



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0615985-0 A2**

(22) Data de Depósito: 27/07/2006
(43) Data da Publicação: 31/05/2011
(RPI 2108)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/00 2006.01
A61K 33/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÃO DE EMULSÃO DE PERFLUOROCARBONO EM UMA FASE AQUOSA CONTÍNUA FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL, COMPOSIÇÃO DE EMULSÃO DE PERFLUOROCARBONO ADAPTADA PARA SER UTILIZADA COMO UM VEÍCULO DE OXIGÊNIO ARTIFICIAL FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL E MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE EMULSÃO DE PERFLUOROCARBONO ADAPTADA PARA SER UTILIZADA COMO UM VEÍCULO DE OXIGÊNIO ARTIFICIAL FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL**

(30) Prioridade Unionista: 27/07/2005 US 11/190,433

(73) Titular(es): Thomas C. Drees

(72) Inventor(es): Thomas C. Drees

(74) Procurador(es): David do Nascimento Advogados Associados

(86) Pedido Internacional: PCT US06029406 de 27/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/014328 de 01/02/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO DE EMULSAO DE PERFLUOROCARBONO EM UMA FASE AQUOSA CONTÍNUA FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL, COMPOSIÇÃO DE EMULSAO DE PERFLUOROCARBONO ADAPTADA PARA SER UTILIZADA COMO UM VEÍCULO DE OXIGÊNIO ARTIFICIAL FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL E MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE EMULSAO DE PERFLUOROCARBONO ADAPTADA PARA SER UTILIZADA COMO UM VEÍCULO DE OXIGENIO ARTIFICIAL FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL Uma composição de emulsão de perfluorocarbono fisiologicamente aceitável, que inclui perfluorodecalina e um surfactante fluorado transportador de oxigênio, formando uma emulsão estável numa fase aquosa contínua. O surfactante fluorado transportador de oxigênio pode ser fracionado para aumentar sua compatibilidade fisiológica, e pode, além disso, incluir um radical de ácido graxo perfluorado para aumentar sua capacidade de transportar de oxigênio. A composição da emulsão de perfluorocarbono da presente invenção, assim, apresenta melhorada estabilidade e eficiência, ampliando sua aplicação e eficácia como um transportador de oxigênio artificial.

COMPOSIÇÃO DE EMULSÃO DE PERFLUOROCARBONO EM UMA FASE AQUOSA CONTÍNUA FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL, COMPOSIÇÃO DE EMULSÃO DE PERFLUOROCARBONO ADAPTADA PARA SER UTILIZADA COMO UM VEÍCULO DE OXIGÊNIO ARTIFICIAL FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL E MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE EMULSÃO DE PERFLUOROCARBONO ADAPTADA PARA SER UTILIZADA COMO UM VEÍCULO DE OXIGÊNIO ARTIFICIAL FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se relaciona às emulsões de perfluorocarbono, e mais particularmente, se relaciona às composições e métodos para emulsificar um perfluorocarbono com um surfactante transportador de oxigênio para produzir um transportador intravascular de oxigênio fisiologicamente aceitável.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A demanda de sangue está sempre aumentando na América, bem como mundialmente, com os nascidos "pós-guerra" se aproximando da idade da aposentadoria e os conflitos estrangeiros resultando em casualidades inevitáveis. Vítimas de acidentes e queimaduras, pacientes com câncer, e outros pacientes passando por cirurgias e tratamentos médicos, também requerem uma imensa quantidade de sangue e produtos derivados de sangue, numa base diária. De fato, um em vinte americanos irá requerer uma transfusão de sangue em algum ponto de suas vida.

A incrível e incessante demanda de sangue, combinada à séria falta no suprimento de sangue doado, ocasionou em um produto de sangue sintético fisiologicamente aceitável, um objetivo de valor da pesquisa biomédica, especialmente nos últimos anos. Os perfluorocarbonos são quimicamente inertes, moléculas sintéticas consistindo primariamente de átomos de carbono e de flúor que formam um

líquido incolor. Devido a sua capacidade de dissolver fisicamente quantidades significativas de gases, incluindo oxigênio e dióxido de carbono, os perfluorocarbonos parecem ser um substituto lógico do sangue.

