



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

(21) **PI0621506-8 A2**

(22) Data de Depósito: 14/03/2006
(43) Data da Publicação: 13/12/2011
(RPI 2136)



* B R P I 0 6 2 1 5 0 6 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/03
A61K 31/02
A61K 9/107
A61K 9/06
A61P 7/08
A61K 8/04
A61Q 19/00

(54) **Título:** EMULSÃO DE TRANSFERÊNCIA DE GÁS DE PERFLUOROCARBONO PARA FINALIDADES MÉDICAS E BIOLÓGICAS: COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA OBTENÇÃO DESTA E MEDICAMENTO

(73) **Titular(es):** Sergey Ivanovich Vorobyev

(72) **Inventor(es):** Sergey Ivanovich Vorobyev

(74) **Procurador(es):** Orlando de Souza

(86) **Pedido Internacional:** PCT RU2006000113 de 14/03/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/105978 de 20/09/2007

(57) **Resumo:** EMULSÃO DE TRANSFERÊNCIA DE GÁS PERFLUOROCARBONO PARA FINALIDADES MÉDICAS E BIOLÓGICAS: COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA OBTENÇÃO DESTA E MEDICAMENTO. A invenção pertence à indústria médica e biológica e está relacionada à composição, método e aplicação de agentes baseados em emulsões de perfluorocarbono como substitutos do sangue e outros medicamentos. A essência da invenção é o projeto de um método e composição de uma mistura de dois perfluorocarbonos: (C_8-C_{10}) rapidamente eliminado, e/ou ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminado, como PFD/PFMCP, ou PFD/PFTBA, ou PFOB/PFMCP, ou PFOB/PFTBA, ou PFOB/PFD, ou PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1 a 10/10, respectivamente; ou uma mistura de três perfluorocarbonos: dois (C_8-C_{10}) rapidamente eliminados e um ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminado, ou um (C_8-C_{10}) rapidamente eliminado e dois ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminados, como PFOB/PFD/PFMCP, ou PFOB/PFD/PFTBA, ou PFOB/PFMCP/PFTBA, ou PFD/PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1:1 a 10:10:10, respectivamente; da mistura de quatro perfluorocarbonos: dois (C_8-C_{10}) rapidamente eliminados e dois ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminados, PFOB/PFD/PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1:1 a 10:10:10, respectivamente; as misturas dos perfluorocarbonos na emulsão com concentrações de 1% (0,5% (vol.)) a 100% (50% (vol.)) com o tamanho médio de partícula de 30-80 nm sendo emulsionado pelo proxanol 268 (0,2-20%) com massa molecular 6-12 kDa e tendo um componente eletrolítico aceitável.

EMULSÃO DE TRANSFERÊNCIA DE GÁS PERFLUOROCARBONO PARA
FINALIDADES MÉDICAS E BIOLÓGICAS: COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA
OBTENÇÃO DO MESMO E MEDICAMENTO

A atual invenção é relacionada à indústria médica e
5 biológica e compreende composição, método para obtenção e
aplicação de compostos com base nas emulsões de
transferência de gás perfluorocarbono que são destinados
para serem usados como substitutos sintéticos de
perfluorocarbono no sangue para a terapia de várias
10 doenças, assim como compostos de perfusão, de contraste de
raios-X e cosméticos.

Fundamentos da invenção

Composições de emulsões de perfluorocarbono

As emulsões de perfluorocarbono representam uma
15 dispersão da fase líquida (perfluorocarbonos) que é
distribuída em outro líquido (água), chamado meio de
dispersão. Este sistema de dispersão é designado como L/L,
de acordo com sua condição agregada. Na emulsão de
perfluorocarbono, um líquido polar (água) atua como meio de
20 dispersão. As emulsões de perfluorocarbono são emulsões
puras. A maioria dos sistemas dispersos com meio de
dispersão líquido é agregado-instável, isto é, liofóbico;
as emulsões de perfluorocarbono pertencem também ao tipo de
sistemas coloidais termodinamicamente instáveis acima.

25 As características de sistemas dispersos dependem de
um número de partículas de fase dispersas. Quando as
partículas são escassas e a interação entre elas é fraca,
as partículas são capazes de migrar em relação uma às
outras. Estes sistemas dispersos são livremente dispersos.
30 Perfluorocarbonos são referidos como sistemas livremente

dispersos, o número das partículas em 1 litro da emulsão de perfluorocarbono 20% sendo $1,53 \times 10^{18}$.

Obter sistemas altamente dispersos requer, frequentemente, gasto de trabalho na forma de energia mecânica. O método dispersivo que é mais apropriado para obter nano-emulsões se baseia em um modo mecânico de superar forças intermoleculares. A dispersão que usa homogeneizadores de alta pressão causa redução das partículas líquidas dos perfluorocarbonos até tamanhos sub-
10 micrônicos. Como resultado, a dispersão é fortemente aumentada e um sistema com quadrado específico desenvolvido é produzido; isto é, a área de contato da fase aumenta mais do que diminuem em consequência do emulsionamento. A desintegração da fase dispersa provê algumas
15 características especiais aos sistemas de dispersão devido ao tamanho da área de contato da fase entre a fase dispersa e o meio de dispersão.

A eficiência da homogeneização é determinada geralmente pelo diâmetro médio das partículas da fase dispersa obtidas. O diâmetro médio de partículas da emulsão de perfluorocarbono depende do número dos ciclos de homogeneização, $D_m = f(N)$.

Geralmente, as emulsões de perfluorocarbono podem arbitrariamente ser divididas em dois grupos de acordo com o nível da dispersão: emulsões mono e polidispersas. O tamanho de partículas nas emulsões polidispersas está dentro de um faixa de $0,1 \mu\text{m}$ (100 nm) a $10 \mu\text{m}$ e maiores, que é característico de sistemas moderados e de dispersão grosseira. O tamanho de partícula de emulsões monodispersas
30 está dentro de uma faixa de 1 nm (10^{-9} m) a 100 nm , que se

correlaciona com os sistemas altamente dispersos.

Uma definição de colóide químico de emulsões de perfluorocarbono para a aplicação médica e biológica deve ser feita. As emulsões acima são sistemas coloidais
5 termodinamicamente instáveis, heterogêneos alta e livremente dispersos, concentrados e puros, que possuem uma energia livre significativa e enorme superfície de troca gasosa (área de contato da fase), a fase dispersa a qual (nanopartículas monodispersas insolúveis de
10 perfluorocarbono) é coberta com uma camada de superfície ativa de emulsificante e ocorre no meio aquoso disperso estruturado no estado da suspensão.

Sob estas condições, um composto (nanopartículas de emulsão de perfluoro, 10^{-8} m no tamanho) é caracterizado por
15 propriedades especiais, porque uma substância ocorre de uma forma intermediária específica intermediária entre compostos moleculares e compostos ultradispersos (coloidais). De acordo com as características estruturais, o tamanho de partícula 10-30 nm (10^{-8} m) é considerado como
20 diapasão transitório.

