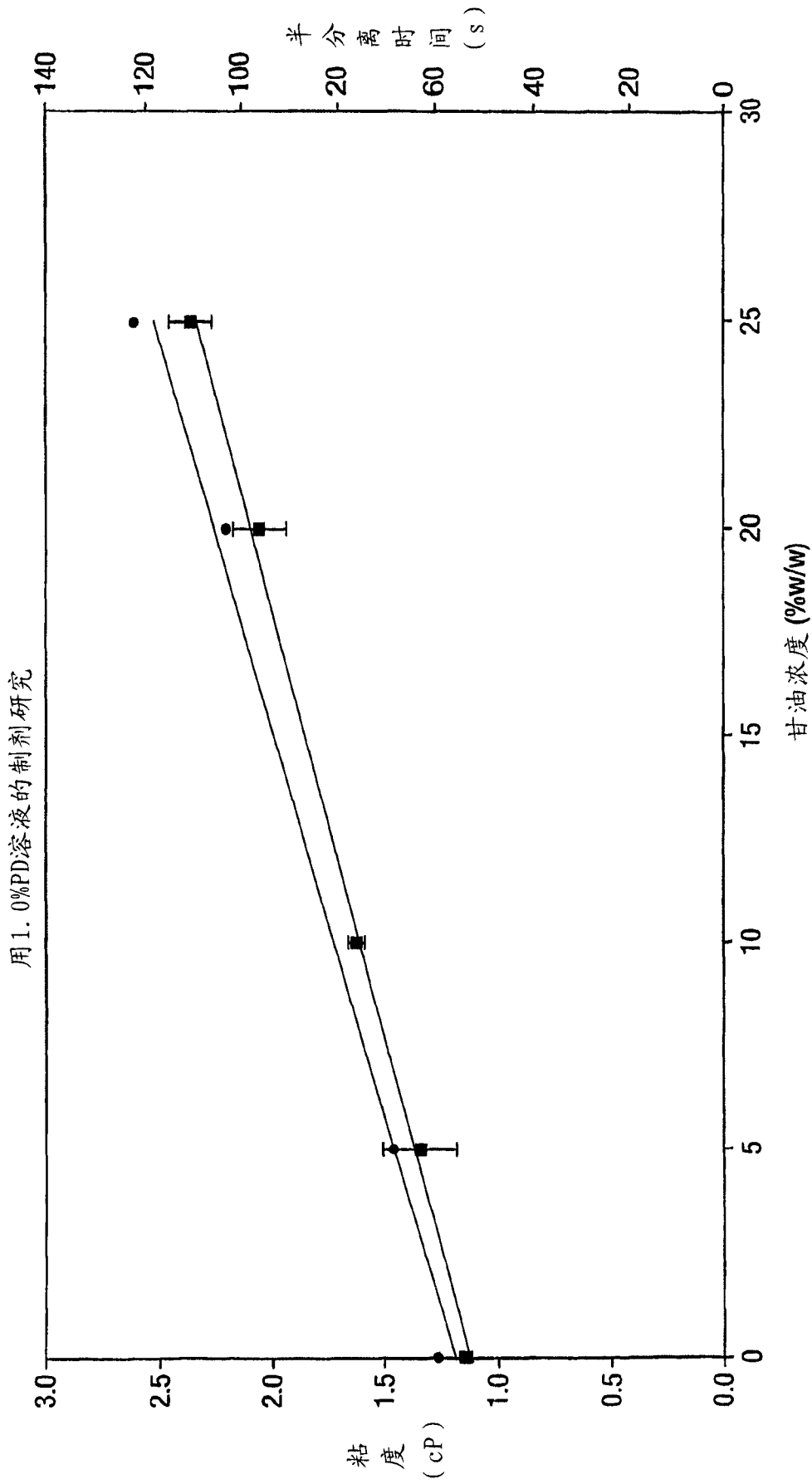
