

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 911**

51 Int. Cl.:
A61K 31/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03774657 .5**
96 Fecha de presentación: **09.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1558226**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

54 Título: **Método de cardioprotección y neuroprotección mediante administración intravenosa de anestésicos volátiles halogenados**

30 Prioridad:
11.10.2002 US 417934 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.06.2012

73 Titular/es:
**BAXTER INTERNATIONAL INC.
ONE BAXTER PARKWAY
DEERFIELD, ILLINOIS 60015, US**

72 Inventor/es:
**TRILLO, Raul;
LESSOR, Ralph;
PEJAVER, Satish y
PURI, Navneet**

74 Agente/Representante:
Aznárez Urbieto, Pablo

ES 2 382 911 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

Método de cardioprotección y neuroprotección mediante administración intravenosa de anestésicos volátiles halogenados

5 La presente invención se refiere a la mejora de la tolerancia tisular y de la resistencia a un evento isquémico en un paciente, preferentemente humano, mediante la administración de una formulación intravenosa que contiene una cantidad eficaz de un anestésico volátil halogenado (AVH).

10 Las pruebas preclínicas y clínicas demuestran que los AVH (por ejemplo halotano, metoxiflurano, isoflurano, enflurano, desflurano y sevoflurano) confieren un beneficio secundario cardioprotector durante los estados isquémicos. Este beneficio no se observa en el caso de los anestésicos administrados vía parenteral, tales como propofol y barbituratos. Además aparece una mayor conciencia de que los AVH reducen el consumo de oxígeno cerebral y también pueden conferir neuroprotección durante las isquemias de tejido nervioso debido a este y otros mecanismos.

15 Aunque estas mejoras de la tolerancia de los tejidos a la isquemia son muy deseables, generalmente los anestésicos volátiles actuales sólo se administran por inhalación, lo que requiere la utilización de un dispositivo anestésico en un entorno controlado, por ejemplo un quirófano. Sería muy deseable disponer de un método de administración de los AVH en otras áreas hospitalarias y también externas con el fin de asistir a una mayor población de pacientes de forma que estos anestésicos se administren de una manera más conveniente.

20 La administración parenteral, en especial la administración intravenosa, de AVH es problemática debido a diversos factores relacionados con su combinación con el plasma sanguíneo. Estos anestésicos son poco solubles en agua y su administración intravenosa utilizando formulaciones convencionales no es bien tolerada, produciendo reacciones locales graves. Además, se pueden producir embolias gaseosas con la administración de AVH, ya que sus puntos de ebullición son iguales o inferiores a la temperatura interior normal del cuerpo humano. Se han propuesto formulaciones parenterales más resistentes, las cuales se han utilizado para la anestesia convencional. Sin embargo, en la técnica no se ha reconocido la conveniencia de utilizar estas formulaciones parenterales para la protección de tejidos y, en particular, de su utilización fuera del ámbito de la anestesia quirúrgica, para lograr tal protección tisular.

25 Sumario de la invención

La presente invención proporciona el uso de una composición según la reivindicación 1 y de una composición según la reivindicación 12.

La cantidad de formulación administrada al paciente es subanestésica.

30 En una realización preferente, la formulación incluye un adyuvante de emulsión y un emulsionante además del anestésico volátil halogenado.

La administración de la formulación al paciente se puede llevar a cabo antes, durante y/o después del evento isquémico. El evento isquémico puede estar asociado, por ejemplo, a la reparación de aneurisma de aorta, a un politraumatismo, a una enfermedad vascular periférica, a una enfermedad vascular renal, a un infarto de miocardio, a un ictus, a sepsis y a un fallo multiorgánico.

35 La administración de la formulación se puede llevar a cabo mediante la administración de un bolo de formulación o por su infusión continua. Preferentemente, el anestésico volátil halogenado se selecciona de entre el grupo consistente en desflurano, isoflurano, enflurano, halotano y sevoflurano.

40 En un aspecto preferente de la invención, el tejido que sufre un evento isquémico es tejido miocárdico. El evento isquémico puede estar asociado, por ejemplo, a una angioplastia, cirugía de *bypass* coronario, cateterismo cardíaco y angina inestable. La formulación que contiene el anestésico volátil halogenado se administra vía parenteral al paciente en una cantidad eficaz para mejorar la resistencia o la tolerancia del tejido miocárdico al evento isquémico. La cantidad de formulación administrada al paciente es subanestésica. El anestésico volátil halogenado de la formulación puede consistir, por ejemplo, en desflurano, isoflurano, enflurano, halotano o sevoflurano.

45 Otro aspecto preferente de la invención se refiere a una formulación para tratar a un paciente cuyo tejido miocárdico es propenso al infarto de miocardio. La formulación incluye un anestésico volátil halogenado para la administración parenteral al paciente en una cantidad eficaz con el fin de mejorar la resistencia o la tolerancia del tejido miocárdico al infarto de miocardio. La cantidad de formulación administrada al paciente es subanestésica y dicha administración se lleva a cabo vía intravenosa. El anestésico volátil halogenado de la formulación se selecciona preferentemente de entre sevoflurano, enflurano e isoflurano.

50 Otro aspecto de la invención se refiere a una formulación para tratar a un paciente cuyo tejido neuronal es propenso a un evento isquémico. Por ejemplo, el evento isquémico se puede seleccionar de entre el grupo consistente en reparación de aneurisma de aorta, endarterectomía carotídea, arteriografía cerebral, ictus, ictus inminente y ataques isquémicos transitorios. La formulación que contiene el anestésico volátil halogenado se administra vía parenteral al

paciente en una cantidad eficaz con el fin de mejorar la resistencia o la tolerancia del tejido neuronal al evento isquémico. La cantidad de formulación administrada es subanestésica.

Definiciones

Para los fines de esta solicitud, los siguientes términos tienen los significados abajo expuestos.

5 El concepto “dosis en bolo” se refiere a una administración de una formulación realizada durante un período de tiempo relativamente corto, como reconocerán los expertos en la materia, por ejemplo de aproximadamente 5 minutos o menos.

El concepto “cantidad eficaz”, cuando se utiliza para describir la dosis de un anestésico, se refiere a una cantidad de AVH eficaz para mejorar la resistencia o la tolerancia de un tejido a un evento isquémico.

10 El concepto “mejorar la resistencia o la tolerancia de un tejido a un evento isquémico” cuando se utiliza para describir los efectos del tratamiento, se refiere a tratamientos que (i) reducen la cantidad de tejido necrótico esperable después del evento isquémico; (ii) reducen la firma química (por ejemplo, pH, nivel de CPK, nivel de troponina, nivel de S-100, óxido nítrico, óxido nítrico sintetasa inducible) de dicho evento; o (iii) proporcionan de otro modo un indicador farmacológico, fisiológico o medicinal de una menor lesión isquémica, tal como una reducción en la lesión prevista relacionada con la función estructural, mecánica o de comportamiento de un órgano isquémico.

15 El concepto “dosis de infusión” se refiere a la administración de una formulación que se lleva a cabo durante un período de tiempo relativamente largo, como reconocerán los expertos en la materia, por ejemplo durante más de aproximadamente dos minutos, preferentemente más de cinco minutos. Esta administración puede tener lugar antes, durante o después de la lesión isquémica.

20 La “concentración alveolar mínima (CAM)”, como es conocido en la técnica, es la concentración alveolar de un anestésico administrado por inhalación a la presión de 1 atmósfera, que inmoviliza al 50% de los pacientes expuestos a estímulos dolorosos. La CAM depende de la edad, puede verse influida por afecciones médicas y también puede por otros agentes farmacéuticos administrados al paciente. En el contexto de la administración intravenosa de AVH, el concepto “CAM” o “equivalente CAM” se refiere a una dosis intravenosa que produce la misma concentración de agente anestésico en plasma sanguíneo que la lograda por la administración por inhalación de una concentración gaseosa de anestésico que inmoviliza a un 50% de los pacientes.

25 El término “paciente” se refiere a un animal, preferentemente un mamífero y de forma especialmente preferente un humano.

El término “sedación” se refiere a un nivel de relajación de un paciente tal que con un estímulo suficiente éste puede ser despertado.