As fórmulas à base das emulsões de perfluorocarbono para a aplicação médica e biológica contêm geralmente alguns tipos de perfluorocarbonos. Uma delas é escolhida ordinariamente do grupo de compostos (C_8-C_{10}), por exemplo,
25 perfluorodecalina (PFD, $C_{10}F_{18}$) ou perfluorotripropil amina (PFTPA, $C_9F_{21}N$), ou brometo de perfluorooctila (PFOB, $C_8F_{17}Br$). Um outro perfluorocarbono é selecionado do grupo de substâncias ($C_{11}-C_{12}$), por exemplo, perfluorometil ciclohexil piperidina (PFMCP, $C_{12}F_{23}N$) ou perfluorotributil
30 amina (PFTBA, $C_{12}F_{27}N$). Os perfluorocarbonos acima dissolvem

aproximadamente 40% (vol.) de oxigênio (em $pO_2 = 101,3$ MPa) e dos 150-190% (vol.) do dióxido de carbono (em $pCO_2 = 101,3$ MPa). Conseqüentemente, as substâncias começaram a ser usadas como veículos de gás, como compostos principais dos substitutos de sangue sintético. Entretanto, os perfluorcarbonos são insolúveis em água e outros líquidos; conseqüentemente, eles podem ser somente aplicados no forma de emulsões com tamanho de partículas determinado cobertas com uma camada de emulsificante (proxanol ou fosfolipídeos). Quanto menor for o tamanho da partícula de emulsão, melhor, pois a emulsão é injetada por via intravenosa e o tamanho de partícula grande pode causar embolia vascular (oclusão) e também efeitos colaterais graves. Os compostos do primeiro tipo são rapidamente (dentro de um mês) eliminados do organismo; entretanto, as emulsões em sua base não são suficientemente estáveis. Pelo contrário, as emulsões à base dos compostos do segundo tipo são altamente estáveis e permitem armazená-las sem congelamento; entretanto, sua eliminação do organismo pode demorar alguns anos.

As emulsões que contêm PFD e PFTPA, emulsificantes como um copolímero do polioxietileno-propileno (pluronic F-68, um análogo doméstico do proxanol 268), fosfolipídeos da clara de ovo ou os fosfolipídeos de soja e água são conhecidos (certificado do autor da URSS No. 797546, publ. Bull. "Descobertas e invenções...", 1981, No. 2). De acordo com a composição, a concentração de perfluorocarbono é 24% em uma fase aquosa fisiologicamente aceitável. Entre as desvantagens da composição acima, o tamanho de partícula grande na emulsão, a falta da oportunidade de ser

armazenado em um estado descongelado e esterilizado, junto com a ocorrência de efeitos colaterais graves devem ser mencionados.

Um outra emulsão médica 20% à base da PFD e PFTPA
5 (Fluosol - DA 20%, fabricada no Japão) continha proxanol e fosfolipídeos da clara do ovo como emulsificante. Entretanto, havia também partículas de tamanho grande devido à ampliação das partículas durante o emulsionamento e pasteurização. Além disso, as partículas da emulsão de
10 perfluorocarbono são prontamente ampliadas mesmo em temperatura ambiente (Mitsuno, T., e cols., "Entrada e retenção de substâncias perfluoroquímicas de Fluosol-DA no res humano", continuação do 5º Simpósio Internacional de Substitutos Coloidais de Carreadores de Oxigênio do Sangue,
15 Meinz, março, 1981, p. 220). A emulsão da composição acima é armazenada somente no estado congelado, porque após 8-12 h na temperatura ambiente, as partículas são ampliadas de modo que se torna impossível sua aplicação clínica. Além disso, efeitos colaterais graves acompanham o uso da
20 fórmula.

A composição de uma emulsão de perfluorocarbono para finalidades médicas foi relatada (Patente de RF, No. 2070033, publ. Bull. "Descobertas e invenções...", 1996, No. 34) que contém PFD ou PFOB e PFMCP em uma relação 2:1 e
25 na concentração de 20% a 40%. Os efeitos colaterais e a baixa concentração de perfluorocarbono (não superiores a 40%) podem ser considerados como desvantagens da fórmula.

Uma composição da emulsão de perfluorocarbono (Patente RU nº 2122404, 1998) que é próxima do descrito acima foi
30 relatada. Contém PFD, PFMCP, PFOB, e PFTBA emulsionado por

proxanol 268. Quanto às desvantagens, a fórmula causa efeitos colaterais e provê concentrações baixas de perfluorocarbono (não superiores a 40%).

Uma emulsão para a aplicação médica e biológica à base dos compostos de perfluorocarbono que foi relatada na Patente RU 2162692, de 2002, é a mais similar à composição reivindicada. Contém PFD, PFMCP, PFOB e PFTBA na concentração de 1-20% emulsionado por 0,4-4,8% de proxanol 268. O inconveniente da composição é a baixa concentração de perfluorocarbono (não superior a 20%), o que reduz consideravelmente o campo de aplicação.

O mais próximo à composição reivindicada foi relatado na Patente de RF No. 2199311, publ. Bull. "Descobertas e invenções...", 2003, No. 6. A fórmula contém PFD e PFMCP na concentração de 1-30% emulsionado por 0,2-6% de proxanol. O inconveniente da composição é a baixa concentração de perfluorocarbono (não superior a 20%), o que reduz consideravelmente o campo de aplicação.

Métodos para a obtenção de emulsões de perfluorocarbono

Os métodos mais extensamente espalhados para a obtenção de emulsões de perfluorocarbono são baseados nos procedimentos como desintegração por ultrassom ou homogeneização sob alta pressão. Na produção em grande faixa da emulsão, a homogeneização é preferível, porque permite produzir as emulsões em quantidades grandes e com características físicas e químicas melhores, por exemplo, uma distribuição melhorada do tamanho de partícula (Jean G. Riess e Maurice Le Blanc, Preparação de emulsões de perfluoroquímico para o uso bioquímico: princípios, materiais e métodos, Série de Ellis Horwood para

Biomedicina, VCH, Substitutos do sangue, preparação, Fisiologia e Aplicação Médica, 1991, Ch. 5, pp. 113 115).

Um método para obtenção das emulsões de perfluorocarbono que contém, por exemplo, PFD e PFTP e emulsificantes, por exemplo, um copolímero de polioxietileno-propileno (pluronic F-68, um análogo doméstico do proxanol 268), fosfolipídeos da clara de ovo ou fosfolipídeos de soja e água são conhecidos (Patente URSS, No. 797546, publ. Bull. "Descobertas e invenções...", 1981, No. 2). De acordo com este método, a emulsão de perfluorocarbono inicial é preparada misturando os compostos em um meio aquoso fisiologicamente aceitável, usando um misturador homogeneizador ou um agitador tipo hélice, e então, a mistura é emulsionada por injeção à alta pressão no homogeneizador (100-500 atmosferas) em 55°C. A mistura de perfluorocarbono é emulsionada pelas numerosas extrusões (de até 12 vezes) através de um único dispositivo homogeneizador (12 ciclos de emulsificação). Dentre os inconvenientes da invenção, a longa duração da emulsificação (12 ciclos), a baixa concentração de perfluorocarbono (não superior a 24%) e a falta de oportunidade de ser armazenado no estado descongelado e esterilizado devem ser mencionadas.

Uma proximidade ao método reivindicado para obtenção de emulsões de perfluorocarbono é conhecida (Patente RU 2070033, 1996). De acordo com o método, uma emulsificação em 12 vezes (12 ciclos) de PFD ou PFOB com PFMCP em 3 tanques é realizada. Uma emulsificação de longo tempo (12 ciclos), impossibilidade em preparar emulsões altamente concentradas (superiores a 30-40%), e impossibilidade em

esterilizar as emulsões são as desvantagens do método.

Uma proximidade do método reivindicado para obtenção de emulsões de perfluorocarbono é conhecida (Patente RU 2122404, 1998). De acordo com o método, a emulsão 40% é produzida em resultado de uma emulsificação de 9 vezes (9 ciclos) e passagem jato-gota de uma mistura multi-composta que contenha alguns perfluorocarbonos. Uma emulsificação de longo tempo (9 ciclos), impossibilidade em preparar emulsões altamente concentradas (superior a 40%), e impossibilidade em esterilizar as emulsões estão entre as desvantagens do método.

