

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 572**

51 Int. Cl.:

A61M 5/14	(2006.01)
A61M 5/142	(2006.01)
A61M 5/168	(2006.01)
A61J 3/00	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
B01F 7/00	(2006.01)
B01F 13/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2011 PCT/US2011/031725**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2011 WO11139478**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2011 E 11777787 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2563426**

54 Título: **Aplicación de alto cizallamiento en el tratamiento médico**

30 Prioridad:

16.06.2010 US 355448 P
30.04.2010 US 330104 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.04.2018

73 Titular/es:

H R D CORPORATION (100.0%)
14549 Minetta
Houston, Texas 77035, US

72 Inventor/es:

HASSAN, ABBAS;
HASSAN, AZIZ y
ANTHONY, RAYFORD G.

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 663 572 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

Aplicación de alto cizallamiento en el tratamiento médico

CAMPO DE LA INVENCION

5 [0001] La presente invención se refiere generalmente al tratamiento de varias enfermedades. Más en particular, la presente invención se refiere a la utilización de un dispositivo de cizallamiento para el tratamiento de varias enfermedades.

ANTECEDENTES

10 [0002] Las enfermedades cardíacas o las enfermedades cardiovasculares son las clases de enfermedades que abarcan el corazón o los vasos sanguíneos (arterias y venas), que es la causa número 1 de muertes en EE.UU. En la mayoría de países en todo el mundo, la población se enfrenta a altos índices y a un aumento del índice de enfermedades cardiovasculares. El cáncer (es decir, los tumores malignos), como la segunda causa de muerte en EE.UU., es un tipo de enfermedades en la que un grupo de células muestran un crecimiento descontrolado (dividirse más allá de los límites normales), invasión (intrusión y destrucción de tejidos adyacentes), y algunas veces metástasis (extenderse a otros lugares del cuerpo a través de la linfa o la sangre). El cáncer afecta a gente de todas las edades, y el riesgo para la mayoría de tipos aumenta con la edad. El cáncer causó alrededor del 13 % de todas las muertes humanas en 2007 (7,6 millones). La mayoría de cánceres se tratan con cirugía, radiación, quimioterapia, hormonas, o inmunoterapia. En el área de oxigenación de la sangre, se están desarrollando dos tipos principales de sustitutos de la sangre, portadores de oxígeno basados en hemoglobina (HBOC, por sus siglas en inglés) y las emulsiones de perfluorocarbono (PFC).

20 [0003] El estrés oxidativo está causado por un desequilibrio entre la producción de especies de oxígeno reactivo (EOR) y una capacidad del sistema biológico de detoxificar con facilidad los reactivos intermedios o reparar fácilmente el daño resultante. Las especies de oxígeno reactivo (EOR) son moléculas reactivas que contienen un átomo de oxígeno. Son moléculas muy pequeñas que incluyen iones de oxígeno y peróxidos y pueden ser inorgánicas u orgánicas. Son muy reactivas debido a la presencia de una capa de electrones de valencia no apareada. Las especies de oxígeno reactivo pueden ser beneficiosas, ya que el sistema inmune las utiliza como un modo de atacar y eliminar patógenos. Además, las EOR se forman como un subproducto natural del metabolismo normal del oxígeno y tienen un importante papel en la señalización celular. No obstante, en tiempos de tensiones ambientales (p.ej., rayos UV o exposición al calor) los niveles de EOR pueden aumentar drásticamente, lo que puede causar un daño considerable a las estructuras de la célula. Esto se acumula en la situación del estrés oxidativo. Las EOR también se generan por fuentes exógenas como la radiación ionizante.

35 [0004] Las especies de oxígeno reactivo están implicadas en la actividad celular para una variedad de respuestas inflamatorias incluidas las enfermedades cardiovasculares. También pueden estar implicadas en el deterioro de la capacidad auditiva a causa de daños cocleares inducidos por elevados niveles de sonido, la ototoxicidad de medicamentos como el cisplatino, y en la sordera congénica en animales y humanos. La señalización redox también está implicada en la mediación de la apoptosis o la muerte celular programada y en las lesiones isquémicas. Ejemplos específicos incluyen derrames cerebrales o ataques cardíacos. En general, los efectos nocivos de las especies de oxígeno reactivo en la célula incluyen daños en el ADN y ARN, oxidaciones de ácidos grasos poliinsaturados en los lípidos (es decir, la peroxidación lipídica), las oxidaciones de aminoácidos en proteínas, y la inactivación oxidativa de enzimas específicas por oxidación de cofactores. El documento WO2010/039970 expone la aplicación de tensión de cizallamiento para el tratamiento de enfermedades.

45 [0005] Todas las formas de vida mantienen un entorno reductor en sus células. Este entorno reductor está preservado por enzimas que mantienen el estado reducido mediante una entrada constante de energía metabólica. Las alteraciones en este estado redox (reacción de reducción-oxidación) normal pueden causar efectos tóxicos mediante la producción de peróxidos y radicales libres que dañan todos los componentes de la célula, incluidas proteínas, lípidos y ADN. En los humanos, el estrés oxidativo está involucrado en muchas enfermedades, como aterosclerosis, enfermedad de Parkinson, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad de Alzheimer, síndrome del X frágil y síndrome de fatiga crónica, pero el estrés oxidativo a corto plazo también puede ser importante en la prevención del envejecimiento por la inducción de un proceso llamado mitohormesis. Según la Teoría de los Radicales Libres, el daño oxidativo iniciado por las especies de oxígeno reactivo es un contribuyente principal para el declive funcional que es característico del envejecimiento.

50 [0006] El tratamiento de varias enfermedades (es decir, el tratamiento médico) sigue siendo una de las áreas más complejas, intrigantes y desafiantes de la industria, la medicina, la investigación, la ciencia y la tecnología. Por lo tanto, hay una necesidad e interés constantes de desarrollar nuevos métodos y sistemas para mejorar el tratamiento/control de enfermedades en varios aspectos.

SUMARIO

- [0007]** En la presente descripción, se describe un método según la reivindicación 1, en el que el método comprende la mezcla de un gas terapéutico o un líquido terapéutico o una combinación de los mismos y un portador líquido o una combinación de los mismos en un dispositivo de alto cizallamiento para producir una dispersión; en el que la dispersión producida está destinada a administrarse por vía intravenosa a un paciente; en el que la dispersión producida contiene nanoburbujas del gas terapéutico o gotas del líquido terapéutico con un diámetro medio de menos de alrededor de 1,5 µm.
- [0008]** En algunos modos de realización, el gas terapéutico está seleccionado del grupo que consiste en ozono, gases basados en azufre, monóxido de carbono, oxígeno, hidrógeno, nitrógeno, un gas anestésico, un gas noble, y mezclas de los mismos. En algunos modos de realización, el líquido terapéutico se selecciona del grupo que consiste en azufre, un sulfato, un organometálico, un antibiótico, un esteroide, una vitamina, un compuesto organosulfurado, disulfuro de alilpropilo, disulfuro de dialilo (DADS, por sus siglas en inglés, o 4,5-ditia-1,7-octadieno), trisulfuro de alilo (DATS, por sus siglas en inglés), S-alil-cisteína (SAC), una vinilditiina, un compuesto de sulfonilo, un antioxidante, un lípido, un agente quelante, y combinaciones de los mismos. En algunos casos, el antioxidante comprende curcumina (cúrcuma); en el que el agente quelante comprende ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA); en el que la vinilditiina comprende 2-vinil-[4H]-1,3-ditiina o 3-vinil-[4H]-1,2-ditiina; en el que el compuesto organosulfurado comprende alicina; y en el que el compuesto de sulfonilo comprende ajoeno.
- [0009]** En algunos modos de realización, el método comprende además controlar la velocidad de cizallamiento del dispositivo de alto cizallamiento. En algunos modos de realización, el método comprende además controlar el tiempo de permanencia del gas terapéutico y del portador líquido en el dispositivo de alto cizallamiento. En algunos modos de realización, el gas terapéutico es hidrógeno y la dispersión producida reduce el estrés oxidativo en el paciente. En algunos modos de realización, el gas terapéutico es sulfuro de hidrógeno y la dispersión producida modula la vasoactividad del paciente. En algunos modos de realización, el gas terapéutico es oxígeno y la dispersión producida mejora la oxigenación de la sangre del paciente. En algunos modos de realización, el gas terapéutico es oxígeno y la dispersión producida se utiliza en conjunto con un sustitutivo de la sangre. En algunos modos de realización, la dispersión producida se administra a un paciente de cáncer y las burbujas de gas terapéutico o el líquido terapéutico inmiscible dispersado de tamaño nanométrico contenido en el mismo destruyen las células cancerosas en el paciente. En algunos modos de realización, la dispersión producida se administra a un paciente y las nanoburbujas de gas terapéutico o las burbujas de gas terapéutico o el líquido terapéutico inmiscible dispersado de tamaño nanométrico contenido en el mismo causan efectos anestésicos en el paciente.
- [0010]** En algunos modos de realización, se utiliza una combinación de gases terapéuticos. Como se señala en la reivindicación 1, el portador líquido comprende una solución de nutrición parenteral total (NPT). También se menciona en la reivindicación 1 que el portador líquido comprende un potenciador para transportar el gas o líquido terapéutico.
- [0011]** En algunos modos de realización, el líquido terapéutico inmiscible es un azufre o un compuesto organosulfurado que incluye alicina; disulfuro de dialilo (DADS, por sus siglas en inglés, o 4,5-ditia-1,7-octadieno); disulfuro de alilpropilo; trisulfuro de dialilo (DATS, por sus siglas en inglés), S-alil-cisteína (SAC), vinilditiinas (2-vinil-[4H]-1,3-ditiina y 3-vinil-[4H]-1,2-ditiina) y varios compuestos de sulfonilo como el ajoeno.
- [0012]** En algunos modos de realización se utilizan combinaciones de gas(es) terapéuticos y líquido(s) inmiscibles.
- [0013]** En algunos modos de realización, el método comprende además la incorporación de una medicina en la dispersión producida antes de administrársela al paciente. En algunos modos de realización, el método expuesto en el presente documento se combina con un método de tratamiento existente para tratar una enfermedad.
- [0014]** También se da a conocer en el presente documento un método que comprende la mezcla de un agente terapéutico, nanodiamantes y un portador líquido en un dispositivo de alto cizallamiento para producir una dispersión; y administrar por vía intravenosa la dispersión producida a un paciente.
- [0015]** En esta descripción, se describe un sistema según la reivindicación 9, en el que el sistema comprende una fuente de gas terapéutico o una fuente de líquido terapéutico o una combinación de los mismos; una fuente de portador líquido; un dispositivo de alto cizallamiento (DAC) que presenta una entrada, una salida, al menos un rotor, y al menos un estátor separado por un espacio de cizallamiento, en el que el espacio de cizallamiento es la distancia mínima entre el al menos un rotor y el al menos un estátor y en el que la entrada del DAC está en comunicación fluida con la fuente de gas terapéutico o con la fuente de líquido terapéutico, o con ambas y la fuente de portador líquido; y una bomba configurada para controlar el caudal y el tiempo de permanencia de un fluido que pase a través del dispositivo de alto cizallamiento,

