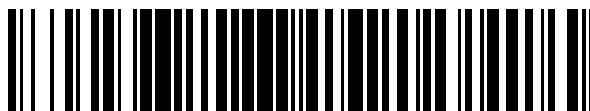


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 152**

51 Int. Cl.:
A61K 9/72 (2006.01)
A61K 31/07 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
C07C 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08007640 .9**
96 Fecha de presentación: **18.04.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2110126**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.10.2009**

54 Título: **Uso inhalativo e instilativo de alcanos semifluorados como vehículos de principios activos en la región intrapulmonar**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.03.2012

73 Titular/es:
**NOVALIQ GMBH
IM NEUENHEIMER FELD 515
69120 HEIDELBERG, DE**

72 Inventor/es:
Meinert, Hasso

74 Agente/Representante:
Zea Checa, Bernabé

ES 2 377 152 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

Uso inhalativo e instilativo de alcanos semifluorados como vehículo de principios activos en la región intrapulmonar

5 **[0001]** De manera creciente, la salud de la población se ve afectada por gases de escape y polvos de la industria, materias particuladas, bronquitis crónica y enfisema pulmonar. El cuadro clínico de una insuficiencia respiratoria grave, aguda está caracterizado por una alteración acusada de manera constante del intercambio de gases pulmonar, una disminución extrema de la adaptabilidad del sistema respiratorio y un edema pulmonar intersticial y alveolar. La letalidad se indica hasta ahora en más del 50%. Una causa de ello es la altamente agresiva ventilación mecánica requerida para el mantenimiento de los gases sanguíneos aproximadamente normales.

15 **[0002]** Como alternativa terapéutica se han utilizado perfluorocarbonos "PFC", compuestos de carbono completamente fluorados, con una alta solubilidad para el oxígeno pero de muy alta densidad, para la ventilación total de líquidos (1). Esta ventilación de líquidos puros es, sin embargo, difícil de implementar. Por tanto, hacia finales de los años 90 la ventilación parcial ("PLV") por medio de perfluorocarbonos fue utilizada clínicamente por primera vez (2). En este caso, durante la ventilación normal de los gases, el perfluorocarbono se instila de manera intratraqueal de forma similar al bolo hasta un volumen máximo, que corresponde a la capacidad residual funcional. Mediante la ventilación se distribuye el líquido en el pulmón y la ventilación de los gases estándares puede continuarse con presiones de respiración positivas.

20 **[0003]** Los alcanos semifluorados "SFA" se conocen como coadyuvantes farmacéuticos para la ventilación completa o parcial de líquidos en intervenciones quirúrgicas, para la insuflación de pulmones con atelectasia o pulmones colapsados (3-5). Según (6) los principios activos en forma de microesferas pueden dispersarse por medio de tensioactivos en fluorocarbonos y aplicarse intratraquealmente. En (7) se propone una emulsión acuosa de fosfolípidos en fluorocarbonos, aplicada como aerosol, se dice que mejora la fluidez del tensioactivo pulmonar natural.

25 **[0004]** El documento WO 97/38579 describe una emulsión que contiene perfluoro-n-octil-decano, 1-perfluoro-octil-heptano y fosfolípidos como disolventes para el monóxido de nitrógeno. La emulsión es adecuada como coadyuvante farmacéutico para transportar monóxido de nitrógeno a la región pulmonar de un paciente.

30 **[0005]** Por el documento WO 2005/099718 se conoce el aumento de la fluidez del tensioactivo pulmonar nativo mediante la formación de una emulsión compuesta por un fluorocarbono y fosfolípidos bajo el efecto del tensioactivo que reduce la tensión superficial.

35 **[0006]** Además se conoce por el documento WO 97/38579 el aporte de óxido de nitrógeno en forma de una emulsión al pulmón.

40 **[0007]** El problema de la invención es proporcionar un adyuvante farmacéutico con el que se consiga un transporte de fármacos a las regiones pulmonares y al torrente sanguíneo de un paciente.

45 **[0008]** Este problema se soluciona mediante las características de las reivindicaciones 1-11. Las reivindicaciones dependientes indican perfeccionamientos ventajosos de la invención.