O mais próximo ao reivindicado é um método de obtenção de emulsões de perfluorocarbono para uso médico (Patente RU 2200544, 2003) que sugere uma emulsificação de 9 vezes (9 ciclos) e uma passagem jato-gota de uma mistura multi-composta que contém alguns perfluorocarbonos em uma solução do proxanol 268 e através de um dispositivo da extrusão em um homogeneizador para produzir a emulsão 40%. As desvantagens do método são a impossibilidade em obter emulsões altamente concentradas (superiores a 40%) devido ao uso de um único extrusor em um homogeneizador, longa duração da emulsificação (por exemplo, 10 litros de uma emulsão 10% (vol.) são produzidos em 3-4 horas arbitrárias) que também é um resultado da ocorrência de um único extrusor trabalhando para produzir a emulsão. As razões acima conduzem a um longo tempo de presença do operador em uma câmara estéril e em uma possível desterilização da emulsão (contaminação).

Descrição da invenção

A primeira tarefa da invenção reivindicada é a

projeção de uma fórmula de emulsões multi-compostos de perfluorocarbono altamente concentradas, altamente estáveis em soluções eletrolíticas fisiologicamente aceitáveis e simples com várias propriedades físicas e químicas e número
5 diminuído de efeitos colaterais.

A segunda tarefa da invenção reivindicada é o desenvolvimento do método para obtenção de emulsões multi-compostos de perfluorocarbono altamente estáveis que podem ser esterilizadas e contendo partículas com um diâmetro
10 médio tamanho nano e também a aceleração do processo inteiro para obter emulsões de perfluorocarbonos a fim de realizar a produção de uma perfluoro-emulsão produzida em uma faixa piloto.

A terceira tarefa da invenção reivindicada é a
15 aplicação do composto desenvolvido à base da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono aos vários campos médicos e biológicos.

A primeira tarefa é resolvida de uma maneira em que, de acordo com a invenção, a fórmula conhecida à base da
20 emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono para a aplicação médica e biológica que inclui perfluorocarbonos, o agente emulsionante e a solução eletrolítica contêm:

uma mistura de dois perfluorocarbonos: (C_8-C_{10}) rapidamente eliminado e/ou ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminado
25 como PFD/PFMCP, ou PFD/PFTBA, ou PFOB/PFMCP, ou PFOB/PFTBA, ou PFOB/PFD, ou PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1 a 10:10, respectivamente; ou uma mistura de três perfluorocarbonos: dois deles (C_8-C_{10}) rapidamente eliminados e um deles ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminado, ou um (C_8-C_{10}) rapidamente
30 eliminado e dois ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminados, como

PFOB/PFD/PFMCP, ou PFOB/PFD/PFTBA, ou PFOB/PFMCP/PFTBA, ou PFD/PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1:1 a 10:10:10, respectivamente; ou uma mistura de quatro perfluorocarbonos: dois deles (C_8-C_{10}) rapidamente
5 eliminados e dois ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminados como PFOB/PFD/PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1:1:1 a 10/10/10/10, respectivamente; uma mistura dos perfluorocarbonos na emulsão contém de 1% (0,05% (vol.)) a 100% (50% (vol.)). Como perfluorocarbonos (C_8-C_{10})
10 rapidamente eliminados, são usados PFD e PFOB; como perfluorocarbonos ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminados, PFMCP e PFTBA. Como o agente emulsionante, um copolímero bloqueador não-iônico do óxido do etileno e propileno, proxanol 268, em uma concentração de 0,2% a 20% com massa molecular de 6-
15 12 kDa é usado.

A composição da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono é característica da dispersão da partícula de 1 nm a 100 nm em uma quantidade de 88%; de 100 nm a 200 nm, 12%; entre eles, o índice das partículas 200 nm não é
20 superior a 0,1% no tamanho médio de partícula 30-80 nm.

A composição da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono inclui uma solução eletrolítica fisiologicamente aceitável: NaCl, KCl, $MgCl_2$, $NaHCO_3$, NaH_2PO_4 e D-glicose.

25 A composição da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono em primeiro variante contém os seguintes eletrólitos: NaCl, 6,0-9,0 g/L; KCl, 0,39-0,45 g/L; $MgCl_2$ 0,19-0,25 g/L; $NaHCO_3$ 0,65-0,70 g/L; NaH_2PO_4 0,20-0,60 g/L; e D-glicose, 2,0-2,5 g/L (no forma medicinal pronta).

30 A composição da emulsão de transferência de gás de

perfluorocarbono em segunda variante contém uma variante simplificada dos eletrólitos: NaCl, 6,0-9,0 g/L; e NaH₂PO₄, 0,20-0,60 g/L (na forma medicinal pronta).

A composição da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono em terceiro variante contém: um perfluorocarbono rapidamente eliminado, PFD (130-140 g/L); um perfluorocarbono lentamente eliminado, PFMCP (65-70 g/L); proxanol 268 (40-42 g/L); eletrólitos: NaCl, 6,0-9,0 g/L; KCl, 0,39-0,45 g/L, MgCl₂ 0,19-0,25 g/L; NaHCO₃ 0,65-10 0,70 g/L; NaH₂PO₄ 0,20-0,60 g/L; e D-glicose, 2,0-2,5 g/L (na forma medicinal pronta).

A composição da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono no preferível, quarto, variante contém: um perfluorocarbono rapidamente eliminado, PFD (130-140 g/L); 15 um perfluorocarbono lentamente eliminado, PFMCP (65-70 g/L); proxanol 268 (40-42 g/L); uma variante simplificada dos eletrólitos: NaCl, 6,0-9,0 g/L; e NaH₂PO₄ 0,20-0,60 g/L (na forma medicinal pronta).

A composição da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono no preferível, quinto, variante contém: um perfluorocarbono rapidamente eliminado, PFD (65-70 g/L); um perfluorocarbono lentamente eliminado, PFMCP (32,5-35 g/L); proxanol 268 (20-22 g/L); eletrólitos: NaCl, 6,0-9,0 g/L; KCl, 0,39-0,45 g/L, MgCl₂ 0,19-0,25 g/L; NaHCO₃ 0,65-0,70 25 g/L; NaH₂PO₄ 0,20-0,60 g/L; e D-glicose, 2,0-2,5 g/L (na forma medicinal pronta).

A composição da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono no preferível, sexto, variante contém: um perfluorocarbono rapidamente eliminado, PFD (65-70 g/L); um 30 perfluorocarbono lentamente eliminado, PFMCP (32,5-35 g/L);

proxanol 268 (20-22 g/L); uma variante simplificada dos eletrólitos: NaCl, 6,0-9,0 g/L; e NaH_2PO_4 0,20-0,60 g/L (na forma medicinal pronta).

5 A composição sugerida à base da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono contém até quatro vários perfluorocarbonos com propriedades fisico-químicas que variam de lipofílico (PFOB) a lipofóbico agudamente pronunciado (PFTBA).

10 A composição sugerida à base da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono tem um largo espectro das várias características fisico-químicas e médico-biológicas devido às propriedades lipofílicas e lipofóbicas dos perfluorocarbonos contidos: rapidamente eliminados (PFOB e PFD) e lentamente eliminados (PFMCP e
15 PFTBA) que:

20 aumentam a eficiência e melhoram a qualidade da emulsão; declinam a difusão intramolecular; otimiza a estabilidade da emulsão; melhoram a emulsificação; reduzem a toxicidade da emulsão; reduzem o número dos efeitos colaterais da emulsão; aumentam o tempo de armazenamento da emulsão; e ampliam a área de aplicação.

25 A composição sugerida à base da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono pode ser usada como o substituto do sangue sintético de perfluorocarbono e agente terapêutico em várias doenças.

A composição sugerida à base da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono pode ser usada como composto sintético de perfusão.

30 A composição sugerida à base da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono pode ser usada

como agente sintético de contraste de raios-X.