[0016] En algunos modos de realización, el sistema comprende además un dispositivo configurado para la administración por vía intravenosa de un fluido a un paciente, presentando una entrada, en el que la entrada del dispositivo está en comunicación fluida con la salida del DAC. En algunos modos de realización, el sistema comprende además un depósito de almacenamiento en comunicación fluida con el DAC. En algunos modos de realización, el sistema comprende además una unidad de control de temperatura configurada para controlar la temperatura del depósito de almacenamiento. En algunos modos de realización, el depósito de almacenamiento está en comunicación fluida con el dispositivo configurado para la administración por vía intravenosa al paciente. En algunos modos de realización, el sistema comprende además una unidad de control de temperatura configurada para controlar la temperatura del DAC. En varios modos de realización, el conducto de los fluidos es estéril. En algunos modos de realización, el DAC está configurado para producir una dispersión que contenga nanoburbujas del gas terapéutico con un diámetro medio de menos de alrededor de 1,5 μm . En algunos modos de realización, el DAC es capaz de producir una velocidad periférica del al menos un rotor mayor de 22,9 m/s (4,500 pies/min).

[0017] En algunos modos de realización, la fuente de gas terapéutico está configurada para proporcionar un gas seleccionado del grupo que consiste en ozono, gases basados en azufre, monóxido de carbono, oxígeno, hidrógeno, nitrógeno, un gas anestésico, un gas noble, y combinaciones de los mismos. En algunos modos de realización, la fuente de líquido terapéutico está configurada para proporcionar un líquido terapéutico seleccionado del grupo que consiste en azufre, un sulfato, un organometálico, un antibiótico, un esteroide, una vitamina, un compuesto organosulfurado, disulfuro de alilpropilo, disulfuro de dialilo (DADS, por sus siglas en inglés), S-alil-cisteína (SAC), una vinilditiina, un compuesto de sulfonilo, un antioxidante, un lípido, un agente quelante y combinaciones de los mismos.

[0018] Lo antes expuesto ha resumido en líneas generales las características y las ventajas técnicas de la invención a fin de que la descripción detallada de la invención que figura a continuación se entienda mejor. Se describirán en lo sucesivo características adicionales y ventajas de la invención, que son el objeto de las reivindicaciones de la invención. Cabe destacar por parte de los expertos en la materia que la concepción y los modos de realización específicos expuestos pueden utilizarse sin problemas como base para modificar o diseñar otras estructuras para llevar a cabo los mismos objetivos de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0019] Para una descripción más detallada del modo de realización preferido de la presente invención, se hará referencia ahora a los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1A es una vista en sección transversal longitudinal de un dispositivo de cizallamiento de una etapa.

La figura 1B es una vista en sección transversal longitudinal de un dispositivo de cizallamiento de tres etapas.

La figura 2A ilustra un método para utilizar el dispositivo de cizallamiento para el tratamiento médico.

La figura 2B es un diagrama del flujo del procedimiento que demuestra la aplicación de tensión de cizallamiento para el tratamiento médico.

La figura 3 ilustra una molécula potenciadora para transportar el gas en un medio líquido.

ANOTACIÓN Y NOMENCLATURA

[0020] Tal como se entiende en el presente documento, el término «dispersión» se refiere a una mezcla licuada que contiene al menos dos sustancias distinguibles (o «fases») que se mezclarán o no fácilmente y se disolverán juntas. Tal como se entiende en el presente documento, una «dispersión» comprende una fase «continua» (o «matriz»), que sostiene en sí misma gotas, burbujas, y/o partículas de la otra fase o sustancia. El término dispersión puede referirse por tanto a espumas comprendiendo burbujas de gas suspendidas en una fase continua líquida, emulsiones en las que las gotas de un primer líquido están dispersas por toda la fase continua comprendiendo un segundo líquido con el que el primer líquido es miscible o inmisible, y fases líquidas continuas a través de las cuales se distribuyen las partículas sólidas. Como se utiliza en el presente documento, el término «dispersión» engloba fases líquidas continuas a través de las cuales se distribuyen las burbujas de gas, fases líquidas continuas a través de las cuales se distribuyen partículas sólidas, fases continuas de un primer líquido a través de las cuales se distribuyen gotas de un segundo líquido que es soluble o insoluble en la fase continua, y fases líquidas a través de las cuales se distribuye cualquier o una combinación de partículas sólidas, gotas de líquido miscible/inmiscible, y burbujas de gas. Por esta razón, puede existir una dispersión como una mezcla homogénea en algunos casos (p. ej., un líquido/fase líquida), o como una mezcla homogénea (p. ej., gas/líquido, sólido/líquido, o gas/sólido/líquido), dependiendo de la naturaleza de los materiales seleccionados para la combinación.

[0021] Tal como se entiende en el presente documento, el término «gas terapéutico» hace referencia a un gas o una combinación de gases que tienen efectos terapéuticos para enfermedades particulares. Algunos ejemplos de gases terapéuticos son ozono, gases basados en azufre, monóxido de carbono, oxígeno, hidrógeno. Otros gases terapéuticos incluirían gases inertes, como gases nobles, incluidos argón, xenón. La naturaleza terapéutica de estos gases se basa en su capacidad de disolver componentes indeseados en el organismo, como coágulos, acumulación de colesterol y otros compuestos; su capacidad de ejercer presión y por tanto movilidad a las restricciones en el sistema circulatorio; y su capacidad de distribuir efectos terapéuticos de la oxidación y/o reducción de gases. Los efectos terapéuticos de los gases disueltos también puede basarse en el uso de gases tóxicos distribuidos para aislar porciones del cuerpo en las que existen tumores u otras células mutagénicas. La distribución del gas terapéutico tóxico a través del sistema circulatorio al área aislada destruye las células indeseables. Los gases terapéuticos también pueden incluir un gas o medicamento anestésico que esté en estado gaseoso a temperatura ambiente que esté disuelto y se distribuya de forma más fácil y segura como un fluido dispersado. La utilización de múltiples gases en una combinación o de manera secuencial también se contempla donde se utilicen múltiples métodos terapéuticos. Una de estas técnicas es disolver parcialmente y luego movilizar un coágulo o una restricción por medio de combinaciones de gases terapéuticos. Estos gases terapéuticos se utilizan a una concentración/nivel que sea eficaz y que tenga efectos secundarios mínimos.

[0022] Tal como se utiliza en el presente documento un líquido terapéutico inmiscible hace referencia a un líquido o una combinación de líquidos que tengan efectos terapéuticos para enfermedades particulares. Algunos ejemplos de líquidos terapéuticos inmiscibles incluyen varios sulfatos, organometálicos, antibióticos, esteroides y algunas vitaminas. La naturaleza inmiscible se refiere a la habilidad para formar una solución con el plasma sanguíneo. En algunos casos, la solución inmiscible puede formarse combinando o haciendo reaccionar un sólido con un líquido, como la formación de compuestos organometálicos al combinar un metal con un compuesto orgánico. Para facilitar la consulta, un gas terapéutico a menudo se menciona en esta exposición para hacer referencia a un gas terapéutico o a un líquido terapéutico o a una combinación de los mismos. Es dentro del alcance de esta exposición que un gas terapéutico o un líquido terapéutico o una combinación de los mismos puede utilizarse donde se describa explícitamente un gas terapéutico.

[0023] Como se entiende en el presente documento, el término «enfermedad» hace referencia a una condición anormal que afecte al cuerpo de un humano.

[0024] Determinados términos se utilizan a lo largo de la siguiente descripción y reivindicaciones para hacer referencia a componentes particulares del sistema. Este documento no pretende distinguir entre componentes que difieran en nombre pero no en función.

[0025] En la siguiente descripción y en las reivindicaciones, los términos «incluir» y «comprender» se utilizan de manera abierta, y por ello deberían interpretarse de manera que signifiquen «incluyendo, pero sin carácter limitativo».

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Dispositivo de cizallamiento

[0026] El dispositivo de cizallamiento es un dispositivo mecánico que utiliza uno o más generadores comprendiendo una combinación de rotor/estátor, cada uno de los cuales tiene un espacio entre el rotor y el estátor. El espacio entre el rotor y el estátor en cada serie de generador puede ser fijo o ajustable. El dispositivo de cizallamiento está configurado de tal manera que es capaz de producir burbujas del tamaño de una micra o de un submicrón o partículas nanométricas en una mezcla que fluyen a través del dispositivo de alto cizallamiento. El dispositivo de alto cizallamiento comprende una estructura o carcasa para que la presión y la temperatura de la mezcla pueden controlarse.

[0027] Los dispositivos de mezclado de alto cizallamiento se dividen generalmente en tres clases generales, basándose en su habilidad para mezclar/dispersar. Mezclar es el proceso de reducir el tamaño de las partículas o de especies no homogéneas en el fluido. Una forma de medir el grado de minuciosidad del mezclado es el volumen de densidad de energía por unidad que genera el dispositivo de mezclado para alterar las partículas de fluido. Las clases se distinguen basándose en las densidades energéticas proporcionadas. Tres clases de mezcladoras industriales con suficiente densidad energética para producir sistemáticamente mezclas o emulsiones con un tamaño de partículas en un intervalo de 50 micrómetros incluyen sistemas de válvulas de homogeneización, molinos coloidales y mezcladores de alta velocidad. En la primera clase de dispositivos de alta energía, conocidos como sistemas de válvulas de homogeneización, el fluido a procesar se bombea a una presión muy alta a través de una válvula con abertura estrecha hacia un entorno de menor presión. Los gradientes de presión en la válvula y las turbulencias y cavitaciones resultantes actúan para romper cualquier partícula que haya en el fluido. Estos sistemas de válvula se utilizan más comúnmente en la homogeneización de

la leche y pueden alterar el tamaño promedio de partículas en el rango de un submicrón hasta aproximadamente 1 micrón.

5 **[0028]** En el extremo opuesto del espectro de densidad energética está la tercera clase de dispositivos conocidos como dispositivos de baja intensidad. Estos sistemas suelen tener palas o rotores del fluido que giran a gran velocidad en un depósito del fluido a procesar, que en muchas de las aplicaciones más comunes es un producto alimenticio. Estos sistemas de baja energía se utilizan habitualmente cuando el tamaño medio de las partículas de más de 20 micrómetros es aceptable en el fluido procesado.