30 El concepto “dosis subanestésica” se refiere a una dosis de anestésico con la que se cumple al menos una de las siguientes condiciones: (a) una dosis a la que la reducción del dolor es insuficiente para eliminar la respuesta del paciente a un estímulo o lesión quirúrgica en la mayoría de los pacientes; o (b) una dosis inferior a 1 CAM o equivalente CAM, de forma especialmente preferente inferior a 0,75 CAM o equivalentes CAM. En una realización preferente, la dosis subanestésica se refiere a (b). Aunque el valor de la CAM puede variar con otros parámetros, el experto en la materia (por ejemplo un médico) puede calcular la dosis subanestésica aproximada a un valor apropiado según la edad, el tamaño y la especie del paciente. La concentración en plasma dosificada al paciente se puede estimar controlando la concentración de AVH espirado (utilizando coeficientes de partición apropiados y correcciones para una transferencia de masas desequilibrada) o tomando directamente muestras sanguíneas.

40 El concepto “% v/v” se refiere al porcentaje del componente especificado en base al volumen del componente como porcentaje del volumen total de la emulsión.

El concepto “% p/v” se refiere al porcentaje del componente especificado en base al peso del componente como porcentaje del volumen total de la emulsión.

Breve descripción de las figuras

45 Figura 1: ilustración esquemática de un protocolo experimental para determinar el tamaño del infarto de miocardio en conejos.

Figura 2: indica el tamaño del infarto (TI) expresado como porcentaje del área de riesgo (ADR) para cada animal.

Figura 3: gráfico que muestra el tamaño del infarto (TI) en función del área de riesgo (ADR) en animales tratados con un vehículo. Cada punto representa un experimento individual.

50 Figura 4A: gráfico que muestra el tamaño del infarto (TI) en función del área de riesgo (ADR) en animales tratados con desflurano. Cada punto representa un experimento individual.

- Figura 4B: gráfico que muestra el tamaño del infarto (TI) en función del área de riesgo (ADR) en animales tratados con enflurano. Cada punto representa un experimento individual.
- Figura 5A: gráfico que muestra el tamaño del infarto (TI) en función del área de riesgo (ADR) en animales tratados con isoflurano. Cada punto representa un experimento individual.
- 5 Figura 5B: gráfico que muestra el tamaño del infarto (TI) en función del área de riesgo (ADR) en animales tratados con sevoflurano. Cada punto representa un experimento individual.

Descripción detallada de la invención

10 La presente solicitud describe métodos para tratar a un paciente con un AVH cuyo tejido es propenso a sufrir daños por un evento isquémico (por ejemplo tejido miocárdico o neuronal) con el fin de mejorar la tolerancia del tejido al evento isquémico. Los métodos se refieren preferentemente a la administración vía intravenosa de una formulación que contiene el AVH a un paciente antes del evento isquémico o durante el mismo. Entre otras cosas, los métodos proporcionan un procedimiento conveniente para precondicionar con rapidez el tejido con el fin de que resista el evento isquémico.

15 Además de proporcionar un método de administración más conveniente, la administración intravenosa de AVH también puede proporcionar una inducción más rápida del efecto protector que la administración por inhalación. Además, la administración intravenosa de AVH evita la constricción de las vías aéreas del paciente. Es más, la administración intravenosa excluye la irritación de las vías aéreas asociada a ciertos AVH; reduce la emisión de AVH al entorno del lugar de tratamiento; elimina la necesidad de un vaporizador para administrar el agente; permite la administración dentro o fuera de las instalaciones hospitalarias; facilita la administración de AVH antes, durante o después del evento isquémico; y reduce la necesidad de personal cualificado para la administración de anestésicos por inhalación.

20 Los daños sufridos por los tejidos a consecuencia de una isquemia se pueden producir de forma concomitante a la deficiencia del riego sanguíneo del tejido y también se pueden producir con posterioridad al ataque isquémico, por ejemplo debido a la reperusión del tejido dañado. Tejidos particularmente propensos a eventos isquémicos incluyen tejido miocárdico, vascular y neuronal (en particular tejido cerebral). Otros tejidos sensibles a la isquemia incluyen tejido intestinal, hepático, renal y ocular.

25 En un método preferente, el paciente a tratar necesita cardioprotección. En algunas realizaciones, esta necesidad puede surgir debido al riesgo inherente de isquemia durante procedimientos terapéuticos o diagnósticos cardíacos. Por ejemplo, se pueden producir estados isquémicos durante procedimientos terapéuticos tales como angioplastia cardíaca y cerebral (con o sin colocación de *stent*), embolización cerebral y durante la cirugía de *bypass* coronario (con o sin uso de bomba de *bypass*). Los estados isquémicos también se pueden producir durante procedimientos diagnósticos tales como cateterismos y arteriografías cerebrales. Además, la necesidad de cardioprotección también se puede deber a determinados trastornos fisiológicos, tales como angina inestable, durante traumas o períodos de parada cardíaca o durante la extirpación el trasplante de órganos.

30 En el caso de los procedimientos quirúrgicos o diagnósticos donde sea necesaria una cardioprotección se puede administrar una formulación parenteral inmediatamente antes, durante o inmediatamente después de la realización del procedimiento quirúrgico o diagnóstico para mejorar la tolerancia del tejido a la isquemia.

35 La formulación parenteral también se puede administrar en situaciones de emergencia en las que esté indicada una cardioprotección, como el tratamiento de pacientes de infarto de miocardio en curso. La administración intravenosa de una formulación de enflurano, isoflurano o sevoflurano antes de una oclusión de la arteria coronaria no ha demostrado producir una reducción significativa del tamaño del infarto de miocardio en conejos en comparación con animales tratados con vehículo (véase el Ejemplo 2).

40 En otro método preferente, el paciente a tratar necesita neuroprotección. Esta necesidad surge, por ejemplo, en determinados procedimientos donde es probable una interrupción del flujo sanguíneo arterial. Algunos ejemplos no limitativos de procedimientos de este tipo son: endarterectomía carotídea, reparación de aneurisma de aorta, angioplastia cerebral, colocación de un *stent* cerebral y arteriografía cerebral. Además, trastornos tales como ictus, ataques isquémicos transitorios o ictus inminentes (amaurosis fugaz) son afecciones en las que se podría aplicar un tratamiento empleando el método de la invención. Cuando se produce un ictus que da lugar a un riesgo de ictus secundario o cuando se produce otra afección que da lugar a un riesgo de ictus en un plazo de horas o días, se puede aplicar el método para reducir este riesgo. Además, la formulación se puede administrar como un uso de emergencia para un paciente con un ictus en curso con el fin de mejorar la resistencia o la tolerancia del tejido al ictus.

45 Los expertos en la materia reconocerán las circunstancias asociadas a un riesgo elevado de otras lesiones en tejidos isquémicos. Estas afecciones incluyen: insuficiencia vascular mesentérica, estenosis arterial renal, trombosis de la vena hepática, insuficiencia vascular periférica, politraumatismo, sepsis y fallo multiorgánico.

50 Las dosis de formulación administradas al paciente dependen del estado del paciente y las opciones de tratamiento buscadas. La formulación se administra en dosis subanestésicas, de modo que esencialmente el AVH sólo produce un efecto protector de los tejidos. También se puede administrar una dosis subanestésica de AVH vía intravenosa para

provocar un efecto protector de los tejidos mientras se administra una dosis de otro anestésico. En aquellos casos donde se desea tanto proteger los tejidos como la anestesia, también se pueden administrar medicaciones adicionales como relajantes musculares, sedantes y analgésicos, tal es habitual durante la administración de un sedante.

5 En las realizaciones del método donde las dosis de la formulación administradas deben provocar tanto una protección de los tejidos como sedación, el facultativo se puede basar en protocolos anestésicos bien conocidos en la técnica que aseguran una pérdida adecuada de la sensibilidad a estímulos o lesiones quirúrgicas. Las dosis que aseguran una sedación eficaz son mayores que las necesarias para una protección eficaz de los tejidos, de modo que la administración de la formulación a estas dosis elevadas trata eficazmente las dos indicaciones necesarias.

10 La administración de cantidades menores de la formulación que son subanestésicas de modo que esencialmente el tratamiento sólo tiene un efecto protector de los tejidos puede estar justificada en procedimientos tales como procedimientos diagnósticos, donde es necesario mantener la sensibilidad del paciente a un estímulo del facultativo, o cuando la formulación de la invención se utiliza para asegurar un efecto protector de los tejidos, mientras que otra formulación anestésica produce un efecto puramente anestésico. Los expertos en la materia reconocerán otras situaciones en las que es deseable administrar vía parenteral dosis subanestésicas de la formulación, por ejemplo situaciones médicas de emergencia en las que la administración tiene un efecto protector de los tejidos. Esta administración puede ser realizada, por ejemplo, por técnicos médicos de emergencia antes del tratamiento del paciente por el personal de una unidad de emergencia de un hospital (por ejemplo durante el traslado del paciente). Alternativamente, el AVH parenteral se puede utilizar en una cantidad subanestésica junto con otra clase de anestésicos, tal como un opioide o propofol, u otro AVH de inhalación.

