

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 324**

51 Int. Cl.:

A61K 33/06 (2006.01)

A61P 7/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2017 PCT/US2017/024717**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.10.2017 WO17172893**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2017 E 17717972 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3436033**

54 Título: **Hidróxido de metal polioxigenado que se compone de un clatrato que aumenta los niveles de oxígeno en tejidos de mamíferos**

30 Prioridad:

30.03.2016 US 201662315524 P
21.06.2016 US 201615188586

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.10.2020

73 Titular/es:

BAYLOR UNIVERSITY (100.0%)
Pat Neff Hall Suite 109
Waco, TX 76798-7014, US

72 Inventor/es:

BRUCE, ERICA, D.;
SAYES, CHRISTIE y
WOODMANSEE, JOHN,W.

74 Agente/Representante:

DE PABLOS RIBA, Juan Ramón

ES 2 787 324 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

Hidróxido de metal polioxigenado que se compone de un clatrato que aumenta los niveles de oxígeno en tejidos de mamíferos

5

ÁMBITO DE LA TÉCNICA

La divulgación se refiere generalmente a una composición, así como a un método para generar un material de hidróxido de metal polioxigenado que se compone de un clatrato que contiene moléculas de gas de oxígeno ($O_{2(g)}$) y para crear partículas homogéneas adecuadas para terapias avanzadas cuando se administran en mamíferos, incluyendo aquí tanto los seres humanos como los animales. Los métodos de administración principales incluyen la administración tópica, oral, anal, vaginal, por inhalación, por inyección intramuscular y por vía intravenosa.

10

15

ANTECEDENTES

El oxígeno es uno de los bloques fundamentales de la vida. El oxígeno sostiene la vida, pero también tiene poderes terapéuticos (esto es, curativos) cuando se administra tópicamente sobre el tejido, por vía oral para la digestión, por vía anal, por vía vaginal, en aerosol para que se inhale, inyectado en el tejido intramuscular, por vía intravenosa en el sistema circulatorio, así como cuando se administra mediante otros métodos de administración. Las terapias de oxígeno convencionales normalmente se componen de un suministro gaseoso de oxígeno (esto es, O_2) en cámaras, tal como la oxigenoterapia hiperbárica (OHB). Sin embargo, la concentración del oxígeno que se administra por gas es relativamente pequeña, las cámaras son caras y su disponibilidad es limitada.

20

25

Un hidróxido de aluminio polioxigenado, como el fabricado por Hemotek, LLC en Plano, Texas como Ox66TM, es un producto revolucionario que ha demostrado tener beneficios terapéuticos. El Ox66TM se proporciona en forma de polvo y se describe como una población de partículas con un tamaño heterogéneo, que normalmente van desde los 50 hasta los 800 micrómetros (μm).

30

RESUMEN

Una composición de un hidróxido de metal polioxigenado que se compone de un clatrato que contiene moléculas de oxígeno gaseoso que tienen partículas con un tamaño inferior o igual a $3 \mu m$ de diámetro, de manera que se puedan colocar dentro de los conductos profundos de las vías respiratorias y que se puedan disipar uniformemente dentro de las regiones de intercambio gaseoso o alveolares del pulmón con el fin de tratar quemaduras internas.

35

40

Una realización ejemplar es administrar hidróxido de metal polioxigenado por vía intravenosa a modo de un líquido de reanimación, así como tratar enfermedades de órganos cuando el diámetro de las partículas va desde los 250 nm hasta los 1000 nm. Las partículas que tienen diámetros críticos entre 250 y 1000 nm permanecerán en las paredes capilares, venosas o arteriales del sistema circulatorio y no se disiparán pasivamente más allá de la pared hacia el tejido circundante.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

10

La figura 1 es una imagen tomada con un microscopio electrónico de barrido (MEB) de una sola partícula Ox66™ de 50 micrómetros (μm);

La figura 2 es una imagen de arte gráfico de la población de partículas Ox66™ con una forma irregular;

15

La figura 3 representa un proceso ejemplar que se utiliza para crear nanopartículas de Ox66™ diseñadas por nanoingeniería para explotar las propiedades físicas y químicas de cada tipo de partícula;

La figura 4 ilustra tres gráficos diferentes que modelan el efecto del tamaño de la partícula Ox66™ cuando varía (A) el índice de rotación, (B) el tamaño de la bola de molienda y (C) el tiempo de rotación; y

20

Las figuras que van de la 5 a la 7 son imágenes tomadas con un microscopio electrónico de barrido (MEB) que muestran las partículas Ox66™ diseñadas por nanoingeniería en diferentes ampliaciones de imagen que tienen partículas con un diámetro igual o inferior a 3 μm .

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente descripción de las realizaciones ejemplares proporciona información que permite a los expertos en la materia hacer y usar la materia establecida en las reivindicaciones adjuntas, pero puede que se omitan ciertos detalles de la técnica que ya se conocen. La siguiente descripción detallada se debe tomar, por lo tanto, como una descripción ilustrativa, pero que de ninguna manera es taxativa. Los objetivos, las ventajas y un modo preferido de hacer y utilizarla materia reivindicada se pueden entender mejor haciendo referencia a los dibujos adjuntos junto con la descripción detallada que sigue a continuación de las realizaciones ilustrativas.

