

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 957**

51 Int. Cl.:

A61K 31/02 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2006 E 06840529 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 1962869**

54 Título: **Tratamiento de enfermedades respiratorias**

30 Prioridad:

21.12.2005 US 597841 P

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

23.07.2013

73 Titular/es:

**SOLAEROMED INC. (100.0%)
Suite 3700, 400 - 3rd Ave.
S.W. Calgary, AB T2P 4H2 , CA**

72 Inventor/es:

**GREEN, FRANCIS, H. Y.;
EL MAYS, TAMER, Y. y
SCHURCH, SAMUEL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 414 957 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

Tratamiento de enfermedades respiratorias

Campo de la invención

5 La invención se refiere al tratamiento de enfermedades respiratorias. Más particularmente, la invención se refiere al tratamiento de pacientes que padecen enfermedades respiratorias caracterizadas por una obstrucción aguda, intermitente o crónica de las vías respiratorias de los pulmones mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un perfluorocarbono, y (b) dióxido de carbono gaseoso (CO₂) bien por separado, secuencialmente o como una mezcla.

Antecedentes de la invención

10 Las enfermedades respiratorias tales como el asma y otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) se caracterizan por la constricción o el estrechamiento de las vías respiratorias de los pulmones. El asma es una enfermedad crónica en la que los pacientes tienen repetidos ataques de dificultades respiratorias y tos. La prevalencia de la gravedad del asma, así como su mortalidad asociada, han aumentado en las últimas pocas décadas. En los Estados Unidos, 40 millones de personas tienen asma y suponen 3 millones de visitas a urgencias, 15 500.000 hospitalizaciones y prácticamente 6.000 muertes anuales [véase Rodrigo, G., Rodrigo, C. y Hall, J. (2004) Acute asthma in adults: a review. Chest 125: 1081 - 1102].

20 La mayoría de los asmáticos (90 - 95 %) padece una forma entre leve y moderada de la enfermedad y pueden controlar la enfermedad con un tratamiento apropiado. Sin embargo, el 5 - 10 % de los asmáticos que padece la forma grave de la enfermedad, también conocida como asma grave persistente o asma grave agudo, se enfrentan a frecuentes ataques potencialmente mortales. Durante un ataque agudo de asma, las vías respiratorias (por ejemplo, los bronquios y los bronquiolos) se estrechan en gran medida por el hinchamiento (causado por la inflamación del revestimiento interior de los bronquios/bronquiolos), la broncoconstricción (causada por la contracción de los músculos lisos de los bronquios/bronquiolos) y el taponamiento mucoso (causado por el exceso de producción del moco producido por las secreciones glandulares y las células que revisten las paredes de las vías respiratorias). Las 25 vías respiratorias más estrechas resultantes hacen más difícil que el aire pase a través de ellas para ventilar adecuadamente los sacos de aire de los pulmones, dando como resultado una reducción del oxígeno (hipoxia) en la sangre y una reducción del oxígeno suministrado a los órganos vitales.

30 Una importante primera etapa para el tratamiento durante un ataque agudo de asma es reducir el hinchamiento, relajar los músculos de las vías respiratorias y diluir los tapones mucosos, abriendo así las vías respiratorias y haciendo más fácil la respiración. Además, una vez que se han abierto las vías respiratorias, la administración de agentes terapéuticos convencionales tales como agonistas beta 2, anticolinérgicos y agentes antiinflamatorios tales como glucocorticosteroides será más eficaz, ya que estos fármacos serán capaces de alcanzar su sitio activo más eficazmente.

35 La EPOC es una lenta enfermedad progresiva de las vías respiratorias que se caracteriza por la pérdida gradual de la función pulmonar. Los pacientes con EPOC requieren a menudo un tratamiento de urgencia y en ocasiones hospitalizaciones durante periodos de exacerbación de su enfermedad. La EPOC conduce a una obstrucción crónica del flujo de aire, que se define como una disminución persistente de la tasa de flujo de aire a través de los pulmones cuando la persona espira (exhala). Los síntomas, tales como sibilancias y falta de aliento, se alivian cuando disminuye la obstrucción del flujo de aire al revertir el espasmo del músculo liso bronquial, la inflamación y el 40 aumento de las secreciones.

45 La fibrosis quística es un ejemplo de una alteración pulmonar obstructiva que da como resultado bronquiectasia y disminuciones progresivas en la FEV1. En esta enfermedad existe un defecto genético en el transporte de cloruro o de cloro a través del de las células (epiteliales) de revestimiento de las vías respiratorias. Esto da como resultado una reducción en el contenido acuoso de la capa mucosa con un aumento en la viscosidad del moco. El moco anormal se infecta, lo que da como resultado una destrucción y una fibrosis de la pared bronquial. Los tapones mucosos y la inflamación provocan la destrucción de las vías respiratorias. Incluso con un tratamiento óptimo, la mayoría de los individuos afectados mueren en su tercera o cuarta década.

50 La presente invención es útil, por ejemplo, durante ataques agudos de asma, ya que proporciona una potente y rápida relajación bronquial, de forma que tanto el aire como, si fuera necesario, la medicación, pueden administrarse más eficazmente a los pulmones. Además, la presente invención es útil para tratar cualquier enfermedad respiratoria en la que las vías respiratorias se han estrechado debido a la inflamación de las vías respiratorias o se han constreñido debido a contracciones del músculo liso de las vías respiratorias (broncoconstricción) y tienen tapones mucosos tales como los encontrados en el asma, en la EPOC y en otras enfermedades pulmonares obstructivas, tales como la bronquiectasia.

Resumen de la invención

55 La presente invención presenta procedimientos para el tratamiento de un paciente que padece una enfermedad

respiratoria caracterizada por la obstrucción aguda, intermitente o crónica de las vías respiratorias de los pulmones. Implica la administración en los pulmones del paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de perfluorocarbono y de dióxido de carbono (CO₂), bien por separado, secuencialmente o como una mezcla.

5 Se descubrió que el CO₂ es un potente relajante bronquial capaz de abrir las vías respiratorias constreñidas en un corto periodo de tiempo tras la inhalación de una mezcla gaseosa que contiene al menos aproximadamente un 2 % en volumen de CO₂. Además, se descubrió que el suministro de perfluorocarbono (ya sea como un gas o como un aerosol) también actúa como un relajante bronquial independiente. La acción individual de cada uno de estos broncorrelajantes tiene, sin embargo, una vida corta.

10 Sorprendentemente, se descubrió que la combinación de CO₂ y perfluorocarbono, por ejemplo, perfluorotributilamina (FC-43), FC-77 (también conocido como Fluorinert™), perfluorodecalina, bromuro de perfluorooctilo y similares, daba un resultado mayor que un efecto relajante aditivo cuando se comparaba con los valores obtenidos cuando se usaba individualmente cada compuesto. Además, el efecto relajante de la combinación de perfluorocarbono y CO₂ se prolongaba durante un periodo de tiempo mayor que el encontrado para los componentes individuales administrados por separado.

15 Sin querer vincularnos a ninguna teoría, se cree que estos efectos beneficiosos son probablemente debidos en parte a la capacidad de los perfluorocarbonos, tales como FC-43, FC-77, perfluorodecalina, bromuro de perfluorooctilo y similares, de disolver grandes cantidades de gases, tales como CO₂, proporcionando así una liberación sostenida del CO₂ desde el perfluorocarbono en las vías respiratorias. Además, la capacidad del perfluorocarbono de reducir la tensión superficial en las vías respiratorias inflamadas y constreñidas debido a la baja tensión interfacial de la interfase perfluorocarbono-tensioactivo pulmonar también puede contribuir al efecto prolongado de la mezcla de la presente invención. Esto puede dar como resultado un beneficio adicional de disminución de la tensión superficial en las vías respiratorias inflamadas y de ablandamiento de los tapones mucosos.

20 Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de un mamífero que padece una enfermedad respiratoria caracterizada por la obstrucción aguda, intermitente o crónica de las vías respiratorias de los pulmones, que implica la administración en los pulmones del mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un perfluorocarbono y CO₂ mezclado con un gas (en lo sucesivo denominado "mezcla gaseosa que contiene CO₂"). En una forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación es una cantidad que, cuando se administra a los pulmones, da como resultado una broncodilatación.

25 En una forma de realización, la concentración de CO₂ en la mezcla gaseosa que contiene CO₂ es de entre aproximadamente un 2 % en volumen hasta aproximadamente un 20 % en volumen. En otra forma de realización, la concentración de CO₂ en la mezcla gaseosa que contiene CO₂ es tal que cuando se administra la combinación de perfluorocarbono y la mezcla gaseosa que contiene CO₂ a los pulmones de un paciente, la concentración de CO₂ en los pulmones es de al menos aproximadamente el 2 %, preferiblemente al menos aproximadamente el 2 % hasta aproximadamente del 20 %, de la capacidad pulmonar total, donde la capacidad pulmonar total comprende el volumen de fluido del pulmón cuando está completamente inflado durante una respiración normal. En otra forma de realización, la concentración de perfluorocarbono es tal que cuando se administra la combinación de perfluorocarbono y la mezcla gaseosa que contiene CO₂ a los pulmones, la concentración de perfluorocarbono en los pulmones de un paciente individual cuando los pulmones están completamente inflados durante una respiración normal es de entre aproximadamente 1 mg/litro y aproximadamente 500 mg/litro. En una forma de realización, la combinación de perfluorocarbono y la mezcla gaseosa que contiene CO₂ se administra a los pulmones como un aerosol, por ejemplo, un aerosol de perfluorocarbono conducido por una mezcla gaseosa que contiene CO₂.