A composição sugerida à base da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono pode ser usada como a base para pomadas e cremes medicinais solúveis em
5 água para a aplicação, pulverização, e umidecimento de feridas em processo de cura lento, úlceras e outras doenças externas.

A composição sugerida à base da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono pode ser usada
10 para a aplicação externa como base para pomadas e cremes cosméticos solúveis em água para o cuidado da pele.

A composição sugerida à base da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono contém uma quantidade 2,5-vezes maior de perfluorocarbonos do que as
15 fórmulas análogas que aumentam consideravelmente a capacidade do oxigênio das emulsões obtidas.

Assim, todos os fatores positivos representados fornecem uma aplicação mais eficiente e mais segura das fórmulas de transferência de gás de perfluorocarbono
20 sugeridas na medicina e na biologia, e amplia o campo de aplicação.

A segunda tarefa é resolvida utilizando um conhecido método para obtenção de emulsões de transferência de gás de perfluorocarbono que inclui a obtenção da emulsão
25 misturando uma quantidade total de perfluorocarbonos com o emulsificante, numerosas homogeneizações da mistura obtida em um homogeneizador de alta pressão, e, de acordo com a invenção, o processo inteiro da preparação da emulsão é realizado como segue:

30 passagem da mistura de perfluorocarbono a jato através

de uma solução aquosa do emulsificante até a proporção requerida dos compostos que é conduzida em pelo menos dois extrusores do homogeneizador de alta pressão pela transmissão da emulsão através do extrusor básico e
5 suplementar o homogeneizador a até 4-5 vezes, passando a emulsão através de um tanque armazenador que esteja posicionado entre dois extrusores do homogeneizador e destinado ao nivelamento de pressão entre dois extrusores, fornecendo a emulsão através do extrusor básico, aumentando
10 a pressão do homogeneizador por 2-3 vezes em comparação àquela no extrusor suplementar, passando a emulsão através de um armazenador e de um tanque básico e fornecendo o dióxido de carbono. A fim obter emulsões, pressões de 11,8 MPa a 147 MPa em ambos os extrusores são usadas, assim como
15 uma mistura de dois perfluorocarbonos: (C_8-C_{10}) rapidamente eliminado e/ou ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminado, como PFD/PFMCP, ou PFD/PFTBA, ou PFOB/PFMCP, ou PFOB/PFTBA, ou PFOB/PFD, ou PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1 a 10:10, respectivamente; ou uma mistura de três perfluorocarbonos:
20 dois (C_8-C_{10}) rapidamente eliminados e um ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminado, ou um (C_8-C_{10}) rapidamente eliminado e dois ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminados, como PFOB/PFD/PFMCP, ou PFOB/PFD/PFTBA, ou PFOB/PFMCP/PFTBA, ou PFD/PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1:1 a 10:10:10, respectivamente; ou uma
25 mistura de quatro perfluorocarbonos: dois (C_8-C_{10}) rapidamente eliminados e dois ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminado, PFOB/PFD/PFMCP/PFTBA nas proporções 1:1:1:1 a 10:10:10:10, respectivamente; a emulsão obtido é suplementado por uma quantidade requerida de eletrólitos e
30 a emulsão medicinal é submetida a filtração e esterilização

usando a ultrafiltração dinâmica. Após a ultrafiltração dinâmico esterilizante, a emulsão tem o tamanho de partícula máximo não superior a 200 nm no tamanho médio de partícula 30-80 nm.

5 Descrição sumária das figuras

A invenção é narrada por um esquema (Fig. 1) do processo visado à realização do método para obtenção da emulsão de transferência de gás do perfluorocarbono; a Fig. 1 representa um esquema de homogeneização que consiste em:

10 tanque superior (de perfluorocarbono) 1 para a mistura do perfluorocarbono; tubulação 2 que conecta o tanque 1 com o tanque (básico) inferior 3; tubulação 4 que conecta os tanques 1 e 3 com o extrusor básico do homogeneizador 5; tubulações 6 e 8 que conectam o extrusor básico 5 e o
15 tanque armazenador 7 com o extrusor suplementar 9; tubulação 10 que conecta o tanque básico 3; tubulação 11 que conecta o sistema de filtração 12 e o sistema de esterilização 13; e tubulação 14 que conecta ao tanque de embalagem 15.

20 Um método para obtenção da emulsão de transferência de gás de perfluorocarbono é realizado como segue:

para obter uma pré-emulsão (de um tamanho do micron), uma mistura dos perfluorocarbonos é fornecida como um fluxo de jato do tanque superior 1 (de perfluorocarbono) ao
25 tanque (básico) inferior 3 com o emulsificante, proxanol 268, pelo tubulação 2, e a pré-emulsão, através da tubulação 4 é fornecida ao extrusor básico 5 do homogeneizador de alta pressão, no qual a alta pressão de "impacto" de 35,6 MPa a 147 MPa é estabelecida. Após isso, a
30 pré-emulsão é fornecida do extrusor básico 5 pelo tubulação

6 para o tanque armazenador 7 para que nivele a pressão entre os dois extrusores. Então a pré-emulsão é fornecida do tanque 7 pelo tubulação 8 ao extrusor suplementar 9 do homogeneizador de alta pressão, a pressão de homogeneizar em qual é ajustada no nível que é 2-3 vezes mais baixo do que no extrusor básico. Do extrusor suplementar, a pré-emulsão passa através da tubulação 10 ao tanque básico 3. O primeiro ciclo de obteção da pré-emulsão é terminado então: ao invés de uma única homogeneização (fragmentação até o tamanho nano) no extrusor básico, a pré-emulsão recebeu um (segundo) tratamento adicional equivalente (fragmentação) em um extrusor suplementar que reduzisse o tempo de preparação da emulsão de tamanho nano. Após o segundo ciclo de emulsificação, isso é completamente análogo ao primeiro, o terceiro ciclo de emulsificação começa, e assim por diante até 5 ciclos. Durante o tempo inteiro da produção da nano-nano-emulsão, elevação de CO₂ nos tanques e mantendo a temperatura dentro da faixa de 15°C a 60°C em ambos os extrusores é realizada. A emulsão de perfluorocarbono obtida do tamanho nano é misturada com os eletrólitos no tanque básico 3 para produzir uma forma medicinal pronta. Então, a preparação pronta da emulsão é fornecida à filtração 12 e câmaras de esterelização 13 para a filtração e a esterilização com a seguinte passagem da forma medicinal pronta da emulsão para o tanque 12 para envase em frascos.

O método sugerido para obter emulsões de transferência de gás de perfluorocarbono permite compor as emulsões multi-compostas que melhoraram as propriedades físico-químicas e médico-biológicas e aprimoram a eficiência das

emulsões.

O método reivindicado para obtenção de emulsões de transferência de gás de perfluorocarbono permite produzir emulsões altamente concentradas, que amplifica o campo de aplicação e a quantidade de preparação medicinal fabricada.

O método sugerido para obter emulsões de transferência de gás de perfluorocarbono torna possível obter emulsões altamente estáveis, que aumenta a qualidade e o nível de aplicação segura das preparações.

O método reivindicado para obter emulsões de transferência de gás de perfluorocarbono permite produzir emulsões esterilizadas, que melhoram a qualidade e o nível da aplicação segura dos produtos.

O método sugerido para obter emulsões de transferência de gás de perfluorocarbono permite produzir emulsões do tamanho nano com diâmetro de partículas de 30 a 80 nm I que aumentou a qualidade e a eficiência do uso das preparações e reduz o número de efeitos colaterais.

O método reivindicado para obter emulsões de transferência de gás de perfluorocarbono permite diminuir o tempo de produção da emulsão por aproximadamente 2 vezes devido à redução do número de ciclos de emulsificação em comparação com os métodos análogos de 9-12 a 4-5 que aumenta a quantidade da preparação medicinal obtida e os níveis de qualidade e segurança da aplicação de emulsão.

