

423698



423698

A1 423698 — A61K 31/025

P.- 56.900

POS-33134

Green Cross

F.C.20-10-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C.12 B, A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de THE GREEN CROSS CORPORATION

entidad japonesa

establecida en 1, 3-chome, Gamaucho, Joto-ku, Osaka,  
Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA EMULSION  
ESTABLE EN UN MEDIO ACUOSO FISIOLÓGICAMENTE  
ACEPTABLE DE UN COMPUESTO PERFLUOROCARBONADO  
ALIFÁTICO SATURADO TRANSFERIDOR DE OXÍGENO".  
(Clase Internacional A61k)

423698



Este invento se refiere a una emulsión estable de compuestos fluorocarbonados transferidores de oxígeno, que se emplea como sustituto de la sangre, y un procedimiento para prepararlas.

5           Se sabe, como se discute de forma general en el Capítulo 9 de "Organ Perfusion and Preservation" editado por J.C. Norman y publicado por Appletan-Century Crafts, New York, 1968, que algunas clases de emulsiones de compuestos fluorocarbonados tienen posibilidad de emplearse como sustituto de la sangre, y particularmente como un líquido utilizado en inyección para efectuar el transporte de oxígeno en lugar de sangre en los mamíferos.

15           En cuanto a la relación entre la toxicidad o el efecto adverso y el tamaño de la partícula de las emulsiones de varios compuestos fluorocarbonados se describe en la Patente Japonesa Nº 22612/73 que animales de ensayo cuya sangre total ha sido cambiada por las emulsiones no pueden sobrevivir a no ser que las emulsiones contengan partículas que tengan un tamaño de  $0,4 \mu$  o menor y su tamaño de partícula medio sea de  $0,2 \mu$  o menor.

20           En la preparación de emulsiones estables de compuestos fluorocarbonados que tienen dicho tamaño de partículas finamente divididas, se encuentra

21.3.74  
H.M.C.

423698



ron dificultades debido a la gran densidad de los  
compuestos fluorocarbonados y a la gran tensión su-  
perficial entre las partículas del compuesto fluo-  
rocarbonado y el agua, que es originada por la ten-  
5 sión superficial extremadamente pequeña y la poca  
afinidad con otros compuestos fluorocarbonados. Por  
otra parte, un emulsificador no es siempre eficaz  
para todos los compuestos fluorocarbonados que han  
de ser emulsificados sino bastante específico. Esto  
10 hace la preparación más complicada.

En 1970, R.P. Geyer informó que ratas a  
las que se había cambiado totalmente su sangre por  
emulsiones estabilizadas con Pluronic del compuesto  
fluorocarbonado FC-43 sobrevivían 4-8 horas, siendo  
15 Pluronic la marca registrada de un agente tensioac-  
tivo no iónico que tiene una estructura química de  
copolímero de polioxietileno-polioxipropileno y un  
peso molecular de aproximadamente 5.000 a aproxima-  
damente 15.000, vendido por Wyandotte Chemical Corp.,  
20 Wyandotte Mich., siendo el compuesto fluorocarbonado  
FC-43 la marca registrada de la perfluorotributila-  
mina vendido por Minnesota Mining y Manufacturing  
Co., St. Paul, Minn. El tamaño de partículas de la  
emulsión se comunicó que era tan pequeño como de 0,5  
25 a 1  $\mu$  y estable durante un largo periodo de tiempo.

423698

23



Sin embargo, las emulsiones que tienen el mismo tamaño de partículas y estabilidad que el FC-43 no pueden obtenerse por ejemplo de Pluronic como en el caso de otros compuestos fluorocarbonados tales como Freon E-4 (Marca registrada de 2-monohidronona-cosafluoro-3,6,9,12-tetraoxa-5,8,11-trimetilpentadecano vendido por DuPont de Nemours & Company, Wilmington, Del.), el compuesto fluorocarbonado FX-80 (marca registrada de perfluorotetrahidrofurano suministrado por Minnesota Mining and Manufacturing Co., St. Paul, Minn.), perfluorodecalina y perfluoro(metil)decalina).

Se han mencionado como estabilizadores o emulsificadores empleados distintos del Pluronic la lecitina o fosfolípidos que proceden de fuentes naturales tal como yema de huevo y soja. Este tipo de emulsificadores actúa como emulsificador universal en varios compuestos fluorocarbonados, y proporciona una emulsión que tiene un tamaño de partículas medio de 0,15 a 0,3 u inmediatamente después de la preparación de la emulsión, y el tamaño no puede aguantar la esterilización por calor ni el almacenamiento de la emulsión, que aumenta el tamaño de las partículas a 0,3 u o más.

