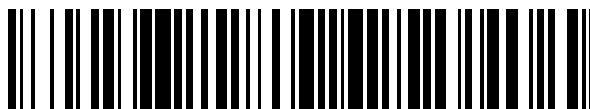


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 914**

51 Int. Cl.:

A61K 31/6615 (2006.01)

A61K 31/688 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.01.2012 PCT/EP2012/000029**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2012 WO12093087**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2012 E 12701434 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2661308**

54 Título: **Composición acuosa hipotónica con bajo contenido de cloruro, con o sin fosfolípidos**

30 Prioridad:

05.01.2011 EP 11000044

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.01.2020

73 Titular/es:

**PRENATAL INTERNATIONAL GMBH (100.0%)
Habichtsfang 8
06126 Halle (Saale), DE**

72 Inventor/es:

TCHIRIKOV, MICHAEL

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 738 914 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

Composición acuosa hipotónica con bajo contenido de cloruro, con o sin fosfolípidos

[0001] La presente invención se refiere a una composición acuosa hipotónica con bajo contenido de cloruro, con o sin fosfolípidos, para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal, o en un procedimiento de diagnóstico que se efectúa en el cuerpo humano o animal. En particular, la utilización de la composición acuosa se considera principalmente para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano, sobre todo como sustitución del líquido amniótico (fluido amniótico), en particular en la amnioinfusión (introducción de suero en la cavidad uterina), preferentemente en el caso de una ruptura prematura de la bolsa de las aguas.

[0002] Una ruptura prematura de la bolsa de las aguas (Preterm Premature Rupture Of Membranes (PPROM)) es una de las causas principales de morbilidad perinatal y mortalidad. Se produce en el 3% de todos los embarazos y es responsable de un tercio de todos los nacimientos prematuros (Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 2003; 101: 178-193). Los factores de riesgo de la PPRM son infecciones (Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008; 371: 75-84), polihidramnios (Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. BJOG 2005; 112: 32-37), diagnóstico prenatal invasivo (Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:171-177) y operaciones fetoscópicas (Gratacos E, Deprest J. Current experience with fetoscopy and the Eurofoetus Registry for fetoscopic procedures. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 92: 151-159). En caso de producirse una hipoplasia pulmonar, el riesgo de mortalidad perinatal asciende aproximadamente a un 80%.

[0003] Las medidas terapéuticas para el tratamiento de la PPRM apuntan al restablecimiento y el mantenimiento del volumen normal de líquido en la cavidad amniótica. Para aumentar el índice de líquido amniótico (AFI), el volumen de líquido en la cavidad amniótica se incrementa de forma continua mediante una amnioinfusión (Tan LK et al. Test amnioinfusion to determine suitability for serial therapeutic amnioinfusion in midtrimester premature rupture of membranes. Fetal Diagn Ther 2003; 18: 183-189; Tranquilli AL et al. Transabdominal amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes: a randomised controlled trial. BJOG 2005; 112: 759-763; Hsu TL et al. The experience of amnioinfusion for oligohydramnios during the early second trimester. Taiwan J Obstet Gynecol 2007; 46 (4)).

[0004] Para completar el volumen de líquido en la cavidad amniótica se suele utilizar una solución salina isotónica, para evitar un daño al feto, en caso de que sea posible. Como solución salina isotónica, entre otras, se probaron una solución salina fisiológica (0,9 % en peso de NaCl; osmolaridad: 308 mosm/l), una solución de Ringer, una solución de lactato de Ringer y una solución de acetato de Ringer.

[0005] La solución de infusión de Ringer contiene:

8,60 g/l (147 mmol/l) de NaCl
0,30 g/l (4,0 mmol/l) de KCl y
0,33 g/l (2,2 mmol/l) de CaCl_2 .

[0006] La solución de lactato de Ringer contiene:

5,9 g/l - 6,1 g/l (125 mmol/l - 134 mmol/l) de NaCl
0,3 g/l - 0,4 g/l (4,0 mmol/l - 5,4 mmol/l) de KCl
0,22 g/l - 0,29 g/l (0,9 mmol/l - 2,0 mmol/l) de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y
2,8 g/l - 3,45 g/l (25 mmol/l - 31 mmol/l) de $\text{CH}_3\text{CHOHCOONa}$.

Su osmolaridad teórica se sitúa entre 262 mosm/l y 293 mosm/l.

[0007] La solución de acetato de Ringer contiene:

6,00 g/l (130 mmol/l) de NaCl

0,40 g/l (5,4 mmol/l) de KCl
 0,134 g/l (0,9 mmol/l) de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
 0,203 g/l (1,0 mmol/l) de $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
 3,70 g/l (27 mmol/l) de $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

5 Su osmolaridad teórica se sitúa en 276 mosm/l.

[0008] La solución salina fisiológica mayormente ha dado buenos resultados.

[0009] No obstante, los procedimientos de amnioinfusión conocidos hasta el momento, para el tratamiento de la PPRM, no son satisfactorios, ya que el líquido introducido desde el exterior (solución salina isotónica) sale nuevamente muy rápido del útero, debido a lo cual el efecto de la amnioinfusión se reduce considerablemente. Los procedimientos conocidos consisten, por ejemplo, en la oclusión cervical con un gel de fibrina (Zamlynski J, Bodzek P, Olejek A, Grettka K, Manka G. Results of amnioinfusion in pregnancies with oligohydramnios and non-ruptured fetal membranes. *Med Wieku Rozwoj* 2003; 7:187-194) o en la infusión de un líquido mediante un catéter transcervical (Machalski T, Sikora J, Bakon I, Magnucki J, Grzesiak-Kubica E, Szkodny E. Short-term and long-term fetal heart rate variability after amnioinfusion treatment of oligohydramnios complicated pregnancy. *Ginekol Pol* 2001; 72:1107-1111).

[0010] También las amnioinfusiones transabdominales reiteradas con solución salina fisiológica, para el tratamiento de la PPRM, en el caso de un tratamiento dentro de las 6 horas después de la pérdida de líquido, solo mostraron unas mínimas ventajas (De Santis M, Scavo M, Noia G, Masini L, Piersigilli F, Romagnoli C, Caruso A. Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18:412-417; Ogunyemi D, Thompson W. A case controlled study of serial transabdominal amnioinfusions in the management of second trimester oligohydramnios due to premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 102:167-172).

[0011] Considerando estos antecedentes se sugirió una amnioinfusión a largo plazo de solución salina fisiológica mediante un sistema de vía de sustitución de líquido amniótico, implantado de forma subcutánea, para el tratamiento de la PPRM en seres humanos. Este procedimiento posibilitó una prolongación del embarazo en varias semanas, evitando una hipoplasia pulmonar (Tchirikov M, Steetskamp J, Hohmann M, Koelbl H. Long-term amnioinfusion through a subcutaneously implanted amniotic fluid replacement port system for treatment of PPRM in humans. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 152:30-33).

[0012] Ya se han publicado también estudios sobre la composición del líquido amniótico. Se parte del hecho de que los fosfolípidos contenidos en el líquido amniótico humano son responsables de la maduración pulmonar del feto (Lohninger A, Salzer H, Simbruner G, Husslein P, Martin G. Relationship among human amniotic fluid dipalmitoyl lecithin, postpartum respiratory compliance and neonatal respiratory distress syndrome. *Clin. Chem.* 1983; 29: 650-655; Almog R, Anderson-Samsonoff C, Berns DS, Saulsbery R. A methodology for determination of phospholipids. *Analytical Biochemistry* 1990; 188:237-242). Desde hace tiempo se comercializan preparados correspondientes a base de fosfolípidos provenientes de pulmón de bovino para el tratamiento de niños prematuros con síndrome de disnea (ALVEOFACT®, SURVANTA®).

[0013] ALVEOFACT® contiene, para 1,2 ml, 50,76 mg - 60 mg de fracción de fosfolípidos de pulmón de bovino (tensioactivo; corresponde a 50 mg de los fosfolípidos totales), así como cloruro de sodio y bicarbonato de sodio (Rote Liste 2000 Lista roja, registro de medicamentos de Alemania).

[0014] SURVANTA® contiene, para 8 ml, 72,8 mg - 211,2 mg de fracción de fosfolípidos de pulmón de bovino, 18,4 mg - 157,6 mg de 1,2-dipalmitoil-sn-glicero(3)fosfocolina, 1,4 mg - 11,1 mg de ácido palmítico, 2,2 mg - 10,5 mg de tripalmitato de glicerol (corresponde a 50 mg de los fosfolípidos totales), así como cloruro de sodio y bicarbonato de sodio o ácido clorhídrico (Rote Liste 2000).