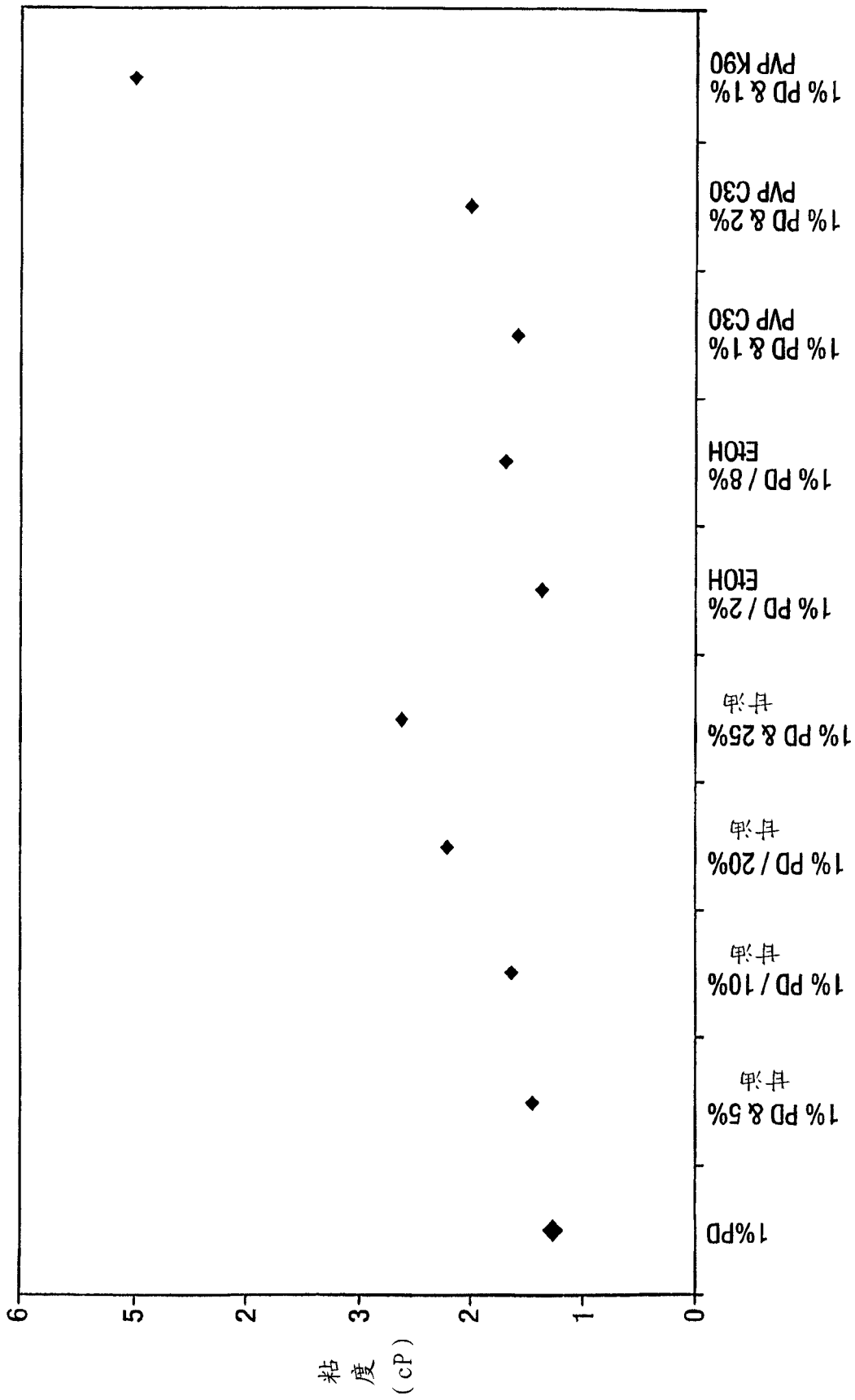