Un objeto del presente invento es propor-

423698



cionar una emulsión estable de compuestos fluorocarbonados que tienen un tamaño de partículas de aproximadamente 0,05 a 0,3  $\mu$ .

Otro objeto del presente invento es proporcionar una emulsión estable de compuestos fluorocarbonados cuyas partículas aguantan la esterilización por calor, y el tamaño de partícula no aumenta a 0,3  $\mu$  o más en un tiempo considerable de almacenamiento.

Otro objeto del presente invento es proporcionar una emulsión de compuesto fluorocarbonado poco tóxica como un sustituto de la sangre.

Otros objetos y ventajas del presente invento serán evidentes de la siguiente descripción.

De acuerdo con el presente invento, se proporciona una emulsión estable en un medio acuoso fisiológicamente aceptable, de un compuesto perfluorocarbonado alifático saturado transferidor de oxígeno que tiene de 9 a 11 átomos de carbono y un tamaño de partículas de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,3  $\mu$ , que comprende dicho compuesto perfluorocarbonado, un fosfolípido en calidad de emulsificador y al menos un compuesto de ácido graso en calidad de coadyuvante de emulsificación seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos que tienen 8 a 22 átomos de carbono, sales fisiológicamente acep-

423698



tables y monoglicéridos de los mismos, teniendo el compuesto perfluorocarbonado al menos un anillo alifático, un anillo heterocíclico, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno.

5                    Después de estudios intensivos sobre la toxicidad crónica y aguda de muchas clases de compuestos fluorocarbonados per se, así como el tamaño de partículas de los mismos en la emulsión, se ha encontrado que se obtienen emulsiones estables de los  
10 compuestos perfluorocarbonados de toxicidad inferior emulsificando compuestos perfluorocarbonados específicos con ayuda de fosfolípidos de yema de huevo o soja bajo la acción conjunta de una pequeña cantidad de un ácido graso, una sal de ácido graso y/o un monoglicérido de ácido graso. El ácido graso debe tener 8 a 22 átomos de carbono.  
15

                  De acuerdo con estos estudios, se ha encontrado que el hidrocarburo fluorado FC-43 y el Freon E-4 que han sido los más frecuentes utilizados en los  
20 trabajos de la bibliografía se acumulan en los órganos internos tales como el hígado y el bazo durante un largo periodo de tiempo cuando se administran a animales de ensayo, dando como resultado un efecto adverso para los animales. El hidrocarburo fluorado FX-  
25 80 que tiene un punto de ebullición relativamente ba-



28 MAR. 1974

423698

jo ocasiona un daño notable a los pulmones.

Los compuestos perfluorocarbonados empleados de acuerdo con este invento son aquellos que no confieren dichos efectos adversos a los órganos o tejidos, y son compuestos perfluorocarbonados saturados que tienen en total 9 a 11 átomos de carbono alguno o todos de los cuales forman al menos un anillo alicíclico saturado, un anillo alicíclico junto un heteroátomo de nitrógeno y/o de oxígeno, una amina alifática terciaria junto con un átomo de nitrógeno o un éter alifático junto con un átomo o átomos de oxígeno. Los compuestos tienen un punto de ebullición que varía desde aproximadamente 140°C a aproximadamente 160°C y una capacidad de transportar el oxígeno de al menos 30% en volumen referida al compuesto y ni se han observado acumulación ni efectos adversos en los tejidos de los animales cuando se administran en forma de emulsión de acuerdo con el invento.

El primer grupo de compuestos perfluorocarbonados empleados en el invento es un perfluorocicloalcano o un perfluoro(alcoholcicloalcano) que incluye, por ejemplo, perfluoro(alcoholo de C<sub>3-5</sub>-ciclohexanos) tales como perfluoro(metilpropilciclohexanos), perfluoro(butilciclohexanos), perfluoro(trimetilciclohexanos), perfluoro(etilpropilciclohexanos)

423698



y perfluoro(pentilciclohexanos); perfluorodecalina y perfluoro(metildecaldas).