Além dos fatores listados acima, o método sugerido para obtenção de emulsões de transferência de gás de perfluorocarbono tem uma outra vantagem importante: um operador que prepare a emulsão ocorre na caixa estéril durante o tempo duas-vezes mais curto do que de acordo com

os métodos análogos. A presença longa na caixa estéril pode afetar negativamente a atividade do operador e cause erros seguintes em procedimentos tecnológicos. Além disso, ocorre a economia de recursos de ser humano, energia e material
5 bruta.

O método trabalhado pode positivamente ser usado não somente às investigações de laboratório, mas também à produção industrial de emulsão de gás de transferência de perfluorocarbono, e a produção de lotes industriais de
10 substitutos de sangue sintéticos de perfluorocarbono e outros medicamentos.

Descrição detalhada da invenção

A invenção reivindicada é ilustrada pelos seguintes exemplos.

15 Exemplo 1: Obtenção de uma composição de emulsão dos perfluorocarbonos PFD/PFMCP de 1% (0,5% (vol.))

Uma composição à base da mistura de perfluorocarbono de PFD/PFMCP (em uma relação 2:1) em uma quantidade de 20 ml que continha amostras (líquido) de 26 g PFD e de 13 g
20 PFMCP foi misturada com 80 ml de solução aquosa de proxanol 268 contendo 8 g do emulsificante seco. A densidade específica dos perfluorocarbonos era aproximadamente 2. A mistura obtida dos perfluorocarbonos e do proxanol 268 foi passada através de dois extrusores do homogeneizador de
25 alta pressão. Em seguida, uma variante simplificada da solução do eletrólito até a concentração requerida foi adicionada à emulsão obtida do perfluorocarbono.

A fórmula final (forma medicinal) da emulsão de perfluorocarbono teve a seguinte composição: PFD/PFMCP (em
30 uma relação 2:1), 1% (0,5% (vol.)); PFD, 6,5 g/L; PFMCP,

3,25 g/L; proxanol 268, 2,0 g/L; NaCl, 6,0 g/L; e NaH_2PO_4 0,20 g/L.

A composição obtida do perfluorocarbono pode ser usada como substituto do sangue na administração por via intravenosa e intra-arterial, e também aplicações por via oral, intraperivisceral, internas e externas.

Exemplo 2: Obtenção de uma composição de emulsão dos perfluorocarbonos PFD/PFMCP de 20% (10% (vol.))

Uma composição à base da mistura do perfluorocarbono de PFD/PFMCP (em uma relação 2:1) em uma quantidade de 200 ml que continha amostras (líquido) de 260 g PFD e de 130 g PFMCP foi misturada com os 800 ml da solução aquosa do proxanol 268 que continha 80 g do emulsificante seco. A mistura obtida dos perfluorocarbonos e do proxanol 268 foi passada através de dois extrusores do homogeneizador de alta pressão. Em seguida, a solução do eletrólito foi adicionada até a concentração requerida à emulsão obtida do perfluorocarbono.

A forma final (médica) da emulsão de perfluorocarbono teve a seguinte composição: PFD/PFMCP (em uma relação 2:1), 20% (10% (vol.)); PFD, 130 g/L; PFMCP, 65 g/L; proxanol 268, 40 g/L; NaCl, 6,0 g/L; KCl, 0,39 g/L; MgCl_2 0,19 g/L; NaHCO_3 0,65 g/L; NaH_2PO_4 0,2 g/L; e D-glicose, 2,0 g/L.

A composição obtida do perfluorocarbono pode ser usada como substituto do sangue na administração por via intravenosa e intra-arterial, e também aplicações por via oral, intraperivisceral, internas e externas.

Exemplo 3: Obtenção de uma composição de emulsão dos perfluorocarbonos PFD/PFMCP de 30% (15% (vol.))

Uma composição à base da mistura do perfluorocarbono

de PFD/PFMCP (em uma relação 2:1) em uma quantidade de 300 ml que continha amostras (líquido) de 400 g PFD e de 200 g PFMCP foi misturada com os 700 ml da solução aquosa do proxanol 268 que continha 120 g do emulsificante seco. A
5 mistura obtida dos perfluorocarbonos e do proxanol 268 foi passada através de dois extrusores do homogeneizador de alta pressão. Em seguida, a solução simplificada do eletrólito foi adicionada até a concentração requerida à emulsão obtida do perfluorocarbono.

10 A forma final (médica) da emulsão de perfluorocarbono teve a seguinte composição: PFD/PFMCP (em uma relação 2:1), 30% (15% (vol.)); PFD, 200 g/L; PFMCP, 100 g/L; proxanol 268, 60 g/L; NaCl, 6,0 g/L; e NaH_2PO_4 0,20 g/L.

15 A composição obtida do perfluorocarbono pode ser usada como substituto do sangue na administração por via intravenosa e intra-arterial, e também aplicações por via oral, intraperivisceral, internas e externas.

Exemplo 4: Obtenção de uma composição de emulsão dos perfluorocarbonos PFOB/PFD/PFMCP/PFTBA de 80% (40% (vol.))

20 Uma composição à base da mistura do perfluorocarbono de PFOB/PFD/PFMCP/PFTBA (em uma relação 10:1:1:1) em uma quantidade de 400 ml continha as amostras (líquido) dos perfluorocarbonos PFOB/PFD/PFMCP/PFTBA que eram iguais a 617/61/61/61 g, respectivamente. 800 ml da solução aquosa
25 do proxanol 268 que continha 80 g do emulsificante seco foram adicionados à mistura do perfluorocarbono. A composição obtida dos perfluorocarbonos e do proxanol 268 foi passada através de dois extrusores do homogeneizador de alta pressão. Em seguida, a solução do eletrólito foi
30 adicionada até a concentração requerida à emulsão obtida do

perfluorocarbono.

A forma final (médica) da emulsão de perfluorocarbono teve a seguinte composição: PFOB/PFD/PFMCP/PFTBA (em uma relação 10:1:1:1), 80% (40% (vol.)); PFOB, 617 g/L; PFD, 61
5 g/L; PFMCP, 61 g/L; proxanol 268, 160 g/L; NaCl, 6,0 g/L; e NaH₂PO₄ 0,20 g/L.

A composição obtida do perfluorocarbono pode ser usada como agente de contraste de raios-X na administração por via intravenosa e intra-arterial, e também aplicações oral,
10 intraperivisceral, internas e externas.

Exemplo 5: Obtenção de uma composição de emulsão dos perfluorocarbonos PFD/PFMCP de 100% (50% (vol.))

Uma composição à base da mistura de perfluorocarbono de PFD/PFMCP (em uma relação 2:1) em uma quantidade de 500
15 ml que continha as amostras (líquido) de 666 g PFD e de 333 g de PFMCP foi misturada com os 500 ml da solução aquosa do proxanol 268 que continha 200 g do emulsificante seco. A densidade específica dos perfluorocarbonos era aproximadamente 2. A mistura obtida dos perfluorocarbonos e
20 do proxanol 268 foi passada através de dois extrusores do homogeneizador de alta pressão. Em seguida, a solução do eletrólito foi adicionada até a concentração requerida à emulsão obtido do perfluorocarbono.

A forma final (médica) da emulsão de perfluorocarbono
25 teve a seguinte composição: PFD/PFMCP (em uma relação 2:1), 100% (50% (vol.)); PFD, 666 g/L; PFMCP, 333 g/L; proxanol 268, 200 g/L; NaCl, 6,0 g/L; e NaH₂PO₄ 0,20 g/L.

A composição obtida de perfluorocarbono pode ser usada para administração externa como pomada ou creme para
30 finalidades médicas e cosméticas.