[0015] Además se constató que la concentración de las proteínas del tensioactivo se modifica en el caso de infecciones intraamnióticas (Chaiworapongsa T, Hong JS, Hull WM, Romero R, Whitsett JA. Amniotic fluid concentration of surfactant proteins in intraamniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008; 21: 663-670) y se reduce en el caso de un nacimiento espontáneo en la fecha prevista de parto (Chaiworapongsa T, Hong JS, Hull WM, Kim CJ, Gomez R, Mazor M, Romero R, Whitsett JA. The concentration of surfactant protein-A in amniotic fluid decreases in spontaneous human parturition at term. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008; 21: 652-659).

[0016] Asimismo, investigaciones propias han demostrado que la osmolaridad, es decir, la cantidad de las partes osmóticamente activas por litro de solución, en el líquido amniótico humano, es más reducida que en solución salina fisiológica (308 mosm/l). Además, también la concentración de iones de cloruro en el líquido amniótico es notablemente menor que en solución salina fisiológica.

[0017] Considerando estos antecedentes puede partirse del hecho de que una amnioinfusión, en particular una amnioinfusión a largo plazo, con una solución salina fisiológica, como se promueve actualmente según el estado de la técnica, es desventajosa para un feto por varios motivos:

Por una parte, mediante la administración de una solución de infusión con una osmolaridad demasiado elevada se incrementa la osmolaridad del líquido amniótico, el cual es consumido continuamente por el feto y es excretado nuevamente. Esto, en particular en el caso de la administración a largo plazo de la solución de infusión, puede provocar un daño en los órganos del feto, sobre todo en su piel, ojos y órganos de digestión, en particular sus riñones. Además es muy probable una modificación de la programación fetal, la cual eventualmente puede conducir a una hipertonía en el desarrollo posterior, aunque esto todavía no se ha descrito debido a la falta de datos correspondientes.

[0018] Lo mismo ocurre con la administración de una solución de infusión con una concentración de iones de cloruro demasiado elevada. Esto aumenta la concentración de iones de cloruro del líquido amniótico, el cual es consumido continuamente por el feto y es excretado nuevamente. Esto, en particular en el caso de la administración a largo plazo de la solución de infusión, puede provocar un daño en los órganos del feto, sobre todo en su piel, ojos y órganos de digestión, en particular sus riñones. Además es muy probable una modificación de la programación fetal, la cual eventualmente puede ocasionar problemas en el desarrollo posterior, aunque esto todavía no se ha descrito debido a la falta de datos correspondientes.

[0019] Además, mediante la administración de una solución de infusión que no contenga fosfolípidos se reduce la concentración de los fosfolípidos en el líquido amniótico que está en contacto permanente con los alveolos pulmonares del feto. Esto, en particular en el caso de una administración a largo plazo, puede conducir a una eliminación de los fosfolípidos en los alveolos pulmonares del feto y, por tanto, a un retardo de la maduración de los pulmones del feto. Ello reduce considerablemente las posibilidades de supervivencia de dicho feto.

[0020] Además, mediante la administración de una solución de infusión que no contenga proteínas en el tensioactivo, la concentración de proteínas en el tensioactivo se reduce en el líquido amniótico. Esto, en particular en el caso de una administración a largo plazo de la solución de infusión, puede conducir a un daño en los órganos del feto.

[0021] Por el estado de la técnica se conocen también operaciones fetoscópicas en las cuales se abre el amnios, el líquido amniótico se extrae al menos de forma parcial, se opera el feto, el amnios se cierra nuevamente y el líquido amniótico extraído se reconduce nuevamente a la cavidad amniótica, al menos de forma parcial.

[0022] Por motivos médicos y éticos no es posible la utilización del líquido amniótico extraído de ese modo para el tratamiento de la PPRM en otros pacientes. Por una parte, el líquido amniótico, después de la operación, se necesita para el feto operado, para aumentar sus posibilidades de supervivencia. Además, el líquido amniótico extraído contiene restos de tejidos y cantidades considerables de ADN del feto operado (J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:214-8 "Large amounts of cell-free fetal DNA are present in amniotic fluid"). Por ejemplo, el líquido amniótico puede contener 778 células fetales y más en 1 mm³. Esos restos de tejidos y esa gran cantidad de ADN, en otro feto o en su madre, pueden provocar reacciones no deseadas en el material genéticamente extraño y/o pueden provocar infecciones.

[0023] Por razones similares tampoco es posible una utilización sin reservas de líquido amniótico de animales para el tratamiento de la PPRM en seres humanos. Por una parte, debido a los restos de tejidos contenidos en ese líquido amniótico y a las grandes cantidades de ADN del feto animal son probables reacciones no deseadas del feto y/o de la madre en el material genéticamente extraño y/o infecciones. Además existe el riesgo de una formación de quimeras a través de la mezcla de la información genética, lo cual en la mayoría de los países está prohibido por la ley.

[0024] La publicación de Brace R A et al. Amniotic fluid volume responses to amnio-infusion of amniotic fluid versus lactated Ringer's solution in fetal sheep. J Soc Gynecol Investig. 2004, 11 (6): 363-368 describe una amnioinfusión de líquido amniótico en ovejas preñadas, en donde el líquido amniótico utilizado fue obtenido previamente de otros fetos ovinos.

[0025] Sin embargo, si se utiliza líquido amniótico de ovejas en una amnioinfusión en otros mamíferos, en particular en seres humanos, existe un riesgo considerable de que material hereditario del animal, por ejemplo el ADN de la oveja, se incorpore en el ADN del feto, formando las así llamadas quimeras. Por lo tanto, la utilización de líquido amniótico animal en una amnioinfusión en otros mamíferos, en particular en seres humanos, no es sensato, sobre todo también porque la producción de quimeras es ilegal en la mayoría de los países.

[0026] Tampoco es sensato usar líquido amniótico de ovejas para amnioinfusiones a largo plazo para una PPRM en otros mamíferos, en particular en seres humanos, los cuales se consideran principalmente en el marco de la presente invención, ya que un feto humano consume diariamente 200 ml y 700 ml de líquido amniótico, y la piel y

también las mucosas del feto son parcialmente permeables al líquido amniótico circundante. En el caso de una PPRM, de forma diaria, a lo largo de meses, deben infundirse aproximadamente 2 litros de líquido amniótico. Si debe considerarse seriamente obtener esa cantidad de líquido amniótico de animales para ese fin, entonces existe el riesgo de que en algunos casos se transmitan infecciones de animales directamente al feto, y también a las embarazadas. Es probable que se produzcan infecciones, como por ejemplo transmisiones de priones, los cuales no pueden evitarse completamente mediante una esterilización del líquido amniótico animal.

[0027] Aparte de esto, la concentración de iones de sodio (121,4 mmol/L) y la concentración de iones de calcio (0,75 mmol/L) en el líquido amniótico de la oveja son significativamente más reducidas que en el líquido amniótico humano (Gesteland K M et al. Intramembranous solute and water fluxes during high intramembranous absorption rates in fetal sheep with and without lung liquid diversion. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2009 85.e1 - 85.e6; Ross M G et al. Amniotic fluid ionic concentration in response to chronic fetal vasopressin infusion. American Physiological Society 1985 E287 - E291).

[0028] La publicación de Corpening J W et al. Ingested bovine amniotic fluid enhances morphine antinociception in rats. Physiology & Behavior 2000 (70) 15-18 se refiere a la administración de líquido amniótico de bovinos en ratas.

[0029] Sin embargo, si se usa líquido amniótico de bovinos en una amnioinfusión en otros mamíferos, como por ejemplo en ratas, existe un riesgo considerable de que material hereditario de los bovinos se incorpore en el ADN del feto, formándose las así llamadas quimeras. Por lo tanto, la utilización de líquido amniótico de bovinos en una amnioinfusión en otros mamíferos, en particular en seres humanos, no es sensata, sobre todo también porque la producción de quimeras es ilegal en la mayoría de los países.

[0030] La publicación de Doi S et al. Effect of Maternal Hydration on Oligohydramnios: A Comparison of Three Volume Expansion Methods. Obstetrics & Gynecology 1998, 92 (4), 525-529 analiza la influencia de una administración intravenosa de un líquido isotónico o de un líquido hipotónico, así como de una administración oral de agua, en el índice de líquido amniótico (AFI) en mujeres. Como solución hipotónica se utiliza solución de Ringer. Esta presenta una concentración de iones de cloruro demasiado elevada, con las desventajas asociadas a ello (véase más arriba).