35

Las realizaciones ejemplares también puede que se describan aquí con referencia a las relaciones espaciales entre varios elementos o a la orientación espacial de varios elementos representados en los dibujos adjuntos. En general, tales relaciones u orientación asumen un marco de referencia que es consistente o guarda relación con un paciente en condición de recibir tratamiento. Sin embargo, tal y como aquellos expertos en la materia deberían

40

reconocer, este marco de referencia es meramente un recurso descriptivo más que una disposición obligatoria.

5 Las nanopartículas diseñadas por nanoingeniería se definen habitualmente como partículas que tienen tamaños de entre 1 y 1000 nm que muestran propiedades físicas o químicas que no se encuentran en muestras globales del mismo material.

10 El oxígeno disuelto hace referencia a las burbujas con un tamaño nanométrico o micrométrico de oxígeno gaseoso (mezclado en agua o en otra solución acuosa) que están biodisponibles para los organismos, los animales o los humanos para respirar.

Un medio acuoso significa que pertenece, que está asociado o que es similar al agua (el disolvente más común de la tierra).

15 Los conceptos inventivos que se divulgan y se reivindican aquí se refieren generalmente a una composición con un tamaño nanométrico y a un proceso para formar partículas de hidróxido de metal polioxigenado que tienen un diámetro igual o inferior a 3 μm . Estas partículas de hidróxido diseñadas por nanoingeniería que tienen un diámetro igual o inferior a 3 μm permiten numerosos tratamientos y aplicaciones revolucionarios que proporcionan logros significativos en la biociencia. A través de la investigación y de los estudios clínicos, estas partículas han demostrado tratar condiciones corporales en los mamíferos, incluyendo aquí tanto a los humanos como a los animales, con un éxito y una eficacia asombrosos. Estas partículas de hidróxido diseñadas por nanoingeniería que tienen un diámetro igual o inferior a 70 nm no generan una respuesta inmune en el mamífero.

25 Las partículas Ox66TM son complejos de hidróxido de aluminio polioxigenado que no son tóxicos y que están almacenados ya sea en 1-99% en peso de una solución acuosa o como un polvo seco, y están disponibles en Hemotek LLC en Plano, Texas. El material no es inflamable, es soluble en agua y es ligeramente básico. La composición Ox66TM que proporciona Hemotek, LLC se presenta en forma de polvo y se describe como una población de partículas con un tamaño heterogéneo, que va normalmente desde los 50 hasta los 800 micrómetros (μm). Estas partículas también se pueden describir como un polvo que no genera ni corrosión ni vapor. Su aspecto va de un color blanco a un color ligeramente azulado, como un polvo con masa pero con muy poco peso (esto es, un galón pesa menos que 4,3 onzas) o como un líquido claro y ligeramente viscoso cuando se coloca en una suspensión acuosa.

40 El Ox66TM es un oxígeno gaseoso que transporta polvo que contiene alrededor de un 66% de oxígeno y es un verdadero clatrato que tiene una estructura reticular que proporciona grandes áreas que son capaces de capturar y retener moléculas de oxígeno gaseoso.

El Ox66TM existe bajo TPE (o *STP* por sus siglas en inglés; temperatura y presión estándar) a modo de un clatrato. Un clatrato es una sustancia química que consiste en una red que atrapa o contiene moléculas. Las moléculas que están atrapadas o contenidas dentro del clatrato de Ox66TM son oxígeno gaseoso (O_{2(g)}). La fórmula molecular de Ox66TM es Al₁₂H₄₂O₃₆, lo que por su reducción matemática es Al(OH)₃·6O₂. Las 6 moléculas de oxígeno gaseoso libres (O_{2(g)}) están separadas de las moléculas de oxígeno que están unidas de forma covalente en el complejo de hidróxido.

De conformidad con las realizaciones ejemplares de esta divulgación, a través de la investigación, de estudios y de estudios clínicos, se ha descubierto que diseñar las partículas Ox66TM para que tengan un tamaño de diámetro igual o inferior a 3 μm proporciona nuevas oportunidades significativas y revolucionarias para la oxigenoterapia. El hecho de proporcionar partículas que tienen un diámetro igual o inferior a 3 μm es crítico para conseguir múltiples aplicaciones nuevas, tales como la administración por vía oral, nasal, intravenosa, anal, vaginal o tópica con el fin de tratar condiciones y enfermedades de maneras revolucionarias. Las partículas que tienen un tamaño de diámetro de 1 a 3000 nm se colocan dentro de los conductos profundos de las vías respiratorias y se disipan uniformemente dentro de las regiones alveolares o de intercambio gaseoso del pulmón.

Otra realización ejemplar es la administración, con aerosol cuando se inhala, para la absorción de las partículas de hidróxido de metal polioxigenadas a través del tejido pulmonar cuando las partículas se reducen a 250 nm o menos. Tal aplicación trata eficazmente las quemaduras internas.