10 **[0029]** Entre los dispositivos de baja energía y los sistemas de válvula de homogeneización, en términos de la densidad energética de mezclado transmitida al fluido, se encuentran los molinos coloidales y otros dispositivos de rotor-estátor de alta velocidad, que se clasifican como dispositivos de energía intermedia. Una configuración típica de un molino coloidal incluye un rotor cónico o discos separado de un estátor complementario enfriado con líquido mediante un espacio del rotor-estátor cuidadosamente controlado que suele ser de entre 0,0254 mm a 10,16 mm (0,001-0,40 pulgadas). Los rotores suelen activarse con un motor eléctrico mediante un mecanismo de impulso directo o un mecanismo de correa. A medida que el rotor gira a alta velocidad, bombea el fluido entre la superficie exterior del rotor y la superficie interior del estátor, y las fuerzas de cizallamiento generadas en el espacio procesan el fluido. Muchos molinos coloidales con un ajuste adecuado consiguen un tamaño medio de partículas de 0,1-0,25 micrones en el fluido procesado. Estas capacidades proporcionan molinos coloidales adecuados para una variedad de aplicaciones, incluido el procesamiento de emulsiones basadas en agua/aceite y en coloides, como las necesarias para la formación de cosméticos, mayonesa, o de la amalgama de silicona/plata, para la mezcla de alquitrán de los techos.

20 **[0030]** La velocidad periférica es la distancia circunferencial recorrida por la punta del rotor por unidad de tiempo. La velocidad periférica es por tanto una función del diámetro del rotor y la frecuencia rotacional. La velocidad periférica (por ejemplo, en metros por minuto) puede calcularse multiplicando la distancia circunferencial transcrita por la punta del rotor, $2\pi R$, donde R es el radio del rotor (en metros, por ejemplo) por la frecuencia de la revolución (por ejemplo revoluciones por minuto, rpm). Un molino coloidal, por ejemplo, puede tener una velocidad periférica superior a 22,9 m/s (4 500 pies/min) y puede superar los 40 m/s (7 900 pies/min). Para los propósitos de esta exposición, el término «alto cizallamiento» hace referencia a los dispositivos de rotor estátor mecánicos (p. ej. molinos coloidales o dispersores de rotor/estátor) que son capaces de alcanzar velocidades periféricas superiores a 5,1 m/s. (1000 pies/min) y que requieren un dispositivo de alimentación eléctrica accionado mecánicamente externo para proporcionar energía al flujo de alimentación a procesar. Por ejemplo, en un dispositivo de cizallamiento, se puede lograr una velocidad periférica superior a 22,9 m/s (4 500 pies/min) y puede superar los 40 m/s (7 900 pies/min). En algunos modos de realización, un dispositivo de cizallamiento puede procesar al menos 300 L/h a una velocidad periférica de al menos 22,9 m/s (4 500 pies/min). El consumo de energía variará dependiendo de la viscosidad, temperatura y presión de la operación. Un dispositivo de alto cizallamiento combina una alta velocidad periférica con un espacio de cizallamiento muy pequeño para producir un cizallamiento significativo en el material que se está procesando. El volumen de cizallamiento dependerá de la viscosidad del fluido. En consecuencia, se crea una región local de elevada presión y temperatura en la punta del rotor durante el funcionamiento del dispositivo de alto cizallamiento. En algunos casos la presión elevada local es de alrededor de 1034,2 MPa (150.000 psi). En algunos casos la temperatura elevada local es de aproximadamente 500°. En algunos casos, estas elevadas presiones y temperaturas pueden persistir durante nanosegundos o picosegundos.

30 **[0031]** Sin querer quedar limitados por una teoría concreta, se cree que el nivel o grado de mezclado de alto cizallamiento es suficiente para producir condiciones localizadas no ideales. Se cree que ocurren condiciones no ideales localizadas en el dispositivo de alto cizallamiento resultando en temperaturas y presiones aumentadas, considerando que el aumento más significativo se da en las presiones localizadas. El aumento de presiones y temperaturas dentro del dispositivo de alto cizallamiento es instantáneo y localizado y vuelve rápidamente a las condiciones medias una vez fuera del dispositivo de alta velocidad de cizallamiento. En algunos casos, el dispositivo de mezclado de alto cizallamiento induce una cavitación de intensidad suficiente como para disociar uno o más componentes del flujo de alimentación en radicales libres, lo que puede intensificar una interacción (p. ej., una reacción química) o permitir que tenga lugar una interacción en condiciones menos rigurosas de lo exigido de otro modo. La cavitación también puede aumentar la velocidad de los procesos de transporte al producir una turbulencia local y microcirculación líquida (corriente acústica). Una visión general de la aplicación del fenómeno de cavitación en las aplicaciones de procesamiento químico/físico la proporciona Gogate et al., "Cavitation: A technology on the horizon," Current Science 91 (No.1): 35-46 (2006).

45 **[0032]** Una aproximación de entrada de energía en el fluido (kW/L/min) puede estimarse midiendo la energía del motor (kW) y la salida de fluido (L/min). Como se menciona arriba, la velocidad periférica es la velocidad (pies/min o m/s) asociada al extremo de uno o más elementos giratorios que crean la fuerza mecánica aplicada a los componentes del flujo de alimentación. En algunos modos de realización, el gasto de energía de un

dispositivo de alto cizallamiento es superior a 1000 W/m^3 . En modos de realización, el gasto de energía del dispositivo de cizallamiento está en el intervalo de entre $3\,000 \text{ W/m}^3$ hasta $7\,500 \text{ W/m}^3$ aproximadamente.

[0033] La velocidad de cizallamiento es la velocidad periférica dividida por el ancho del espacio de cizallamiento (margen mínimo entre el rotor y estátor). La velocidad de cizallamiento generado en un dispositivo de cizallamiento puede ser superior a $20\,000 \text{ s}^{-1}$. En algunos modos de realización la velocidad de cizallamiento es de al menos $40\,000 \text{ s}^{-1}$. En algunos modos de realización la velocidad de cizallamiento es de al menos $100\,000 \text{ s}^{-1}$. En algunos modos de realización la velocidad de cizallamiento es de al menos $500\,000 \text{ s}^{-1}$. En algunos modos de realización la velocidad de cizallamiento es de al menos $1\,000\,000 \text{ s}^{-1}$. En algunos modos de realización la velocidad de cizallamiento es de al menos $1\,600\,000 \text{ s}^{-1}$. En modos de realización, la velocidad de cizallamiento generada por un dispositivo de cizallamiento está en el intervalo entre $20\,000 \text{ s}^{-1}$ y $100\,000 \text{ s}^{-1}$. Por ejemplo, en una aplicación la velocidad periférica del rotor es de unos 40 m/s ($7\,900 \text{ pies/min}$) y el ancho de espacio de cizallamiento es de $0,0254 \text{ mm}$ ($0,001 \text{ pulgadas}$) produciendo una velocidad de cizallamiento de $1\,600\,000 \text{ s}^{-1}$. En otra aplicación la velocidad periférica del rotor es de unos $22,9 \text{ m/s}$ ($4\,500 \text{ pies/min}$) y el ancho de espacio de cizallamiento es de $0,0254 \text{ mm}$ ($0,001 \text{ pulgadas}$) produciendo una velocidad de cizallamiento de $901\,600 \text{ s}^{-1}$. En algunos modos de realización, el dispositivo de cizallamiento comprende un molino coloidal. Molinos coloidales adecuados son fabricados por IKA® Works, Inc. Wilmington, NC y APV North America, Inc. Wilmington, MA, por ejemplo. En algunos casos, el dispositivo de cizallamiento comprende el reactor Dispax Reactor® de IKA® Works, Inc.

[0034] El dispositivo de alto de cizallamiento comprende al menos un elemento giratorio que crea una fuerza mecánica aplicada sobre el flujo que pasa a través de él. El dispositivo de alta velocidad de cizallamiento comprende al menos un estátor y al menos un rotor separados por un espacio. Por ejemplo, los rotores pueden tener forma cónica o de disco y pueden estar separados de un estátor con forma complementaria. En modos de realización, tanto el rotor como el estátor comprenden una pluralidad de dientes espaciados de manera circunferencial. En algunos modos de realización, el estátor o estátors son ajustables para obtener el espacio de cizallamiento deseado entre el rotor y el estátor de cada generador (serie de rotor/estátor). Las ranuras entre los dientes del rotor y/o el estátor pueden alternar la dirección en fases alternas para un incremento de turbulencia. Cada generador puede activarse con cualquier sistema de activación adecuado configurado para proporcionar la rotación necesaria.

[0035] En algunos modos de realización, el espacio mínimo (ancho de espacio de cizallamiento) entre el estátor y el rotor está en el intervalo entre aproximadamente $0,0254 \text{ mm}$ ($0,001 \text{ pulgadas}$) y $3\,175 \text{ mm}$ ($0,125 \text{ pulgadas}$). En determinados modos de realización, el mínimo espacio (ancho de espacio de cizallamiento) entre el estátor y el rotor es de aproximadamente $1,52 \text{ mm}$ ($0,060 \text{ pulgadas}$). En ciertas configuraciones, el espacio mínimo (espacio de cizallamiento) entre el rotor y el estátor es de al menos $1,78 \text{ mm}$ ($0,07 \text{ pulgadas}$). La velocidad de cizallamiento producida por el dispositivo de alto cizallamiento puede variar con la posición longitudinal a lo largo del circuito del flujo. En algunos modos de realización, el rotor se establece para rotar a una velocidad acorde con el diámetro del rotor y la velocidad periférica deseada. En algunos modos de realización, el dispositivo de alto cizallamiento tiene un espacio fijo (ancho de espacio de cizallamiento) entre el estátor y el rotor. De manera alternativa, el dispositivo de alto cizallamiento tiene un espacio (ancho de espacio de cizallamiento) ajustable.

[0036] En algunos modos de realización, el dispositivo de cizallamiento comprende una cámara de dispersión de fase única (por ejemplo, una combinación de un sólo rotor/estátor, un único generador). En algunos modos de realización, un dispositivo de cizallamiento es un dispersor de fase múltiple en línea y comprende una pluralidad de generadores. En ciertos modos de realización, el dispositivo de cizallamiento comprende al menos dos generadores. En otros modos de realización, un dispositivo de alto cizallamiento comprende al menos 3 generadores de alto cizallamiento. En algunos modos de realización, el dispositivo de alto cizallamiento es un mezclador multi-fase en el que la velocidad de cizallamiento (que, como se menciona arriba, varía de manera proporcional con la velocidad periférica y de manera inversa con el ancho de espacio del rotor/estátor) varía con la posición longitudinal a lo largo del recorrido del flujo como se describe en detalle a continuación.