El segundo grupo es un perfluoro(compuesto heterocíclico sustituido con alcohol) que incluye, por ejemplo, perfluoro(alcohiltetrahidropiranos) tales como perfluoro(butiltetrahidropiranos), perfluoro(pentiltetrahidropiranos) y perfluoro(hexiltetrahidropiranos); perfluoro(alcohiltetrahidrofuranos) tales como perfluoro(pentiltetrahidrofuranos), perfluoro(hexiltetrahidrofuranos) y perfluoro(heptiltetrahidrofuranos); perfluoro(N-alcoholpiperidinas) tales como perfluoro(N-pentilpiperidinas), perfluoro(N-hexilpiperidinas) y perfluoro(N-butilpiperidinas); y perfluoro(N-alcoholmorfolinás) tales como perfluoro(N-pentilmorfolinás), perfluoro(N-hexilmorfolinás) y perfluoro(N-heptilmorfolinás).

El tercer grupo es un perfluoro(amina terciaria) que incluye, por ejemplo, perfluoro(dietilhexilaminas), perfluoro(dipropilbutilaminas) y perfluoro(dietilciclohexilaminas); y un perfluoro(dioxalcano), es decir, perfluoro(éter alcohólico de alcoholenglicol), tales como perfluoro(3,8-dioxa-2,9-dimetildecano) o perfluoro(éter diisopropílico de tetrametilenglicol), perfluoro(3,7-dioxa-2,8-dimetilnonano) o perfluoro(éter diisopropílico de trimeti-

423698

28

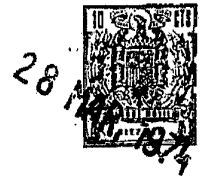


lenglicol) y perfluoro(4,6-dioxa-5,5-dimetilnonano) o perfluoro(éter di-n-propílico de isopropilenglicol).

Estos compuestos perfluorocarbonados son  
5 usados solos o en mezclas de sus isómeros, y más de dos o más clases de los compuestos. Los compuestos son asequibles en el comercio. Alternativamente, pueden producirse de acuerdo con procedimientos descritos, por ejemplo, en los artículos de Industrial and  
10 Engineering Chemistry, Vol. 39, page 380 (1949), Journal of Chemical Society, 1950, page 3617, and Advance of Fluorine Chemistry, Vol. I, página 129 (1960).

Entre los compuestos perfluorocarbonados  
15 mencionados anteriormente, los más preferibles son la perfluorodecalina y/o perfluoro(metildecalina) debido a su excreción más rápida del organismo, facilidad de preparación de su emulsión y disponibilidad.

20 La cantidad presente en la emulsión, del compuesto perfluorocarbonado utilizado es 10 a 40% (P/V). El símbolo "% (P/V)" citado en la parte descriptiva y en las reivindicaciones de esta solicitud  
25 significa la proporción de la cantidad de material en peso (gramos) basado en 100 ml de la emulsión re-



sultante. **423698**

El fosfolípido utilizado como emulsificador en el invento es uno comunmente utilizado en la técnica y son preferidos los que comprende lecitina de yema de huevo o lecitina de soja. La cantidad presente en la emulsión varía desde aproximadamente 2 a aproximadamente 6% (P/V), y preferiblemente aproximadamente 3 a aproximadamente 4% (P/V).

El compuesto de ácido graso utilizado como coadyuvante de emulsificación es un ácido graso que tiene 8 a 22 átomos de carbono, una sal fisiológicamente aceptable tal como la sal sódica o potásica de un monoglicérido del mismo, que incluye, por ejemplo, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido laurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido araquidónico y sales sódicas o potásicas de monoglicéridos de los mismos. Estos compuestos de ácido graso pueden emplearse solos o en mezcla de dos o más clases de los mismos en una cantidad secundaria tal como 0,001 a 0,1% (P/V). Entre estos compuestos de ácido graso, los preferibles son los que tienen 14 a 20 átomos de carbono y sus sales fisiológicamente aceptables, y los más preferibles son el palmitato potásico y el oleato sódico.

423698



co teniendo en consideración su excelente solubilidad y lo fácil de la preparación de la emulsión.

La emulsión de compuesto perfluorocarbonado de acuerdo con el presente invento contiene partículas del compuesto que tienen un tamaño que varía de 0,05 a 0,3  $\mu$  y un tamaño de partículas medio de aproximadamente 0,1  $\mu$  hasta aproximadamente 0,2  $\mu$ , y es estable durante un largo periodo de tiempo. El tamaño de partícula al que se hace referencia se mide de acuerdo con una modificación del método de sedimentación centrífuga propuesto por T. Fugita, T. Suyama and K. Yokoyama (Europ. Surg. Res., Vol. 3, páginas 436-453, 1971).