5 Apesar de tais afáveis propriedades, entretanto, os perfluorocarbonos são hidrofóbicos e, portanto, não miscíveis com água. Conseqüentemente, os perfluorocarbonos têm que ser emulsionados antes do uso intravenoso.

10 Durante a Guerra do Vietnã, o exército militar se engajou vigorosamente no desenvolvimento de um substituto do sangue à base de hemoglobina, para o uso no campo de batalha. Durante este mesmo período de tempo, o Dr. Leland Clark, do Hospital Infantil de Cincinnati, começou a fazer experimentos com perfluorocarbonos como um produto de sangue sintético
15 alternativo. Enquanto o exército não obteve imediato êxito no desenvolvimento de um substituto do sangue à base de hemoglobina clinicamente aceitável, o trabalho inicial do Dr. Clark, de Robert Geyer, de Henry Sloviter e outros, levou à
20 produção do Fluosol DA, pela Companhia da Cruz Verde do Japão, um transportador de oxigênio puramente sintético de primeira geração que mostrou considerável promessa para o uso humano.

 O Fluosol DA, entretanto, foi problemático porque a emulsão de perfluorocarbonos na fase aquosa foi inerentemente
25 instável, tanto termodinamicamente como cineticamente. Esta instabilidade exigia o armazenamento da emulsão no estado congelado, e além do mais, exigia um processo árduo e longo de mesclar a emulsão com outras soluções auxiliares imediatamente antes do uso. Além disso, para eu houvesse um
30 suprimento e troca suficientes de oxigênio era necessário manter o paciente em 70-100% de oxigênio durante o tratamento com o Fluosol DA.

Transportadores de oxigênio sintético de segunda geração melhoraram em relação ao Fluosol DA, utilizando moléculas de perfluorocarbono de cadeia menor, para emulsificar mais efetivamente os perfluorocarbonos, com isso, permitindo maiores concentrações de agente ativo na emulsão, e, portanto, maior capacidade de transporte de oxigênio. Emulsões de segunda geração também são mais estáveis do que o Fluosol DA, permitindo o armazenamento a 4°C por vários meses, sem uma significativa degradação da atividade.

Apesar dos progressos, fabricar e estabilizar os transportadores de oxigênio sintético permanece sendo um grande desafio tecnológico, por que somente gotículas de cerca 0.16µm ou menos de diâmetro são bem tolerados em sistemas fisiológicos. Além disso, as emulsões a base de perfluorocarbono são imiscíveis, e, portanto, inerentemente instáveis na água. Agentes de emulsificação conhecidos, tais como fosfolipídios da gema do ovo e lecitina também incluem componentes alheios que ameaçam a estabilidade de um produto final útil como transportador intravenoso de oxigênio.

Conseqüentemente, existe uma necessidade por composições e métodos para emulsificar um perfluorocarbono com um surfactante contendo oxigênio para produzir um transportador de oxigênio artificial fisiologicamente aceitável. Beneficamente, tais composições e métodos produziriam uma fina emulsão de perfluorocarbono, contendo partículas de diâmetro pequeno, afinidade aumentada entre os perfluorocarbono em ambas as fases aquosa e de perfluorocarbono da emulsão, e maior capacidade de transporte de oxigênio. Tais composições e métodos são descritos e reivindicados aqui.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A presente invenção foi desenvolvida em resposta ao presente estado da arte, e em particular, em resposta aos problemas e necessidades da arte, que ainda não foram resolvidos pelas composições e métodos atuais, para emulsificar um perfluorocarbono com um surfactante para produzir um transportador de oxigênio artificial fisiologicamente aceitável. Conseqüentemente, a presente invenção foi desenvolvida para fornecer composições e métodos para emulsificar um perfluorocarbono com um surfactante transportador de oxigênio, que superem muitas ou todas as dificuldades da arte, discutidas acima.