Exemplo 6: Método para obtenção de uma emulsão de perfluorocarbono de PFD/PFMCP 1% (0,5% (vol.))

Uma composição à base da mistura de perfluorocarbono de PFD/PFMCP (em uma relação 2:1) em uma quantidade de 200 ml que continha as amostras (líquido) de 260 g PFD e de 130 g de PFMCP foi misturada com os 800 ml da solução aquosa do proxanol 268 que conteve 80 g do emulsificante seco. A densidade específica dos perfluorocarbonos era aproximadamente 2.

10 A fim de obter a pré-emulsão, a mistura de perfluorocarbono é fornecida como um fluxo de jato do tanque superior 1 (perfluorocarbono) ao tanque inferior 3 (básico) com o emulsificante, proxanol 268, através da tubulação 2 e através da tubulação 4 a pré-emulsão é transferida ao extrusor básico 5 do homogeneizador de alta pressão em que a pressão de impacto elevada de 35,3 Mpa a 15 147,0 MPa é estabelecida. Então, a pré-emulsão do extrusor básico 5 é fornecida ao tanque de armazenamento 7 o que nivela a pressão entre os extrusores através da tubulação 6 20 e do tanque 7 através da tubulação 8; a pré-emulsão passa a um extrusor suplementar 9 do homogeneizador de alta pressão, a pressão que é 2-3-vezes menor do que no extrusor principal. Do extrusor suplementar, a pré-emulsão é fornecida ao tanque básico 3 através da tubulação 10. O 25 primeiro ciclo da obtenção de pré-emulsão é terminado assim. Em vez de um único procedimento de homogeneização (fragmentação até o tamanho nano) no extrusor básico, a pré-emulsão submete-se a um (segundo) tratamento equivalente adicional (defragmentação) em um extrusor 30 suplementar que reduz 2-vezes o tempo de preparação de uma

emulsão de um tamanho nano. Após o segundo ciclo de emulsificação isso é completamente similar ao primeiro, o terceiro ciclo começa, e assim por diante até que 5 ciclos sejam realizados. Durante todo o processo da preparação de nano-emulsão, a elevação de CO₂ é realizado, e a temperatura de 15°C a 60°C é mantida nos tanques e em ambos os extrusores. A emulsão de perfluorocarbono de tamanho nano obtida é misturada com os eletrólitos no tanque básico 3 para obter a forma medicinal pronta. Após isso, a preparação medicinal é fornecida a filtração 12 e câmaras de esterelização 13 para a filtração e/ou esterilização com fornecimento seguinte ao tanque 15 para envase em frascos.

A forma (médica) final da emulsão de perfluorocarbono teve a seguinte composição: PFD/PFMCP (em uma relação 2:1), 1% (0,5% (vol.)); PFD, 6,5 g/L; PFMCP, 3,25 g/L; proxanol 268, 2,0 g/L; NaCl, 6,0 g/L; e NaH₂PO₄ 0,20 g/L. O número de ciclos de emulsificação foi 5 no tamanho médio de partícula de 60 nm. Após três vezes o procedimento de congelamento-degelo, a emulsão estava estável, visto que o tamanho médio de partícula foi 80 nm. A reatogenicidade da emulsão foi igual ou mais baixa do que 5%.

Exemplo 7: Método para a obtenção de emulsão de perfluorocarbono de PFD/PFMCP 20% (10% (vol.))

Uma composição à base da mistura de perfluorocarbono de PFD/PFMCP (em uma relação 2:1) em uma quantidade de 200 ml que continha as amostras (líquido) de 260 g PFD e de 130 g de PFMCP foi misturada com os 800 ml da solução aquosa do proxanol 268 que continha 80 g do emulsificante seco. A densidade específica dos perfluorocarbonos era aproximadamente 2. Em seguida, a emulsão obtida dos

perfluorocarbonos e o proxanol foram tratados conforme descrito no exemplo 1. Os eletrólitos foram adicionados até a concentração requerida à emulsão obtido.

A forma final (médica) da emulsão de perfluorocarbono
5 teve a seguinte composição: PFD/PFMCP (em uma relação 2:1),
20% (10% (vol.)); PFD, 130 g/L; PFMCP, 65 g/L; proxanol
268, 40 g/L; NaCl, 6,0 g/L; KCl, 0,39 g/L; MgCl₂ 0,19 g/L;
NaHCO₃ 0,65 g/L; e NaH₂PO₄ 0,20 g/L. O número de ciclos de
emulsificação era 5 no tamanho médio de partícula de 60 nm.
10 Após repetir 3 vezes o procedimento congelamento-degelo, a
emulsão era estável, visto que o tamanho médio de partícula
era 80 nm. A reatogenicidade da emulsão era igual ou
inferior a 6%.

Exemplo 8: Método para a obtenção de emulsão de
15 perfluorocarbono de PFD/PFMCP 30% (15% (vol.))

Uma composição à base da mistura de perfluorocarbono
de PFD/PFMCP (em uma relação 2:1) em uma quantidade de 300
ml que continha as amostras (líquido) de 400 g PFD e de 200
g de PFMCP foi misturada com os 700 ml da solução aquosa do
20 proxanol 268 que continha 120 g do emulsificante seco. A
densidade específica dos perfluorocarbonos era
aproximadamente 2. Após aquele, a emulsão obtida dos
perfluorocarbonos e o proxanol foram tratados conforme
descrito no exemplo 1. Os eletrólitos foram adicionados até
25 a concentração requerida à emulsão obtida.

A forma final (médica) da emulsão de perfluorocarbono
teve a seguinte composição: PFD/PFMCP (em uma relação 2:1),
30% (15% (vol.)); PFD, 200 g/L; PFMCP, 100 g/L; proxanol
268, 60 g/L; NaCl, 6,0 g/L; e NaH₂PO₄ 0,20 g/L. O número de
30 ciclos de emulsificação era 5 no tamanho médio de partícula

de 70 nm. Após repetir 3 vezes o procedimento congelamento-degelo, a emulsão era estável, visto que o tamanho médio de partícula era 80 nm. A reatogenicidade da emulsão era igual ou inferior a 6%.

5 Exemplo 9: Método para a obtenção de emulsão de perfluorocarbono de PFOB/PFD/PFMCP/PFTBA 80% (40% (vol.))

Uma composição à base da mistura de perfluorocarbono de PFOB/PFD/PFMCP/PFTBA (nas proporções 10:1:1:1) em uma quantidade de 400 ml que continha as amostras (líquido) de
10 PFOB/PFD/PFMCP/PFTBA (617/61/61/61 de g) foi misturada com os 600 ml da solução aquosa do proxanol 268 que continha 160 g do emulsificante seco. A densidade específica dos perfluorocarbonos era aproximadamente 2. Em seguida, a emulsão obtido dos perfluorocarbonos e o proxanol foram
15 tratados como descrito no exemplo 1. Os eletrólitos foram adicionados até a concentração requerida à emulsão obtida.

A forma final (médica) da emulsão de perfluorocarbono teve a seguinte composição: PFOD/PFD/PFMCP/PFTBA (nas proporções 10:1:1:1), 80% (40% (vol.)); PFOB, 617 g/L; PFD,
20 61 g/L; PFMCP, 61 g/L; PFTBA, 61 g/L; proxanol 268, 160 g/L; NaCl, 6,0 g/L; e NaH₂PO₄ 0,20 g/L. O número de ciclos de emulsificação era 5 no tamanho médio de partícula de 70 nm. Após repetir 3 vezes o procedimento congelamento-degelo, a emulsão era estável, visto que o tamanho médio de
25 partícula era 80 nm.

Exemplo 10: Método para obtenção de uma emulsão de perfluorocarbono de PFD/PFMCP 100% (50% (vol.))