50 **[0009]** La invención proporciona un adyuvante farmacéutico para el transporte directo de al menos un fármaco a las regiones pulmonares y al torrente sanguíneo de un paciente, en el que se proporciona como vehículo de principios activos al menos un alcano semifluorado. Preferentemente, se emplea un alcano semifluorado lineal de la fórmula general RFRH.

55 **[0010]** Los alcanos semifluorados del tipo RFRH son compuestos que comprenden un segmento de perfluorocarbono "RF" y un segmento de hidrocarburo "RH", siendo un grupo hidrocarburo saturado, ramificado (3-5). Los compuestos $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, con n y $m = 2$ a 20 , son líquidos, incoloros, insolubles en agua, física, química y fisiológicamente inertes. Los puntos de ebullición están en correlación con los porcentajes en masa de los segmentos RF y RH en la molécula (tabla 1, 2). Los SFA tienen densidades de $1,1$ a $1,7$ g/cm^3 , tensiones interfaciales y superficiales muy bajas (de aproximadamente 45 a 19 mN/m) y altas presiones de vapor (de 5 a 760 Torr a $25^\circ C$). Los SFA tienen solubilidades de gases muy altas y una capacidad de dispersión excepcionalmente alta, siendo esta última mucho más alta que la de los PFC (8, 9).

60 **[0011]** Los RFRH no simétricos son compuestos anfífilos como consecuencia del segmento lipofóbico RF y lipófilo RH. La lipofilia aumenta con la longitud de la parte RH y disminuye al contrario con el aumento de la parte RF en la molécula. A diferencia de los PFC no polares, los RFRH tienen debido a su lipofilia una buena capacidad de disolución de hidrocarburos y sus derivados, por consiguiente también de muchos principios activos o fármacos. A este respecto, la solubilidad en compuestos orgánicos aumenta en RFRH con un aumento de la parte RH. (En la

situación de uso principios activos en cuestión deben usarse en su forma básica, o sea no como sales alcalinas, fosfatos o clorhidratos preparados de manera soluble en agua).

5 **[0012]** Los principios activos se disuelven en el disolvente SFA en fase homogénea de manera puramente física, dependiendo del respectivo grado de distribución de < 100 nm, de manera coloidal a molecularmente dispersa.

[0013] De esto resultan las siguientes propiedades relevantes de la invención:

- 10
- seguridad del intercambio de gases entre el aire alveolar y la sangre que fluye en los capilares pulmonares,
 - alta actividad interfacial debida a las bajas tensiones interfaciales y superficiales,
 - capacidad de dispersión muy alta,
 - vehículo debido a la solubilidad de hidrocarburos, sus derivados, tales como principios activos y fármacos.

15 **[0014]** El transporte de principios activos en la región pulmonar puede realizarse por medio de

- la aplicación inhalativa y
- la ventilación total o parcial de los líquidos.

20 **[0015]** A este respecto

- pueden depositarse principios activos en forma disuelta homogénea en la membrana alvéolocapilar,
- pueden transportarse principios activos mediante el paso de la membrana alveolar en la sangre que fluye a través de los capilares, o
- pueden desprenderse sustancias nocivas de la superficie pulmonar.

25 **[0016]** Debido a que se hace uso de un área de intercambio muy grande puede realizarse de este modo la aplicación de principios activos que de modo convencional, por vía oral o mediante inyección, no es posible o es posible difícilmente.

30 **[0017]** Debido a los elevados niveles de actividad interfacial, las mucosidades adheridas de manera densa a la superficie alveolar se desplazan fuera de la interfaz, lo que contribuye a la terapia de fibrosis quística. También puede reducirse de ese modo el riesgo de asfixia por restos de mucosidad en los pulmones de bebés prematuros. Además puede aprovecharse el efecto de dispersión excelente para la infiltración o la penetración en regiones enfisema pulmonar.

35 **[0018]** Como ya se sabe, los fármacos que se distribuyen en forma de polvo están involucrados en la aplicación pulmonar por medio de métodos de pulverización habituales en forma de aerosoles. Incluso cuando un aerosol de este tipo está compuesto por un PFC volátil como gas propelente, éste solamente involucra un sistema heterogéneo compuesto por partículas de principio activo, gotas de PFC y eventualmente aire. Puesto que los PFC no tienen capacidad de disolución de hidrocarburos y sus derivados, por consiguiente tampoco la tienen de fármacos.

