



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 780 191**

⑮ Int. Cl.:

A61M 16/10 (2006.01)
A61M 16/18 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2012 PCT/GB2012/052302**

⑰ Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO13041850**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2012 E 12769154 (1)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 2758114**

④ Título: **Microemulsión inhalable que comprende anestésico**

⑩ Prioridad:

21.09.2011 GB 201116271

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.08.2020

⑬ Titular/es:

**UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF
CONSULTANTS, LTD. (100.0%)
30-36 Newport Road South Glamorgan
Cardiff CF24 0DE, GB**

⑭ Inventor/es:

**HALL, JUDITH;
PAUL, ALISON y
WILKES, ANTONY**

⑮ Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 780 191 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

Microemulsión inhalable que comprende anestésico

- 5 La invención se refiere a un cartucho anestésico para usar con un dispositivo de inhalación para administrar anestésico volatilizado; y formulaciones que comprenden un medio de liberación controlada de anestésico y al menos un anestésico en dicho cartucho.

Introducción

- 10 Éticamente, el suministro de anestesia y analgesia combinadas es obligatorio para procedimientos quirúrgicos, incluso en las situaciones más difíciles o en los países subdesarrollados del mundo. Para facilitar la cirugía, se administran aproximadamente 27 millones de anestésicos cada año en EE. UU. y 8 millones cada año en el Reino Unido. Una estimación mundial de la actividad sugiere que se administran más de 200 millones de anestésicos cada año en todo 15 el mundo. Los agentes anestésicos volátiles no solo pueden proporcionar anestesia completa, sino también sedación y cierto grado de analgesia. Otros medicamentos para sedación y analgesia se administran a menudo conjuntamente.

La simplificación del procedimiento anestésico sería de gran beneficio, tanto en términos de seguridad del paciente como de gasto para los sistemas de salud. Además, una forma simple y efectiva de administrar anestesia significaría 20 que la atención prehospitalaria o la medicina ambulatoria podrían incluir procedimientos importantes que, actualmente, los pacientes pueden encontrar demasiado incómodos para tolerar fuera de un quirófano. También podría facilitar la sedación de una persona gravemente herida durante el transporte a un centro sanitario, en algunos casos sobre terreno hostil.

- 25 Con esto en mente, hemos desarrollado una solución novedosa para la administración de agentes anestésicos. El sistema que hemos desarrollado es:

- a. sencillo,
- b. barato,
- 30 c. menos trabajoso (ya que se requiere menos verificación);
- d. seguro para los pacientes, con menos cosas que puedan salir mal.

En particular, hemos diseñado un sistema compatible con el uso humano o veterinario, de bajo volumen (reduciendo así el volumen para permitir una anestesia segura), físicamente estable durante el almacenamiento, funciona 35 rápidamente y el anestésico está completamente volatilizado para la seguridad del paciente.

Declaraciones de la invención

La presente invención es como se establece en las reivindicaciones adjuntas.

- 40 La invención proporciona un kit según la reivindicación 1. Dicho kit comprende: un cartucho anestésico, para usar con un dispositivo de inhalación para administrar un anestésico inhalatorio o volatilizado a un paciente, donde dicho cartucho comprende o consiste en: un agitador o mezclador ajustables; y una formulación que comprende un medio de liberación controlada de anestésico y, al menos, un anestésico por inhalación seleccionado, donde la cantidad de dicho medio en relación con dicho anestésico es tal que, cuando se usa dicho agitador o mezclador ajustable, el anestésico se administra a una concentración alveolar mínima (CAM) seleccionada, a una tasa sustancialmente constante o controlable, dentro del intervalo de 0,25 - 4,0 x concentración alveolar mínima (CAM), lo que permite i) inducción y/o mantenimiento de la anestesia o ii) sedación.

- 50 En una realización preferida de la invención, el ajuste de dicho agitador o mezclador permite al usuario seleccionar cualquier valor de CAM dentro de dicho intervalo, que incluye, pero no se limita a, todos los intervalos de 0,05 CAM. Típicamente, el aumento de la agitación o mezcla incrementa la cantidad de anestésico liberado y, por tanto, el valor efectivo de CAM, mientras que la disminución de la agitación o mezcla reduce la cantidad de anestésico liberado y, por tanto, disminuye el valor de CAM efectivo. Preferentemente, dicho valor CAM se selecciona de entre el grupo que 55 comprende: 0,25, 0,35, 0,5, 0,65, 0,7, 1,0, 1,33, 1,5, 1,70, 1,75, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5 y 4,0 x Concentración alveolar mínima (CAM).

El cartucho anestésico para usar con un dispositivo de inhalación para administrar un anestésico inhalatorio o volatilizado a un paciente comprende o consiste en: un agitador o mezclador; y una formulación que comprende un 60 medio de liberación controlada de anestésico y al menos un anestésico por inhalación seleccionado, donde la cantidad de dicho medio con respecto a dicho anestésico es tal que, cuando se usa dicho cartucho en un dispositivo de inhalación y se usa el agitador o mezclador a una velocidad seleccionada, la anestesia se administra a una velocidad

sustancialmente constante o controlable dentro del intervalo de 0,25 - 4,0 x Concentración alveolar mínima (CAM), lo que permite i) la inducción de anestesia o ii) el mantenimiento de la anestesia o iii) la sedación.

En una realización preferida de la invención, la cantidad de dicho medio con respecto a dicho anestésico es tal que, 5 cuando se usa dicho cartucho en un dispositivo de inhalación, el anestésico se administra a una velocidad sustancialmente constante o controlable dentro de dicho intervalo, que incluye, pero no se limita a, todos los intervalos 0,05 de CAM. Preferentemente, dicho valor CAM se selecciona de entre el grupo que comprende: 0,25, 0,35, 0,5, 0,65, 0,7, 1,0, 1,33, 1,5, 1,70, 1,75, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5 y 4,0 x Concentración alveolar mínima (CAM).

10 En otra realización preferida de la invención, dicho agitador o mezclador es ajustable, por lo que la fuerza cortante generada es ajustable.

La concentración alveolar mínima (CAM) a la que se hace referencia en esta invención es la concentración de vapor (medida como un porcentaje a 1 atmósfera, es decir, la presión parcial) que impide la reacción a un estímulo quirúrgico 15 estándar (tradicionalmente, una incisión en la piel con un bisturí) en un 50 % de los pacientes. Esta medición se realiza en estado estacionario (suponiendo una concentración alveolar constante durante 15 minutos), bajo el supuesto de que esto permite un equilibrio entre los gases en los alvéolos, la sangre y el cerebro. La CAM se acepta como una medida válida de la potencia de los anestésicos inhalatorios generales porque permanece bastante constante para una especie determinada, incluso en condiciones variables. Los valores de CAM a los que se hace referencia en esta 20 invención son para un hombre adulto promedio de 40 años de edad.

Los valores de CAM varían para diferentes agentes volátiles. Un valor CAM de 1 para sevoflurano es (nivel de liberación) 2 % en volumen, un valor CAM de 1 para isoflurano es 1,2 % en volumen, un valor CAM de 1 para halotano es 0,76 % en volumen, un valor CAM de 1 para enflurano es 1,6 % en volumen y un valor CAM de 1 para desflurano 25 es 6 % en volumen.

Por consiguiente, en un cartucho anestésico de la invención que tiene un valor CAM de 1, la cantidad de dicho medio de liberación controlada de anestésico es tal que dicho anestésico se libera al 2 % en volumen para sevoflurano, 1,2 % en volumen para isoflurano, 0,76 % en volumen para halotano, 1,6 % en volumen para enflurano y 6 % en volumen 30 para desflurano.

En el caso del sevoflurano, esto se puede lograr en un sistema que tenga una velocidad de flujo de 1 L/min por formulación de 120 ml utilizando, por ejemplo, 15 ml de sevoflurano y 105 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico que contenga 7 % en peso de tensoactivo, por ejemplo, Zonyl™ FSN-100. En el caso del isoflurano, 35 esto se puede lograr en un sistema que tenga una velocidad de flujo de 1 L/min por formulación de 110 ml usando, por ejemplo, 12 ml de isoflurano y 98 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico que contiene 12 % en peso de tensoactivo, por ejemplo, Zonyl™ FSN-100; o usando por formulación de 100 ml, por ejemplo, 9 ml de isoflurano y 91 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico que contenga 11 % en peso de tensoactivo, por ejemplo, Zonyl™ FSN-100.

40 Los expertos en la materia apreciarán que la invención se puede utilizar usando volúmenes de formulación de 120 ml, 110 ml o 100 ml como se ha descrito anteriormente, o los múltiplos de mililitros correspondientes y/o fracciones de los mismos, o, de hecho, cualquiera de los volúmenes de formulación descritos en esta invención, incluidos los múltiplos de mililitros correspondientes y/o fracciones de los mismos.

45 En otra realización preferida de la invención, dicho cartucho anestésico administra anestésico a una velocidad sustancialmente constante o controlable de 1,0 x concentración alveolar mínima (CAM), y por lo tanto tiene un valor CAM de 1, y comprende o consiste en cualquiera de las formulaciones descritas en esta invención con dicho valor CAM de 1 o cualquiera de las otras formulaciones que se agitan o mezclan para tener un valor CAM de 1.

50 En realizaciones alternativas de la invención, dicho cartucho anestésico administra a una velocidad sustancialmente constante de 0,25, 0,35, 0,5, 0,65, 0,7, 1,0, 1,33, 1,5, 1,70, 1,75, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5 y 4,0 x concentración alveolar mínima (CAM) y, por lo tanto, tiene un valor CAM de 0,25, 0,35, 0,5, 0,65, 0,7, 1,0, 1,33, 1,5, 1,70, 1,75, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5 y 4,0 respectivamente, y comprende o consiste en cualquiera de las formulaciones descritas en esta invención con dicho 55 valor CAM correspondiente o cualquiera de las otras formulaciones agitadas o mezcladas para que tenga dicho valor CAM correspondiente.

En un cartucho anestésico para usar en la invención con valor CAM de 2, la cantidad de dicho medio de liberación controlada de anestésico es tal que dicho anestésico se libera al 4 % en volumen para el sevoflurano, 2,4 % en 60 volumen para el isoflurano, 1,52 % en volumen para el halotano, 3,2 % en volumen para el enflurano y 12 % en volumen para el desflurano.

Por ejemplo, en el caso del sevoflurano, esto se puede lograr en un sistema que tenga una velocidad de flujo de 1 L/min por formulación de 160 ml utilizando, por ejemplo, 50 ml de sevoflurano y 110 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico que contenga 18 % en peso de tensoactivo, por ejemplo, Zonyl™ FSN-100. Por ejemplo, en el caso del isoflurano, esto se puede lograr en un sistema que tenga una velocidad de flujo de 1 L/min por formulación 5 de 100 ml utilizando, por ejemplo, 15 ml de isoflurano y 85 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico que contenga 22 % en peso de tensoactivo, por ejemplo, Zonyl™ FSN-100.

Se pueden obtener valores CAM de hasta 4 CAM inclusive. Por ejemplo, como se muestra en la figura 47, en un sistema que tenga una velocidad de flujo de 1 L/min en el caso del sevoflurano, se puede lograr 3 CAM y 4 CAM por 10 formulación de 160 ml usando, por ejemplo, 50 ml de sevoflurano y 110 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico con un 15 % en peso de tensoactivo, por ejemplo, Zonyl™ FSN-100. Además, por ejemplo, como se muestra en la figura 48, en un sistema que tenga una velocidad de flujo de 1 L/min en el caso del isoflurano, se puede lograr 4 CAM por formulación de 120 ml usando, por ejemplo, 20 ml de isoflurano y 100 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico con un 16 % en peso de tensoactivo, por ejemplo, Zonyl™ FSN-100.

15

Alternativamente, en un sistema que tenga una velocidad de flujo de 4 L/min, se puede lograr 2 CAM para sevoflurano usando una formulación que consista en 70 ml de sevoflurano y 90 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico que contenga 25 % en peso de tensoactivo, por ejemplo, Zonyl™ FSN-100, como se muestra en la tabla 8 y la figura 49a o, también, en un sistema que tenga un caudal de 4 L/min, se puede lograr para el isoflurano usando 20 una formulación que consista en 30 ml de isoflurano y 100 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico que contenga 23 % en peso de tensoactivo, por ejemplo, Zonyl™ FSN-100, como se muestra en la tabla 9 y la figura 49b.

Para la sedación, son suficientes valores CAM más bajos. Por ejemplo, en un sistema que tenga una velocidad de 25 flujo de 1 L/min para la liberación sostenida de sevoflurano a 0,25 CAM, se puede lograr por formulación de 90 ml usando, por ejemplo, 5,5 ml de sevoflurano y 84,5 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico que contenga 8 % en peso de tensoactivo, por ejemplo Zonyl™ FSN-100, como se muestra en la tabla 5. Por ejemplo, en un sistema que tenga una velocidad de flujo de 1 L/min en el caso del isoflurano, se puede lograr esto por formulación de 80 ml usando, por ejemplo, 2,5 ml de isoflurano y 77,5 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico 30 con un 13 % en peso de tensoactivo, por ejemplo, Zonyl™ FSN-100, como se muestra en la tabla 5.

Por ejemplo, en un sistema que tenga una velocidad de flujo de 1 L/min para la liberación sostenida de sevoflurano a 0,5 CAM, puede lograrse por formulación de 120 ml usando, por ejemplo, 7,5 ml de sevoflurano y 112,5 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico que contenga 4 % en peso de tensoactivo, por ejemplo Zonyl™ FSN-35 100, como se muestra en la tabla 5. Por ejemplo, en un sistema que tenga una velocidad de flujo de 1 L/min con el ejemplo del isoflurano, se puede lograr por formulación de 100 ml usando, por ejemplo, 4,5 ml de isoflurano y 95,5 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico que contenga 8 % en peso de tensoactivo, por ejemplo Zonyl™ FSN-100, como se muestra en la tabla 5.

40 Los expertos en la materia apreciarán que la invención se puede utilizar usando volúmenes de formulación como se ha descrito anteriormente, o los múltiplos de mililitros correspondientes y/o fracciones de los mismos, o, de hecho, cualquiera de los volúmenes de formulación descritos en esta invención, incluidos los múltiplos de mililitros correspondientes y/o fracciones de los mismos.

45 La referencia en esta invención a una velocidad sustancialmente constante o controlable es la referencia a la liberación de anestésico volatilizado a un valor CAM dado o % en volumen dentro del 0,2 % de la deriva o al ajuste de la liberación de anestésico volatilizado a un valor CAM alternativo o % en volumen, nuevamente dentro del 0,2 % de deriva, respectivamente.

50 La selección de un cartucho que proporciona un valor CAM determinado puede variar según el estado fisiológico del paciente, su edad y la administración conjunta de otros fármacos o medicamentos. A bajas concentraciones de anestésico, o valores CAM bajos, el riesgo es que no se suministre suficiente anestésico al paciente para mantener la anestesia. A altas concentraciones, los agentes anestésicos volátiles tienen un efecto depresivo sobre el sistema respiratorio y cardiovascular. Por lo tanto, los parámetros fisiológicos se controlan cuidadosamente durante la 55 anestesia para juzgar que se administra la dosis correcta. Por lo general, para mantener la anestesia, es probable que un adulto reciba 1 x CAM, mientras que un niño puede recibir hasta 2 x CAM del equivalente de un adulto. Sin embargo, es posible usar cartuchos con valores CAM inferiores a 1 para la sedación. Por lo tanto, en uso, se selecciona un cartucho teniendo en cuenta el valor CAM más apropiado para el paciente y el uso en cuestión. Sin embargo, para garantizar cierta flexibilidad de administración, el cartucho, en un primer aspecto de la invención, está provisto de un 60 agitador o mezclador ajustable y, en el segundo aspecto de la invención, está idealmente provisto, además, de un agitador o mezclador ajustable por el cual se puede variar la cantidad de agitación o mezcla del medio de liberación controlada de anestésico y el anestésico, influyendo así en el nivel de liberación del anestésico y, por lo tanto, dicho

valor CAM se puede subir o bajar temporalmente o durante un período de tiempo igual al nivel ajustado de agitación o mezcla.

En los ejemplos descritos en esta invención, el cartucho usado en la invención incluye un agitador ajustable que es un 5 agitador de barra magnética convencional de 6 cm x 1 cm.

Por ejemplo, cuando se usa sevoflurano: por cada formulación de 120 ml de 15 ml de sevoflurano y 105 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico que contiene 7 % en peso de tensoactivo, una velocidad de agitación de 250 rpm liberará anestésico a un valor de 1 CAM, pero si la agitación se incrementa a 500 rpm, el valor CAM aumenta 10 a 1,7 CAM. Además, al disminuir la velocidad de agitación a 100 rpm, se obtiene 0,35 CAM (0,7 % en volumen). Véase la figura 37. En la figura 47 se muestra un ejemplo alternativo usando una formulación de 160 ml de 50 ml de sevoflurano y 110 ml de soluciones acuosas de 15 % en peso. Como se muestra en la tabla 10, Zonyl™ FSN-100, unas velocidades de agitación entre 500-50 rpm dan como resultado la liberación de anestésico a un valor entre 4,0 - 15 0,125 CAM a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ en función de la velocidad de agitación con plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²).

En otro ejemplo, cuando se usa isoflurano: por cada formulación de 120 ml usando 20 ml de isoflurano y 100 ml de dicho medio de liberación controlada de anestésico que contenga 16 % en peso de tensoactivo, una velocidad de agitación de 200 rpm liberará anestésico a un valor de 0,5 CAM, pero si la agitación se incrementa a 315 rpm o más, 20 por ejemplo, hasta 375 rpm, el valor CAM aumenta a 4 CAM, como se muestra en la tabla 11.

En una realización de la invención, dicho agitador ajustable está hecho para operar entre 50-1000 rpm, incluidos todos los incrementos de 1 rpm entre medias, e, idealmente, entre 200-500 rpm, incluidos todos los incrementos de 1 rpm entre medias. En esta realización de la invención, dicho agitador es un agitador de barra magnética convencional de 25 6 cm x 1 cm. Sin embargo, los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar otras formas de agitadores o mezcladores tales como, sin limitación, un agitador de paletas, una hélice, etc., de diferentes tamaños, paso de pala, área de superficie, etc. o un agitador como un agitador vibratorio. Cada agitador o mezclador, dependiendo de las fuerzas cortantes creadas, se usaría a diferentes velocidades de agitación o mezcla para un % de volumen dado de liberación de anestésico o valor CAM. Sin embargo, la determinación de estas velocidades de agitación o mezcla por 30 cada agitador o mezclador sería comprensible y alcanzable por los expertos en la materia. Por lo tanto, en uso, cada cartucho se calibra teniendo en cuenta el agitador que se utilizará en el mismo, de modo que la invención aquí descrita, incluidas todas las formulaciones dadas como ejemplos, libera una cierta cantidad de anestésico volatilizado cuando se agita o mezcla usando un agitador o mezclador a una velocidad determinada.

35 Cuando se usa solo un anestésico inhalatorio para inducir y mantener la anestesia, es una práctica común comenzar con hasta 4 veces la CAM, que generalmente se administra hasta la pérdida de la conciencia, y luego reducir la concentración del anestésico inhalatorio a 0,25 - 2,0 CAM con el objetivo de mantener la anestesia, pero esto depende de la respuesta fisiológica del paciente. Como se mencionó anteriormente, para mantener la anestesia, es probable que un niño requiera una mayor concentración de anestésico que un adulto, que probablemente necesite 1 x CAM 40 para mantener la anestesia, mientras que un niño probablemente necesite 2 x CAM del equivalente de un adulto para mantener la anestesia.

Por lo tanto, la invención se puede usar de tal manera que la agitación o la mezcla se establezcan para proporcionar la administración de anestésico a 4 CAM hasta que se logre la inconsciencia y luego la agitación o el mezclador se 45 pueden ajustar para garantizar una CAM inferior seleccionada, como 1 x CAM para un adulto y 2 x CAM del equivalente de un adulto para un niño para mantener la anestesia. Como también se ha mencionado anteriormente, el cartucho de liberación de anestésico se calibra teniendo en cuenta el tipo de agitador o mezclador utilizado y, típicamente, se proporcionan instrucciones sobre la agitación o mezcla requerida del contenido del cartucho para cada valor CAM.

50 Como alternativa, se puede usar una inyección intravenosa de anestésico para lograr la pérdida del conocimiento y, por lo tanto, cuando se usa un anestésico intravenoso y un anestésico por inhalación, después de la inducción intravenosa de la inconsciencia, generalmente no se requiere una concentración inicial de 4 x CAM del agente inhalatorio, por lo tanto, no es necesario ajustar un agitador en un cartucho CAM determinado para mantener la inconsciencia.

55 Los expertos en la materia apreciarán que el volumen total de agente anestésico requerido para cada paciente también dependerá del flujo de gas (oxígeno, aire u óxido nitroso) en el cartucho/dispositivo de inhalación y entregado al paciente (así como los requisitos anestésicos del paciente). Típicamente se usa una velocidad de flujo de 1 L/min. Las velocidades de flujo dependen del tipo de sistema de respiración anestésico utilizado para administrar los gases al 60 paciente, con el diseño del sistema de respiración que dicta la eficiencia de la eliminación del gas de dióxido de carbono que exhala el paciente. Las velocidades de flujo típicas pueden ser de 1 L/min⁻¹ para un sistema de respiración circular y 3-5 L/min⁻¹ para un sistema de respiración Mapleson A. Por lo tanto, los cartuchos de la invención se calibran

teniendo esto en cuenta.

A medida que los procedimientos quirúrgicos continúan durante períodos de tiempo variables, la invención abarca diferentes cartuchos de volumen. Por lo tanto, en las formulaciones mencionadas anteriormente, los expertos en la 5 materia apreciarán que la invención se puede utilizar usando volúmenes de formulación como se describe en esta invención o los múltiplos y/o fracciones correspondientes de mililitros de los mismos. Además, o alternativamente, la invención comprende el uso de múltiples cartuchos por valor CAM de un tamaño estándar en el que cada cartucho adicional utilizado se denomina cartucho adicional "enchufable".

- 10 En una realización de la invención, hemos calculado que el volumen requerido de anestésico por inhalación seleccionado para un adulto, por ejemplo, sevoflurano, es de aproximadamente 12,5 ml para mantener el 2 % durante una hora, lo que a un contenido de formulación de entre 5 y 50 % en volumen nos da aproximadamente 25-150 ml de medio de liberación controlada de anestésico por hora.
- 15 En una realización preferida de la invención, la cantidad de dicho medio con respecto a dicho anestésico es tal que, cuando se usa dicho dispositivo de inhalación, se administra una gran dosis de dicho anestésico dentro de un primer intervalo corto para lograr una concentración alveolar mínima (CAM) requerida de 1 - 4 x CAM para dicho anestésico y la cantidad restante de anestésico se administra a una tasa sustancialmente constante o controlable de 0,25 - 2,0 x CAM durante un segundo intervalo largo, lo que permite la sobrepresión inicial del anestésico durante la inducción de 20 la anestesia, seguido de un fase de mantenimiento de anestesia. Véanse las figuras 9-16 y 18-20.

La sobrepresión de la anestesia es deseable para anestesiar a un paciente y es el término aceptado para la administración de una cantidad de anestesia suficiente para lograr este efecto a través de una concentración excesiva de gas o vapor anestésico.

25 En otra realización preferida de la invención, donde se debe instigar la inconsciencia y luego mantenerse usando solo la invención, es decir, sin un anestésico intravenoso, el anestésico se administra idealmente de una manera similar al perfil de administración mostrado en la figura 5, usando el agitador o mezclador ajustable, donde hasta el 80 %, preferentemente hasta el 40 %, típicamente hasta el 10 % y más típicamente del 5 al 10 % de la cantidad total de 30 anestésico se administra entre los primeros 30 segundos y 5 minutos y el resto se administra, después de un período de reducción de la velocidad, a una velocidad relativamente constante durante un período de hasta una hora. Por lo tanto, el cartucho proporciona suficiente anestésico para una cirugía o sedación que dure hasta una hora. Típicamente, las instrucciones de operación para el uso del agitador o mezclador y, por lo tanto, la variación de los valores CAM, se proporcionan con cada cartucho. Véanse las figuras 5, 20 y 34.

35 Como se ha mencionado, la CAM también varía con la edad, por lo que la concentración de anestésico requerida para mantener la anestesia en pacientes jóvenes es mayor que para pacientes mayores. Por lo tanto, en otras realizaciones de la invención, dicho cartucho está disponible en al menos tres formulaciones con el fin de mantener la anestesia: una primera formulación en la que la combinación de medio de liberación controlada de anestésico y anestésico es apropiada para uso pediátrico: 2,0 CAM del equivalente de un adulto; una segunda formulación donde la combinación de medio de liberación controlada de anestésico y anestésico es apropiada para uso en adultos: 1,0 CAM; y una tercera formulación donde la combinación de medio de liberación controlada de anestésico y anestésico es apropiada para uso geriátrico: 0,5 CAM del equivalente de un adulto. En cada caso, la cantidad total de anestésico en la formulación, o cartucho, para administrar a un paciente es una cantidad para mantener una anestesia constante 45 durante 60 minutos.

Por consiguiente, la invención puede comprender un kit que comprende una pluralidad de cartuchos anestésicos como se describe en esta invención, donde dichos cartuchos tienen valores CAM iguales o diferentes.

50 Por lo tanto, la invención también proporciona diferentes cartuchos, tanto en términos de tamaño y/o contenido, para diferentes tipos de pacientes como para diferentes duraciones de operación; además, la invención incluye cartuchos enchufables adicionales para tiempos de uso prolongados. Cualquiera de estos cartuchos diferentes puede incluirse en el kit de la invención. Además, idealmente, dicho kit incluye un conjunto de instrucciones relativas al uso de los cartuchos seleccionados, e idealmente, de cada cartucho, que indica preferentemente la cantidad efectiva de tiempo 55 que cada cartucho puede usarse a una velocidad de agitación o velocidad de flujo seleccionada e, idealmente, también a una temperatura determinada, aunque, en la mayoría de los casos, se usará un estándar y, en un sistema circular, sugerimos que este estándar sea un tiempo de 1 hora por cartucho a una velocidad de agitación de 250 rpm (usando una barra magnética de 6 cm x 1 cm o con una fuerza cortante equivalente proporcionada por un agitador o mezclador alternativo) y una velocidad de flujo de 1 L/min a una temperatura de 20°C o, en un sistema Mapleson A, sugerimos 60 que este estándar sea un tiempo de 1 hora por cartucho a una velocidad de agitación de 350 rpm (usando una barra magnética de 6 cm x 1 cm o una fuerza cortante equivalente proporcionada por un agitador o mezclador alternativo) y una velocidad de flujo de 1 L/min a una temperatura de 20°C

Como los expertos en la materia apreciarán, cuando el cartucho se usa de manera convencional, la liberación de anestésico de dicho cartucho será controlada, en cierta medida, por la velocidad del flujo de gas respirable sobre o a través del medio de liberación controlada de anestésico. Sin embargo, la invención está destinada para su uso a lo 5 que normalmente se considera una velocidad de flujo razonable o normal de 1 litro de gas respirable/minuto en el dispositivo, aunque el dispositivo funcionará entre 0,5 y 15 litros de flujo de gas fresco/minuto.

En circunstancias en las que se desea una disminución repentina de la anestesia, esto se puede lograr reduciendo la agitación, sacudida o mezcla del cartucho, o, de hecho, por cualquier otro procedimiento, como un aumento en la 10 velocidad de flujo, y esto dará como resultado una reducción relativa repentina de la anestesia, como se muestra en la figura 35. Los expertos apreciarán que esta acción alterará el tiempo máximo durante el cual se puede usar el cartucho.

En otra realización preferida de la invención, el anestésico se dispersa o distribuye en dicho medio en un estado 15 estable y químicamente inalterado.

El medio de liberación controlada de anestésico es una emulsión.