Uma composição à base da mistura de perfluorocarbono de PFD/PFMCP (em uma relação 2:1) em uma quantidade de 500
30 ml que continha as amostras (líquido) de 666 g PFD e de 333

g PFMCP foi misturada com os 500 ml da solução aquosa do proxanol 268 que continha 160 g do emulsificante seco. A densidade específica dos perfluorocarbonos era aproximadamente 2. Em seguida, a emulsão obtida dos perfluorocarbonos e o proxanol foram tratados conforme descrito no exemplo 1. Os eletrólitos foram adicionados até a concentração requerida à emulsão obtida.

A forma final (médica) da emulsão de perfluorocarbono teve a seguinte composição: PFD/PFMCP (em uma relação 2:1), 100% (50% (vol.)); PFD, 666 g/L; PFMCP, 333 g/L; proxanol 268, 200 g/L; NaCl, 6,0 g/L; e NaH₂PO₄ 0,20 g/L. O número de ciclos de emulsificação era 5 no tamanho médio de partícula de 70 nm. Após repetir 3 vezes o procedimento congelamento-degelo, a emulsão era estável, visto que o tamanho médio de partícula era 80 nm.

Tabela 1

Algumas características físico-químicas e médico-biológicas de emulsões de transferência de gás perfluorocarbono

Característica	Fórmula análoga, Fluosol-DA	Fórmula análoga, Patente N° 2162692	Fórmula análoga, Patente N° 2199311	Fórmula reivindicada
Tamanho de partícula	Distribuição da partícula, %			
menos de 0,1 µm	39,2	87,1	87,1	88,0
0,1 - 0,2 µm	53,0	12,6	12,9	12,0
0,2 - 0,3 µm	5,9	0,3	-	-

0,3 - 0,4 µm	1,5	-	-	-
0,4 - 0,5 µm	0,4	-	-	-
	Outras características			
Esterilização	Impossível	Impossível	Possível	Possível
Efeitos colaterais (%)	Desconhecido	10	6	5 - 6
Nº de ciclos de homogeneização	Desconhecido	12	9	5
Índice de PFOC	20%	Até 20%	Até 30%	Até 100%
Tempo de preparação de 10 L de emulsão	Desconhecido	4h	4h	1,5h
Número de extrusores	1	1	1	2

REIVINDICAÇÕES

1. Composição da emulsão de transferência de gás perfluorocarbono para finalidades médicas e biológicas incluindo perfluorocarbonos, emulsificante e solução eletrolítica caracterizada pelo fato de que contém:

a) uma mistura de dois perfluorocarbonos: (C_8-C_{10}) rapidamente eliminado e/ou ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminado como PFD/PFMCP, ou PFD/PFTBA, ou PFOB/PFMCP, ou PFOB/PFTBA, ou PFOB/PFD, ou PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1 a 10/10, respectivamente;

b) ou uma mistura de três perfluorocarbonos: dois deles (C_8-C_{10}) rapidamente eliminados e um ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminado, ou um (C_8-C_{10}) rapidamente eliminado e dois ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminado, como PFOB/PFD/PFMCP, ou PFOB/PFD/PFTBA, ou PFOB/PFMCP/PFTBA, ou PFD/PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1:1 a 10:10:10, respectivamente;

c) ou uma mistura de quatro perfluorocarbonos: dois deles (C_8-C_{10}) rapidamente eliminados e dois ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminados, como PFOB/PFD/PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1:1:1 a 10:10:10:10, respectivamente.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender uso de perfluorocarbonos (C_8-C_{10}), tal como PFD e PFOB, como perfluorocarbonos rapidamente eliminados.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo uso de perfluorocarbonos ($C_{11}-C_{12}$), tal como PFMCP e PFTBA, como perfluorocarbonos lentamente eliminados.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o índice de

perfluorocarbonos na emulsão é de 1% (0,5% (vol.)) a 100% (50% (vol.)).

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato da dispersão das partículas de 1 nm a 100 nm ser 88%, e a dispersão das partículas de 100 a 200 nm ser 12%; as partículas de 200 nm compreendendo não mais do que 0,1% com o tamanho médio de partículas da emulsão sendo 30-80 nm.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo uso de copolímero bloqueador não-ionogênico de óxido de etileno e propileno, proxanol 268, com massa molecular 6-12 kDa, como emulsificantes.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que uma solução de eletrólito fisiologicamente aceitável contém: NaCl, KCl, MgCl₂, NaHCO₃, NaH₂PO₄ e D-glicose.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a solução de eletrólito contém: NaCl, 6,0-9,0 g/L; KCl, 0,39-0,45 g/L; MgCl₂ 0,19-0,25 g/L; NaHCO₃ 0,65-0,70 g/L; NaH₂PO₄ 0,20-0,60 g/L; e D-glicose, 2,0-2,5 g/L.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a solução do eletrólito contém: NaCl, 6,0-9,0 g/L; e NaH₂PO₄ 0,20-0,60 g/L.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de conter: um perfluorocarbono PFD rapidamente eliminado (130-140 g/L); um perfluorocarbono PFMCP lentamente eliminado (65-70 g/L), proxanol 268 (40-42 g/L); solução de eletrólito: NaCl, 6,0-9,0 g/L; KCl, 0,39-0,45 g/L; MgCl₂, 0,19-0,25 g/L; NaHCO₃ 0,65-0,70 g/L;

NaH₂PO₄ 0,20-0,60 g/L; e D-glicose, 2,0-2,5 g/L.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que contém: um perfluorocarbono PFD rapidamente eliminado (130-140 g/L); um
5 perfluorocarbono PFMCP lentamente eliminado (65-70 g/L), proxanol 268 (40-42 g/L); solução de eletrólito: NaCl, 6,0-9,0 g/L; e NaH₂PO₄ 0,20-0,60 g/L.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que contém: um perfluorocarbono
10 PFD rapidamente eliminado (65-70 g/L); um perfluorocarbono PFMCP lentamente eliminado (32,5-35 g/L); proxanol 268 (20-22 g/L); solução de eletrólito: NaCl, 6,0-9,0 g/L; KCl, 0,39-0,45 g/L; MgCl₂, 0,19-0,25 g/L; NaHCO₃ 0,65-0,70 g/L; NaH₂PO₄ 0,20-0,60 g/L; e D-glicose, 2,0-2,5 g/L.

15 13. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que contém: um perfluorocarbono PFD rapidamente eliminado (65-70 g/L); um perfluorocarbono PFMCP lentamente eliminado (32,5-35 g/L), proxanol 268 (20-22 g/L); solução de eletrólito: NaCl, 6,0-9,0 g/L; e
20 NaH₂PO₄ 0,20-0,60 g/L.

14. Método para obtenção da emulsão de transferência de gás perfluorocarbono que inclui a obtenção da emulsão misturando uma quantidade total de perfluorocarbonos com o emulsificante, numerosas homogeneizações da mistura obtida
25 em um homogeneizador de alta pressão caracterizado pelo fato de que o método é realizado:

usando pelo menos dois extrusores de alta pressão e fornecendo a emulsão através de extrusores básicos e suplementares, passando a emulsão através de um tanque
30 armazenador que esteja posicionado entre dois extrusores e

destinado ao nivelamento de pressão entre os dois dispositivos, fornecendo a emulsão através do extrusor básico, aumentando a pressão de homogeneização de 2-3 vezes quando comparado àquela no extrusor suplementar, passando a emulsão através do tanque armazenador, e fornecendo CO₂

5 15. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de passar a mistura de perfluorocarbono à jato através de uma solução aquosa do emulsificante até que a proporção requerida dos compostos
10 seja alcançada a fim preparar o emulsão.

16. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de obter a emulsão sob uma pressão de 11,8 MPa a 147 MPa em ambos os extrusores.