40 **[0019]** Estos aerosoles heterogéneos pueden alcanzar en caso de aplicación oral sólo una parte reducida del sistema alveolar, más bien se retienen ya antes en la tráquea y bronquios

45 Deposition de principios activos en el sistema alveolar mediante aplicación inhalativa o instilativa

[0020] Los fármacos descritos según la invención comprenden disoluciones homogéneas, coloidalmente dispersas de principios activos en disolventes RFRH, en los que los segmentos RH de los SFAs están asociados con las agrupaciones de hidrocarburos de os grupos de principios activos y los segmentos RF están dirigidos hacia fuera (9). Las micelas así formadas, aproximadamente en forma de esfera a elipse tienen una dimensión de 100 nm a 1 nm.

50 **[0021]** La concentración del principio activo depende de su solubilidad en el SFA y su proporción RF/RH. Cuanto más fina esté dividida la sustancia que va a disolverse, por tanto cuanto mayor sea su desarrollo superficial, mejor es la envoltura con moléculas de disolvente y por consiguiente también la solubilidad.

55 **[0022]** Para depositar los principios activos tan rápido como sea posible en la membrana alveolar, deben aplicarse disoluciones de principios activos saturadas, al menos altamente concentradas. De esta manera, la solubilidad del principio activo es excedida y la deposición de la misma es lograda así en un tiempo relativamente breve, cuando se exhala el solvente.

60 **[0023]** Cuanto más grande sean las agrupaciones moleculares dejadas, más probable es su permanencia en la membrana.

1. Aplicación inhalativa en forma de aerosoles

Una disolución de principio activo en SFA puede evaporarse o nebulizarse por medio de aire, aire enriquecido con oxígeno o una mezcla de gases que sustenta la respiración de manera puramente física o mecánica. Cuando se usan RFRH con bajo punto de ebullición o alta presión de vapor (4, tablas 1, 2) como disolvente, estos actúan ya a partir de temperatura ambiente a temperatura corporal como gas propelente propio del sistema.

El porcentaje de la suma de SFA+principio activo y oxígeno en el gas de respiración asciende aproximadamente a del 20 al 100% en caso extremo. De manera condicionada por la alta capacidad de dispersión de los SFA se alcanzan en caso de la aplicación inhalativa también áreas pulmonares primarias dañadas, especialmente atelectásicas. Por estas micelas depositadas en la membrana alveolar se exhalan sucesivamente con la respiración las moléculas de disolvente, debido a su alta presión de vapor a temperatura corporal, mientras que los principios activos poco volátiles permanecen depositados.

2. Aplicación instilativa en forma de disoluciones por medio de ventilación de líquidos parcial (PLV)

Una disolución de principio activo en SFA puede aplicarse en forma de bolo por medio de un tubo endotraqueal o broncoscopio. Pueden administrarse grandes cantidades de principio activo de forma instilativa. Debido a la gran cantidad total de disolución aplicada, el proceso de exhalación del disolvente dura más que con la aplicación de aerosol, en cambio pueden alcanzarse más áreas atelectásicas con la aplicación instilativa.

[0024] Para los principios activos depositados de manera inhalativa o instilativa existen tres rutas:

Actúan como fármaco en la membrana.

Se recubren con mucosidad y de ese modo se depositan de nuevo.

Atraviesan la membrana cuando su tamaño de partícula asciende a < 1 nm.

[0025] Los principios activos para la aplicación inhalativa o instilativa según la invención con acción de deposición en la membrana alveolar son agentes citoestáticos, agentes antivirales, agentes bacteriostáticos, agentes antiasmáticos, antihistamínicos, fármacos antiinflamatorios, broncodilatadores, potenciadores de la circulación, proteínas, en particular factores de crecimiento, péptidos, vitaminas, proteínas, especialmente factores de crecimiento, péptidos, vitaminas así como, entre otros, fármacos antiinflamatorios, broncodilatadores, potenciadores de la circulación. Debido a la solubilidad necesaria en SFA, se prefieren los representantes de los grupos de principios activos respectivos cuyas estructuras moleculares tienen la polaridad más baja que actúa hacia el exterior.

