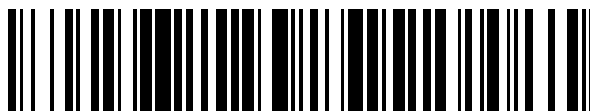


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 060**

51 Int. Cl.:
A61M 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02799203 .1**
96 Fecha de presentación: **04.12.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1453562**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.09.2004**

54 Título: **Dispositivo médico y método para la inhalación de un fármaco aerosolizado con heliox**

30 Prioridad:
05.12.2001 US 337609 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2012

73 Titular/es:
NUPHARMX, LLC
309 PIRKLE FERRY ROAD SUITE E-400
CUMMING, GA 30040, US

72 Inventor/es:
HALL, Jesse, B.;
KRESS, John, P.;
MORGAN, Sherwin, E.;
PING, Jeffrey, H. y
WARNER, W., Randolph

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

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).

ES 2 379 060 T3

DESCRIPCIÓN

Dispositivo médico y método para la inhalación de un fármaco aerosolizado con heliox

Antecedentes del invento

5 Este invento se encuentra en términos generales en el campo de los dispositivos para mejorar el suministro de fármacos a los pulmones de un paciente que necesita de ellos. Más específicamente, el invento se refiere a un dispositivo que proporciona un fármaco aerosolizado para su inhalación con heliox.

10 Hay una necesidad amplia y creciente para el tratamiento efectivo de achaques respiratorios. Hay un tremendo espacio para el mejoramiento con respecto a las terapias presentes, que con frecuencia suministran dosis menores que las óptimas y/o desperdician cantidades significativas de fármaco en el proceso de suministro.

15 El uso de heliox, que es una mezcla de helio y oxígeno, ha sido considerado durante hace mucho tiempo para el uso en el tratamiento de achaques respiratorios. Por ejemplo, el uso de helio en el tratamiento de un asma se remonta al año 1934, cuando Barach informó sobre una mejoría en pacientes que presentaban exacerbaciones de asma agudo así como lesiones obstructivas de la vía respiratoria superior (Barach, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 32:462-64 (1934)). La mayor parte de los estudios acerca del uso de heliox durante exacerbaciones de asma agudo han considerado al gas helio propiamente dicho como un medio de disminuir la resistencia de las vías respiratorias, mejorando el flujo y advirtiendo potencialmente de una insuficiencia respiratoria o facilitando una asistencia respiratoria mecánica. Estos estudios han medido cambios en parámetros de punto final tales como el caudal de flujo expiratorio de pico, el pulso paradójico (pulsus paradoxus) (Manthous, y colaboradores, "Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma" [el heliox mejora el pulso paradójico y el flujo expiratorio de pico en pacientes no intubados que tienen un asma severo] *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151:310-14 (1995)), una presión de pico de las vías respiratorias durante una respiración mecánica (Kass & Castriotta, "Heliox therapy in acute severe asthma" [terapia con heliox en un asma severo agudo] *Chest* 107:757-60 (1995)) y el PaCO₂ y el pH arterial (Gluck, y colaboradores, "Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis" [mezclas de helio y oxígeno en pacientes intubados con un estado asmático (status asthmaticus) y una acidosis respiratoria] *Chest* 98:693-98 (1990)) durante un período del tiempo en el que el paciente está respirando activamente heliox.

20 El heliox no posee propiedades broncodilatadoras o antiinflamatorias, pero puede reducir el trabajo para respirar, debido a la densidad del heliox, que es más baja en comparación con la del aire. La densidad del helio es una séptima parte de la del nitrógeno, y esta densidad más baja reduce beneficiosamente el gradiente de presiones que está asociado con un caudal dado a través de vías respiratorias turbulentas (Ball, y colaboradores, *Clin Intensive Care.*, 12(3):105-13 (2001)). Esto quiere decir que el flujo gaseoso turbulento o de transición en ciertas porciones de la vía respiratoria superior puede ser convertido en laminar con heliox cuando sería turbulento con el aire. Consiguientemente, el heliox puede reducir la resistencia de las vías respiratorias (R_{aw}) a un 28-49 % de la que se mide con el aire en individuos normales (Manthous, y colaboradores, *Respiratory Care*, 42(11): 1034-42 (1997)). Se establece la teoría de que el uso de heliox puede también aumentar ventajosamente el transporte por difusión del oxígeno en las vías respiratorias periféricas y los alvéolos. Véase, p.ej. la cita de Nie, y colaboradores, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 280:H1875-1881 (2001). Estas propiedades disminuyen presumiblemente el trabajo para respirar, proporcionando un beneficio efectivo, aunque provisional, hasta que una terapia farmacológica más definitiva tenga tiempo para tener efecto.