15 17. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de fornecer a emulsão através dos extrusores básicos e suplementares por 4-5 vezes sucessivas.

18. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo uso da mistura de dois perfluorocarbonos
20 para a obtenção da emulsão: (C₈-C₁₀) rapidamente eliminado, e/ou (C₁₁-C₁₂) lentamente eliminado, como PFD/PFMCP, ou PFD/PFTBA, ou PFOB/PFMCP, ou PFOB/PFMCP, ou PFOB/PFTBA, ou PFOB/PFD, ou PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1 a 10:10, respectivamente.

25 19. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo uso da mistura de três perfluorocarbonos: dois (C₈-C₁₀) rapidamente eliminados, e um (C₁₁-C₁₂) lentamente eliminado, ou um (C₈-C₁₀) rapidamente eliminado, e dois (C₁₁-C₁₂) lentamente eliminados, como
30 PFOB/PFD/PFMCP ou PFOB/PFD/PFTBA, ou PFOB/PFMCP/PFTBA, ou

PFD/PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1:1 a 10:10:10, respectivamente.

20. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo uso de quatro perfluorocarbonos para a
5 obtenção das emulsões: dois (C₈-C₁₀) rapidamente eliminados, e dois (C₁₁-C₁₂) lentamente eliminados, PFOB/PFD/PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1:1:1 a 10:10:10:10, respectivamente.

21. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de introduzir as quantidades
10 requeridas de eletrólitos na emulsão obtida e submeter uma composição à filtração e à esterilização por ultrafiltração dinâmica.

22. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por compreender uma esterilização de uma
15 composição usando ultrafiltração.

23. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o tamanho de partícula
máximo na emulsão após a ultrafiltração dinâmica não é superior a 200 nm.

20 24. Medicamento à base da emulsão de transferência de gás perfluorocarbono caracterizado pela administração intravenosa, intra-arterial, oral e intraperivisceral e pela habilidade de ser dissolvido por qualquer solução ou
mistura de emulsão-compatível por 1,2-50 vezes antes da
25 aplicação.

25. Medicamento à base da emulsão de transferência de gás perfluorocarbono caracterizado pelo uso externo como pomada ou creme medicinal para feridas, úlceras e as outras
doenças externas e habilidade de ser dissolvido por
30 qualquer solução emulsão-compatível anti-viral, anti-

bactericida, ou antifúngica ou prata coloidal, ou outra mistura por 1,2-50 vezes antes da aplicação.

26. Medicamento à base da emulsão de transferência de gásde perfluorocarbono caracterizado pelo uso cosmético
5 como pomada ou creme para o cuidado da pele e habilidade ser dissolvido por qualquer cosmético emulsão-compatível ou outra solução ou mistura por 1,2-50 vezes antes da aplicação.

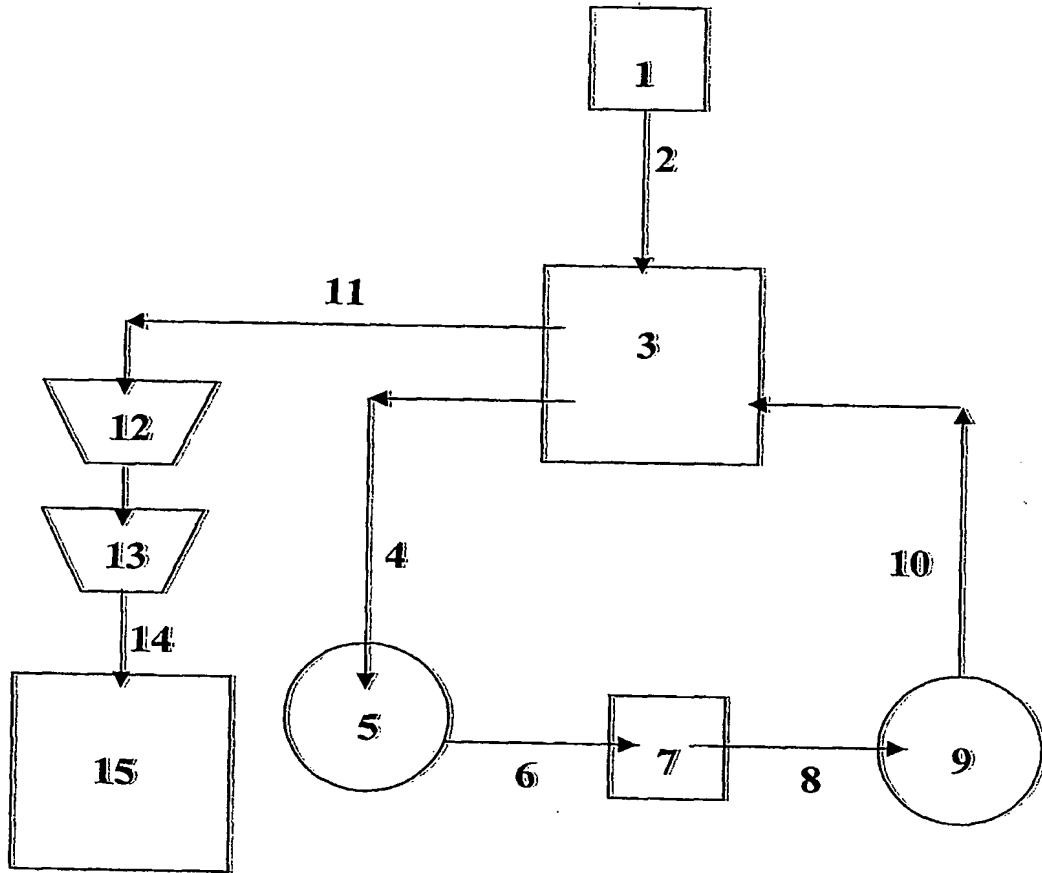


FIGURA 1

EMULSÃO DE TRANSFERÊNCIA DE GÁS PERFLUOROCARBONO PARA
FINALIDADES MÉDICAS E BIOLÓGICAS: COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA
OBTENÇÃO DESTE E MEDICAMENTO

A invenção pertence à indústria médica e biológica e
5 está relacionada à composição, método e aplicação de
agentes baseados em emulsões de perfluorocarbono como
substitutos do sangue e outros medicamentos. A essência da
invenção é o projeto de um método e composição de uma
mistura de dois perfluorocarbonos: (C_8-C_{10}) rapidamente
10 eliminado, e/ou ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminado, como
PFD/PFMCP, ou PFD/PFTBA, ou PFOB/PFMCP, ou PFOB/PFTBA, ou
PFOB/PFD, ou PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1 a 10/10,
respectivamente; ou uma mistura de três perfluorocarbonos:
dois (C_8-C_{10}) rapidamente eliminados e um ($C_{11}-C_{12}$)
15 lentamente eliminado, ou um (C_8-C_{10}) rapidamente eliminado e
dois ($C_{11}-C_{12}$) lentamente eliminados, como PFOB/PFD/PFMCP,
ou PFOB/PFD/PFTBA, ou PFOB/PFMCP/PFTBA, ou PFD/PFMCP/PFTBA
nas proporções de 1:1:1 a 10:10:10, respectivamente; da
mistura de quatro perfluorocarbonos: dois (C_8-C_{10})
20 rapidamente eliminados e dois ($C_{11}-C_{12}$) lentamente
eliminados, PFOB/PFD/PFMCP/PFTBA nas proporções de 1:1:1 a
10:10:10, respectivamente; as misturas dos
perfluorocarbonos na emulsão com concentrações de 1% (0,5%
(vol.)) a 100% (50% (vol.)) com o tamanho médio de
25 partícula de 30-80 nm sendo emulsionado pelo proxanol 268
(0,2-20%) com massa molecular 6-12 kDa e tendo um
componente eletrolítico aceitável.