20 Ahora se ha demostrado que la administración de cantidades subanestésicas eficaces de enflurano, isoflurano o sevoflurano, por ejemplo, proporciona protección miocárdica a conejos. Los experimentos con conejos indican que se puede observar una protección miocárdica con dosis tan bajas como de 0,15 a 0,17 equivalentes de CAM (medidos como concentración sanguínea) (véase el Ejemplo 2).

25 La formulación se puede administrar utilizando dosis en bolo o dosis de infusión, dependiendo de las necesidades del paciente. Evidentemente, la formulación también se puede administrar utilizando otras técnicas de inyección intravenosa, como procedimientos de empuje intravenoso lento o mediante una bomba de infusión continua, antes, durante o después del evento isquémico.

30 Para la administración intravenosa en bolo de la formulación, la cantidad de AVH suministrada al paciente depende de la selección del AVH particular. Por ejemplo, en caso de isoflurano, generalmente se utilizan dosis de aproximadamente 10 mg/kg a 200 mg/kg, aunque también se pueden utilizar cantidades mayores si el paciente está intubado. La cantidad de isoflurano eficaz para proteger los tejidos (por ejemplo cardioprotección, neuroprotección), pero subanestésica, es típicamente inferior a aproximadamente 125 mg/kg, por ejemplo aproximadamente 110 mg/kg. Las dosis subanestésicas exactas dependerán de la edad, el estado y la sensibilidad a agentes anestésicos del paciente, de otras medicaciones utilizadas y de otros diversos factores. La Tabla 1 (más abajo) proporciona intervalos de dosificación preferentes para el isoflurano y el desflurano. Los expertos en la materia pueden calcular fácilmente las dosis en bolo preferentes para otros AVH basándose en las potencias relativas de los AVH.

35 En caso de dosificación de la formulación por infusión, dosis de isoflurano de, por ejemplo, aproximadamente 2 mg/kg/min a 20 mg/kg/min son útiles para la protección de los tejidos frente a eventos isquémicos. La administración de la formulación se lleva a cabo preferentemente durante el período adecuado para producir el preacondicionamiento del tejido, por ejemplo alrededor de 15 minutos. En algunos casos también pueden ser suficientes períodos más cortos, por ejemplo 5 minutos. Preferentemente, la velocidad de infusión de isoflurano eficaz para la protección de tejidos (por ejemplo cardioprotección, neuroprotección), pero que sea subanestésica, es inferior a aproximadamente 8 mg/kg/min. La Tabla 1 (más abajo) ilustra tasas de dosificación preferentes para isoflurano y desflurano. Los expertos en la materia pueden calcular fácilmente las velocidades de infusión preferentes para otros AVH basándose en las potencias relativas de los AVH.

Tabla 1

| | Isoflurano | Desflurano |
|--|------------|------------|
| Intervalo de dosis en bolo, mg/kg (paciente no intubado) | 10-200 | 30-800 |
| Intervalo de bolo preferente, mg/kg | 50-150 | 100-500 |
| Intervalo de velocidad de infusión, mg/kg/min | 2-50 | 6-250 |
| Intervalo de velocidad de infusión preferente, mg/kg/min | 3-15 | 15-60 |

Los AVH típicos que pueden ser utilizados en el método descrito incluyen halotano, metoxiflurano, isoflurano, enflurano, desflurano y sevoflurano. Preferentemente, el AVH es isoflurano, halotano, enflurano o sevoflurano. La emulsión contiene el AVH en un rango entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 30% v/v.

5 El AVH se puede administrar en cualquier formulación que logre el suministro de una cantidad de AVH eficaz para mejorar la resistencia o la tolerancia de los tejidos al evento isquémico. Formulaciones adecuadas para la invención incluyen, por ejemplo, formulaciones que contienen aceites y agentes tensioactivos y formulaciones liposomales.

10 Una formulación intravenosa preferente utilizada en el método consiste en una emulsión que contiene un AVH, un adyuvante de emulsión y uno o más emulsionantes (también conocidos como estabilizadores de emulsión). La emulsión contiene generalmente un vehículo que consiste típicamente en un componente acuoso. Opcionalmente, la emulsión puede contener componentes adicionales, tales como agentes de tonicidad y una base.

15 La emulsión contiene un adyuvante de emulsión en el que el AVH es soluble, preferentemente en el que el AVH es altamente soluble. Los adyuvantes adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de soja o disolventes perfluorocarbono (por ejemplo perfluorodecalina). Los expertos en la materia conocen bien otros adyuvantes de emulsión que tienen las propiedades del aceite de soja o de los disolventes de perfluorocarbono y que pueden ser utilizados en la formulación. Un intervalo de concentración adecuado del adyuvante de emulsión es de aproximadamente el 5% al 30% p/v, siendo preferente un intervalo del 10% al 20% p/v. El volumen total del AVH y el adyuvante de emulsión es preferentemente del 40% p/v o inferior.

20 La formulación anestésica también incluye un emulsionante que, entre otras cosas, ayuda a estabilizar la emulsión. Por ejemplo, se pueden utilizar fosfolípidos tales como lecitina en cantidades eficaces para estabilizar la emulsión. La lecitina, por ejemplo, se utiliza típicamente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,2% y el 3,6% p/v.

El vehículo para la formulación es típicamente un componente acuoso, tal como un tampón acuoso diluido o agua pura. Cuando se utiliza agua pura como vehículo, se puede emplear una base, por ejemplo hidróxido de sodio, para ajustar el pH de la formulación al nivel adecuado, por ejemplo aproximadamente entre 6 y 9.

25 En algunas realizaciones puede ser beneficioso incluir componentes adicionales tales como agentes de tonicidad. El agente de tonicidad puede ser cloruro de sodio o un poliol, por ejemplo glicerol, que, en caso de estar presente, se utiliza en una cantidad de aproximadamente el 1% p/v.

Una formulación particularmente preferente a utilizar en el método incluye aceite de soja como adyuvante de emulsión, lecitina en una cantidad de aproximadamente el 2,4% p/v como emulsionante, glicerol como agente de tonicidad, agua como vehículo de inyección y un AVH seleccionado de entre isoflurano, enflurano y sevoflurano.

30 Otra formulación particularmente preferente incluye un perfluorocarbono, por ejemplo perfluorodecalina, como adyuvante de emulsión, un fosfolípido en una cantidad de aproximadamente el 3,6% p/v como emulsionante, y agua como vehículo. Por ejemplo, se pueden utilizar emulsiones de fluorocarbono tales como las descritas en las Patentes de Estados Unidos 5.628.930 y 5.635.538 de Weers y col. Preferentemente, a la formulación se añade un AVH seleccionado de entre isoflurano, enflurano y sevoflurano.

35 La formulación de la emulsión se puede preparar mediante cualquier método que produzca una emulsión estable y estéril. En un método preferente para preparar la formulación se combinan cantidades adecuadas de los adyuvantes de emulsión (por ejemplo aceite de soja) y el emulsionante (por ejemplo lecitina) utilizando cualquier medio adicional, como calor o agitación, para acelerar el proceso de disolución. Después se disuelve una cantidad apropiada del AVH en la mezcla de adyuvante-emulsionante para formar la fase oleosa de la emulsión. La fase acuosa de la emulsión se prepara por separado utilizando una solución que contiene un componente acuoso a utilizar en la formulación. En este punto, el componente de tonicidad opcional (por ejemplo cloruro de sodio, glicerol) se puede combinar con el componente acuoso. La fase oleosa se añade a la fase acuosa con agitación para formar la emulsión primaria. El pH de la emulsión se puede ajustar con una base (por ejemplo hidróxido de sodio) y el agua restante se añade a la emulsión para que la formulación adquiera el volumen deseado. La mezcla resultante se emulsiona utilizando, por ejemplo, un homogeneizador para formar la emulsión final. La emulsión se puede filtrar y después transferir a los recipientes finales. La emulsión se puede esterilizar mediante tratamiento térmico apropiado en los casos en que tal tratamiento no provoque cambios significativos e irreversibles en la formulación.