Las emulsiones permiten que las moléculas hidrófobas se dispersen de manera estable dentro del agua. En nuestra 20 invención, hemos creado emulsiones para dispersar las moléculas anestésicas en agua. Por lo tanto, hemos utilizado tensoactivos no iónicos disponibles en el mercado, en particular tensoactivos basados en óxido de etileno con una cadena lineal hidrofóbica de fluorocarburo, y tensoactivos de hidrocarburo de óxido de propileno u óxido de etileno. Los tensoactivos ideales son aquellos con propiedades no volátiles por las cuales solo el anestésico se libera de dicho 25 medio de liberación controlada de anestésico cuando el gas respirable pasa por allí o por el mismo. Usando esta realización, se puede lograr un contenido anestésico de entre 0,25 - 44 %, es decir, 3,1 - 43,8 % en volumen (tablas 5-9).

En una realización preferida de la invención, las emulsiones pueden ser nanoemulsiones, microemulsiones o macroemulsiones.

30 En una realización adicional de la invención, las emulsiones que contienen los tensoactivos y al menos un anestésico tienen un tamaño de gota en el intervalo de nm e, idealmente, entre 10 - 1000 nm y lo más idealmente entre 50 - 1000 nm, preferentemente en el intervalo de cientos de nm, es decir idealmente entre 100 - 900 nm, 118 - 884 nm incluyendo todos los valores mostrados en las tablas 5 - 9.

35 La referencia a un tensoactivo en esta invención incluye la referencia a cualquier agente tensoactivo que estabilice las mezclas de aceite y agua mediante la adsorción y/o reducción de la tensión superficial en la superficie de contacto entre las moléculas de aceite y agua. En la presente invención, el medio de liberación controlada de anestésico incluye al menos uno o varios tensoactivos no iónicos, incluida cualquier combinación seleccionada de ellos, seleccionados 40 de entre el grupo que comprende los tensoactivos de fluorocarburos basados en óxido de etileno y tensoactivos de hidrocarburos basados en óxido de propileno u óxido de etileno.

Los tensoactivos comerciales adecuados incluyen tensoactivos de fluorocarburo basados en óxido de etileno tales como Zonyl™ FSN-100, Capstone™ FS-63, Capstone™ FS-3100, Chemguard™ S-550L-100 o Polyfox™ 159, y/o 45 tensoactivos de hidrocarburo basados en óxido de propileno u óxido de etileno, tal como polioxietilen (20) oleil éter (Brij™ O20) y tensoactivos de sorbitán polioxietilenado (20) (Tween™), incluyendo todas y cada una de sus combinaciones.

50 Ejemplos específicos de tensoactivos comerciales adecuados son Zonyl™ FSN-100, Capstone™ FS-63, Capstone™ FS-3100, Chemguard™ S-550L-100, Polyfox™ 159, Polyfox™ 656, Polyfox™ 6520, Polyfox™ 636, Brij™ O20, Brij™ O5, Brij™ O10, Brij™ S2, Brij™ S721, Brij™ 35, Brij™ C2, monoestearato de sorbitán polioxietilenado (20) (Tween™ 60), monooleato de sorbitán polioxietilenado (20) Tween™ 80, monolaurato de sorbitán polioxietilenado (20) (Tween™ 20), Pluronics™, Capstone™ FS-31, Capstone™ FS-65 y Capstone™ FS-35, incluidas todas y cada una de sus combinaciones.

55 Hemos descubierto que la difusión lenta de la anestesia a través de la emulsión a la superficie afecta a la liberación de la misma y, por lo tanto, introduce un elemento de control en el sistema que puede ajustarse mediante agitación adecuada o agitación controlada.

60 Además, también hemos descubierto que la anestesia puede suministrarse como un gel para su transporte. Los agentes gelificantes típicos para esto se basan en ésteres quirales, no racémicos *bis*-(α , β -dihidroxi ésteres). Estos son conocidos por gelificar líquidos de fluorocarburo, incluido el modelo anestésico HPFP. Los expertos en la materia

conocerán otros agentes gelificantes conocidos que pueden usarse para trabajar esta realización de la invención, como los que se muestran en la figura 6. Tras su uso, la solución tensoactiva seleccionada, es decir, el % en peso y el volumen apropiados, se agrega al gel para disolverlo y así liberar dicho anestésico como una dispersión dentro de la solución. Por lo tanto, en otra realización alternativa adicional de la invención, dicho medio de liberación controlada de anestésico y al menos un anestésico por inhalación seleccionado, comprende una emulsión espesada con o que comprende un agente gelificante. En esta realización de la invención, la gelificación del anestésico antes de la reconstitución en forma licuada usando un tensoactivo no afecta a la función de la formulación en términos de liberación controlada de anestésico a un valor CAM seleccionado.

10 Por consiguiente, se describe un cartucho anestésico para usar con un dispositivo de inhalación para administrar un anestésico por inhalación o volatilizado a un paciente donde dicho cartucho comprende o consiste en: un agitador o mezclador ajustable; un medio de liberación controlada de anestésico, un agente gelificante y al menos un anestésico por inhalación seleccionado, donde la cantidad de dicho medio y/o agente gelificante en relación con dicho anestésico es tal que, cuando se usa dicho agitador o mezclador ajustable, el anestésico se administra en una concentración 15 alveolar mínima (CAM) seleccionada, a una velocidad sustancialmente constante o controlable, dentro del intervalo de 0,25 - 4,0 x concentración alveolar mínima (CAM), lo que permite i) la inducción y/o el mantenimiento de la anestesia o ii) sedación.

La mayoría de los gelificantes estarían por debajo del 10 % en peso de gelificante, pero podrían usarse otros 20 gelificantes a concentraciones más altas. Los expertos en la materia conocerán otros agentes gelificantes conocidos que pueden usarse para hacer funcionar la invención. En esta realización de la invención, el anestésico se almacena de forma segura en el gel hasta el punto de uso, momento en el que se puede añadir agua y/o tensoactivo para solubilizar y/o dispersar el gel, típicamente asistido por sacudida, para crear un fluido, que tenga una formulación como se describe en esta invención, sobre la cual o a través de la cual pueda fluir un gas respirable para arrastrar gas 25 anestésico con el fin de administrarlo a un paciente. Un ejemplo de una mezcla de gelificación comprende o consiste en 1 % en peso de gelificante (tal como 0,15 g de G4 en 15 ml de sevoflurano). Idealmente, esto se reconstituiría utilizando 105 ml de 7 % en peso de ZonylTM FSN-100. El objetivo de la reconstitución es asegurar que la concentración del gelificante sea inferior a la requerida para gelificar la muestra, al mismo tiempo que se garantiza una formulación para la liberación controlada de anestesia, como se describe en esta invención.

30 Además, donde está presente un gel, la temperatura de la solución también puede afectar a la viscosidad de la formulación y, por lo tanto, a la velocidad de liberación del anestésico. Por lo tanto, en este aspecto alternativo, la invención está diseñada para funcionar en un amplio intervalo de temperatura, de modo que pueda usarse en diferentes entornos hostiles desde 4 °C hasta 40 °C. Típicamente, la formulación es para usar a una temperatura de 35 20 °C.

Además, en los aspectos alternativos o realizaciones de la invención, la invención está diseñada para funcionar en un amplio intervalo de temperaturas de modo que pueda usarse en varios entornos hostiles de 4 °C hasta 40 °C. Típicamente, la formulación es para usar a una temperatura de 20 °C.

40 En una realización preferida de la invención, como se ha mencionado, el cartucho administra suficiente anestésico para anestesiar a un paciente durante una hora; sin embargo, cuando las circunstancias lo exijan, pueden usarse cartuchos más grandes que contengan una mayor cantidad de una formulación seleccionada, o se pueden usar varios cartuchos de manera secuencial para liberar anestésico durante un período seleccionado, lo que equivale a la suma 45 de cada cartucho usado. En cualquiera de los eventos anteriores, la formulación de un solo cartucho cuando se usa con un agitador o mezclador ajustable es tal que la dosis inicial de anestésico se limitaría a un máximo de 4 x CAM para evitar una sobredosis o inflamabilidad de la mezcla de gases anestésicos, o el primero o más de una serie de cartuchos se limitaría a un máximo de 4 x CAM para evitar una sobredosis o inflamabilidad de la mezcla de gas anestésico.

50 En el caso de que se usen dos o más cartuchos, el diseño del dispositivo permite reemplazar los cartuchos vacíos durante el período de anestesia sin afectar al nivel de anestésico liberado. Esto se logra mediante un mecanismo de liberación y reajuste de acción rápida para cada cartucho, típicamente, de naturaleza convencional que puede abarcar, pero no se limita a, un mecanismo asistido por resorte, un mecanismo de ajuste de tornillo, un mecanismo de liberación 55 de gatillo o un mecanismo de pestillo.

En cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, dicho medio de liberación controlada de anestésico y dicho anestésico tienen un área de superficie de 10-60 cm² cuando se mezclan en un cartucho, incluyendo todos los incrementos de 1 cm² entre, e idealmente, un área de superficie de 20-50 cm² incluyendo todos los incrementos de 1 60 cm² entre ellos, y lo más ideal aún un área de superficie de 50 cm². Véanse las figuras 39-40.

En cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, dicho anestésico puede ser cualquier anestésico por

inhalación conocido, tal como un hidrocarburo fluorado, ejemplos comercialmente conocidos de los cuales son el desflurano, el isoflurano, el halotano, el enflurano y el sevoflurano. Los expertos en la materia estarán al tanto de otros anestésicos conocidos que pueden usarse para realizar la invención, como el metoxiflurano.

5 Una ventaja adicional de la invención es que al final del procedimiento se puede devolver el cartucho al fabricante y recargarlo con anestésico para su uso posterior.

También se describe un dispositivo de inhalación que comprende: una máscara para colocar sobre la cara de un paciente; un suministro, o acceso a un suministro, de gas respirable en comunicación fluida con dicha máscara y al 10 menos un puerto de acoplamiento para al menos un cartucho anestésico de cierre hermético y donde además dicho dispositivo está adaptado o configurado de tal manera que el anestésico liberado de dicho cartucho se mezcla con dicho gas respirable antes de ser suministrado al paciente.

Preferentemente, la inserción de dicho cartucho en el dispositivo inicia el suministro de anestésico o, alternativamente, 15 se activa una válvula para iniciar el suministro de anestésico una vez que el gas respirable pasa sobre o a través del cartucho.

Aún más idealmente, dicha válvula anterior, o una válvula adicional, se proporciona entre dicho cartucho y dicho suministro de gas respirable, de modo que el flujo de dicho anestésico se pueda atenuar o detener.

20 El dispositivo incluye un monitor para indicar al usuario que se está liberando gas anestésico de dicho cartucho; este puede ser un dispositivo que detecta anestesia, como una función sensible al color, o puede ser un temporizador que se activa al comienzo del uso de un cartucho nuevo y se utiliza para contar el tiempo que debe durar el cartucho. Alternativamente, dicho dispositivo detecta e indica un cambio de volumen en el contenido del cartucho que está 25 asociado con la evaporación del anestésico.

El dispositivo está provisto de un dispositivo de presión positiva mediante el cual puede tener lugar la ventilación asistida o la inhalación; en su realización más simple se trata de una bolsa de aire bombeable, sin embargo, puede realizarse en forma de ventilador mecánico, neumático o electrónico conectado a un recipiente presurizado de gas 30 respirable como oxígeno, óxido nitroso o aire enriquecido con oxígeno.

El suministro de gas respirable es un recipiente como se mencionó anteriormente o un recipiente que contiene oxígeno o un tubo abierto al aire.

35 El dispositivo está configurado para que el gas portador fluya a través del contenido del cartucho o por encima del mismo.

El dispositivo también comprende un circuito cerrado donde se trata la respiración exhalada del paciente para eliminar primero el dióxido de carbono, y luego, se elimina cualquier anestésico en la respiración exhalada del paciente o se 40 vuelve a capturar para su uso posterior, idealmente, utilizando tamices moleculares naturales o sintéticos. Los expertos en la materia conocerán otros filtros o extractores convencionales para eliminar el dióxido de carbono o anestésico del aliento exhalado y que pueden desplegarse adecuadamente en el funcionamiento de la invención.

El dispositivo comprende una bomba para controlar la velocidad de flujo de gas respirable a través de ella, ideal pero 45 no exclusivamente, por lo que se puede administrar gas respirable a una primera velocidad de flujo para inducir la anestesia y posteriormente a una segunda velocidad de flujo para mantener la anestesia. Un ejemplo de esta disposición de trabajo se muestra en la figura 35.

El dispositivo de inhalación puede incluir o caracterizarse por cualquiera de las características mencionadas 50 anteriormente relativas al cartucho.

El componente de formulación de la invención puede prepararse asociando el medio de liberación controlada de anestésico y dicho anestésico. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el medio de liberación controlada de anestésico y dicho anestésico.

55 Las formulaciones anteriores serán generalmente estériles.

Si el cartucho comprende un medio de liberación controlada de anestésico, tal como una solución tensoactiva y, opcionalmente después de la reconstitución de un anestésico gelificado, un agente gelificante, tanto dicho tensoactivo 60 como dicho agente gelificante tienen propiedades no volátiles, asegurando así que solo se libera anestésico de dicha formulación.

También se describe un procedimiento para administrar anestésico volatilizado usando el kit de la invención en combinación con un dispositivo de inhalación como se describe en esta invención.

- Aunque la invención se ha descrito con referencia al uso humano, la invención es aplicable al sector veterinario y, por lo tanto, también comprende un cartucho modificado para incluir un anestésico veterinario. Especialmente, aunque los agentes anestésicos difieren entre el uso humano y veterinario, todos son agentes anestésicos volátiles. Esto significa que el dispositivo de la invención es útil en anestesia veterinaria. En esta solicitud, se proporciona un cartucho de un tamaño apropiado y que contiene una formulación de al menos un anestésico y un medio de liberación controlada de anestésico para administrar una cantidad de anestésico a un animal seleccionado de un tamaño particular para que los veterinarios puedan usar la invención para realizar operaciones con animales en instalaciones construidas específicamente o *en el lugar*. En otro uso preferido de la invención, dicho animal es equino, canino, felino, porcino o cualquier otra especie doméstica, agrícola o salvaje. En uso, un veterinario seleccionará un cartucho de valor CAM apropiado o % de volumen anestésico para usar en un animal en particular.
- 15 En las reivindicaciones siguientes y en descripción de la invención, excepto cuando el contexto requiera lo contrario debido a un lenguaje expreso o una implicación necesaria, la palabra "comprende", o variaciones tales como "comprenden" o "que comprende", se utiliza en un sentido inclusivo, es decir, para especificar la presencia de las características indicadas, pero no para excluir la presencia o adición de características adicionales en diversas realizaciones de la invención.

- 20 No se admite que ninguna bibliografía citada en esta memoria descriptiva constituya una técnica anterior. Además, no se admite que ninguna de las técnicas anteriores forme parte del conocimiento general común en la técnica.

- Las características preferidas de cada aspecto de la invención pueden ser como se ha descrito con relación a 25 cualquiera de los otros aspectos.

- Otras características de la presente invención serán evidentes a partir de los ejemplos que siguen. En términos generales, la invención se extiende a cualquier característica novedosa, o cualquier combinación novedosa, de las características presentadas en la presente memoria descriptiva (incluidas las reivindicaciones y los dibujos adjuntos). 30 Por lo tanto, los elementos, los números enteros, las características, los compuestos o los restos químicos descritos junto con un aspecto, realización o ejemplo específico de la invención se deben entender como aplicables a cualquier otro aspecto, modalidad o ejemplo descrito en esta invención, a menos que sean incompatibles.

- La invención se describirá únicamente a modo de ejemplo con respecto a las siguientes figuras, donde:-
- 35 La figura 1a muestra la cámara de prueba experimental básica y la configuración utilizada para probar la invención. Específicamente, un frasco de vidrio de 60 ml provisto de un septo, entrada de N₂ y jeringa de 1 ml (abierta al aire). Por lo general, las pruebas utilizaron una muestra de 3 ml o equivalente con respecto al contenido anestésico. Las concentraciones del espacio se probaron a partir del flujo de gas (sin recirculación) y se midieron con un monitor anestésico estándar usando un globo para proporcionar una atmósfera de nitrógeno o con 2 L min⁻¹ N₂ pasado o 40 burbujeado a través de la muestra;
- La figura 1b muestra un esquema del modelo de plataforma de flujo 6, a menos que se indique lo contrario, el área de superficie de la formulación es de 50 cm², la barra agitadora es de 60 mm x 10 mm (diámetro), el conector de entrada está conectado al suministro de gas, el conector de salida está conectado al monitor anestésico;
- La figura 2 muestra cómo la evaporación incontrolada de sevoflurano conduce a concentraciones peligrosamente altas 45 en el gas portador y demuestra el plazo de tiempo limitado durante el cual se produce la evaporación. Concentración de sevoflurano en el flujo de gas portador N₂ después de pasar el gas a 2 L min⁻¹ sobre 3 ml de sevoflurano líquido. (En el recuadro esquemático, el naranja representa el anestésico líquido);
- La figura 3 muestra que la evaporación anestésica puede retrasarse colocando el anestésico líquido debajo de una capa de agua, que esto prolonga la evaporación, pero que este sistema también es extremadamente sensible a la 50 agitación y conduce a concentraciones peligrosamente altas en el gas portador. Concentración de sevoflurano en el flujo de gas portador N₂ después de pasar el gas a 2 L min⁻¹ sobre 3 ml de sevoflurano líquido en una muestra separada por fases con 3 ml de agua. El agua (azul) forma la capa superior. Los picos de concentración a los 30 y 36 minutos se deben a la agitación del recipiente de contención;
- La figura 4 muestra las estructuras químicas de algunos tensoactivos y estabilizadores poliméricos de ejemplo que 55 pueden usarse en la formulación, destacando los grupos funcionales útiles para impartir cierta afinidad con los fluorocarburos. Estructuras de tensoactivos de ejemplo que pueden usarse en la formulación. (a) fluorocarburo - óxido de etileno; (b) óxido de propileno - óxido de etileno; (c) óxidos de etileno más grandes con funcionalidad de grupo final metoxi;
- La figura 5 muestra que mezclar el anestésico con una solución tensoactiva proporciona el perfil de liberación correcto 60 de un nivel inicial más alto seguido de una concentración anestésica más baja y estable durante un período de tiempo prolongado de una hora. Concentración de sevoflurano en el flujo de gas portador N₂ después de pasar el gas a 2 L min⁻¹ sobre una formulación que contiene 3 ml de sevoflurano dispersado al 20 % en peso en una solución tensoactiva.

El recuadro muestra la estructura de emulsión propuesta de pequeñas gotas dispersas de anestésico estabilizadas por una capa de tensoactivo adsorbido en la superficie de contacto anestésico/agua;

La figura 6 muestra las estructuras químicas de los ejemplos de gelificantes de bajo peso molecular que pueden usarse para gelificar el anestésico;

- 5 La figura 7 muestra una representación esquemática de una formulación de dos etapas que combina las propiedades de almacenamiento y transporte estables de un gel, y se convierte en un sistema de emulsión al mezclarlo con una solución acuosa del estabilizador antes de su uso en el dispositivo. Representación esquemática del procedimiento de formulación en dos etapas que incorpora tanto un gel (i) como una emulsión (iii);

Figura 8: muestra un diagrama esquemático de la invención en uso con un sistema de respiración. F: flujo de gas fresco (oxígeno/aire u oxígeno/óxido nitroso); R: bolsa de depósito; B: tubo de respiración; V: válvula; M: mascarilla y DAD es el dispositivo anestésico de dispersión de la invención;

Figura 9: perfil de liberación de isoflurano de una formulación que contiene 18 ml de isoflurano y 102 ml de solución acuosa de 25 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 400-500 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 1,8 ± 0,2 % vol.

15 (1,5 CAM) de isoflurano;

Figura 10: perfil de liberación de isoflurano de una formulación que contiene 13 ml de isoflurano y 87 ml de solución acuosa de 13 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 260 rpm, a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 1,6 ± 0,2 % vol. (1,3 CAM) de isoflurano;

20 Figura 11: perfil de liberación de isoflurano de una formulación que contiene 9 ml de isoflurano y 91 ml de solución acuosa de 11 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 200 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 1,2 ± 0,2 % vol. (1 CAM) de isoflurano;

Figura 12: perfil de liberación de isoflurano de una formulación que contiene 12 ml de isoflurano y 98 ml de solución acuosa de 12 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 200 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 1,2 ± 0,2 % vol. (1 CAM) de isoflurano;

Figura 13: perfil de liberación de isoflurano de una formulación que contiene 4,5 ml de isoflurano y 95,5 ml de solución acuosa de 8 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 200 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹

30 utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 0,6 ± 0,1 % vol. (0,5 CAM) de isoflurano;

Figura 14: perfil de liberación de isoflurano de una formulación que contiene 2,5 ml de isoflurano y 77,5 ml de solución acuosa de 13 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 150 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 0,3 ± 0,1 % vol. (0,25

35 CAM) de isoflurano;

Figura 15: perfil de liberación de isoflurano de una formulación que contiene 15 ml de isoflurano y 85 ml de solución acuosa de 22 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 260-400 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 2,4 ± 0,2 % vol. (2 CAM) de isoflurano;

40 Figura 16: perfil de liberación de isoflurano de una formulación que contiene 30 ml de isoflurano y 100 ml de solución acuosa de 5 % en peso de Chemguard™ S-550L-100 y 6 % en peso de Capstone™ FS-63 agitando a 300-750 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 4 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 2,4 ± 0,2 % vol. (2 CAM) de isoflurano;

Figura 17: perfil de liberación de isoflurano de una formulación que contiene 35 ml de isoflurano y 105 ml de solución acuosa de 19 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 375-1000 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 4 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 2,4 ± 0,2 % vol. (2 CAM) de isoflurano;

Figura 18: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 5,5 ml de sevoflurano y 84,5 ml de solución acuosa de 8 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 150 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹

50 utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 0,5 ± 0,1 % vol. (0,25 CAM) de sevoflurano;

Figura 19: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 7,5 ml de sevoflurano y 112,5 ml de solución acuosa de 4 % en peso de Zonyl™ FSN-100 con una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ y agitando a 250 rpm usando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 1 ± 0,2 %

55 vol. (0,5 CAM) de sevoflurano;

Figura 20: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 15 ml de sevoflurano y 105 ml de solución acuosa de 7 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ y agitando a 250 rpm usando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 2 ± 0,2 % vol. (1 CAM) de sevoflurano;

60 Figura 21: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 26 ml de sevoflurano y 134 ml de solución acuosa de 10 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ y agitando a 300 rpm usando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 3 ± 0,2 % vol.

(1,5 CAM) de sevoflurano;

Figura 22: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 40 ml de sevoflurano y 120 ml de solución acuosa de 20 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 375 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 3,5 ± 0,2 %

5 vol. (1,75 CAM) de sevoflurano;

Figura 23: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 50 ml de sevoflurano y 110 ml de solución acuosa de 18 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 312 - 375 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 4 ± 0,2 %

vol. (2 CAM) de sevoflurano;

10 Figura 24: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 40 ml de sevoflurano y 100 ml de solución acuosa de 17 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 375-625 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 4 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 2 ± 0,2 %

vol. (1 CAM) de sevoflurano;

15 Figura 25: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 50 ml de sevoflurano y 90 ml de solución acuosa de 22 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 375-625 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 4 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 3 ± 0,2 %

vol. (1,5 CAM) de sevoflurano;

20 Figura 26: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 70 ml de sevoflurano y 90 ml de solución acuosa de 25 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 500-1000 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 4 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 4 ± 0,2 %

vol. (2 CAM) de sevoflurano;

25 Figura 27: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 20 ml de sevoflurano y 110 ml de solución acuosa de 10 % en peso de POLYFOX™ 159, la velocidad de agitación se incrementó periódicamente en 50 rpm cada 15 minutos para mantener una liberación sostenida de sevoflurano de 2 ± 0,2 % en volumen después de los primeros diez minutos durante aproximadamente 90 minutos a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 2 ± 0,2 %

vol. (1 CAM) de sevoflurano;

30 Figura 28: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación de 130 ml que contiene 15 ml de sevoflurano y 115 ml de solución acuosa que contiene 5 % en peso de Capstone™ FS-3100 y 3 % en peso de Polyfox™ 159 con agitación a 230 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando la plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 1 ± 0,1 %

vol. (0,5 CAM) de sevoflurano;

35 Figura 29: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación de 130 ml que contiene 15 ml de sevoflurano y 112,5 ml de solución acuosa que contiene 10 % en peso de Polyfox™ 159 y 3 % en peso de Capstone™ FS-3100 agitando a 250 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 2 ± 0,2 %

vol. (1 CAM) de sevoflurano;

40 Figura 30: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación de 130 ml que contiene 18 ml de sevoflurano y 115 ml de solución acuosa que contiene 9 % en peso de Capstone™ FS-3100 y 5 % en peso de Polyfox™ 159 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹, la velocidad de agitación se incrementó gradualmente de 230-250 rpm usando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 2 ± 0,1 %

vol. (1 CAM) de sevoflurano;

45 Figura 31: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación de 130 ml que contiene 20 ml de sevoflurano y 110 ml de solución acuosa que contiene 1 % en peso de Brij™ O20 y 12 % en peso de Capstone™ FS-3100, agitando a 250 pm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 2 ± 0,15 %

vol. (1 CAM) de sevoflurano;

50 Figura 32: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 5 ml de sevoflurano y 15 ml de 20 % en peso de Brij™ O5 y 30 ml de 7 % en peso de Tween™ 20 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ y agitando a 200 rpm usando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²), se obtuvo una liberación promedio de 0,5 ± 0,1 %

vol. (0,25 CAM) de sevoflurano;

55 Figura 33: perfil de liberación de sevoflurano de dos formulaciones de 130 ml que contienen 20 ml de sevoflurano y 110 ml de solución acuosa que contiene 10 ml de 10 % en peso de Brij™ O20 y 10 ml de Capstone™ FS-3100 agitando a 250 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²);

Figura 34: perfil de liberación de isoflurano de dos formulaciones que contienen 2,5 ml de isoflurano y 77,5 ml de soluciones acuosas de 13 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitando a 150 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²);

55 Figura 35: Efecto de la velocidad de flujo de nitrógeno sobre el perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 15 ml de sevoflurano y 105 ml de soluciones acuosas de 7 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 y 4 L min⁻¹ y agitando a 250 rpm usando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²);

60 Figura 36: efecto de la velocidad de agitación sobre el perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 15 ml de sevoflurano y 105 ml de soluciones acuosas de 7 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ y agitando a 250 y 500 rpm usando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²);

Figura 37: efecto de la velocidad de agitación sobre el perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que