30 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un tratamiento de un mamífero que padece una enfermedad respiratoria caracterizada por la obstrucción aguda, intermitente o crónica de las vías respiratorias de los pulmones, que implica la administración en los pulmones del mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de CO₂ disuelto en un perfluorocarbono. La mezcla de CO₂/perfluorocarbono puede administrarse entonces en los pulmones como un aerosol, un gas o un bolo líquido. En una forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de la mezcla es una cantidad que, cuando se administra a los pulmones, da como resultado una broncodilatación.

35 En una forma de realización, la enfermedad respiratoria es asma. En otra forma de realización, la enfermedad respiratoria es EPOC. En otra forma de realización más, la enfermedad respiratoria es un ataque agudo de asma. En otra forma de realización, la enfermedad respiratoria es bronquiectasia.

40 En otro aspecto, la invención se refiere a un tratamiento de un mamífero que padece una enfermedad respiratoria caracterizada por la obstrucción aguda, intermitente o crónica de las vías respiratorias de los pulmones, que implica la administración por separado en los pulmones del mamífero de (1) una cantidad terapéuticamente eficaz de un perfluorocarbono, y (2) una mezcla gaseosa con una cantidad terapéuticamente eficaz de CO₂. En una forma de realización, el perfluorocarbono se administra por separado en forma de aerosol, seguido de la administración de la mezcla gaseosa con CO₂.

45 En otro aspecto, la invención se refiere a un tratamiento de un mamífero que padece una enfermedad respiratoria

caracterizada por la obstrucción aguda, intermitente o crónica de las vías respiratorias de los pulmones, que implica la administración en los pulmones, en primer lugar, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un perfluorocarbono y de una mezcla gaseosa que contiene CO₂ para abrir las vías respiratorias, seguido de la

5 En una forma de realización, el principio activo es un fármaco antiinflamatorio, tal como un corticosteroide, cromoglicato sódico o un antagonista de leucotrienos, o un broncodilatador, tal como teofilina y sus derivados, agonistas beta-adrenérgicos, anticolinérgicos y tensioactivos pulmonares terapéuticos.

En otro aspecto, la invención se refiere a un tratamiento de un mamífero que padece una enfermedad respiratoria caracterizada por la obstrucción aguda, intermitente o crónica de las vías respiratorias de los pulmones, que implica

10 (1) administrar en los pulmones del mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un perfluorocarbono, (2) administrar en los pulmones una mezcla gaseosa con una cantidad terapéuticamente eficaz de CO₂, y (3) administrar en los pulmones una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio activo adicional adecuado.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas específicas que incluyen un perfluorocarbono y CO₂, preferiblemente, una mezcla gaseosa que contiene CO₂. Preferiblemente, en las composiciones farmacéuticas se

15 usan perfluorocarbonos con una elevada solubilidad para el CO₂. Sin limitación, algunos ejemplos de perfluorocarbonos adecuados incluyen perfluoroalcanos, perfluoroéteres y perfluoroaminas, o más específicamente perfluorodecalina, perfluorohexano, octafluoropropano, perfluoroperhidrofenantreno, perfluorobutano, perfluorooctano, perfluorometildecilina, perfluorocarbonos que contienen bromuro tales como bromuro de perfluorooctilo, perfluorodecalina, perfluorooctiletano, bis (perfluorobutil) etano o mediante el uso de marcas

20 comerciales, tales como FC-43, FC-40, FC-5312, FC-77, FC-75 (3M Co), Rimar 101 (Mitsubishi, Milan) y Caroxin.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención actúan para incrementar el efecto relajante del CO₂ y para ablandar los tapones mucosos. Preferiblemente, los perfluorocarbonos de la presente invención son compatibles con el tensioactivo de las vías respiratorias que recubre las vías respiratorias. Por lo tanto, las

25 composiciones de la presente invención abren rápidamente las vías respiratorias cerradas y el perfluorocarbono difunde a lo largo de las vías respiratorias, facilitando una apertura adicional y ablandando los tapones mucosos.

En una forma de realización, la mezcla gaseosa que contiene CO₂ tiene una concentración de CO₂ de aproximadamente el 2 % en volumen hasta aproximadamente el 20 % en volumen. En otra forma de realización, la mezcla gaseosa que contiene CO₂ tiene una concentración de CO₂ tal que cuando se suministra la combinación de

30 perfluorocarbono y la mezcla gaseosa que contiene CO₂ en los pulmones de un paciente, la concentración de CO₂ en los pulmones es de al menos aproximadamente un 2 %, preferiblemente al menos aproximadamente un 2 % hasta aproximadamente un 20 %, de la capacidad pulmonar total, donde la capacidad pulmonar total comprende el volumen de fluido del pulmón cuando está completamente inflado durante una respiración normal.

En otra forma de realización, la mezcla gaseosa que contiene CO₂ tiene presente adicionalmente oxígeno y/u otros gases de baja viscosidad tales como helio. En una forma de realización, la mezcla gaseosa que contiene CO₂ tiene

35 una concentración de O₂ de aproximadamente el 21 % en volumen hasta aproximadamente el 80 % en volumen. En otra forma de realización, la cantidad de oxígeno en la mezcla gaseosa que contiene CO₂ está entre aproximadamente el 15 % en volumen hasta aproximadamente el 21 % en volumen, para dar una mezcla gaseosa que contiene CO₂ que es hipóxica.

En otra forma de realización, la mezcla gaseosa que contiene CO₂ comprende entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 20 % de CO₂ en volumen, un 21 % de O₂ en volumen y el resto de helio. Cuando se usan

40 perfluorocarbonos con una presión de vapor relativamente alta a 37 °C, por encima de aproximadamente 40 Torr, estos perfluorocarbonos estarían en estado gaseoso tras su aerosolización y probablemente se comporten como una mezcla gaseosa que contiene helio, ya que la viscosidad de los perfluorocarbonos vaporizados sería probablemente también muy baja. Esto es debido a las débiles fuerzas de interacción intermoleculares, según se

45 observa por las bajas tensiones superficiales (por debajo de aproximadamente 18 mN/m) de estos fluidos de perfluorocarbono.

La vía de administración de las composiciones farmacéuticas de la invención es intrapulmonar, y pueden administrarse en los pulmones mediante cualquiera de los medios conocidos en la técnica. A modo de ejemplo,

50 podría usarse un nebulizador conectado a un compresor tal como el nebulizador Pari LC-Jet Plus® fabricado por Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, VA, y conectado a una fuente de gas comprimido. Por ejemplo, podría llenarse el nebulizador con perfluorocarbono y la fuente de gas comprimido llenarse con la mezcla gaseosa que contiene CO₂. En la alternativa, el nebulizador podría llenarse con perfluorocarbono y un principio activo adecuado, y la fuente de gas comprimido llenarse con la mezcla gaseosa que contiene CO₂. En la alternativa, podría usarse el sistema Pari e-Flow™ o cualquier otro nebulizador de mano adecuado conocido por una persona experta en la

55 técnica.

En la alternativa adicional, también podría usarse un inhalador dosificador. Los inhalables dosificadores se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, vigésima edición (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 2000) y en Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sexta Edición (Malvern, Pa.: Lea & Febiger, 1995). La eficacia clínica de los inhaladores dosificadores frente a otros inhaladores de mano se analiza en

Brocklebank, D. y Wright, J., (2001) BMJ 323: 896 - 904, incorporado al presente documento como referencia. El inhalador dosificador dispensaría automáticamente, en una pulsación destinada a su inhalación en una o en múltiples aspiraciones, una cantidad establecida de la composición farmacéutica cuando es activado por el paciente en necesidad tratamiento.

5 En una forma de realización adicional, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser una composición líquida que comprende CO₂ disuelto en un perfluorocarbono líquido para su administración a los pulmones en forma de un bolo de instilación intratraqueal. En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden ser una composición gaseosa o en aerosol para inhalación a través de una máscara o en una tienda facial.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse junto con otros broncodilatadores de acción prolongada conocidos en la técnica. Por ejemplo, tras el inicio de un ataque agudo de asma puede administrarse rápidamente en primer lugar la composición farmacéutica de la presente invención para relajar y abrir las vías respiratorias. Poco después a continuación, o tan pronto como el paciente sienta un cierto alivio, se le administra al paciente entonces un broncodilatador agonista beta 2 tal como salbutamol (por ejemplo, Ventolin™, Volmax™) y terbutalina (Bricanil™), también mediante un nebulizador o un inhalador dosificador. Alternativamente, pueden incorporarse directamente agonistas beta 2 y/o corticosteroides en las composiciones farmacéuticas, posiblemente en secuencia usando un sistema de administración.

En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante un dispositivo de inhalación, tal como un nebulizador de mano con dos cámaras, en el que una cámara contiene el perfluorocarbono y la otra cámara contiene una mezcla gaseosa que contiene CO₂, y un mecanismo para la liberación del perfluorocarbono y de la mezcla gaseosa que contiene CO₂ en los pulmones. En una forma de realización, el mecanismo de liberación libera el perfluorocarbono y la mezcla gaseosa que contiene CO₂ simultáneamente para crear un fino aerosol de gotitas de partículas de perfluorocarbono en la mezcla gaseosa. En otra forma de realización, el mecanismo de liberación libera el perfluorocarbono y la mezcla gaseosa que contiene el CO₂ secuencialmente. En otra forma de realización más, el dispositivo inhalador comprende adicionalmente una tercera cámara que contiene principios activos adecuados adicionales tales como un fármaco antiinflamatorio o broncodilatador, o ambos.

Se entiende que el perfluorocarbono y la mezcla gaseosa que contiene CO₂ podrían administrarse por separado y secuencialmente mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica. A modo de ejemplo, pero que no pretende ser limitante, en primer lugar podría administrarse el perfluorocarbono a un paciente como un bolo líquido, seguido de la administración de la mezcla gaseosa que contiene CO₂ mediante una mascarilla facial o una tienda facial, o seguido de la administración del aerosol de PFC y de la mezcla gaseosa que contiene CO₂ por medio de una máscara facial o una tienda de ventilación. Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar un mamífero que padece una enfermedad respiratoria caracterizada por una obstrucción aguda, intermitente o crónica de las vías respiratorias de los pulmones, que comprende administrar por separado en los pulmones del mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un perfluorocarbono y de una mezcla gaseosa con una cantidad terapéuticamente eficaz de CO₂.