25 Los agentes agonistas β_2 inhalados, tales como el albuterol, son un soporte principal de terapia para pacientes asmáticos que padecen de exacerbaciones agudas. Dichas medicaciones son suministradas con frecuencia mediante una nebulización por chorros usando aire u oxígeno como gas propulsor. También ha sido considerado el uso de heliox como un gas propulsor como un fármaco aerosolizado, tal como albuterol. La teoría que está detrás del reemplazo del oxígeno por el heliox establece que el heliox reduce un flujo turbulento en la vía respiratoria superior, que una turbulencia es responsable por lo menos parcialmente de una deposición prematura de un aerosol en los conductos de dispositivos médicos o en la vía respiratoria superior de un paciente, y que por lo tanto unos fármacos inhalados con heliox deberían ser suministrados a vías respiratorias más distantes (distales) con una mayor eficiencia (Manthous, y colaboradores *Respiratory Care*, 42(11):1034-42 (1997)).

30 Ciertos estudios limitados han sido realizados acerca del uso de heliox como un gas de suministro. Habib y colaboradores, en "Effect of helium-oxygen on delivery of albuterol in a pediatric volume cycled lung model" [efecto de una mezcla de helio y oxígeno sobre el suministro de albuterol en un modelo de pulmones ciclados con volumen pediátrico] *Pharmacotherapy* 19:143-49 (1999) describen que el heliox al 70:30 mejoraba el suministro de albuterol en comparación con tratamientos con nebulizadores de oxígeno en un modelo de pulmón pediátrico. Goode y colaboradores, en "Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixtures during mechanical ventilation" [mejoría en el suministro de un aerosol con mezclas de helio y oxígeno durante una respiración mecánica] *Am J Respir Crit Care Med* 163:109-14 (2001) describen unos hallazgos similares en un modelo de pulmón con respiración mecánica, independientemente de que el albuterol hubiese sido suministrado por un inhalador de dosis

medidas o por un nebulizador. Goode describe también que el óptimo suministro se consigue usando O₂ al 100 % en un bajo caudal para propulsar el nebulizador dentro de un circuito de respiración con heliox (80:20). Además, Svartengren y colaboradores, *Experimental Lung Research*, 15:575-85 (1989) describen el suministro de partículas de TEFLON[®] marcadas radiológicamente con un diámetro (aerodinámico) de 3,7 micrómetros, a los alvéolos de individuos humanos con y sin broncoconstricción inducida. Las partículas fueron inhaladas en aire o en heliox (80:20) usando unos caudales de 0,5 y 1,2 l/s. Se informó de una deposición significativamente mayor con el gas heliox. Se obtuvieron resultados similares en un estudio idéntico usando individuos asmáticos estables. (Anderson, y colaboradores, *Am. Rev. Respir. Dis.* 147:524-28 (1993)).

Sin embargo, varios estudios clínicos no han sido capaces de mostrar una ventaja estadísticamente significativa al usar heliox con respecto al uso de aire en la nebulización de medicaciones aerosolizadas, particularmente para una exacerbación de un asma severo agudo o una exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica aguda (COPD = acrónimo de chronic obstructive pulmonary disease). Por ejemplo, Henderson y colaboradores, en *Ann. Emerg. Med.*, 33:141-46(1999) sacan la conclusión de que “a pesar de su capacidad para disminuir un flujo turbulento en vías respiratorias y para alcanzar un tejido pulmonar distante, el heliox no presenta ninguna ventaja significativa clínicamente con respecto a una terapia clásica en el tratamiento de un asma desde suave a moderado”. Como otro ejemplo, Ball, y colaboradores, en *Clin. Intensive Care*, 12(3):105-13 (2001) indican que “de un modo global, parece ser que es improbable que un suministro intensificado de agentes broncodilatadores sea la explicación de los hallazgos positivos en las pruebas de asma”. Todavía como otro ejemplo, deBoisblanc y colaboradores, en *Crit. Care Med.* 28(9):3177-80 (2000) sacan la conclusión de que “el uso de heliox como un gas propulsor para la nebulización con tiro ascendente de agentes broncodilatadores durante 2 horas de tratamiento de una exacerbación de una COPD aguda no era capaz de mejorar el FEV₁ más rápidamente que el uso de aire. La más rápida mejoría en el FEF₂₅₋₇₅ durante las primeras 2 horas de tratamiento era pequeña y de un significado clínico incierto”. No está clara a partir de la bibliografía la razón de porqué el heliox no era capaz en estos estudios de demostrar un suministro intensificado de los fármacos o un tratamiento intensificado de exacerbaciones asmáticas o de COPD agudas, tal como se hubiera podido esperar teóricamente a partir de las leyes físicas del flujo de gases.

Por lo tanto, sería deseable desarrollar un dispositivo y unos métodos mejorado(s) y efectivo(s) para suministrar medicaciones aerosolizadas por inhalación con heliox, para capitalizar los beneficios de propiedades físicas que son ofrecidos por el heliox. Sería también deseable desarrollar unos métodos mejorados para tratar un asma agudo, una COPD, una fibrosis quística y otras/os enfermedades y trastornos obstructivas/os respiratorias/os.

La publicación de FW MOLER, CE JOHNSON, C VAN LAANEN, JM PALMISANO: “CONTINUOUS VERSUS INTERMITTENT NEBULIZED TERBUTALINE: PLASMA LEVELS AND EFFECTS” (TERBUTALINA NEBULIZADA DE UN MODO CONTINUO EN COMPARACIÓN CON UN MODO INTERMITENTE: NIVELES EN PLASMA Y EFECTOS), AM J. RESPIR. CRIT. CARE MED, volumen 151, nº 3, Marzo de 1995 (1995-03), páginas 602-606 muestra un dispositivo médico apropiado para usarse con el heliox.