[0037] En algunos modos de realización, cada fase del dispositivo de alta velocidad de cizallamiento tiene herramientas de mezclado intercambiables, ofreciendo flexibilidad. Por ejemplo, el reactor DR 2000/4 Dispax Reactor® de IKA® Works, Inc. Wilmington, NC y APV North America, Inc. Wilmington, MA, comprende un módulo de dispersión de tres fases. Este módulo puede comprender hasta tres combinaciones (generadores) de rotor/estátor, eligiendo entre fino, medio, grueso, y súper fino para cada fase. Esto permite la creación de dispersiones con una distribución estrecha del tamaño de burbuja y tamaño de partícula deseados. En algunos modos de realización, cada una de las fases se activa con un generador súper fino. En algunos modos de realización, al menos una de las series del generador tiene un espacio mínimo de rotor/estátor (ancho de espacio de cizallamiento) mayor que aproximadamente $5,0 \text{ mm}$ ($0,20 \text{ pulgadas}$). En modos de realización alternativos, al menos una de las series de generador tiene un espacio mínimo de rotor/estátor mayor que aproximadamente $1,78 \text{ mm}$ ($0,07 \text{ pulgadas}$).

5 **[0038]** La figura 1A presenta una sección transversal longitudinal de un dispositivo de cizallamiento 200 adecuado. El dispositivo de cizallamiento 200 de la figura 1A es un dispositivo de dispersión comprendiendo una combinación 220 de un rotor 222 y un estátor 227. La combinación rotor-estátor pueden conocerse como generador 220 o fase sin limitación. El rotor 222 y el estátor 227 están colocados a lo largo del eje de activación 250.

10 **[0039]** Para el generador 200, el rotor 222 se activa de manera giratoria mediante entrada 250 y rota sobre el eje 260 como se indica con la flecha 265. La dirección de rotación puede ser opuesta a la mostrada por la flecha 265 (p. ej., en dirección de las agujas del reloj o en el sentido contrario a las agujas del reloj sobre el eje de rotación 260). El estátor 227 está acoplado de manera fijable a la pared 255 del dispositivo de alto cizallamiento. El generador 220 tiene un ancho de espacio de cizallamiento que es la distancia mínima entre el rotor y estátor. En el modo de realización de la figura 1A, el generador 220 comprende un espacio de cizallamiento 225.

15 **[0040]** El generador 220 puede comprender una caracterización gruesa, media, fina, y súper fina. Los rotores 222 y estátors 227 pueden tener un diseño dentado. El generador 220 puede comprender dos o más series de dientes de rotor-estátor. En modos de realización, el rotor 222 comprende dientes de rotor espaciados de manera circunferencial por la circunferencia del rotor. En modos de realización, el estátor 227 comprende dientes de estátor espaciados de manera circunferencial por la circunferencia de cada rotor.

20 **[0041]** El dispositivo de cizallamiento 200 está configurado para recibir mezclas de fluidos en la entrada 205. Las mezclas de fluidos accediendo por la entrada 205 se bombean en serie a través del generador 220, para que se formen las dispersiones producto. Las dispersiones producto salen del dispositivo de cizallamiento 200 a través de la salida 210. El rotor 222 de un generador 220 rota a una velocidad relativa al estátor fijo 227, proporcionando una velocidad de cizallamiento ajustable. La rotación del rotor bombea el fluido, como la mezcla de fluidos accediendo por la entrada 205, hacia el exterior a través de los espacios de cizallamiento (y, si existen, a través de los espacios entre los dientes de rotor y los espacios entre los dientes de estátor), creando una condición localizada de cizallamiento. Las fuerzas de cizallamiento ejercidas sobre el fluido en el espacio de cizallamiento 225 (y, si existen, en los espacios entre los dientes de rotor y los dientes de estátor) a través de los que el fluido fluye procesan el fluido y crean una dispersión producto. La dispersión producto sale del dispositivo de cizallamiento 200 a través de la salida 210.

30 **[0042]** En determinados casos, el dispositivo de cizallamiento 200 comprende un homogeneizador ULTRA-TURRAX® de IKA® Works, Inc. Wilmington, NC. Hay varios modelos disponibles de diferentes tamaños, capacidades de volumen, caudales, velocidades periféricas, conexiones de entrada/salida, caballos de potencia, revoluciones por minuto de salida, y rangos de temperatura operables. Por ejemplo, el homogeneizador T10 básico ULTRA-TURRAX® proporciona un control continuo de la velocidad con un intervalo de velocidad de 8 000-30 000 min⁻¹ y elementos dispersantes ajustables.

35 **[0043]** En determinados modos de realización, puede emplearse más de una etapa o combinación de rotor y estátor. Por ejemplo, dos o tres etapas de combinaciones de rotor-estátor están conectadas en serie a lo largo del mismo eje de activación para permitir la flexibilidad para proporcionar una tensión de cizallamiento variable. Las mezclas de fluidos se pasan a través de diferentes etapas de las combinaciones de rotor-estátor para ser procesadas en serie hasta que se formen los productos de dispersión deseados. Ejemplos de parámetros de funcionamiento ajustables son el tamaño del rotor, el tamaño del estátor, el espacio de cizallamiento, la velocidad del rotor, la velocidad periférica, la velocidad de cizallamiento, el caudal, el tiempo de permanencia.

40 **[0044]** La figura 1B presenta una vista en sección transversal longitudinal de un dispositivo de cizallamiento de tres fases 200, comprendiendo tres fases o combinaciones de rotor-estátor 220, 230, 240 como un dispositivo de dispersión. Las combinaciones rotor-estátor se conocen como generadores 220, 230, 240 o fases sin limitación. Tres series rotor/estátor o generadores 220, 230 y 240 se alinean en series a lo largo del eje de activación 250.

45 **[0045]** El primer generador 220 comprende un rotor 222 y un estátor 227. El segundo generador 230 comprende un rotor 223 y un estátor 228. El tercer generador 240 comprende un rotor 224 y un estátor 229. Para cada generador el rotor se activa de manera giratoria mediante la entrada 250 y rota sobre el eje 260 como se indica con la flecha 265. La dirección de rotación puede ser opuesta a la mostrada por la flecha 265 (p. ej., en dirección de las agujas del reloj o en el sentido contrario a las agujas del reloj sobre el eje de rotación 260). Los estátors 227, 228, y 229 están acoplados de manera fija a la pared 255 del dispositivo de alta velocidad de cizallamiento 200.

50 **[0046]** Como se ha mencionado aquí anteriormente, cada generador tiene un ancho de espacio de cizallamiento que es la distancia mínima entre el rotor y estátor. En el modo de realización de la figura 1B, el primer generador 220 comprende un primer espacio de cizallamiento 225; el segundo generador 230 comprende un segundo espacio de cizallamiento 235; y el tercer generador 240 comprende un tercer espacio de cizallamiento 245. En modos de realización, los espacios de cizallamiento 225, 235, 245 tienen un ancho en el intervalo de entre 0,025 mm a 10,0 mm. Alternativamente, el proceso comprende el uso de un dispositivo de alta

velocidad de cizallamiento 200 en el que los espacios 225, 235, 245 tienen un ancho en el intervalo entre 0,5 mm y 2,5 mm aproximadamente. En algunos casos el ancho del espacio de cizallamiento se mantiene a aproximadamente 1,5 mm. De manera alternativa, los anchos de espacio de cizallamiento 225, 235, 245 son diferentes para los generadores 220, 230, 240. En algunos casos, el ancho del espacio de cizallamiento 225 del primer generador 220 es mayor al ancho del espacio de cizallamiento 235 del segundo generador 230, que es a su vez mayor que el ancho de espacio de cizallamiento 245 del tercer generador 240. Según se ha mencionado arriba, los generadores de cada fase pueden ser intercambiables, ofreciendo flexibilidad. El dispositivo de alto cizallamiento 200 puede configurarse para que la velocidad de cizallamiento aumente de forma gradual longitudinalmente a lo largo de la dirección del flujo 260.

10 **[0047]** Los generadores 220, 230, y 240 pueden comprender una caracterización gruesa, media, fina, y súper fina. Los rotores 222, 223 y 224 y los estatores 227, 228 y 229 pueden tener un diseño dentado. Cada generador puede comprender dos o más series de dientes de rotor-estator. En modos de realización, los rotores 222, 223 y 224 comprenden más de 10 dientes de rotor espaciados de manera circunferencial alrededor de la circunferencia de cada rotor. En modos de realización, los estatores 227, 228 y 229 comprenden más de diez dientes de estator espaciados de manera circunferencial alrededor de la circunferencia de cada rotor. En modos de realización, el diámetro interior del rotor es de unos 12 cm. En modos de realización, el diámetro exterior del estator es de unos 6 cm. En modos de realización, el diámetro del estator es de unos 6,4 cm. En algunos modos de realización los rotores tienen un diámetro de 60 mm y los estatores de 64 mm, proporcionando un espacio de unos 4 mm. En ciertos modos de realización, cada una de las tres fases funciona con un generador súper fino, comprendiendo un espacio de cizallamiento de entre aproximadamente 0,025 mm y aproximadamente 4 mm. Para las aplicaciones en las que se envían partículas sólidas a través del dispositivo de alto cizallamiento 40, el ancho del espacio de cizallamiento apropiado (mínimo espacio entre el rotor y el estator) puede seleccionarse para una reducción apropiada del tamaño de la partícula y aumentar el área de superficie de la partícula. En modos de realización, esto puede ser beneficioso para aumentar la zona de superficie de medicamentos sólidos al cizallar y dispersar las partículas.

20 **[0048]** Un dispositivo de alto cizallamiento 200 está configurado para recibir un flujo de alimentación en la entrada 205. El flujo de alimentación accediendo por la entrada 205 se bombea en serie a través de los generadores 220, 230, y después el 240, para que se forme una dispersión. La dispersión sale del dispositivo de alto cizallamiento 200 a través de la salida 210. Los rotores 222, 223, 224 de cada generador rotan a una velocidad alta relativa a los estatores fijos 227, 228, 229, proporcionando una alta velocidad de cizallamiento. La rotación de los rotores bombea el fluido, tal como el flujo de alimentación accediendo por la entrada 205, hacia el exterior a través de los espacios de cizallamiento (y, si existen, a través de los espacios entre los dientes de rotor y los espacios entre los dientes de estator), creando una condición localizada de alta velocidad de cizallamiento. Las fuerzas de alta velocidad de cizallamiento ejercidas sobre el fluido en los espacios de cizallamiento 225, 235 y 245 (y, si existen, en los espacios entre los dientes de rotor y los dientes de estator) a través de los que el fluido fluye procesan el fluido y crean la dispersión. El producto de dispersión sale del dispositivo de alto cizallamiento 200 a través de la salida 210.