Con el fin de resumir la invención y las ventajas conseguidas sobre la técnica anterior, anteriormente se han descrito ciertos objetos y ventajas de la invención. Por supuesto, debe entenderse que no necesariamente todos de dichos objetos o ventajas pueden conseguirse según cualquier forma de realización en particular de la invención. Por lo tanto, por ejemplo, los expertos en la técnica reconocerán que la invención puede encarnarse o llevarse a cabo de una forma que consiga u optimice una ventaja o grupo de ventajas según se enseña en el presente documento sin conseguir necesariamente otros objetos o ventajas que podrían enseñarse o sugerirse en el presente documento.

Otras características y ventajas de la presente invención serán apreciables a partir de la siguiente descripción detallada. Debería entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican las formas de realización preferidas de la invención, se proporcionan únicamente con fines ilustrativos, dado que serán apreciables diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y el ámbito de la invención por los expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

50 La Figura 1a es un gráfico que muestra los efectos de inhalar varias concentraciones de dióxido de carbono (2 %, 5 % y 8 %) sobre una broncoconstricción alérgica en una rata Brown Norway.

La Figura 1b es un gráfico que muestra los efectos de inhalar varias concentraciones de dióxido de carbono (10 % y 20 %) sobre una broncoconstricción alérgica en una rata Brown Norway.

55 La Figura 1c es un gráfico de barras que muestra la reducción de la constricción de las vías respiratorias tras la inhalación de una mezcla gaseosa que contiene aire y un 2 %, 5 %, 8 % y 20 % de dióxido de carbono en volumen en grupos de 3 - 8 ratas con broncoconstricción.

La Figura 2a es un gráfico de barras que muestra la reducción de la constricción de las vías respiratorias frente a

min tras el cese de la exposición a un 5 % de dióxido de carbono en volumen en aire, a FC-43 en aire y a una mezcla de un 5 % de dióxido de carbono en volumen en aire y FC-43.

La Figura 2b es un gráfico que muestra los efectos de inhalar una combinación de FC-43 y un 5 % de dióxido de carbono en una broncoconstricción alérgica en una ratas Brown Norway.

5 La Figura 3 es un gráfico que muestra los efectos de inhalar una combinación de FC-43 y un 20 % de dióxido de carbono en una broncoconstricción alérgica en ratas Brown Norway.

La Figura 4a es un gráfico que muestra el efecto broncodilatador de FC-43 y un 20 % de CO₂ en el aire suministrado como un bolo individual durante un periodo de 30 segundos.

10 La Figura 4b es un gráfico que muestra el efecto del tratamiento mostrado en la Figura 4a sobre la forma de la onda de las inhalaciones inmediatamente antes y 30 segundos después del tratamiento con un aerosol de FC-43 y un 20 % de CO₂ en aire.

La Figura 5a es un gráfico que muestra los efectos individuales del salbutamol (1 mg/ml) sobre la broncoconstricción alérgica en ratas Brown Norway.

15 La Figura 5b es un gráfico que muestra los efectos de FC-43, un 5 % de dióxido de carbono en volumen en aire y salbutamol (1 mg/ml) sobre la broncoconstricción alérgica en ratas Brown Norway.

La Figura 6a es un gráfico que muestra el efecto de la combinación de FC-77 y un 5 % de CO₂ en volumen en aire sobre la broncoconstricción alérgica en ratas Brown Norway.

La Figura 6b es un gráfico que muestra el efecto de la combinación de perfluorodecalina y un 5 % de CO₂ en volumen en aire sobre la broncoconstricción alérgica en ratas Brown Norway.

20 La Figura 6c es un gráfico que muestra el efecto de la combinación de bromuro de perfluorooctilo y un 5 % de CO₂ en volumen en aire sobre la broncoconstricción alérgica en ratas Brown Norway.

La Figura 7a es un gráfico que muestra el efecto de la combinación de FC-43, FC-77 y un 5 % de CO₂ en volumen en aire sobre la broncoconstricción alérgica en ratas Brown Norway.

25 La Figura 7b es un gráfico que muestra el efecto de la combinación de FC-43, perfluorodecalina y un 5 % de CO₂ en volumen en aire sobre la broncoconstricción alérgica en ratas Brown Norway.

Descripción detallada

30 La invención es un conveniente y muy eficaz procedimiento para el tratamiento de un paciente que padece una enfermedad respiratoria caracterizada por una obstrucción aguda, intermitente o crónica de las vías respiratorias de los pulmones, tales como asma, asma agudo, EPOC y bronquiectasia. Por ejemplo, la presente invención es particularmente eficaz en la apertura de las vías respiratorias de pacientes que padecen un ataque agudo de asma. La presente invención representa una ventaja significativa sobre otros broncodilatadores convencionales debido al efecto inmediato o de rápida acción de la nueva mezcla.

35 Además, la invención tiene una penetración mejorada en las vías aéreas constreñidas porque incluye CO₂, bien como una mezcla gaseosa o bien solo, y un perfluorocarbono (en fase líquida y/o de vapor) que tiene preferiblemente una elevada solubilidad para el CO₂ y unas propiedades interfaciales que facilitan la diseminación por las vías aéreas constreñidas. También podrían usarse diversas modificaciones (por ejemplo, un inhalador dosificador) de la presente invención para el tratamiento rutinario de la obstrucción crónica de las vías aéreas, por ejemplo, en pacientes que padecen asma y EPOC, y podrían desarrollarse composiciones (por ejemplo, un bolo fluido) que podrían usarse en urgencias o por dispositivos médicos de urgencia para el tratamiento del paciente gravemente enfermo, por ejemplo, un paciente con una ataque agudo de asma.

Se dice que una "combinación de perfluorocarbono y una mezcla gaseosa que contiene CO₂" de la presente invención es "terapéuticamente eficaz" en un paciente dado si:

45 (1) se reduce la obstrucción de las vías respiratorias (es decir, broncodilatación o relajación de las vías aéreas) mediante la reducción de la constricción de las vías aéreas en al menos entre un 5 y un 30 % en entre aproximadamente 30 hasta aproximadamente 15 minutos tras la administración del perfluorocarbono y de la mezcla gaseosa que contiene CO₂, administrados por separado o como una mezcla; o

(2) la relajación de las vías respiratorias continúa durante al menos 5 minutos tras la administración del perfluorocarbono y de la mezcla gaseosa que contiene CO₂, administrados por separado, secuencialmente o como una mezcla.

50 Por los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición farmacéutica de la presente invención o de un principio activo adicional adecuados se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente

de la composición o del principio activo para proporcionar el efecto terapéutico deseado. La cantidad exacta de la composición o del principio activo que se va a administrar a un sujeto para proporcionar el efecto deseado variará entre un sujeto y otro, dependiendo de la edad, del peso y de la gravedad de la constricción de las vías respiratorias.

5 Por el término "cantidad terapéuticamente eficaz de CO₂" se entiende una concentración adecuada de CO₂ que, cuando es inhalada por un paciente, dará como resultado una concentración de CO₂ en los pulmones de al menos aproximadamente un 2 %, preferiblemente desde al menos aproximadamente un 2 % hasta aproximadamente un 20 %, de la capacidad pulmonar total del paciente, donde la capacidad pulmonar total comprende el volumen de fluido del pulmón cuando está completamente inflado durante una respiración normal.

10 Por el término "cantidad terapéuticamente eficaz de perfluorocarbono" se entiende una cantidad adecuada de perfluorocarbono que, cuando es inhalada por un paciente, dará como resultado una concentración de perfluorocarbono (aerosol más fase de vapor) en los pulmones del paciente, cuando los pulmones están completamente inflados durante una respiración normal, de entre aproximadamente 1 mg/litro y aproximadamente 500 mg/litro.

15 Se entiende que las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender una mezcla de dos, tres, cuatro o más perfluorocarbonos compatibles. La concentración de CO₂ en las composiciones farmacéuticas es tal que la concentración de CO₂ es desde al menos aproximadamente un 2 % hasta aproximadamente un 20 % de una capacidad pulmonar total del paciente, donde la capacidad pulmonar total comprende el volumen de fluido del pulmón cuando está completamente inflado durante una respiración normal, cuando se administra la composición farmacéutica en los pulmones del paciente. La concentración de perfluorocarbono en las composiciones farmacéuticas es tal que cuando se administra la composición farmacéutica en los pulmones del paciente, la concentración de perfluorocarbono (aerosol más fase de vapor) en los pulmones de paciente, cuando los pulmones están completamente inflados durante una respiración normal, es de entre aproximadamente 1 mg de PFC/litro y aproximadamente 500 mg de PFC/litro.

25 También puede haber presente oxígeno en las composiciones farmacéuticas de la invención en unas cantidades tales que la concentración de O₂ sea desde al menos aproximadamente un 15 % hasta aproximadamente un 80 % de la capacidad pulmonar total del paciente, donde la capacidad pulmonar total comprende el volumen de fluido del pulmón cuando está completamente inflado durante una respiración normal, cuando se administra la composición farmacéutica en los pulmones del paciente. Las composiciones pueden tener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables además de los principios activos.

30 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, no limitar, la invención.

Información experimental

Animales:

35 Se adquirieron ratas exentas de patógenos Brown Norway BN/SsNHsd con un peso de 150 - 199 g en Harlan. Las ratas se alojaron en jaulas de plástico en el University of Calgary Health Sciences Animal Resources Centre. Las ratas tenían acceso a agua y a comida de laboratorio para roedores (Prolab® RMH 2500 5P14) con un ciclo mantenido de 12 h de luz/oscuridad. Todos los procedimientos que implicaban animales fueron aprobados por el comité de salud y cuidados de los animales.