Sumario del invento

Se ha desarrollado un dispositivo médico mejorado para la administración por vía pulmonar de un fármaco a un paciente. El dispositivo solventa, o por lo menos alivia parcialmente, el problema del arrastre de aire procedente del medio ambiente, que disminuye la concentración del helio inspirado, aumentado con ello la densidad del gas inhalado, lo que puede limitar la efectividad del heliox. El presente dispositivo médico proporciona por lo tanto un suministro de una alta concentración de helio y de fármaco aerosolizado a los pulmones de un paciente.

En un aspecto, se proporciona un dispositivo médico, tal como se define en la reivindicación 1, para usar un gas heliox con el fin de suministrar un fármaco a los pulmones de un paciente que necesita del mismo. El dispositivo comprende (a) un subconjunto de aerosolización que comprende: (i) una entrada de gas para su conexión con una primera fuente de gas heliox, (ii) un depósito para fármaco destinado a contener un fármaco que ha de ser administrado, (iii) unos medios de atomización para formar un aerosol de partículas o gotitas dispersadas en un gas propulsor heliox recibido a partir de la primera fuente de gas heliox, en que las partículas o gotitas comprenden el fármaco, y (iv) una salida de descarga para descargar el aerosol; (b) una máscara de gas, que puede ser sujeta sobre la boca y la nariz de un paciente, comprendiendo la máscara de gas una abertura para gas de fuente; (c), una entrada de gas secundario para su conexión a una segunda fuente de gas heliox; y (d) unos medios de conducto ramificado que comprenden una primera lumbrera de entrada, una segunda lumbrera de entrada y una lumbrera de salida, en que la primera lumbrera de entrada está en comunicación con la salida de descarga del subconjunto de aerosolización, la segunda lumbrera está en comunicación con la entrada de gas secundario, y la lumbrera de salida está en comunicación con la abertura para gas de fuente de la máscara de gas; en que el dispositivo es apto para funcionar como un sistema cerrado para evitar una dilución del aerosol con aire procedente del medio ambiente, antes y durante la inhalación del aerosol por el paciente. El dispositivo incluye una bolsa de reserva que está en comunicación con la segunda lumbrera de entrada de los medios de conducto ramificado.

El dispositivo incluye además una fuente de gas heliox comprimido, que está conectada con la entrada de gas en el nebulizador, o con la entrada de gas secundario, o con ambas. En una forma de realización, la fuente de gas heliox comprimido comprende un depósito acoplado a una única válvula reguladora que tiene dos salidas de descarga. En una forma de realización, la única válvula reguladora puede proporcionar caudales idénticos de heliox a través de cada una de las dos salidas de descarga.

En diversas formas de realización, el subconjunto de aerosolización puede comprender un nebulizador por chorros o un nebulizador neumático, un nebulizador ultrasónico o un nebulizador electrostático. Alternativamente, el subconjunto de aerosolización puede ser adaptado para el suministro de un fármaco en forma de polvo seco. En una forma de realización preferida, el dispositivo produce un aerosol en el que más de un 55 % en peso del fármaco está en la forma de unas partículas que tienen un diámetro (MMAD) mayor o igual que 0,7 micrómetros y menor que 5,8 micrómetros.

La máscara de gas comprende además una lumbrera de exhalación, que comprende una válvula de una sola vía para permitir que los gases exhalados sean expulsados desde la máscara de gas, o el dispositivo comprende una válvula de una sola vía colocada entre los medios de conducto ramificado y la entrada de gas secundario, de manera tal que la válvula de una sola vía sea capaz de funcionar para impedir que el aerosol circule hacia fuera a través de la entrada de gas secundario.

Los medios de conducto ramificado pueden ser una estructura de conductos en una diversidad de formas. En una forma de realización, la primera lumbrera de entrada de los medios de conducto ramificado es coaxial con la lumbrera de salida de los medios de conducto ramificado. En otra forma de realización, los medios de conducto ramificado comprenden un conector de conducto con forma de T, un conector de conducto con forma de Y o un conector de conducto con forma de Y paralela.

Los medios de conducto, la máscara de gas, o ambos elementos están en comunicación de fluido con una bolsa de reserva. En una forma de realización, los medios de conducto comprenden un conducto ramificado que comprende una primera lumbrera de entrada, una segunda lumbrera de entrada, y una lumbrera de salida, en que la primera lumbrera de entrada está en comunicación con una salida de descarga desde un subconjunto de aerosolización que comprende los medios de aerosolización, la segunda lumbrera de entrada está en comunicación con la bolsa de reserva, y la lumbrera de salida está en comunicación con una abertura para gas de fuente en la máscara de gas.