Una realización ejemplar es administrar las partículas de hidróxido de metal oxigenadas por vía intravenosa a modo de un líquido de reanimación, así como tratar enfermedades de órganos cuando el diámetro de las partículas va desde los 250 nm hasta los 1000 nm. Las partículas que tienen diámetros críticos entre 250 y 1000 nm permanecerán en las paredes capilares, venosas o arteriales del sistema circulatorio y no se disiparán pasivamente más allá de la pared hacia el tejido circundante.

Un ejemplo destacado es administrar las partículas de hidróxido de aluminio polioxigenadas por vía intravenosa para tratar un traumatismo craneoencefálico (TCE) cuando el diámetro de las partículas se reduce a unos 10nm o menos, de manera que las partículas puedan atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Esta aplicación también se puede utilizar para tratar apoplejías, encefalopatías traumáticas crónicas (ETC) e incluso, a lo mejor, cáncer. La investigación en curso en la universidad Baylor, el solicitante de esta solicitud, continúa descubriendo y demostrando numerosos usos revolucionarios para el hidróxido de aluminio polioxigenado nanométrico.

Existe una diferencia biofísica significativa entre una partícula de 50 μm y una partícula de 3 μm . Tras la administración por vía intravenosa, las partículas de 50 μm son más grandes y tienen más masa que las partículas de 3 μm , por lo tanto tienden a absorberse en las paredes de las venas. Las partículas de tres (3) μm permanecen en circulación mucho más tiempo, tienen mucha menos masa y tienen un área de superficie mayor. Tras la administración por inhalación, las partículas con un diámetro de 50 μm se colocan dentro de la cavidad oral o nasal y ni siquiera alcanzan las vías respiratorias superiores del pulmón. Las partículas de tres (3) μm de diámetro son lo suficientemente pequeñas como para colocarse dentro del pulmón profundo y perfundir la pared pulmonar, por lo que el tamaño de las partículas es crítico. Tras la administración tópica, las partículas de 50 μm de diámetro tienden a permanecer sobre la superficie de la epidermis y finalmente lavan la piel por completo. Las partículas de tres (3) μm de diámetro penetran a través de las capas de la epidermis y de la dermis de la piel y residen en la capa subcutánea de la piel. Tras la administración oral, las partículas de 3 μm de diámetro se absorben a través de la pared del esófago y del estómago. Las partículas de cincuenta (50) μm de diámetro residen en el estómago hasta 4 horas, se disuelven (se descomponen) y pierden su capacidad para transportar oxígeno.

Otra realización ejemplar de esta divulgación incluye aumentar el contenido de oxígeno de los líquidos con partículas Ox66TM de tamaño nanométrico, tales como el agua, las bebidas deportivas y las bebidas nutricionales, lo cual proporciona muchos beneficios y aplicaciones. Se ha demostrado clínicamente que las partículas Ox66TM con tamaño nanométrico pasan a través del estómago, del duodeno y de las paredes intestinales al torrente sanguíneo del cuerpo y no se absorben fácilmente por el revestimiento del estómago. Un método para aumentar el contenido de oxígeno disuelto en un medio acuoso incluye llenar el medio acuoso con aire, oxígeno o aire enriquecido con oxígeno.

En otra realización ejemplar de esta divulgación, también se ha demostrado clínicamente que las partículas Ox66TM con tamaño nanométrico, ya sea a modo de polvo o en un soporte como puede ser un gel o una loción, aumentan el nivel del oxígeno localizado en tejidos dañados con el fin de acelerar el proceso de curación.

La figura 1 es una imagen tomada con un microscopio electrónico de barrido (MEB) de una sola partícula Ox66TM de 50 micrómetros (μm). Una partícula de 50 μm se puede aerosolizar fácilmente, pero está completamente fuera del rango respirable crítico de 1-3 μm . La partícula de 50 μm tiene poca densidad debido a su composición química y a su porosidad.

La figura 2 es una imagen de arte gráfico de la población de partículas Ox66TM con una forma irregular.

La molienda controlada se define como un proceso de mecanizado que utiliza depósitos que se aceleran en un movimiento rotativo o planetario para reducir el tamaño de las partículas primarias de materiales que pasan de tener un tamaño micrométrico a tener un tamaño nanométrico. La molienda cubre una gran variedad de procedimientos, operaciones, herramientas y máquinas. La partícula resultante con un tamaño nanométrico se puede conseguir utilizando pequeños instrumentos o grandes máquinas de molienda. Algunos ejemplos de instrumentos de molienda son: “máquina de molienda”, “centros de mecanizado” o “máquinas multitarea”.

Con referencia a la figura 3, se muestra un proceso ejemplar en el paso 40 para formar partículas Ox66TM nanométricas que tienen un tamaño de diámetro igual o inferior a 3 μm utilizando una máquina de molienda planetaria.

En el paso 42, se mide una cantidad predeterminada del material en polvo de Ox66TM con una calidad asegurada y se coloca dentro de un recipiente.