Transferencia de principios activos a través de la membrana alveocapilar

[0026] Aparte del intercambio de gases sanguíneos vital, distintas especies pueden acceder al torrente sanguíneo en caso de la respiración a través de la membrana alveolar. A través de la membrana pueden exhalarse sin embargo también sustancias fuera del torrente sanguíneo.

[0027] De ese modo, por la investigación de sustitutos sanguíneos se sabe que los perfluorocarbonos, que se fueron introducidos previamente al torrente sanguíneo en forma emulsionada, pueden ser exhalados casi cuantitativamente a través del pulmón.

[0028] Para poder transportar los principios activos según la invención al torrente sanguíneo, aquéllos deben estar definidos por sus propiedades físico-químicas, su estructura molecular y un tamaño de partícula que se encuentra en el intervalo de los nanómetros de aproximadamente 1 a 0,1 nm. Tal como se describió anteriormente, se produce una distribución fina ya en caso de la disolución del principio activo en SFA.

[0029] Mediante la acción de métodos físicos, tales como el homogeneizador Ultra-Turrax, homogeneizador con fuerza de cizalladura Gaulin o ultrasonidos se realiza una reducción adicional cuando los principios activos se encuentran aún como agrupaciones moleculares en disolventes. Estos suministros energéticos están unidos a calentamientos, por consiguiente debe enfriarse durante la homogeneización.

[0030] Para excluir la ruptura de la composición química de los principios activos con estos métodos de homogeneización sumamente eficaces, debe realizarse el procedimiento con gas protector y monitorización constante. La envoltura con moléculas de disolvente protege al sustrato frente a la coagulación recurrente o envejecimiento de Ostwald (*Ostwald-Ripening*), pero los productos acabados deben almacenarse en frío. Solamente después de esto puede realizarse la dosificación con oxígeno.

[0031] Es deseable que se usen principios activos producidos previamente ya en el intervalo de nanómetros, o producidos desde un principio en disolvente SFA en este tamaño de partícula.

[0032] Si el disolvente es exhalado y si los principios activos están depositados en la membrana de manera finamente distribuida, el proceso de transferencia posterior es independiente de si precede una aplicación inhalativa o instilativa.

5 [0033] Siempre y cuando las moléculas de solvato se adhieran de manera relativamente fija a la capa externa de principio activo, de manera condicionada por una buena interacción estérica y física-química entre disolvente y sustrato, los principios activos también pueden depositarse con una envoltura de solvato de monocapa.

10 [0034] El tránsito de los principios activos a través de la membrana alveolar y la absorción en el torrente sanguíneo o en el plasma y el transporte posterior en el torrente sanguíneo, es un proceso controlado por difusión temporalmente.

15 [0035] El mismo se determina por las propiedades físico-químicas, el tamaño y la estructura espacial de las partículas. Cuanto menos compleja sean las uniones moleculares o moléculas, cuanto menos impedimentos estéricos haya, cuanto menos grupos funcionales polarizantes haya, más fácil será el paso. Tal como se describió anteriormente, pueden transferirse principios activos muy pequeños, envueltos aún con una monocapa de moléculas de solvato. Una condición para ello es la forma y la estabilidad de estas micromicelas. Estas pequeñas partículas están envueltas con las moléculas de solvato de modo que sus grupos RF están dirigidos hacia fuera de manera uniforme. Esto conduce a especies totales que ya no son polimerizables cuyo paso apenas es impedido.

20 [0036] La cinética del proceso de transición se controla, por consiguiente, de manera primaria por el tamaño de partícula. Cuanto más dispersas molecularmente estén las partículas, con ello es más grande el desarrollo superficial, más eficaz es el intercambio con fuerzas capilares que actúan a ambos lados de la membrana y con ello la transferencia.

25 [0037] El transporte de principios activos intrapulmonar de acuerdo con la invención por medio de alcanos semifluorados hacia el torrente sanguíneo es altamente adecuado para los fármacos cuyo uso está asociada a una infección frecuente de manera subcutánea, intramuscular o intravenosa normalmente. La aplicación intrapulmonar está indicada también para enfermedades crónicas, cuyo tratamiento por una medicación recurrente está unido a fármacos no disponibles por vía oral o poco eficaces por vía oral, o cuya aplicación oral conduce a fuertes efectos secundarios. También se ofrece el transporte intrapulmonar para los principios activos que no soportarían el tracto gastrointestinal debido a su capacidad de descomposición.