30 **[0049]** El producto de dispersión tiene un tamaño de burbuja medio de menos de 5 µm aproximadamente. En modos de realización, el dispositivo de cizallamiento 200, produce una dispersión con un tamaño promedio de burbuja de menos de 1,5 µm aproximadamente. En modos de realización, el dispositivo de cizallamiento 200 produce una dispersión con un tamaño promedio de burbuja de menos de 1 µm; preferiblemente las burbujas tienen un diámetro de submicrones. En ciertos casos, el tamaño medio de la burbuja es de entre 0,1 µm y 1,0 µm aproximadamente. En modos de realización, el dispositivo de cizallamiento 200 produce una dispersión con un tamaño medio de burbuja de menos de 400 µm. En modos de realización, el dispositivo de cizallamiento 200 produce una dispersión con un tamaño medio de burbuja de menos de 100 µm. El dispositivo de cizallamiento 200 produce una dispersión comprendiendo burbujas de gas dispersadas capaces de permanecer dispersas bajo presión atmosférica durante al menos 15 minutos aproximadamente.

40 **[0050]** En determinados casos, el dispositivo de alto cizallamiento 200 comprende un Dispax Reactor® de IKA® Works, Inc. Wilmington, NC y APV North America, Inc. Wilmington, MA. Hay varios modelos disponibles con varias conexiones de entrada/salida, caballos de potencia, velocidades periféricas, revoluciones por minuto de salida, y velocidades de flujo. La selección del dispositivo de alto cizallamiento dependerá de los requerimientos del rendimiento y del tamaño de partícula o burbuja en dispersión deseados emergiendo por la salida 210 del dispositivo de alta velocidad de cizallamiento 200. El modelo IKA® DR 2000/4, por ejemplo, comprende una correa de transmisión, un generador 4M, un anillo de sellado de politetrafluoroetileno, una pestaña de entrada de abrazadera sanitaria de 25,4 mm (1 pulgada), una pestaña de salida de abrazadera sanitaria de 19 mm (¾ pulgadas), 2 caballos de potencia energética, una velocidad de salida de unas 7 900 rpm, una capacidad de flujo (agua) de aproximadamente de 300-700 L/h (dependiendo del generador), una velocidad periférica de entre 9,4 - 41 m/s (1 850 pies/min a 8 070 pies/min).

Aplicación del cizallamiento en el tratamiento médico.

[0051] En un modo de realización tal como se muestra en la figura 2A, la aplicación de cizallamiento comprende que un gas terapéutico o un líquido terapéutico inmiscible o una combinación de los mismos y un portador líquido atraviesen un dispositivo de cizallamiento tal como se describe en el presente documento para producir una dispersión, donde la dispersión contiene nanoburbujas de dicho gas o nanopartículas/nanoglóbulos de dicho líquido terapéutico. Tal como se utiliza en el presente documento, «nanoburbujas» o «nanopartículas» hace referencia a burbujas de gas o gotas de líquido con un tamaño en un intervalo de entre subnanómetros hasta 1 000 nanómetros de diámetro. Un dispositivo de cizallamiento produce una dispersión con un tamaño promedio de burbuja o gota de menos de 5 μm aproximadamente. En algunos modos de realización, las burbujas o gotas en el producto de dispersión tienen un diámetro de submicrómetros. El diámetro medio de la burbuja o gota reivindicada es de menos de 1,5 μm . En algunos modos de realización, el dispositivo de cizallamiento produce una dispersión con un tamaño medio de burbuja o gota de menos de 400 nm aproximadamente. En algunos modos de realización, el dispositivo de cizallamiento produce una dispersión con un tamaño medio de burbuja o gota de menos de 100 nm aproximadamente. En un modo de realización, la aplicación de cizallamiento comprende además administrar la dispersión que contiene las nanoburbujas de gas o el líquido terapéutico inmiscible dispersado de tamaño nanométrico a un paciente (p.ej., infusión por vía intravenosa, inyección intravenosa). El portador líquido puede ser cualquier líquido adecuado conocido por un experto en la materia, p. ej., solución salina, solución láctica de Ringer, solución acetada de Ringer.

[0052] En algunos modos de realización, el portador líquido comprende nutrición parenteral total (NPT). La NPT es capaz de satisfacer todas las necesidades nutricionales diarias de un paciente. En algunos casos, se utiliza en el hospital. En otros casos, se utiliza en el hogar. Puesto que las soluciones de NPT están concentradas y pueden causar trombosis de las venas periféricas, se utiliza un catéter venoso central para la administración en tales modos de realización. La utilización de la NPT depende de la condición de los pacientes, por ejemplo, la NPT puede ser la única opción factible para pacientes que no tengan un tracto gastrointestinal funcional o que tengan trastornos que requieran un descanso intestinal total, por ejemplo en algunas etapas de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, obstrucción intestinal, determinados trastornos gastrointestinales pediátricos (p. ej., anomalías gastrointestinales congénitas, diarrea prolongada independientemente de su causa), síndrome del intestino corto debido a la cirugía. La preparación y administración del portador líquido comprendiendo NPT se lleva a cabo utilizando técnicas estériles. Otro tipo de emulsiones líquidas pueden incorporarse también en el portador líquido.

[0053] El gas terapéutico o el líquido terapéutico inmiscible se somete a una velocidad de cizallamiento adecuada durante un periodo de tiempo para que la dispersión producida que salga del dispositivo de cizallamiento contenga nanoburbujas del gas o nanogotas del líquido terapéutico.

[0054] El velocidad de cizallamiento generada en el dispositivo de alto cizallamiento (DAC) puede ser superior a 20 000 s^{-1} . En algunos modos de realización la velocidad de cizallamiento es de al menos 40 000 s^{-1} . En algunos modos de realización la velocidad de cizallamiento es de al menos 100 000 s^{-1} . En algunos modos de realización la velocidad de cizallamiento es de al menos 500 000 s^{-1} . En algunos modos de realización la velocidad de cizallamiento es de al menos 1 000 000 s^{-1} . En algunos modos de realización la velocidad de cizallamiento es de al menos 1 600 000 s^{-1} . En modos de realización, la velocidad de cizallamiento generada por el DAC está en el intervalo entre 20 000 s^{-1} y 100 000 s^{-1} . Por ejemplo, en una aplicación la velocidad periférica del rotor es de unos 40 m/s (7 900 pies/min) y el ancho de espacio de cizallamiento es de 0,0254 mm (0,001 pulgadas) produciendo una velocidad de cizallamiento de 1 600 000 s^{-1} . En otra aplicación la velocidad periférica del rotor es de unos 22,9m/s (4 500 pies/min) y el ancho de espacio de cizallamiento es de 0,0254 mm (0,001 pulgadas) produciendo una velocidad de cizallamiento de 901 600 s^{-1} . En algunos modos de realización, la dispersión producida (o fluido terapéutico) se administra inmediatamente a un paciente por vía intravenosa. La dispersión puede ser estable durante al menos 15 minutos con la presión atmosférica.

[0055] La selección del dispositivo de cizallamiento, la velocidad de cizallamiento, la tensión de cizallamiento, y el tiempo de permanencia aplicado en el dispositivo de cizallamiento depende de la cantidad de fluido terapéutico necesario, la concentración de gas o de líquido terapéutico que contenga el mismo, y el tamaño de las nanoburbujas de gas o el líquido terapéutico inmiscible dispersado de tamaño nanométrico. Por ejemplo, concentraciones de gas más altas y burbujas de gas más pequeñas pueden requerir un mayor tiempo de permanencia.

[0056] En relación a la figura 2B, un portador líquido (5) y un gas terapéutico o un líquido terapéutico inmiscible o una combinación de los mismos (8) se introducen en el dispositivo de cizallamiento (40) (en la entrada 205 de las figuras 1A y 1B). El gas terapéutico o el líquido terapéutico inmiscible se dispersa en nanoburbujas o en nanogotas en el portador líquido. En algunos modos de realización, se incluye una bomba (10) para controlar el caudal del portador líquido en el dispositivo de cizallamiento (40). La bomba (10) está configurada para un funcionamiento continuo o semicontinuo, y puede ser cualquier dispositivo de bombeo adecuado. En algunos modos de realización, se utiliza una bomba para controlar el caudal del gas terapéutico en el dispositivo de cizallamiento (40) (no se muestra en la figura 2B).

[0057] En algunos modos de realización, la temperatura del dispositivo de cizallamiento 40 se mantiene por una unidad de control de temperatura 30, donde dicha unidad de control de temperatura 30 es cualquier dispositivo conocido por un experto en la materia y tiene la capacidad de mantener una temperatura entre 0-100 °C con fluctuaciones de ± 2 °C. El dispositivo de cizallamiento 40 está configurado para estar en comunicación fluida (en la salida 210 de las figuras 1A y 1B) con el depósito 50, donde dicha comunicación fluida puede ser cualquiera conocida por un experto en la materia. La temperatura del depósito 50 se mantiene por una unidad de control de temperatura 30, donde dicha unidad de control de temperatura 30 es cualquier dispositivo conocido por un experto en la materia y tiene la capacidad de mantener una temperatura entre 0-100 °C con fluctuaciones de ± 2 °C. En algunos modos de realización, se incluye una bomba 45 para controlar el caudal de la dispersión producida (es decir, el fluido terapéutico) que entra en el depósito 50. La bomba 45 está configurada para un funcionamiento continuo o semicontinuo, y puede ser cualquier dispositivo de bombeo adecuado. En algunos casos, la dispersión producida o el fluido terapéutico 60 conteniendo nanoburbujas de gas o líquido terapéutico inmiscible dispersado de tamaño nanométrico se administra a un paciente por vía intravenosa.

[0058] En algunos modos de realización, la aplicación del cizallamiento es especialmente útil para crear fluidos terapéuticos. Por ejemplo, el ozono como un gas terapéutico se dispersa en una solución salina en burbujas de gas que están en la escala nanométrica o subnanométrica. Cuando tales dispersiones se inyectan o infunden en los pacientes, el gas ozono se distribuye en el flujo sanguíneo y transportado a varios órganos y tejidos. Como el tamaño de las burbujas de gas producidas es pequeño (de tamaño nano o subnanométrico), el gas ozono tiene la capacidad de superar la barrera hematoencefálica (BHE) para acceder al cerebro y por consiguiente ser terapéuticamente eficaz.