[0031] La solicitud de patente EP 1 719 517 A1 se refiere a una solución salina fisiológica artificial con una osmolaridad en el intervalo de 260 mOsm/l a 320 mOsm/l, la cual preferentemente no contiene más de 200 mmol/l de iones de cloruro. Sin embargo, la concentración de iones de cloruro es mucho más elevada que lo requerido en este caso. En lo que respecta a las desventajas de una concentración de iones de cloruro demasiado elevada se remite a las explicaciones anteriores.

[0032] La solicitud de patente EP 0 998 916 A1 se refiere a composiciones médicas para aplicaciones mediante la mucosa. Las composiciones deben presentar una osmolaridad inferior a 290 mOsm/l. El único ejemplo con una osmolaridad en el intervalo requerido en este caso, sin embargo, presenta una concentración de iones de cloruro demasiado elevada. En lo que respecta a las desventajas de una concentración de iones de cloruro demasiado elevada se remite nuevamente a las explicaciones anteriores.

[0033] Teniendo en cuenta el estado de la técnica, por lo tanto, el objeto de la presente invención consistió en mostrar mejores posibilidades para el tratamiento de pacientes con ruptura prematura de la bolsa de las aguas (PPROM). Se considera deseable en particular una solución que supere las desventajas y problemas de los procedimientos de amnioinfusión existentes hasta el momento. De este modo, sobre todo deben indicarse opciones para evitar, en la medida de lo posible, riesgos para la salud del feto, en particular el riesgo de un nacimiento prematuro. Se considera deseable además una maduración de los pulmones lo más rápida y lo mejor posible, para aumentar las posibilidades de supervivencia del feto, aun en el caso de un nacimiento prematuro. Debe evitarse lo en la medida de lo posible además un daño en los órganos del feto, sobre todo en su piel, ojos y órganos digestivos, en particular riñones. En este contexto también se consideró relevante evitar una modificación de la programación fetal del feto, en caso de que sea posible. Por último, la solución según la invención, también de modo comparativamente sencillo, debe poder realizarse de forma rentable y debe ser segura desde el punto de vista moral, ético y jurídico.

[0034] Según un primer aspecto de la presente invención, este objeto, así como otros objetos que resultan evidentemente de las relaciones planteadas en esta solicitud, se solucionan mediante una composición acuosa, no conocida hasta el momento para aplicaciones médicas, con todas las características de la presente reivindicación 1.

[0035] Según otro aspecto de la presente invención, este objeto, así como otros objetos que resultan evidentemente de las relaciones planteadas en esta solicitud, se solucionan mediante una composición acuosa, no conocida hasta el momento para una aplicación en una amnioinfusión, con todas las características de la presente reivindicación 14.

[0036] Las reivindicaciones dependientes que remiten a la reivindicación 1 describen formas de realización especialmente ventajosas de la composición acuosa. En una reivindicación independiente se reivindica una combinación especialmente ventajosa para producir la composición según la invención.

[0037] Tanto la propuesta de una composición acuosa, no conocida hasta el momento para aplicaciones médicas, la cual contiene partículas osmóticamente acivas y menos de $70 \mu\text{l}^{-1}$ de células amnióticas, en donde la osmolaridad de la composición se sitúa en el intervalo de 240,0 mosm/l hasta menos de 308,0 mosm/l y en donde la concentración de iones de cloruro es como máximo de 130,0 mmol/l, como también la propuesta de una composición acuosa no conocida hasta el momento para la aplicación en una amnioinfusión, la cual contiene menos de $70 \mu\text{l}^{-1}$ de células amnióticas y al menos un tensioactivo, permite un mejor tratamiento de pacientes con ruptura prematura de la bolsa de las aguas (PPROM).

[0038] De este modo se superan en particular las desventajas y los problemas de los procedimientos de amnioinfusión existentes hasta el momento. Se indican de este modo opciones para evitar, en la medida de lo posible, riesgos para la salud del feto, en particular el riesgo de un nacimiento prematuro. Se garantiza además una buena maduración de los pulmones, comparativamente rápida, la cual a su vez aumenta notablemente las posibilidades de supervivencia del feto, aun en el caso de un nacimiento prematuro. Además, en particular en la variante según la reivindicación 1, se evita del mejor modo posible un daño en los órganos del feto, sobre todo de su piel, ojos y órganos digestivos, en particular de sus riñones. En particular en la variante según la reivindicación 1 se reduce de forma óptima el riesgo de una modificación de la programación fetal. Por último, la solución según la invención, también de modo comparativamente sencillo, puede realizarse de forma rentable y es segura desde el punto de vista moral, ético y jurídico.

[0039] La presente invención, según un primer aspecto, se refiere a una composición acuosa para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal, o en un procedimiento de diagnóstico, el cual se efectúa en el cuerpo humano o animal. Se consideran principalmente en particular los procedimientos para el tratamiento terapéutico, en particular del cuerpo humano. Un campo de aplicación especialmente preferente es la amnioinfusión, sobre todo la amnioinfusión a largo plazo, preferentemente en seres humanos, en particular para el tratamiento de pacientes con ruptura prematura de la bolsa de las aguas (PPROM), sobre todo en embarazadas en el segundo trimestre (desde la semana 13 hasta la semana 24), y en el tercer trimestre (desde la semana 25 hasta la semana 40), en particular desde la semana 16 hasta la semana 34. Además, el uso de la composición según la invención se considera ventajosa para todas las aplicaciones médicas en las que se utilice una composición acuosa preferentemente hipotónica. Los campos de aplicación especialmente preferentes incluyen el lavado de cavidades corporales, preferentemente el lavado de cavidades purulentas, en particular en el pulmón, como por ejemplo en el marco de un lavado broncoalveolar, así como el lavado de zonas del cuerpo recubiertas con películas, en particular con mucosas. De este modo, la aplicación de la composición según la invención es particularmente ventajosa en especial para el tratamiento de lactantes y niños pequeños menores de 3 años, preferentemente menores de 2 años, de manera conveniente menores de 1 año, de modo especialmente preferente menores de 6 meses, en particular menores de 3 meses.

[0040] La osmolaridad de la composición según la invención es menor que la de la solución salina fisiológica y, por tanto, menor que 308,0 mosm/l. Preferentemente, es menor que 307,0 mosm/l, de manera conveniente menor que 305,0 mosm/l, de forma especialmente preferente menor que 303,0 mosm/l, de manera conveniente como máximo de 300,0 mosm/l, de manera ventajosa como máximo de 290,0 mosm/l, en particular como máximo de 280,0 mosm/l.

[0041] Además, la osmolaridad de la composición según la invención es de al menos 240,0 mosm/l, de manera preferente de al menos 250,0 mosm/l, en particular de al menos 260,0 mosm/l, para evitar una lisis celular, en caso de que sea posible.

[0042] De manera especialmente preferente, la osmolaridad de la composición según la invención se sitúa en el intervalo de 240,0 mosm/l a 300,0 mosm/l, preferentemente en el intervalo de 250,0 mosm/l a 290,0 mosm/l, en particular en el intervalo de 260,0 mosm/l a 280,0 mosm/l.

[0043] La concentración de iones de cloruro de la composición según la invención es como máximo de 130,0 mmol/l y, por tanto, menor que la de la solución salina fisiológica, así como de las soluciones de Ringer antes mencionadas. Preferentemente, esta es menor que 130,0 mmol/l, de forma especialmente preferente menor que 125,0 mmol/l, en particular como máximo de 120,0 mmol/l.

[0044] Además, la concentración de iones de cloruro en la composición según la invención preferentemente es de al menos 90,0 mmol/l, de modo preferente de al menos 100,0 mmol/l, en particular de al menos 105,0 mmol/l.

[0045] En esta composición según la invención, la concentración de iones de cloruro, de manera especialmente preferente, se sitúa en el intervalo de 100,0 mmol/l a 120,0 mmol/l, en particular en el intervalo de 105,0 mmol/l a 115,0 mmol/l.