Breve descripción de las Figuras

La FIG. 1 es una vista en perspectiva de una forma de realización del dispositivo médico que aquí se describe.
La FIG. 2 es una vista en perspectiva de una forma de realización del subconjunto de nebulizador (en la que las porciones superior e inferior no están acopladas) del dispositivo médico que aquí se describe.
La FIG. 3 es una vista en perspectiva de una forma de realización del subconjunto de nebulizador (en la que las porciones superior e inferior están acopladas) del dispositivo médico que aquí se describe.
La FIG. 4 es una vista en perspectiva de otra forma de realización del dispositivo médico que aquí se describe, en la que los medios de conducto ramificado comprenden un conector con forma de T.
La FIG. 5 es una vista en perspectiva de otra forma de realización del dispositivo médico que aquí se describe, en la que los medios de conducto ramificado comprenden un conector con forma de Y paralela.
La FIG. 6 es una vista en perspectiva de otra forma de realización del dispositivo médico que aquí se describe, en la que los medios de conducto ramificado comprenden múltiples trayectorias para el flujo de heliox dentro de la máscara de gas.
La FIG. 7 es un gráfico de caja y bigotes de los valores de FEV₁ para los grupos testigo y con heliox después de cada uno de los tres tratamientos en un estudio comparativo.
La FIG. 8 es un dibujo lineal de un dispositivo para el ensayo del tamaño de partículas, que incluye una forma de realización del nebulizador del presente dispositivo médico, conectado a un Impactor en Cascada.
La FIG. 9 es un dibujo lineal de un dispositivo para ensayo del tamaño de partículas, que incluye una segunda forma de realización del nebulizador del presente dispositivo médico, conectado a un Impactor en Cascada.
La FIG. 10 es un dibujo lineal de un dispositivo para el ensayo del tamaño de partículas, que incluye un nebulizador de la técnica anterior que está conectado a un Impactor en Cascada.
La FIG. 11 es un gráfico que muestra una fracción de tamaños de partículas nebulizadas en función del diámetro aerodinámico de las partículas nebulizadas que han sido generadas usando una forma de realización del nebulizador del presente dispositivo médico.
La FIG. 12 es un gráfico que muestra una fracción de tamaños de partículas nebulizadas en función del diámetro aerodinámico de las partículas nebulizadas que han sido generadas usando una segunda forma de realización del nebulizador del presente dispositivo médico.
La FIG. 13 es un gráfico que muestra una fracción de tamaños de partículas nebulizadas en función del diámetro aerodinámico de las partículas nebulizadas que han sido generadas usando un nebulizador de la técnica anterior.
Las FIG. 14a y 14b son unas vistas desde delante y en sección transversal de una válvula de control del regulador de heliox para usarse con el presente dispositivo médico.

La FIG. 15 es un gráfico del diámetro aerodinámico de las partículas en función de la fracción másica para budesonida nebulizada usando un caudal de heliox de 18 l/min (lpm) por cada uno de los elementos nebulizador y lumbrera lateral (LL).

La FIG. 16 es un gráfico del diámetro aerodinámico de las partículas en función de la fracción másica para albuterol nebulizado usando un caudal de heliox de 6 l/min por cada uno de los elementos nebulizador y lumbrera lateral.

La FIG. 17 es un gráfico del diámetro aerodinámico de las partículas en función de la fracción másica para budesonida nebulizada usando un caudal de heliox de 10 l/min por cada uno de los elementos nebulizador y lumbrera lateral.

La FIG. 18 es un gráfico del diámetro aerodinámico de las partículas en función de la fracción másica para albuterol nebulizado usando un caudal de heliox de 18 l/min por el nebulizador y de 0 l/min por la lumbrera lateral.

La FIG. 19 es un gráfico del diámetro aerodinámico de las partículas en función de la fracción másica para albuterol nebulizado usando un caudal de heliox de 10 l/min por el nebulizador y de 18 l/min por la lumbrera lateral.

La FIG. 20 es un gráfico del diámetro aerodinámico de las partículas en función de la fracción másica para albuterol nebulizado usando un caudal de heliox de 18 l/min por el nebulizador y de 10 l/min por la lumbrera lateral.

La FIG. 21 es una vista en perspectiva de una forma de realización del dispositivo médico que usa una única entrada de gas heliox.

La FIG. 22 es una vista en perspectiva del dispositivo médico sin ninguna bolsa de reserva, que no es de acuerdo con el invento.

Descripción detallada del invento

Se han desarrollado un dispositivo médico y un método mejorados para la administración por vía pulmonar de un fármaco con heliox a un paciente. El dispositivo y los métodos constituyen una mejora con respecto a los sistemas nebulizadores actualmente disponibles, en los cuales se puede introducir aire procedente del medio ambiente (p.ej. a través de la nariz de un paciente, rejillas de respiración abiertas en la máscara, etc.) y por lo tanto reducen indeseablemente la concentración de helio con respecto a los sistemas nebulizadores actualmente disponibles, que usan oxígeno como un gas propulsor y que usan un alto caudal de heliox en una lumbrera suplementaria que no suministra una cantidad efectiva de helio o de partículas en la gama de tamaños respirables. El dispositivo y el método que se describen actualmente usan heliox como el gas propulsor para el nebulizador, lo que proporciona una alta concentración tanto de helio como de partículas de fármaco en la gama de tamaños respirables, y el sistema cerrado evita sustancialmente una dilución de heliox con aire procedente del medio ambiente.