50 Preferentemente se diseñan protocolos de administración para reducir al mínimo la formación de microburbujas debido a la volatilidad del AVH. Las microburbujas pueden producir reducciones en el CO₂ tidal final y en el gradiente de CO₂ entre la sangre arterial y la alveolar, en especial en formulaciones que contienen los AVH más volátiles, como desflurano. Estos sucesos se pueden producir con mayor probabilidad cuando la emulsión se administra a temperatura ambiente que cuando la formulación que contiene AVH se calienta a la temperatura corporal. Por consiguiente, la formulación se administra al paciente preferentemente después de haber sido calentada a la temperatura corporal.

55 Además, los protocolos de administración preferiblemente deberían evitar el uso de una presión negativa para extraer las dosis de un vial multidosis, ya que la concentración de AVH que queda en el vial puede cambiar debido a su volatilidad. No obstante, esto puede no ser problemático en caso de anestésicos con puntos de ebullición más altos.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención, pero evidentemente no se han de interpretar en modo alguno como limitativos del alcance de la misma.

Ejemplo 1: Preparación de una formulación de AVH intravenosa

5 En este ejemplo se describe específicamente la preparación de una formulación de sevoflurano en emulsión. Para las formulaciones que contienen enflurano, isoflurano y desflurano se utilizan procedimientos similares (véase más abajo).

Preparación de la fase oleosa:

Se anota la tara del recipiente junto con su equipo de agitación.

En el recipiente se introduce aceite de soja refinado.

El aceite se calienta a aproximadamente $50 \pm 5^\circ\text{C}$.

10 Se añade lecitina al recipiente de la fase oleosa.

El contenido se mezcla hasta que la lecitina se disuelve por completo.

La temperatura de la mezcla aceite/lecitina se ajusta a aproximadamente $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y se mantiene esta temperatura.

Se añade la cantidad requerida de sevoflurano y la temperatura se mantiene a $22 \pm 2^\circ\text{C}$.

15 *Preparación de la fase acuosa*

Se anota la tara del recipiente junto con su equipo de agitación utilizados para la preparación de la fase acuosa.

En el recipiente para la fase acuosa se introduce el agua para inyección requerida.

Se añade glicerina al recipiente de la fase acuosa.

20 *Adición de la fase acuosa a la fase oleosa*

Cuando los ingredientes de la fase acuosa y de la fase oleosa están completamente disueltos, la fase acuosa se transfiere a la oleosa.

Emulsión

25 La emulsión primaria se agita enérgicamente durante al menos 10 minutos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$, observándose dicha emulsión primaria para comprobar su homogeneidad. La agitación se interrumpe cuando la emulsión tiene aspecto uniforme.

Enfriamiento de la emulsión primaria

Se prepara un baño de refrigeración con agua y hielo para enfriar la emulsión primaria. La emulsión primaria se enfría rápidamente a $\leq 15^\circ\text{C}$ bajo agitación constante.

Homogeneización

30 La emulsión primaria se pasa 3 veces por el homogeneizador a 14.500 psi. Durante este paso se utiliza un baño de agua y hielo para enfriar la emulsión.

El resultado de la última pasada se recoge en un recipiente seco y limpio.

La emulsión se introduce en recipientes individuales finales bajo ambiente de nitrógeno.

Tabla 2

| Ingrediente | mg/ml |
|-----------------------------------|--------|
| Aceite de soja superrefinado, USP | 200,00 |
| Sevoflurano (producto acabado) | 80,00 |
| Glicerina, USP/NF | 22,50 |
| Lecitina, Lipoid E 80 | 24,00 |

| Ingrediente | mg/ml |
|--|-------|
| Agua estéril para inyección USP/NF cantidad suficiente, ml | 1,00 |

Una vez completada la formulación, se comprobó mediante análisis cromatográfico que la recuperación real de sevoflurano de la formulación era del 7,0% p/v.

5 Los procedimientos para otras formulaciones intravenosas que incluían enflurano e isoflurano fueron idénticos a los utilizados con el sevoflurano.

El procedimiento también se llevó a cabo de modo similar con desflurano, excepto que se tomaron medidas de refrigeración adicionales debido a que el punto de ebullición del desflurano es más bajo. En particular, la fase oleosa se enfrió y se mantuvo a 2-5°C al mezclarla con desflurano; la fase acuosa se enfrió a 2-5°C antes de combinarla con la fase oleosa; y la emulsión se mantuvo a 2-5°C en los pasos de procesamiento posteriores.

10 La Tabla 3 indica la concentración diana de AVH y la concentración real de AVH después de la formulación final en el caso de las formulaciones de enflurano, isoflurano y desflurano.

Tabla 3

| Anestésico | Concentración diana en emulsión | Concentración real en emulsión |
|------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Enflurano | 8% p/v | 7,0% p/v |
| Isoflurano | 8% p/v | 7,1% p/v |
| Desflurano | 12% p/v | 9,6% p/v |

Estas formulaciones intravenosas se utilizaron en el Ejemplo 2.

15 **Ejemplo 2: Efecto de la administración intravenosa de desflurano, enflurano, isoflurano y sevoflurano en el tamaño del infarto de miocardio en conejos**

Estos experimentos se diseñaron para caracterizar los efectos de diferentes AVH (enflurano, isoflurano, sevoflurano y desflurano) administrados vía intravenosa en emulsión sobre el tamaño del infarto de miocardio después de isquemia y perfusión en conejos.

20 *Preparación general*

Se anestesiaron conejos blancos de Nueva Zelanda machos con un peso entre 2,5 y 3,0 kg con pentobarbital sódico intravenoso (30 mg/kg). Se titularon dosis adicionales de pentobarbital en la medida necesaria para asegurar la ausencia de reflejos pedales y palpebrales a lo largo de todo el experimento. Se realizó una traqueotomía por una incisión en la línea media ventral y se colocó una cánula en la tráquea. Los conejos se ventilaron con presión positiva utilizando una mezcla aire-oxígeno ($FiO_2 = 0,33$). Las tensiones de gas en la sangre arterial y el estado ácido-base se mantuvieron dentro del rango fisiológico normal (pH 7,35 - 7,45, $PaCO_2$ 25-40 mmHg, y PaO_2 90-150 mmHg) ajustando la tasa respiratoria o el volumen tidal. La temperatura corporal se mantuvo con una manta eléctrica. Se insertaron unos catéteres llenos de heparina en la arteria carótida derecha y la vena yugular izquierda para medir la presión sanguínea arterial y la administración de fluido o fármaco, respectivamente. Los fluidos de mantenimiento consistían en un 0,9% de una solución salina (15 ml/kg/h), que continuaron durante todo el experimento.

35 Se llevó a cabo una toracotomía izquierda en el cuarto espacio intercostal y el corazón se suspendió en una cuna pericárdica. Se seleccionó una rama prominente de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (DAI) y alrededor de esta arteria se dispuso una ligadura de seda aproximadamente en el punto medio entre la base y la parte superior para producir una oclusión y perfusión de la arteria coronaria en los experimentos relativos al tamaño del infarto de miocardio. Cada conejo fue tratado con el anticoagulante 500 U de heparina inmediatamente antes de la oclusión de la DAI. La oclusión de la arteria coronaria se verificó por la presencia de cianosis epicárdica y discinesia regional en la zona isquémica y la perfusión se confirmó observando la respuesta hiperémica epicárdica. La hemodinámica se registró de forma continua en un polígrafo durante todo el experimento. Después de la preparación quirúrgica se dejaron 30 minutos de estabilización.

40 *Diseño experimental*

El diseño experimental de los experimentos se ilustra en la Figura 1. Los conejos se asignaron de forma aleatoria a uno de seis grupos experimentales: un grupo de control (infusión de solución salina al 0,9%), un grupo de vehículo (vehículo lipídico de fármaco) o uno de cuatro grupos de anestésico (desflurano, isoflurano, enflurano o sevoflurano emulsionado).

Los viales de anestésicos preparados en el Ejemplo 1 se guardaron a 4°C. Después de abrirlos, los viales se dejaron en un baño de agua a 37°C durante 2 horas. Los anestésicos se vertieron directamente en la jeringuilla sin utilizar succión por presión negativa.

5 Treinta minutos después de completar la instrumentación se realizaron medidas de la línea base de la hemodinámica sistémica, tensiones de gas en sangre arterial y concentraciones de agente anestésico en sangre. Los conejos recibieron la solución salina al 0,9%, el vehículo lípido de fármaco (10 ml/h) o el anestésico volátil intravenoso (10 ml/h) durante 30 minutos. Las infusiones de interrumpieron 30 minutos antes de la oclusión coronaria (período de memoria). La medida de la concentración de agente anestésico en sangre se realizó en la línea base, al final de la infusión del anestésico y al final del período de memoria (justo antes de la oclusión coronaria). Las concentraciones de AVH en sangre se determinaron mediante análisis de cromatografía de gases (CG). Todos los conejos fueron sometidos a 30 minutos de oclusión de DAI seguidos de 3 horas de reperfusión.