La estabilidad de la emulsión se demostrará a continuación. Las estabilidades frente a la esterilización a 100°C, durante 30 minutos y el almacenamiento a 4°C, de cinco preparados de emulsión de perfluorodecalina emulsificadas con fosfolípido de yema de huevo con o sin la ayuda de un coadyuvante de emulsificación, palmitato potásico, u oleato sódico, se recogen en la Tabla I, siendo mencionadas en la Tabla las cantidades de los materiales contenidos en las emulsiones. Los preparados contienen además 2,5% (P/V) de glicerina con el fin de hacer las emulsiones isotónicas.

423698

Tabla 1

Compuesto perfluoro carbonado	Emulsificador	Coadyuvante de emulsifi- cación (% P/V)	Tamaño de partículas medio ( $\mu$ )			
			Inmediatamente después de la preparación	Esteriliza- ción a 100°C, 30 min.	Un mes des- pués de al- macenamiento a 4°C	3 meses después de almace- namiento a 4°C
Perfluoro- rodecali- na 25% (P/V)	Fosfolípido de yema de huevo 4 % (P/V)	(0,004) Palmitato potásico (0,02)	0,120	0,175	0,185	0,185
			0,115	0,155	0,160	0,170
			0,115	0,165	0,175	0,185
			0,105	0,140	0,150	0,155
		Ninguno	0,155	0,225	0,381	>0,4

21.3.74  
H.M.C.

423698

23 JUN 1974



5 La emulsión del compuesto perfluorocarbonado del invento no tiene un tamaño de partículas de más de 0,2 u y no contiene partículas que tienen un tamaño de más de 0,3 u, y por tanto es más inocua en comparación con las de la bibliografía. Revisando la distribución de partículas, se apreciará que aproximadamente el 70-80% de las partículas se distribuyen en el intervalo inferior a 0,2 u.

10 La emulsión de acuerdo con el invento puede ser isotónica, conteniendo una cantidad apropiada de cloruro sódico, u otros electrolitos incluyendo los componentes de la solución de Ringer o la solución de Ringer lacteada. Para este fin, la presencia de glicerina en una cantidad de 2,5% (P/V) es  
15 más preferible, porque la glicerina contribuye a la estabilidad además de a la isotonicidad de la emulsión.

20 La emulsión del invento puede transportar el oxígeno en una cantidad de al menos aproximadamente 1,5-6% en volumen referido a la emulsión, dependiendo de sus cantidades en la emulsión.

25 Puede decirse de nuevo que la emulsión de compuesto perfluorocarbonado del presente invento contiene partículas muy finamente divididas que no se aglomeran en partículas gruesas durante el alma

423698



cenamiento de la emulsión durante un periodo de tiempo considerablemente largo, y por tanto pueden ser administradas a mamíferos sin daño de los tejidos debido a la aglomeración de las partículas. Además, 5 el compuesto perfluorocarbonado utilizado en el invento es excretado suavemente a través de la respiración cuando se administra en forma de emulsión, y no se observa acumulación del mismo en el hígado y en el bazo.

10 La emulsión de compuesto perfluorocarbonado del invento se administra intravenosamente a animales o pacientes que sufren hemorragias, bajo un medio de oxígeno en una cantidad que responde a la hemorragia.

15 Además, de sustituto de la sangre para los mamíferos, la emulsión del presente invento puede emplearse, como perfusato para la conservación de órganos internos.

20 La emulsión del compuesto perfluorocarbonado se prepara de acuerdo con el presente invento mezclando homogéneamente el fosfolípido, el compuesto de ácido graso y el compuesto perfluorocarbonado alifático en un medio acuoso fisiológicamente aceptable, siendo todos los materiales mezclados los de- 25 finidos anteriormente, y emulsificando la mezcla

423698



inyectándola a una temperatura de 45°C a 55°C a través de una ranura bajo una presión de aproximadamente 100 kg/cm<sup>2</sup> a 500 kg/cm<sup>2</sup> con lo cual se somete a una fuerza de cizallamiento y a una acción  
5 de mezcla basada en un fuerte gradiente de velocidad, hasta que se obtiene el tamaño de partículas deseado previamente mencionado.