A composição da emulsão de perfluorocarbono, de acordo com certas realizações da presente invenção, inclui perfluorodecalina e um surfactante fluorado transportador de oxigênio formando uma emulsão estável da perfluorodecalina em fase aquosa contínua. A perfluorodecalina pode ser fornecida numa quantidade entre cerca de cinco e cerca de oitenta e cinco por cento, por peso da composição, enquanto que o surfactante fluorado transportador de oxigênio pode ser fornecido numa quantidade entre cerca de cinco e cerca de cinquenta por cento, por peso da composição. O surfactante fluorado transportador de oxigênio pode incluir um ácido graxo contendo entre seis e doze átomos de carbono, em algumas realizações, e pode ser perfluorado para aumentar sua capacidade de transportar oxigênio.

Em uma realização, a composição da emulsão de perfluorocarbono inclui lecitina de soja como surfactante fluorado transportador de oxigênio. Em outras realizações, o surfactante fluorado transportador de oxigênio pode incluir um de fosfatidilcolina, fosfatidilinositol, e fosfatidiletanolamina, onde cada um deles é derivado da lecitina de soja.

Um método para fazer a composição da emulsão de perfluorocarbono pode incluir ter lecitina de soja, substituindo na lecitina de soja um radical de ácido graxo, e fluorar o radical de ácido graxo para produzir um surfactante fluorado transportador de oxigênio. O método pode então incluir a emulsificação, dentro de uma fase aquosa contínua, do surfactante fluorado transportador de oxigênio e da perfluorodecalina, para produzir um transportador de oxigênio artificial fisiologicamente aceitável.

Em uma realização, o radical de ácido graxo substituído na lecitina de soja poderá incluir uma corrente de carbono tendo entre cerca de doze e cerca de vinte e dois átomos de carbono. Em algumas realizações, o radical de ácido graxo pode ser perfluorado para aumentar sua capacidade de transportar oxigênio.

As referências ao longo de todas estas especificações quanto aos aspectos, vantagens ou linguagem similar, não implicam que todos os aspectos e vantagens que podem ser realizados com a presente invenção possam ser, ou são, de uma única realização da invenção. Em vez disso, a linguagem referente aos aspectos e vantagens deve ser entendida quanto ao seu significado de que, um aspecto, vantagem ou característica específicos, descritos em conexão com uma realização, estão incluídos pelo menos em uma das realizações da presente invenção. Portanto, discussões sobre os aspectos e vantagens, e linguagem similar, ao longo das especificações podem, mas não necessariamente, referir-se a mesma realização.

Além do mais, os descritos aspectos, vantagens e características da invenção, podem ser combinados de maneira adequada, em uma ou mais realizações. Uma pessoa versada na relevante arte reconhecerá que a invenção pode ser praticada

sem um ou mais dos aspectos ou vantagens específicos de uma particular realização. Em outros casos, aspectos e vantagens adicionais podem ser reconhecidos em certas realizações, que podem não estar presentes em todas as realizações da invenção.

Estas características e vantagens da presente invenção tornar-se-ão mais completamente aparentes a partir da seguinte descrição e das reivindicações anexas, ou podem ser aprendidas pela prática da invenção, conforme descrito a seguir.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A referência ao longo desta especificação quanto à "uma realização," ou "a realização", ou linguagem similar, significa que um aspecto, estrutura ou características particulares descritos em conexão com a realização estão incluídos em pelo menos uma das realizações da presente invenção. Portanto, o aparecimento das frases "em uma realização", "na realização", e linguagem similar ao longo destas especificações podem, mas não necessariamente, todas referirem-se a mesma realização.

Além disso, os descritos aspectos, estruturas ou características da invenção podem ser combinados de maneira adequada em uma ou mais realizações. Na descrição a seguir, diversos detalhes específicos são descritos para fornecer uma completa compreensão das realizações da presente invenção. Uma pessoa versada na relevante arte reconhecerá, entretanto, que a invenção pode ser praticada sem um ou mais dos detalhes específicos, ou por outros métodos, componentes, materiais, e assim por diante. Em outros casos, estruturas, materiais ou operações bem conhecidas, não são mostradas ou descritas, em detalhes, para evitar obscurecer os aspectos da invenção.