- 5 [0046] La concentración de iones de sodio en la composición según la invención, de manera preferente, es menor que la de la solución salina fisiológica y, por tanto, preferentemente menor que 154,0 mmol/l. Preferentemente, es menor que 150,0 mmol/l, en particular como máximo de 145,0 mmol/l. Por otra parte, preferentemente es mayor que 125,0 mmol/l, preferentemente de al menos 130,0 mmol/l, y de manera conveniente se sitúa en el intervalo de 130,0 mmol/l a 145,0 mmol/l, en particular en el intervalo de 130,0 mmol/l a 140,0 mmol/l.
- [0047] En esta composición según la invención, la concentración de iones de potasio, de manera preferente, se sitúa en el intervalo de 3,5 mmol/l a 5,2 mmol/l, en particular en el intervalo de 3,5 mmol/l a 4,5 mmol/l.
- 10 [0048] En esta composición según la invención, la concentración de iones de calcio, de manera conveniente, es menor que 8,0 mmol/l, preferentemente menor que 6,0 mmol/l, de modo especialmente preferente menor que 4,0 mmol/l, y de manera preferente se sitúa en el intervalo de 1,0 mmol/l a 3,0 mmol, preferentemente en el intervalo de 1,0 mmol/l a 2,5 mmol/l, en particular en el intervalo de 1,5 mmol/l hasta menos de 2,3 mmol/l.
- 15 [0049] En esta composición según la invención, la concentración de iones de magnesio se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,0 mmol/l a 2,0 mmol/l, preferentemente en el intervalo de 0,1 mmol/l a 1,5 mmol/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 0,1 mmol/l a 1,0 mmol/l, en particular en el intervalo de 0,1 mmol/l a menos de 0,8 mmol/l.
- [0050] En esta composición según la invención, la concentración de urea se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,0 mg/dl a 10,0 mg/dl.
- [0051] En esta composición según la invención, la concentración de ácido úrico se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,0 mg/dl a 5,0 mg/dl.
- 20 [0052] En esta composición según la invención, la concentración de iones de fosfato se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,0 mg/dl a 8,0 mg/dl, en particular en el intervalo de 0,1 mg/dl a 7,0 mg/dl.
- 25 [0053] En esta composición según la invención, la concentración de glucosa se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,0 mg/dl a 340,0 mg/dl. Preferentemente, es menor que 300,0 mg/dl, de manera ventajosa menor que 200,0 mg/dl, de manera conveniente menor que 100,0 mg/dl, en particular menor que 60,0 mg/dl. En el marco de una forma de realización en particular completamente preferente de la presente invención, la composición contiene menos de 50,0 mg/dl, de manera ventajosa menos de 25,0 mg/dl, de manera conveniente menos de 10,0 mg/dl de glucosa, en particular nada de glucosa. La concentración de las sales de lactato en la composición según la invención, de manera preferente, se sitúa en el intervalo de 0,0 mmol/l a 20,0 mmol/l.
- 30 [0054] En esta composición según la invención, la concentración de sales de citrato se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,0 mg/l a 100,0 mg/l.
- [0055] En esta composición según la invención, la concentración de iones de bicarbonato se sitúa preferentemente en el intervalo de 5,0 mmol/l a 100,0 mmol/l, preferentemente en el intervalo de 5,0 mmol/l a 50,0 mmol/l, de manera conveniente en el intervalo de 5,0 mmol/l a menos de 24,0 mmol/l, en particular en el intervalo de 10,0 mmol/l a 20,0 mmol/l.
- 35 [0056] En esta composición según la invención, la concentración total de proteínas se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,0 g/l a 10,0 g/l.
- [0057] En esta composición según la invención, la concentración de albúmina se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,0 g/dl a 5,0 g/dl, en particular en el intervalo de 0,0 g/dl a menos de 2,0 g/dl.
- 40 [0058] En esta composición según la invención, la concentración de iones de cobre se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,0 µg/dl a 150,0 µg/dl, preferentemente en el intervalo de 1,0 µg/dl a 100,0 µg/dl, en particular en el intervalo de 5,0 µg/dl a 50,0 µg/dl.
- [0059] En esta composición según la invención, la concentración de iones de selenio se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,0 µg/dl a 50,0 µg/dl preferentemente en el intervalo de 1,0 µg/dl a 25,0 µg/dl, en particular en el intervalo de 2,0 µg/dl a 15,0 µg/dl.
- 45 [0060] En esta composición según la invención, la concentración de iones de cinc se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,0 µg/dl a 30,0 µg/dl, preferentemente en el intervalo de 5,0 µg/dl a 25,0 µg/dl, en particular en el intervalo de 10,0 µg/dl a 24,0 µg/dl.

[0061] En el marco de la presente invención se constató que una adición de al menos un tensioactivo a las composiciones acuosas según la invención es especialmente ventajosa, en particular para la maduración de los pulmones del feto, en la amnioinfusión.

[0062] De manera ventajosa, la presente invención protege una composición acuosa para la utilización en una amnioinfusión, la cual contiene menos de $70 \mu\text{l}^{-1}$ de células amnióticas y al menos un tensioactivo, en particular al menos un fosfolípido y/o al menos una proteína de tensioactivo. Con respecto a los campos de aplicación preferentes de esta composición, de los componentes preferentes de esta composición, de las concentraciones preferentes de esos componentes y de la osmolaridad, en principio se aplica lo antes mencionado y lo que se indica a continuación, con la excepción de que bajo esas condiciones no debe observarse de forma obligatoria la osmolaridad predeterminada y la concentración de iones de cloruro.

[0063] La composición según la invención según la reivindicación 1, de manera conveniente, contiene igualmente al menos un tensioactivo.

[0064] El término "tensioactivo", en el marco de la presente invención, denomina sustancias activas en la superficie, las cuales pueden hallarse en el pulmón humano. Normalmente estas se forman por células especializadas del pulmón (neumocitos de tipo II) e incluyen en particular fosfolípidos y proteínas de tensioactivo.

[0065] En el marco de una primera forma de realización especialmente preferente de la presente invención, la composición según la invención, según la reivindicación 1, contiene al menos un fosfolípido. En el marco de una segunda forma de realización especialmente preferente de la presente invención, la composición según la invención, según la reivindicación 1, contiene al menos una proteína de tensioactivo. En el marco de otra forma de realización especialmente preferente de la presente invención, la composición según la invención, según la reivindicación 1, contiene al menos un fosfolípido y al menos una proteína de tensioactivo.

[0066] Los fosfolípidos (fosfátidos) especialmente preferentes según la invención incluyen triglicéridos adiposos, los cuales contienen dos ácidos grasos de cadena larga y un radical del ácido fosfórico, al cual preferentemente se unen además una base. Se consideran en particular como completamente preferentes aquellos compuestos que se presentan en células animales y vegetales, sobre todo en el cerebro, corazón, hígado, en la yema, así como en la semilla de soja.

[0067] Para los objetivos de la presente invención, los fosfolípidos en particular completamente ventajosos incluyen O-fosfatidil-etanolamina y O-fosfatidilcolina. La estereoquímica de esos compuestos no está sujeta a limitaciones especiales. No obstante, se considera especialmente conveniente la utilización de la 1-sn-fosfatidiletanolamina y de la 3-sn-fosfatidilcolina, en particular de la 2,3-diacyl-sn-glicero-1-fosfoetanolamina (antes llamada cefalina) y de la 1,2-diacyl-sn-glicero-3-fosfocolina (antes llamada lecitina). Ha dado muy buenos resultados la utilización de O-fosfatidilcolina, preferentemente de 3-sn-fosfatidilcolina, en particular de 1,2-diacyl-sn-glicero-3-fosfocolina, en donde las dipalmitoilfosfatidilcolinas se consideran especialmente preferentes.

[0068] Los esfingolípidos son otro tipo de fosfolípidos considerados como especialmente preferentes según la invención. Entre éstos se encuentran en particular compuestos en los que la glicerina se sustituye por un alcohol amino insaturado, preferentemente esfingosina. A los fosfatos de esfingosina también se les suele denominar esfingomielina.

[0069] En el marco de una variante especialmente preferente de la presente invención, las composiciones según la invención contienen una mezcla de fosfátidos que, junto con al menos un fosfolípido, contiene uno o varios ácidos grasos saturados o insaturados, de modo especialmente preferente ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico y/o ácido linolénico.

[0070] La relación en peso de fosfolípido con respecto a la proteína de tensioactivo, en las composiciones según la invención, de manera conveniente se sitúa en el intervalo de 5:1 a 15:1, preferentemente en el intervalo de 8:1 a 12:1, en particular en el intervalo de 9:1 a 11:1.

[0071] A los efectos de la presente invención, las proteínas de tensioactivo especialmente preferentes comprenden proteínas de tensioactivo biofísicas, en particular proteína B de tensioactivo y proteína C de tensioactivo, proteínas de tensioactivo inmunológicas, en particular proteína A de tensioactivo y proteína D de tensioactivo, así como proteínas de tensioactivo reguladoras.

[0072] La concentración de lípidos total en las composiciones según la invención, preferentemente, se sitúa en el intervalo de 0,0 mg/l a 2000,0 mg/l, de manera preferente en el intervalo de 1,0 mg/l a 1500,0 mg/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 25,0 mg/l a 1000,0 mg/l, en particular en el intervalo de 0,0 mg/l a 500,0 mg/l.