En el paso 44, se utiliza una escala de molienda para establecer parámetros de las partículas que se generan que tienen un diámetro igual o inferior a 3 μm, tal y como se muestra en la figura 4, tanto para una producción a pequeña escala, como para una producción en masa. El procedimiento de molienda depende de las características del molino de bolas, el cual puede ser un dispositivo de movimiento planetario, tal como el molino de bolas planetario PM 100, 200 o 400 de Retsch (*Retsch Planetary Ball Mill*, por su nombre en inglés) o el molino de bolas “Hobby” de los equipos y materiales científicos de United Nuclear (*United Nuclear Scientific Equipment “Hobby” Ball Mill*, por su nombre en inglés). El procedimiento de molienda identifica diversas variables, las cuales incluyen la cantidad de material Ox66TM, el índice de rotación, el tamaño de las esferas de molienda, el tipo de las esferas de molienda y el tiempo de molienda para conseguir el tamaño deseado de las partículas Ox66TM. Por ejemplo, el índice de rotación puede ser de al menos 1 minuto hasta 1.440 minutos a un índice de rotación de al menos 100 hasta 10.000 rotaciones por minuto.

La figura 4 incluye tres gráficos diferentes que modelan el efecto del tamaño de partícula Ox66TM cuando varía (A) el índice de rotación, (B) el tamaño de la bola de molienda y (C) el tiempo de rotación. Cuando el índice de rotación, el cual se mide en rotaciones por minuto (rpm), aumenta, el tamaño de partícula disminuye. Cuando el tamaño de la bola de molienda, el cual se mide en milímetros (mm), disminuye, el tamaño de partícula disminuye. Cuando el tiempo de rotación, el cual se mide en horas (h), aumenta, el tamaño de partícula disminuye.

En el paso 46, la cantidad predeterminada de partículas Ox66TM se muele de forma controlada en un molino de bolas planetario, de conformidad con el procedimiento de molienda con el fin de conseguir un tamaño deseado de las partículas Ox66TM. Las partículas Ox66TM se muelen o

se trituran bajo una gran energía en presencia de un medio de molienda, tal como esferas de molienda de circonio o de poliestireno altamente reticuladas. Las partículas Ox66™ se recirculan, remoliéndolas hasta que se genera un producto consistente.

- 5 De manera opcional, en el paso 48, se puede realizar una clasificación adicional para crear partículas con un tamaño homogéneo, por ejemplo utilizando tamices, tal y como se describirá más adelante.

- 10 En el paso 50, las partículas Ox66™ molidas se someten a un análisis de calidad con el fin de confirmar su tamaño y su consistencia. Si las partículas Ox66™ no son consistentes, pueden molerse más a fondo con el fin de conseguir el tamaño deseado.

- 15 Los medios de molienda también se pueden desgastar bajo las condiciones de molienda, por lo que se adoptan precauciones de manera que no se produzca una contaminación significativa de la nanosuspensión por los medios de molienda. La nanosuspensión se define como una dispersión coloidal submicrónica de partículas de fármacos.

- 20 Las partículas Ox66™ resultantes tienen un tamaño de partícula crítico y primario igual o inferior a 3 µm. En una realización ejemplar, las partículas con tamaño reducido después se separan en tamaños homogéneos con objeto de explotar las propiedades físicas y químicas de cada tipo de partícula. Los tamices se pueden utilizar para clasificar las partículas por tamaños de diámetro con el fin de crear tamaños homogéneos de partícula, por ejemplo utilizando tamizadoras fabricadas por Endecotts Ltd en Londres, RU. Se utilizan filtros de tamices con tamaños diferentes para obtener los tamaños de partícula seleccionados.

- 25 Existe un tamaño de partículas que es particularmente beneficioso para tratar una condición corporal concreta, tal como las partículas con un diámetro de 10 nm para tratar un traumatismo craneoencefálico (TCE). Otro tamaño homogéneo de partículas puede ser beneficioso para proporcionar un líquido de reanimación (*RF*, por sus siglas en inglés) con el fin de aumentar la oxigenación tisular (PO_2), utilizando partículas con un diámetro de 35 a 70 nm, las cuales no desencadenan una respuesta inmune. Generar partículas con un tamaño nanométrico aumenta la velocidad de disolución *in vivo* (esto es, en todo un organismo vivo) y la fracción absorbida para aumentar la biodisponibilidad oral.

- 35 Las figuras que van de la 5 a la 7 son imágenes tomadas con un microscopio electrónico de barrido (MEB) que muestran las partículas Ox66™ diseñadas por nanoingeniería en diferentes ampliaciones de imagen, las cuales muestran partículas con un diámetro igual o inferior a 3 µm.

- 40 Varios impulsores farmacéuticos fomentan la preparación farmacéutica de las formas farmacéuticas basadas en nanomateriales; para los compuestos cuya solubilidad en agua o

cuya velocidad de disolución limite su biodisponibilidad oral, la reducción del tamaño a un tamaño nanométrico puede aumentar la velocidad de disolución in vivo y la fracción absorbida.

5 El proceso de generar una población de partículas con un tamaño nanométrico homogéneo también podría ser útil para el diseño de formas farmacéuticas parenterales donde los fármacos poco solubles se puedan “moler” a un rango de tamaño y a un tamaño específicos, lo cual no sólo tiene como resultado obtener una biodisponibilidad práctica, sino también características de liberación sostenida.

10 El desarrollo de las partículas de fármacos dentro del marco de tamaño nanométrico de 1 a 1000 nm conlleva un enfoque descendente en el que el ingrediente activo se muele (o, en caso contrario, es sometido a estrategias de reducción de partículas), ya sea en un ambiente acuoso o en una formulación seca; las estrategias descendentes se consideran más controlables y más contundentes en función del proceso y del espacio de diseño para este tipo de
15 manipulación.