- contiene 15 ml de sevoflurano y 105 ml de soluciones acuosas de 7 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ y diferentes velocidades de agitación utilizando la plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²);
- Figura 38: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 20 ml de sevoflurano y 120 ml de soluciones acuosas de 7 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ y velocidad de agitación de 315 rpm durante 30 minutos, a continuación, a 250 rpm durante otros minutos y finalmente a 315 utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²);
- Figura 39: (a) Perfiles de liberación de sevoflurano de formulaciones de 50 ml que contienen 6 ml de sevoflurano y 34 ml de soluciones acuosas de 6,5 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ y agitando a 250 rpm usando plataformas de flujo modelos 4, 5, 6 y 7 con áreas de superficie de 12,5, 20, 50 y 30 cm², respectivamente, (b) Datos a los 10 y 30 minutos refundidos en función del área de superficie;
- Figura 40: perfiles de liberación de sevoflurano de formulaciones que contienen 15 ml de sevoflurano y 105 ml de soluciones acuosas de 7 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ y agitación a 250 rpm usando una plataforma de flujo de modelo 6 frente a una de modelo 7;
- Figura 41: perfiles de liberación de sevoflurano de formulaciones de 60 y 120 ml que contienen 7,5 y 15 ml de sevoflurano y 52,5 y 105 ml de soluciones acuosas de 6,5 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ y agitando a 250 rpm usando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²);
- Figura 42: perfiles de liberación de sevoflurano de diferentes ciclos de una formulación de composición fija que contiene 20 ml de sevoflurano y 120 ml de soluciones acuosas de 7 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ y (a) una agitación a 250 rpm usando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²); (b) una velocidad de agitación de 250 rpm durante 30 minutos y a continuación a 315 rpm, la formulación reciclada se ha empleado para 10 experimentos;
- Figura 43: efecto de la temperatura sobre el perfil de liberación de sevoflurano de formulaciones que contienen 15 ml de sevoflurano y 55 ml de soluciones acuosas de 9 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitado a 375 rpm a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando una celda de flujo de vidrio termostatizado (SA = 20 cm²);
- Figura 44: efecto de la temperatura sobre el perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 15 ml de sevoflurano y 55 ml de una solución acuosa de 9 % en peso de Zonyl™ FSN-100 agitado a diferentes velocidades bajo una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ utilizando una celda de flujo de vidrio termostatizado (SA = 20 cm²) Las formulaciones se agitaron a 400, 350 y 200 rpm a 10, 20 y 40°C, respectivamente;
- Figura 45: perfil de liberación de sevoflurano de dos formulaciones que contienen 15 ml de sevoflurano y 105 ml de soluciones acuosas de 7 % y 20 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ y agitando a 250 rpm usando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²);
- Figura 46: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 15 ml de sevoflurano y 105 ml de soluciones acuosas de 7 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ y agitada usando barras magnéticas pequeñas de 50 x 7 mm y grandes de 60 x 10 mm a 250 rpm usando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²);
- Figura 47: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 50 ml de sevoflurano y 110 ml de soluciones acuosas de 15 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ en función de la velocidad de agitación usando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²);
- Figura 48: perfil de liberación de isoflurano de una formulación que contiene 20 ml de isoflurano y 100 ml de soluciones acuosas de 16 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ en función de la agitación utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²);
- Figura 49a: perfil de liberación de sevoflurano de una formulación que contiene 70 ml de sevoflurano y 90 ml de soluciones acuosas de 20 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 4 L min⁻¹ en función de la agitación utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²);
- Figura 49b: perfil de liberación de isoflurano de una formulación que contiene 50 ml de isoflurano y 70 ml de solución acuosa de 40 % en peso de Zonyl™ FSN-100 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 4 L min⁻¹ en función de la agitación utilizando una plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²);
- Figura 50: perfil de liberación de sevoflurano de 65 ml de formulación que contiene 10 ml de sevoflurano y 55 ml de solución acuosa de 30 % en peso de Polyfox™ 159 a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L/min y agitación a 200 - 500 rpm con plataforma de flujo modelo 6 (SA = 50 cm²); y
- Figura 51: aspecto de la formulación de microemulsión de sevoflurano (65 ml) que contiene 10 ml de sevoflurano y 55 ml de solución acuosa de 30 % en peso de Polyfox™ 159.
- La tabla 1 muestra que la molécula anestésica modelo 2H, 3H-perfluoropentano (HPFP) puede formularse para proporcionar un alto contenido de fluorocarburo líquido volátil agitando el líquido con una solución acuosa en una solución tensoactiva. La apariencia difusa/opaca de las muestras es indicativa de formación de emulsión;
- La tabla 2 muestra la moderación de la evaporación por formulación del modelo anestésico líquido HPFP;
- La tabla 3 muestra cómo la moderación de la evaporación mediante la formulación del modelo de anestésico líquido HPFP puede controlarse aún más haciendo fluir el gas portador sobre y especialmente a través de la muestra en la cámara de prueba;
- La tabla 4 muestra cómo la concentración de líquido volátil en el gas portador y el tiempo necesario para liberar todo

el anestésico pueden verse afectados por el flujo de gas portador a través de la muestra, y cómo los efectos de la formulación sobre el retardo de la liberación volátil se mantienen bajo estas condiciones;

La tabla 5 muestra las emulsiones estabilizadas de Zonyl™ FSN-100. Probado en la plataforma de flujo 6 (50 cm² de área de superficie);

- 5 Tabla 6 Emulsiones de sevoflurano estabilizadas por otros tensoactivos. Probado en la plataforma de flujo 6 (50 cm² de área de superficie) Abreviaturas: Capstone™ FS-3100 (C); Polyfox™ 159 (P); Brij™ O20 (B);
 Tabla 7 Efecto de la velocidad de agitación sobre la liberación. Probado con la formulación ZS2.0 a temperatura y velocidad de flujo constantes en la plataforma de flujo 6 (50 cm² de área de superficie);
 Tabla 8 Liberación a una velocidad de flujo de 4 L min⁻¹. Emulsiones estabilizadas de Zonyl™ FSN-100 probadas en 10 la plataforma de flujo 6 (50 cm² de área de superficie). Velocidad de flujo = 4 L min⁻¹;
 Tabla 9 Emulsiones estabilizadas por otros tensoactivos probados en la plataforma de flujo 6 (50 cm² de área de superficie). Velocidad de flujo = 4 L min⁻¹ Abreviaturas: Capstone™ FS-3100 (C); Chemguard™ S-550L-100 (S);
 Tabla 10: Resumen de las velocidades de agitación utilizadas para generar datos de perfil de liberación presentados en la Figura 47;
 15 Tabla 11: Resumen de las velocidades de agitación utilizadas para generar datos de perfil de liberación presentados en la Figura 48;
 Tabla 12: Resumen de las velocidades de agitación utilizadas para generar datos de perfil de liberación presentados en la Figura 49a; y
 Tabla 13: Resumen de las velocidades de agitación utilizadas para generar datos de perfil de liberación presentados 20 en la Figura 49b;

Materiales y procedimientos

Se usó sevoflurano como se recibió de Abbott. Se usó 2H, 3H perfluoropentano como se recibió de Fluorochem UK.

- 25 Se usó Zonyl™ FSO100 como se recibió de DuPont. Toda el agua fue desionizada. Las formulaciones de sevoflurano, isoflurano o HPFP en soluciones tensoactivas se prepararon mediante agitación vigorosa (a mano) de la cantidad requerida de fluorocarburo con una solución acuosa preparada de tensoactivo en las proporciones y concentraciones descritas en la lista de formulaciones descritas en esta invención. Las formulaciones descritas en las tablas 1-4 se probaron usando la cámara de prueba 1, cuya configuración experimental se describe en la figura 1a, mediante la 30 adición de una cantidad apropiada de formulación a un frasco de vidrio de 60 ml equipado con tabique, entrada de N₂ y jeringa de 1 ml (sin aguja y abierta al aire) a través de un tubo de plástico desde el cual se muestreó continuamente el gas de salida y se monitorizó la concentración anestésica. Típicamente, se usó una muestra de 3 ml, o una cantidad equivalente con respecto al contenido anestésico. Se usó un globo para proporcionar una atmósfera de nitrógeno sin flujo continuo, o un flujo continuo de nitrógeno a medida que un gas portador pasaba por o burbujeaba a través de la 35 muestra a una velocidad de flujo controlada. Se tomaron muestras de las concentraciones de fluorocarburo del flujo de salida del gas (sin recirculación) y se midieron utilizando un monitor anestésico estándar (Capnomac Ultima, Datex Instrumentarium Inc., Heslinki, Finlandia), monitorizando los ajustes de sevoflurano o isoflurano, dependiendo del anestésico en la formulación.
- 40 Las formulaciones descritas en las tablas 5 en adelante se probaron en la plataforma de flujo descrita en la figura 1b, usando diferentes recipientes de muestra para variar el área de superficie donde fuera necesario, y usando volúmenes como se describe en las tablas (típicamente 30-120 ml). Se pasó gas nitrógeno a través de la cámara de muestra a una velocidad de flujo controlada, típicamente de 1 L/min a 4 L/min, y la concentración de anestésico en la corriente de salida se midió con un monitor anestésico estándar (Capnomac Ultima, Datex Instrumentarium Inc., Heslinki, 45 Finlandia), monitorización de las configuraciones de sevoflurano o isoflurano, dependiendo del anestésico en la formulación. En algunos casos, se usó una celda termostatizada, que consiste en una camisa de agua de vidrio de doble pared conectada a un baño de agua circulante para mantener temperaturas diferentes a 20 °C.

Haciendo la emulsión

- 50 Las emulsiones se prepararon mezclando un volumen conocido de anestésico con un volumen conocido de medio de dispersión. El medio de dispersión, es decir, una solución de tensoactivo, se preparó previamente a una concentración conocida de tensoactivo. Las emulsiones se formaron mediante agitación manual de los dos componentes durante un tiempo fijo de 60 segundos. No se requirieron procedimientos de mezcla más intensivos en energía, por ejemplo, 55 aparatos de mezcla de alta agitación, sonicación o emulsión para formar las emulsiones, aunque, obviamente, estos representan procedimientos de preparación alternativos que podrían emplearse.

Uso de la estructura de emulsión del dispositivo de inhalación

- 60 La formación de una emulsión se determinó mediante imágenes de microscopio óptico usando un sistema Olympus BX50 (Olympus, Reino Unido) equipado con una cámara de vídeo en color JVC TK-C1380 (JVC, Japón) y se analizó usando el software Image J (Fiji, EE. UU.). Se obtuvieron mediciones adicionales a partir de mediciones de dispersión

de luz dinámica utilizando el analizador The Brookhaven ZetaPlus (Brookhaven Instruments Ltd., EE. UU.). Para las mediciones de dispersión de la luz, las emulsiones se diluyeron en un factor de 20-50 dependiendo de la concentración de la emulsión.

5 Uso del dispositivo de inhalación.

En la figura 8 se muestra un dispositivo de inhalación típico que incluye el kit de la invención. Incluye un suministro de aire o gas respirable, en este caso aire fresco y, a continuación del mismo, un cartucho anestésico de cierre hermético (DAD) conectado a un mecanismo de acoplamiento convencional conocido por los expertos en la técnica. Aunque no se muestra, dicho cartucho comprende un agitador o mezclador ajustable que permite controlar la liberación de anestésico desde dicho cartucho como se describe en esta invención y con referencia a las figuras. En la realización mostrada en la figura 8, se incluye una bolsa de depósito y un tubo de respiración está conectado a una máscara facial. Además, en esta realización de la invención, dicha máscara facial incluye una válvula mediante la cual se puede controlar el comienzo de la anestesia. Dicho dispositivo de inhalación puede estar conectado a un suministro o bote de gas respirable arriba de dicho cartucho anestésico de cierre hermético. Adicional o alternativamente, dicho tubo de respiración puede comprender un sistema circular cerrado, en cuyo caso un tubo de respiración adicional conecta la máscara con el suministro de gas respirable. En esta realización también se proporciona, a continuación de dicha máscara facial, filtros o extractores para extraer del aliento exhalado gases seleccionados, tales como dióxido de carbono o gas anestésico, por lo que el gas exhalado puede tratarse adecuadamente, luego reciclarse y reutilizarse y el anestésico extraído del aliento exhalado puede reutilizarse. Con la excepción del cartucho anestésico de cierre hermético, los expertos en la técnica conocen la configuración y los componentes del dispositivo de inhalación. En uso, un cartucho anestésico de cierre hermético se encuentra dentro de un dispositivo de conexión correspondiente y esta acción de ubicación libera el anestésico del cartucho o bien se proporciona una válvula separada para este propósito. La máscara se coloca sobre la cara del paciente y el dispositivo está listo para usar. Si un usuario desea alterar la cantidad de anestésico liberado, el agitador ajustable se usa para aumentar o disminuir la liberación de anestésico como se describe en esta invención. En el caso de que se use un suministro contenido de gas respirable, se enciende antes de colocar la máscara facial sobre el paciente.

Resultados

30 La figura 2 muestra la dependencia del tiempo de las concentraciones de sevoflurano detectadas en el flujo de gas portador de salida después de la adición de 3 ml de sevoflurano a la cámara de prueba 1, con un flujo de gas portador de 2 L min^{-1} a través del espacio del entorno de muestra. Se registraron concentraciones clínicamente peligrosas de anestésico (13-15 %) en la corriente de salida del gas portador durante los primeros 10 minutos, con una caída 35 repentina observada alrededor de 15-16 minutos hasta que se registró una concentración anestésica de cero. Esto demuestra claramente que se requiere un mayor control del proceso de evaporación.

La figura 3 demuestra que la velocidad de evaporación se puede moderar un poco colocando el anestésico bajo un volumen equivalente de agua. El anestésico se inyectó en el fondo del recipiente de contención y la inmiscibilidad 40 natural del fluorocarburo y el agua evita una mezcla significativa de las dos fases. Se utilizó una velocidad de flujo de gas portador de 2 L min^{-1} .

La figura 3 muestra que la concentración inicial de sevoflurano medida del 15 % (demasiado alta para uso clínico) 45 disminuye durante los primeros diez minutos a un valor de meseta de alrededor del 8 % que se mantiene durante aproximadamente ocho minutos más antes de disminuir constantemente a cero durante los siguientes diez minutos. El valor de meseta está más cerca de la región de concentración clínica requerida que el sevoflurano no moderado, pero aún es más alto de lo requerido y no se mantiene para la escala de tiempo objetivo. Además, la agitación suave de la muestra provoca un pico en la concentración de nuevo al 15 %, que decae rápidamente a cero en aproximadamente dos minutos. Este pico se reproduce a los 35 minutos, mostrando una disminución más alta y más 50 rápida a medida que disminuye el contenido anestésico total de la formulación. Esto demuestra que se requiere una formulación más robusta que sea menos sensible a la agitación y proporcione el suministro en un período de tiempo más largo.

La formulación del anestésico líquido mediante agitación vigorosa con agua y un estabilizador apropiado forma una 55 dispersión difusa u opaca cuya fase se separa con el tiempo y, por lo tanto, es característica de la formación de la emulsión. Algunos estabilizadores de ejemplo se muestran en la figura 4. El fluorocarburo líquido volátil 2H, 3H-perfluoropentano (HPFP), que es estructuralmente similar al sevoflurano, se utilizó para investigar el efecto de los parámetros de formulación en las tasas de evaporación. La tabla 1 y la imagen adjunta informan sobre la formulación de HPFP en una solución al 10 % en peso de Zonyl™-FSO100 en agua. Las dispersiones se formaron fácilmente 60 mediante 60 segundos de agitación manual, a concentraciones de HPFP de entre 9 y 50 % v/v HPFP (equivalente a 3-15% p/p). Las propiedades de liberación de estas formulaciones se resumen en las tablas 2 y 3, que informan de la concentración de fluorocarburo registrada (monitorización como sevoflurano y, por lo tanto, representa solo un valor

relativo para HPFP) en un punto de tiempo fijo de 30 segundos, y también el tiempo para el valor medido para caer a cero. La tabla 2 informa de estos valores para dos formulaciones de ejemplo, junto con los valores para una cantidad equivalente de HPFP no formulado. Aquí, la evaporación se controló a un flujo de gas mínimo a través de la muestra (mediante la unión de un globo para proporcionar una pequeña presión positiva del gas portador). Estos datos demuestran que, si el líquido se incorpora o no a una emulsión, se registran niveles más altos de fluorocarburo volátil y concentraciones de fase gaseosa más largas hasta cero donde hay una mayor cantidad de fluorocarburo para comenzar. Comparando los valores medidos entre el HPFP no formulado y formulado, se observan concentraciones de gas portador medidas significativamente más bajas para las formulaciones, mientras que el grado de supresión depende del contenido de fluorocarburo (se produce una reducción de 50 veces para la formulación J1 (5 % v/v HPFP) en comparación con 17 veces para la formulación J5 (29 % v/v HPFP)). La tabla 2 también muestra un aumento de más de cuatro veces en el tiempo hasta la concentración medida hasta cero para la formulación J1 en comparación con la cantidad equivalente de fluorocarburo libre, y el contenido de HPFP 6 veces mayor de J5 extendió el tiempo hasta la concentración medida hasta cero a un valor superior al tiempo de experimento máximo de 20 minutos registrado.

15 Repetir el experimento con la formulación J5 (30 % v/v HPFP) en un flujo de gas portador de 2 L min^{-1} a través y sobre la muestra resalta aún más la influencia de la formulación; la tabla 3 incluye datos para HPFP libre y HPFP bajo el agua como comparadores. A los 30 segundos, la concentración de sevoflurano equivalente medida se reduce en un factor de poco menos de dos por una capa de agua, y en un factor de cuatro por formulación como una emulsión. El tiempo hasta la concentración cero también se extiende significativamente, en aproximadamente un 25 % solo por el agua, pero en más del 500 % por el proceso de emulsificación (el experimento finalizó a los 25 minutos). La tabla 3 también demuestra que la liberación puede acelerarse haciendo fluir el gas portador a través de la muestra, en lugar de sobre ella, con concentraciones catorce veces mayores de fluorocarburo registradas en el punto de tiempo de 30 segundos y una reducción superior a tres veces en el tiempo hasta la concentración cero. Estos datos son consistentes con los resultados de un cálculo de liberación acumulativa, que indica que >99 % del fluorocarburo volátil se libera de la formulación. Por lo tanto, para un contenido de fluorocarburo equivalente, una concentración de fase gaseosa más alta da como resultado un tiempo más corto hasta la concentración cero, y para un volumen equivalente de formulación, un contenido de fluorocarburo más alto aumenta ambos parámetros.

20 30 La influencia de la velocidad del flujo de gas cuando se usa el equipo que se muestra en la figura 1a se demuestra aún más con los datos de la tabla 4, que muestra el efecto de la velocidad de flujo de gas a través de la muestra para HPFP bajo el agua y una formulación de emulsión de HPFP al 30 %. Estos datos muestran que el tiempo hasta cero de la concentración de HPFP registrada disminuye al aumentar la velocidad de flujo, al igual que la concentración registrada en un punto de tiempo fijo de 30 segundos. Para la formulación, la concentración medida hasta cero se

25 35 reduce a la mitad de 0 a 2 L min^{-1} de gas que fluye.

Experimentos con sevoflurano

La figura 5 muestra la dependencia del tiempo de liberación de sevoflurano de una formulación de emulsión que contiene 20 % en peso de sevoflurano dispersado por agitación en una solución al 10 % en peso de Zonyl™ FSO-100. Al comparar la forma general del perfil con la de la figura 2, es evidente que el retraso de la evaporación conduce a una región de meseta mayor donde se registra una concentración constante de sevoflurano en el gas portador. Esta región de meseta es mucho más baja en concentración que para la muestra de control de sevoflurano libre (~13 %, figura 2) o el sevoflurano bajo muestra de control de agua (~8 %, figura 3). A <1 %, la concentración administrada desde la formulación es inferior a la ventana clínica requerida (~4 %), sin embargo, se puede utilizar la optimización de la formulación y las condiciones de flujo de gas para obtener la concentración deseada. La concentración inicial también se reduce por la formulación (~5 % de sevoflurano durante la inicialización de la formulación, en comparación con ~15 % para los controles), obteniendo un valor mucho más cercano a la concentración clínicamente requerida de alrededor del 8 %. La formulación actual también tiene éxito en la administración del anestésico en una escala de 50 tiempo de una hora y, por lo tanto, es un claro candidato principal para la optimización hacia una dispersión clínicamente viable.

La figura 6 proporciona las estructuras químicas de, por ejemplo, organogelantes de bajo peso molecular: moléculas que se sabe que gelifican líquidos orgánicos y/o fluorocarburos. Por lo tanto, la gelificación del anestésico representa 55 un procedimiento alternativo para la liberación controlada de anestésico.

La figura 7 muestra una representación esquemática de una formulación de dos etapas que combina la robustez esperada de la formulación de un anestésico gelificado para transporte y almacenamiento, que puede convertirse en el punto de uso en una emulsión mediante agitación vigorosa con una solución acuosa del emulsionante (solución 60 tensoactiva).

Formulaciones de liberación sostenida de isoflurano

Se ha logrado la liberación sostenida de isoflurano a una velocidad constante (CAM) (% en volumen) durante 1 hora a 0,3 % (CAM 0,25), 0,6 % (CAM 0,5), 1,2% (CAM 1), 1,6% (CAM 1,33), 1,8 % (CAM 1,5) y 2,4 % (CAM 2) usando las formulaciones descritas en la tabla 5, en las condiciones también descritas en la misma. Los gráficos para cada perfil de liberación individual se muestran en las figuras 9-15.

La liberación sostenida de isoflurano a una velocidad constante (CAM) (% en volumen) durante 1 hora se ha logrado al 2,4 % (CAM 2) utilizando las formulaciones descritas en la tabla 8, en las condiciones también descritas en la misma. Los gráficos para cada perfil de liberación individual se muestran en las figuras 16-17.

10

Formulaciones de liberación sostenida de sevoflurano

Se ha logrado la liberación sostenida de sevoflurano a una velocidad constante (CAM) (% en volumen) durante 1 hora al 0,5 % (CAM 0,25), 1,0 % (CAM 0,5), 2 % (CAM 1), 3 % (CAM 1,5), 3,5 % (CAM 1,75) y 4 % (CAM 2) usando las formulaciones descritas en la tabla 5, en las condiciones también descritas en la misma. Los gráficos para cada perfil de liberación individual se muestran en las figuras 18-23.

La liberación sostenida de sevoflurano a una velocidad constante (CAM) (% en volumen) durante 1 hora se ha logrado a 0,5 % (CAM 0,25), 2 % (CAM 1), 3 % (CAM 1,5) y 4 % (CAM 2) utilizando formulaciones descritas en la tabla 8, en las condiciones también descritas en la misma. Los gráficos para cada perfil de liberación individual se muestran en las figuras 24-26 y figura 36 (1 L/min) y figura 41 (4 L/min).

Formulaciones de liberación sostenida de tensoactivo mezclado

25 Se han logrado formulaciones sostenidas de liberación de tensoactivo mezclado a una velocidad constante (CAM) (% en volumen) durante 1 hora al 2 % (CAM 1) y 1,0 % (CAM 0,5) usando las formulaciones descritas en la tabla 6, en las condiciones también descritas en el mismo. Los gráficos para cada perfil de liberación individual se muestran en las figuras 27-32.

30 Se ha logrado la liberación sostenida de sevoflurano a una velocidad constante (% en volumen) durante 1 hora a 0,5 % (0,25 CAM) con una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ usando una formulación que contiene 5 ml de sevoflurano y 15 ml de 20 % en peso de BrijTM 05 y 30 ml de 7 % en peso de TweenTM 20 y agitada a 200 rpm. El perfil de liberación se muestra en la figura 32. Esta figura demuestra que los tensoactivos hidrogenados podrían usarse para estabilizar las dispersiones de sevoflurano en soluciones acuosas.

35

Reproducibilidad de la formulación

La reproducibilidad del rendimiento de la formulación se muestra en las figuras 33-34. Se ha demostrado la reproducibilidad de la preparación de muestras. Las figuras 33 y 34 muestran, para sevoflurano e isoflurano, 40 respectivamente, los datos obtenidos de dos muestras replicadas preparadas independientemente.

Efecto de la velocidad de flujo de gas portador en el perfil de liberación de sevoflurano

El efecto del flujo de gas portador sobre la concentración de sevoflurano liberado se ha investigado a dos velocidades 45 de flujo diferentes de 1 L min⁻¹ y 4 L min⁻¹ de nitrógeno, usando formulaciones de composición fija, velocidades de agitación fijas y usando la plataforma que se muestra en la figura 1b. Los perfiles de liberación de sevoflurano resultantes se muestran en la figura 35. Como se muestra, aumentar la velocidad de flujo del gas portador da como resultado una disminución en la concentración del sevoflurano liberado, pero el nivel permanece constante durante el transcurso de una hora. En este caso, el nivel de liberación obtenido es 0,5 CAM, que es adecuado para la sedación. 50 Esto demuestra que un cartucho elegido puede usarse para anestesia o sedación, dependiendo de la configuración clínica y, por lo tanto, de la velocidad de flujo.

Estructura de la emulsión

55 La estructura de la emulsión se confirmó y evaluó mediante microscopía óptica y posterior análisis de imagen. Las micrografías para formulaciones de 1, 2 y 3 % mostraron un tamaño de gota de 1,5 µm, 1,4 µm y 1,4 µm, respectivamente. Estos resultados y el tamaño de gota de las otras formulaciones se muestran en las tablas 5, 6, 8 y 9.

60 Efecto de la velocidad de agitación en el perfil de liberación de sevoflurano

Se ha demostrado que la velocidad de agitación se puede usar para alterar y controlar la liberación de sevoflurano de

la formulación.

Para una formulación que proporciona una liberación constante, por ejemplo, al 2 % con una velocidad de agitación de 250 rpm, el uso de una velocidad de agitación más alta de 500 rpm provoca un aumento en la liberación inicial.

5 Como se muestra en la figura 36, el sevoflurano se usa más rápidamente a una velocidad de agitación más alta y el nivel de liberación cae más rápidamente que a velocidades más lentas.

Diferentes velocidades de agitación dentro de la misma ejecución

10 La velocidad de agitación se puede usar para controlar el nivel de liberación de sevoflurano, y la respuesta a la agitación es rápida y reversible, como se muestra en la figura 37. La figura 38 muestra que la velocidad de agitación se puede usar para proporcionar diferentes regímenes de liberación durante una hora, o para mantener un perfil de liberación del 2 % con <0,1 % de deriva en un intervalo de tiempo más largo de 80 minutos (comparar con datos de 250 rpm en la figura 36). La barra agitadora magnética utilizada fue de 10 mm (diámetro) por 60 mm.

15

Efecto del área de superficie de los modelos de plataforma de flujo en el perfil de liberación de sevoflurano

La importancia de usar el área de superficie correcta se demuestra en la figura 39(a), usando una cantidad menor de la formulación del 2 % (50 ml) para poder comparar todas las áreas de superficie. En áreas de superficie alta, la

20 liberación es mayor, pero en áreas de superficie baja no se alcanzan los niveles clínicamente requeridos. Los puntos de datos seleccionados se reestructuraron en la figura 39(b) para mostrar que el efecto de aumentar los niveles de área de superficie se desactiva en ~algun punto entre 20 y 40 cm². En la figura 40 se muestra una comparación completa de datos a 30 cm² y 50cm².

25 **Efecto de la cantidad de formulación utilizada en el perfil de liberación de sevoflurano**

El aumento de la cantidad de formulación presente no aumenta significativamente el nivel de liberación, sino que extiende el intervalo de tiempo durante el cual se mantiene el nivel de liberación. Esto se muestra en la figura 41 para la formulación al 2 %.

30

Reciclaje de formulación

La formulación se puede usar y recargar con sevoflurano (compensando la pérdida de agua) sin comprometer el rendimiento, como se muestra en la figura 42. Los datos presentados son para una formulación nueva, y una empleada 35 para hasta 10 experimentos.

Efecto de la temperatura sobre la liberación de anestésico.

En la figura 43 se muestra el efecto de la temperatura sobre la liberación anestésica de las formulaciones que usan 40 sevoflurano estabilizado por el tensoactivo Zonyl™ -FSN-100. El aumento de la temperatura aumenta el nivel de liberación del sevoflurano en el gas portador; sin embargo, esto puede compensarse ajustando la velocidad de agitación como se muestra en la figura 44, donde los perfiles de liberación de sevoflurano con una formulación de composición fija a una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹ a 10 °C, 20 °C y 40 °C se estabilizan a 1 CAM agitando a 400, 350 y 200 rpm, respectivamente.

45

Efecto de la concentración de tensoactivo en el perfil de liberación

Se ha investigado el efecto de la concentración de tensoactivo, en este caso Zonyl™ FSN-100, en la formulación empleada sobre el anestésico, es decir, el perfil de liberación de sevoflurano. La figura 45 muestra el perfil de liberación 50 de sevoflurano de dos formulaciones que contienen 15 ml de sevoflurano y una concentración de Zonyl™ FSN-100 de 7 y 20 % en peso. Como se muestra en esta figura, la formulación con menor concentración de tensoactivo da lugar a una mayor liberación de sevoflurano. Por ejemplo, la concentración del sevoflurano liberado forma la formulación con 7 % en peso. El FSN-100 a los 30 minutos fue del 2,1 % en volumen, mientras que la concentración liberada correspondiente de la formulación con el 20 % en peso. El FSN-100 fue de 1,72 % en volumen.