[0059] En algunos modos de realización, el portador líquido comprende un potenciador para transportar el gas terapéutico o el líquido terapéutico inmiscible. Por ejemplo, puede utilizarse la molécula 300 tal como se muestra en la figura 3. La molécula 300 es triestearina (o octadecanoato de 1,3-Di(octadecanoiloxi)propan-2-il o triestearina o trioctadecanoína o triestearato de glicerina o triestearato de glicerilo), que es un triglicérido, un éster de glicerilo de ácido esteárico, derivado de las grasas. La molécula 300 tiene una cadena principal 301, ramas 302 y puertos vacantes 303. Asimismo, la molécula 300 puede moverse libremente alrededor del eje Y o el eje X. Las moléculas de gas se pegan a tal potenciador (molécula 300) a través de los puertos vacantes 303, en especial bajo la acción de alto cizallamiento. El uso de dicho potenciador promueve el transporte del gas terapéutico o del líquido terapéutico inmiscible al sitio diana, y en consecuencia aumenta la eficacia del tratamiento.

[0060] Al producir radicales libres homólogos bajo la acción de alto cizallamiento, el método expuesto en el presente documento es capaz de revertir los efectos perjudiciales causados por los radicales libres. El término «radicales libres homólogos» tal como se entiende en el presente documento hace referencia a los radicales libres que causan efectos correctores o neutralizantes en los radicales libres perjudiciales. Por ejemplo, el oxígeno puede ser un radical libre perjudicial en algunos procesos y en este caso el hidrógeno es su radical libre homólogo, que es capaz de revertir los efectos perjudiciales causados por el radical de oxígeno (p. ej., estrés oxidativo, mutación genética, cáncer). En otros casos el radical libre crea una carga iónica en el gas terapéutico o en el compuesto líquido. Entonces, el compuesto terapéutico cargado es atraído preferentemente a la superficie de determinadas células tumorales, dando como resultado un tratamiento de células malignas más localizado.

40 Ejemplos.

[0061] Reducción del estrés oxidativo. En un modo de realización, el hidrógeno (H_2) como un gas terapéutico se procesa en un dispositivo de cizallamiento tal como se describe en el presente documento para reducir el nivel de estrés oxidativo en un paciente. Sin querer quedar limitados por la teoría, cuando la dispersión producida (o fluido terapéutico) se introduce en un paciente, las nanoburbujas de hidrógeno que contiene reducen la cantidad de EOR y restablecen el equilibrio redox necesario en el paciente. Por consiguiente, se reduce el daño celular provocado por el estrés oxidativo y se alivian las varias afecciones (p. ej., envejecimiento, derrames cerebrales) asociadas con el estrés oxidativo. Los niveles de gases terapéuticos en la dispersión (o en el portador líquido) dependen de la velocidad de inyección en el cuerpo y también del nivel mínimo más allá del cual la concentración de gas podría no ser terapéutica y convertirse en tóxica. Por tanto, la concentración de gas es determinada por el nivel en el que se observe el efecto terapéutico deseado.

[0062] Oxigenación de la sangre. En un modo de realización, el oxígeno (O_2) como gas terapéutico es procesado en un dispositivo de cizallamiento tal como se describe en el presente documento para facilitar la oxigenación de la sangre en un paciente. Sin querer quedar limitados por la teoría, cuando la dispersión producida (o fluido terapéutico) se introduce en un paciente, las nanoburbujas de oxígeno que contiene mejoran el nivel de oxigenación de la sangre en un paciente. Los niveles de gases terapéuticos en la dispersión (o en el portador líquido) dependen de la velocidad de inyección en el cuerpo y también del nivel mínimo más allá del cual la concentración de gas podría no ser terapéutica y convertirse en tóxica. Por tanto, la concentración de gas es determinada por el nivel en el que se observe el efecto terapéutico deseado. En algunos casos, la dispersión

producida se utiliza en conjunto con sustitutivos de la sangre, portadores de oxígeno basados en hemoglobina (HBOC, por sus siglas en inglés), o emulsiones de perfluorocarbono (PFC).

- 5 **[0063] Modulación de la vasoactividad.** En un modo de realización, el sulfuro de hidrógeno (H_2S) como un gas terapéutico se procesa en un dispositivo de cizallamiento tal como se describe en el presente documento para modular la vasoactividad de un paciente. Se ha demostrado que el sulfuro de hidrógeno (H_2S) es una molécula de señalización de células vasculares cardioprotectoras endógenas (véase por ejemplo, Benavides et al., Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol. 104, N.º 46, 17977-17982). Los efectos cardiovasculares *in vivo* e *in vitro* del H_2S incluyen un descenso de la presión sanguínea, cardioprotección contra el daño por reperfusión isquémica, y vasorrelajación dependiente del O^2 . Sin querer quedar limitados por la teoría, cuando la dispersión producida (o fluido terapéutico) se introduce en un paciente, las nanoburbujas de sulfuro de hidrógeno que contiene facilitan la modulación de la vasoactividad en el paciente. En algunos casos, las nanoburbujas de sulfuro de hidrógeno introducidas en el paciente reducen múltiples factores de riesgo asociados con enfermedades cardiovasculares, como un aumento de especies de oxígeno reactivo, hipertensión, colesterol alto, agregación plaquetaria, y coagulación sanguínea. Los niveles de gases terapéuticos en la dispersión (o en el portador líquido) dependen de la velocidad de inyección en el cuerpo y también del nivel mínimo más allá del cual la concentración de gas podría no ser terapéutica y convertirse en tóxica. Para gases como el sulfuro de hidrógeno, se cree que un nivel tóxico en el cuerpo ronda alrededor de las 300-350 ppm. Por tanto, la concentración de gas es determinada por el nivel en el que se observa el efecto terapéutico con efectos secundarios mínimos.
- 10
- 15
- 20 **[0064] Tratamiento del cáncer.** En modo de realización, un gas terapéutico o un líquido terapéutico inmiscible es procesado en un dispositivo de cizallamiento tal como se describe en el presente documento para tratar el cáncer en un paciente. Sin querer quedar limitados por la teoría, cuando la dispersión producida (o fluido terapéutico) se introduce en un paciente, las nanoburbujas o el líquido terapéutico inmiscible dispersado de tamaño nanométrico contenido en el mismo es capaz de destruir células cancerosas a la vez que protege las células normales/sanas en el paciente porque las células cancerosas son más débiles comparadas con las células normales. Dicho tratamiento es especialmente útil en el tratamiento de neoplasias hematológicas, como la leucemia, linfoma, y mieloma múltiple. Gases terapéuticos adecuados incluyen ozono, gases basados en azufre, monóxido de carbono, oxígeno, hidrógeno, nitrógeno, gases anestésicos (p. ej., óxido nitroso), gases nobles, fármacos que están en forma gaseosa a temperatura ambiente, y mezclas de los mismos. Líquidos terapéuticos inmiscibles que se utilizan para tratar las células del cáncer incluyen compuestos antioxidantes como la curcumina (cúrcuma) u otros tratamientos basados en lípidos que son insolubles en sistemas acuosos además de técnicas más nuevas para el tratamiento del cáncer como la terapia por captura de neutrones de boro (BNCT, por sus siglas en inglés). En algunos modos de realización, el dispositivo de cizallamiento produce una dispersión con un tamaño medio de burbujas de menos de alrededor de 5 μm de diámetro. En algunos modos de realización, las burbujas de la dispersión producida tienen un diámetro de submicrómetros. En algunos modos de realización, el tamaño medio de burbuja es desde aproximadamente 0,1 μm hasta aproximadamente 5 μm de diámetro. En algunos modos de realización, el dispositivo de cizallamiento produce una dispersión con un tamaño medio de burbujas de menos de 400 nm de diámetro. En algunos modos de realización, el dispositivo de cizallamiento produce una dispersión con un tamaño medio de burbujas de menos de 100 nm de diámetro.
- 25
- 30
- 35
- 40 **[0065]** En algunos modos de realización, el oxígeno y un portador líquido se procesa en un dispositivo de alto cizallamiento y se administra a un paciente con cáncer en conjunto con la quimioterapia o radioterapia existente. Suministrar oxígeno a los tumores cancerosos incrementa significativamente las posibilidades de recuperación del paciente porque aumentar ligeramente el suministro de oxígeno fortalece los vasos sanguíneos en las células cancerosas, haciendo que la quimioterapia o la radioterapia sea más efectiva. (Las células que están dañadas y débiles tienen un suministro de oxígeno restringido y son menos sensibles a los tratamientos existentes). En algunos modos de realización, el método expuesto en el presente documento se utiliza para tratar cánceres en sus últimas etapas o cánceres que se han metastatizado.
- 45
- [0066]** En algunos modos de realización, el método promueve el tratamiento del cáncer convirtiendo gases terapéuticos y/o líquidos terapéuticos inmiscibles en una forma en la que pueden ser transportados y reaccionar con y destruir las células cancerosas. Pasar compuestos orgánicos a través del dispositivo de alto cizallamiento crea cargas de radicales libres que permiten que los tratamientos del cáncer ataquen de manera selectiva tumores y células cancerosas. Cualquier terapéutica del cáncer líquida o gaseosa puede colocarse a través del dispositivo de cizallamiento resultando en la formación de radicales libres y un tratamiento cargado que ataca de manera selectiva las células cancerosas.
- 50
- 55 **[0067] Incorporación de nanodiamantes.** En algunos otros modos de realización, un agente terapéutico, nanodiamantes, y un portador líquido se procesan en un dispositivo de alto cizallamiento tal como se describe en el presente documento para producir una dispersión, y la dispersión se administra a un paciente por vía intravenosa. En algunos casos, los nanodiamantes ayudan al agente terapéutico (p. ej., doxorubicina) a introducirse en las células tumorales quimio-resistentes y a destruir dichas células tumorales.

[0068] Anestesia. En un modo de realización, un compuesto anestésico gaseoso (gas anestésico) es procesado en un dispositivo de cizallamiento tal como se describe en el presente documento para anestésiar a un paciente. Sin querer quedar limitados por la teoría, cuando la dispersión producida (o fluido terapéutico) se introduce en un paciente, las nanoburbujas de gas o el líquido terapéutico inmiscible dispersado de tamaño nanométrico del compuesto anestésico contenido en el mismo son capaces de causar los efectos anestésicos deseados en el paciente. Dicho método es especialmente útil para incorporar anestésicos gaseosos que son insolubles o que tienen baja solubilidad en una fase líquida para formar una dispersión e introducirse en un paciente. Gases anestésicos adecuados incluyen etileno (solubilidad de 0,015 g/100 m en agua a 20 °C) ciclopropilo (solubilidad de 537 ppm en agua a 21 °C), diviniléter (0,0749 moles/l en agua a 37 °C), etilcloruro (solubilidad 0,678 % en peso en agua a 21 °C), y tricloroetileno (solubilidad de 0,1 g/100 ml en agua a 20 °C), y cloroetano (solubilidad de 0.0078 moles/L en agua a 20 °C).