Las reivindicaciones adjuntas establecen aspectos novedosos e inventivos de la materia que se ha descrito anteriormente, pero las reivindicaciones también podrían abarcar materias
20 adicionales que no se mencionan específicamente en detalle. Por ejemplo, ciertas características, ciertos elementos o ciertos aspectos se pueden omitir de las reivindicaciones de no ser necesario distinguir las características novedosas e inventivas de lo que ya conoce una persona que tenga experiencia en la técnica. Las características, los elementos y los
25 aspectos que se han descrito aquí también se pueden combinar o sustituir con características alternativas que puedan servir para el mismo fin, o para un fin equivalente o similar, sin apartarse del alcance de la invención que se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que se compone de:
un hidróxido de metal polioxigenado que tiene partículas con un tamaño inferior o igual a 3 μm de diámetro, donde el hidróxido de metal polioxigenado se compone de un clatrato que contiene moléculas de oxígeno gaseoso (O_2) libres.
5
2. La composición tal y como se especifica en la reivindicación número 1, donde el hidróxido de metal polioxigenado tiene partículas con un tamaño inferior o igual a 1 μm de diámetro.
10
3. La composición tal y como se especifica en la reivindicación número 1, donde el hidróxido de metal polioxigenado se compone de un hidróxido de aluminio polioxigenado.
15
4. La composición tal y como se especifica en la reivindicación número 1, donde el hidróxido de metal polioxigenado es homogéneo.
5. La composición tal y como se especifica en la reivindicación número 1, donde el hidróxido de metal polioxigenado no es tóxico para los mamíferos.
20
6. La composición tal y como se especifica en la reivindicación número 5 para su uso en medicina.
7. La composición tal y como se especifica en la reivindicación número 6 para su uso en un método de administración intravenosa a un mamífero.
25

