

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 461**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61M 16/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2018** **E 18211710 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024** **EP 3666279**

54 Título: **Mezcla de gases medicinales**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2024

73 Titular/es:
MESSER ROMANIA GAZ SRL (100.0%)
Delea Veche 24
024102 Bucuresti, RO

72 Inventor/es:
BATAILA, LUCIAN

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 987 461 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

Mezcla de gases medicinales

5 La invención se refiere a una mezcla de gases medicinales que comprende oxígeno y dióxido de carbono para uso como producto medicinal de inhalación (fármaco de inhalación).

10 El oxígeno medicinal es uno de los fármacos más ampliamente utilizados en hospitales debido a que una gran proporción de pacientes son tratados con oxígeno en un momento determinado durante su estancia en el entorno clínico. Por ejemplo, muy pocos pacientes que reciben anestesia, tienen enfermedades cardíacas o respiratorias o están en cuidados intensivos no reciben oxígeno durante su tratamiento.

15 El oxígeno medicinal se ha comercializado durante más de 100 años completamente exento de dióxido de carbono desde su introducción en la terapia, estando totalmente empobrecido en CO₂ por razones tecnológicas. Durante el proceso de producción de oxígeno en las unidades de separación de aire (ASU), el contenido natural de CO₂ del aire se elimina completamente para evitar la obstrucción de las instalaciones con hielo seco. Esto es completamente desconocido para los profesionales médicos, mientras que en el campo de la industria del gas, la mayoría de las personas que son conscientes de este hecho no poseen los conocimientos científicos necesarios para evaluar el efecto de este cambio artificial en los pacientes. Además, la alta pureza del oxígeno producido de esta manera se consideraba un aspecto positivo. Por lo tanto, el contenido en dióxido de carbono del oxígeno medicinal está muy por debajo del contenido en dióxido de carbono del aire y por debajo de la concentración de 300 ppmv permitida en la Farmacopea tanto de la UE como de los EE. UU.

25 Independientemente de esto, los médicos han informado durante décadas de algunas reacciones adversas de la terapia con oxígeno, además de la conocida toxicidad por oxígeno. Desde hace mucho tiempo se sabe que la hiperoxia (aumento de la presión parcial de oxígeno arterial, PaO₂, generalmente causada por la inhalación de oxígeno) induce hiperventilación y da lugar a una pérdida de contenido en dióxido de carbono en la sangre y, por lo tanto, conduce a hipocapnia (que se define en el presente documento como una disminución de la presión parcial de dióxido de carbono arterial, PaCO₂, por debajo del valor normal). El grado de hipocapnia inducida por la terapia con oxígeno es dependiente de la dosis: cuanto mayor es la duración de la administración de O₂ y más elevada es la presión parcial de O₂, más elevada es la disminución de PaCO₂ inducida.

35 Además, se sabe que CO₂ es un potente vasodilatador y, por lo tanto, la hipocapnia puede conducir a la vasoconstricción (véase: Floyd T.F., Clark J.M., Gelfand R., Detre J.A., Ratcliffe S., Guvakov D., Lambertsen C.J., Eckenhoff R.G.: Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA., J. Appl. Physiol. 2003; 95(6), páginas 2453-2461; or, Sjöberg F, Singer M: The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal, J. Intern. Med. 2013; 276(6), páginas 505-528). La secuencia hiperventilación → hipocapnia → vasoconstricción tiene efectos deletéreos para la terapia con oxígeno al reducir los suministros de oxígeno a los tejidos y, por consiguiente, al disminuir la eficacia del fármaco.

40 Por otra parte, la hipocapnia aumenta el valor de pH y también la afinidad de hemoglobina por oxígeno, lo que da lugar a una reducción en la descarga de oxígeno de la sangre arterial y agrava la isquemia en ese tejido (véase S. Iscoe, S. and Fisher, J.A.: Hyperoxia-induced hypocapnia: An underappreciated risk. Chest 2005; 128(1): 430-433).