- 5 [0073] La concentración de fosfatidilcolina, en las composiciones según la invención, preferentemente se sitúa en el intervalo de 0,0 mg/l a 1000,0 mg/l, de manera preferente en el intervalo de 1,0 mg/l a 500,0 mg/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 10,0 mg/l a 250,0 mg/l, en particular en el intervalo de 50,0 mg/l a 150,0 mg/l. La parte en peso de fosfatidilcolina, referido a todos los lípidos, preferentemente es mayor que 50,0 % en peso, preferentemente mayor que 70,0 % en peso y de manera completamente preferente se sitúa en el intervalo de 75,0 % en peso a 85,0 % en peso.
- 10 [0074] La concentración de dipalmitoil fosfatidilcolina en las composiciones según la invención, preferentemente, se sitúa en el intervalo de 0,0 mg/l a 600,0 mg/l, de manera preferente en el intervalo de 1,0 mg/l a 400,0 mg/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 10,0 mg/l a 250,0 mg/l, en particular en el intervalo de 20,0 mg/l a 150,0 mg/l. La parte en peso de dipalmitoil fosfatidilcolina, referido a la fosfatidilcolina, se sitúa preferentemente en el intervalo de 36,0 % en peso a 60,0 % en peso.
- 15 [0075] La concentración de palmitoil miristol fosfatidilcolina en las composiciones según la invención, preferentemente, se sitúa en el intervalo de 0,0 mg/l a 200,0 mg/l, de manera preferente en el intervalo de 1,0 mg/l a 100,0 mg/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 2,0 mg/l a 150,0 mg/l, en particular en el intervalo de 2,5 mg/l a 10,0 mg/l.
- 20 [0076] La concentración de fosfatidilglicerina en las composiciones según la invención, preferentemente, se sitúa en el intervalo de 0,0 mg/l a 200,0 mg/l, de manera preferente en el intervalo de 1,0 mg/l a 100,0 mg/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 2,0 mg/l a 50,0 mg/l, en particular en el intervalo de 5,0 mg/l a 20,0 mg/l. La parte en peso de fosfatidilglicerina, referido a la fosfatidilcolina, se sitúa preferentemente en el intervalo de 5,0 % en peso a 20,0 % en peso, en particular en el intervalo de 10,0 % en peso a 15,0 % en peso.
- 25 [0077] La concentración de fosfatidiletanolamina en las composiciones según la invención, preferentemente, se sitúa en el intervalo de 0,0 mg/l a 100,0 mg/l, de manera preferente en el intervalo de 1,0 mg/l a 50,0 mg/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 2,0 mg/l a 25,0 mg/l, en particular en el intervalo de 3,0 mg/l a 10,0 mg/l. La parte en peso de fosfatidiletanolamina, referido a la fosfatidilcolina, se sitúa preferentemente en el intervalo de 1,0 % en peso a 10,0 % en peso, en particular en el intervalo de 3,0 % en peso a 7,0 % en peso.
- 30 [0078] La concentración de fosfatidilinositol en las composiciones según la invención, preferentemente, se sitúa en el intervalo de 0,0 mg/l a 70,0 mg/l, de manera preferente en el intervalo de 1,0 mg/l a 50,0 mg/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 1,5 mg/l a 25,0 mg/l, en particular en el intervalo de 2,0 mg/l a 10,0 mg/l. La parte en peso de fosfatidilinositol, referido a la fosfatidilcolina, se sitúa preferentemente en el intervalo de 1,0 % en peso a 10,0 % en peso, en particular en el intervalo de 2,0 % en peso a 6,0 % en peso.
- 35 [0079] La concentración de fosfatidilserina en las composiciones según la invención, preferentemente, se sitúa en el intervalo de 0,0 mg/l a 50,0 mg/l, de manera preferente en el intervalo de 0,1 mg/l a 25,0 mg/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 0,2 mg/l a 10,0 mg/l, en particular en el intervalo de 0,5 mg/l a 5,0 mg/l. La parte en peso de fosfatidilserina, referido a la fosfatidilcolina, se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,1 % en peso a 10,0 % en peso, en particular en el intervalo de 0,5 % en peso a 2,5 % en peso.
- 40 [0080] La concentración de esfingomielina en las composiciones según la invención, preferentemente, se sitúa en el intervalo de 0,0 mg/l a 1000,0 mg/l, de manera preferente en el intervalo de 1,0 mg/l a 500,0 mg/l, de manera especialmente preferente en el intervalo de 5,0 mg/l a 100,0 mg/l, en particular en el intervalo de 10,0 mg/l a 40,0 mg/l. De manera conveniente, de forma análoga al líquido amniótico natural, esta se adapta a la edad del feto, en donde en el caso de fetos más jóvenes se selecciona una concentración más reducida y en el caso de fetos mayores se selecciona una concentración más elevada.
- 45 [0081] La concentración de lisofosfolípido en las composiciones según la invención, preferentemente, se sitúa en el intervalo de 0,0 mg/l a 10,0 mg/l, de manera preferente en el intervalo de 0,1 mg/l a 5,0 mg/l de modo especialmente preferente en el intervalo de 0,2 mg/l a 2,5 mg/l, en particular en el intervalo de 0,3 mg/l a 1,0 mg/l. La parte en peso de lisofosfolípido, referido a la fosfatidilcolina, se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,1 % en peso a 5,0 % en peso, y preferentemente es menor que 1,0 % en peso.
- [0082] La relación en peso de lecitina con respecto a esfingomielina, en las composiciones según la invención, preferentemente es mayor que 1,5; de manera preferente mayor que 1,75; en particular mayor que 2,0.
- 50 [0083] La concentración de colesterol en las composiciones según la invención, preferentemente, se sitúa en el intervalo de 0,0 mg/l a 100,0 mg/l, de manera preferente en el intervalo de 1,0 mg/l a 50,0 mg/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 2,0 mg/l a 25,0 mg/l, en particular en el intervalo de 3,0 mg/l a 10,0 mg/l. La parte en peso de colesterol, referido a todos los lípidos, se sitúa preferentemente en el intervalo de 1,0 % en peso a 20,0 % en peso, en particular en el intervalo de 5,0 % en peso a 10,0 % en peso.

- 5 [0084] La concentración de proteína A de tensioactivo en las composiciones según la invención se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,0 mg/l a 500,0 mg/l, de manera preferente en el intervalo de 1,0 mg/l a 100,0 mg/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 2,0 mg/l a 50,0 mg/l, en particular en el intervalo de 3,0 mg/l a 10,0 mg/l. La concentración de proteína B de tensioactivo en las composiciones según la invención se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,0 mg/l a 100,0 mg/l, de manera preferente en el intervalo de 0,1 mg/l a 50,0 mg/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 0,2 mg/l a 10,0 mg/l, en particular en el intervalo de 0,3 mg/l a 2,0 mg/l.
- 10 [0085] La concentración de proteína D de tensioactivo en las composiciones según la invención, preferentemente, se sitúa en el intervalo de 0,0 µg/l a 1000,0 µg/l, de manera preferente en el intervalo de 1,0 mg/l a 500,0 mg/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 2,0 mg/l a 100,0 mg/l, en particular en el intervalo de 3,0 mg/l a 25,0 mg/l.
- [0086] El valor pH de las composiciones según la invención, medido a 20 °C, se sitúa preferentemente en el intervalo de 6,5 a 9,0, de manera preferente en el intervalo de 7,0 a 8,6, en particular en el intervalo de 7,5 a 8,5.
- 15 [0087] La concentración de apoproteína B en las composiciones según la invención, preferentemente, se sitúa en el intervalo de 0,0 g/l a 1,0 g/l, de manera preferente en el intervalo de 0,01 g/l a 0,5 g/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 0,02 g/l a 0,3 g/l, en particular en el intervalo de 0,05 g/l a 0,2 g/l.
- 20 [0088] La concentración de lipoproteína en las composiciones según la invención, preferentemente, se sitúa en el intervalo de 0,0 mg/l a 1000,0 mg/l, de manera preferente en el intervalo de 1,0 mg/l a 500,0 mg/l, de modo especialmente preferente en el intervalo de 5,0 mg/l a 250,0 mg/l, en particular en el intervalo de 250,0 mg/l a 125,0 mg/l.
- 25 [0089] En el marco de una variante especialmente preferente, las composiciones según la invención se utilizan para acelerar la maduración de los pulmones del feto, para aumentar aún más sus posibilidades de supervivencia, en particular en el caso de un nacimiento prematuro. Con este fin, la concentración de al menos un tensioactivo, preferentemente de al menos un fosfolípido y/o de al menos una proteína de tensioactivo, en particular de al menos un fosfolípido, se aumenta en el líquido amniótico. Esto puede tener lugar en particular mediante amnioinfusión de una composición acuosa que presenta una concentración más elevada de al menos un tensioactivo, que el líquido amniótico natural.
- 30 [0090] A este respecto, han dado buenos resultados especialmente composiciones con una parte de lípido total de todos los fosfolípidos mayor que 120,0 mg/l, preferentemente mayor que 140,0 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 160,0 mg/l, de modo conveniente mayor que 175,0 mg/l, ventajosamente mayor que 200,0 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 250,0 mg/l, en particular mayor que 400,0 mg/l.
- 35 [0091] La concentración de fosfatidilcolina de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 120,0 mg/l, de manera preferente mayor que 140,0 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 160,0 mg/l, de manera conveniente mayor que 175,0 mg/l, ventajosamente mayor que 200,0 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 250,0 mg/l, en particular mayor que 400,0 mg/l.
- 40 [0092] La concentración de dipalmitoil fosfatidilcolina de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 50,0 mg/l, de manera preferente mayor que 60,0 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 75,0 mg/l, de manera conveniente mayor que 100,0 mg/l, ventajosamente mayor que 125,0 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 150,0 mg/l, en particular mayor que 200,0 mg/l.
- 45 [0093] La concentración de palmitoil miristol fosfatidilcolina de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 7,0 mg/l, de manera preferente mayor que 10,0 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 15,0 mg/l, de manera conveniente mayor que 20,0 mg/l, ventajosamente mayor que 25,0 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 25,0 mg/l, en particular mayor que 30,0 mg/l.
- [0094] La concentración de fosfatidilglicerina de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 12,0 mg/l, de manera preferente mayor que 15,0 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 20,0 mg/l, de manera conveniente mayor que 25,0 mg/l, ventajosamente mayor que 30,0 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 40,0 mg/l, en particular mayor que 50,0 mg/l.
- 50 [0095] La concentración de fosfatidiletanolamina de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 6,0 mg/l, de manera preferente mayor que 8,0 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 10,0 mg/l, de manera conveniente mayor que 12,5 mg/l, ventajosamente mayor que 15,0 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 17,5 mg/l, en particular mayor que 20,0 mg/l.