Determinación del tamaño del infarto de miocardio

15 Al final de cada experimento, la DAI se ocluyó de nuevo y se inyectaron 3 ml de colorante azul patente vía intravenosa. El área ventricular izquierda con riesgo de infarto se separó de las áreas normales circundantes (teñidas de azul) y las dos regiones se incubaron a 37°C durante 20 a 30 minutos en cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio al 1% en tampón fosfato 0,1M ajustado a un pH 7,4. Después de conservar el miocardio durante una noche en formaldehído al 10%, el miocardio infartado y el no infartado dentro del área de riesgo se separaron cuidadosamente y se pesaron. El tamaño del infarto se expresó como porcentaje del área de riesgo. Los conejos que desarrollaron fibrilación ventricular intratable y los que presentaban un área de riesgo inferior al 15% de masa VI se excluyeron de los análisis posteriores.

20 *Análisis estadístico*

Se realizaron análisis estadísticos dentro de los grupos y entre los mismos utilizando análisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas, seguido de test de Student-Newman-Keuls. Los cambios inter-grupo se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor p era menor de 0,05. Todos los datos se expresan como promedio±EEM (error estándar de la media).

25 **Resultados**

Consideraciones generales

Todos los anestésicos se utilizaron bajo condiciones experimentales equivalentes, tal como se ha indicado más arriba (es decir, antes de la infusión se calentaron durante dos horas a la temperatura corporal).

30 En el caso del desflurano, se observó que se acumulaban burbujas en la jeringuilla y el tubo de prolongación durante el calentamiento lento en la preparación de desflurano. A pesar de los esfuerzos realizados para suprimir las burbujas, fue imposible eliminarlas todas y muy probablemente algunas entraron en el proceso de infusión. Por tanto, los resultados obtenidos con el desflurano se han de interpretar con las restricciones de esta limitación experimental.

Hemodinámica

35 La Tabla 4 muestra los datos hemodinámicos para cada grupo experimental. No hubo ninguna diferencia en la frecuencia cardíaca entre los grupos experimentales. Durante el período de memoria se produjo una disminución de la presión arterial media (PAM) en los conejos tratados con desflurano en comparación con los conejos de control. La PAM aumentó durante los períodos de línea base y de infusión en los conejos tratados con sevoflurano en comparación con los conejos de control. La PAM disminuyó durante el período de infusión en el grupo tratado con isoflurano. El producto frecuencia-presión, un índice indirecto del consumo de oxígeno miocárdico, disminuyó 1 hora después de la reperfusión
40 en los conejos tratados con desflurano e isoflurano.

Tabla 4. Hemodinámica Sistémica

| | Línea base | Infusión | Memoria | Isquemia 30 min | Reperusión (h) | | |
|--|------------|----------|----------|--------------------|----------------|----------|----------|
| | | | | | 1 | 2 | 3 |
| FC (bpm) | | | | | | | |
| Control | 250±8 | 250±8 | 250±8 | 240±6 | 229±4 | 221±4 | 221±5 |
| Vehículo | 235±15 | 247±10 | 250±10 | 236±14 | 232±15 | 222±14 | 219±14 |
| DES | 261±1 | 253±9 | 231±9 | 228±7 | 201±14 | 216±6 | 219±7 |
| ENF | 248±10 | 240±11 | 231±11 | 213±9 | 216±7 | 214±10 | 210±7 |
| ISO | 240±9 | 227±14 | 229±10 | 220±11 | 212±4 | 201±6 | 195±7 |
| SEVO | 227±7 | 235±9 | 227±11 | 214±8 | 206±9 | 193±10 | 188±9 |
| PAM (mmHg) | | | | | | | |
| Control | | | | | | | |
| Vehículo | 82±3 | 82±3 | 82±3 | 66±2 | 69±3 | 66±4 | 66±3 |
| DES | 73±4 | 74±5 | 70±5 | 56±6 | 58±6 | 57±4 | 54±4 |
| ENF | 71±8 | 67±9 | 58±10* | 53±8 | 54±7 | 58±8 | 54±5 |
| ISO | 78±4 | 68±3 | 70±3 | 59±6 | 65±6 | 68±7 | 75±5 |
| SEVO | 64±5 | 57±6* | 62±6 | 54±5 | 52±3 | 54±3 | 58±3 |
| | 92±4* | 91±4* | 87±4 | 64±5 | 65±3 | 65±3 | 65±2 |
| PFP (bpm x mmHg x 10³) | | | | | | | |
| Control | | | | | | | |
| Vehículo | 22,9±1,0 | 22,9±1,0 | 22,9±1,0 | 18,3±0,7 | 18,1±0,8 | 16,4±0,7 | 15,9±0,7 |
| DES | 19,7±1,5 | 20,5±1,3 | 19,9±1,4 | 15,3±1,6 | 15,8±1,6 | 15±1,3 | 13,7±1,1 |
| ENF | 21,3±3 | 20,4±2,8 | 16,3±3 | 14,3±2 | 12,4±0,4* | 15±2,1 | 14,2±1,4 |
| ISO | 22±1,9 | 18,9±1,5 | 18,9±1,4 | 14,5±1,7 | 15,8±1,5 | 16,5±1,6 | 17,6±1,3 |
| SEVO | 17,7±2 | 16,2±2,2 | 16,7±2 | 14,3±1,6 | 13,3±0,8* | 13,2±1 | 13,5±1 |
| | 22,9±1,3 | 23,7±1,7 | 22,1±1,8 | 15,7±1,6 | 15,2±1,3 | 14±1,2 | 13,8±0,8 |

Los datos son promedios ± EEM. * Diferencia significativa con el grupo de control ($p < 0,05$). FC = frecuencia cardíaca; PAM = presión sanguínea arterial media; PFP = producto frecuencia-presión. DES = desflurano, ENF = enflurano, ISO = isoflurano, SEVO = sevoflurano.

n = 8 Control, 7 Vehículo, 7 DES, 8 ENF, 8 ISO, 8 SEVO.

Concentraciones anestésicas, tensión de gas en sangre arterial y análisis de gas tidal final

Las tensiones de gas en sangre arterial y las concentraciones de gas tidal final y de anestésico en sangre se resumen en las Tablas 5-7, respectivamente. No hubo ningún cambio en el pH, la PaO₂ o el CO₂ tidal final entre los grupos experimentales.

- 5 Las concentraciones en sangre medidas por CG se convirtieron en sus valores equivalentes de CAM mediante los cálculos descritos más abajo. Inicialmente se calculó "n" o la cantidad de moles de AVH en 1 l de gas alveolar durante la exposición a 1,0 CAM del AVH. Para calcular la cantidad de moles de AVH presente en 1 CAM en el gas alveolar se utilizó la ley de los gases ideales $n = PV/RT$, con $V = 1$ l, $T = 273 + 37 = 310^{\circ}(K)$; y $R = 0,0821$ (constante universal de los gases). La presión, o P, se determinó teniendo en cuenta la presión de vapor de agua a 37°C, que es de 47,1 torr, y

el porcentaje en volumen del AVH. Los porcentajes en volumen de AVH (valores CAM) se obtuvieron a partir de valores determinados en conejos y disponibles en la literatura (Scheller y col., Can. J. Anaesth. 1988, 35: 133-136; Drummond, JC Anesthesiology 1985; 62: 336-8 y Doorley y col., Anesthesiology 1988; 69, 89-91), se muestran en la Tabla 8.

5 Se utilizó después el número de moles de AVH en 1 l a 37°C a 1 CAM en conejos para determinar la concentración del AVH presente en sangre utilizando valores de partición sangre/gas conocidos (también conocidos como λ). La Tabla 8 muestra los valores de partición de sangre/gas para los AVH utilizados en el estudio. El valor de "x" (o la concentración en sangre equivalente del AVH a 1 CAM a 37°C en conejos) se determina mediante la siguiente ecuación:

$$x = \lambda n$$

10 Para expresar la concentración medida de AVH en sangre como un valor equivalente de CAM, esta concentración medida en sangre se divide entre x. Los valores equivalentes de CAM mostrados en la Tabla 8 se calcularon tal como se indica más arriba a partir de las concentraciones observadas en sangre (véase la Tabla 7).