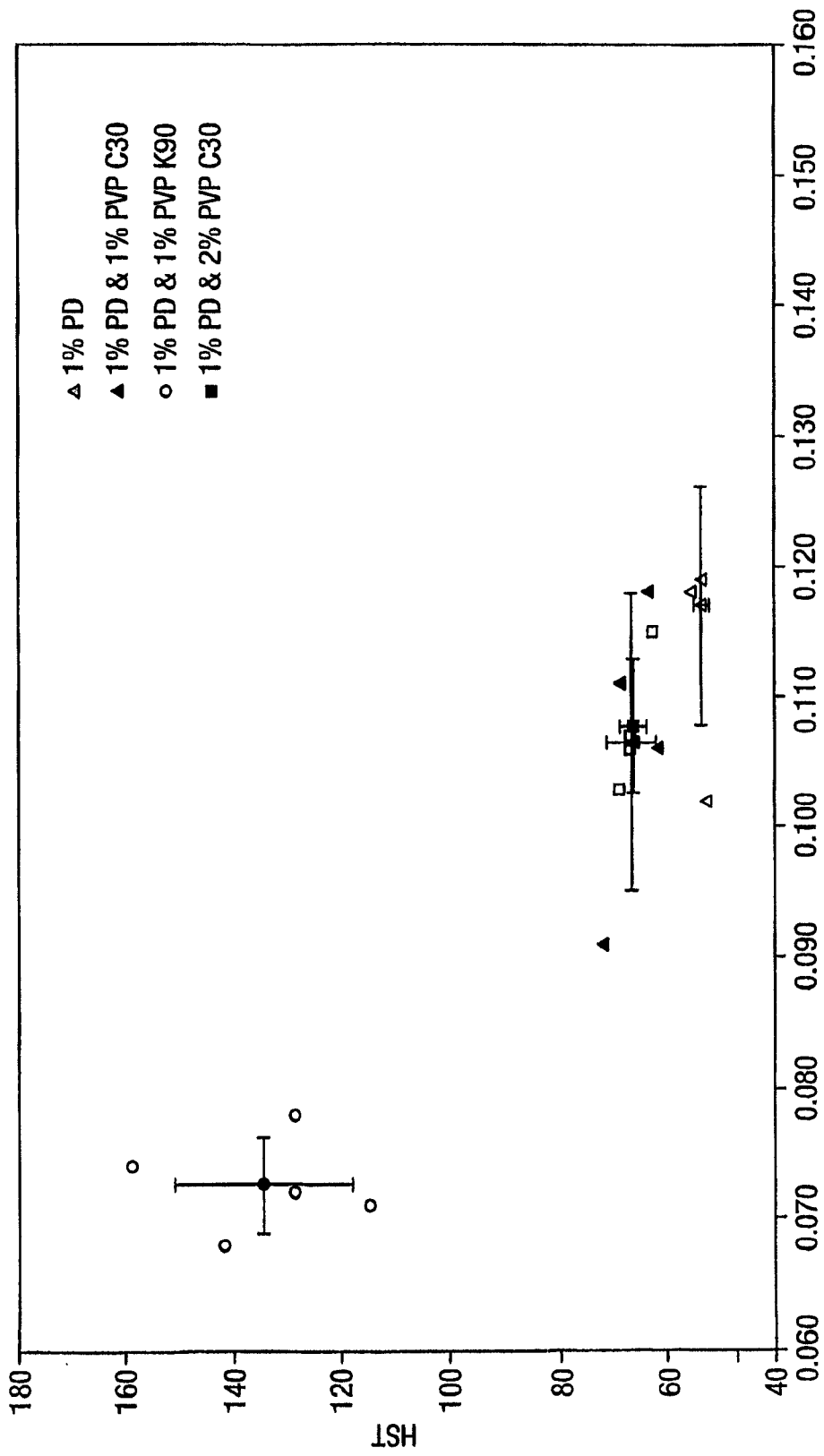