- [0096] La concentración de fosfatidilinositol de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 6,0 mg/l, de manera preferente mayor que 8,0 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 10,0 mg/l, de manera conveniente mayor que 12,5 mg/l, ventajosamente mayor que 15,0 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 17,5 mg/l, en particular de al menos 20,0 mg/l.
- 5 [0097] La concentración de fosfatidilserina de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 1,5 mg/l, de manera preferente mayor que 1,75 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 2,0 mg/l, de manera conveniente mayor que 3,0 mg/l, ventajosamente mayor que 4,0 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 5,0 mg/l, en particular mayor que 6,0 mg/l.
- 10 [0098] La concentración de esfingomielina de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 10,0 mg/l, de manera preferente mayor que 25,0 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 40,0 mg/l, de manera conveniente mayor que 50,0 mg/l, ventajosamente mayor que 60,0 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 75,0 mg/l, en particular mayor que 400 mg/l.
- 15 [0099] La concentración de lisofosfolípido de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 0,6 mg/l, de manera preferente mayor que 0,8 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 1,0 mg/l, de manera conveniente mayor que 1,25 mg/l, ventajosamente mayor que 1,5 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 1,75 mg/l, en particular mayor que 2,0 mg/l.
- 20 [0100] La concentración de colesterol de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 6,0 mg/l, de manera preferente mayor que 8,0 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 10,0 mg/l, de manera conveniente mayor que 12,5 mg/l, ventajosamente mayor que 15,0 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 20,0 mg/l, en particular de al menos 25,0 mg/l.
- [0101] La concentración de proteína A de tensioactivo de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 6,0 mg/l, de manera preferente mayor que 8,0 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 10,0 mg/l, de manera conveniente mayor que 12,5 mg/l, ventajosamente mayor que 15,0 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 20,0 mg/l, en particular mayor que 25,0 mg/l.
- 25 [0102] La concentración de proteína B de tensioactivo de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 0,6 mg/l, de manera preferente mayor que 0,8 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 1,0 mg/l, de manera conveniente mayor que 1,25 mg/l, ventajosamente mayor que 1,5 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 2,0 mg/l, en particular mayor que 2,5 mg/l.
- 30 [0103] La concentración de proteína D de tensioactivo de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 12,0 mg/l, de manera preferente mayor que 15,0 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 20,0 mg/l, de manera conveniente mayor que 25,0 mg/l, ventajosamente mayor que 30,0 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 40,0 mg/l, en particular mayor que 50,0 mg/l.
- 35 [0104] La concentración de apoproteína B de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 0,15 mg/l, de manera preferente mayor que 0,175 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 0,20 mg/l, de manera conveniente mayor que 0,25 mg/l, ventajosamente mayor que 0,30 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 0,40 mg/l, en particular mayor que 0,55 mg/l.
- 40 [0105] La concentración de lipoproteína de las composiciones preferentes, preferentemente, es mayor que 85,0 mg/l, de manera preferente mayor que 90,0 mg/l, de modo especialmente preferente mayor que 100,0 mg/l, de manera conveniente mayor que 125,0 mg/l, ventajosamente mayor que 175,0 mg/l, de modo completamente preferente mayor que 250,0 mg/l, en particular mayor que 400,0 mg/l.
- [0106] Además, las composiciones según la invención contienen agua. Su parte, preferentemente, asciende al menos al 50,0 % en peso, de manera preferente al menos al 70,0 % en peso, en particular al menos al 90,0 % en peso, respectivamente referido al peso total de la composición. En el marco de una variante especialmente preferente de la presente invención, las composiciones según la invención no contienen otros disolventes.
- 45 [0107] La parte de otros componentes distintos de los elementos constituyentes mencionados de forma explícita en esta solicitud, esenciales y opcionales, preferentemente es menor que 5,0 % en peso, de manera preferente menor que 2,5 % en peso, de modo especialmente preferente menor que 1,0 % en peso, en particular menor que 0,5 % en peso, respectivamente referido al peso total de la composición. En el marco de una variante especialmente ventajosa de la presente invención, las composiciones según la invención se componen exclusivamente de los
- 50 componentes esenciales y opcionales mencionados explícitamente en esta solicitud.
- [0108] En el marco de la presente invención, las composiciones contienen menos de 70 μl^{-1} , preferentemente menos de 50 μl^{-1} , de manera preferente menos de 25 μl^{-1} , de manera conveniente menos de 10 μl^{-1} , de modo

especialmente preferente menos de $5,0 \mu\text{l}^{-1}$, de modo completamente preferente menos de $1,0 \mu\text{l}^{-1}$ de células amnióticas, en particular ninguna célula amniótica.

5 [0109] Además, las composiciones según la invención preferentemente, contienen menos de $750 \mu\text{l}^{-1}$, de manera ventajosa menos de $500 \mu\text{l}^{-1}$, de manera preferente menos de $250 \mu\text{l}^{-1}$, de manera conveniente menos de $100 \mu\text{l}^{-1}$, de modo especialmente preferente menos de $50,0 \mu\text{l}^{-1}$, de modo completamente preferente menos de $25,0 \mu\text{l}^{-1}$, de modo aún más preferente menos de $0,0 \mu\text{l}^{-1}$, de manera conveniente menos de $1,0 \mu\text{l}^{-1}$ de células fetales, en particular ninguna célula fetal.

10 [0110] Además, las composiciones según la invención, preferentemente, contienen menos de $70 \mu\text{l}^{-1}$, ventajosamente menos de $50 \mu\text{l}^{-1}$, de manera preferente menos de $25 \mu\text{l}^{-1}$, de manera conveniente menos de $10 \mu\text{l}^{-1}$, de modo especialmente preferente menos de $5,0 \mu\text{l}^{-1}$, de modo completamente preferente menos de $1,0 \mu\text{l}^{-1}$ de células trofoblásticas, en particular ninguna célula trofoblástica.

15 [0111] Además, las composiciones según la invención, preferentemente, contienen menos de $70 \mu\text{l}^{-1}$, ventajosamente menos de $50 \mu\text{l}^{-1}$, de manera preferente menos de $25 \mu\text{l}^{-1}$, de manera conveniente menos de $10 \mu\text{l}^{-1}$, de modo especialmente preferente menos de $5,0 \mu\text{l}^{-1}$, de modo completamente preferente menos de $1,0 \mu\text{l}^{-1}$ de células vivas, en particular ninguna célula viva.