45 En cuanto a la vasoconstricción inducida por hiperoxia, sus efectos deletéreos han sido revelados por muchos autores en las últimas dos décadas. Se cuestiona el principio de que el propósito de la terapia con oxígeno debe ser el aumento del suministro de oxígeno para alcanzar un nivel elevado de oxígeno en la sangre arterial. Por lo tanto, el suministro de oxígeno de un paciente no solo depende del contenido en oxígeno arterial, sino también de la perfusión tisular. Si durante la hiperoxia, la perfusión disminuye más de lo que aumenta el nivel de oxígeno en la sangre arterial, el suministro de oxígeno en el tejido y la eficacia del fármaco disminuyen. Este puede ser el principal mecanismo responsable de los peores resultados observados en muchos casos en los que se administró oxígeno puro a pacientes en la terapia de AMI (infarto de miocardio agudo), paro cardíaco, accidente cerebrovascular, reanimación neonatal, a pacientes en estado postoperatorio o pacientes críticos, y también podría ser responsable del aumento de mortalidad durante episodios agudos de ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda) y COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) de pacientes tratados con oxígeno puro.

55 Cabe señalar que la toxicidad de oxígeno está fuera del alcance de la presente solicitud de patente.

60 Además de oxígeno puro y sus aplicaciones terapéuticas mencionadas anteriormente, ya se han utilizado con fines terapéuticos diversas mezclas de gases que contienen oxígeno y dióxido de carbono.

65 Bajo el nombre "Carbógeno" se conoce una mezcla de gases inhalable que consiste en oxígeno y una cantidad de 5 % en volumen de dióxido de carbono. Se utiliza en aplicaciones médicas para respiración artificial en humanos o para desencadenar la hiperventilación, especialmente en la terapia de la intoxicación por monóxido de carbono, en la intoxicación con hidrocarburos halogenados como diclorometano y en el cultivo celular para suministrar oxígeno a preparaciones tisulares y cultivos de microorganismos.