Como usado nesta especificação, o termo "perfluorocarbono" refere-se a um componente de carbono-flúor caracterizado por uma alta capacidade de dissolver gases, baixa viscosidade, e inércia química e biológica. O termo "perfluorado" refere-se a uma estrutura orgânica onde cada um dos átomos de hidrogênio associados com um átomo de carbono é substituído por flúor.

A presente invenção inclui composições e métodos para emulsificar um perfluorocarbono com um surfactante transportador de oxigênio para produzir um transportador de oxigênio sintético que preencha os critérios para o uso em sistemas fisiológicos. Especificamente, um transportador de oxigênio sintético produzido de acordo com certas realizações da presente invenção, pode formar uma fina emulsão estável que não seja tóxica, não-mutagênica, e compatível com o sangue e células endoteliais, tendo atividades farmacológica, fisiológica, e bioquímica insignificantes e sendo excretado inalterado ou formando metabolismos inofensivos em sistemas fisiológicos.

Indicações para as composições e métodos, de acordo com a presente invenção, podem incluir perda aguda de sangue em cirurgias, angioplastia de alto risco, preservação do pâncreas, transporte de tecidos para transplante inclusive de células ilhotas, viabilidade de células ilhotas/transplante de pré-células ilhotas para diabetes mellitus, aumento da radio-sensibilidade em tumores, cirurgia da retina, infarto agudo do miocárdio, derrame isquêmico agudo, várias síndromes de choque, e/ou quaisquer outras indicações conhecidas pelos versados na arte.

Realmente, em adição ao uso em sistemas fisiológicos como substituto do sangue, as composições de acordo com a presente invenção podem ser particularmente

vantajosas para preservar tecidos de transplante durante o transporte. Transplantes de ilhotas, por exemplo, possuem o potencial de normalizar os níveis de açúcar no sangue e prevenir complicações associadas a diabete mellitus. A natureza frágil das células ilhotas, entretanto, significa que uma parte significativa delas está fadada a morrer durante a coleta, o armazenamento, transporte e subsequente transplante. Conseqüentemente, métodos de preservação das ilhotas e de recuperação, tendo alto rendimento de ilhotas, são críticas para o sucesso final de um procedimento de transplante de ilhotas. As composições, de acordo com a presente invenção, podem ser usadas como solução preservativa, para preservar uma única camada de células ilhotas armazenadas, e com isso, melhorar o rendimento de ilhotas, minimizando o depauperamento do oxigênio.

As composições de acordo com a presente invenção podem incluir um perfluorocarbono compreendendo o componente farmacêutico ativo. Em algumas realizações, por exemplo, o perfluorocarbono pode compreender um ciclohidrocarbono perfluorado. Em uma realização, o perfluorocarbono inclui pelo menos um dos isômeros cis e trans de perfluorodecalina, uma molécula inorgânica, bem-caracterizada, tendo uma fórmula empírica de $C_{10}F_{18}$ e um peso molecular de 462.08. A perfluorodecalina, também conhecida como octadecafluorodecahidronaftalina, perfluonafeno, e/ou perfluorodecahidronaftalina, possui um ponto de ebulição de 142°C, um ponto de fusão de -10°C a 142°C, um ponto de fulgor de 40°C, e uma densidade "bulk" de 1.917 kg/l a 25°C. Apesar da perfluorodecalina não ser solúvel em água, realizações da presente invenção que utilizam a perfluorodecalina como componente farmacêutico ativo podem evidenciar uma baixa viscosidade e o tamanho pequeno das partículas, facilitando

com isto, uma fina e estável emulsão, que parece, a olho nú, ser uma solução fisicamente homogênea. A perfluorodecalina ou outro perfluorocarbono podem ser purificados para uso médico.