[0069] Tratamiento por mutación genética. En un modo de realización, un gas terapéutico o un líquido terapéutico inmiscible es procesado en un dispositivo de cizallamiento tal como se describe en el presente documento para reaccionar con células que tienen mutaciones genéticas y hacer que la mutación sea inactiva bloqueando el(los) centro(s) activo(s) de la mutación. En algunos casos, la mutación genética es causada por la oxidación, y el hidrógeno es utilizado para revertir dichos efectos. En algunos casos adicionales, se utiliza una combinación de gases terapéuticos. En algunos ejemplos el efecto se describe como una mutación inversa que es consecuencia de una reversión verdadera o supresión. A través del mecanismo de reversión o supresión a nivel celular, el método expuesto en el presente documento es capaz de tratar una variedad de enfermedades, p. ej., el cáncer. Además, dicho método también es capaz de prevenir o ralentizar el proceso de envejecimiento.

[0070] Tratamiento de radiación nuclear. En un modo de realización, un gas terapéutico o un líquido inmiscible es procesado en un dispositivo de cizallamiento tal como se describe en el presente documento para el tratamiento de radiación nuclear en un paciente. En algunos casos, el gas terapéutico utilizado es hidrógeno. Por ejemplo, se sabe que la radiación cósmica causa daños al ADN y a los lípidos asociados con un aumento del estrés oxidativo. El hidrógeno, presentando potentes actividades antioxidantes y antiinflamatorias, es capaz de proporcionar efectos preventivos y/o terapéuticos hacia los eventos adversos inducidos por las radiaciones. En algunos otros casos, el gas terapéutico utilizado es sulfuro de hidrógeno. El gas hidrógeno (H₂) tiene actividades antioxidantes y antiapoptóticas que protegen el cerebro contra las lesiones por isquemia-reperusión y apoplejías reduciendo selectivamente los radicales hidróxilo y peroxinitrito. También se sabe que más de la mitad del daño celular inducido por radiación ionizante está causado por radicales hidróxilos. Reducir los radicales hidróxilos puede mejorar significativamente la protección de las células del daño por radiación. De manera similar, la terapia de hidrógeno puede ser un tratamiento efectivo, específico y único para el síndrome de irradiación aguda.

[0071] En algunos modos de realización, se utiliza una combinación de oxígeno e hidrógeno procesando primero el oxígeno en el dispositivo de alto cizallamiento y suministrando la dispersión que comprende las nanoburbujas de oxígeno a un paciente y luego procesando y suministrando hidrógeno. En algunos modos de realización, el portador líquido comprende NPT, que es capaz de transportar y suministrar una mayor cantidad de radicales libres producidos por acción de alto cizallamiento.

[0072] En algunos modos de realización, el líquido inmiscible es un agente quelante que quela el elemento radiactivo que puede excretarse por vía renal o mediante otras técnicas. Agentes quelantes conocidos incluyen ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA, por sus siglas en inglés).

[0073] Demencia. En un modo de realización, un gas terapéutico es procesado en un dispositivo de cizallamiento tal como se describe en el presente documento para tratar la demencia en un paciente. En algunos modos de realización, se utiliza sulfuro de hidrógeno para tratar la enfermedad de Alzheimer (EA). Se cree que los amiloides (solubles e insolubles) son la causa de varias enfermedades neurodegenerativas. Sin querer quedar limitados por la teoría, los radicales libres H₂S en la dispersión producidos bajo acción de alto cizallamiento son capaces de destruir amiloides, en especial las pequeñas piezas de proteínas de flotación libre (amiloides solubles) en el líquido encefalorraquídeo (ICR). Como se ha mencionado anteriormente, el método expuesto en el presente documento es capaz de suministrar los gases terapéuticos por toda la BHE. En algunos modos de realización, el método expuesto es capaz de destruir los amiloides del hígado, que con el tiempo pueden causar placas cerebrales asociadas con la EA.

[0074] Otras enfermedades. En algunos modos de realización, el método expuesto en el presente documento es capaz de restablecer la función rectal. En algunos modos de realización, el método expuesto en el presente documento es capaz de tratar enfermedades cardíacas. En algunos modos de realización, el método expuesto en el presente documento es capaz de tratar la apoplejía. En algunos modos de realización, el método expuesto en el presente documento es capaz de tratar el coma. En algunos modos de realización, el método expuesto en el presente documento es capaz de tratar la diabetes. En algunos modos de realización, el método expuesto en el presente documento es capaz de tratar la enfermedad de Parkinson (EP). Se cree que el método tal como se describe en el presente documento es capaz de tratar una amplia variedad de trastornos.

[0075] Terapia combinada. La combinación de gases y/o líquidos terapéuticos tal como se expone en el presente documento puede aplicarse procesando una combinación de gases y/o líquidos (p. ej., hidrógeno y sulfuro de hidrógeno) en un dispositivo de alto cizallamiento al mismo tiempo y luego administrando la dispersión producida a un paciente. La combinación de gases y/o líquidos terapéuticos tal como se ha expuesto en el presente documento también puede aplicarse procesando un gas o líquido de la combinación en el dispositivo de alto cizallamiento en primer lugar, administrando la dispersión de dicho gas a un paciente y repitiendo este proceso con el segundo gas o líquido en otro momento que se adecuado. En varios modos de realización, el portador líquido comprende una solución de nutrición parenteral total (NPT). En otros modos de realización, el portador líquido comprende un potenciador para transportar el gas o líquido terapéutico. La NPT y/o el potenciador es capaz de fortalecer los efectos terapéuticos de la terapia combinada.

[0076] Aunque se han mostrado y descrito los modos de realización preferidos de la invención, aquellos expertos en la técnica pueden realizar modificaciones en los mismos sin alejarse del espíritu y principios de la invención. Los modos de realización aquí descritos constituyen solo algunos, y no pretenden tener carácter limitativo. Son posibles numerosas variaciones y modificaciones de la invención expuesta en el presente documento y se encuentran dentro del alcance de la invención. Cuando se mencionan expresamente intervalos o límites numéricos, debería entenderse que dichos intervalos o límites expresos incluyen intervalos o límites iterativos de magnitudes iguales que recaen dentro de los intervalos o límites expresamente mencionados (p. ej., de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 incluye 2, 3, 4, etc.; superior a 0,10 incluye 0,11; 0,12; 0,13; etc.). El uso del término «opcionalmente» con respecto a cualquier elemento de una reivindicación pretende significar que el elemento en cuestión es necesario, o alternativamente, no es necesario. Se pretende que ambas alternativas recaigan dentro del alcance de la reivindicación. El uso de términos más amplios como comprende, incluye, presenta, etc. debe entenderse que respalda términos más específicos como consta de, consta esencialmente de, está constituido sustancialmente por, y similares.

[0077] De este modo, el alcance de protección no queda limitado por la descripción expuesta anteriormente sino que solo queda limitada por las reivindicaciones que siguen, incluyendo dicho alcance todos los equivalentes del asunto objeto de las reivindicaciones. Todas y cada una de las reivindicaciones se incorpora a la especificación como un modo de realización de la presente invención. Por consiguiente, las reivindicaciones son una descripción adicional y son una adición a los modos de realización preferidos de la presente invención. Las exposiciones de todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en el presente documento se incorporan en el presente documento como referencia, en la medida que proporcionen algunos detalles procedimentales o de otro tipo suplementarios a aquellos expuestos en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende:
 - mezclar un gas terapéutico o un líquido terapéutico o una combinación de los mismos con un portador líquido en un dispositivo de alto cizallamiento para producir una dispersión;
- 5 donde la dispersión producida contiene nanoburbujas de dicho gas terapéutico o gotas de dicho líquido terapéutico con un diámetro medio de menos de 1,5 μm y
 - donde dicho portador líquido comprende una solución de nutrición parenteral total (NPT) y/o triestearina para transportar dicho gas terapéutico o dicho líquido terapéutico.
- 10 2. El método según la reivindicación 1 donde dicho gas terapéutico se selecciona del grupo que consiste en ozono, gases basados en azufre, monóxido de carbono, oxígeno, hidrógeno, nitrógeno, un gas anestésico, un gas noble y mezclas de los mismos.
- 15 3. El método según la reivindicación 1 donde dicho líquido terapéutico se selecciona del grupo que consiste en azufre, un sulfato, un organometálico, un antibiótico, un esteroide, una vitamina, un compuesto organosulfurado, disulfuro de alilpropilo, disulfuro de dialilo (DADS o 4,5-ditia-1,7-octadieno), trisulfuro de alilo (DATS), S-alil-cisteína (SAC), una vinilditiina, un compuesto de sulfonilo, un antioxidante, un lípido, un agente quelante y combinaciones de los mismos.
- 20 4. El método según la reivindicación 3, donde dicho antioxidante comprende curcumina (cúrcuma); donde dicho agente quelante comprende ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA); donde dicha vinilditiina comprende 2-vinil-[4H]-1,3-ditiina o 3-vinil-[4H]-1,2-ditiina; donde dicho compuesto organosulfurado comprende alicina; y donde dicho compuesto de sulfonilo comprende ajoeno.
5. El método según la reivindicación 1 donde el gas terapéutico comprende hidrógeno o sulfuro de hidrógeno u oxígeno.
6. El método según la reivindicación 1 donde el gas terapéutico es oxígeno y la dispersión producida es utilizable en conjunto con un sustitutivo de la sangre.
- 25 7. El método según la reivindicación 1 donde se utiliza una combinación de gases terapéuticos o una combinación de líquidos terapéuticos o una combinación de gas y líquido terapéutico.
8. El método según la reivindicación 1 comprendiendo además: incorporar un medicamento en la dispersión producida.
9. Un sistema que comprende:
 - 30 una fuente de gas terapéutico o una fuente de líquido terapéutico o una combinación de los mismos;
 - una fuente de portador líquido configurada para proporcionar un portador comprendiendo una solución de nutrición parenteral total (NPT) y/o triestearina para transportar dicho gas terapéutico o dicho líquido terapéutico;
 - 35 un dispositivo de alto cizallamiento (DAC), presentando una entrada, una salida, al menos un rotor, y al menos un estátor separado por un espacio de cizallamiento, donde el espacio de cizallamiento es la distancia mínima entre el al menos un rotor y el al menos un estátor y donde la entrada del DAC está en comunicación fluida con la fuente de gas terapéutico o con la fuente de líquido terapéutico o con ambas y la fuente del portador líquido; y
 - 40 una bomba configurada para controlar el caudal y el tiempo de permanencia de un fluido pasando a través del dispositivo de alto cizallamiento.
10. El sistema según la reivindicación 9 que comprende además un dispositivo configurado para la administración por vía intravenosa de fluido a un paciente presentando una entrada, donde la entrada de dicho dispositivo está en comunicación fluida con la salida del DAC.
- 45 11. El sistema según la reivindicación 9 que comprende además un depósito de almacenamiento en comunicación fluida con el DAC y/o una unidad de control de temperatura configurada para controlar la temperatura del DAC y/o del depósito de almacenamiento.
12. El sistema según la reivindicación 11 donde el depósito de almacenamiento está en comunicación fluida con el dispositivo configurado para la administración por vía intravenosa al paciente.