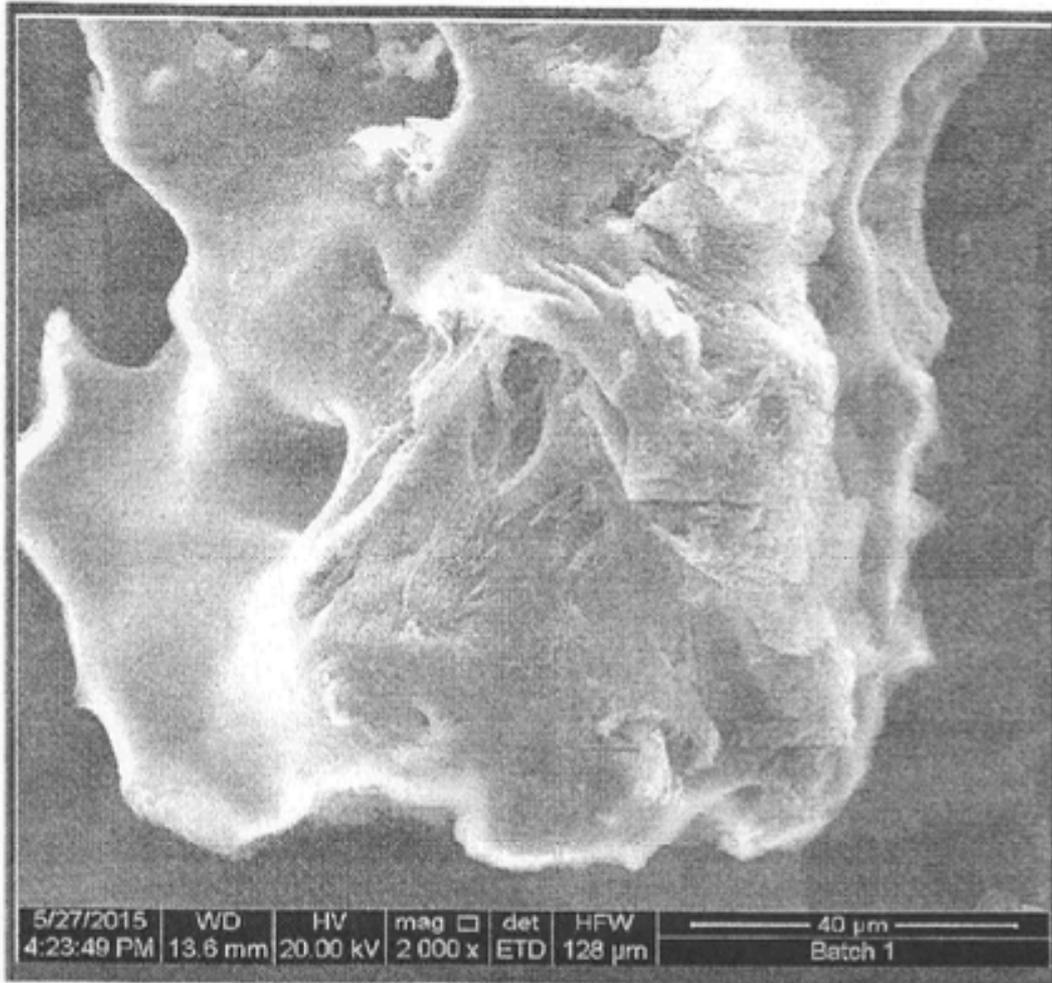


FIGURA 1

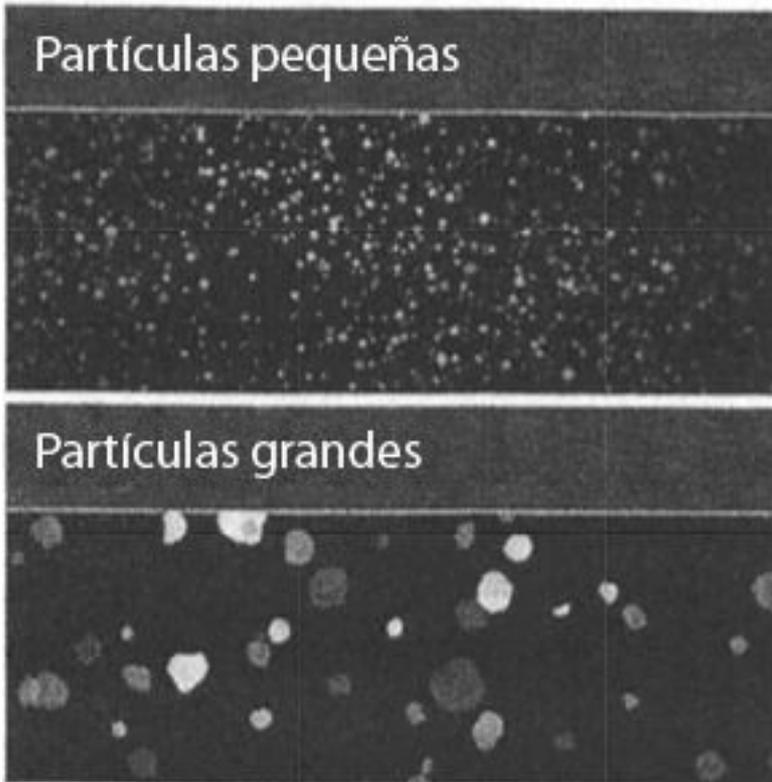


FIGURA 2

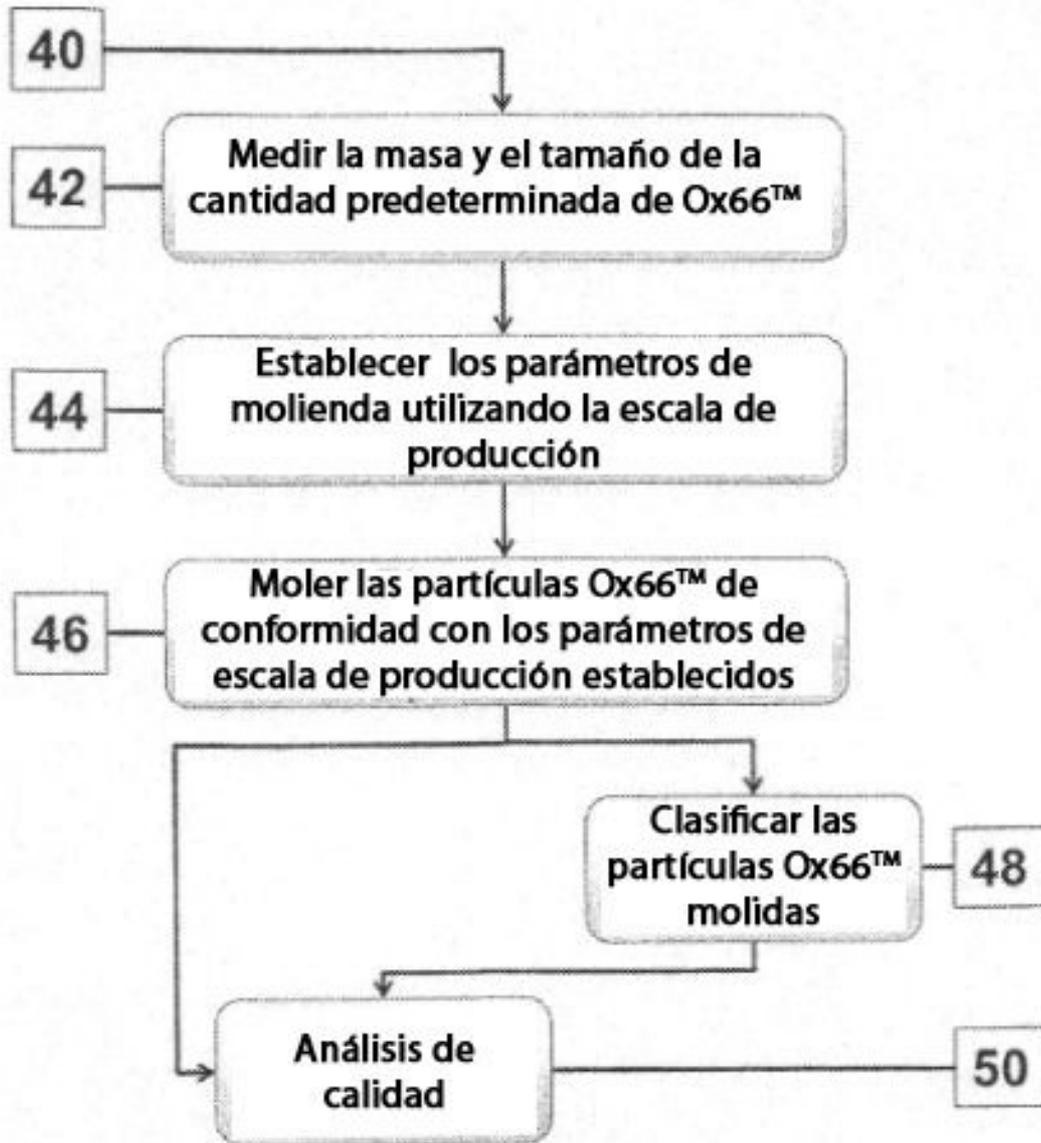


FIGURA 3



FIGURA 4