55

Efecto del tamaño de la barra magnética en el perfil de liberación

Cambiar el tamaño de la barra agitadora altera las fuerzas cortantes y el grado de mezcla/agitación, lo que resulta en un nivel de liberación diferente, como se ilustra en la figura 46.

60

Formulaciones de liberación todo en uno

Usando la tecnología desarrollada en esta invención, es posible proporcionar formulaciones capaces de administrar diferentes cantidades/% en volumen de liberación de anestésico o valores de CAM dependiendo de las fuerzas cortantes, o la velocidad de agitación/mezcla a las que esté expuesta la formulación.

- 5 Por ejemplo, se ha desarrollado una formulación de sevoflurano para su uso a una velocidad de flujo de gas portador de 1 L/min que puede hacerse para administrar diferentes cantidades de liberación de anestésico/% en volumen o valores de CAM únicamente cambiando la velocidad de agitación; esto proporciona una liberación prolongada de anestésico a cualquier nivel fijo. En los ejemplos mostrados, los niveles de liberación son de 4 CAM hacia abajo.
- 10 Por lo tanto, las formulaciones de este tipo podrían usarse para proporcionar la concentración más alta de anestésico requerida para la inducción de la anestesia, seguida de una liberación sostenida a una concentración más baja para mantener la anestesia, mientras se mantiene la flexibilidad para aumentar y disminuir la concentración administrada ajustando la velocidad de agitación, de manera controlada.
- 15 A menos que se indique lo contrario en el texto, los datos en estas formulaciones de liberación todo en uno se obtuvieron a temperatura ambiente ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) utilizando la plataforma de flujo modelo 6 (área de superficie 50 cm²) con una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹.

Se ha preparado una formulación análoga para que el isoflurano funcione a temperatura ambiente ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) utilizando la plataforma de flujo modelo 6 (área de superficie de 50 cm²) con una velocidad de flujo de nitrógeno de 1 L min⁻¹.

Se han preparado dos formulaciones adicionales que ejemplifican el mismo concepto para su uso a una velocidad de flujo de nitrógeno más alta, de 4 L/min a temperatura ambiente ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) usando la plataforma de flujo modelo 6 (área de superficie 50 cm²)

25 **Sevoflurano a 1 L/min.**

La figura 47 muestra la liberación para una formulación que contiene 50 ml de sevoflurano dispersado por agitación manual en 110 ml de una solución acuosa de 15 % en peso de Zonyl™ FSN-100. La velocidad de agitación se ha 30 ajustado para obtener diferentes niveles de liberación a una velocidad de flujo constante, como se resume en la tabla 10.

El nivel de inducción requerido de 4 CAM (liberación anestésica 8 % en vol) se ha mantenido durante 20 minutos para ilustrar que la formulación podría usarse para inducir rápidamente y luego mantener la anestesia al CAM/% en vol 35 deseado. Cualquier valor intermedio deseado entre los explícitamente demostrados en la figura 47 puede obtenerse ajustando la agitación del sistema. Como se ha descrito anteriormente, las velocidades de agitación son representativas de la configuración experimental específica en lugar de los valores absolutos; se requerirían diferentes velocidades de agitación usando diferentes aparatos o procedimientos de agitación, sin embargo, cada cartucho individual puede calibrarse para tener esto en cuenta considerando el aparato de agitación contenido en ellos y/o el 40 procedimiento utilizado. En particular, el concepto principal, es decir, obtener una variación controlada en la liberación de la cantidad de anestésico cambiando la velocidad/forma de agitación se mantiene en otros mecanismos de agitación o mezcla. También debería ser evidente, basándose en los datos de esta invención, que las escalas de tiempo son solo indicativas del experimento; cuanto menor sea la liberación requerida, más tiempo entregará la formulación de volumen fijo una CAM constante. Este es un punto general que se aplica a todas las formulaciones 45 donde la liberación está influenciada por la velocidad de agitación/mezcla.

Formulación de liberación de isoflurano todo en uno para 1 L/min

La figura 48 muestra la liberación para una formulación que contiene 20 ml de sevoflurano dispersado por agitación 50 manual en 100 ml de una solución acuosa de 16 % en peso de Zonyl™ FSN-100. La velocidad de agitación se ha ajustado para obtener diferentes niveles de liberación a una velocidad de flujo constante, como se resume en la tabla 11.

Formulaciones de liberación todo en uno para 4 L/min

55 La figura 49a muestra el comportamiento de liberación análogo al presentado en la figura 47, pero a una velocidad de flujo de gas portador más alta de 4 L/min. Los datos de la velocidad de agitación se resumen en la tabla 12. La figura 49b) muestra el comportamiento de liberación análogo al presentado en la figura 48, pero a una velocidad de flujo de gas portador más alta de 4 L/min. Los datos de la velocidad de agitación se resumen en la tabla 13.

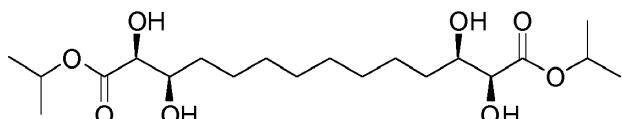
60 **Emulsiones preparadas usando microemulsiones**

La figura 50 muestra que se puede trabajar con la invención usando una microemulsión. En el ejemplo dado, 10 ml de sevoflurano y 55 ml de solución acuosa de 30 % en peso de Polyfox™ 159 produce una microemulsión que es ópticamente transparente, como se muestra en la figura 51. El perfil de liberación de esta microemulsión muestra la velocidad controlable y constante requerida para trabajar la invención.

5

Emulsiones preparadas a partir de anestésicos pregelificados

Para ilustrar la viabilidad de almacenar el anestésico como un gel y luego mezclarlo con una solución de tensoactivo para constituir la formulación final, las muestras de anestésico se pregelificaron usando el gelificante G4, cuya 10 estructura se muestra a continuación. El gelificante utilizado (G4) contiene dos grupos CH₂ menos en la cadena de hidrocarburos que une los dos centros quirales.



15 La pregelación del sevoflurano se logró mediante la adición de 0,15 g de G4 a 1 ml de sevoflurano, calentando aproximadamente a 70 °C y enfriando en un baño de hielo. Este ciclo de enfriamiento por calor se repitió dos veces para obtener un gel homogéneo transparente. Al agregar la solución de tensoactivo requerida no se mezclan las dos 20 fases, pero, al agitar, la apariencia de la muestra es la misma que una muestra de control preparada a partir de anestésico no gelificado, lo que indica que todavía se forma una emulsión. Las muestras se dejaron separar en fases, y la naturaleza líquida de la fase inferior indica que el gel se rompe al mezclar y el anestésico líquido se retiene en la separación de fases.

Conclusión

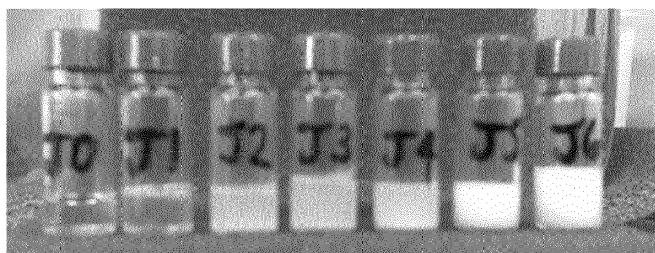
25 La formulación de un líquido de fluorocarburo volátil, como un anestésico como dispersión estabilizada, reduce en gran medida la concentración medida de ese fluorocarburo en una corriente de gas portador que pasa sobre la formulación en comparación con las concentraciones medidas sobre el líquido de fluorocarburo desnudo, o el mismo líquido de fluorocarburo con una capa de agua encima. Por lo tanto, formar una dispersión reduce los niveles peligrosamente altos de anestésico administrado en el gas portador. Con el tiempo, todo (> 99%) el anestésico volátil 30 se libera de la formulación y la solución de tensoactivo restante se puede recargar con anestésico y reutilizar. A velocidades de flujo de gas constantes, después de un corto periodo de inicio cuando se liberan niveles más altos de anestésico, la concentración permanece constante hasta que se libera todo el anestésico de la formulación. Por lo tanto, se ha demostrado el perfil deseado para el suministro de anestésico. Los niveles de anestésico registrados 35 están dentro de los límites clínicos seguros y apropiados, y son reproducibles de muestra a muestra. Por lo tanto, la formulación permite la administración controlada y prolongada de un anestésico durante un período de tiempo predecible.

La concentración anestésica en el gas portador puede aumentarse haciendo fluir el gas portador a través de la formulación, en lugar de a través del espacio vacío del recipiente de contención. Esto también ofrece control del perfil 40 de concentración versus perfil de liberación de tiempo. Alternativamente, la dispersión puede agitarse para alterar la velocidad de liberación del anestésico a partir de la misma.

45 **La tabla 1 muestra que la molécula anestésica modelo 2H, 3H-perfluoropentano (HPFP) puede formularse para proporcionar un alto contenido de fluorocarburo líquido volátil agitando el líquido con una solución acuosa en una solución tensoactiva. La apariencia difusa/opaca de las muestras es indicativa de la formación de emulsión.**

Tabla 1: Contenido de formulación de fluorocarburo como volumen y porcentaje en peso del líquido de fluorocarburo volátil en formulaciones que contienen el modelo de fluorocarburo anestésico HPFP en una solución tensoactiva.

50



Muestra	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
% vol HPFP	0	5	9	13	17	29	38	50
% en peso de HPFP	0	1,5	3	4	5	9	11	15

La tabla 2 muestra la moderación de la evaporación mediante la formulación del modelo anestésico líquido HPFP.

<i>Sin flujo de N₂</i>	<i>J1</i>	<i>J2</i>	<i>J3</i>	<i>J4</i>	<i>J5</i>	<i>J6</i>	<i>J7</i>
% sevo @ 30 s	HPFP solo emulsión	1,9	2,0	2,8	2,9		
		0,04		0,17			
tiempo al 0 % sevo / s	Emulsión HPFP	135	140	335	900		
		630		>1200*			

5

Tabla 2: Características de liberación del fluorocarburo líquido volátil 2H, 3H perfluoropentano (HPFP) en diferentes condiciones de formulación. Se usaron 3 ml de HPFP solo, bajo un volumen igual de agua o después de mezclarlo con una solución tensoactiva para proporcionar una formulación que contenga 30 % en peso de HPFP. El HPFP se monitorizó usando la configuración de sevoflurano del monitor anestésico, por lo tanto, los datos se informan en unidades de % de sevoflurano y representan solo una concentración relativa. Se informa de las concentraciones de "sevoflurano" registradas 30 segundos después de mezclar la formulación y el tiempo que tarda la concentración detectada en caer a cero.

La tabla 3 muestra cómo la moderación de la evaporación mediante la formulación del modelo de anestésico líquido HPFP se puede controlar aún más haciendo fluir el gas portador sobre y especialmente a través de la muestra en la cámara de prueba.

2 L min ⁻¹ N ₂		HPFP	HPFP bajo el agua	30 % de emulsión
Con	% sevoflurano @ 30 s	1,6	0,62	0,04
Mediante	% sevoflurano @ 30 s	-	-	0,56
Con el	tiempo hasta 0 % de sevoflurano / s	220	270	>1500
mediante	tiempo hasta 0 % de sevoflurano / s	<220	210	570

Tabla 3: Características de liberación del fluorocarburo líquido volátil 2H, 3H perfluoropentano (HPFP) en diferentes condiciones de formulación. Se usaron 3 ml de HPFP solo, bajo un volumen igual de agua o después de mezclarlo con una solución tensoactiva para proporcionar una formulación que contenga 30 % en peso de HPFP. El gas portador de nitrógeno se hizo fluir a 2 L min⁻¹ sobre o a través de cada muestra. El HPFP se monitorizó usando la configuración de sevoflurano del monitor anestésico, por lo tanto, los datos se informan en unidades de % de sevoflurano y representan solo una concentración relativa. Los datos de los que se informa son las concentraciones de sevoflurano registradas 30 segundos después de mezclar la formulación y el tiempo que tarda la concentración detectada en caer a cero.

La tabla 4 muestra cómo la concentración de líquido volátil en el gas portador y el tiempo necesario para liberar todo el anestésico pueden verse afectados por el flujo de gas portador a través de la muestra, y cómo se mantienen los efectos de la formulación sobre el retardo de la liberación volátil bajo estas condiciones.

3 ml de HPFP por debajo de 3 ml de H ₂ O			J5 bajo las mismas condiciones		
Velocidad de flujo de N ₂ a través de la muestra/L min ⁻¹	% sevoflurano @ 30s	tiempo hasta 0 % de sevoflurano ^a /minutos	Velocidad de flujo de N ₂ a través de la muestra	% sevoflurano @ 30 s	tiempo hasta 0 % de sevoflurano/minutos
0 L min ⁻¹	1,5	8,5	0 L min ⁻¹	0,04	20
1 L min ⁻¹	2,5	4,5	1 L min ⁻¹	-	-
2 L min ⁻¹	2,3	3,5	2 L min ⁻¹	0,56	10
3 L min ⁻¹	2,2	3,0	3 L min ⁻¹	-	-
^a monitorizado como sevoflurano			^a monitorizado como sevoflurano		

Tabla 4: Características de liberación de un fluorocarburo líquido volátil 2H, 3H perfluoropentano (HPFP) en diferentes condiciones de formulación. Se usaron 3 ml de HPFP con un volumen igual de agua. Se hizo fluir gas portador de nitrógeno a través de cada muestra a diferentes velocidades de flujo. El HPFP se monitorizó usando la configuración 5 de sevoflurano del monitor anestésico, por lo tanto, los datos se informan en unidades de % de sevoflurano y representan solo una concentración relativa. Los datos de los que se informa son las concentraciones de sevoflurano registradas 30 segundos después de mezclar la formulación y el tiempo que tarda la concentración detectada en caer a cero.

Tabla 5 Zony™ Emulsiones estabilizadas FSN-100. Probado en la plataforma de flujo 6 (50 cm² de área de superficie)

	Nivel de liberación / % en volumen	CAM equivalente	Volumen total de formulación / ml	Detalles de formulación			Concentración de tensioactivo en solución madre acuosa / % en peso	Velocidad de flujo de gas portador / L min⁻¹	Temp/°C	Velocidad de agitación / rpm	Caracterización	REF
				Vol anestésico / ml	% vol anestésico en formulación	Velocidad de flujo de gas portador / L min⁻¹						
SEVOFLURANO												
4	2	1,75	160	50	31,2	18	1	20	312-375	209 (+2)	ZS4.01	
3,5	1,75	160	40	25,0	20	1	20	375	118 (+2)	ZS3.51		
3	1,5	134	26	19,4	10,0	1	20	300	259 (+0,6)	ZS3.01		
2	1	120	15	12,5	7,0	1	20	250	261 (+4)	ZS2.01		
1	0,5	120	7,5	6,3	4,0	1	20	250	239 (+5)	ZS1.01		
0,5	0,25	90	5,5	6,1	8	1	20	150	188 (+4)-	ZS0.51		
ISOFLURANO												
2,4	2	100	15	15	22	1	20	260-400	225 (+2)	ZI2.41		
1,8	1,5	120	18	15	25	1	20	400-500	340 (+7)	ZI1.81		
1,6	1,33	100	13	13	13	1	20	260	360 (+7)	ZI1.61		
1,2	1	100	9	9	11	1	20	200	430 (+8)	ZI1.21		
1,2	1	110	12	11	12	1	20	200	208 (+7)	ZI1.2b 1		
0,6	0,5	100	4,5	4,5	8	1	20	200	200 (+6)	ZI0.61		
0,3	0,25	80	2,5	3,1	13	1	20	150	153 (+2)	ZI0.31		

Tabla 6 Emulsiones de sevoflurano estabilizadas por otros tensioactivos. Prueba en la plataforma de flujo 6 (50 cm² de área de superficie) Abreviaturas: Capstone™ FS-3100 (C); Polyfox™ 159 (P); Brij™ O20 (B)

Tensioactivo	Nivel de liberación / % en volumen	CAM	Volumen total / ml	Detalles de formulación			Condiciones de la prueba			Caracterización	REF
				Vol sevoflurano / ml	% n vol de sevoflurano en formulación	Concentración de tensioactivo en solución madre acuosa	Velocidad de flujo de gas portador / L min ⁻¹	Temp /°C	Velocidad de agitación / rpm		
Capstone™ FS-3100 + Polyfox™ 159	2	1	130	15	11,5	3 % en peso (C) + 10 % en peso (P)	1	20	250	142 (±2)	CPS2.01
Capstone™ FS-3100 + Polyfox™ 159	2	1	130	18	13,8	9 % en peso (C) + 5 % en peso (P)	1	20	230-250	245 (±5)	CPS2.0b 1
Brij™ O20 + Capstone™ FS-3100	2	1	130	20	15,3	10 % en peso (B) + 12 % en peso (C)	1	20	250	318 (±3)	BCS2.01
Polyfox™ 159	2	1	130	23	23,0	10 % en peso de P	1	20	50-250	200 (±1)	PS2.01
Capstone™ FS-3100 + Polyfox™ 159	1	0,5	130	15	11,5	5 % en peso (C) + 3 % en peso (P)	1	20	230	346 (±3)	CPS1.01
Brij™ O5 (B); Tween™ 20 (T)	0,5	0,25	50	5	10	20 % en peso de B + 7 % en peso de T	1	20	200	626 (±17)	BTS0.5

Tabla 7 Efecto de la velocidad de agitación sobre la liberación. Probado con la formulación ZS2.0 a temperatura y velocidad de flujo constantes en la plataforma de flujo 6 (50 cm² de área de superficie).

		Detalles de formulación			Condiciones de la prueba			CAM equivalente
		Volumen total de formulación / ml	Vol sevoflurano / ml	% vol sevoflurano en formulación	Concentración de tensoactivo en solución madre acuosa / % en peso	Velocidad de flujo de gas portador / L min ⁻¹	Temp/°C	
SEVOFLURANO	ZS2.01	120	15	12,5	7,0	1	20	100
						1	20	150
						1	20	200
						1	20	250
						1	20	315
						1	20	500
							3,4 (med)	1,7

Tabla 8 Liberación a una velocidad de flujo de 4 L min^{-1} . Emulsiones estabilizadas Zony™ FSN-100 probadas en plataforma de flujo 6 (50 cm² de área de superficie). Velocidad de flujo = 4 L min^{-1}

SEVOFLURANO	Nivel de liberación / % en volumen	CAM equivalente	Detalles de formulación			Condiciones de la prueba			Caracterización	REF	
			Volumen total de formulación / ml	Vol anestésico / ml	Concentración de anestésico en formulación / % en volumen	Concentración de tensioactivo en solución madre acuosa / % en peso	Velocidad de flujo de gas portador / L min ⁻¹	Temp / °C	Velocidad de agitación / rpm		
4	2,0	140	160	70	43,8	25	4	20	500-1000	256 (±5)	ZS4.04
3	1,5	140	50	35,7	22	4	20	375-625	206 (±2)	ZS3.04	
2	1,0	140	40	28,6	17	4	20	375-625	384 (±5)	ZS2.04	
0,5	0,25	120	15	12,5	7	4	20	250	188 (±4)	ZS0.54 = ZS2.0 1	
ISOFLURANO	2,4	2,0	140	35	0,25	19	4	20	375-1000	884 (±5)	ZI2.44

Tabla 9 Emulsiones estabilizadas por otros tensioactivos probado en la plataforma de flujo 6 (50 cm² de área de superficie). Velocidad de flujo = 4 L min⁻¹. Abreviaturas: Capstone™ FS-3100 (C); Chemguard™ S-550L-100 (S)

	Nivel de liberación / % en volumen	CAM equivalente	Volumen total formulación / ml	Detalles de formulación			Condiciones de la prueba			Caracterización	REF
				Vol sevoflurano / ml	Concentración de anestésico en formulación / % en volumen	Concentración de tensioactivo en solución madre acuosa / % en peso	Velocidad de flujo de gas portador / L min ⁻¹	Temp/°C	Velocidad de agitación / rpm	Tamaño de gota (promedio) / nm	
ISOFLURANO	2,4	2,0	130	30	23,0	5S + 6C	4	20	300-750	480 (±5)	GC12.44

Tabla 10: Resumen de las velocidades de agitación utilizadas para generar datos de perfil de liberación presentados en la figura 47.

Nivel/vol. de sevoflurano	CAM	Duración	Velocidad de agitación
8 ($\pm 0,2$)	4	20	400-500
4 ($\pm 0,2$)	2	30	315-400
3 ($\pm 0,2$)	1,5	20	260-315
2 ($\pm 0,2$)	1	20	225-250
1 ($\pm 0,2$)	0,5	15	150
0,5 ($\pm 0,1$)	0,25	40	100
0,25 ($\pm 0,1$)	0,125	30	50

5 **Tabla 11:** Resumen de las velocidades de agitación utilizadas para generar datos de perfil de liberación presentados en la figura 48.

Nivel de isoflurano / vol.	CAM	Duración	Velocidad de agitación
4,8 ($\pm 0,2$)	4	20	315-375
2,4 ($\pm 0,2$)	2	15	260-315
1,2 ($\pm 0,1$)	1	15	225-250
0,6 ($\pm 0,1$)	0,5	20	200
0,3 ($\pm 0,1$)	0,25	20	150

10 **Tabla 12:** Resumen de las velocidades de agitación utilizadas para generar datos de perfil de liberación presentados en la figura 49a.

Nivel de sevoflurano / % vol.	CAM	duración / min	Velocidad de agitación / rpm
8 ($\pm 0,2$)	4	20	550-750
4 ($\pm 0,2$)	2	30	500-650
2 ($\pm 0,2$)	1	20	350
1 ($\pm 0,2$)	0,5	15	315
0,5 ($\pm 0,1$)	0,25	40	200
0,25 ($\pm 0,1$)	0,125	30	180

Tabla 13: Resumen de las velocidades de agitación utilizadas para generar datos de perfil de liberación presentados en la figura 49 b.

15

Nivel de isoflurano / % en volumen	CAM equivalente	duración / min	Velocidad de agitación / rpm	REF
4,8 ($\pm 0,2$)	4	15	280-400	AIO_I_4
2,4 ($\pm 0,2$)	2	15	240-300	
1,2 ($\pm 0,1$)	1	15	220-250	
0,6 ($\pm 0,05$)	0,5	20	200-250	
0,3 ($\pm 0,05$)	0,25	20	180-225	

REIVINDICACIONES

1. Un kit que comprende:
 - 5 una formulación que comprende al menos un anestésico por inhalación seleccionado y un medio de liberación controlada de anestésico en forma de una emulsión proporcionada por al menos uno o cualquier combinación seleccionada de tensoactivos no iónicos seleccionados del grupo que comprende los tensoactivos de fluorocarburo a base de óxido de etileno y los tensoactivos de hidrocarburo basados en óxido de propileno u óxido de etileno, donde la cantidad de dicho medio con respecto a dicho anestésico es tal que el anestésico se administra a una concentración
 - 10 alveolar mínima (CAM) seleccionada, a una velocidad sustancialmente constante o controlable, dentro del intervalo de 0,25 - 4,0 x concentración alveolar mínima (CAM), lo que permite i) la inducción y/o el mantenimiento de la anestesia o ii) la sedación; y
 - 15 un cartucho que contiene dicha formulación donde dicho cartucho se usa con un dispositivo de inhalación para administrar un anestésico inhalatorio o volatilizado a un paciente donde dicho cartucho comprende un agitador o mezclador ajustable.
 2. El kit según la reivindicación 1, donde dicho anestésico se dispersa o distribuye en dicho medio en un estado estable y químicamente inalterado.
 - 20 3. El kit según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde dicho componente no anestésico de la emulsión no es volátil.
 4. El kit según las reivindicaciones 1 a 3, donde dicha emulsión es al menos uno o cualquier combinación seleccionada de tensoactivos de hidrocarburos no iónicos a base de óxido de etileno seleccionados del grupo que
 - 25 comprende: polioxietileno (20) oleil éter (Brij™ 020), y tensoactivos de polioxietileno (20) sorbitán (Tween™) que incluyen cualquiera y todas sus combinaciones.
 5. El kit según las reivindicaciones 1 a 4, donde dicha emulsión tiene un tamaño de pequeña gota entre 10-1000 nm.
 - 30 6. El kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el contenido anestésico está entre 0,25 % y el 44 % en volumen.
 7. El kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha formulación comprende además
 - 35 un agente gelificante.
 8. El kit según la reivindicación 7, donde el agente gelificante se basa en ésteres quirales, no racémicos bis-(α , β -dihidroxi ésteres).
 - 40 9. El kit según las reivindicaciones 1 a 8, donde dicho medio de liberación controlada de anestésico y dicho anestésico tienen un área superficial dentro del cartucho que está entre 10 cm² y 60 cm² cuando se mezclan en dicho cartucho.
 10. El kit según la reivindicación 9, donde el área superficial de dicho medio de liberación controlada de
 - 45 anestésico y dicho anestésico es de 50 cm² cuando se mezclan en dicho cartucho.
 11. El kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde se selecciona al menos un anestésico, o una combinación de anestésicos, del grupo que comprende: desflurano, isoflurano, halotano, enflurano, sevoflurano y metoxiflurano.
 - 50 12. El kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la formulación funciona en un intervalo de temperaturas de 4 °C a 40 °C.
 13. El kit según la reivindicación 12, donde dicha temperatura es de 20 °C.
 - 55 14. El kit según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde dicha formulación es estéril.
 15. El kit según las reivindicaciones 1 a 14 adaptado para uso humano o veterinario.