35 **Uso de alcanos semifluorados para transportar principios activos con la ventilación de líquidos total (TLV)**

[0038] El uso de SFAs para la ventilación del líquido total está patentado en (3-5). Es novedoso de manera inventiva, y tal como se describió anteriormente para la aplicación de PLV instilativa, que también en caso de la TLV pueden aplicarse SFAs saturados o parcialmente saturados con oxígeno con principios activos disueltos.

40 [0039] Tales aplicaciones son de interés de manera excelente cuando han de alcanzar o han de desplegar totalmente o en su mayor parte totalmente zonas pulmonares atelectásicas muy rápidamente y a este respecto han de aplicarse simultáneamente principios activos.

45 [0040] Esto se refiere especialmente a sustancias mucolíticas y antiespasmódicas, broncodilatadoras, tensioactivas, antiinflamatorias o antiisquémicas.

50 [0041] La eliminación por disolución o eliminación de mucosidad adherida de los pulmones de bebés prematuros así como en caso de fibrosis quística, la eliminación de sustancias nocivas y sustancias contaminantes del medio ambiente inorgánicas y orgánicas encapsuladas-recubiertas con mucosidad, la eliminación de deposiciones alquitranadas de los bronquios y alvéolos, entre otras cosas, son ejemplos de este forma de aplicación.

Uso intrapulmonar de alcanos semifluorados en forma de emulsiones de agua/aceite o aceite/agua que contienen agua como vehículo de principios activos

55 [0042] En (3-5) se describe el uso de SFAs para preparar emulsiones de aceite/agua o agua/aceite que contienen agua por medio de emulsionantes biocompatibles, con solubilidad en gases dada.

60 [0043] En tales emulsiones pueden disolverse simultáneamente también principios activos para la medicina del pulmón. En caso de las emulsiones de aceite/agua pueden usarse los principios activos, en lugar de en su forma básica, mejor en forma de los clorhidratos, fosfatos o sales alcalinas solubles en agua.

[0044] Por consiguiente, debido a la solubilidad de fármacos y debido a la solubilidad simultáneamente de gases de respiración en estos sistemas se describen estas emulsiones en combinación con los principios activos mencionados

anteriormente para la aplicación intrapulmonar que van a usarse para la medicina del pulmón. Las emulsiones de aceite/agua o de agua/aceite pueden aplicarse de manera inhalativa como aerosoles o de manera instilativa como líquidos.

5 Ejemplo 1

[0045] Una disolución de 6000 mg de ibuprofeno en 1 l de F6H8 se esterilizó por calor, se preparó como artículo en grandes cantidades y se puso a disposición para la experimentación clínica en 7 cerdos.

10 **[0046]** Los resultados obtenidos demuestran que la aplicación de una disolución de SFA-ibuprofeno por medio de instilación intratraqueal conduce a una reabsorción sistémica rápida. Con un volumen en sangre de aproximadamente 70 ml/kg de peso corporal en los cerdos se reabsorbió sistémicamente ya en el plazo de algunos segundos, más del 55% del ibuprofeno disuelto en SFA. No se produjeron reacciones secundarias sistémicas tóxicas ((10), Informe de investigación interno en el anexo).

15 Ejemplo 2

20 **[0047]** Una solución saturada de 31000 mg de alfa-tocoferol en 1 l de F6H8 se esterilizó por calor, se preparó como artículo en grandes cantidades. En el experimento clínico en cerdos se instiló intratraquealmente en forma de bolo de esta disolución. En este caso, no se detectó ninguna transferencia del fármaco al torrente sanguíneo. Tras la exhalación del SFA permaneció el fármaco en la región alveolar.

Ejemplo 3

25 **[0048]** Una solución de 37000 mg de palmitato de retinol en 1 l de F4H6 se esterilizó por calor, se preparó como artículo en grandes cantidades y se depositó en condiciones estériles en recipientes de vidrio de 50 ml. El contenido de estos recipientes puede aplicarse intratraquealmente o bien por medio de un atomizador a presión como aerosol o bien por medio de un broncoscopio.