[0112] Además, las composiciones según la invención, preferentemente, contienen menos de $70 \mu\text{l}^{-1}$, ventajosamente menos de $50 \mu\text{l}^{-1}$, de manera preferente menos de $25 \mu\text{l}^{-1}$, de manera conveniente menos de $10 \mu\text{l}^{-1}$, de modo especialmente preferente menos de $5,0 \mu\text{l}^{-1}$, de modo completamente preferente menos de $1,0 \mu\text{l}^{-1}$ de células madre, en particular ninguna célula madre.

20 [0113] De manera adicional, las composiciones según la invención, preferentemente, contienen menos de 100ngl^{-1} , ventajosamente menos de 50ngl^{-1} , de manera preferente menos de 1ngl^{-1} , de manera conveniente menos de 500pgl^{-1} , de modo especialmente preferente menos de 100pgl^{-1} , de modo completamente preferente menos de 30pgl^{-1} de ADN fetal en células libres, en particular nada de ADN fetal en células libres.

25 [0114] En el marco de una variante completamente preferente de la presente invención, las composiciones no comprenden restos de tejidos humanos y preferentemente tampoco animales, en particular no comprenden componentes infecciosos ni ADN humano o animal. Especialmente tampoco contienen componentes animales infecciosos ni ADN animal.

30 [0115] Además, las composiciones según la invención preferentemente son estériles y preferentemente no comprenden gérmenes que puedan reproducirse, en particular no contienen microorganismos o virus. Esto puede lograrse o asegurarse mediante los procedimientos de esterilización habituales.

35 [0116] Además, las composiciones según la invención preferentemente están libres de pirógenos. Como "*pirógeno*" se denominan aquellas sustancias que producen un efecto inflamatorio. Entre éstas figuran en particular las sustancias que en el caso de una dosis parenteral pueden ocasionar fiebre, en particular endotoxinas de bacterias gram negativas, componentes de bacterias gram positivas, virus pirógenos, pirógenos como componentes de hongos, pirógenos de origen no biológico.

[0117] La producción de las composiciones según la invención puede tener lugar de forma conocida mezclando los componentes en las respectivas cantidades de utilización. De manera alternativa también es posible la disolución de una composición que contenga los componentes deseados en las relaciones de cantidad deseadas, en agua, o la dilución de un concentrado acuoso en la concentración deseada.

40 [0118] Además debe prestarse atención a una producción lo más estéril posible de las composiciones acuosas, para que las composiciones resultantes, también después de un almacenamiento más prolongado, de por ejemplo un año o más, se encuentren lo más libres posible de gérmenes que puedan reproducirse, en particular de microorganismos y virus.

45 [0119] La administración de las composiciones acuosas según la invención puede tener lugar una única vez, de forma periódica o también de forma continua, en donde las ventajas de la presente invención pueden observarse en particular en el caso de una administración continua.

[0120] Además, la administración puede realizarse de manera conocida. Para evitar repeticiones, a este respecto se remite a los procedimientos de amnioinfusión conocidos (con solución salina isotónica, en particular con solución salina fisiológica), en particular se remite a las publicaciones mencionadas en la introducción.

[0121] Para la amnioinfusión continua se recomienda la utilización de un sistema de vías, en particular un sistema de vía de sustitución de líquido amniótico implantado de forma subcutánea. Los sistemas de vías correspondientes se describen en las publicaciones (Tchirikov M, Steetskamp J, Hohmann M, Koelbl H. Long-term amnioinfusion through a subcutaneously implanted amniotic fluid replacement port system for treatment of PPRM in humans. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010; 152:30-33 y en la solicitud WO2011154128), cuya descripción se incluye aquí de forma explícita como referencias.

[0122] La velocidad de infusión, en el caso de una amnioinfusión continua, preferentemente es mayor que 1,0 ml/h, de manera preferente mayor que 10,0 ml/h, de modo especialmente preferente mayor que 50,0 ml/h, en particular mayor que 75,0 ml/h. Además, preferentemente, esta es menor que 1000,0 ml/h, preferente menor que 500,0 ml/h, de manera especialmente preferente menor que 250 ml/h, en particular menor que 125,0 ml/h.

[0123] La duración de la amnioinfusión continua en principio no está sujeta a ninguna limitación especial. Sin embargo, las ventajas de la presente invención son particularmente útiles en el caso de una administración a largo plazo de las composiciones según la invención. El procedimiento según la invención se considera especialmente ventajoso para amnioinfusiones continuas con una duración de al menos 30 minutos, preferentemente de al menos 1 hora, de manera conveniente de al menos 2 horas, ventajosamente de al menos 4 horas, de modo especialmente preferente de al menos 12 horas, de modo aún más preferente de al menos 24 horas, de manera muy ventajosa de al menos 3 días, preferentemente de al menos una semana, de modo completamente preferente de al menos 3 semanas, en particular de al menos 6 semanas. En ese caso son posibles interrupciones ocasionales de la administración continua. No obstante, estas, de manera conveniente, no deben durar más de 100 % del tiempo, preferentemente no más del 50 % del tiempo, desde la última interrupción.

[0124] Si las composiciones según la invención no son completamente homogéneas y por ejemplo se encuentran presentes como suspensiones acuosas o emulsiones, estas deben producirse lo más frescas posibles, es decir, lo más directamente posible antes de su aplicación. De manera correspondiente, en el marco de la presente invención también se protegen las combinaciones que comprendan los componentes individuales de las composiciones acuosas según la invención en al menos dos fracciones diferentes.

[0125] En el marco de una variante especialmente preferente de la presente invención, las concentraciones de los componentes de las composiciones, durante su administración preferentemente continua, varían con el tiempo, en función de la edad del feto. De este modo, la concentración de tensioactivo, en particular la concentración de fosfolípido, eventualmente puede aumentarse para acelerar la maduración de los pulmones. Puede aumentarse además la concentración de una o de varias proteínas de tensioactivo, para favorecer la maduración de los pulmones.

[0126] La composición según el primer aspecto de la presente invención no sólo puede utilizarse de forma ventajosa en la amnioinfusión. Otros campos de aplicación de esta composición según la invención comprenden en particular todas las aplicaciones médicas en las cuales se utilice una composición acuosa preferentemente hipotónica con fosfolípidos. Los campos de aplicación especialmente preferentes incluyen el lavado de cavidades corporales, preferentemente el lavado de cavidades purulentas, en particular en el pulmón, como por ejemplo en el marco de un lavado broncoalveolar, así como el lavado de zonas del cuerpo recubiertas con películas, en particular con mucosas.

[0127] A continuación la presente invención continúa ilustrándose a través de ejemplos y ejemplos comparativos, sin que se deba producir por ello una limitación de la idea de la invención.

Ejemplos 1, 2, 3 y 4

[0128] En la Tabla 1 se indican como ejemplo, a efectos de la presente invención, composiciones acuosas particularmente adecuadas para amnioinfusiones, en particular para amnioinfusiones continuas.

Tabla 1: composiciones acuosas para amnioinfusiones

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
osmolaridad [mosm/l]	240-300	271	271	271
sodio [mmol/l]	130-145	134,8	134,8	134,8
potasio [mmol/l]	3,5-4,5	3,9	3,9	3,9
calcio [mmol/l]	1-2,5	1,9	1,9	1,9
magnesio [mmol/l]	0-2	0,57	0,57	0,57
cloruro [mmol/l]	100-120	109,5	109,5	109,5
urea [mg/dl]	0-10	10	10	10