Como se usa en el presente contexto, el término “sistema cerrado”, en referencia al presente dispositivo médico, significa que el dispositivo, con su máscara de gas apropiadamente sujeta sobre la boca y la nariz de un paciente, no tiene efectivamente ninguna abertura que sea operativa para permitir que se inhale aire procedente del medio ambiente. En este sistema cerrado, la máscara u otra parte del dispositivo puede incluir, sin embargo, unos orificios que tienen válvulas de una sola vía para permitir que los gases exhalados sean expulsados desde el sistema.

El dispositivo médico

En una forma preferida de realización, el dispositivo comprende (a) un subconjunto de aerosolización que comprende una entrada de gas para su conexión con una primera fuente de gas heliox; (b) una máscara de gas que puede ser sujeta sobre la boca y la nariz de un paciente; (c) una entrada de gas secundario para su conexión con una segunda fuente de gas heliox; y (d) unos medios de conducto ramificado que comprenden una primera lumbrera de entrada, una segunda lumbrera de entrada y una lumbrera de salida. El subconjunto de aerosolización incluye además (i) un depósito para fármaco destinado a contener un fármaco que ha de ser administrado, (ii) unos medios de atomización para formar un aerosol de partículas (o gotitas) que comprenden el fármaco y que están dispersadas en un gas propulsor heliox recibido a partir de la primera fuente de gas heliox, y (iii) una salida de descarga para descargar el aerosol. La máscara de gas comprende una abertura para gas de fuente, que está en comunicación de fluido con la lumbrera de salida de los medios de conducto ramificado. La primera lumbrera de entrada de los medios de conducto ramificado está en comunicación de fluido con la salida de descarga del subconjunto de aerosolización, y la segunda lumbrera de entrada está en comunicación de fluido con la entrada de gas secundario. El dispositivo médico es capaz de funcionar como un sistema cerrado para evitar una dilución del aerosol con aire procedente del medio ambiente antes de y durante la inhalación del aerosol por el paciente.

En una forma de realización, el dispositivo incluye una bolsa de reserva. Por ejemplo, ésta puede ser proporcionada en comunicación de fluido con la segunda lumbrera de entrada de los medios de conducto ramificado. Generalmente, si el caudal total de heliox supera al caudal de respiración de pico de un paciente, entonces el dispositivo médico no requiere el uso de una bolsa de reserva. Una forma de realización del dispositivo sin la bolsa de reserva se muestra en la FIG. 22. Por otro lado, es posible que algo del caudal de pico del paciente y del volumen tidal (corriente) de pico de respiración supere al caudal total y al volumen de heliox del sistema en el dispositivo médico. En este caso, es preferible que el dispositivo médico incluya una bolsa de reserva para acumular los caudales de pico y el volumen tidal.

En todavía otra forma de realización, el dispositivo incluye solamente una única entrada de gas. Por ejemplo, el dispositivo podría incluir una bolsa de reserva que funciona de manera similar a un espaciador para un inhalador de dosis medidas (MDI = acrónimo de metered dose inhaler). Esto quiere decir que el aerosol está preparado y

escalonado en la bolsa de reserva para la subsiguiente inhalación. Por ejemplo, el heliox y el fármaco se podrían alimentar dentro de la bolsa de reserva, y luego se podrían liberar periódicamente a través de una válvula de una sola vía en unos medios de conducto conectados al producirse una demanda a través de una inhalación o una respiración mecánica. Véase la FIG. 21.

En otra forma de realización, el dispositivo incluye además una fuente de gas heliox comprimido, que está conectada con la entrada de gas del nebulizador. La fuente de gas heliox comprimido, en una forma de realización, puede ser conectada con la entrada de gas secundario. En una forma de realización, la fuente de gas heliox comprimido comprende un depósito acoplado con una única válvula reguladora que tiene dos salidas de descarga. En una forma de realización, la única válvula reguladora puede proporcionar caudales idénticos de heliox a través de cada una de las dos salidas de descarga.

El subconjunto de aerosolización genera un aerosol farmacéutico. El subconjunto puede comprender un nebulizador por chorros, un nebulizador neumático, un nebulizador ultrasónico o un nebulizador electrostático, tal como se conocen en la especialidad. En una forma preferida de realización, el dispositivo produce un aerosol en el que más de un 55 % en peso del fármaco está en la forma de partículas que tienen un diámetro mayor que o igual a 0,7 micrómetros y menor que 5,8 micrómetros. En una forma preferida de realización, el subconjunto de aerosolización comprende un nebulizador AIRLIFE MISTY-NEB® (de Allegiance Healthcare, McGaw Park, Illinois, EE.UU.). Alternativamente, el subconjunto de aerosolización puede estar adaptado para el suministro de un fármaco en forma de polvo seco. Esto quiere decir que el subconjunto puede ser diseñado para inyectar o liberar una dosis de un polvo seco dentro de una corriente circulante de gas heliox. Esto podría hacerse adaptando un conocido inhalador de polvos secos o inhalador de dosis medidas. En una forma de realización, el depósito para fármaco podría comprender un envase blister o una bolsa que contenga la dosis y luego el blister o la bolsa podría ser roto/a por un mecanismo de disparo mecánico. El flujo de gas podría entonces expulsar el fármaco desde la bolsa o el blister y dispersar el fármaco para su inhalación con el heliox.