Fuentes de fármacos:

40 La ovoalbúmina (OVA) y la toxina tosferínica se adquirieron en Sigma-Aldrich, Canadá. El Al(OH)₃ se adquirió en Fisher Scientific, Canadá. Los tanques que contenían una mezcla gaseosa de aire y dióxido de carbono (un 2, 5, 8, 10 y 20 % en volumen en aire) se adquirieron en Praxair®, Canadá. Otros productos y reactivos químicos procedían de fuentes comerciales estándar. Los PFCs se adquirieron en 3M Company y F2 Chemicals.

Equipo:

45 Se adquirió un pletismógrafo de cuerpo completo/cámara de Bunco® en Bunco®. Un nebulizador de chorro de cámara doble fue proporcionado por Arcotech AG, Aarburg, Suiza.

Protocolo experimental:

Se desarrolló un modelo animal de asma alérgico sensibilizando ratas Brown Norway (BNR) con ovoalbúmina (OVA) y exponiéndolas subsiguientemente al mismo alérgeno.

(a) sensibilización de las ratas Brown Norway:

50 Se usaron ratas Brown Norway macho (BN/SsdNHsd) de 150 - 199 g. Una disolución madre preparada contenía los siguientes ingredientes: 10 ml de una disolución salina estéril al 0,9 %, 100 µl de una disolución de ovoalbúmina de 1 mg/ml en suero salino, 1,5 g de Al(OH)₃ y 10 µl de una disolución madre de toxina botulínica purificada de 500 ng/ml. La disolución se mezcla concienzudamente pero sin vórtice, y después se inyecta intraperitonealmente en cada rata

usando una jeringa de 1 cc y una aguja de calibre 25.

(b) exposición a la ovoalbúmina de la rata Brown Norway:

La rata se coloca en el pletismógrafo de cuerpo completo/cámara durante aproximadamente 30 minutos con objeto de tranquilizarla. Se registra la función pulmonar basal durante 30 minutos. Se aerosoliza una disolución de ovoalbúmina al 5 % en suero salino durante 5 minutos usando un nebulizador ultrasónico de Buxco®. Se registra la función pulmonar durante 6 h, durante lo que se evaluaron los efectos de los diferentes tratamientos sobre la resistencia de las vías respiratorias.

(c) pletismografía corporal completa:

Se usó un pletismógrafo corporal completo de Buxco® para monitorizar la función corporal y el efecto de los fluidos de perfluorocarbono (PFCs) y/o de las diferentes mezclas gaseosas que contenían CO₂ sobre las vías respiratorias constreñidas. El pletismógrafo consiste en una cámara con un transductor de presión junto con unas sondas de humedad y de temperatura conectadas a un amplificador Max II, que está conectado a un ordenador personal y controlado por el programa informático BioSystem XA. Además, existen dos reguladores de flujo para bombear el aire o la mezcla gaseosa que contiene CO₂ dentro y fuera de la cámara, y un nebulizador ultrasónico. La principal ventaja de la metodología de Buxco® es que no es invasiva y minimiza el estrés, permitiendo que los animales deambulen libremente dentro de la cámara de medición. La evaluación de la broncoconstricción se realizó usando el Penh (pauza incrementada) (un índice de obstrucción de las vías aéreas) [véase Hamelmann y col., (1997) Noninvasive measurement of airway responsiveness in allergic mice using barometric plethysmography, *Am J Respir Crit Care Med*, Sep. de 1977; 156 (3 Pt 1): 766 - 775, incorporada al presente documento como referencia].

(d) administración del perfluorocarbono

El perfluorocarbono se administró usando un nebulizador de chorro de cámara doble (Arcotech AG, Aarburg, Suiza) dirigido por el bombeo de aire o de una mezcla gaseosa que contiene CO₂.

(e) determinación de la concentración de PFC y del tamaño de partícula en el sistema de exposición:

Los aerosoles de PFC se generaron mediante un nebulizador de chorro de cámara doble Arcotech. Las partículas fueron capturadas con un impactador en cascada de ocho etapas. Los procedimientos usados para evaluar el tamaño de partícula se basaron en los procedimientos descritos en el estándar europeo EN13544-1 (EN13544-1: 2000 Respiratory Therapy Equipment - Parte 1: Nebulizing Systems and their Components, incorporado al presente documento como referencia).

El tamaño de partícula de la concentración del PFC nebulizado se determinó usando las siguientes etapas:

1. Se determinó el caudal (litro por minuto) conectando el nebulizador Arcotech a un caudalímetro.
2. Se pesó el PFC del nebulizador antes y después de ser nebulizado durante 3 minutos para determinar su pérdida de peso. Esta fue la cantidad total nebulizada en mg.
3. Se capturó la salida de particulado (gotitas líquidas) del nebulizador durante 3 minutos en un sustrato de impactación pesado previamente (corte de CF/A para un impactador Marple 298X) y se determinó la diferencia de peso de cada sustrato de impactación con +/- 0,01 mg. La distribución del tamaño de partícula, el MMAD y la GSD se determinaron según se define en el EN13544-1.
4. Para cada PFC, la diferencia entre el peso del particulado de PFC recogido en un filtro y el peso total del PFC aerosolizado (según se describe en la etapa 2 anterior) constituía la cantidad de PFC en estado de vapor.
5. Conociendo el volumen total y los pesos, se calculó la concentración de PFC (mg/litro) para la salida total de PFC, del componente del aerosol (gotitas de líquido) y para el PFC en estado de vapor.

Ejemplo 1

Efecto de la inhalación de varias concentraciones de CO₂ en ratas con broncoconstricción

Se suministró una mezcla gaseosa que contenía aire y CO₂ (2, 5, 8, 10 y 20 %, respectivamente, en volumen) a la cámara del pletismógrafo según se ha descrito anteriormente. El gas se monitorizó (O₂ y CO₂) usando un analizador de gases Buxco® y se registró la función pulmonar durante y después del cese del tratamiento. Todos los tratamientos se administraron durante la fase tardía de respuesta a la exposición a la OVA.

Las Figuras 1a y 1b ilustran que el CO₂ actúa individualmente como un broncodilatador, y que la apertura de las vías aéreas constreñidas es dependiente de la dosis. En estos experimentos se usó una mezcla gaseosa que comprendía un 2 %, un 5 % y un 8 % de CO₂ en volumen (Figura 1a) y un 10 % y un 20 % (Figura 1b) de CO₂ en volumen, siendo el resto aire. El porcentaje de reducción de la broncoconstricción se midió según se ha descrito

anteriormente. Ambas Figuras 1a y 1b muestran que se observó un incremento en la broncodilatación cuando se administraron concentraciones crecientes de CO₂.

5 La Figura 1c es un gráfico de barras que muestra los valores medios obtenidos con los grupos de 3 - 7 ratas para una relajación dependiente de la dosis de las vías constreñidas con la inhalación de la mezcla de aire y cantidades crecientes de CO₂ (2 %, 5 %, 8 % y 20 % de CO₂ en volumen). El porcentaje de reducción de la broncoconstricción se midió según se ha descrito anteriormente. La relajación tanto con un 20 % como con un 8 % de CO₂ fue significativamente ($P < 0,05$) mayor que tanto con un 2 % como con un 5 %, y la Figura 1c muestra adicionalmente que la apertura de las vías constreñidas es dependiente de la dosis.

Ejemplo 2

10 Efecto de la inhalación de una combinación de perfluorocarbono y CO₂ sobre la broncoconstricción en ratas expuestas a OVA en comparación con una mezcla de CO₂ /aire sola, o una mezcla de perfluorocarbono/aire sola.

15 En este ejemplo se ensayaron tres condiciones diferentes: (1) perfluorotributilamina (FC-43) más un 5 % de CO₂ en aire, para dar una concentración final de CO₂ en la mezcla de un 5 % en volumen y un aerosol de FC-43 en la mezcla de CO₂, cuando se nebulizaba, de aproximadamente 39 mg/litro, (2) una mezcla de aire con un 5 % de CO₂ en volumen en aire, y (3) un aerosol de FC-43 en aire, cuando se nebulizaba, de 39 mg/litro. Todos los tratamientos fueron administrados durante la fase tardía de respuesta a la exposición a OVA.

20 Se suministró la mezcla gaseosa que contenía aire y un 5 % de CO₂ en volumen a la cámara del pletismógrafo según se ha descrito anteriormente. El perfluorocarbono se administró usando el nebulizador de chorro de cámara doble Arcotech dirigido por una bomba de aire. Para el perfluorocarbono (PF-43) y el CO₂ en la combinación con aire, el FC-43 se puso en el nebulizador de chorro de cámara doble Arcotech y fue dirigido por la mezcla gaseosa que contenía aire y un 5 % de CO₂. Por razones técnicas, en estos experimentos la función pulmonar se evaluó inmediatamente después del cese del tratamiento.

25 El porcentaje de reducción en la broncoconstricción se midió según se ha descrito anteriormente. Se eligió el FC-43 porque es compatible con la capacidad de las películas tensioactivas pulmonares de conseguir unas tensiones superficiales mínimas próximas a cero tras la compresión de la película (equivalente a la exhalación pulmonar durante la respiración).

La Figura 2a es un gráfico de barras que muestra que el FC-43 más un 5 % en volumen en la mezcla de aire y CO₂ dio como resultado un efecto significativamente más fuerte y prolongado que con el FC-43 o un 5 % en volumen en aire de CO₂ individualmente, y que los dos componentes actúan sinérgicamente para proporcionar dichos efectos.