30 Ejemplo 4

35 **[0049]** Una solución saturada de 30 mg de 5-fluorouracilo en 1 l de F6H8 se depositó mediante esterilización por filtración por medio de un filtro estéril de 0,2 micrómetros en recipientes de vidrio de 20 ml. El contenido de estos recipientes puede aplicarse como aerosol de manera evaporada e inhalativa por medio de métodos de nebulización conocidos así como con los dispositivos conocidos por la anestesia para evaporar anestésicos líquidos.

Ejemplo 5

40 **[0050]** Se disuelve bromohexina en F2H2 hasta saturación a 23°C. La disolución se esteriliza por filtración con refrigeración por medio de filtros de 0,2 micrómetros y en condiciones estériles se deposita en recipientes de 20 ml, de vidrio o aluminio, dotados de boquilla y cierre a presión. En caso de apertura del cierre se pulveriza como aerosol la disolución por encima de + 23°C mediante la presión de vapor del disolvente, como agente propelente propio del sistema.

45 Ejemplo 6

50 **[0051]** Se disuelve ibuprofeno a 25°C hasta saturación en un 30% v/v de F2H3i y 70% de F2H3. La disolución se esteriliza por filtración y se almacena en condiciones estériles en recipientes de 20 ml, de vidrio o aluminio, dotados de boquilla y cierre a presión. Con la apertura del cierre el contenido se pulveriza en forma de aerosol por encima de + 35°C, debido a la presión de vapor de los SFAs.

Ejemplo 7

55 **[0052]** Una disolución de 120 mg de Oseltamivir (Tamiflu^R) en 1 l de F4H6 se homogeneiza con la exclusión de sustancias en la atmósfera y en condiciones estériles por medio de ultrasonidos. Las unidades en 20 ml en los recipientes de vidrio se esterilizan a continuación mediante calor a 133°C .

Ejemplo de referencia 8

60 **[0053]** Para la preparación de una emulsión de agua/aceite se homogeneizan con enfriamiento un 5% v/v de agua, 0,02 p/v de Ambroxol-HCl, 5,0 p/v de lípido de yema de huevo y un 95% v/v de F6H8 por medio de un homogeneizador de alta presión. A continuación, la emulsión opaca se esteriliza por filtración y se almacena en unidades de 10 ml a + 5°C. La emulsión puede aplicarse por medio de ultrasonidos de manera pulverizada como

aerosol, de manera inhalativa o de manera instilativa, como un líquido.

Bibliografía

- 5 **[0054]**
- (1) L.C. Clark, F. Gollan: Science 152 (1966) 1755
 (2) C.L. Leach *et al.*: Crit Care Med. 21 (1993) 1270
 (3) H. Meinert: WO 97/12852 (1997)
 10 (4) H. Meinert: EP 0 965 334 B1
 (5) H. Meinert: US 6.486.212 (2002).
 (6) L.A. Dellamary *et al.*: US 7.205.343 B2 (2007)
 (7) M.P. Krafft *et al.*: WO/2005/099718 (2005)
 (8) H. Meinert, T. Roy: Eur.J.Ophthalmol. 10 (2000) 189
 15 (9) Y.K. Kirn *et al.*: Eur.J.Ophthalmol. 15 (2005) 627
 (10) R.Kuhlen, R.Benzberg: Forschungsbericht GB-FM 372037, Klinikum RWTH Aachen/Fa Novaliq Heidelberg

Tabla (1)
Ejemplos de alcanos semifluorados del tipo RFRH y sus isómeros con puntos de ebullición (°C):