Em algumas realizações, a perfluorodecalina poderá
5 compreender entre cerca de cinco e oitenta e cinco por cento (5-85%) da emulsão por peso de composição. Em outras realizações, a composição pode incluir ainda um segundo componente farmacêutico ativo como, por exemplo, um segundo
10 ciclohidrocarbono perfluorado, onde o segundo ciclohidrocarbono perfluorado também se encontra presente numa quantidade entre cerca de cinco e oitenta e cinco por cento (5-85%) por peso de composição. Em mais outras realizações, a perfluorodecalina ou outro componente farmacêutico ativo primário pode ser deslocado inteiramente,
15 ou em parte, por um surfactante transportador de oxigênio perfluorado ou altamente fluorado, como descrito abaixo com mais detalhes.

De fato, em certas realizações, a composição pode incluir um surfactante contendo um significativo conteúdo de
20 flúor e propriedades de dispersabilidade em água, que poderá ser purificada para o uso médico. Em algumas realizações, o surfactante poderá apresentar uma alta capacidade de transporte de oxigênio, suficiente para ativar sua dupla função, de surfactante, bem como, de componente farmacêutico
25 ativo. O surfactante pode ser preparado a partir de materiais precursores que ocorrem naturalmente, tais como a lecitina, cópias sintetizadas de materiais derivados de lecitina, ou qualquer outro material conhecido por um técnico no assunto. Em uma realização, o surfactante compreende lecitina de soja,
30 como Phospholipon 90®G. A lecitina de soja é uma mistura complexa de fosfolipídios, glicolipídios, triglicérides, esteróis, e pequenas quantidades de ácidos graxos,

carboidratos, e esfingolipídios. Os componentes de fosfolipídios primários da lecitina de soja incluem fosfatidilcolina(13-18%), fosfatidiletanolamina (10-15%), fosfatidilinositol (10-15%), ácido fosfático (5-12%).

5 A lecitina de ocorrência natural, incluindo a lecitina de soja, pode ser modificada no seu estado natural para reduzir a presença de aditivos alterados na emulsão, os
quais são contra-indicados para uso como transportadores de oxigênio sintéticos em sistemas fisiológicos. A quantidade de
10 surfactante incluída na composição pode variar de acordo com as concentrações dos componentes farmacêuticos ativos dependendo das propriedades específicas da emulsão desejada, apesar de que na maioria dos casos, o surfactante poderá
compreender entre cerca de cinco e oitenta e cinco por cento
15 (5-85%) por peso de composição.

Em algumas realizações, o surfactante pode ser reagido para formar derivados que apresentem maior compatibilidade com as fases aquosa e de perfluorocarbono da emulsão. Em uma realização, o surfactante inclui frações de
20 lecitina modificadas para uma afinidade aumentada com as fases de perfluorocarbono e/ou aquosa da emulsão. Como mencionado acima, com particular referência à lecitina de soja, as frações de lecitina podem incluir, por exemplo, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, inositol, colina,
25 cefalina, e/ou outras frações de lecitina conhecidas por um técnico no assunto. As frações de lecitina podem ser modificadas por fluorinação ou adicionando radicais ésteres, altamente dispersíveis em água, à molécula base. Em algumas realizações, as frações de lecitina podem compreender
30 fosfatidilcolina fluorada, éster de fosfatidiletanolamina, e/ou misturas deles.

Em uma realização, o surfactante é preparado através da esterificação da fosfatidilcolina da fração de lecitina com um gliceril de ácido graxo fluorado. Especificamente, radicais de ácido graxo fluorados podem ser substituídos na colina, nas hidroxilas da glicerila, quando estes deixam o radical fosfatidila. Alternativamente, os componentes de ácido graxo que ocorrem naturalmente na fosfatidilcolina, podem ser esterificados com um álcool graxo fluorado aos mesmos ésteres. Em todo caso, o ácido graxo ou álcool graxo utilizados para a esterificação podem incluir entre cerca de seis e oito átomos de carbono.