- 5 El documento US 3 974 830 A describe un proceso y un dispositivo para una terapia contra la adicción que no es adictiva en sí misma, incluida la adicción a la heroína, la metadona y el alcohol. El paciente inhala brevemente una mezcla de gases calentada que contiene una porción de 79-80 % en volumen de CO₂, siendo el resto esencialmente oxígeno, durante un periodo típicamente entre 30s y 120 s. La mezcla de gases se suministra durante un periodo de varias semanas a través de una máscara especial que no toca la cara del paciente.
- 10 El documento EP 0 727 219 A2 describe una mezcla de gases medicinales que consiste en 20 a 40 % en volumen de oxígeno, 2 a 10 % en volumen de dióxido de carbono y el resto esencialmente helio. La mezcla de gases se utiliza en el tratamiento de COPD, asma y otras aplicaciones médicas.
- 15 El documento EP 0 868 921 A2 describe una mezcla de gases medicinales para uso en la generación de imágenes y/o el tratamiento de tumores en pacientes que inhalan la mezcla, comprendiendo la mezcla de 20 a 70 % en volumen de oxígeno, de 1 - 8 % en volumen de dióxido de carbono, siendo el resto esencialmente helio.
- 20 El documento US 6 001 332 A describe una mezcla de gases medicinales que comprende de 20 a 70 % en volumen de oxígeno, de 1 a 10 % en volumen de dióxido de carbono y siendo el resto helio, excepto constituyentes incidentales que no afectan negativamente a las propiedades básicas de la mezcla de gases. La mezcla de gases se utiliza en el tratamiento de asma y para mejorar la generación de imágenes de resonancia magnética. El helio está presente preferentemente en esta mezcla de gases en una cantidad de al menos 60 % en volumen para obtener una dinámica de flujo óptima en el paciente que se quiere mejorar. El contenido en dióxido de carbono es preferentemente de alrededor de 3 % en volumen a 7 % en volumen y al menos 3 % en volumen en caso de utilizar la composición en la terapia de asma.
- 25 Macey et al.: "Hyperoxic brain effects Are Normalized by Addition of CO₂", PloS Medicine, vol. 4, nº 5, 22 de mayo de 2007, páginas 828-835, XP55589703" describe el efecto negativo de la administración de oxígeno puro (100 %). Proponen la adición de dióxido de carbono al oxígeno puro terapéutico para superar este efecto, divulgan una mezcla de gases con un contenido en oxígeno no superior a 95 % y un contenido en dióxido de carbono no inferior a 5 %.
- 30 También se sabe que el factor determinante para el control de la actividad respiratoria bajo condiciones normales es la presión parcial de dióxido de carbono arterial PaCO₂. Por esta razón, se suministró un gas rico en dióxido de carbono, como el Carbógeno mencionado anteriormente, en caso de hiperventilación durante la terapia con oxígeno para aumentar la PaCO₂ a un valor normal y, por lo tanto, estabilizar la ventilación.
- 35 Sin embargo, todas estas mezclas de gases tienen un contenido en dióxido de carbono comparativamente elevado de varios puntos porcentuales en volumen, lo que sugiere que no se esperaba que concentraciones más bajas tuvieran un efecto mensurable en la terapia prevista. Un problema inherente en tales preparaciones son los pronunciados efectos fisiológicos de la elevada concentración de dióxido de carbono, incluyendo la incapacidad de respirar normalmente, altas tasas de ventilación, pánico y producción de calor que pueden llevar al paciente a no poder o no querer continuar con el tratamiento. Esto es particularmente problemático para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva. Al mismo tiempo, estas mezclas de gases tienen un contenido en oxígeno significativamente reducido en comparación con oxígeno puro. Por lo tanto, no son o no son fácilmente adecuados y hasta el momento no se utilizan de esta manera como sustituto de oxígeno puro en la terapia con oxígeno.
- 40 El objetivo de la presente invención es proporcionar una mezcla de gases medicinales para terapia con oxígeno que reduzca los efectos secundarios negativos observados en la administración de oxígeno puro. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una mezcla de gases medicinales que sea más eficiente en el suministro de oxígeno a los tejidos de pacientes que el oxígeno puro durante la terapia con oxígeno real.
- 45 Estos objetivos se alcanzan mediante la administración de una mezcla de gases con una composición con las características de la reivindicación de patente 1. En las reivindicaciones subordinadas se reivindican realizaciones ventajosas de la invención.
- 50 La mezcla de gases medicinales según la invención contiene entre 100 ppm y 2000 ppm (en volumen) de dióxido de carbono, siendo el resto esencialmente oxígeno, y se utiliza como gas de inhalación en la terapia con oxígeno para uso humano. La composición médica según la invención consiste, por lo tanto, en dos componentes, oxígeno medicinal (*Oxygenium* Ph. Eur.) como sustancia farmacéutica activa en una cantidad de al menos 99,8 % en volumen y dióxido de carbono medicinal (*Carbonei dioxidum* Ph. Eur.) en la cantidad entre 0,01 % en volumen y 0,2 % en volumen (100 - 2000 ppm) como excipiente o como segunda sustancia activa. En la mezcla de gases también pueden estar presentes componentes incidentales de otros componentes gaseosos en una cantidad total dentro de los respectivos límites de aprobación, por ejemplo, de 300 ppm y/o dentro de los respectivos límites de detección. Cabe señalar que en el alcance de la presente invención, los gases especificados como constituyentes de la mezcla inventiva deben entenderse siempre como gases medicinales.
- 55 La invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que incluso una adición comparativamente pequeña de un máximo de 2000 ppm de dióxido de carbono en oxígeno es suficiente para contrarrestar eficazmente los efectos
- 60
- 65

secundarios negativos que surgen durante la terapia con oxígeno. Sin limitar el alcance de la presente invención, este hallazgo se basa en la suposición de que una fuente esencial de los efectos secundarios de la hiperoxia parece ser la ausencia completa del contenido natural de dióxido de carbono en el oxígeno medicinal que se administra actualmente a los pacientes.

5 Por tanto, la solución según la invención es reemplazar oxígeno medicinal, que en realidad está completamente empobrecido en CO₂, por una composición farmacéutica consistente principalmente en oxígeno, pero que refleja las condiciones naturales y tiene un cierto contenido mínimo en dióxido de carbono, que al menos no está lejos del contenido natural en dióxido de carbono del aire (actualmente, poco más de 400 ppmv de CO₂ en el aire).