图 22A

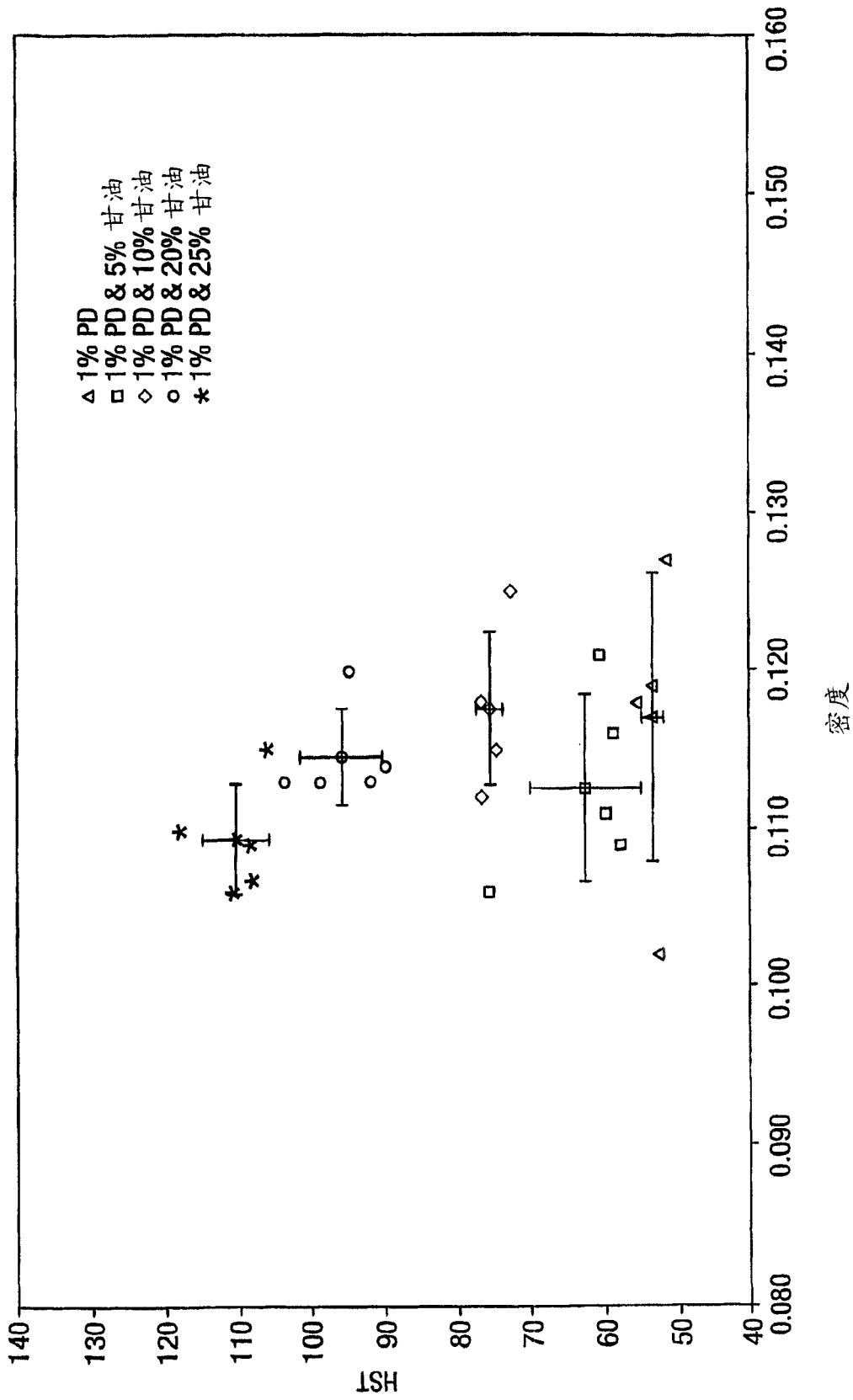


制剂
图 22B