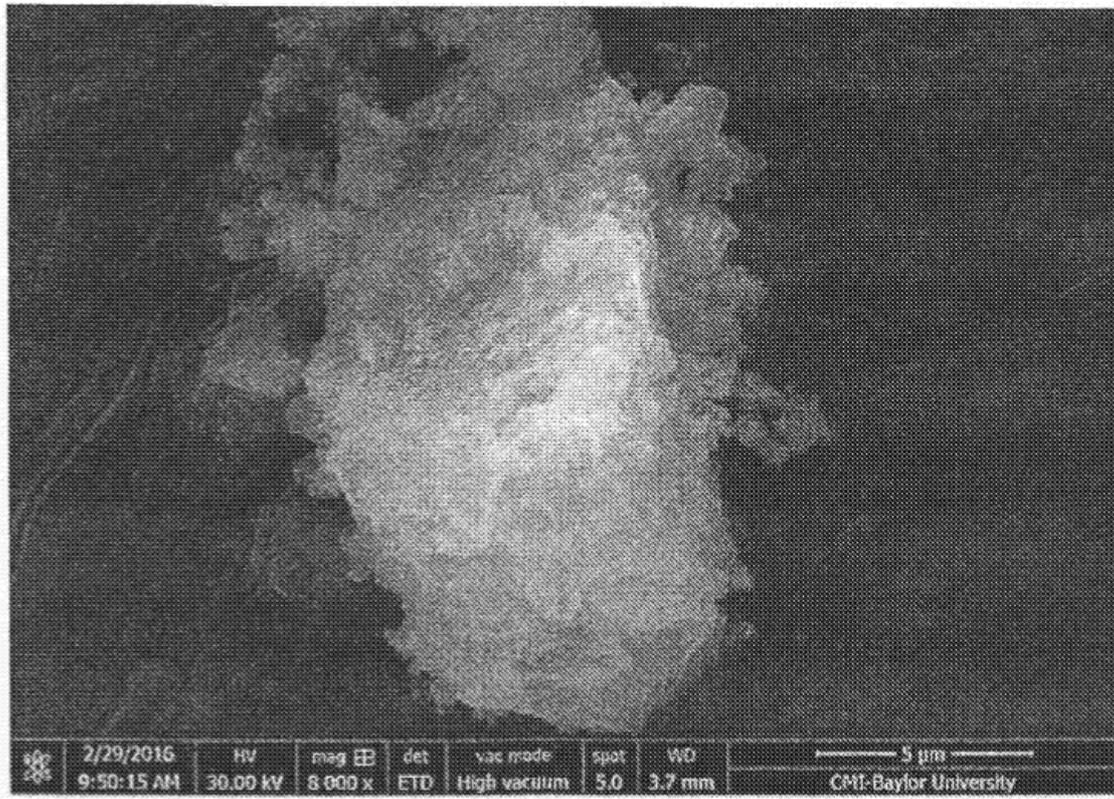


FIGURA 5. Micrografía electrónica de barrido de una partícula Ox66TM que resulta de la nanoingeniería. Ampliación = 8000x