La mezcla homogénea de los materiales usados se efectúa mediante el uso de un mezclador  
10 convencional tal como un homomezclador o un agitador de propulsor. La emulsificación de la mezcla se alcanza por medio de un homogeneizador de alta presión, que es una bomba de alta presión que homogeneiza una mezcla de dos líquidos inmiscibles por  
15 inyección a través de una ranura a una presión elevada a una velocidad muy elevada hasta conferir un cizallamiento y mezcla a los líquidos. El homogeneizador típico en el mercado es el homogeneizador de tipo Manton-Gaulin (marca registrada de este tipo  
20 de homogeneizador vendida por Monton-Gaulin Manufacturing Co., In. Estados Unidos de América), que tiene una válvula de etapas múltiples en combinación con dos o más válvulas que tienen cada una un muelle en los cuales están formadas las ranuras.

25 La mezcla se hace circular en este tipo

423698



de homogeneizador varias veces, hasta que la presión total es de aproximadamente  $500 \text{ kg/cm}^2$  con lo cual se obtiene la emulsión estable del invento. La temperatura de operación se mantiene en el margen de 5 45 a  $55^\circ\text{C}$  y preferiblemente a  $48^\circ\text{C}$  a  $52^\circ\text{C}$ .

El presente invento se ilustra además mediante los siguientes Ejemplos que no deben considerarse como limitativos del alcance del invento.

Ejemplo 1

10 A 8,5 litros de una solución de Ringer lacteada se añadieron 400 g de fosfolípido de yema de huevo y 400 mg de palmitato sódico, y la mezcla resultante se agitó en un homomezclador hasta obtener una dispersión de fosfolípido. Se añadieron 2,5 15 kg de perfluorodecalina a la dispersión al mismo tiempo que se efectuaba una agitación vigorosa por el homomezclador a la temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una emulsión bruta de perfluorodecalina.

20 La emulsión bruta se colocó en el depósito de un homogeneizador de laboratorio (tipo Mantton-Gaulin 15M-8BA) y se emulsificó haciendo circular a través de válvulas de dos etapas bajo la presión total de  $500 \text{ kg/cm}^2$ , en cuya primera y se- 25 gunda etapas de la válvula fue comprimida hasta ob-

423698



tener una presión de 100 kg/cm<sup>2</sup>, después de lo cual la primera etapa de la válvula fue comprimida hasta elevar la presión total a 500 kg/cm<sup>2</sup>, mientras se mantenía la temperatura a 50 ± 5°C, hasta que  
5 se obtuvo una emulsión estable.

La emulsión obtenida se esterilizó a 100°C durante 30 minutos. La cantidad de perfluorodecalina en la emulsión esterilizada era 27,3% (P/V) y todas las partículas eran inferiores a 0,3 μ. El  
10 tamaño de partículas medio era de 0,16 μ. El tamaño de las partículas no cambió notablemente cuando la emulsión envasada en viales fue almacenada a una temperatura de 4°C durante un mes.

El método anterior se repitió con la excepción del empleo de palmitato sódico. La emulsión  
15 resultante contenía una cantidad considerable de partículas que tenían un tamaño de más de 0,3 μ y una pequeña cantidad de partículas mayores de 0,4 μ.

La distribución de tamaño de partículas y el tamaño medio de las dos preparaciones se muestra en la Tabla II.  
20

#### Ejemplo 2

Se preparó una suspensión mezclando 350 g de fosfolípido de soja, 1 g de ácido caprílico y  
25 7,0 litros de solución salina fisiológica por medio

423698



5 de un agitador de propulsor. A la suspensión se añadieron 2,5 kg de una mezcla de isómeros de perfluoro(metildecalina) y la mezcla se agitó vigorosamente con el agitador hasta obtener una emulsión bruta. La emulsión bruta se emulsificó de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 precedente. Se obtuvo una emulsión estable que tenía una concentración de 32,1% (P/V) de la perfluoro(metildecalina).

10 El tamaño de partículas medio y la distribución del tamaño de partículas de la emulsión así obtenida se muestra en la Tabla 2, junto con los del preparado obtenido por el mismo procedimiento sin el empleo de ácido caprílico.