10 En contraste con las teorías prevalecientes, la presente invención supone además que la adición de una pequeña cantidad de dióxido de carbono aumenta significativamente la eficacia del oxígeno medicinal durante la terapia con oxígeno.

15 Se puede demostrar que el origen de los efectos deletéreos de la hiperoxia se encuentra en el hecho de que el contenido natural en dióxido de carbono está completamente ausente en el oxígeno medicinal. La hiperventilación (y otros efectos fisiológicos) está siendo inducida por la falta de CO₂ en el gas inspirado, como se explica a continuación.

20 Cuando la respiración se cambia de aire atmosférico a 100 % de oxígeno, se induce una caída de 0,3 mmHg (40 Pa) en la presión parcial de dióxido de carbono debido al hecho de que 0,04 % en volumen de dióxido de carbono contenido en el aire atmosférico ya no está contenido en el gas inhalado. Esta caída afecta al gradiente entre la presión parcial media de dióxido de carbono en los capilares pulmonares y la presión parcial alveolar al aumentarla. El aumento se puede calcular en alrededor de 5 %. Como el gradiente de la presión parcial de dióxido de carbono es la fuerza impulsora en el proceso de difusión, según la primera ley de Fick, el gradiente aumentado conduce a una cantidad adicional de CO₂ excretado por capilar en los alvéolos, lo que da lugar a una presión parcial alveolar inmediata más alta de lo normal. El sistema de control respiratorio ajusta la ventilación alveolar aumentándola hasta el nuevo nivel necesario para eliminar el CO₂ extradifundido (extraexcretado), de modo que la presión arterial de CO₂ se debe corregir de nuevo al valor inicial de P_aCO₂.

30 Dado que el suministro de dióxido de carbono a los vasos sanguíneos a través del metabolismo sigue siendo esencialmente el mismo (alrededor de 200 ml/min para un sujeto sano en reposo), el paciente exhala más CO₂ (un 5 % más, es decir, 210 ml/min) durante la terapia con oxígeno que el valor correspondiente a la producción por su metabolismo. Esta discrepancia, inducida artificialmente por el empobrecimiento de CO₂ en el gas respirado corresponde en su efecto a una hiperventilación de 5 %. El paciente exhalará más CO₂ del que sería necesario para su metabolismo durante toda la duración durante la terapia con oxígeno. Esta situación conduce a un agotamiento significativo de CO₂ de alrededor de 600 ml/hora, primero en la sangre (hipocapnia), después, debido al almacenamiento de CO₂ en el tejido, lo que puede provocar constricción vascular, resistencia vascular y, finalmente, un deterioro del suministro de oxígeno. Ya que el objetivo de la terapia con oxígeno debe ser aumentar el suministro de oxígeno, el resultado general es una reducción de la eficacia terapéutica de la administración de oxígeno.

40 En este contexto, cabe señalar que el sistema de regulación respiratoria de los mamíferos ha sido conformado, adaptado y mejorado para concentraciones de dióxido de carbono iguales o superiores a la cantidad actual contenida en la atmósfera natural, es decir, a un valor de al menos 0,04 % en volumen CO₂ y nunca por debajo de esta concentración.

45 Al suministrar la mezcla de gases según la invención en lugar de oxígeno puro durante la terapia con oxígeno, se contrarresta el desajuste entre las presiones parciales de dióxido de carbono en los alvéolos pulmonares y los vasos sanguíneos y, por lo tanto, se minimizan los efectos secundarios negativos de la terapia con oxígeno mencionada anteriormente.

50 El efecto positivo del dióxido de carbono contenido en la mezcla de gases según la invención se produce a partir de una porción de alrededor de 100 ppm de CO₂ (0,01 % en volumen). Una cantidad de CO₂ más elevada estimulará más la actividad respiratoria y aumentará de este modo el suministro de oxígeno. Sin embargo, por encima de una cantidad de aproximadamente 2000 ppm de CO₂ (0,2 % en volumen), los efectos secundarios negativos de la creciente cantidad de dióxido de carbono en la sangre (hipercapnia) pueden superar el efecto beneficioso. Preferentemente, el contenido en dióxido de carbono está entre 200 ppm (0,02 % en volumen) y 600 ppm (0,06 % en volumen), de modo particularmente preferente, el contenido en dióxido de carbono está en el rango próximo al contenido en dióxido de carbono de la atmósfera ambiental, es decir, entre 300 ppm y 400 ppm (0,03 % en volumen y 0,04 % en volumen).