La máscara de gas incluye por lo menos una abertura para recibir el aerosol a base de un fármaco y de heliox. Ella puede incluir adicionalmente una o más lumbreras de exhalación que comprende(n) una válvula de una sola vía para permitir que los gases exhalados sean expulsados desde la máscara de gas. La máscara de gas está por lo demás cerrada, con el fin de evitar un arrastre de aire procedente del medio ambiente, que diluiría de una manera indeseable la concentración de helio en el aerosol inhalado. En una forma alternativa de realización, se incluye una lumbrera de exhalación como parte de los medios de conducto ramificado, en vez de en la máscara de gas. En dicha forma de realización, se podrían incluir una o más válvulas de una sola vía en los medios de conducto ramificado para permitir una descarga de gases exhalados, al mismo tiempo que se evite un arrastre de aire dentro del sistema. En otra forma de realización, el dispositivo comprende una válvula de una sola vía colocada entre los medios de conducto ramificado y la entrada de gas secundario, de manera tal que la válvula de una sola vía es capaz de funcionar para impedir que el aerosol circule hacia fuera a través de la entrada de gas secundario.

El dispositivo médico se puede entender adicionalmente haciendo referencia a las formas de realización ejemplificadoras que se ilustran en las FIGS. 1-3. En la FIG. 1, un dispositivo médico **10** incluye un subconjunto de aerosolización **12**, una máscara de gas **14**, una bolsa de reserva **16** y unos medios de conducto ramificado **18**. Los medios de conducto ramificado **18** comprenden una primera lumbrera de entrada **32**, una segunda lumbrera de entrada **34** y una lumbrera de salida **36**. La primera lumbrera de entrada **32** está en comunicación con la salida de descarga **24** del subconjunto de aerosolización **12**. La segunda lumbrera de entrada **34** está en comunicación con la bolsa de reserva **16**. La lumbrera de salida **36** está conectada con la abertura para gas de fuente de la máscara de gas **14**. La máscara de gas **14** está provista de una correa elástica **26** para sujetar la máscara sobre la boca y la nariz del paciente. El dispositivo médico **10** incluye además una entrada de gas secundario **28** para su conexión con una segunda fuente de gas heliox. La entrada de gas secundario **28** está conectada con la bolsa de reserva **16**. Un par de mangueras flexibles (p.ej. tuberías para oxígeno clásicas o resistentes al aplastamiento) **30a** y **30b** conectan la entrada de gas **20** y a la entrada de gas secundario **28** con las fuentes primera y segunda de gas heliox respectivamente.

Tal como se muestra en las FIGS. 1-3, el subconjunto de aerosolización **12** incluye una entrada de gas **20** para su conexión con una primera fuente de gas heliox, un depósito para líquido **22** destinado a contener un líquido que comprende un fármaco, y una salida de descarga **24** para descargar el aerosol. La FIG. 2 muestra un subconjunto de aerosolización que comprende un nebulizador, con una parte superior **21** que no está acoplada con una parte inferior **23**, por ejemplo para permitir la carga del depósito para líquido con una dosis de una solución o suspensión de fármaco. La FIG. 3 muestra a la parte superior **21** y a la parte inferior **23** acopladas y listas para su conexión con la primera fuente de gas heliox y con los medios de conducto ramificado **18**.

Los medios de conducto ramificado son esencialmente cualquier estructura que pueda servir como un conducto para la circulación de un gas o aerosol. Éstos pueden ser formados, p.ej. ensamblados a partir de una tubería de material plástico resistente al aplastamiento y de unas piezas de conectadores disponibles en la técnica especializada. Éstos pueden ser proporcionados en una diversidad de formas y diseños. En una forma de realización, la primera lumbrera de entrada de los medios de conducto ramificado es coaxial con la lumbrera de salida de los medios de conducto

ramificado. En otra forma de realización, los medios de conducto ramificado comprenden un conector de conducto con forma de T, un conector de conducto con forma de Y, o un conector de conducto con forma de Y paralela. Son posibles varias configuraciones diferentes de los medios de conducto ramificado. Unas pocas de ellas se ilustran en las FIGS. 4-6.

Las fuentes de gas heliox son típicamente uno o más depósitos de gas heliox comprimido. En una forma preferida de realización, un único depósito proporciona ambas fuentes. De manera preferible, dicho depósito de fuente está acoplado a una única válvula reguladora que tiene dos salidas de descarga de gas, con el fin de conectarla con el par de mangueras flexibles. En una forma preferida de realización, la única válvula reguladora proporciona unos caudales idénticos de heliox a través de cada una de las dos salidas de descarga. Dicha válvula reguladora se ilustra en las FIGS. 14A y 14B. La válvula **50** incluye un acoplamiento de conector **52**, para la conexión a un depósito de gas heliox comprimido. El flujo de heliox a través de las lumbreras de descarga **54a** y **54b** se puede controlar ajustando el botón **53** para controlar el flujo. De manera preferible, el caudal de heliox es ajustado a un caudal previamente determinado, especificado, y el botón **53** para controlar el flujo se convierte simplemente en un botón de "ABRIR/CERRAR". En una forma alternativa de realización se proporcionan dos o más medios de control con el fin de controlar el flujo de heliox por la entrada de gas y por la entrada de gas secundario, p.ej. con un botón de control separado con el fin de controlar el caudal de gas por cada una de las entradas.