Tabla 8

| Anestésico | Coefficiente de partición (λ) | CAM promedio % v/v | 1 eq.- CAM Conc. en sangre (mM) a 1 CAM ("x") | Conc. en sangre tras 30 min, 10 ml/h infusión, mM | Conc. en sangre tras 30 min, 10 ml/h infusión, equivalentes-CAM |
|-------------|---|--------------------|---|---|---|
| Desflurano | 0,42 | 8,9 | 1,38 | 0,18 | 0,13 |
| Enflurano | 1,9 | 2,86 | 1,995 | 0,31 | 0,15 |
| Isoflurano | 1,4 | 2,05 | 1,06 | 0,18 | 0,17 |
| Sevoflurano | 0,69 | 3,7 | 0,94 | 0,15 | 0,16 |

Tabla 5. Análisis de Gas en Sangre Arterial

| | Línea base | Infusión | Memoria | Isquemia 30 min | Reperusión (h) | | |
|-------------------------------|------------|-----------|-----------|-----------------|----------------|-----------|-----------|
| | | | | | 1 | 2 | 3 |
| pH | | | | | | | |
| Control | 7,43±0,01 | 7,43±0,01 | 7,43±0,01 | 7,41±0,02 | 7,39±0,01 | 7,40±0,01 | 7,42±0,01 |
| Vehículo | 7,47±0,01 | 7,43±0,03 | 7,41±0,04 | 7,40±0,03 | 7,41±0,02 | 7,40±0,01 | 7,40±0,01 |
| DES | 7,45±0,02 | 7,40±0,02 | 7,36±0,02 | 7,34±0,01 | 7,37±0,02 | 7,40±0,01 | 7,41±0,01 |
| ENF | 7,47±0,02 | 7,41±0,02 | 7,40±0,02 | 7,37±0,02 | 7,38±0,02 | 7,40±0,03 | 7,42±0,02 |
| ISO | 7,43±0,02 | 7,40±0,03 | 7,36±0,02 | 7,36±0,02 | 7,39±0,02 | 7,39±0,02 | 7,39±0,01 |
| SEVO | 7,44±0,01 | 7,42±0,01 | 7,39±0,01 | 7,38±0,01 | 7,39±0,01 | 7,40±0,01 | 7,39±0,01 |
| PaO₂ (mmHg) | | | | | | | |
| Control | 144±14 | 144±14 | 144±14 | 112±11 | 130±9 | 145±10 | 145±10 |
| Vehículo | 145±13 | 139±10 | 144±15 | 144±12 | 161±10 | 168±11 | 170±7 |
| DES | 158±23 | 157±17 | 143±17 | 136±24 | 141±19 | 155±18 | 165±12 |
| ENF | 151±16 | 130±14 | 149±16 | 157±22 | 143±11 | 135±10 | 131±12 |
| ISO | 136±17 | 124±11 | 146±15 | 166±24 | 167±12 | 169±12 | 160±13 |
| SEVO | 125±8 | 118±6 | 107±11 | 106±12 | 120±7 | 127±6 | 121±8 |

ES 2 382 911 T3

| | Línea base | Infusión | Memoria | Isquemia 30 min | Reperusión (h) | | |
|-------------------------|---------------|----------|---------|--------------------|----------------|-------|-------|
| | | | | | 1 | 2 | 3 |
| PaCO₂ | (mmHg) | | | | | | |
| Control | 35±2 | 35±2 | 35±2 | 35±3 | 34±3 | 33±2 | 32±2 |
| Vehículo | 32±1 | 36±4 | 39±5 | 36±3 | 33±2 | 34±2 | 32±2 |
| DES | 29±2* | 32±3 | 34±3 | 31±3 | 30±4 | 26±3* | 30±1* |
| ENF | 28±2* | 31±2 | 30±2 | 32±2 | 28±2 | 27±2* | 32±3 |
| ISO | 34±2 | 34±2 | 36±2 | 33±2 | 31±2 | 32±2 | 33±2 |
| SEVO | 37±1 | 38±1 | 41±1 | 40±1 | 38±1 | 38±1 | 39±1 |

Los datos son promedios ± EEM. * Diferencia significativa con el grupo de control (p < 0,05).

DES = desflurano, ENF = enflurano, ISO = isoflurano, SEVO = sevoflurano.

n = 8 CONTROL, 7 VEHÍCULO, 7 DES, 8 ENF, 8 ISO, 8 SEVO.

Tabla 6 Análisis de Gas Tidal Final

| | Línea base | Infusión | Memoria | Isquemia 30 min | Reperusión (h) | | |
|-------------------------|---------------|------------------------|-----------|--------------------|----------------|-----------|-----------|
| | | | | | 1 | 2 | 3 |
| EtCO₂ | (mmHg) | | | | | | |
| Control | 36±2 | 36±2 | 36±2 | 34±3 | 35±3 | 32±2 | 33±3 |
| Vehículo | 34±1 | 33±1 | 33±2 | 31±2 | 31±2 | 32±2 | 32±2 |
| DES | 31±2 | 30±2 | 28±3 | 26±3 | 29±4 | 28±3 | 29±3 |
| ENF | 36±2 | 37±2 | 34±2 | 33±3 | 33±3 | 33±3 | 35±3 |
| ISO | 34±1 | 34±1 | 33±2 | 30±2 | 27±2 | 28±2 | 30±2 |
| SEVO | 35±1 | 36±1 | 36±1 | 35±1 | 34±1 | 33±1 | 34±1 |
| Et-Halog | (%) | | | | | | |
| Control | - | - | - | - | - | - | - |
| Vehículo | - | - | - | - | - | - | - |
| DES | 0 | 0,37±0,03 [#] | 0,03±0,01 | 0,01±0,00 | 0,00±0,00 | 0,00±0,00 | 0,00±0,00 |
| ENF | 0 | 0,27±0,02 | 0,02±0,0 | 0,00±0,00 | 0,00±0,00 | 0,00±0,00 | 0,00±0,00 |
| ISO | 0 | 0,31±0,02 | 0,02±0,01 | 0,00±0,00 | 0,00±0,00 | 0,00±0,00 | 0,00±0,00 |
| SEVO | 0 | 0,34±0,02 | 0,07±0,01 | 0,04±0,01 | 0,03±0,01 | 0,04±0,01 | 0,05±0,01 |

Los datos son promedios ± EEM. [#] Diferencia significativa con el grupo de enflurano (p < 0,05). DES = desflurano, ENF = enflurano, ISO = isoflurano, SEVO = sevoflurano.

n = 8 Control, 7 Vehículo, 7 DES, 8 ENF, 8 ISO, 8 SEVO.

Tabla 7. Concentración de Anestésicos en Sangre

| | Línea base | Infusión | Memoria |
|--------------------------------|-------------|------------------------|------------------------|
| Concentración en sangre | (mM) | | |
| DES | 0 | 0,18±0,03 [#] | 0,03±0,02 |
| ENF | 0 | 0,31±0,03 | 0,06±0,01 |
| ISO | 0 | 0,18±0,06 [#] | 0,04±0,02 |
| SEVO | 0 | 0,15±0,01 [#] | 0,02±0,00 [#] |

Los datos son promedios ± EEM.

[#]Diferencia significativa con el grupo de enflurano ($p < 0,05$). DES = desflurano, ENF = enflurano, ISO = isoflurano, SEVO = sevoflurano. n = 7 DES, 8 ENF, 8 ISO, 8 SEVO.

Tamaño del infarto

El peso corporal, el peso del ventrículo izquierdo, el peso del área de riesgo y la masa del área de riesgo/ventrículo izquierdo eran similares entre los grupos (Tabla 9). El enflurano, el isoflurano y el sevoflurano proporcionaron protección contra lesión por isquemia-reperfusión miocárdica (Figura 2). A la inversa, el desflurano emulsionado no produjo ninguna cardioprotección (parte de la incapacidad del desflurano para producir la cardioprotección puede estar relacionada con la salida de anestésico volátil de la emulsión). Estos resultados también se confirmaron trazando un gráfico del peso del tamaño del infarto en función del peso del área de riesgo (Figuras 3, 4A, 4B, 5A y 5B). La infusión de emulsión de lípido no tuvo ningún efecto en la sensibilidad miocárdica a la lesión por isquemia-reperfusión, tal como muestra la Figura 3. Todos los puntos del grupo del desflurano están cercanos a la línea de regresión de control, lo que indica que, para cualquier valor del área de riesgo, el grupo de desflurano desarrolló un tamaño de infarto comparable a los controles (Figura 4A). Los puntos de datos para los grupos de enflurano, isoflurano y sevoflurano están claramente por debajo de la línea de control, lo que indica que, para cualquier tamaño del área de riesgo, los infartos fueron más pequeños que en el grupo de control (Figuras 4B, 5A y 5B).