Compuesto	Abreviatura	Kp °C
CF ₃ CF ₂ CH ₂ CH ₃	F2H3	23
CF ₃ CF ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	F2H3	60
CF ₃ CF ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃	F2H8	159
CF ₃ (CF ₂) ₂ CH ₂ CH ₃	F3H2	41
CF ₃ (CF ₂) ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	F3H3	65
CF ₃ (CF ₂) ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃	F3H8	172
CF ₃ (CF ₂) ₃ CH ₂ CH ₃	F4H2	67
CF ₃ (CF ₂) ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃	F4H4	129
CF ₃ (CF ₂) ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃	F4H5	134
CF ₃ (CF ₂) ₃ (CH ₂) ₅ CH ₃	F4H6	163
CF ₃ (CF ₂) ₃ (CH ₂) ₆ CH ₃	F4H7	184
CF ₃ (CF ₂) ₃ (CH ₂) ₇ CH ₃	F4H8	196
CF ₃ (CF ₂) ₅ CH ₂ CH ₃	F6H2	123
CF ₃ (CF ₂) ₅ (CH ₂) ₃ CH ₃	F6H4	157
CF ₃ (CF ₂) ₅ (CH ₂) ₅ CH ₃	F6H6	187
CF ₃ (CF ₂) ₅ (CH ₂) ₇ CH ₃	F6H8	223
CF ₃ (CF ₂) ₅ (CH ₂) _{ii} CH ₃	F6H12	290
CF ₃ CF ₂ CH(CH ₃) ₂	F2H3i	36
(CF ₃) ₂ CFCH ₂ CH ₃	F3iH2	38
CF ₃ (CF ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	F3H3i	60
(CF ₃) ₂ CFCH(CH ₃) ₂	F3iH3i	64