En todavía otra forma de realización, el dispositivo está adaptado para su uso con un aparato de ayuda /asistencia) de la respiración (p.ej. para pacientes que respiran mecánicamente) destinado a su uso con pacientes que son incapaces de respirar por sí solos. Por ejemplo, el aparato podría comprender un tubo de respiración para su introducción en la vía respiratoria del paciente, que suministra heliox procedente de una segunda fuente a los pulmones de un paciente. En una modificación, la bolsa de reserva se podría suprimir y el correspondiente receptor en el conducto ramificado en Y podría ser sujeto a la tubería que procede del aparato respirador (con flujo de heliox) y entonces se podría suprimir la máscara y el correspondiente receptor se podría sujetar a la tubería que lleva al tubo de respiración con el fin de permitir que el sistema sea configurado dentro del circuito del aparato respirador. Alternativamente, en lugar de una máscara, el sistema podría incluir un adaptador en T que podría conectar en línea con la tubería de aparato respirador, que procede del aparato respirador, con el paciente. Esta pieza en T sería similar al adaptador en "Te" que conecta el subconjunto de aerosolización en las FIGS. 8 y 9.

Heliox

Como se usa en el presente contexto, el término "heliox" se refiere a una mezcla gaseosa de helio y oxígeno, en la que la mezcla comprende más de un 50 % (vol. = en volumen) de helio (He) y por lo menos un 15 % (vol.) de oxígeno (O₂). En una forma de realización, el heliox comprende más de un 75 % (vol.) de He y entre un 18 y 25 % (vol.) de O₂. En una forma preferida de realización, el heliox se compone esencialmente de alrededor de 80 % (vol.) de He y de alrededor de 20 % (vol.) de O₂. El heliox deberá cumplir o superar las normas aplicables (p.ej. en cuanto a pureza) establecidas para gases farmacéuticos o médicos. Dicho heliox está disponible comercialmente, por ejemplo a partir de BOC Gases (Murray Hill, Nueva Jersey, EE.UU.).

Para usarse con el dispositivo médico que aquí se describe, el heliox es proporcionado preferiblemente en un depósito rellenable presurizado, clásico. De manera preferible, el depósito está provisto de la válvula de control del flujo que aquí se describe, la cual tiene dos lugares de descarga (p.ej. boquillas para la conexión de tuberías) para acoplarse con el dispositivo médico que se ha detallado anteriormente.

Fármacos

Como se usa en el presente contexto, el término "fármaco" incluye cualquier agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico que sea apropiado para su administración por vía pulmonar a un paciente. El término "fármaco" incluye combinaciones de diferentes fármacos, a menos que se indique explícitamente un único fármaco. Antes de una aerosolización, el fármaco puede estar en una forma líquida pura, en una solución que comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable, en una suspensión de partículas sólidas dispersadas en un medio líquido farmacéuticamente aceptable, o en una forma de polvo seco (el fármaco puro o una mezcla del fármaco y de uno o más materiales excipientes conocidos en la especialidad). Una aerosolización (p.ej., por nebulización o por dispersamiento de un polvo seco) produce un aerosol que comprende el fármaco. Tal como se usa en el presente contexto, el término "aerosol" se refiere a una fina dispersión de partículas (p.ej., gotitas líquidas, partículas sólidas, o una combinación de ellas) dispersadas en un medio gaseoso, que para los presentes métodos y dispositivos es un heliox.

En formas de realización preferidas, el fármaco está indicado para el tratamiento o la administración de enfermedades respiratorias tales como un asma, una enfermedad obstructiva pulmonar crónica (CPOD, acrónimo de chronic pulmonary obstructive disease), un enfisema, una bronquitis crónica, una displasia broncopulmonar (BPD, acrónimo de broncho pulmonary dysplasia), el síndrome de angustia respiratoria (RDS, acrónimo de respiratory distress syndrome) neonatal, una bronquiolitis, el síndrome de Croup o crup, un estridor posterior a la extubación, una fibrosis pulmonar, una neumonía o una fibrosis quística (CF). En otras formas preferidas de realización el fármaco o la combinación de fármacos está indicada o es útil de otro modo en el tratamiento o la administración de un cáncer pulmonar (p.ej. un carcinoma de células escamosas, un adenocarcinoma, etc.) o de un SIDA. En otras formas de realización, el fármaco es para cualquier indicación en la que sea deseable suministrar el fármaco

mediante administración por vía pulmonar. El fármaco puede estar indicado para tener un efecto sistémico, regional o local o para finalidades de diagnóstico.