30 La Figura 2b es un ejemplo de los datos obtenidos a partir de una rata con broncoconstricción expuesta al FC-43 más un 5 % en volumen en aire de la mezcla de CO₂. El porcentaje de caída en el Penh era del 47 % durante los primeros 5 minutos, y el efecto fue sostenido durante 12 minutos.

35 La Figura 3 muestra que la combinación de un 20 % de CO₂ en volumen en aire con un aerosol de FC-43 da como resultado una broncodilatación más prolongada (de aproximadamente 14 minutos) que la observada con un 20 % de CO₂ en aire solo (de aproximadamente 2 minutos).

Ejemplo 3

Evolución temporal de las respuestas a PFC y CO₂.

40 En estos experimentos se administró una mezcla de FC-43 y un 20 % de CO₂ en volumen en aire como un bolo individual durante un periodo de 30 segundos. Para obtener el bolo individual para su administración, se capturó la salida del nebulizador Arcotech en dos grandes bolsas de plástico (de 5 litros), y el contenido se suministró a las ratas de la cámara de exposición durante un periodo de 30 segundos. Se registró la función pulmonar inmediatamente a continuación. La concentración del FC-43 en el bolo se determinó mediante un experimento individual en aproximadamente 39 mg/litro.

45 La Figura 4a muestra el efecto broncodilatador del FC-43 y un 20 % de CO₂ en aire suministrado como un bolo individual durante un periodo de 30 segundos. Hay un efecto broncodilatador inmediato de aproximadamente el 75 % que persiste durante aproximadamente 15 minutos después del cese del tratamiento.

50 La Figura 4b muestra el efecto del tratamiento mostrado en la figura 4a sobre la forma de la onda de las respiraciones inmediatamente antes y 30 segundos después del tratamiento con el aerosol de FC-43 y un 20 % de CO₂ en aire. La onda de respiración antes del tratamiento muestra un patrón obstructivo con una espiración prolongada. Esto vuelve a un patrón normal después de 30 segundos de tratamiento.

Ejemplo 4

Efecto de la administración de un agonista β_2 (salbutamol) junto con una mezcla de PFC/CO₂.

El FC-43 se pone en el nebulizador de chorro de cámara doble Arcotech y es dirigido por una mezcla gaseosa que contiene aire y un 5 % de CO₂ en volumen. La concentración del FC-43 se determinó según se esquematiza anteriormente, y se promedió en aproximadamente 39 mg/litro. El tratamiento se administró durante 10 minutos. Dos minutos después del cese del primer tratamiento se administró salbutamol (1 mg/ ml) durante 5 minutos usando un nebulizador ultrasónico.

La Figura 5a muestra el efecto broncodilatador del salbutamol (1 mg/ ml) sobre la respuesta asmática. Hay una rápida caída del Penh (de aproximadamente el 60 %), que en este experimento se produjo durante 5 minutos antes de volver a los niveles previos al tratamiento. Sin embargo, según se muestra en la Figura 5b, cuando se proporcionó 1 mg/ml de salbutamol después del tratamiento con PFC/CO₂ la respuesta es mayor (de aproximadamente el 70 %) y más prolongada, y nunca volvió a los niveles previos al tratamiento.

Ejemplo 5

Efecto de la combinación de CO₂ con otros PFCs (FC-77, perfluorodecalina y bromuro de perfluorooctilo (PFOB)).

El FC-77 se pone en el nebulizador de chorro de cámara doble Arcotech y es dirigido por una mezcla gaseosa que contiene aire y un 5 % de CO₂ en volumen. El tratamiento se administró durante 10 minutos. Por razones técnicas, la función pulmonar se evaluó inmediatamente después del cese del tratamiento.

La perfluorodecalina se pone en el nebulizador de chorro de cámara doble Arcotech y es dirigida por una mezcla gaseosa que contiene aire y un 5 % de CO₂ en volumen. El tratamiento se administró durante 10 minutos. Por razones técnicas, la función pulmonar se evaluó inmediatamente después del cese del tratamiento.

El bromuro de perfluorooctilo se pone en el nebulizador de chorro de cámara doble Arcotech y es dirigido por una mezcla gaseosa que contiene aire y un 20 % de CO₂ en volumen. El tratamiento se administró durante 10 minutos. Por razones técnicas, la función pulmonar se evaluó inmediatamente después del cese del tratamiento.

La Figura 6a muestra el efecto broncodilatador de la combinación del FC-77 con el 5 % de CO₂ en aire sobre el Penh. La combinación da como resultado una caída sostenida en el Penh de aproximadamente el 35 %, y que el efecto sobre la broncodilatación duró aproximadamente 50 minutos.

La Figura 6b muestra el efecto broncodilatador de la combinación de la perfluorodecalina con un 5 % de CO₂ en aire sobre el Penh. La combinación da como resultado una caída sostenida en el Penh de aproximadamente el 50 %, y que el efecto sobre la broncodilatación duró aproximadamente una (1) hora.

La Figura 6c muestra el efecto broncodilatador de la combinación del bromuro de perfluorooctilo con un 20 % de CO₂ en aire sobre el Penh. La combinación da como resultado una caída sostenida en el Penh de aproximadamente el 70 %, y que el efecto sobre la broncodilatación se produjo durante la duración del experimento (2:20 h).

Ejemplo 6

Efecto de combinar dos PFCs con CO₂ en la mezcla de aire.

Se puso una mezcla de cantidades aproximadamente iguales de FC-43 y FC-77 en el nebulizador de chorro de cámara doble Arcotech y fue dirigida por una mezcla gaseosa que contenía aire y un 5 % de CO₂ en volumen. El tratamiento se administró durante 10 minutos. Por razones técnicas, la función pulmonar se evaluó inmediatamente después del cese del tratamiento.

Se puso una mezcla de cantidades aproximadamente iguales de FC-43 y perfluorodecalina en el nebulizador de chorro de cámara doble Arcotech y fue dirigida por una mezcla gaseosa que contenía aire y un 5 % de CO₂ en volumen. El tratamiento se administró durante 10 minutos. Por razones técnicas, la función pulmonar se evaluó inmediatamente después del cese del tratamiento.

La Figura 7a muestra el efecto broncodilatador de una combinación de FC-43 y FC-77 en una mezcla gaseosa que contiene un 5 % de CO₂. La combinación da como resultado una caída en el Penh de aproximadamente el 26 % durante 5 minutos después del cese del tratamiento, y fue sostenida durante aproximadamente 10 minutos. La Figura 7b muestra el efecto broncodilatador de una combinación de FC-43 y perfluorodecalina en una mezcla gaseosa que contiene un 5 % de CO₂. La combinación da como resultado una caída en el Penh de aproximadamente el 45 %, y fue sostenida durante aproximadamente 10 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una combinación de un perfluorocarbono y una mezcla gaseosa que contiene CO₂ en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero que padece una enfermedad respiratoria **caracterizada por** una obstrucción aguda, intermitente o crónica de las vías respiratorias de los pulmones.
- 5 2. El uso según se reivindica en la reivindicación 1, en el que la concentración de CO₂ en la mezcla gaseosa que contiene CO₂ es tal que cuando se administra la combinación a los pulmones, la concentración de CO₂ en los pulmones es de al menos aproximadamente un 2 % de la capacidad pulmonar total del mamífero, donde la capacidad pulmonar total comprende el volumen de fluido del pulmón cuando está completamente inflado durante una respiración normal.
- 10 3. El uso según se reivindica en la reivindicación 1, en el que la combinación de perfluorocarbono y la mezcla gaseosa que contiene CO₂ es una mezcla aerosolizada.
4. El uso según se reivindica en la reivindicación 1, en el que la mezcla de perfluorocarbono y la mezcla gaseosa que contiene CO₂ es un bolo líquido.
- 15 5. El uso según se reivindica en la reivindicación 1, en el que la mezcla gaseosa que contiene CO₂ comprende oxígeno y nitrógeno.
6. El uso según se reivindica en las reivindicaciones 1 a 5, en el que la concentración de perfluorocarbono es tal que cuando se administra la combinación a los pulmones, la concentración de perfluorocarbono en los pulmones cuando los pulmones están completamente inflados durante una respiración normal es de entre aproximadamente 1 mg/litro y aproximadamente 500 mg/litro.
- 20 7. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un mamífero que padece una enfermedad respiratoria **caracterizada por** una obstrucción intermitente o crónica de las vías respiratorias de los pulmones, que comprende un perfluorocarbono y CO₂.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que el perfluorocarbono es una cantidad terapéuticamente eficaz de perfluorocarbono y el CO₂ es una cantidad terapéuticamente eficaz de CO₂.
- 25 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de CO₂ es una concentración de CO₂ suficiente para dar una concentración de CO₂ en los pulmones de al menos un 2 % de la capacidad pulmonar total del mamífero, donde la capacidad pulmonar total comprende el volumen de fluido del pulmón cuando está completamente inflado durante una respiración normal, cuando se administra la composición farmacéutica al mamífero.
- 30 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que el CO₂ está en forma de una mezcla gaseosa que comprende adicionalmente oxígeno.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio activo adicional adecuado.
- 35 12. El uso según se reivindica en la reivindicación 1, en el que el perfluorocarbono se selecciona de entre el grupo que consiste en perfluoroalcanos, perfluoroéteres, perfluoroaminas, perfluorodecalina, perfluorohexano, octafluoropropano, perfluoroperhidrofenantreno, perfluorobutano, perfluorooctano, pereflluorometildecilina, perfluorocarbonos que contienen bromuro, bromuro de perfluorooctilo, perfluorodecalina, perfluorooctiletano, bis (perfluorobutil)etano, FC-43, FC-40, FC-5312, FC-77, FC-75 y combinaciones de los mismos.
- 40 13. El uso según se reivindica en la reivindicación 1, en el que el perfluorocarbono se selecciona de entre el grupo que consiste en FC-43, FC-77, perfluorodecalina, bromuro de perfluorooctilo y combinaciones de los mismos.
- 45 14. La composición farmacéutica según se reivindica en la reivindicación 7, en la que el perfluorocarbono se selecciona de entre el grupo que consiste en perfluoroalcanos, perfluoroéteres, perfluoroaminas, perfluorodecalina, perfluorohexano, octafluoropropano, perfluoroperhidrofenantreno, perfluorobutano, perfluorooctano, pereflluorometildecilina, perfluorocarbonos que contienen bromuro, bromuro de perfluorooctilo, perfluorodecalina, perfluorooctiletano, bis (perfluorobutil)etano, FC-43, FC-40, FC-5312, FC-77, FC-75 y combinaciones de los mismos.
15. La composición farmacéutica según se reivindica en la reivindicación 7, en la que el perfluorocarbono se selecciona de entre el grupo que consiste en FC-43, FC-77, perfluorodecalina, bromuro de perfluorooctilo y combinaciones de los mismos.