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
ácido úrico [mg/dl]	0-5	3,5	3,5	3,5
fosfato [mg/dl]	0-8	3,3	3,3	3,3
glucosa [mg/dl]	0-340	<60,0	<60,0	<60,0
lactato [mmol/l]	0-20	9,1	9,1	9,1
citrato [mg/l]	0-100	66,5	66,5	66,5
hidrogenocarbonato [mmol/l]	5-100	16,9	16,9	16,9
proteína total [g/l]	0-10	3	3	3
albúmina [g/dl]	0-5	<2	<2	<2
cobre [µg/dl]	0-150	16	16	16
selenio [µg/dl]	0-50	<13,3	<13,3	<13,3
zinc [µg/dl]	0-30	10-24	10-24	10-24
fracciones de TENSIOACTIVO				
lípidos totales [mg/l]	0-2000	100-339	100-339	500-1695
fosfatidilcolina (PC) [mg/l] (preferiblemente 80% de los lípidos totales)	0-1000	93	93	465
dipalmitoilfosfatidilcolina [mg/l] (preferiblemente 36%-60% de PC)	0-600	47	47	235
palmitoil-miristoil-fosfatidilcolina [mg/l]	0-200	6,2	6,2	31
fosfatidil-glicerina [mg/l] (preferiblemente 12% de PC)	0-200	11	11	55
fosfatidil-etanolamina [mg/l] (preferiblemente 5% de PC)	0-100	4.5	4.5	22.5
fosfatidil-inositol [mg/l] (preferiblemente 4% de PC)	0-70	4	4	20
fosfatidil-serina [mg/l] (preferiblemente 1,5% de PC)	0-50	1.4	1.4	7
esfingomielina [mg/l] (preferiblemente 1% de PC)	0-1000	1	10-40	50-100
lisofosfolípido [mg/l] (preferiblemente <1% de PC)	0-10	0.5	0.5	2.5
relación L/S	> 1,5	> 2,0	> 2,0	> 2,0
colesterol [mg/l] (preferiblemente 5%-10% de los lípidos totales)	0-100	5	5	25
proteína A de tensioactivo [mg/l]	0-500	5.6	5.6	28
proteína B de tensioactivo [mg/l]	0-100	0.54	0.54	2.7
proteína D de tensioactivo [µg/l]	0-1000	11.8	11.8	59
apoproteína B	0-1	0.12	0.12	0.6
lipoproteína mg/l	0-1000	84.53	84.53	422
agua	resto	resto	resto	resto
pH	7-8,6	8.35	8.35	8.35
células amnióticas [µl]	0.0	0.0	0.0	0.0
células fetales [µl]	0.0	0.0	0.0	0.0
células trofoblásticas [µl]	0.0	0.0	0.0	0.0
células vivas [µl]	0.0	0.0	0.0	0.0

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
células madre	0.0	0.0	0.0	0.0
ADN fetal [pgl ⁻¹]	0.0	0.0	0.0	0.0
ADN no fetal [pgl ⁻¹]	<30	<30	<30	<30

5 [0129] La concentración de glucosa en los ejemplos según la invención se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,0 mg/dl a 340,0 mg/dl. Preferentemente es menor que 300,0 mg/dl, favorablemente menor que 200,0 mg/dl, convenientemente menor que 100,0 mg/dl, particularmente menor que 60,0 mg/dl. En el marco de una forma de realización especialmente preferida de la presente invención, los ejemplos tienen un contenido de glucosa de menos de 50,0 mg/dl, favorablemente menos de 25,0 mg/dl, convenientemente menos de 10,0 mg/dl, particularmente ninguna.

Ejemplo comparativo 1

10 [0130] Después de una amnioinfusión continuada de 2000 ml de suero fisiológico/24h a través de un sistema de vías en una PPRM, hubo un incidente; el paciente sano desarrolló hipertensión, que tuvo que ser tratada de forma intensiva con una medicación intravenosa potente. Se deduce de ello que este fenómeno fue causado por un aumento de angiotensina II debido a la activación del sistema RAAS del feto por la sal contenida en la solución de NaCl. La madre se vio afectada adversamente por las sustancias vasoactivas del feto a través de la placenta.

Ejemplo comparativo 2

15 [0131] Una amnioinfusión de esterofundina continuada de 2000 ml/24h a través de un sistema de vías llevó a una diuresis en la madre claramente aumentada. El feto bebe el líquido que pasa a la madre a través de la placenta y se excreta a través de los riñones de la mujer. De esa manera se reduce significativamente el efecto del lavado en la PPRM durante la administración intrauterina de la solución de esterofundina.

Ejemplo 5

20 [0132] Una amnioinfusión continuada de 2000 ml, Ejemplo 4/24, se desarrolló sin problemas. La solución fue muy bien tolerada y no hubo complicaciones. El embarazo pudo de esta manera prolongarse significativamente y así el riesgo de un parto prematuro pudo reducirse claramente. El daño en los órganos del feto, especialmente su piel, ojos y órganos digestivos, especialmente sus riñones, no se pudo determinar.

REIVINDICACIONES

1. Composición acuosa para su uso en un método para el tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal o en un procedimiento de diagnóstico realizado en el cuerpo humano o animal, en donde la composición comprende partículas osmóticamente activas y contiene $0,0 \mu\text{l}^{-1}$ de células amnióticas, en donde la osmolaridad de la composición está en el intervalo de 240 mosm/l a 300 mosm/l, caracterizada por que la composición constan de los siguientes componentes
- 130-145 mmol/l de sodio,
 - 3,5-4,5 mmol/l de potasio,
 - 1-2,5 mmol/l de calcio,
 - 0-2 mmol/l de magnesio,
 - 100-120 mmol/l de cloruro,
 - 0-10 mg/dl de urea,
 - 0-5 mg/dl de ácido úrico,
 - 0-8 mg/dl de fosfato,
 - 0-340 mg/dl de glucosa,
 - 0-20 mmol/l de lactato,
 - 0-100 mg/l de citrato,
 - 5-100 mmol/l de hidrogenocarbonato,
 - 0-10 g/l de proteína total,
 - 0-5 g/dl de albúmina,
 - 0-150 $\mu\text{g}/\text{dl}$ de cobre,
 - 0-50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ de selenio,
 - 0-30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ de zinc,
 - 0-2000 mg/l de lípidos totales,
 - 0-1000 mg/l de fosfatidilcolina (PC),
 - 0-600 mg/l de dipalmitoilfosfatidilcolina,
 - 0-200 mg/l de palmitoil-miristoil-fosfatidilcolina,
 - 0-200 mg/l de fosfatidil-glicerina,
 - 0-100 mg/l de fosfatidil-etanolamina,
 - 0-70 mg/l de fosfatidil-inositol,
 - 0-50 mg/l de fosfatidil-serina,
 - 0-1000 mg/l de esfingomielina,
 - 0-10 mg/l de lisofosfolípido,
 - 0-100 mg/l de colesterol,
 - 0-500 mg/l de proteína A de tensioactivo,
 - 0-100 mg/l de proteína B de tensioactivo,
 - 0-1000 $\mu\text{g}/\text{l}$ de proteína D de tensioactivo,
 - 0-1 g/l de apoproteína B,
 - 0-1000 mg/l de lipoproteína,
 - $<30 \text{ pg l}^{-1}$ de ADN no fetal,
 - resto de agua
- en donde la relación L/S es $> 1,5$, siempre que la composición contenga ambos componentes, y el pH es 7-8,6.
2. Composición acuosa para su uso en un método según la reivindicación 1 caracterizada por que la composición contiene al menos un fosfolípido.
3. Composición acuosa para su uso en un método según la reivindicación 1 o 2 caracterizada por que la composición contiene al menos una proteína de tensioactivo.
4. Composición para su uso en un método al menos según una de las reivindicaciones anteriores para usar en una amnioinfusión.
5. Composición para su uso en un método según al menos una de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento de una ruptura prematura de la bolsa de las aguas.
6. Composición para su uso en un método según la reivindicación 5 para usar en una amnioinfusión continuada.
7. Composición para su uso en un método según al menos una de las reivindicaciones anteriores caracterizada por que la composición contiene al menos una fosfatidilcolina.

8. Composición para su uso en un método según la reivindicación 7 caracterizada por que la proporción en peso de fosfatidilcolina es superior al 50,0% en peso en relación con todos los lípidos.
9. Composición para su uso en un método según al menos una de las reivindicaciones anteriores caracterizada por que la composición contiene esfingomielina.
- 5 10. Composición para su uso en un método según la reivindicación 9 caracterizada por que la relación en peso de fosfolípidos y esfingomielina es superior a 1,5.
11. Composición para su uso en un método según la reivindicación 3 caracterizada por que la proporción en peso de proteínas de tensioactivo en relación con el peso total de la composición es superior a 1,0 mg/l.
- 10 12. Composición para su uso en un método según la reivindicación 2 caracterizada por que la proporción en peso de todos los fosfolípidos en relación con el peso total de la composición es superior a 120,0 mg/l.
13. Composición para su uso en un método para el tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal o en un procedimiento de diagnóstico realizado en el cuerpo humano o animal que comprende los componentes individuales de una composición, al menos según una de las reivindicaciones anteriores, en al menos dos fracciones diferentes.
- 15 14. Composición acuosa para su uso en una amnioinfusión continuada para tratar una ruptura prematura de la bolsa de las aguas, en donde la composición comprende partículas osmóticamente activas y contiene menos de 70 μl^{-1} de células amnióticas, caracterizada por que la osmolaridad de la composición está en el intervalo de 240,0 mosm/l a menos de 308,0 mosm/l y la concentración de iones de cloruro en la composición es como máximo de 130,0 mmol/l.