15 Ejemplo 3

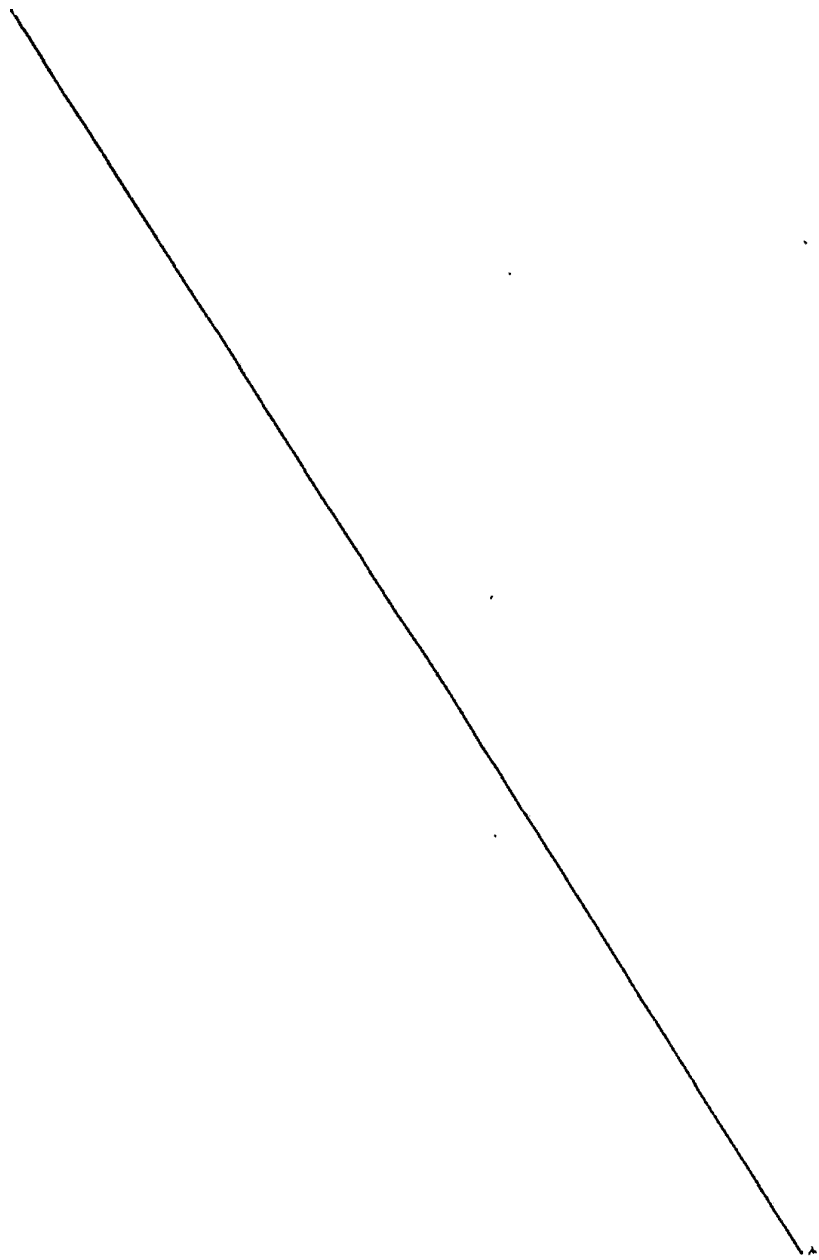
20 Se preparó una emulsión al 30,2% (P/V) de perfluoro(dietilciclohexilamina) siguiendo el mismo método que en el Ejemplo 2 a partir de 50 g de fosfolípido de yema de huevo, 0,2 g. de monoglicérido de ácido esteárico, 850 ml. de solución salina fisiológica y 300 g. de perfluoro(dietilciclohexilamina).

25 El tamaño de partículas medio y la distribución de tamaño de partículas de la emulsión se recogen en la Tabla 2 junto con las emulsiones:

423698



preparadas por el mismo procedimiento salvo que no se usó el monoglicérido de ácido esteárico.