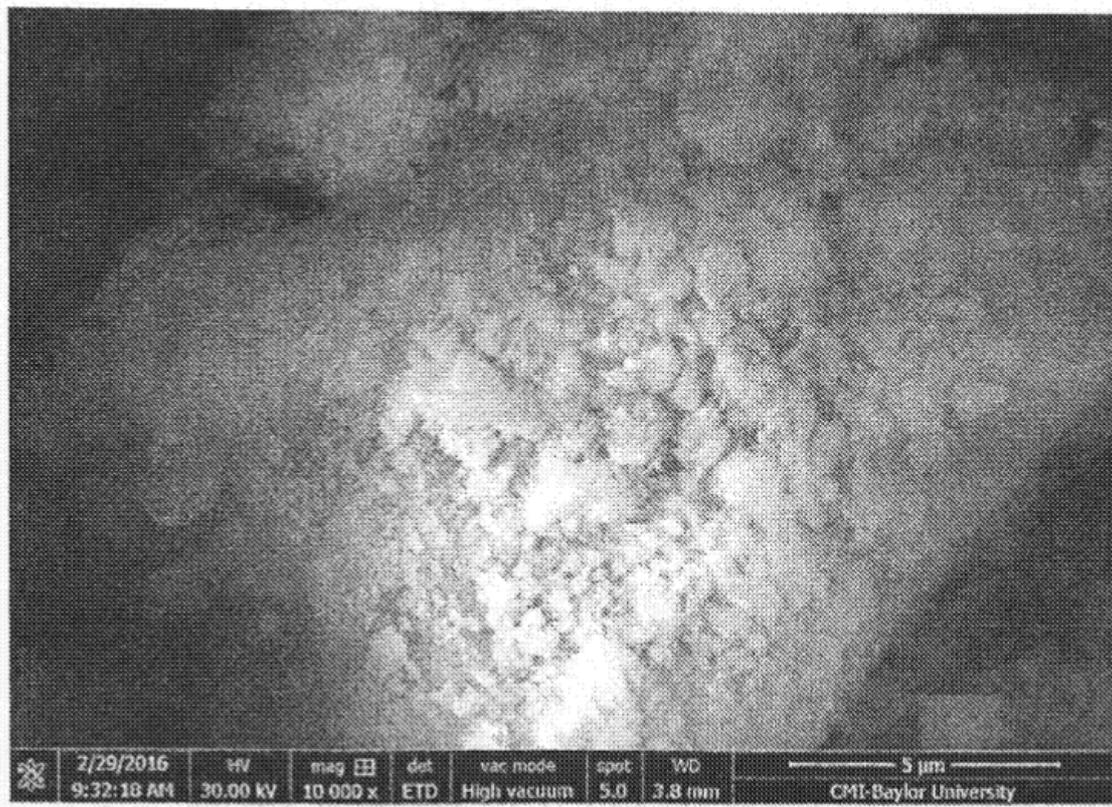


FIGURA 6. Micrografía electrónica de barrido de Ox66™ que resulta de la nanoingeniería. Ampliación = 10.000x

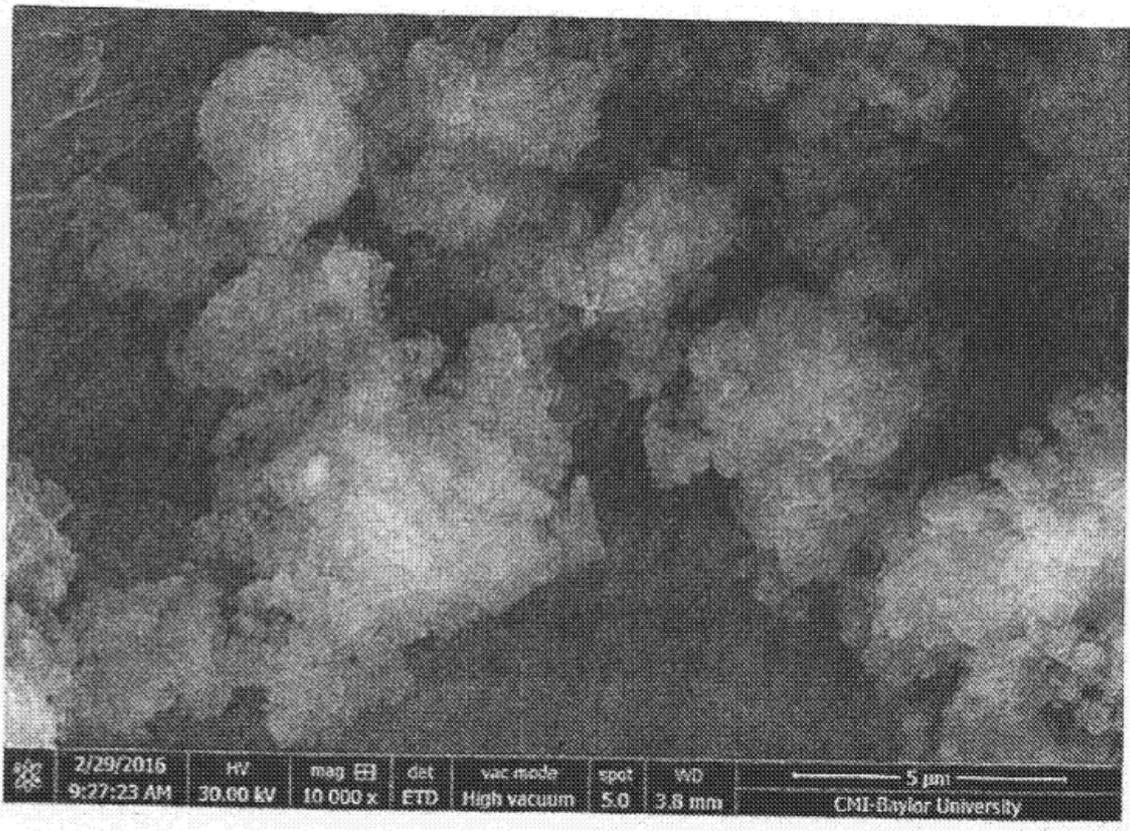


FIGURA 7. Micrografía electrónica de barrido de Ox66TM que resulta de la nanoingeniería. Ampliación = 10.000x