Uma reação de esterificação, de acordo com certas realizações da presente invenção, pode ser executada preparando uma primeira solução incluindo cerca de dez por cento (10%) por peso de um ácido C₁₀ fluorado ou perfluorado, incluindo cerca de noventa por cento (90%) por peso de um solvente C₂₀ perfluorado para o ácido, e incluindo cerca de 0.1 por cento (0.1%) por peso de ácido mineral como ácido hidrocloreto ou ácido sulfúrico. A primeira solução pode ser preparada aplicando calor moderado de entre cerca de cinquenta e sessenta graus Centígrados (50-60°C). A segunda solução pode ser preparada pela saponificação da fosfatidilcolina em gliceril fosfatidilcolina. A reação de esterificação pode então ser induzida, adicionando lentamente a segunda solução à primeira solução entre cerca de cinquenta e sessenta graus Centígrados (50-60°C) para efetivar a esterificação. Em outras realizações, um processo de esterificação de álcool pode ser desempenhado similarmente, exceto que, a etapa que requer a remoção dos grupos ácidos da colina, antes de reagir com um álcool graxo fluorado, pode ser omitida.

Uma emulsão incluindo o ácido graxo fluorado esterificado de gliceril fosfatidilcolina preparado acima, pode ser formada adicionando uma quantidade adequada de água para formar uma emulsão. A quantidade de água pode beirar, por exemplo, entre cerca de cinquenta e setenta por cento (50-70%) por peso de composição.

Certas realizações das composições, de acordo com a presente invenção, podem também incluir ingredientes inativos, tais como anticoagulantes, conservantes, antioxidantes e/ou quaisquer outros ingredientes inativos conhecidos por um técnico do assunto, para prevenir a degradação da composição com o tempo, ou para facilitar o uso efetivo da composição nos sistemas fisiológicos.

EXEMPLO

Em uma realização a composição inclui os seguintes ingredientes ativos e inativos:

Nome do Ingrediente	g/47 g	% (w/w)	g/Litros
Perfluorodecalina	29.9920	63.738	879.58
Phospholipon 90G® (Lecitina de Soja)	2.6980	5.734	79.12
Glicina	0.2993	0.636	8.78
EDTA Dissódico	0.0061	0.013	0.18
Fosfato de Sódio, Monobásico, Monohidrato, Cristal.	0.0184	0.039	0.54
Fosfato de Sódio, Dibásico, Anidro.	0.0024	0.005	0.07
Água	14.0392	29.836	411.73

A presente invenção pode ser realizada em outras formas específicas sem se afastar de seu espírito ou de suas características essenciais. As realizações descritas devem ser consideradas em todos os aspectos somente como ilustrativos e não restritivos. O escopo da invenção é, portanto, indicado pelas reivindicações anexas, mais do que pela presente descrição. Todas as modificações que vierem a ser feitas dentro do significado e do limite de equivalência das reivindicações devem ser compreendidas dentro do seu escopo.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO DE UMA EMULSÃO DE PERFLUOROCARBONO NUMA FASE AQUOSA CONTÍNUA FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL, em que a composição é caracterizada pelo fato de compreender:

5 perfluorodecalina; e

um tensoativo fluoretado contendo oxigênio em uma quantidade entre cinco e cem por cento em peso da composição, em que o tensoativo fluoretado contendo oxigênio forma uma emulsão estável da perfluorodecalina na fase aquosa contínua
10 fisiologicamente aceitável, e o tensoativo fluoretado contendo oxigênio compreende um teor de flúor suficiente para permitir que o tensoativo fluoretado contendo oxigênio contenha oxigênio suficiente para agir como um componente farmacêutico.

15 2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a perfluorodecalina está presente numa quantidade entre cerca de cinco e cerca de oitenta e cinco por cento por peso da composição.

20 3. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o surfactante fluorado transportador de oxigênio está presente numa quantidade entre cerca de cinquenta e cerca de oitenta por cento por peso da composição.

25 4. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o surfactante fluorado transportador de oxigênio compreende um ácido graxo contendo entre seis e doze átomos de carbono.

30 5. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o surfactante fluorado transportador de oxigênio é perfluorado.

6. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o surfactante fluorado

transportador de oxigênio compreende lecitina de soja.

7. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o surfactante fluorado transportador de oxigênio compreende fosfatidilcolina derivada de lecitina de soja.

8. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o surfactante fluorado transportador de oxigênio compreende fosfatidil inositol.

9. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o surfactante fluorado transportador de oxigênio compreende fosfatidiletanolamina.