423698

Tabla 2

Ejemplo	Compuesto perfluoro carbonado	Emulsificador	Coadyuvante de emulsificación	Tamaño medio de partículas	Distribución de tamaño de partículas (%)			
					<0,1 $\mu$	0,1-0,2 $\mu$	0,2-0,3 $\mu$	>0,3 $\mu$
1	Perfluoro decalina	Fosfolípido de yema de huevo	Palmitato sódico Ninguno	0,16 $\mu$ 0,35 $\mu$	35,2 11,2	44,7 18,3	20,1 15,5	0 56,0
2	Perfluoro (metildecalin)	Fosfolípido de soja	Acido caprílico Ninguno	0,16 $\mu$ 0,37 $\mu$	32,4 10,1	37,5 10,2	30,1 13,1	0 66,1
3	Perfluoro (dietilciclohexilamina)	Fosfolípido de yema de huevo	Monoglicérido esteárico Ninguno	0,15 $\mu$ 0,32 $\mu$	33,5 16,5	46,2 18,0	20,3 17,5	0 48,0



28

423698



Ejemplo 4

Se preparó una emulsión de perfluorodecalina al 26,8% (P/V) siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, a partir de 400 g de fosfolípido de yema de huevo, 400 mg de palmitato potásico, 8,5 litros de solución acuosa de glicerina al 2,5% y 2,5 kg de perfluorodecalina. El tamaño de partículas medio de la emulsión resultante era de 0,118  $\mu$  de 0,170  $\mu$  después de la esterilización a 100°C durante 30 minutos y de 0,180  $\mu$  después de un almacenamiento de 3 meses a 4°C, respectivamente, y no se encontró que contuviera partículas de más de 0,3  $\mu$ .

Ejemplo 5

Se repitió el Ejemplo 4, salvo que los 400 mg de palmitato de potasio fueron reemplazados por 2 g de oleato sódico. Se obtuvo una emulsión de perfluorodecalina al 27,1% (P/V). El tamaño de partículas medio de la emulsión resultante era de 0,110  $\mu$ , de 0,145  $\mu$  después de la esterilización a 100°C durante 30 minutos, y de 0,160  $\mu$  después de un almacenamiento de tres meses de la emulsión esterilizada, respectivamente, y no se observó que contuviera partículas de más de 0,3  $\mu$ .

La presente solicitud, que corresponde a

423698



la presentada en Japón, el 5 de Octubre de 1973,  
bajo el N° 112047/73, se acoge a los beneficios del  
Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad  
Industrial.

5

REIVINDICACIONES

10

Los puntos de invención propia y nueva  
que se presentan para que sean objeto de esta soli-  
citud de Patente de invención en España, por VEINTE  
años, son los que se recogen en las reivindicaciones  
siguientes:

15

1ª.- Un procedimiento para preparar una  
emulsión estable en un medio acuoso fisiológicamen-  
te aceptable de un compuesto perfluorocarbonado ali-  
fático saturado transferidor de oxígeno que tiene  
de 9 a 11 átomos de carbono y un tamaño de partícu-  
las de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,03  $\mu$ ,  
teniendo el compuesto perfluorocarbonado al menos  
un anillo alicíclico, un anillo heterocíclico, un  
átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, que com-  
prende mezclar homogeneamente un fosfolípido en ca-

20

25

21.3.74  
H.M.C.

- 22 -

M/E

423698

23 JU



5 lidad de emulsificador con al menos un compuesto de ácido graso en calidad de coadyuvante de emulsificación seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos que contiene de 8 a 22 átomos de carbono, sales fisiológicamente aceptables y monoglicéridos de los mismos, y dicho compuesto perfluorocarbonado alifático en dicho medio acuoso fisiológicamente aceptable hasta obtener una emulsión bruta y luego emulsificar la emulsión bruta inyectándola a una 10 temperatura de 45°C a 55°C a través de una ranura bajo una presión de aproximadamente 100 kg/cm<sup>2</sup> a 500 kg/cm<sup>2</sup> con lo cual se somete a una fuerza de cizallamiento y una acción de mezcla basada en el fuerte gradiente de velocidad hasta que el tamaño de partículas del compuesto perfluorocarbonado en 15 la emulsión resultante alcanza 0,05 a 0,3 u.

20 2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en donde la cantidad de compuesto perfluorocarbonado es 10 a 40% (P/V), la de fosfolípido es 2 a 6% (P/V) y la del compuesto de ácido graso es 0,001 a 0,1% (P/V).

25 3ª.- Un procedimiento para preparar una emulsión estable en un medio acuoso fisiológicamente aceptable de un compuesto perfluorocarbonado alifático saturado transferidor de oxígeno.

*ME*



423698

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 MAR 1974

P.A.

Alberto de la Torre  
For Fodex

*ME*

21.3.74  
H.M.C.