Figura 1a

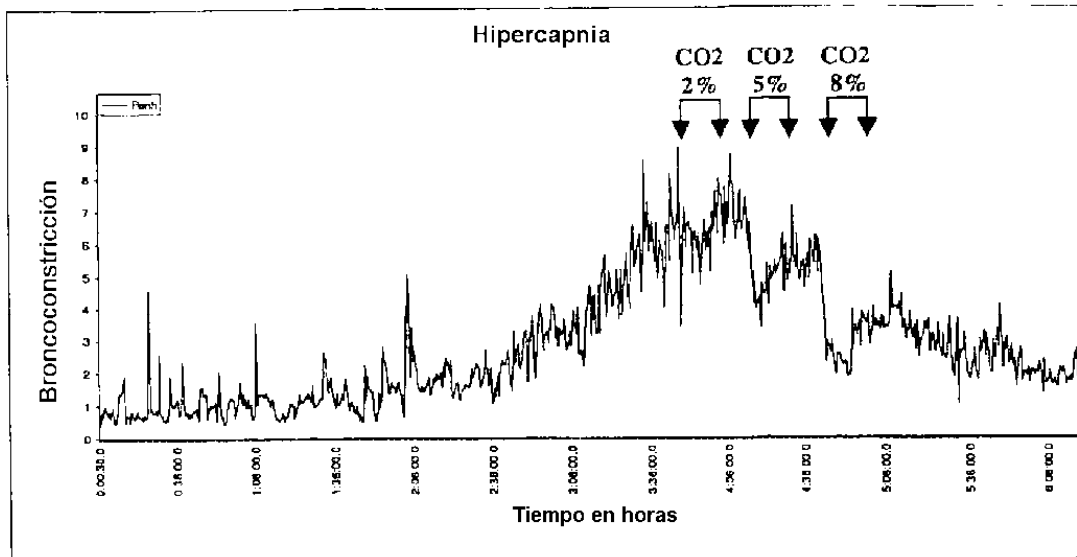


Figura 1b

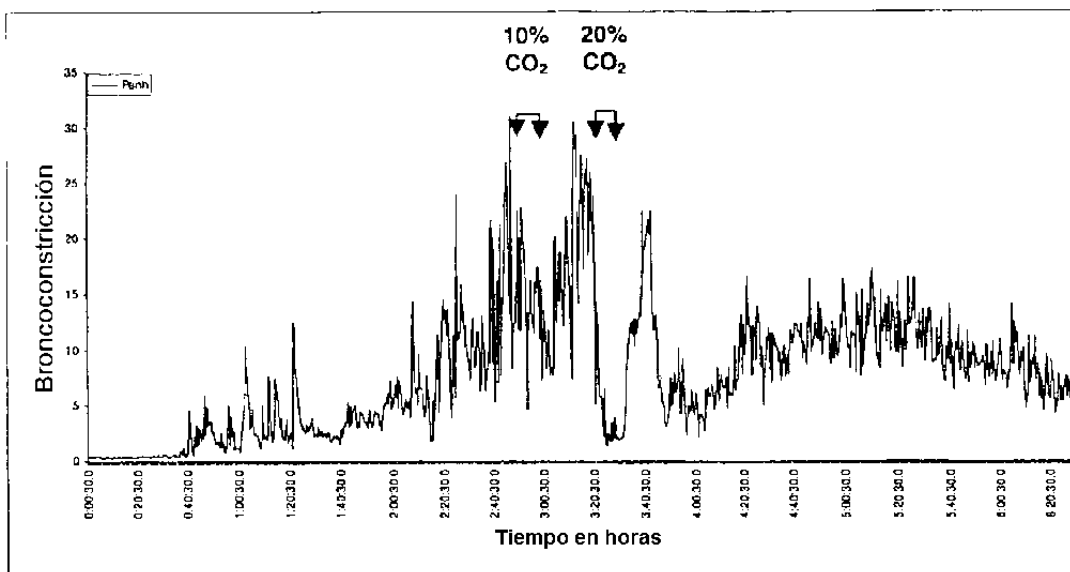


Figura 1c

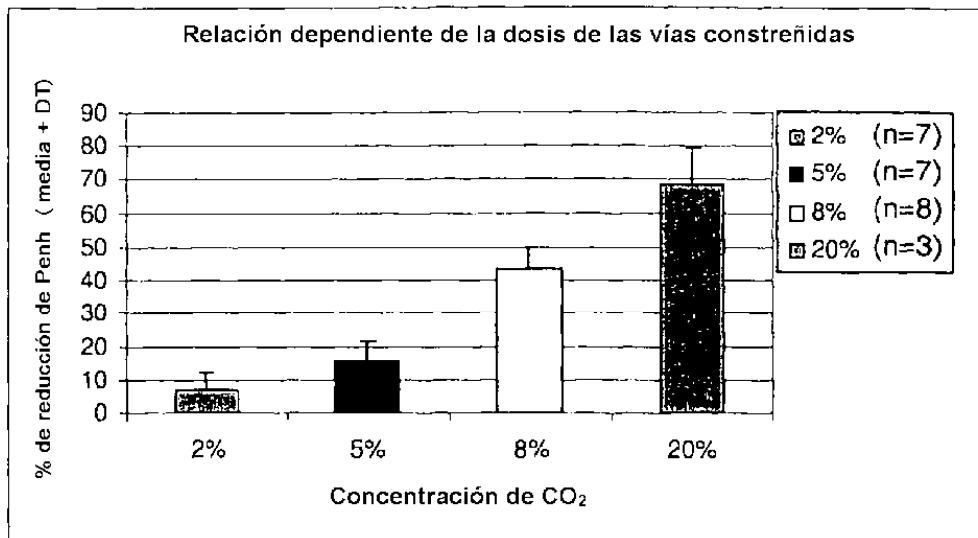


Figura 2a

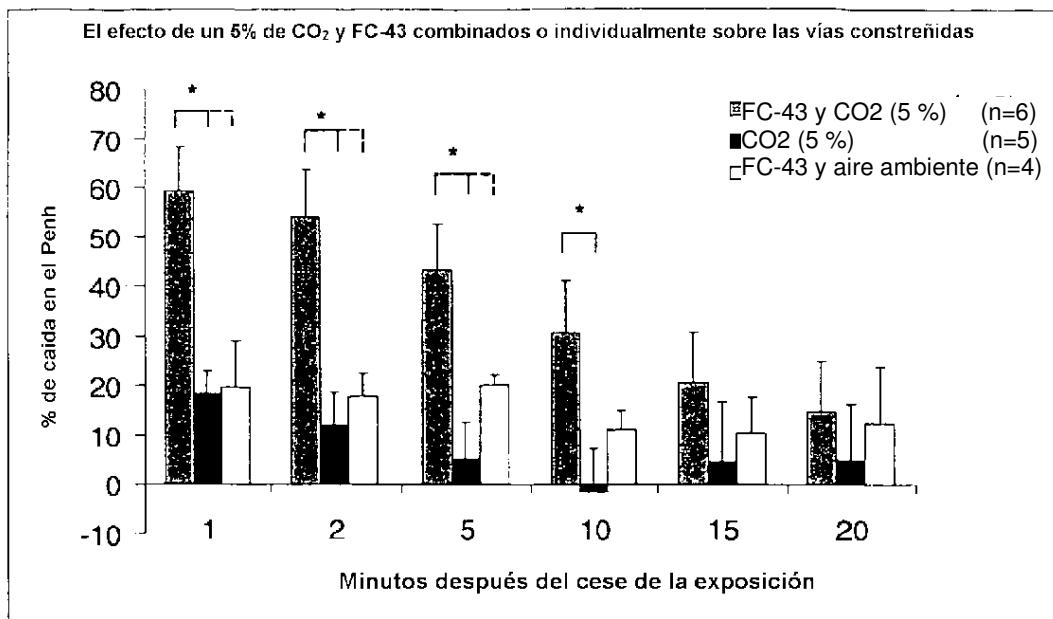


Figura 2b

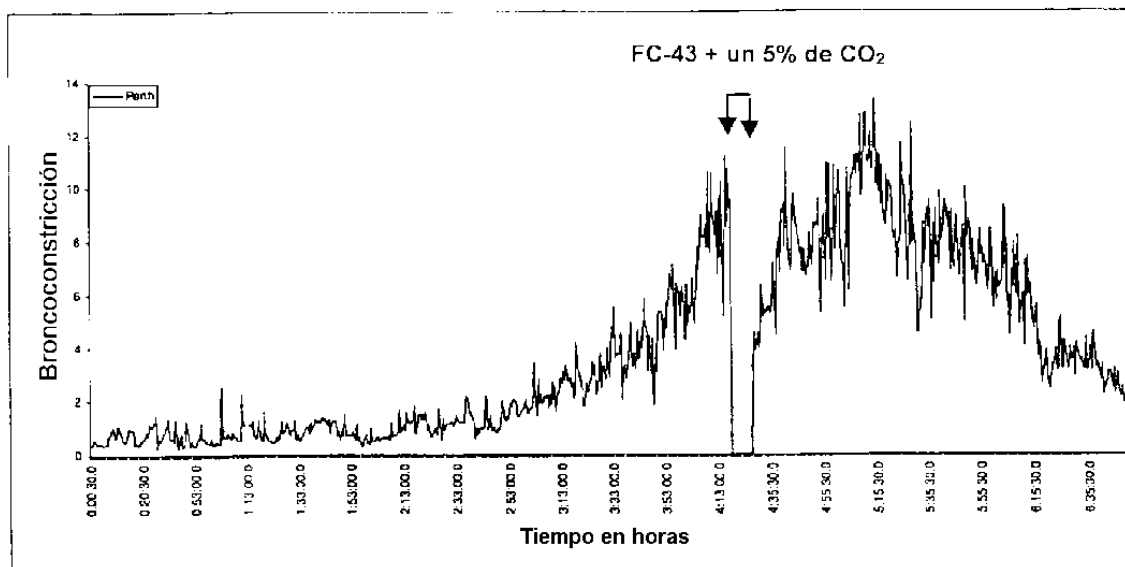