Tabla 9. Datos del Área de Riesgo

| | N | Peso Corporal (g) | Peso VI (g) | Peso ADR (g) | Peso IF (g) | ADR/VI (%) | IF/ADR (%) |
|----------|-----|-------------------|-------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|
| Control | 8 | 2819±89 | 3,29±0,10 | 0,97±0,17 | 0,40±0,08 | 28,9±4,5 | 39,7±3,0 |
| Vehículo | 7 | 2702±48 | 3,35±0,17 | 1,06±0,13 | 0,41±0,05 | 31,4±3,3 | 38,4±1,7 |
| DES | 7 | 2720±90 | 2,73±0,14 | 1,18±0,18 | 0,50±0,15 | 42,9±5,5 | 38,5±6,7 |
| ENF | 8 | 2755±49 | 3,05±0,13 | 1,11±0,12 | 0,21±0,02 | 36,2±3,3 | 20,0±2,8 [#] |
| ISO | 8 - | 3071±187 | 3,48±0,18 | 0,99±0,12 | 0,18±0,03 | 28,2±2,5 | 18,1±2,6 [#] |
| SEVO | 8 | 2677±54 | 2,76±0,09 | 0,89±0,08 | 0,19±0,04 | 32,3±2,8 | 20,5±2,3 [#] |

Los datos son promedios ± EEM.

* Diferencia significativa con el grupo de control.

[#] Diferencia significativa con el grupo de desflurano ($p < 0,05$).

DES = desflurano, ENF = enflurano, ISO = isoflurano, SEVO = sevoflurano.

Estos resultados sugieren claramente que los AVH enflurano, isoflurano y sevoflurano proporcionan una protección adecuada contra la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica cuando se administran vía intravenosa en emulsión en este modelo de conejo *in vivo*. Es importante señalar que esta cardioprotección se logra con concentraciones en sangre $\leq 0,17$ equivalentes de CAM.

5 Si bien estos datos indican que la formulación de desflurano no produjo ninguna cardioprotección en este estudio, se ha de señalar que esta formulación particular no se puede optimizar para la administración intravenosa de desflurano. Como se indica más arriba, al calentar el desflurano a la temperatura corporal para la administración intravenosa se formaron burbujas. Por consiguiente, los resultados de cardioprotección del desflurano se han de interpretar teniendo en cuenta estas observaciones. Es posible que otras formulaciones intravenosas u otras técnicas de inyección puedan superar las dificultades observadas con el desflurano.

REIVINDICACIONES

- 5
1. Utilización de una composición que comprende un anestésico volátil halogenado para la producción de un medicamento para su utilización en el tratamiento de un paciente que presenta un tejido propenso a sufrir un evento isquémico mediante la administración parenteral de una cantidad subanestésica del medicamento eficaz para mejorar la resistencia o tolerancia del tejido al evento isquémico.
2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el tejido se selecciona de entre tejido cardíaco, cerebral, vascular, intestinal, hepático, renal y ocular.
- 10
3. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el evento isquémico se selecciona de entre reparación de aneurisma de aorta, politraumatismo, enfermedad vascular periférica, enfermedad vascular renal, infarto de miocardio, ictus, sepsis y fallo multiorgánico.
4. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el tejido es tejido miocárdico.
5. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el tejido es tejido neuronal.
6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la composición comprende adicionalmente un adyuvante de emulsión y un emulsionante.
- 15
7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el anestésico volátil halogenado se selecciona de entre el grupo consistente en desflurano, isoflurano, enflurano, halotano y sevoflurano.
- 20
8. Utilización según la reivindicación 4 o la reivindicación 6 o 7 cuando éstas dependen de la reivindicación 4, caracterizada porque el evento isquémico se selecciona de entre el grupo consistente en angioplastia, cirugía de *bypass* coronario, cateterismo cardíaco y angina inestable.
9. Utilización según la reivindicación 4 o la reivindicación 6 o 7 cuando éstas dependen de la reivindicación 4, caracterizada porque el evento isquémico es infarto de miocardio.
- 10.
10. Utilización según la reivindicación 9, caracterizada porque el anestésico volátil halogenado se selecciona entre sevoflurano, enflurano e isoflurano.
- 25
11. Utilización según la reivindicación 5, caracterizada porque el evento isquémico se selecciona de entre el grupo consistente en reparación de aneurisma de aorta, endarterectomía carotídea, arteriografía cerebral, ictus, ictus inminente y ataques isquémicos transitorios.
- 30
12. Composición que comprende un anestésico volátil halogenado para su uso en el tratamiento de un paciente que presenta un tejido propenso a sufrir un evento isquémico mediante la administración parenteral de una cantidad subanestésica de la composición eficaz para mejorar la resistencia o tolerancia del tejido al evento isquémico.
13. Composición según la reivindicación 12, que adicionalmente comprende un adyuvante de emulsión y un emulsionante.
- 35
14. Composición según la reivindicación 12 o 13, caracterizada porque el anestésico volátil halogenado se selecciona de entre el grupo consistente en desflurano, isoflurano, enflurano, halotano y sevoflurano.
15. Composición según la reivindicación 12 o 13, caracterizada porque el anestésico volátil halogenado se selecciona de entre sevoflurano, enflurano e isoflurano.

Figura 1

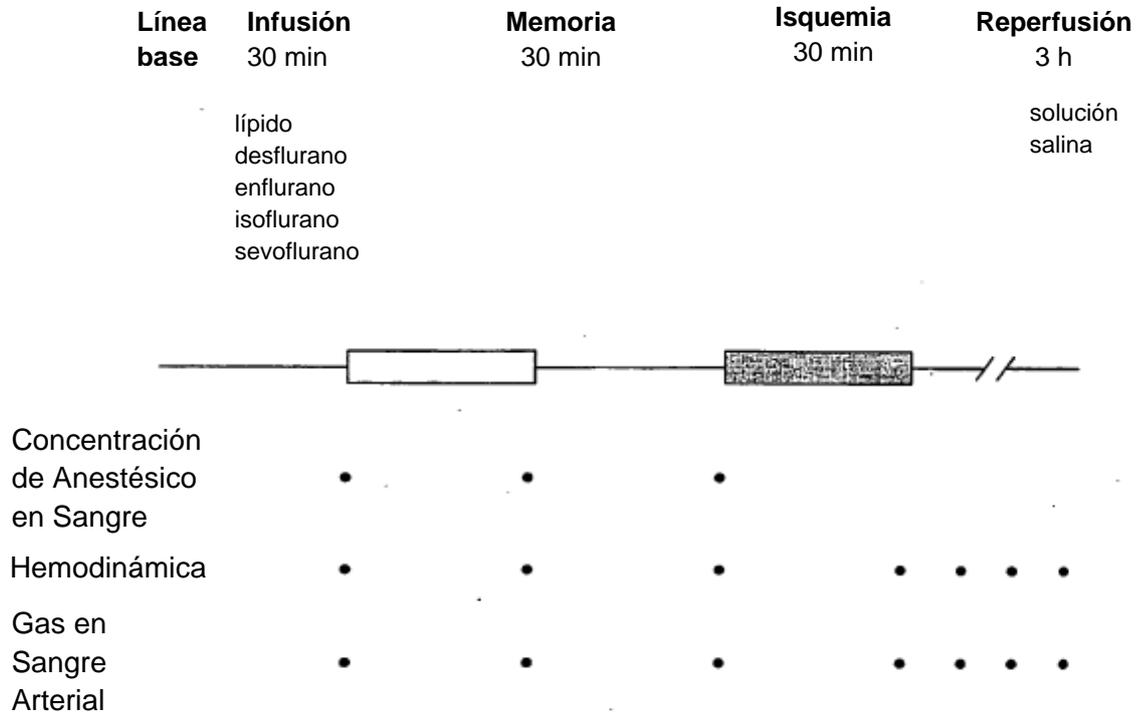
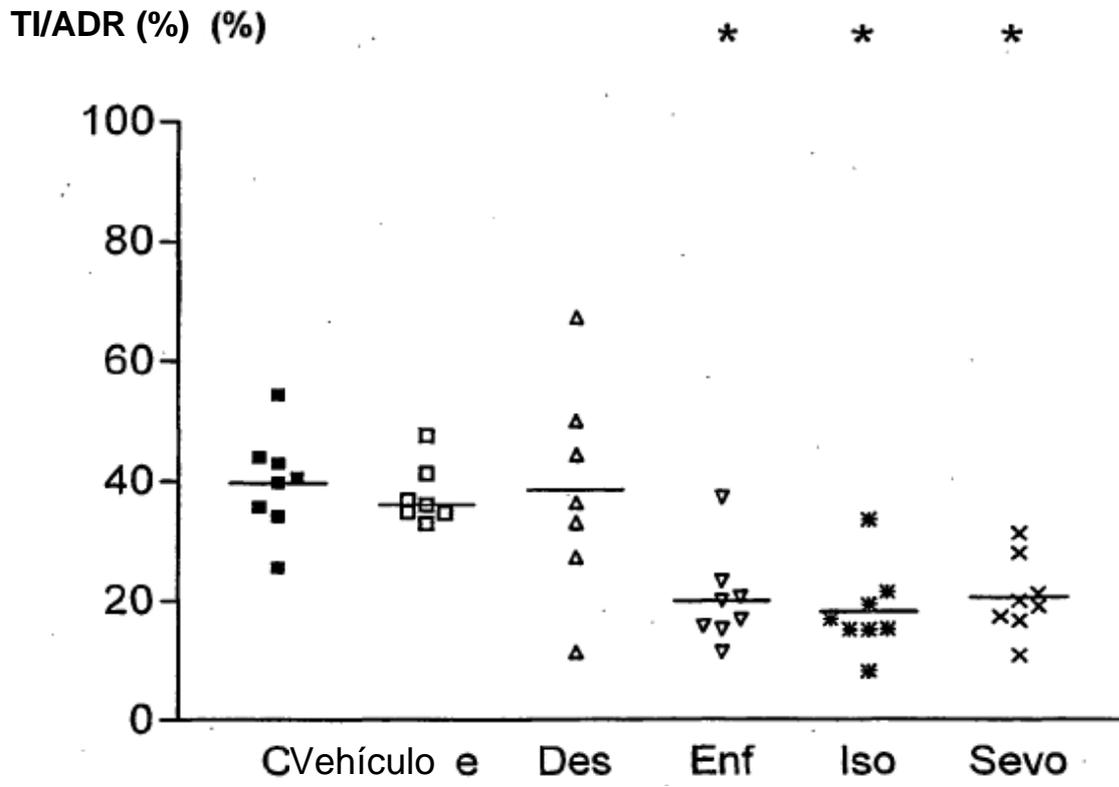