10. COMPOSIÇÃO DE EMULSÃO DE PERFLUOROCARBONO ADAPTADA PARA SER UTILIZADA COMO UM VEÍCULO DE OXIGÊNIO ARTIFICIAL FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL, em que a composição é caracterizada pelo fato de compreender:

perfluorodecalina; e

uma lecitina de soja fluoretada em uma quantidade entre cinco e cem por cento em peso da composição, em que a lecitina de soja fluoretada forma uma emulsão estável da perfluorodecalina em uma fase aquosa contínua, e a lecitina de soja fluoretada compreende um teor de flúor suficiente para permitir que a lecitina de soja fluoretada contenha oxigênio suficiente para agir como um componente farmacêutico e como um tensoativo.

11. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a perfluorodecalina está presente numa quantidade entre cerca de cinco e cerca de oitenta e cinco por cento por peso da composição.

12. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a lecitina de soja fluorada está presente numa quantidade entre cerca de cinquenta e cerca de oitenta por cento por peso da composição.

13. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a lecitina de soja fluorada compreende fosfatidilcolina.

5 14. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a fosfatidilcolina é perfluorada.

15 15. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a lecitina de soja fluorada compreende um ácido graxo.

10 16. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o ácido graxo compreende uma cadeia de carbono tendo o comprimento entre cerca de doze e cerca de vinte e dois átomos de carbono.

15 17. MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE EMULSÃO DE PERFLUOROCARBONO ADAPTADA PARA SER UTILIZADA COMO UM VEÍCULO DE OXIGÊNIO ARTIFICIAL FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL, em que o método é caracterizado pelo fato de compreender:

a provisão de lecitina de soja;

20 a substituição de um radical de ácido graxo na lecitina de soja;

a fluoretação do radical de ácido graxo para produzir um tensoativo fluoretado contendo oxigênio; e a emulsificação, dentro de uma fase aquosa contínua, do tensoativo fluoretado contendo oxigênio e da
25 perfluorodecalina para produzir um veículo de oxigênio artificial fisiologicamente aceitável, em que o tensoativo fluoretado contendo oxigênio compreende um teor de flúor suficiente para permitir que o tensoativo fluoretado contendo oxigênio contenha oxigênio suficiente para agir como um
30 componente farmacêutico, em que o tensoativo fluoretado contendo oxigênio compreende entre aproximadamente cinco e aproximadamente cem por cento em peso da composição.

18. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a leticina de soja compreende um de fosfatidilcolina, fosfatidil inositol, e fosfatidiletanolamina

5 19. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que substituir um radical de ácido graxo na leticina de soja compreende selecionar um radical de ácido graxo tendo uma cadeia entre cerca de doze e cerca de vinte e dois átomos de carbono.

10 20. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que fluoração do radical de ácido graxo compreende perfluoração do radical de ácido graxo.

RESUMO

COMPOSIÇÃO DE EMULSÃO DE PERFLUOROCARBONO EM UMA FASE AQUOSA CONTÍNUA FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL, COMPOSIÇÃO DE EMULSÃO DE PERFLUOROCARBONO ADAPTADA PARA SER UTILIZADA COMO UM VEÍCULO DE OXIGÊNIO ARTIFICIAL FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL E MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE EMULSÃO DE PERFLUOROCARBONO ADAPTADA PARA SER UTILIZADA COMO UM VEÍCULO DE OXIGÊNIO ARTIFICIAL FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEL

Uma composição de emulsão de perfluorocarbono fisiologicamente aceitável, que inclui perfluorodecalina e um surfactante fluorado transportador de oxigênio, formando uma emulsão estável numa fase aquosa contínua. O surfactante fluorado transportador de oxigênio pode ser fracionado para aumentar sua compatibilidade fisiológica, e pode, além disso, incluir um radical de ácido graxo perfluorado para aumentar sua capacidade de transportar de oxigênio. A composição da emulsão de perfluorocarbono da presente invenção, assim, apresenta melhorada estabilidade e eficiência, ampliando sua aplicação e eficácia como um transportador de oxigênio artificial.