60 El contenido en oxígeno en la mezcla de gases medicinales según la invención debe ser al menos 99,8 % en volumen. Un contenido en oxígeno de al menos entre 99,9 % en volumen y 99,95 % en volumen, además del contenido en dióxido de carbono, reducirá además la cantidad de componentes adicionales potencialmente dañinos. Por lo tanto, una realización preferida de la mezcla de gases medicinales según la invención consiste en 99,96 90,00 % en volumen de oxígeno y 0,04 % en volumen de dióxido de carbono.

65

5 La mezcla de gases medicinales según la invención se utiliza en lugar de, además de o en alternancia con oxígeno puro en todas las aplicaciones de terapia con oxígeno médica para uso humano y veterinario. El uso de la mezcla de gases según la invención contrarresta eficazmente varios efectos fisiológicos negativos de hiperoxia causados por el uso de oxígeno puro, en particular la conocida hiperventilación inducida por hiperoxia, que provoca a su vez una serie de efectos secundarios negativos adicionales.

10 La mezcla de gases medicinales según la invención se utiliza preferentemente en una terapia de diferentes tipos de hipoxia aguda y crónica, en particular en anestesiología, cuidados intensivos, tratamiento de cefalea en racimos y/o para la terapia de primeros auxilios en accidentes de buceo.

En el uso en tal terapia, la mezcla de gases medicinales según la invención se administra preferentemente en condiciones normobáricas o hiperbáricas, utilizando ventilación natural o mecánica, mediante el uso o no de dispositivos médicos específicos para la inhalación de gases.

15 En particular, la mezcla de gases medicinales según la invención es adecuada para uso en una terapia de hipoxia aguda y crónica, por ejemplo AMI (infarto de miocardio agudo), paro cardíaco, accidente cerebrovascular, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda) y/o COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o en el caso de reanimación neonatal. La mezcla de gases también es adecuada como sustituto o suplemento de oxígeno puro para administración a pacientes en estado postoperatorio, para pacientes críticos o durante los episodios agudos de ARDS
20 y/o COPD.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Mezcla de gases medicinales consistente en oxígeno y dióxido de carbono para uso como medicamento para inhalación (medicamento), **caracterizada por que** el contenido en dióxido de carbono en oxígeno está entre 100 ppm y 2000 ppm.
2. La mezcla de gases medicinales para uso según la reivindicación 1, **caracterizada por que** el contenido en dióxido de carbono está entre 200 ppm y 600 ppm.
- 10 3. La mezcla de gases medicinales para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizada por que** el contenido en dióxido de carbono está entre 300 ppm y 400 ppm.
- 15 4. La mezcla de gases medicinales para uso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el contenido en oxígeno es al menos 99,8 % en volumen, preferentemente al menos 99,95 % en volumen.
5. Mezcla de gases medicinales para uso según una de las reivindicaciones precedentes para uso como un producto medicinal de inhalación (medicamento) con fines de terapia con oxígeno.
- 20 6. Mezcla de gases medicinales según la invención para uso en una terapia de hipoxia aguda y crónica, en anestesiología, cuidados intensivos, tratamiento de cefalea en racimos y/o para la terapia de primeros auxilios en accidentes de buceo,
caracterizada por que la mezcla de gases medicinales comprende oxígeno y dióxido de carbono, donde el contenido en oxígeno es al menos 99,8 % en volumen y el contenido en dióxido de carbono está entre 100 ppm y 2000 ppm.
- 25 7. Mezcla de gases medicinales para uso según la reivindicación 6, administrada en condiciones normobáricas o hiperbáricas, utilizando ventilación natural o mecánica, mediante el uso o no de dispositivos médicos específicos para la inhalación de gases.