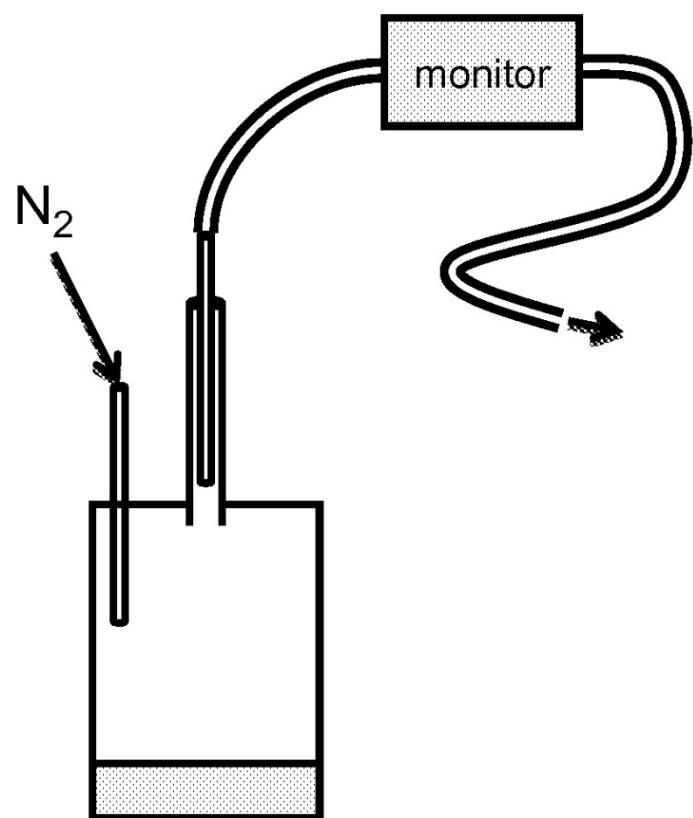


Figura 1a

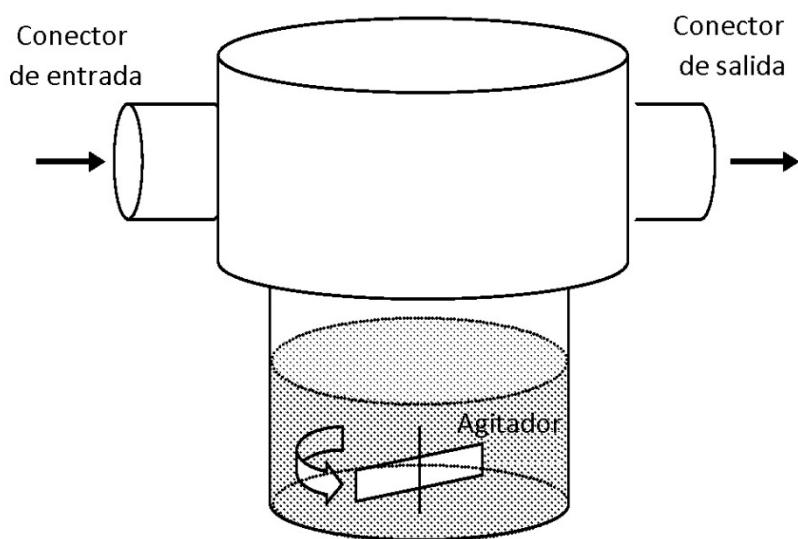


Figura 1b

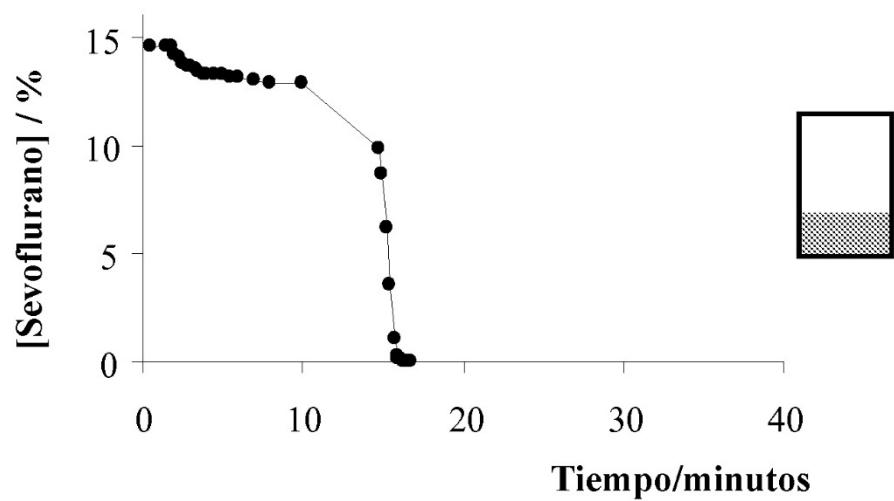


Figura 2

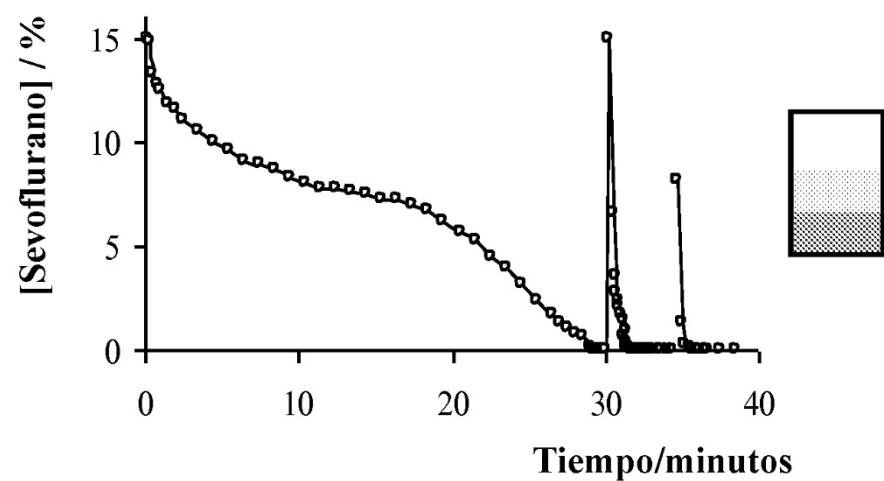


Figura 3

Figura 4

$\boxed{C_nF_{(2n+1)}OCH_2CH_2(OCH_2CH_2)_xH}$	(a)	$R_f SO_2NH(CH_2)_3N(CH_2COONa)_2$	(m)
		$CF_3(CF_2)_nCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$	(n)
$\boxed{H(OCHCH_3)OCH_2CH_2(OCH_2CH_3)_xOH}$	(b)	$(CF_3)_2CF(CF_2)_6FCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$	(o)
	(c)	$C_6F_{13}CH_2CH_2S(CH_2CH_2O)_3H$	(p)
		$CF_3(CF_2)_6(CH_2)_2Si(OMe)_3$	(q)
	(d)	$CF_3(CF_2)_nCH_2OOCCH(CH_3)CH_2SO_3N$	(r)
		$(CF_3-CF_2-C(O)-CF(CF_3)_n$	(s)
		$R_f COOH$ or $R_f COOM$	(t)
	(e)	$R_f(CH_2F_2)CH_2COOH$	(u)
		$CF_3[OCF_2CF(CF_3)]_nOCF_2COOH$	(v)
$R-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$	(f)	$(CF_3)_2CF(CF_2)_6CH_2H(OH)CH_2NR$	(w)
		$C_nF_{2n+1}SO_3H$	(x)
	(g)	$(F_3C)_2CFO(CH_2)_6OSO_3Na$	(y)
$C_8F_{17}C_2H_4SO_2NH[CH_2CH(CH_2OH)O]_nH$			(h)
$R_f CH_2CH(OH)CH_2NH(CH_2)_3O[(CH_2)_4O]_8(CH_2)_3NHCH_2CO$			(i)
$C_8F_{17}SO_2NH(CH_2)_3NH(CH_2)_3NHCH_2CH_2OSO_3Na$			(j)
$CF_3C(CF_2)_7SO_2N(C_2H_5)CH_2CH_2OP(O)(ONa)_2$			(k)
$R_f CH_2CH_2SCH_2CH(OSO_3)CH_2N(CH_3)_3$			

Figura 4 continuación

- (A) fluorocarburo-óxido de etileno;
- (b) óxido de propileno-óxido de etileno;
- (c) óxidos de etileno más grandes con funcionalidad de grupo terminal metoxi;
- (d) polietileno derivado de monolaurato de sorbitán;
- (e) alcoholes polihídricos fluorados;
- (f) alcoholes grasos etoxilados;
- (g) sulfosuccinatos parcialmente fluorados; sulfosuccinatos de hidrocarburos altamente ramificados;
- (h) tensoactivo de óxido de propileno-fluorocarburo-óxido de etileno;
- (i) aminocarboxilos perfluoroalquilados con grupos oxi e hidroxi;
- (j) aminosulfato fluorado;
- (k) grupo de perfluoroalcanosulfonamidas;
- (l) sulfobetaínas fluoradas;
- (m) grupo perfluoroalcanosulfonamida;
- (n) fosfatos de perfluoroalquiletílo;
- (o) fosfatos de perfluoroalquilo;
- (p) fosfatos de perfluoroalquilo;
- (q) tensoactivos fluorados que contienen silicio;
- (r) sulfobutirato y perfluoroalquilosulfopropionatos;
- (s) cetonas polifluoradas;
- (t) ácido perfluoroalcanoico;
- (u) ácido alcanoico fluorado;
- (v) ácidos carboxílicos perfluoropolíéter;
- (w) sales de perfluoroalquilo;
- (x) ácidos o sales perfluoroalcanosulfónicos;
- (y) perfluoropropoxilado;

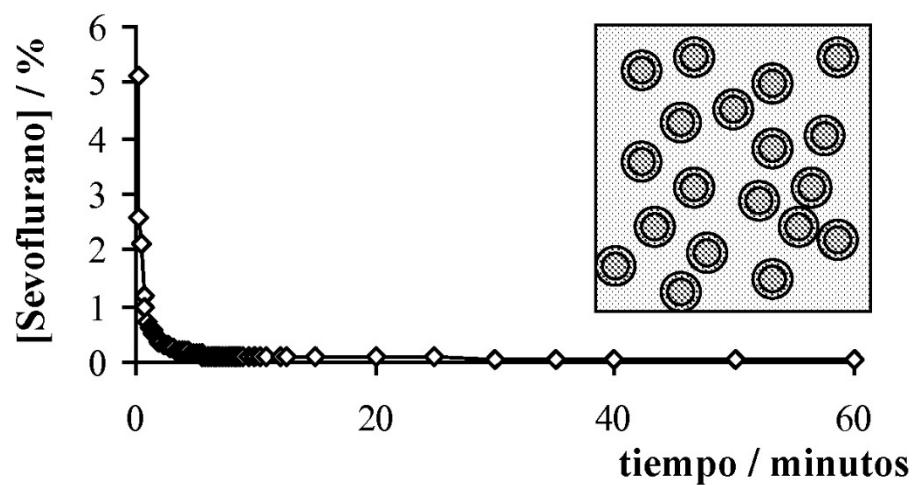
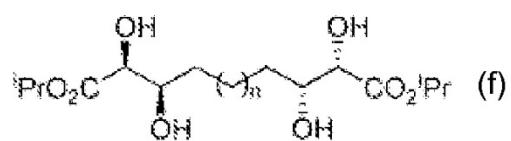
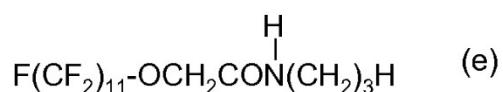
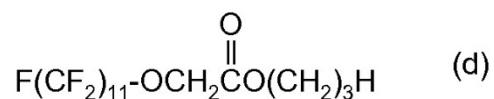