Figura 3

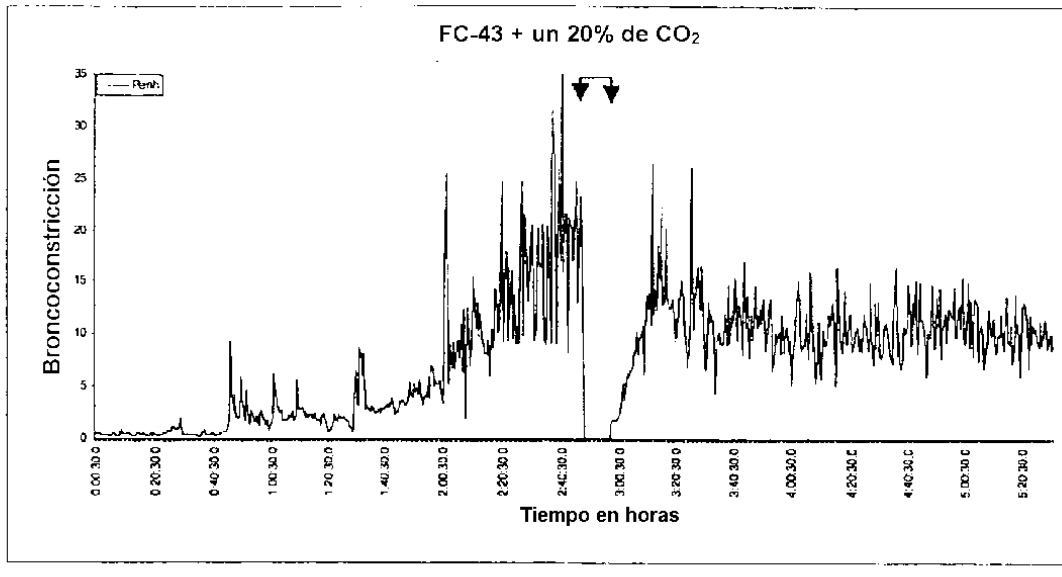


Figura 4a

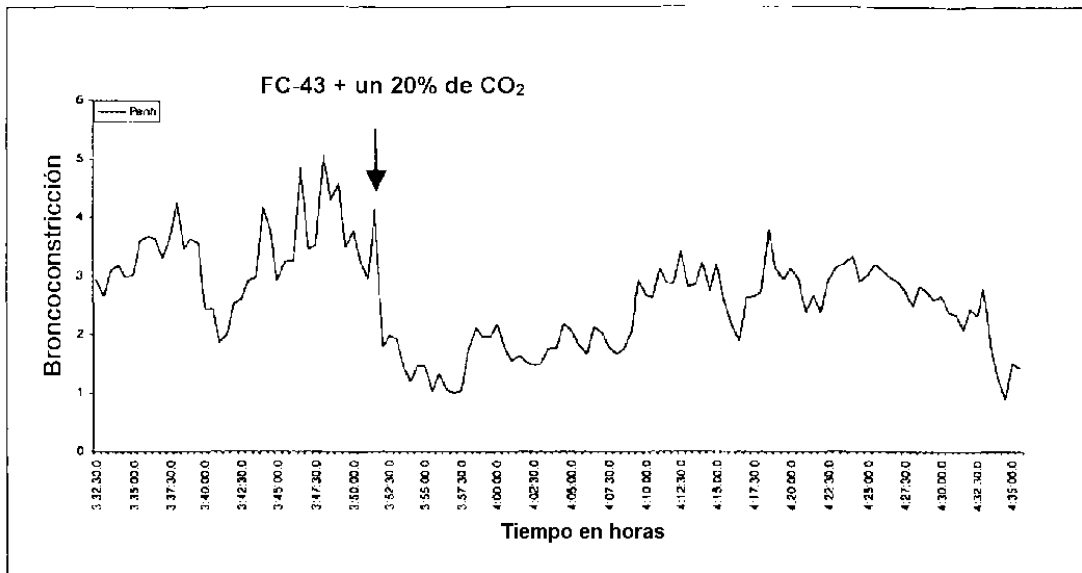


Figura 4b

FC-43 + un 20% de CO₂

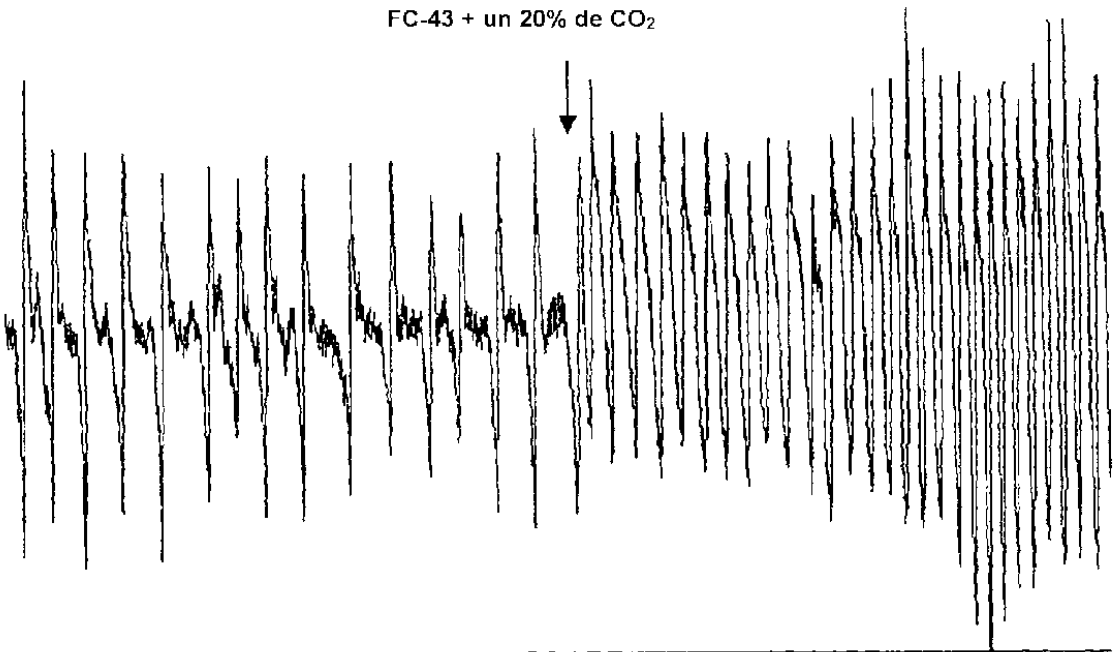


Figura 5a

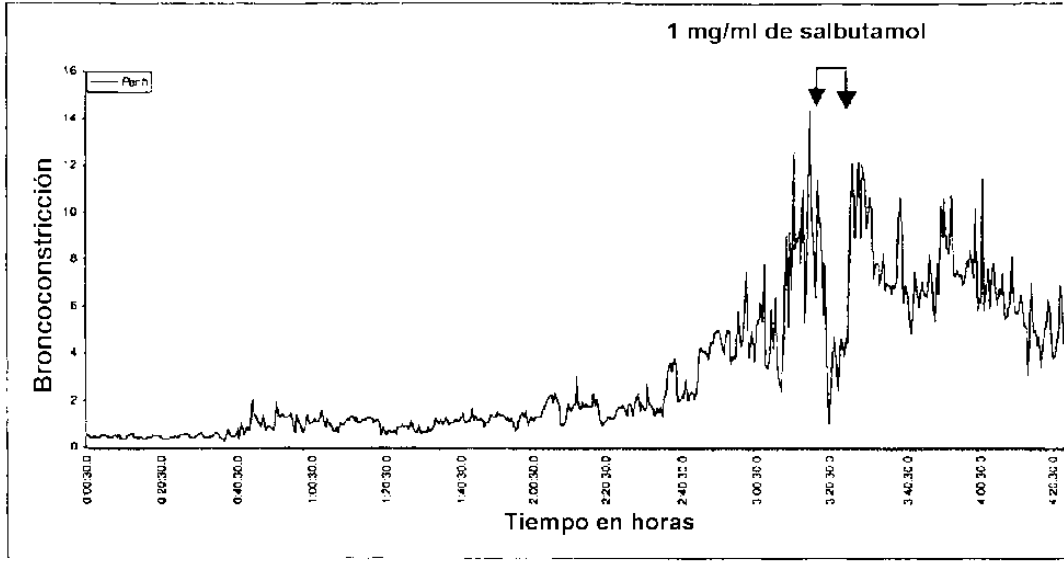


Figura 5b