- 5
13. El sistema según la reivindicación 9 donde dicha fuente de gas terapéutico está configurada para suministrar un gas seleccionado del grupo que consiste en ozono, gases basados en azufre, monóxido de carbono, oxígeno, hidrógeno, nitrógeno, un gas anestésico, un gas noble, y combinaciones de los mismos.
 14. El sistema según la reivindicación 9 donde dicha fuente de líquido terapéutico está configurada para suministrar un líquido terapéutico seleccionado del grupo que consiste en azufre, un sulfato, un organometálico, un antibiótico, un esteroide, una vitamina, un compuesto organosulfurado, disulfuro de alilpropilo, disulfuro de dialilo (DADS o 4,5-ditia-1,7-octadieno), trisulfuro de alilo (DATS), S-alil-cisteína (SAC), una vinilditiina, un compuesto de sulfonilo, un antioxidante, un lípido, un agente quelante, y combinaciones de los mismos.

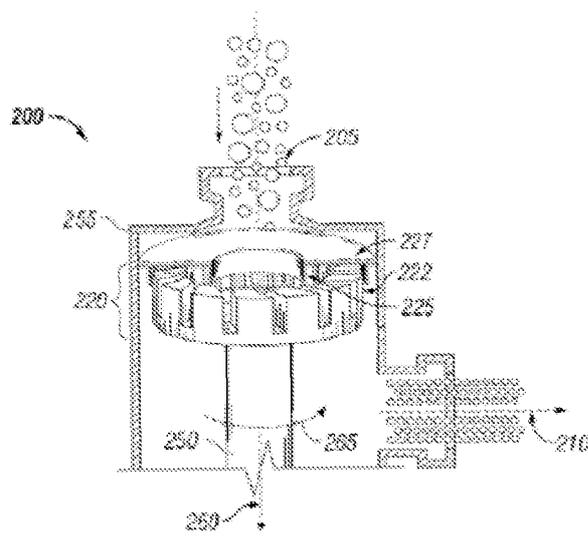


Figura 1A

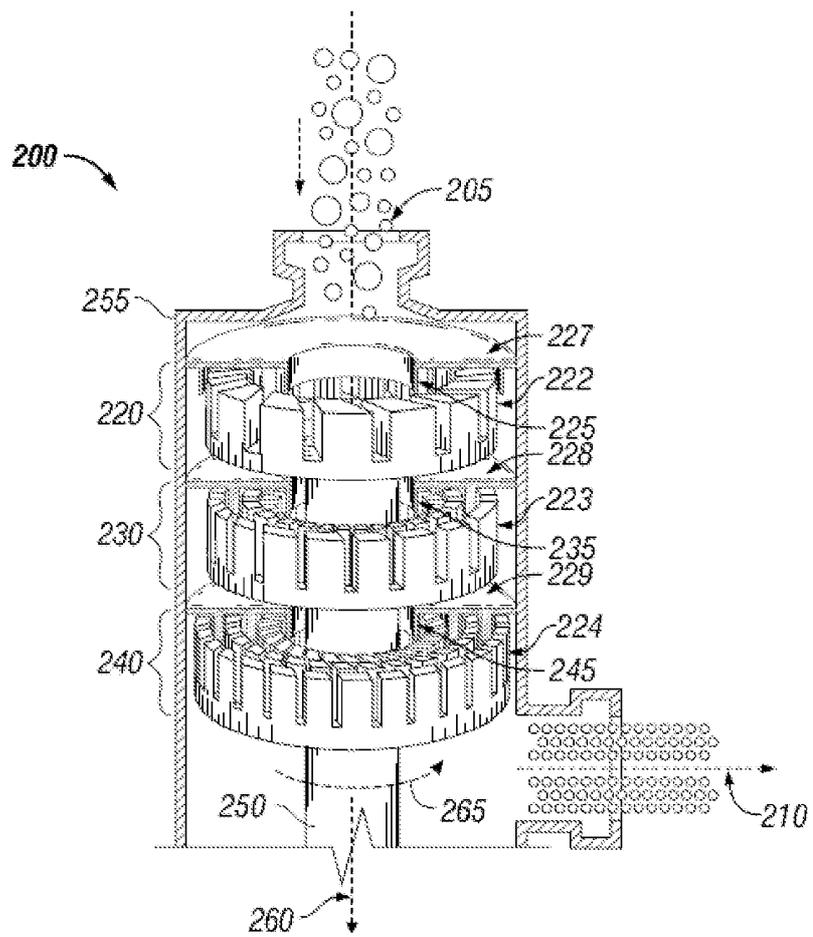


Figura 1B

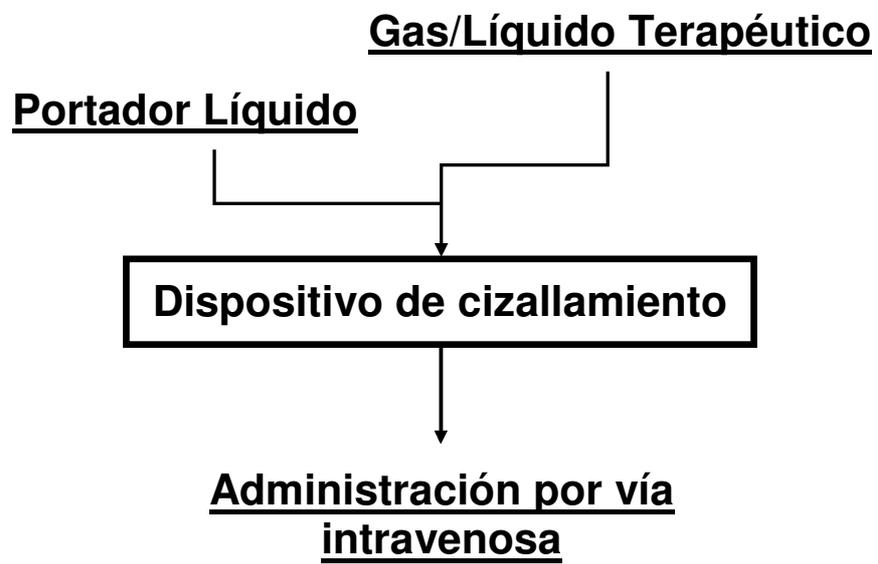


Figura 2A

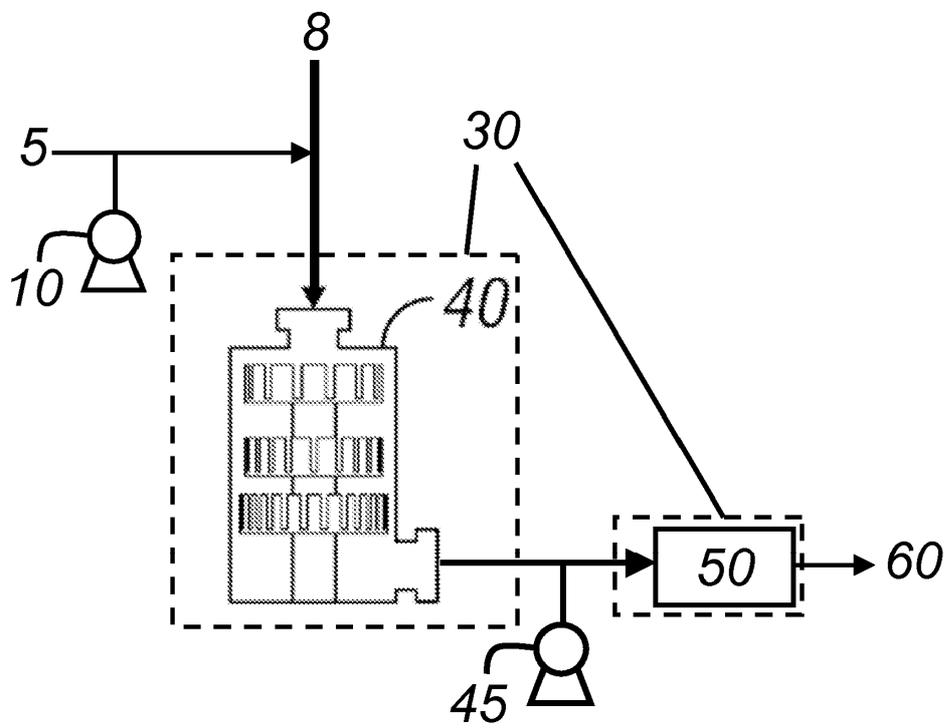


Figura 2B

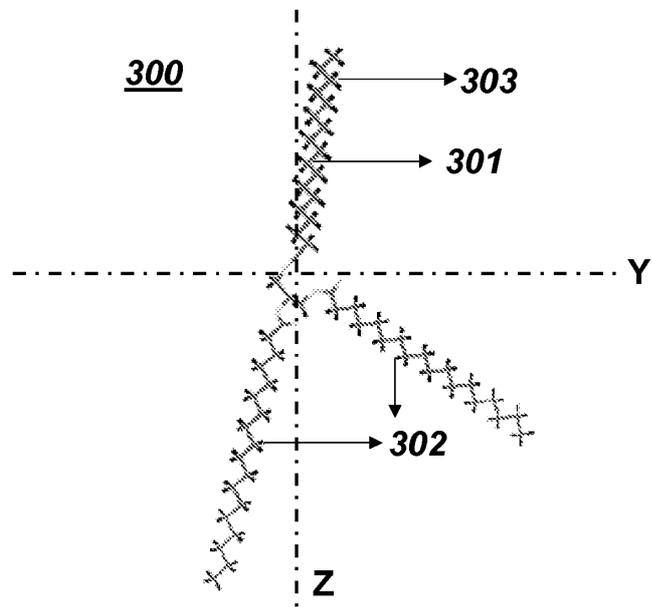


Figura 3