Figura 5



- 4 a) n = 3 c) n = 5
 b) n = 4 d) n = 6
 e) n = 8

Figura 6

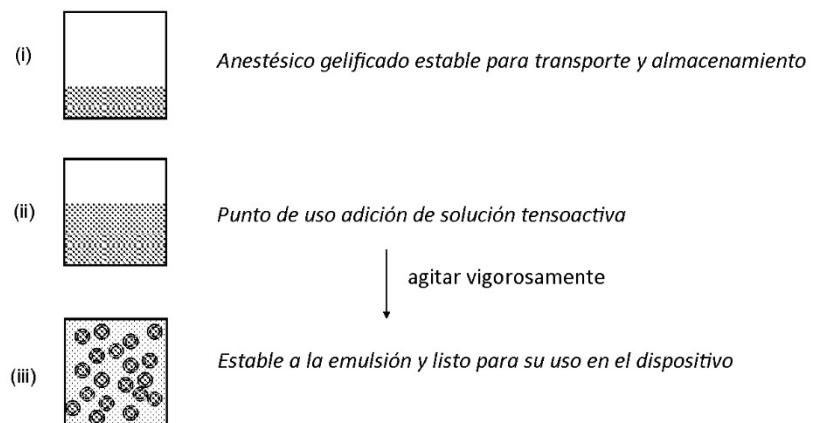


Figura 7

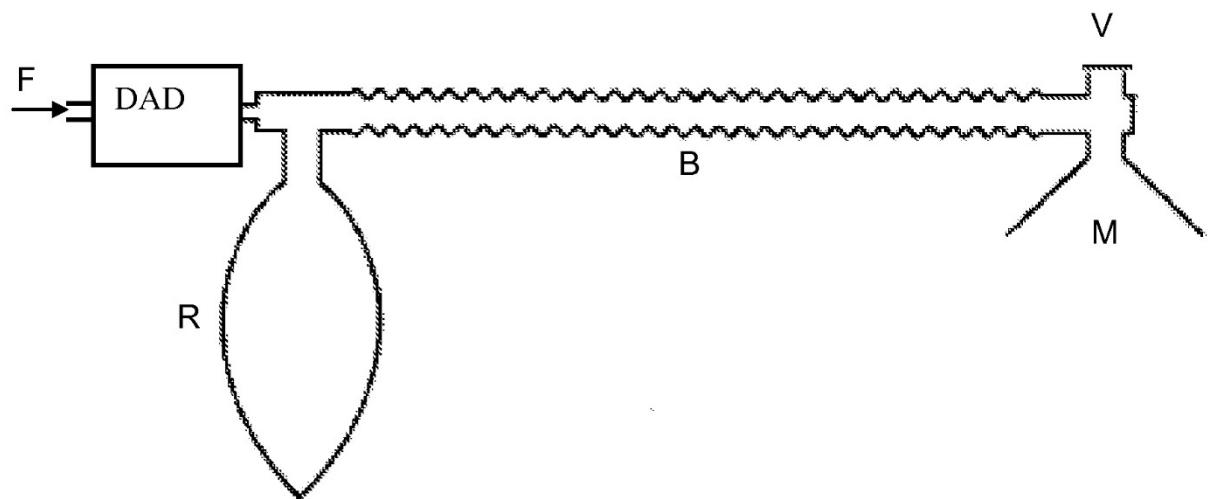


Figura 8

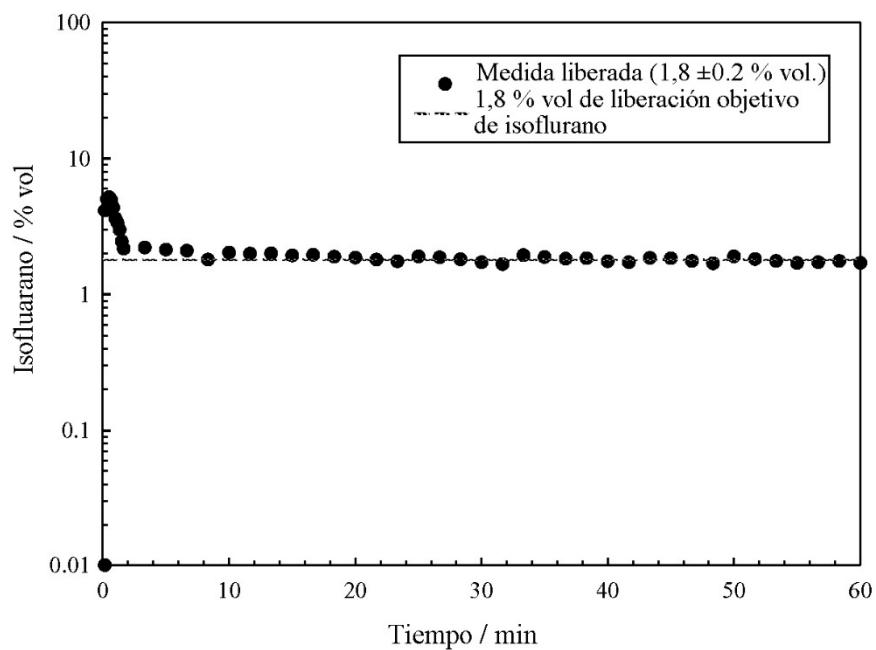


Figura 9

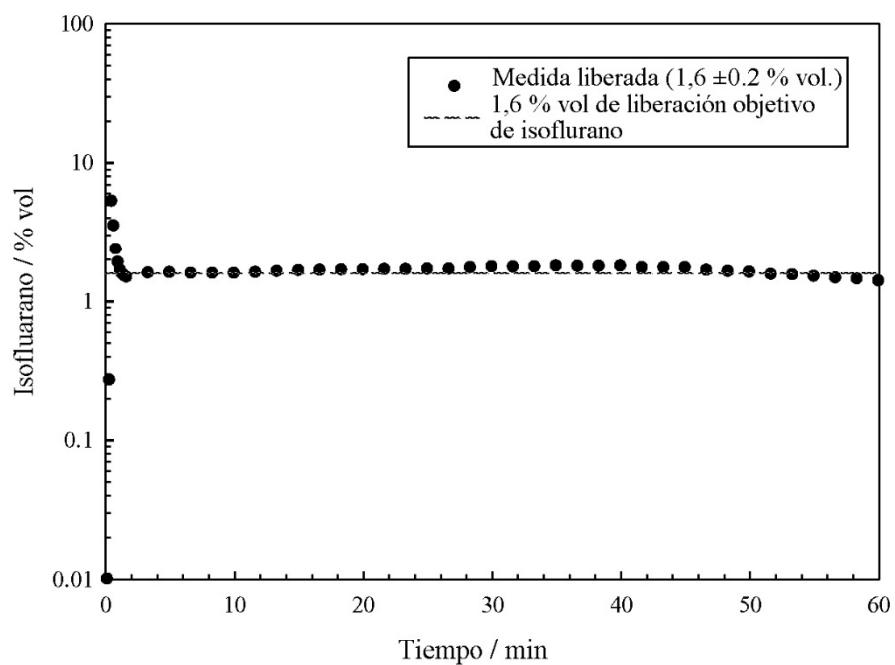


Figura 10

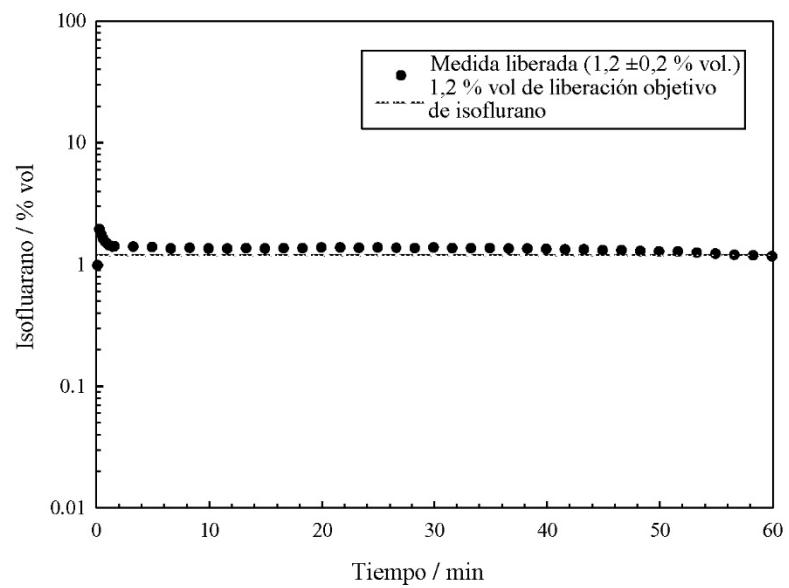


Figura 11

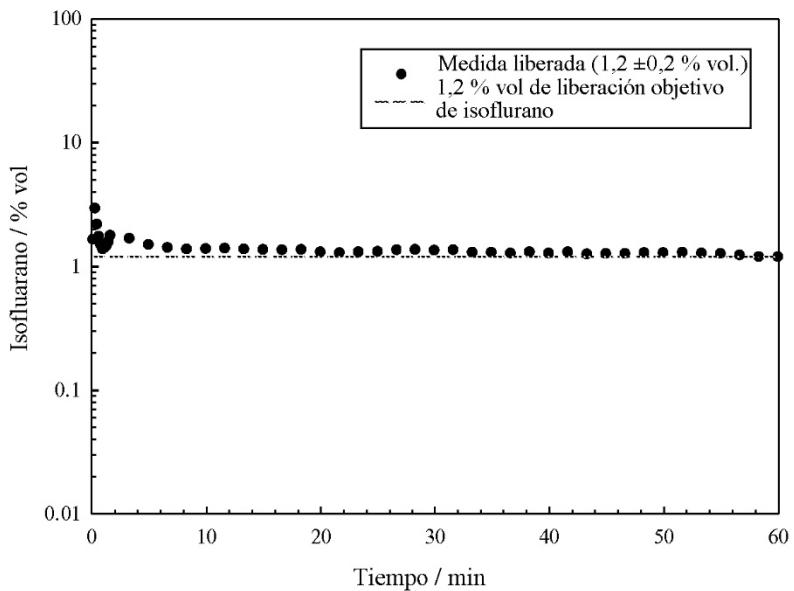


Figura 12

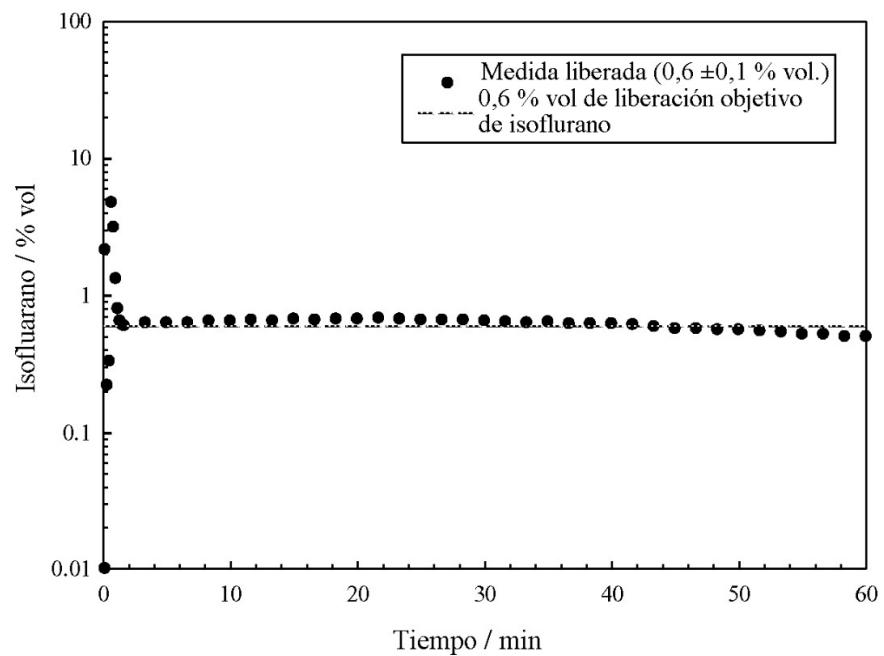


Figura 13

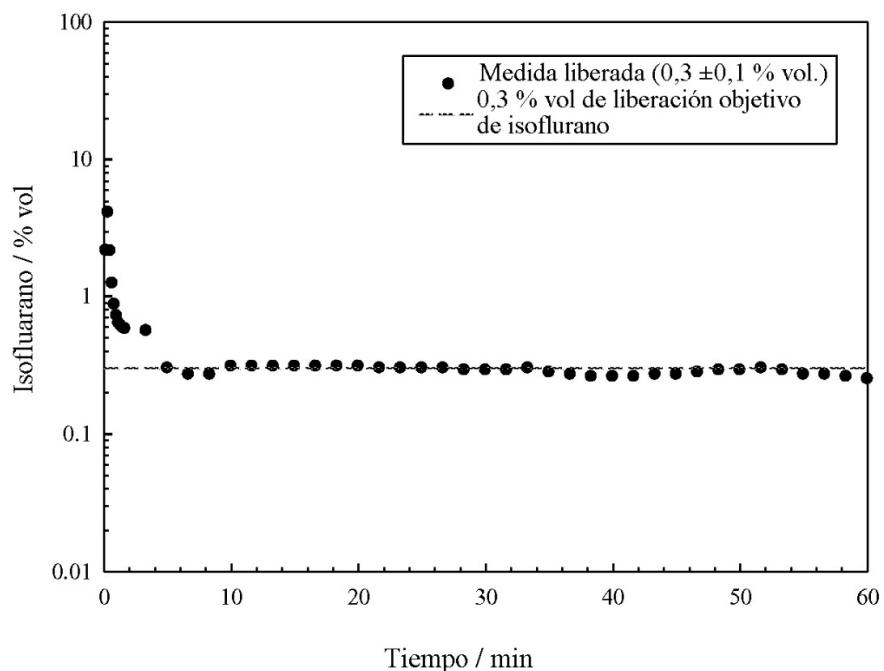


Figura 14

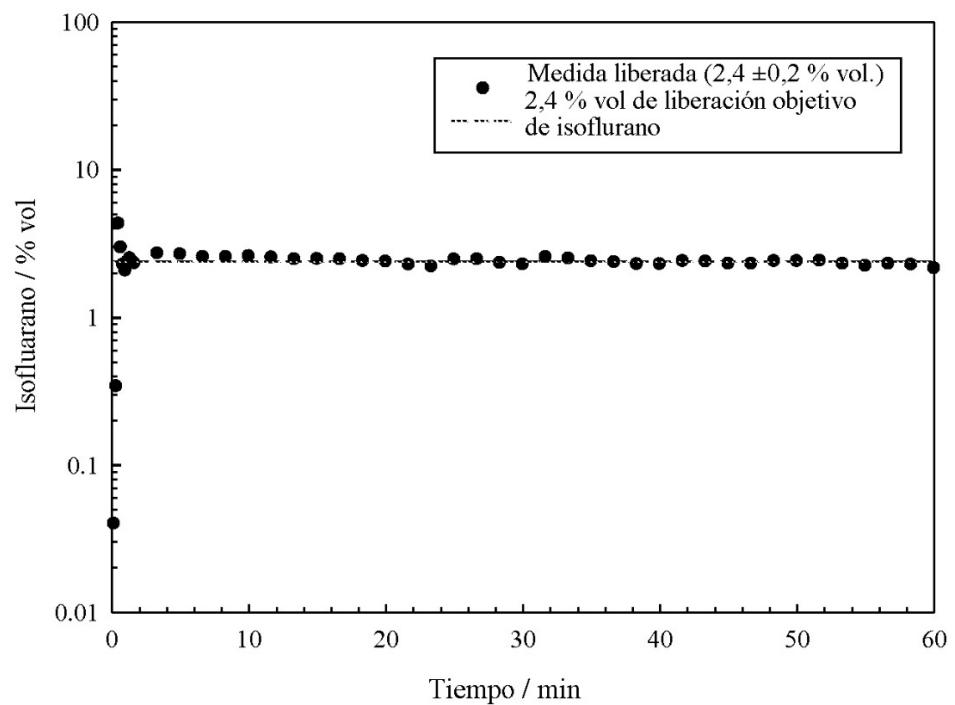


Figura 15

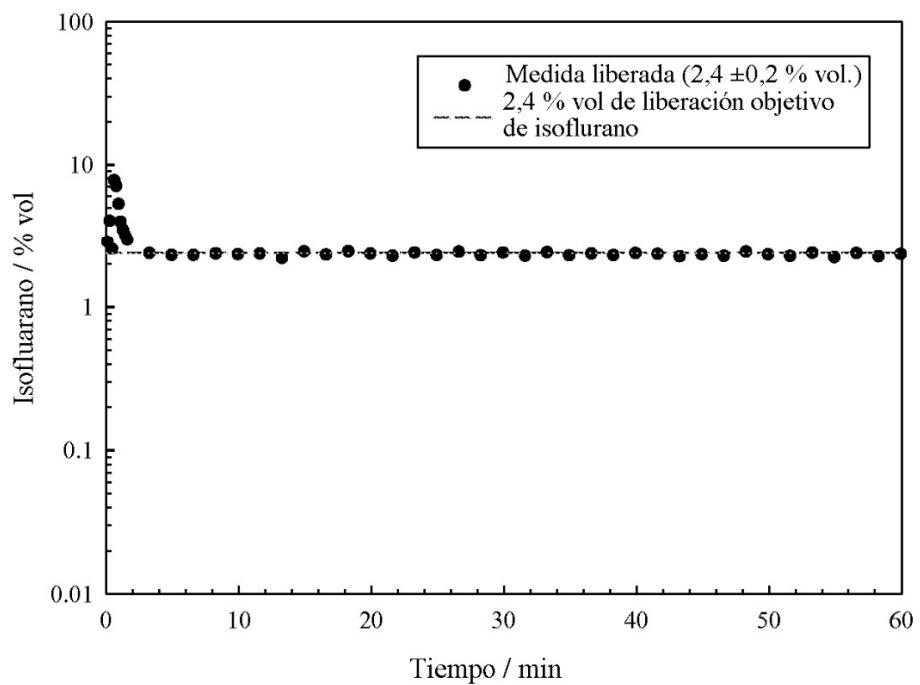


Figura 16

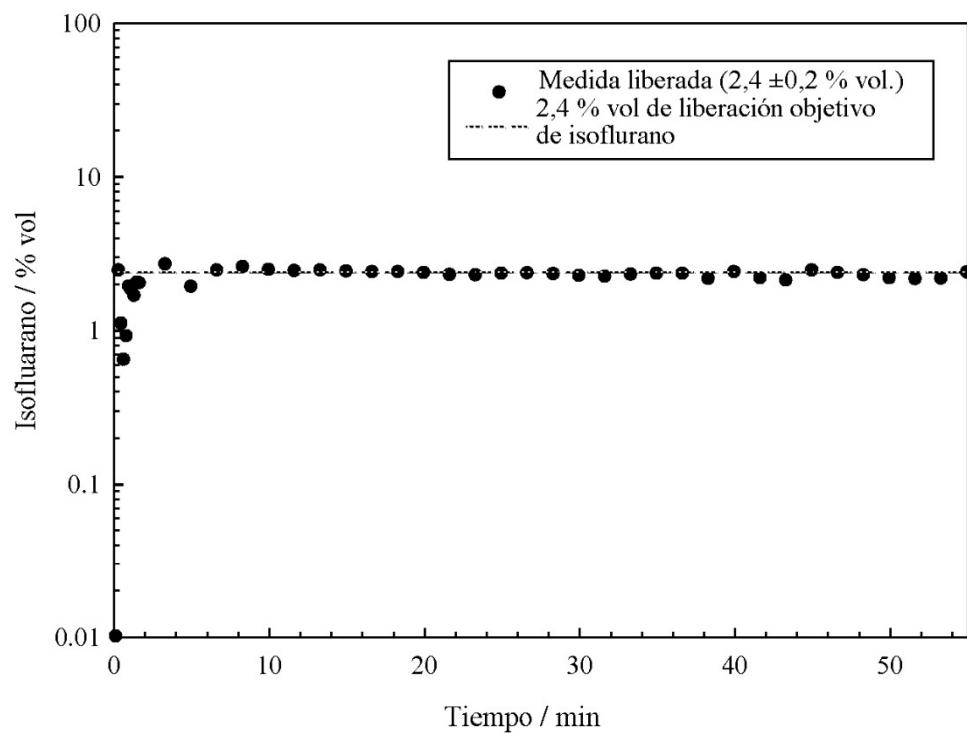


Figura 17

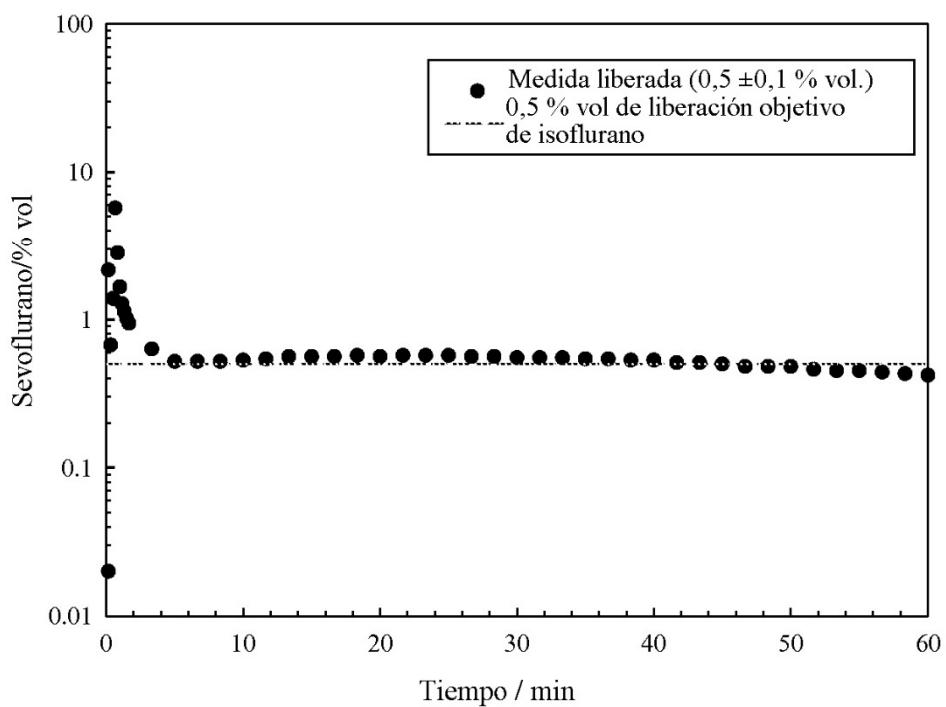


Figura 18

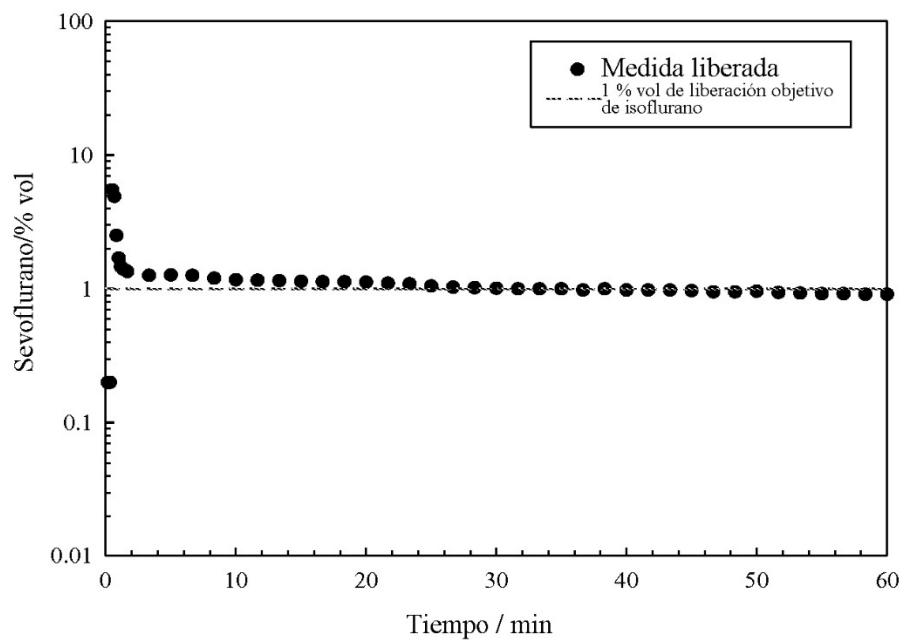


Figura 19

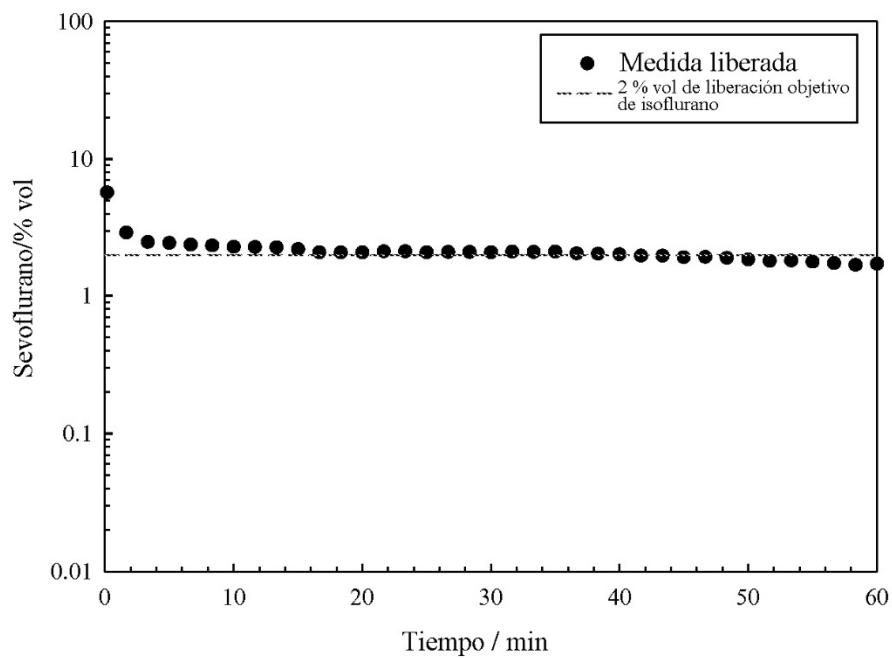


Figura 20

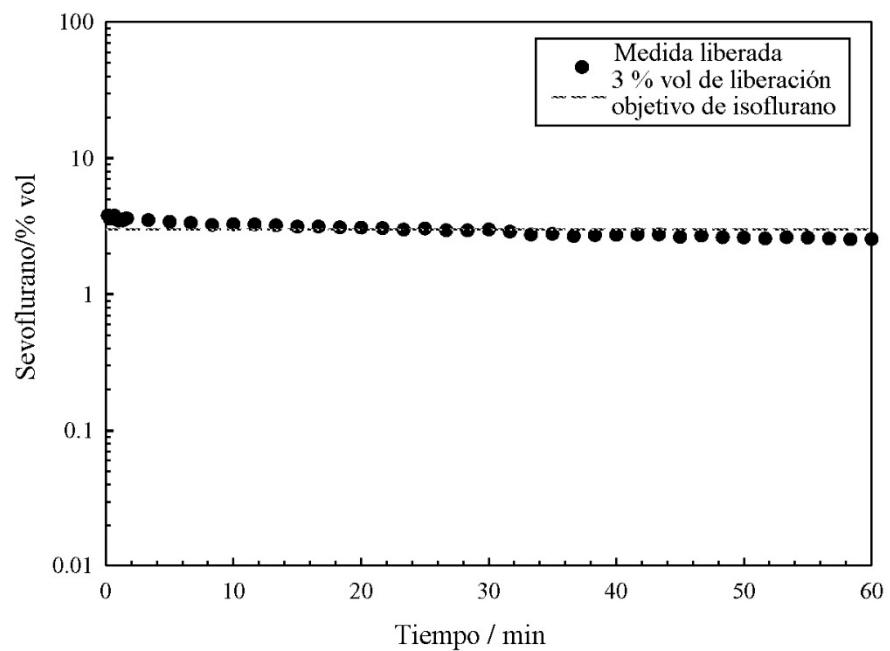


Figura 21

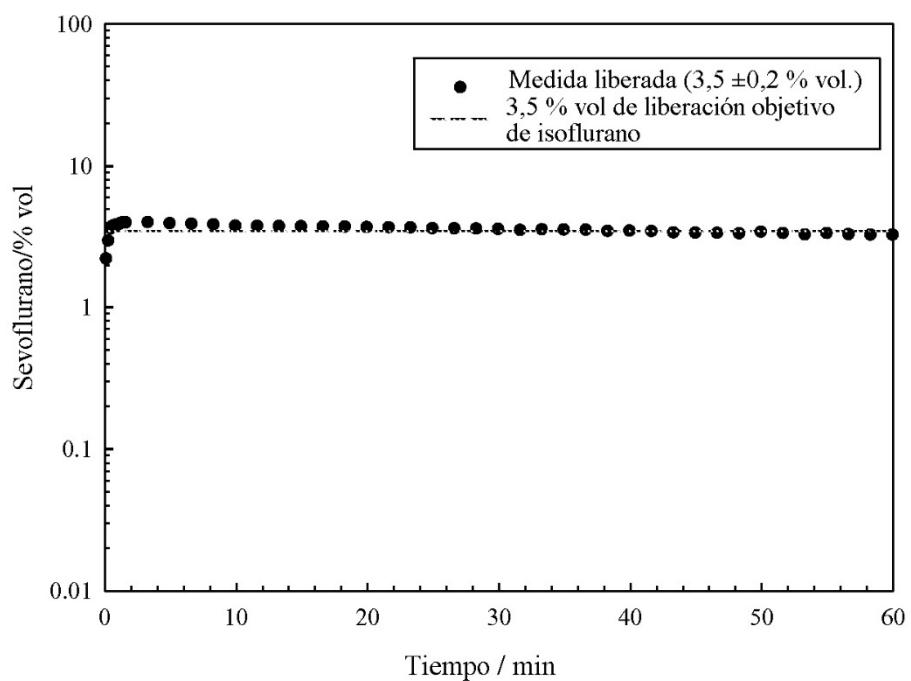