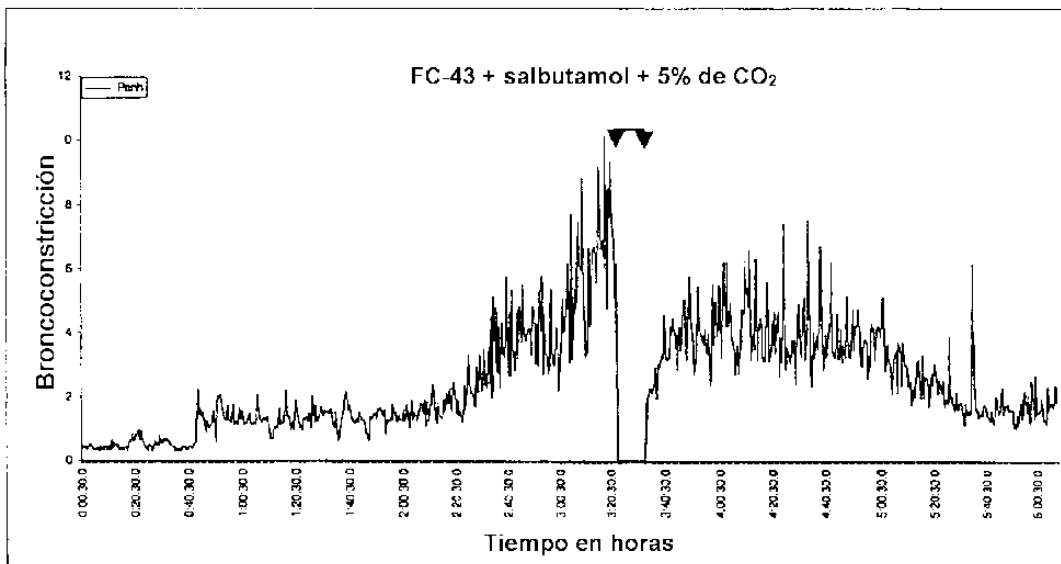


Figura 6a

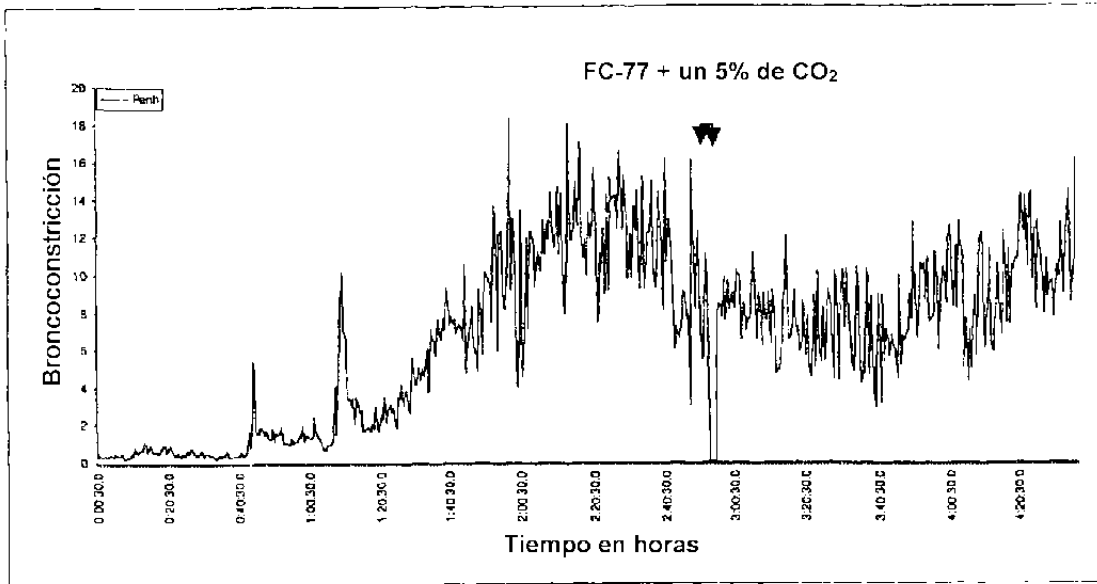


Figura 6b

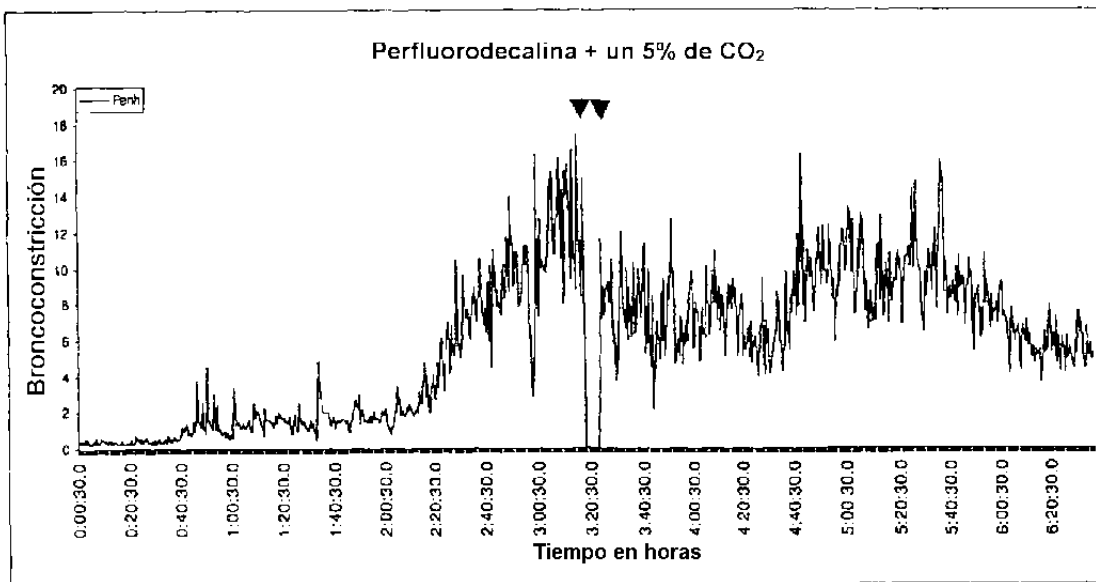


Figura 6c

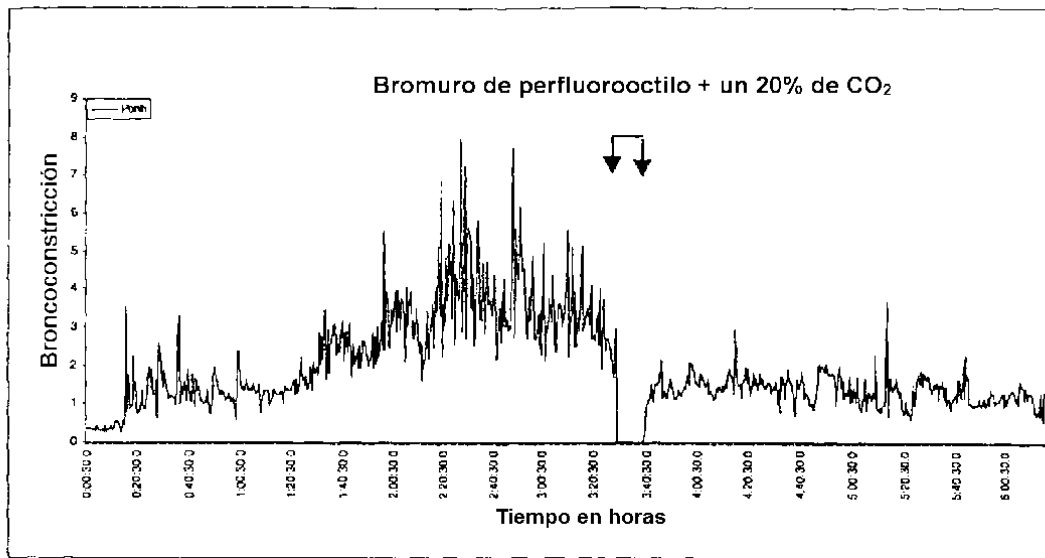


Figura 7a

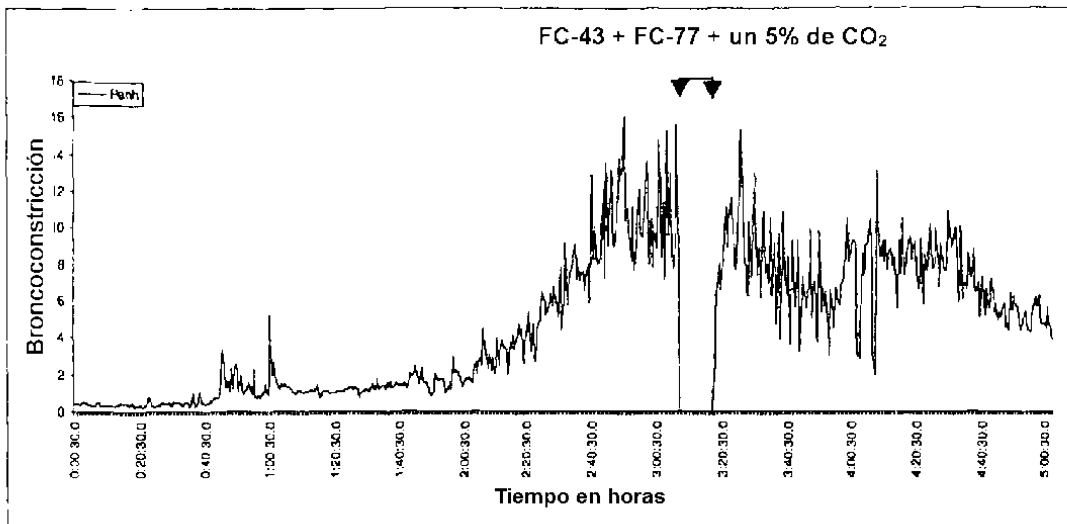


Figura 7b