Figura 2



* Diferencia significativa con el grupo de control ($p < 0,05$).

Figura 3

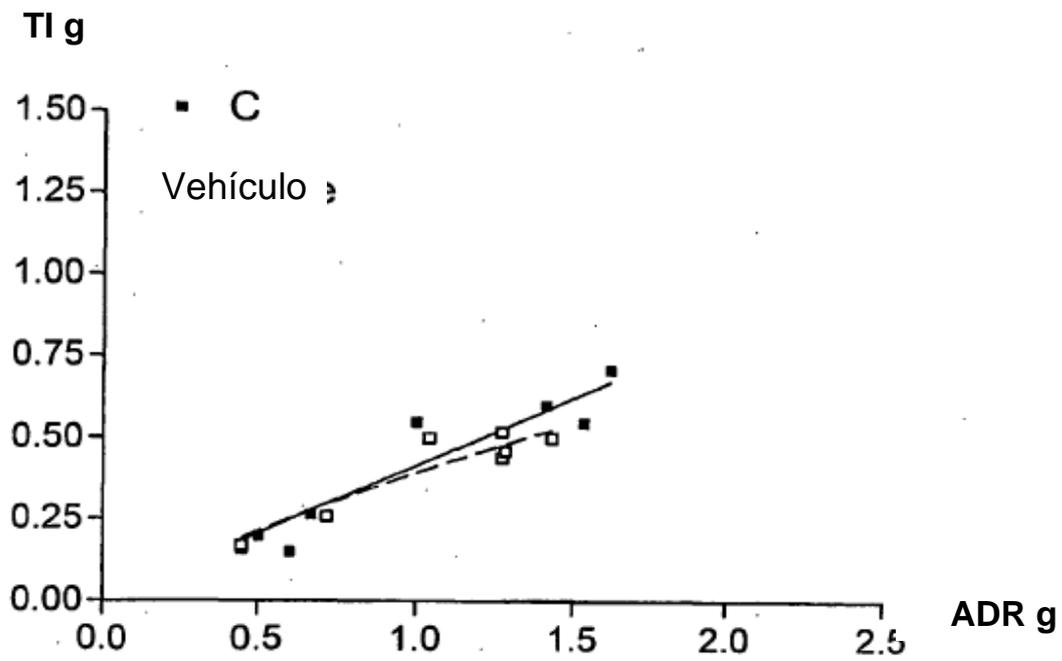


Figura 4

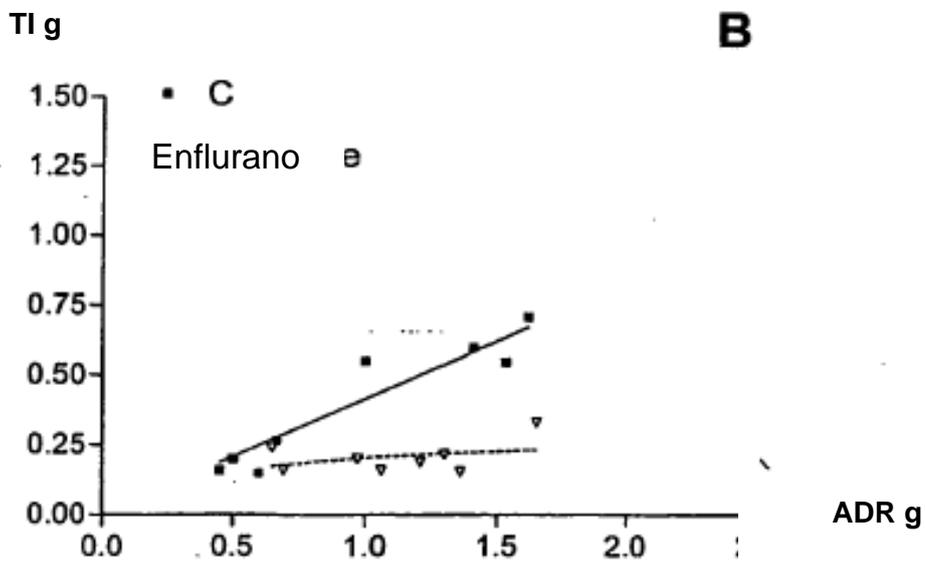
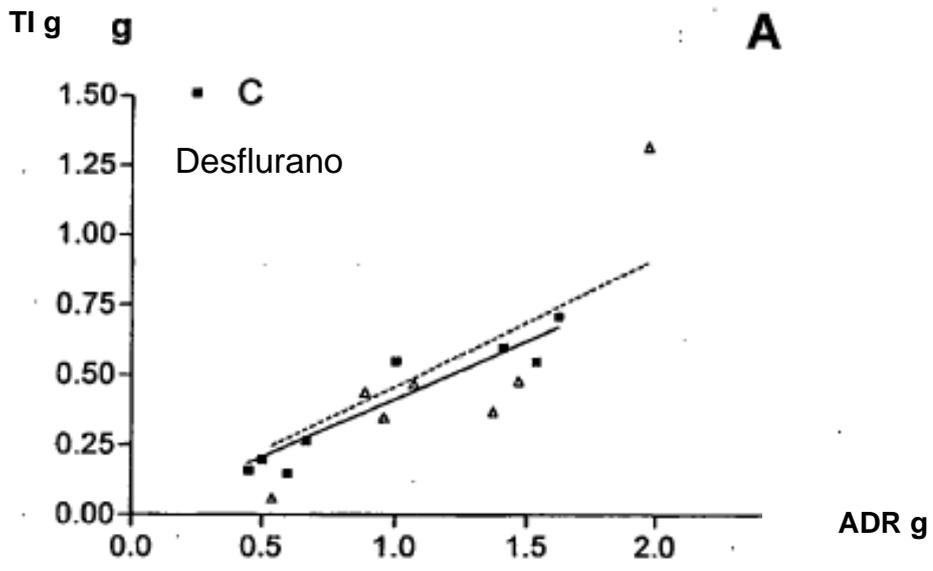


Figura 5