Figura 22

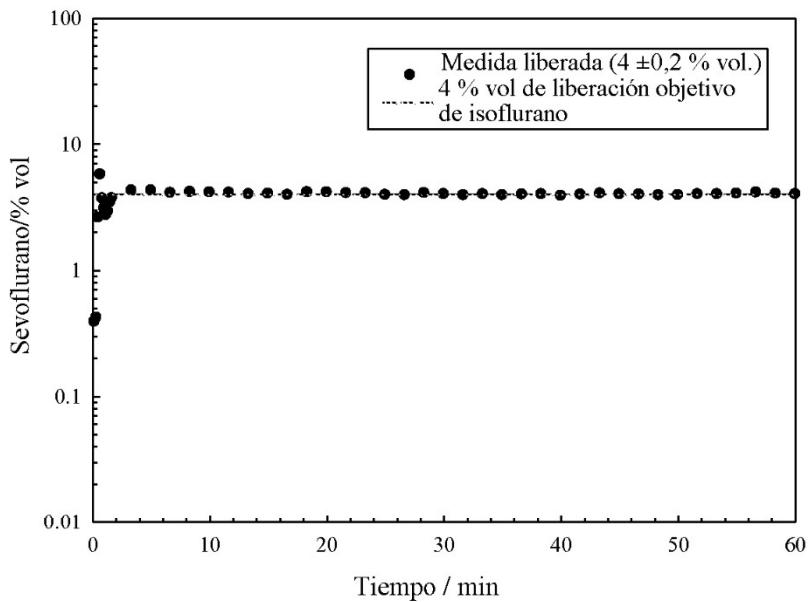


Figura 23

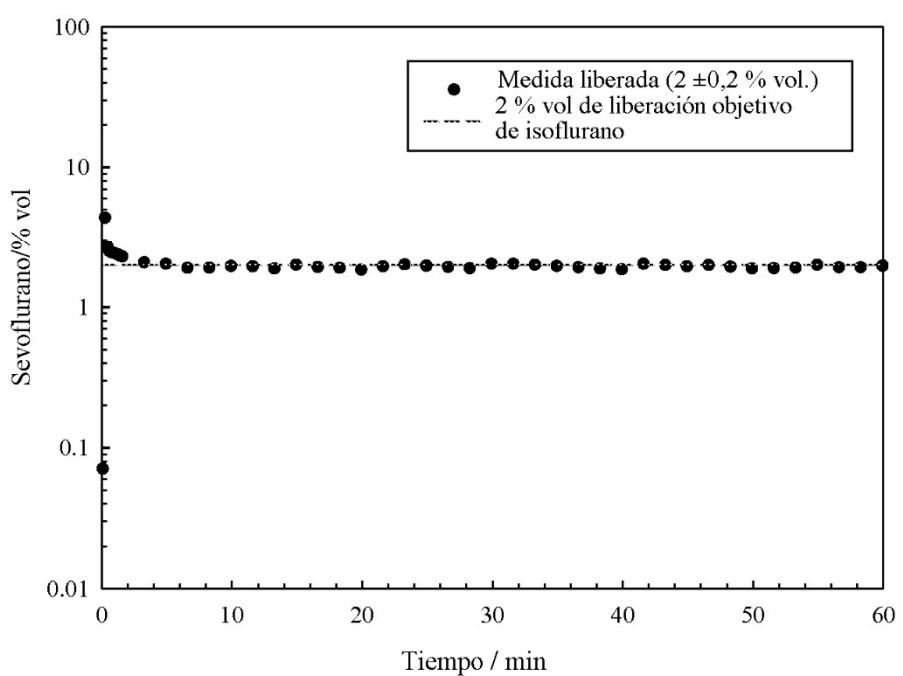


Figura 24

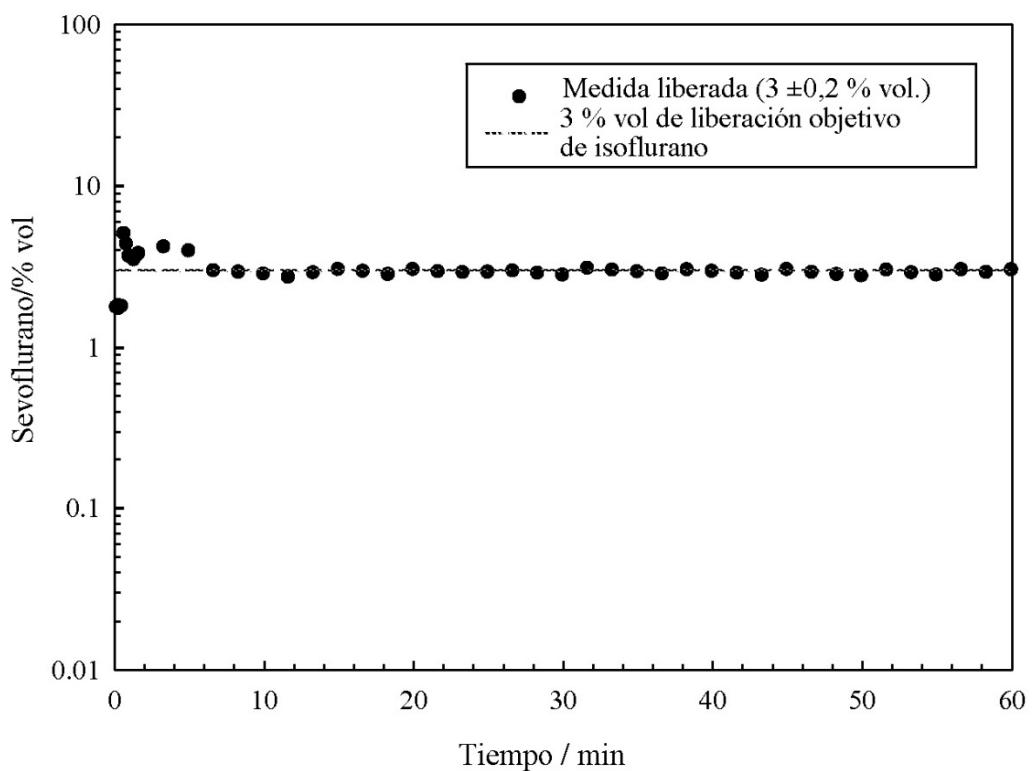


Figura 25

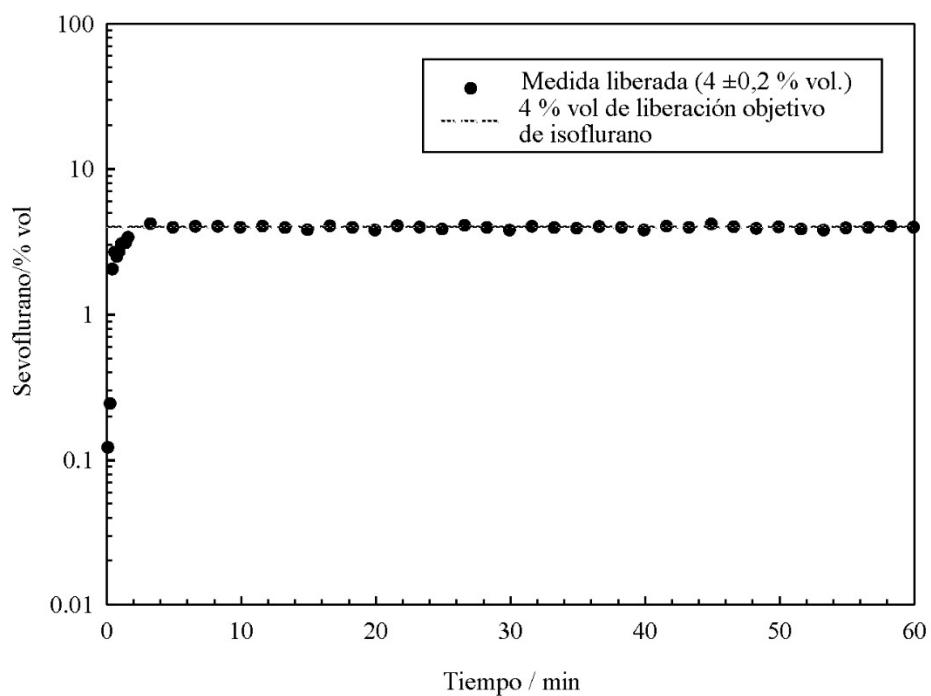


Figura 26

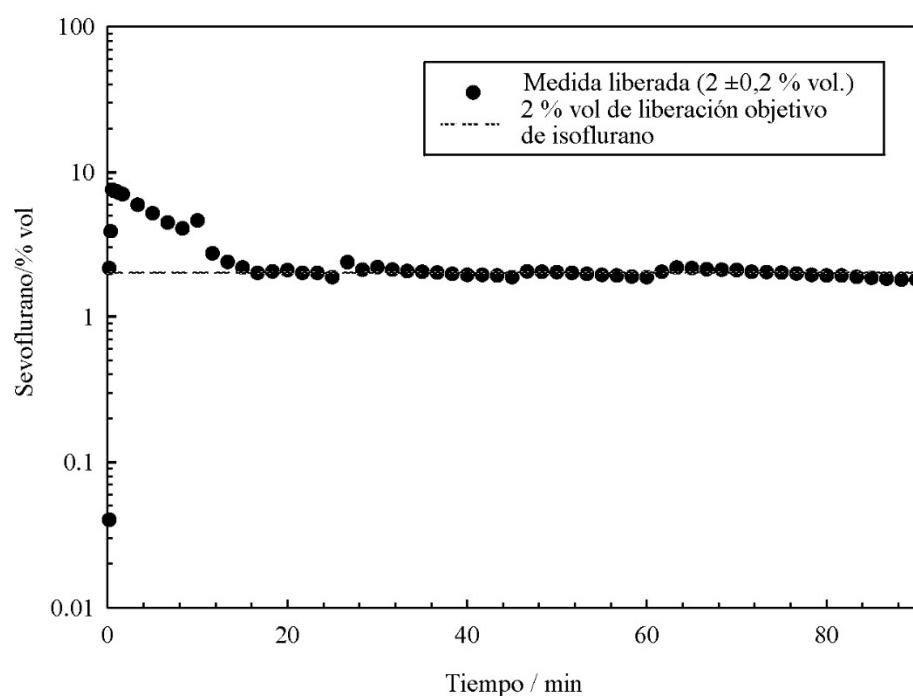


Figura 27

ES 2 780 191 T3

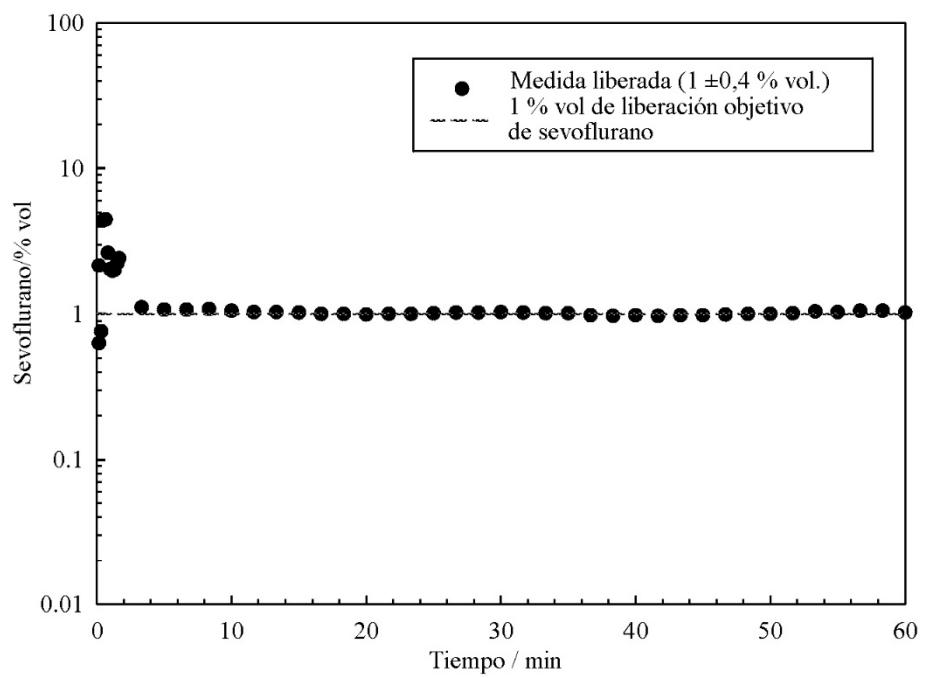


Figura 28

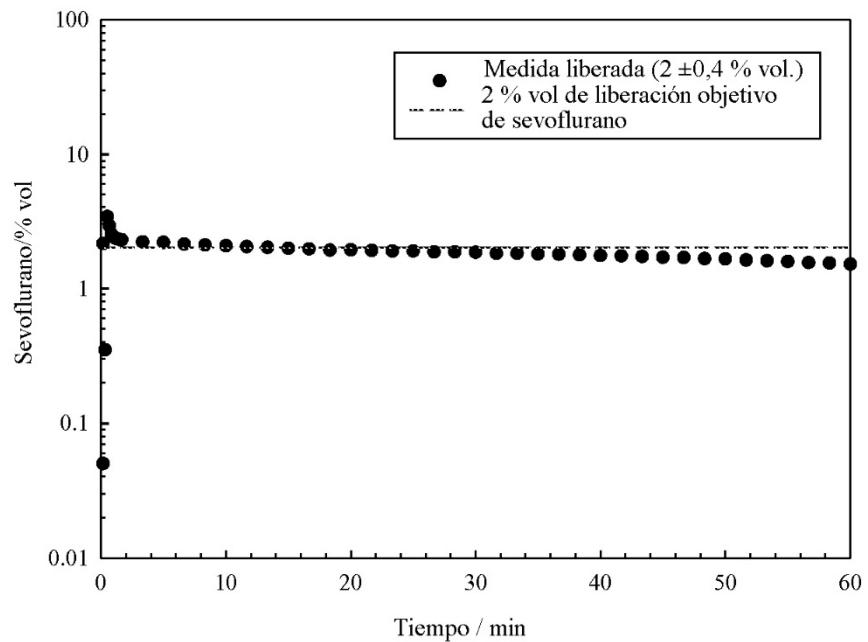


Figura 29

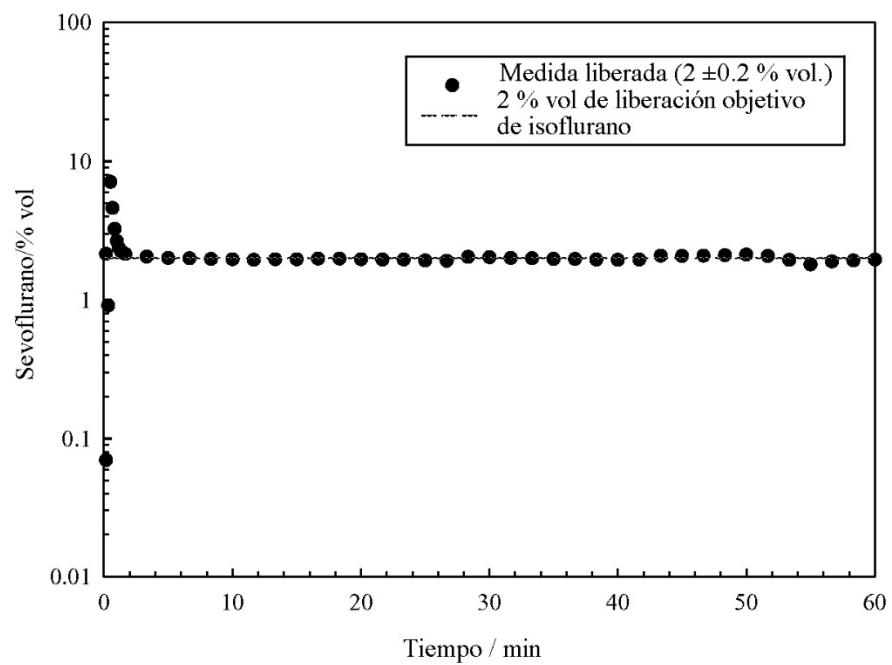


Figura 30

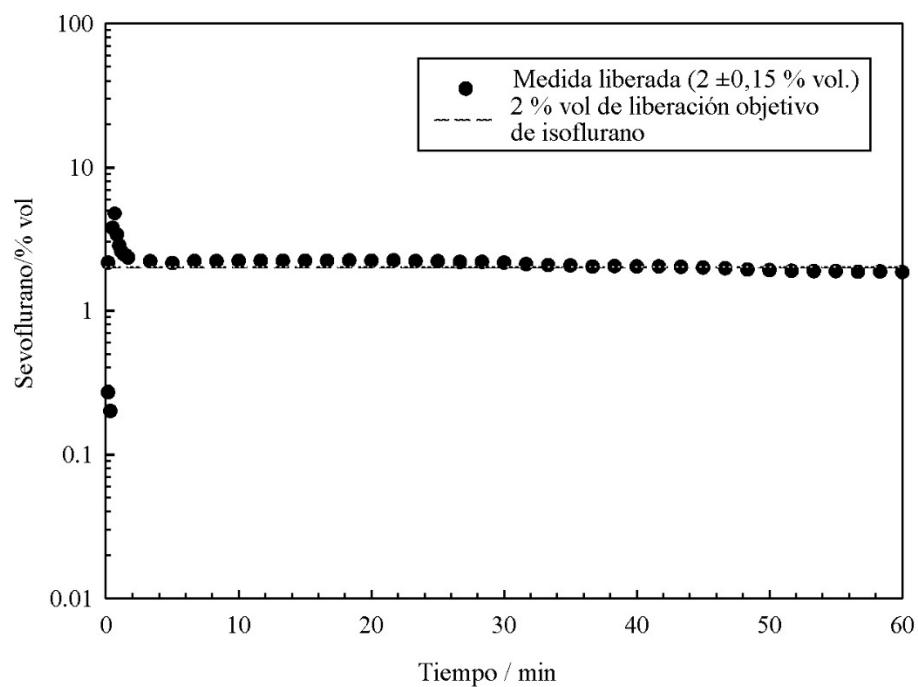


Figura 31

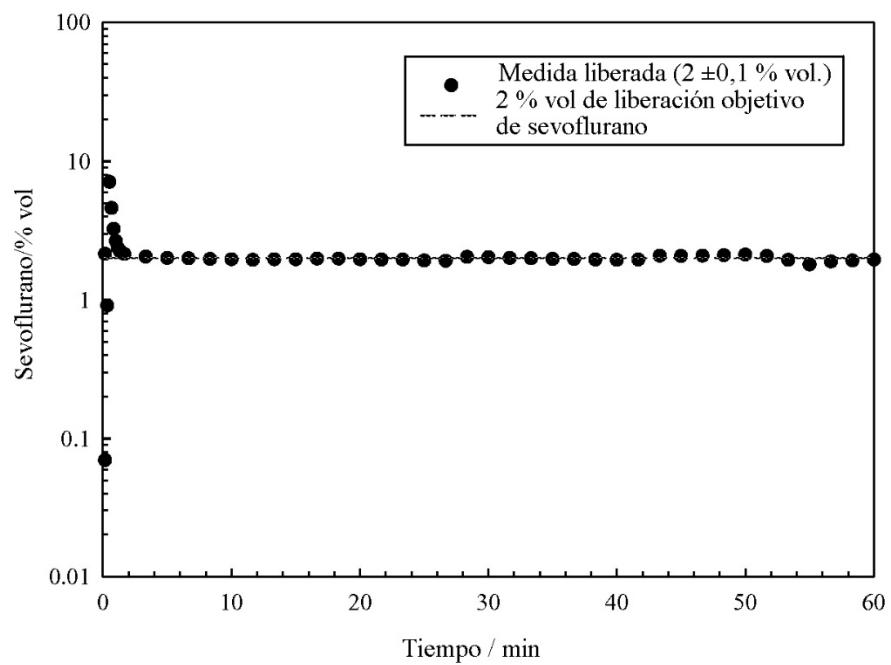


Figura 30

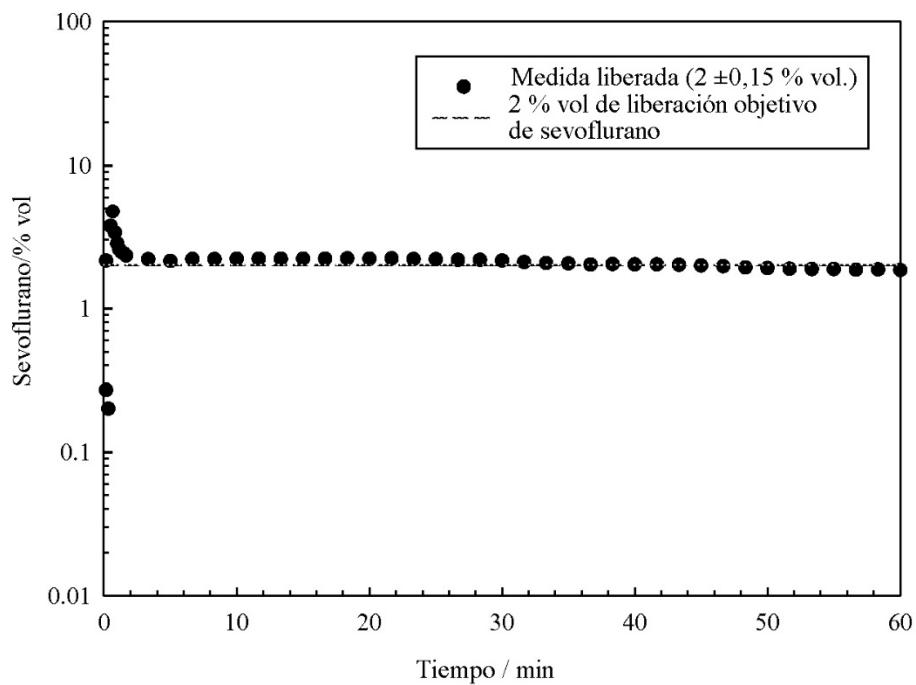


Figura 31

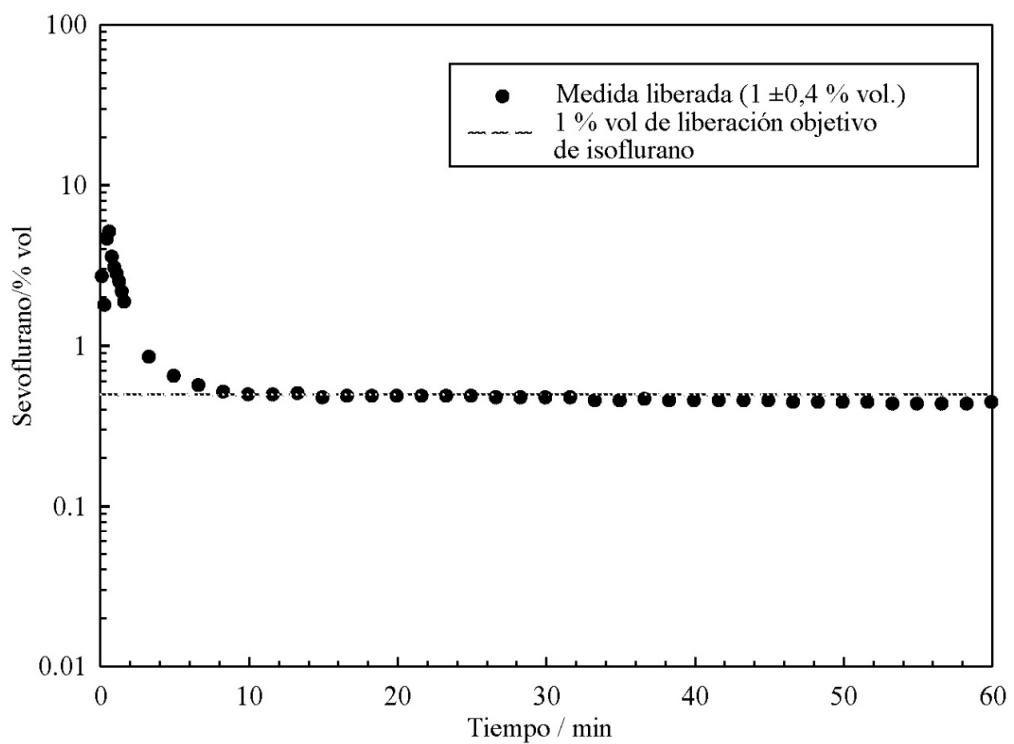


Figura 32

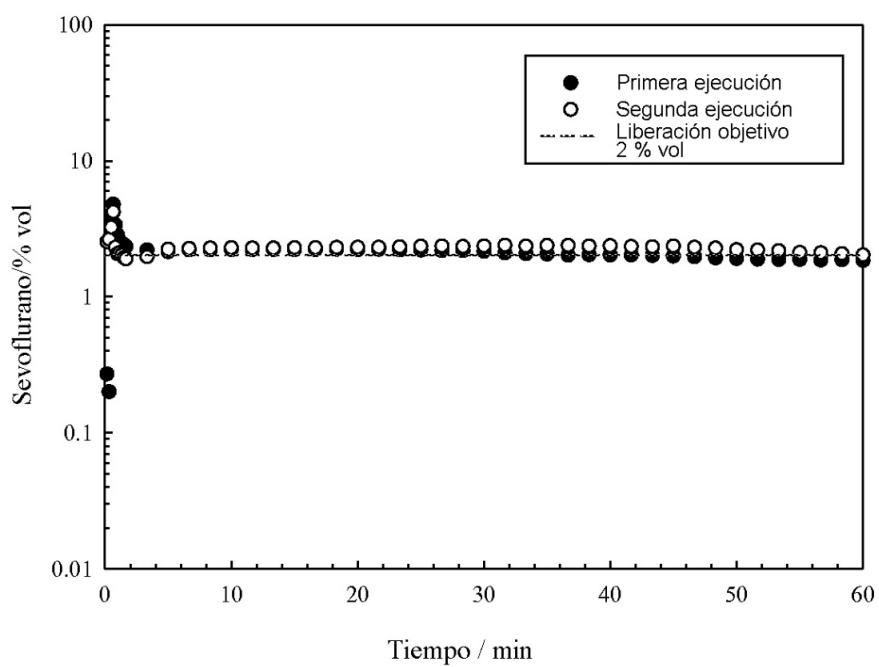


Figura 33

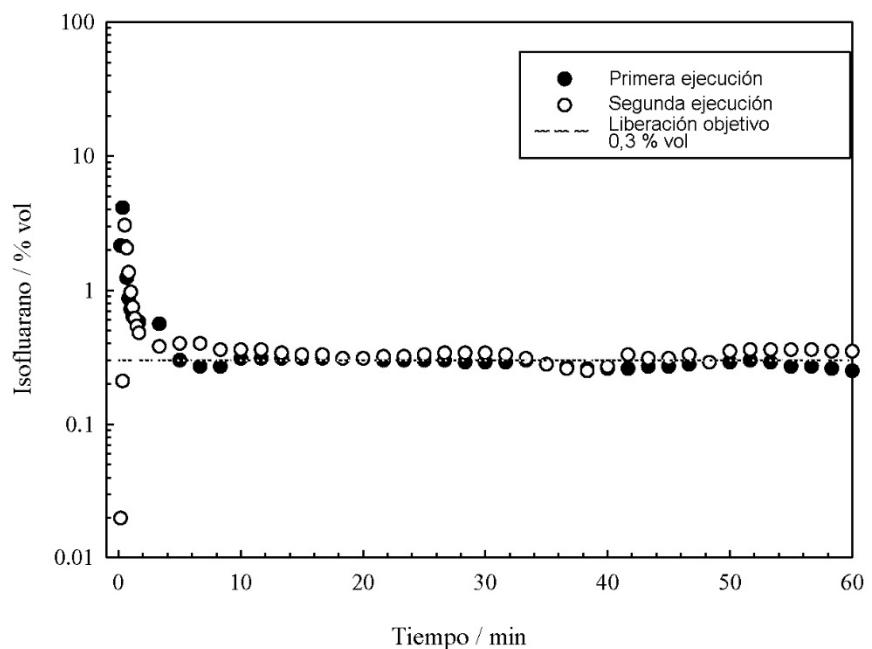


Figura 34

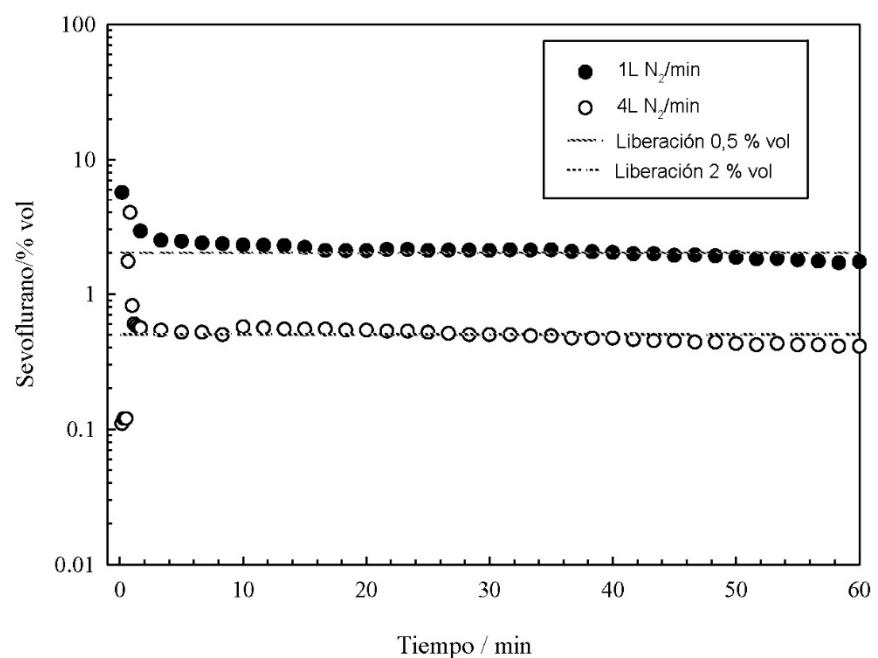


Figura 35

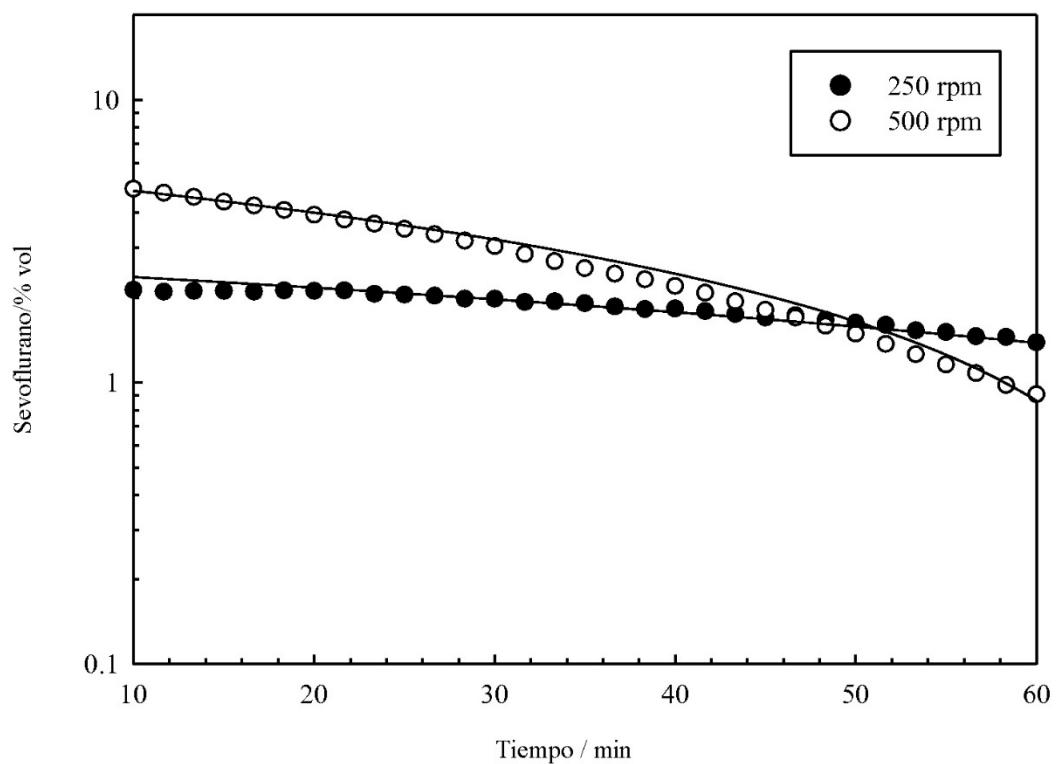


Figura 36