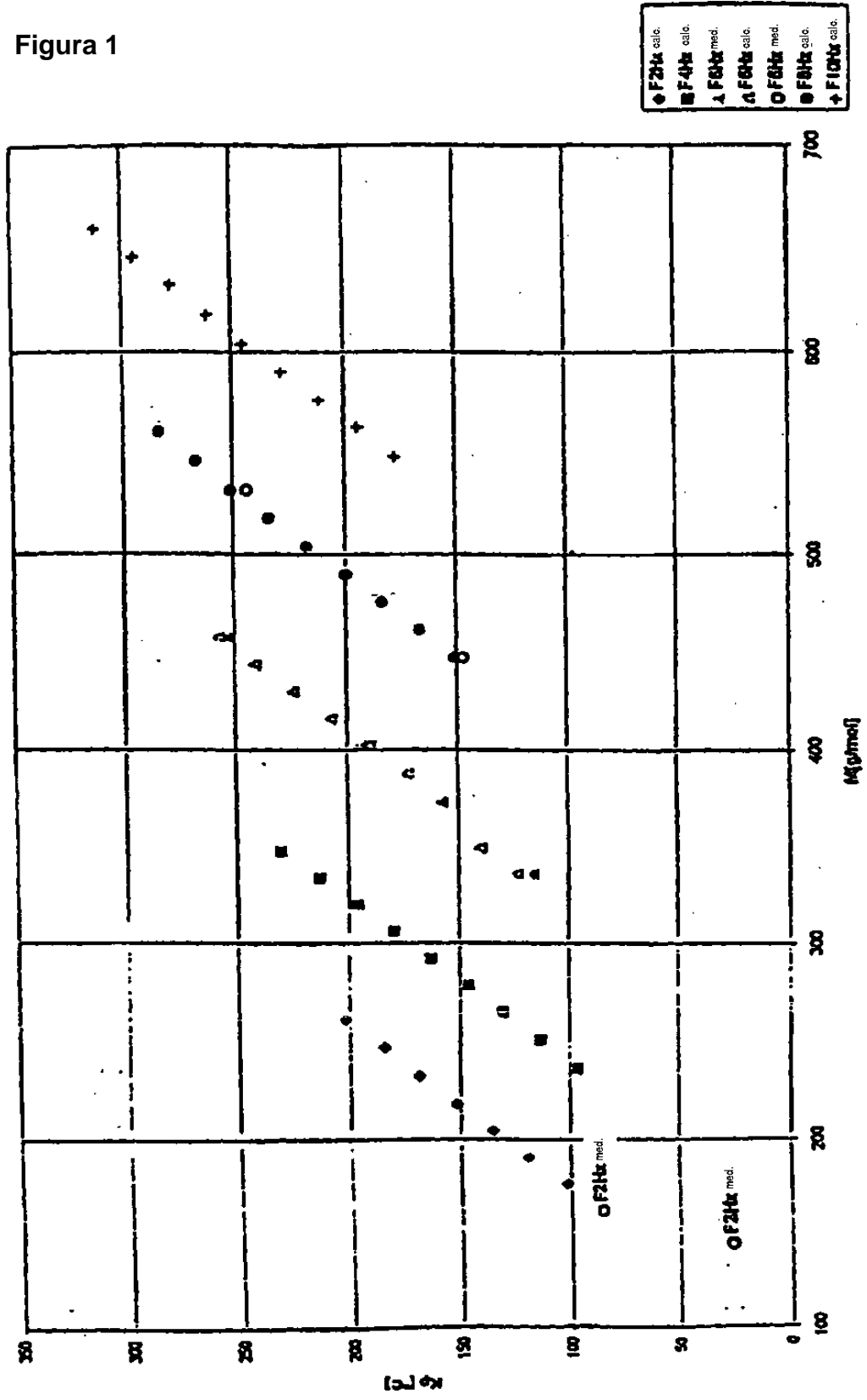
20

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su uso en terapia, que consiste en una solución para transportar al menos un fármaco directamente a las regiones pulmonares de un paciente, que comprende un vehículo y al menos un principio activo, donde el vehículo es al menos un alcano semifluorado del tipo RFRH, donde RF es un grupo perfluoroalquilo lineal o ramificado y RH es un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado, donde la longitud de los segmentos RF y RH es en cada caso de 2 a 20, donde el al menos un principio activo está disuelto en el vehículo en forma coloidal a molecularmente dispersa en una concentración tal que se deposita cuando el alcano semifluorado se elimina mediante la respiración; donde el al menos un principio activo se selecciona del grupo de sustancias mucolíticas y antiespasmódicas, broncodilatadoras, tensioactivas, antiinflamatorias o antiisquémicas; o donde el al menos un principio activo se selecciona del grupo de los agentes citoestáticos, agentes antivirales, agentes bacteriostáticos, agentes antiasmáticos, antihistamínicos, fármacos antiinflamatorios, broncodilatadores, potenciadores de la circulación, proteínas, en particular factores de crecimiento, péptidos, vitaminas.
2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada porque** el principio activo está disuelto en forma saturada o al menos altamente concentrada en el alcano semifluorado.
3. Composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizada porque** la solución que consisten en el principio activo y el alcano semifluorado se encuentra en forma de micelas.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en una forma adecuada para la administración por inhalación como aerosol o para la administración por instilación.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** se encuentra en una forma para administración inhalativa.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso para el transporte de principios activos en regiones pulmonares atelectásicas.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** el principio activo que contiene tiene un tamaño de partícula en el intervalo de 100 nm a 1 nm.
8. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada porque** las partículas de principio activo están recubiertas con moléculas de solvato, en particular con una envoltura de solvato monocapa.
9. Composición farmacéutica para su uso en la terapia de la fibrosis quística, que consiste en una solución para transportar al menos un fármaco directamente a las regiones pulmonares de un paciente, que contiene un vehículo y al menos un principio activo, donde el vehículo es al menos un alcano semifluorado del tipo RFRH, donde RF es un grupo perfluoroalquilo lineal o ramificado y RH es un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado, donde la longitud de los segmentos RF y RH es en cada caso de 2 a 20, donde el al menos un principio activo está disuelto en el vehículo en forma coloidal a molecularmente dispersa en una concentración tal que se deposita cuando el alcano semifluorado se elimina mediante la respiración.
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** el principio activo es una sustancia orgánica.
11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para penetrar en regiones de enfisema pulmonar.

Figura 1

Puntos de ebullición de compuestos de dos bloques del tipo R_fR_{11} , en los que R_fX con $X=2-10$ (medidos y calculados)



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

5

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 9738579 A [0004] [0006]
- WO 2005099718 A [0005] [0054]
- WO 9712852 A, H. Meinert [0054]
- EP 0965334 B1, H. Meinert [0054]
- US 6486212 B, H. Meinert [0054]
- US 7205343 B2, L.A. Dellamary [0054]

10

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- L.C. Clark ; F. Gollan. *Science*, 1966, vol. 152, 1755 [0054]
- C.L. Leach et al. *Crit Care Med.*, 1993, vol. 21, 1270 [0054]
- H. Meinert ; T. Roy. *Eur.J.Ophthalmol.*, 2000, vol. 10, 189 [0054]
- Y.K. Kirnet. *Eur.J.Ophthalmol.*, 2005, vol. 15, 627 [0054]
- R.Kuhlen ; R.Benzberg. *Forschungsbericht GB-FM 372037* [0054]