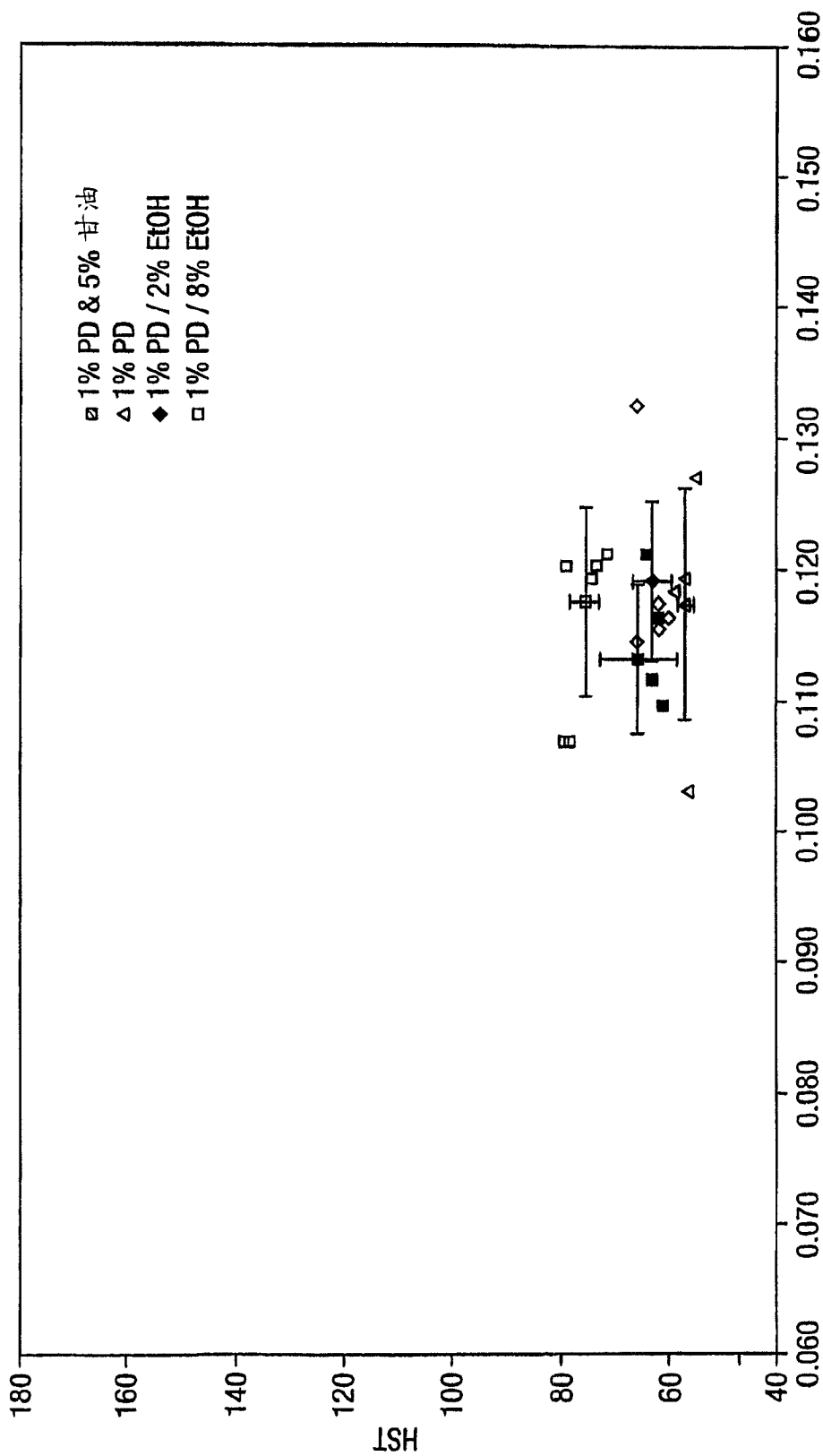


密度

图 23A



密度 图 23B



密度

图 23C