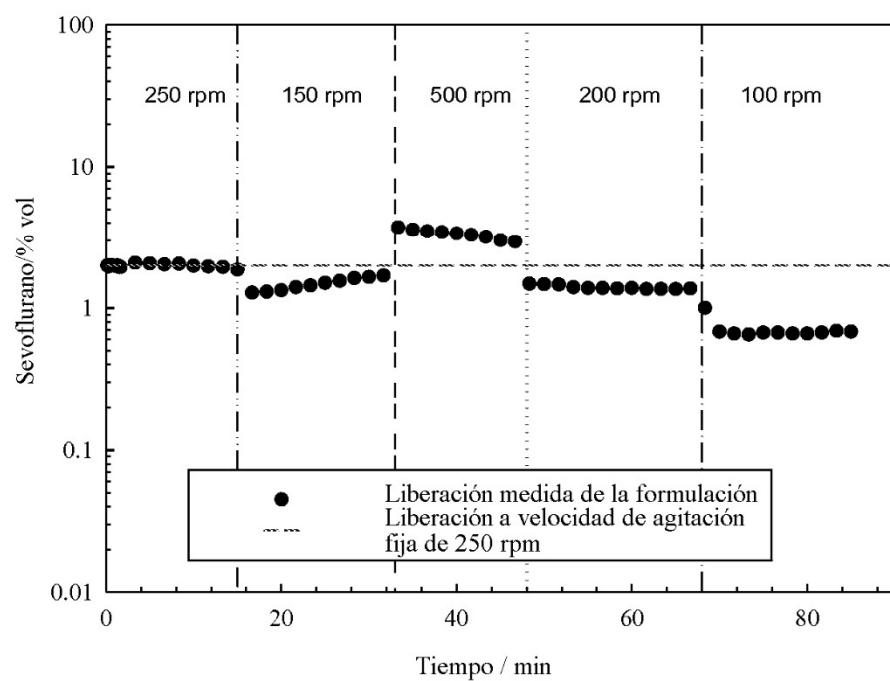


Figura 37

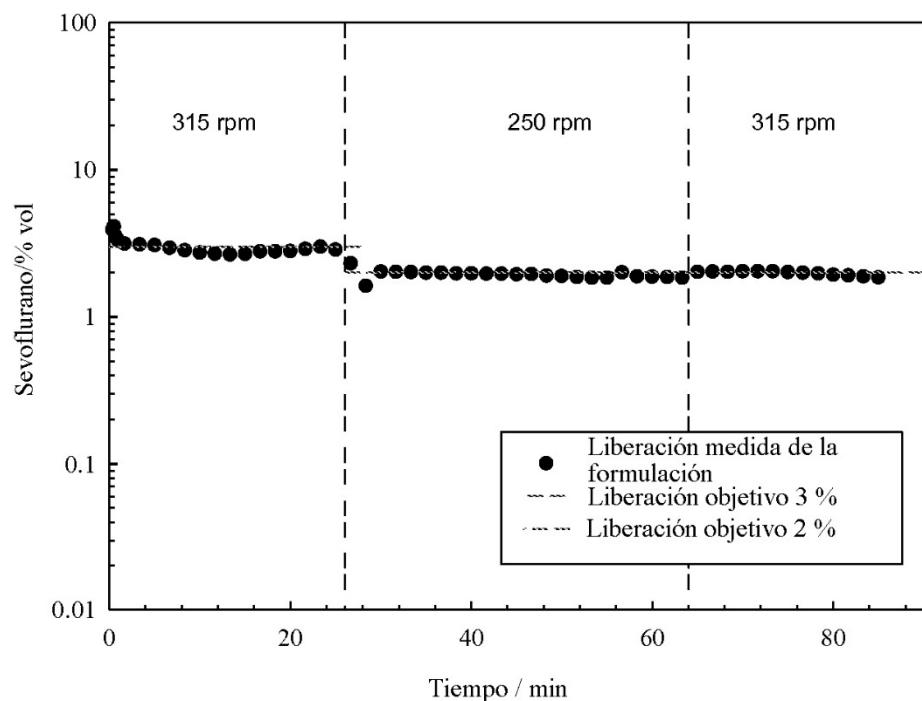


Figura 38

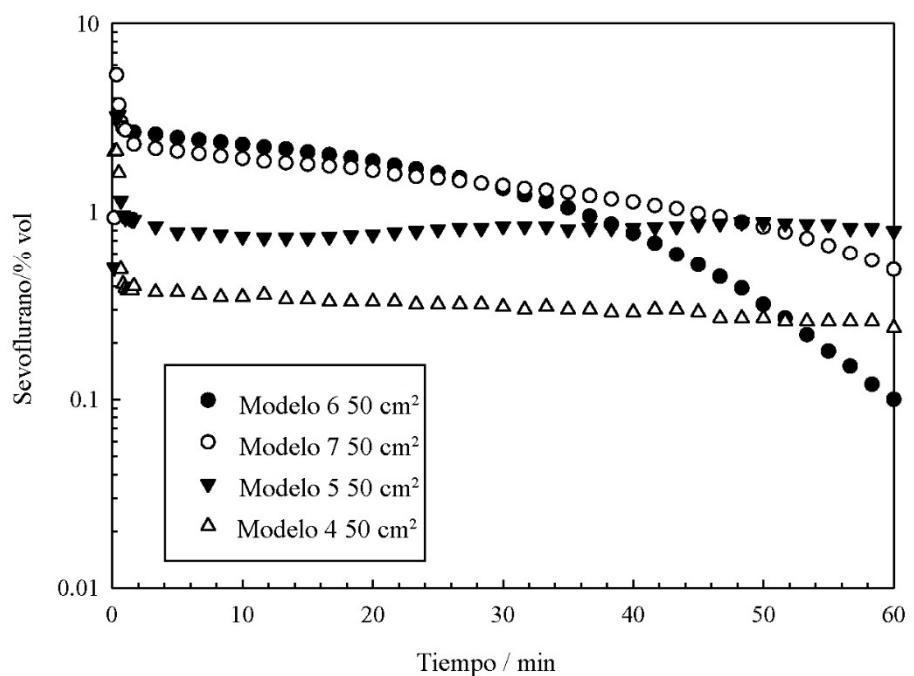


Figura 39a

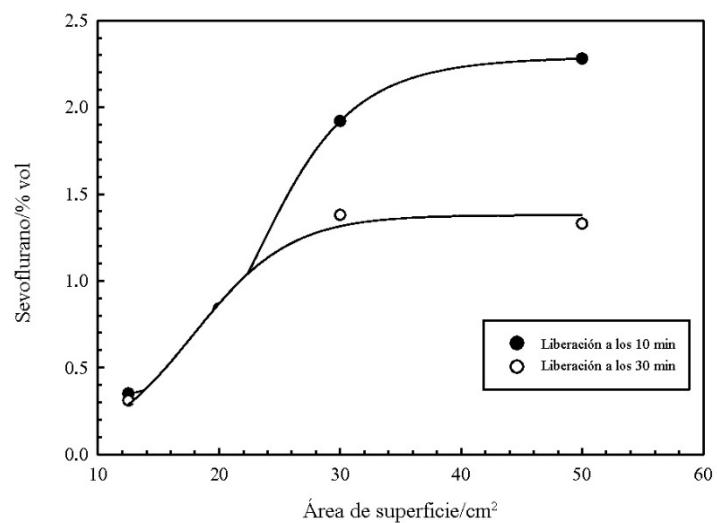


Figura 39b

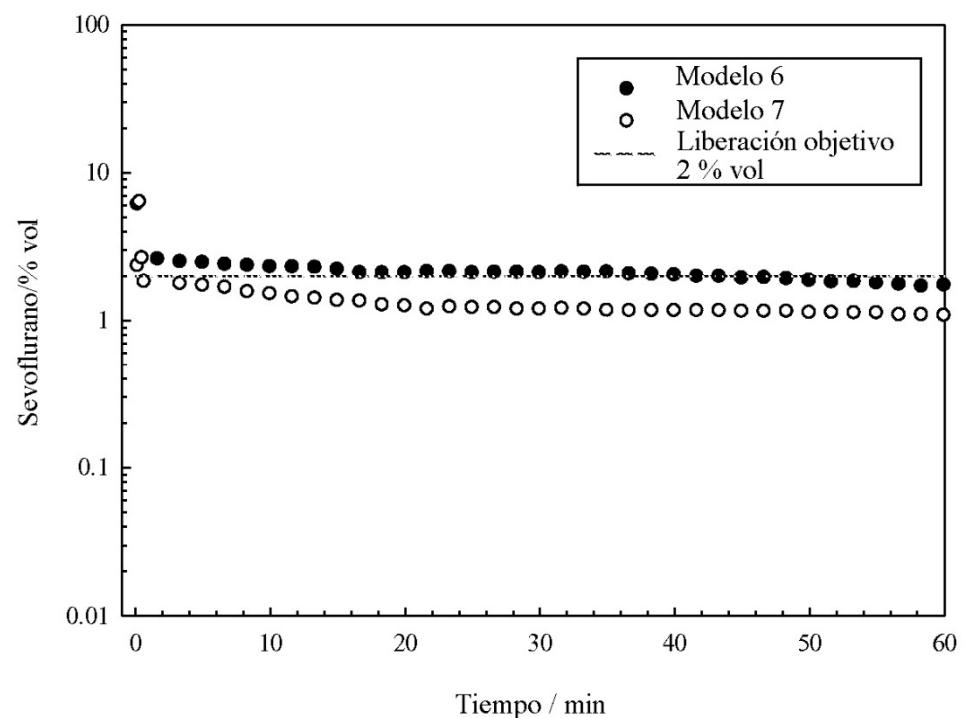


Figura 40

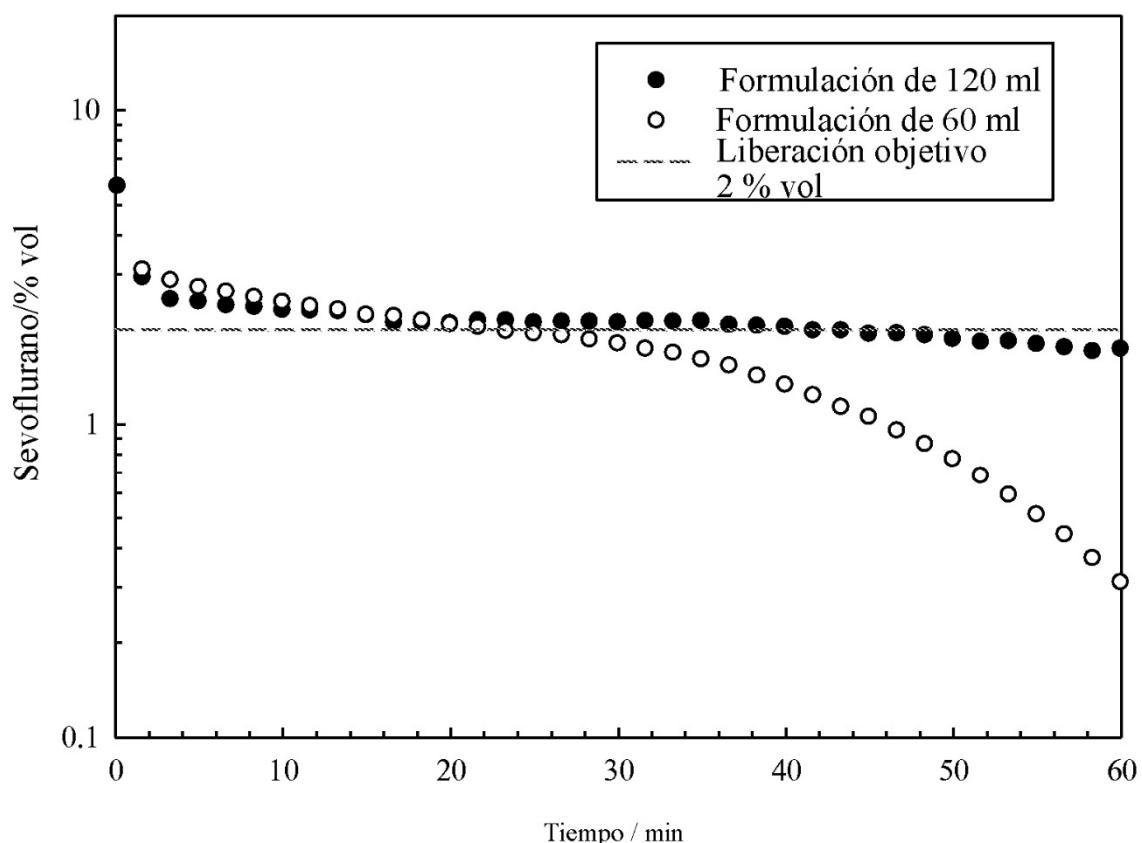


Figura 41

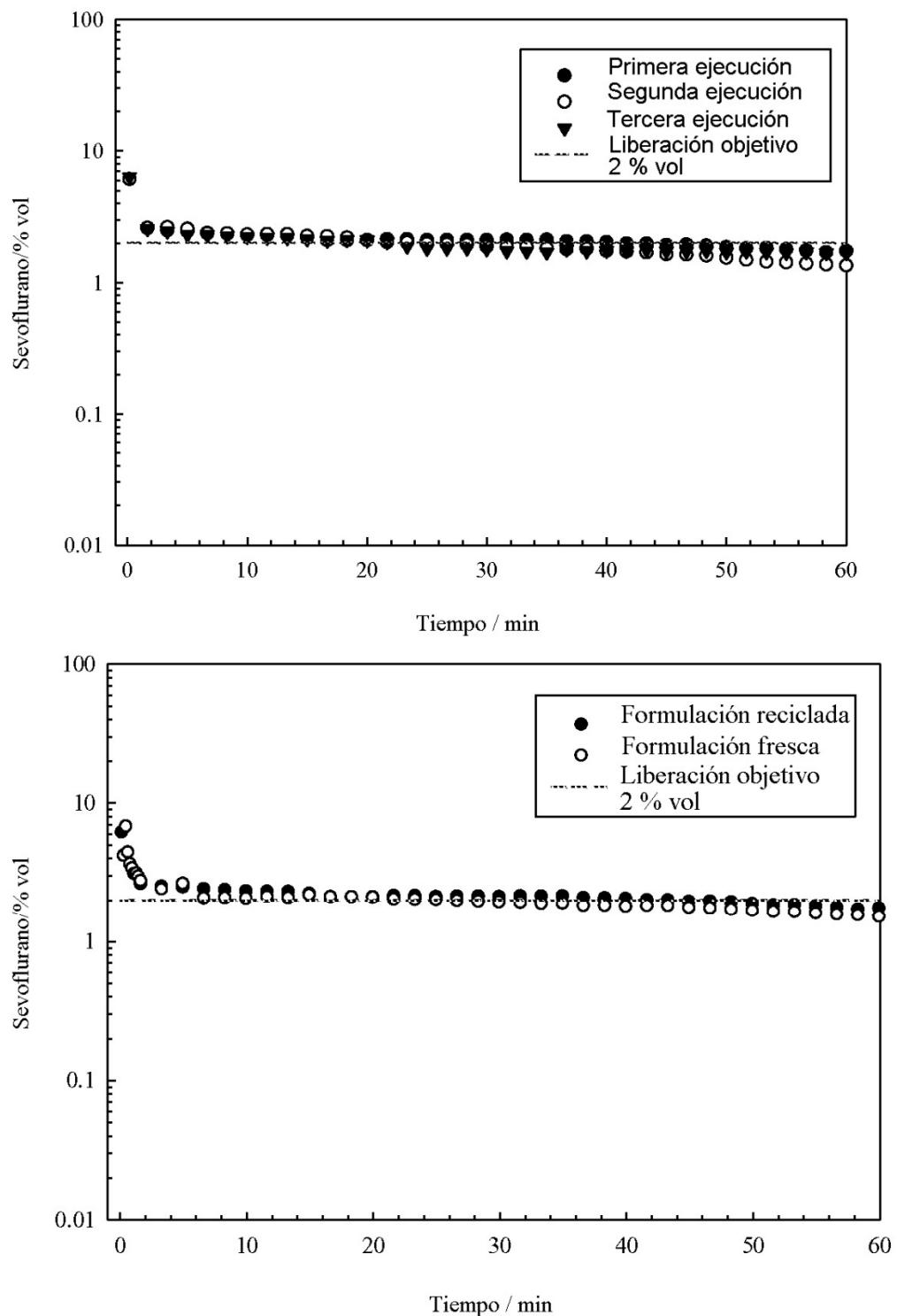


Figura 42 a y b

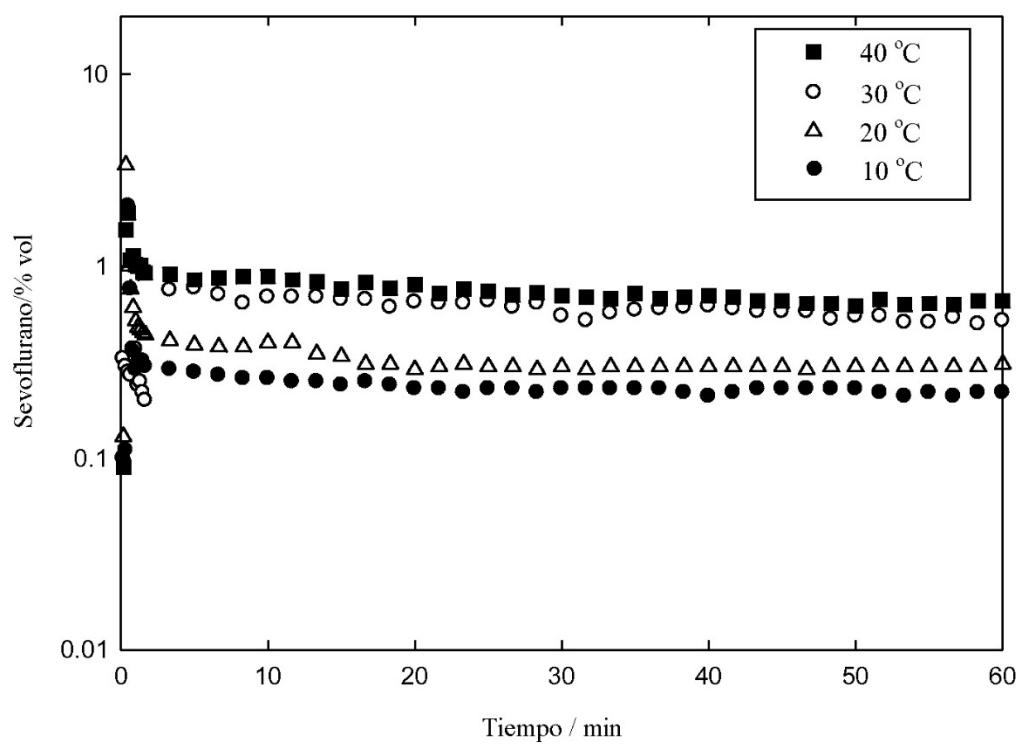


Figura 43

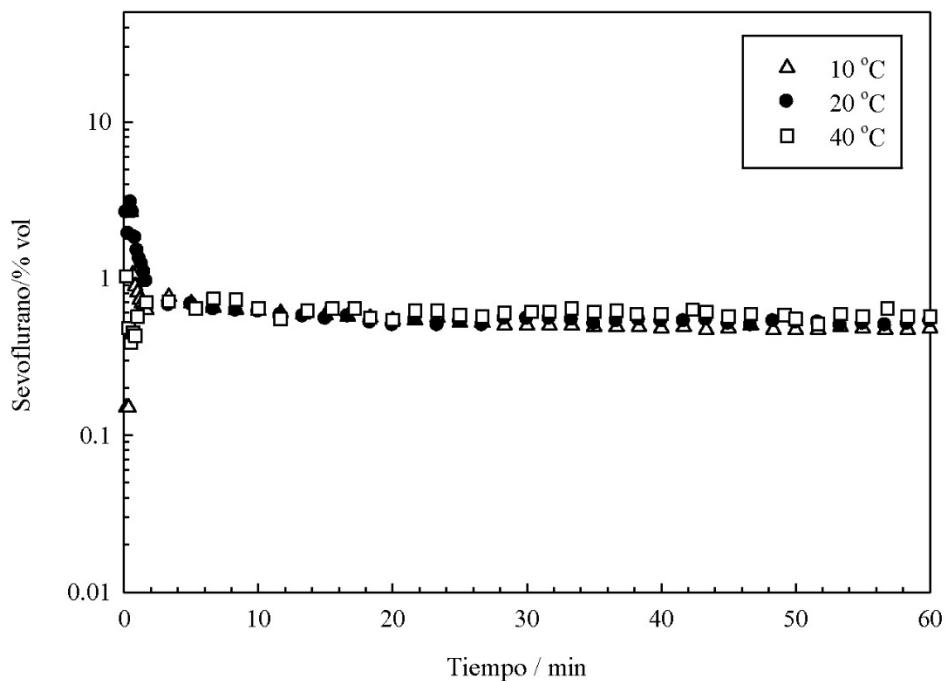


Figura 44

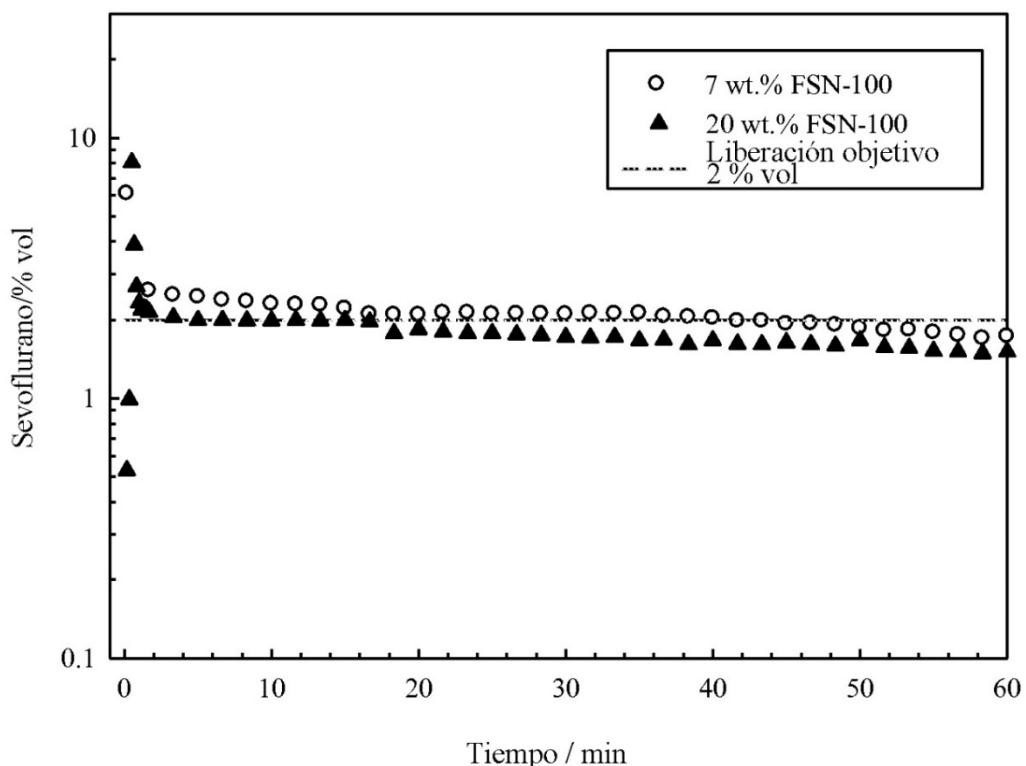


Figura 45

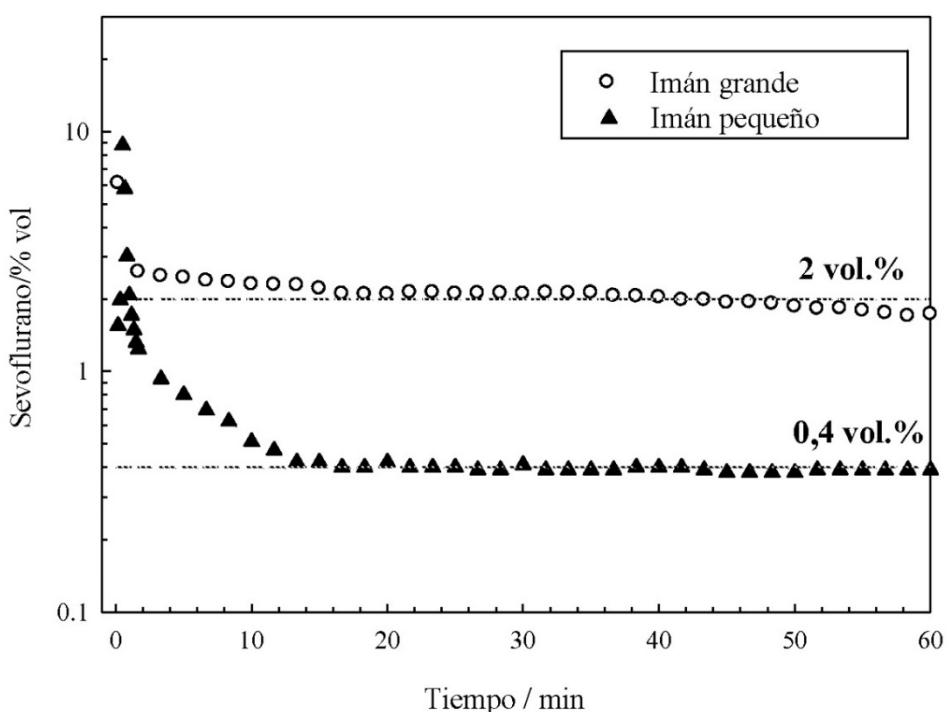


Figura 46

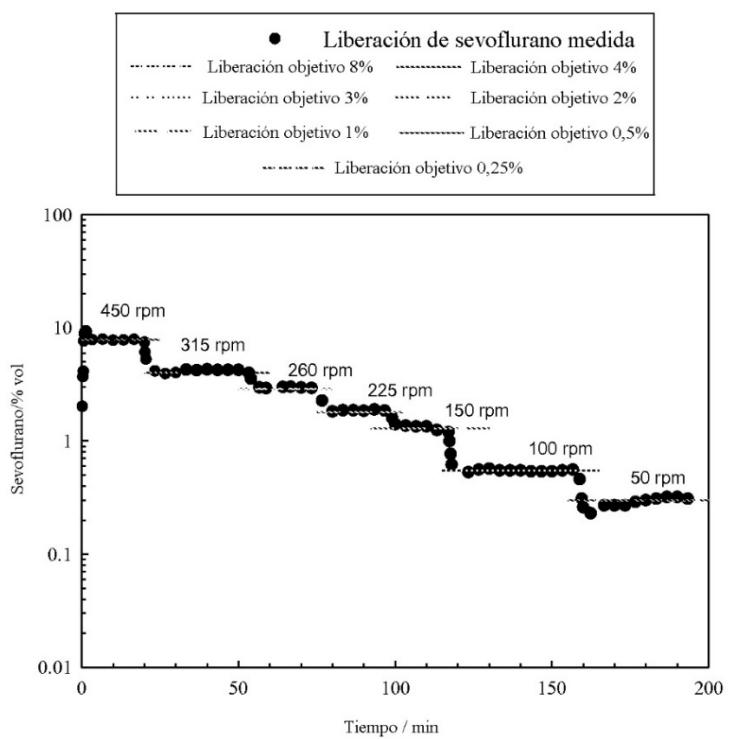


Figura 47

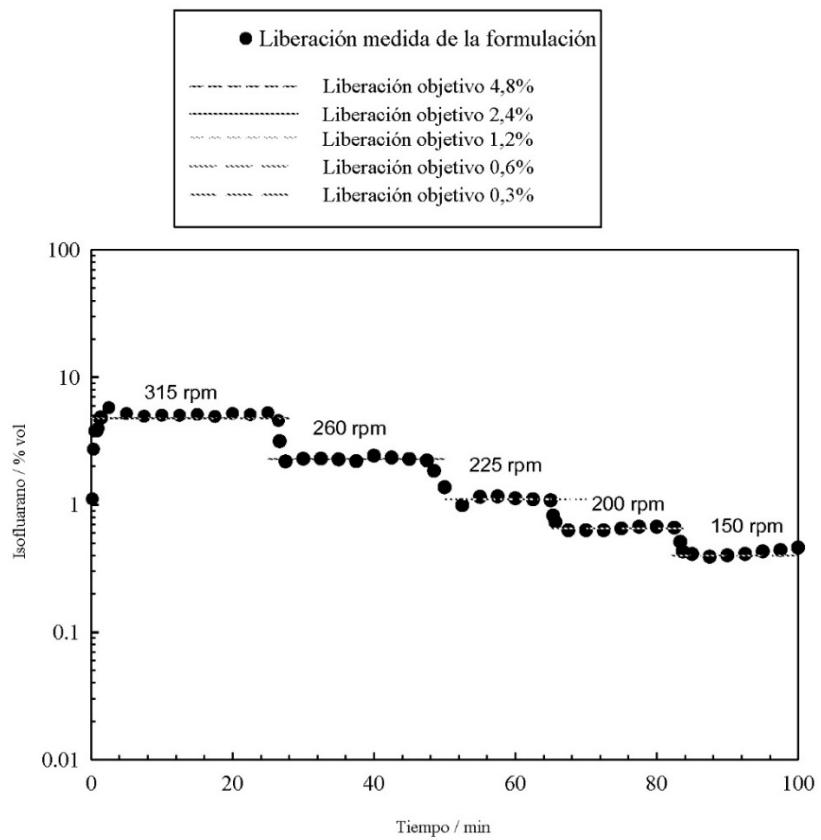


Figura 48

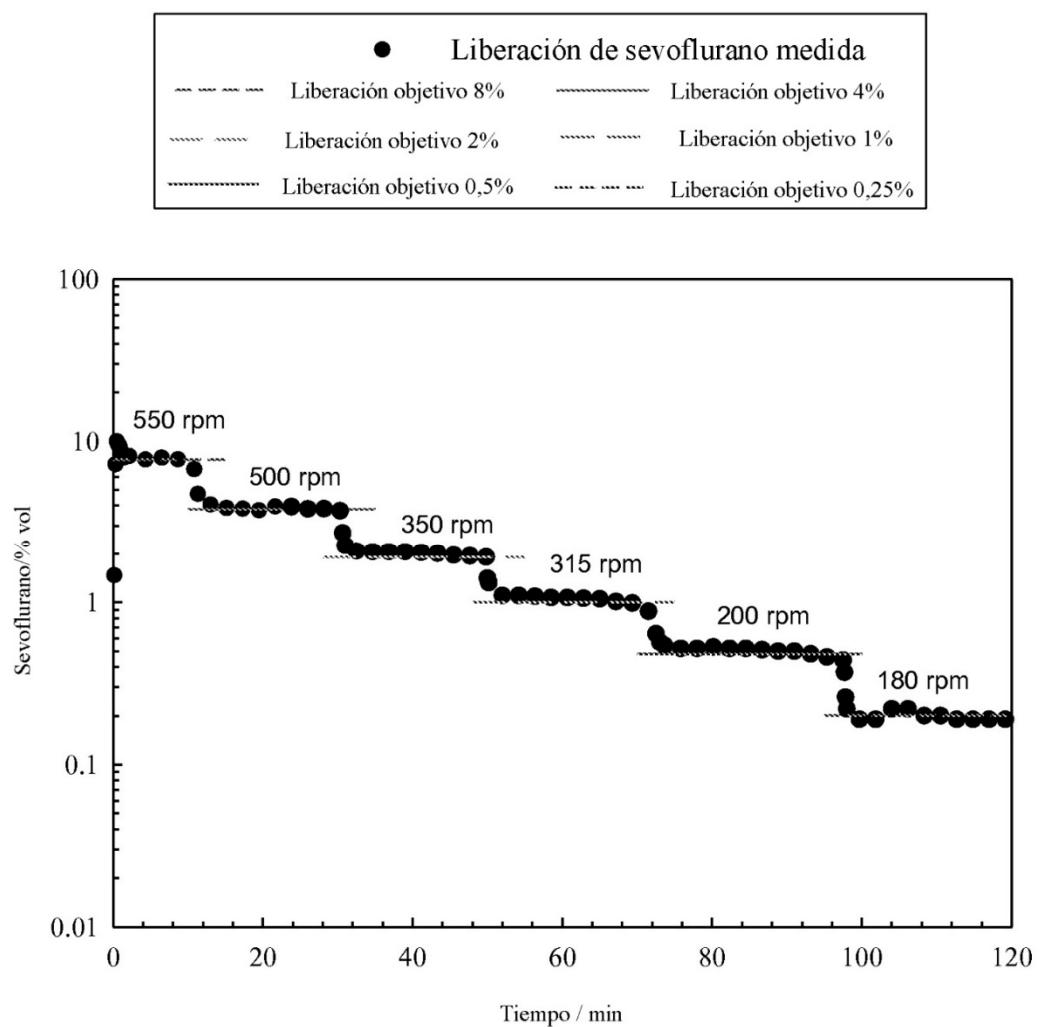


Figura 49a

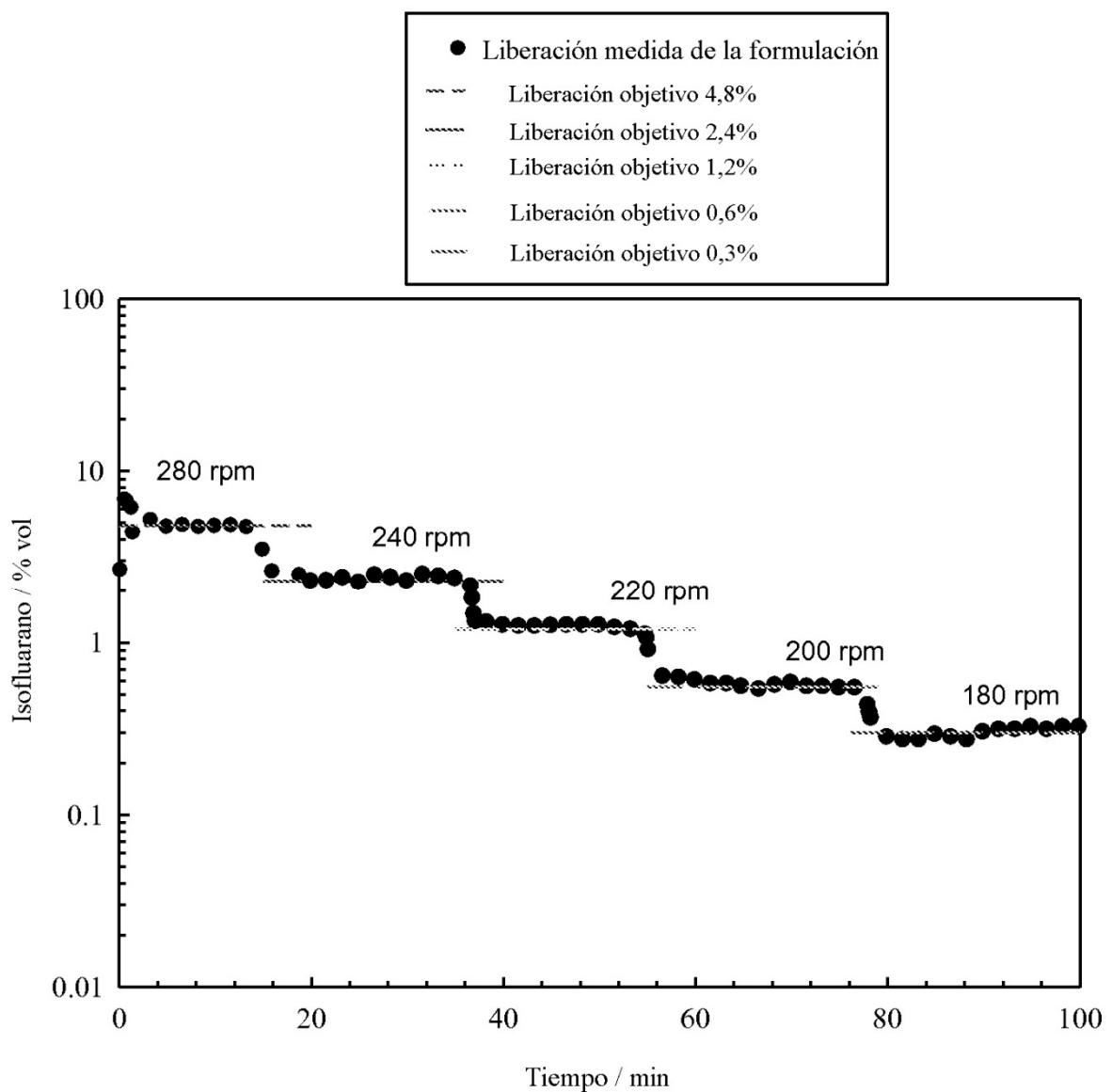


Figura 49b

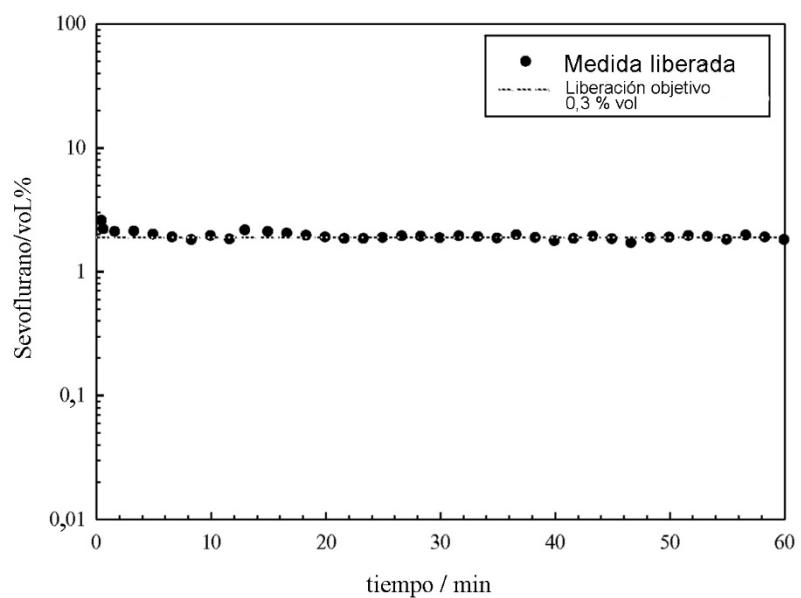


Figura 50

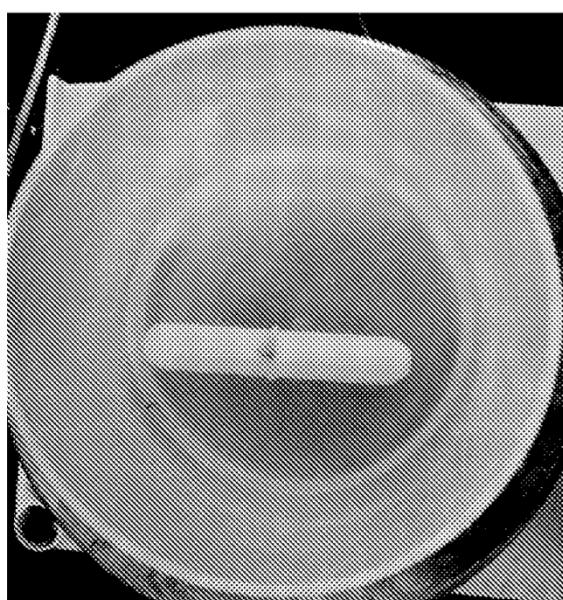


Figura 51