En una forma de realización, el fármaco es una proteína o un péptido. En otra forma de realización, el fármaco tiene incorporado un anticuerpo monoclonal.

- 5 En diversas formas de realización, el fármaco es un agente broncodilatador, un agente antiinflamatorio, un antibiótico, un agente expectorante o un agente efectivo para disminuir o aumentar la producción de mucosidad, o una combinación de éstos.

10 En una forma preferida de realización, el fármaco comprende un agente broncodilatador. Ejemplos representativos de tipos apropiados de agentes broncodilatadores incluyen agentes agonistas beta (de acción larga o de acción breve), agentes anticolinérgicos (p.ej. ipratropio), y metilxantinas. Se prefieren típicamente los agentes agonistas beta. Unos ejemplos de apropiados agentes agonistas beta incluyen albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, pirbuterol, metaproterenol, terbutalina, y mesilato de bitolterol. El albuterol, por ejemplo, es proporcionado típicamente como una solución acuosa de sulfato de albuterol.

15 Ejemplos representativos de apropiados tipos de agentes antiinflamatorios incluyen esteroides, cromolín, nedocromil, y agentes inhibidores de leucotrienos (p.ej. zafirlukast o zileuton). Los corticosteroides son los esteroides preferidos típicamente para inhalación. Ejemplos de corticosteroides apropiados incluyen beclometasona, betametasona, ciclotetasona, dexametasona, triamcinolona, budesonida, butixocort, ciclesonida, fluticasona, flunisolida, icometasona, mometasona, tixocortol y loteprednol. Los corticosteroides preferidos incluyen budesonida, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, mometasona, fometerol, flunisolida y acetona de triamcinolona. Otros esteroides apropiados para la administración por vía pulmonar incluyen testosterona, progesterona, y estradiol.

25 Ejemplos de antibióticos incluyen penicilinas (p.ej. azlocilina), cefalosporinas (p.ej., cefotiam o ceftriaxona), carbapenemos, monobactams, aminoglicósidos (p.ej., estreptomina, neomicina, gentamicina, amikacina o tobramicina), quinolonas (p.ej., ciprofloxacina), macrólidos (p.ej., eritromicina), nitroimidazoles (p.ej., tinidazol), lincosamidas (p.ej., clindamicina), glicopéptidos (p.ej., vancomicina), y polipéptidos (p.ej., bacitracina). En una forma de realización, el fármaco es tobramicina, de la que se ha mostrado que es efectiva para administración de infecciones pseudomonales en pacientes de fibrosis quística.

30 En otras formas de realización, el fármaco es un agente antineoplásico, tal como paclitaxel o docetaxel; un péptido o una proteína terapéutico/a, tal como insulina, calcitonina, leuprolida, el factor estimulante de colonias de granulocitos, un péptido relacionado con la hormona paratiroidea, o somatostatina; un anticuerpo monoclonal; un fármaco radiactivo, o un agente antiviral.

Métodos de uso/tratamiento

Los métodos que se describen seguidamente no forman parte del invento reivindicado.

35 El presente dispositivo médico se puede usar para suministrar uno o más fármacos a los pulmones de un paciente. El método comprende las etapas de

40 (a) proporcionar un dispositivo médico que comprende unos medios de aerosolización, unos medios de conducto, una máscara de gas y por lo menos una fuente de gas heliox, en que el dispositivo médico es capaz de funcionar como un sistema cerrado para evitar un arrastre de aire procedente del medio ambiente en el interior de un aerosol producido dentro de dicho dispositivo médico; (b) proporcionar una dosis de un fármaco en una forma líquida o de polvo seco; (c) usar los medios de aerosolización para formar un aerosol de partículas o gotitas dispersadas en una primera porción de gas heliox que circula con un primer caudal, en que dichas partículas o gotitas comprenden el fármaco y dicha primera porción de gas heliox procede de dicha por lo menos una fuente de gas heliox; y (d) hacer circular el aerosol a través de los medios de conducto y dentro de la máscara de gas, que está sujeta sobre la boca y la nariz de un paciente de una manera tal que el paciente inhale el aerosol sin ninguna dilución del aerosol con aire procedente del medio ambiente, antes de y durante la inhalación del aerosol por el paciente.

45 El método comprende además introducir simultáneamente una segunda porción de heliox dentro de los medios de conducto o dentro de la máscara de gas con un segundo caudal. En esta forma de realización, las porciones primera y segunda de heliox constituyen conjuntamente de manera preferible entre alrededor de 50 y 85 % vol. de helio (p.ej. entre aproximadamente 60 y 85 % vol. de helio, entre 70 y 80 % vol. de helio o a aproximadamente 80 % vol. de helio). En uno de los casos, las porciones primera y segunda de heliox comprenden cada una 80 % vol. de helio.

Alternativamente, el primer caudal está situado entre 6 y 30 litros por minuto (lpm), de manera preferible entre 15 y 20 litros por minuto, En el caso de que haya una segunda porción de heliox introducida simultáneamente en los medios de conducto o en la máscara de gas con un segundo caudal, el segundo caudal está situado preferiblemente entre 6 y 30 litros por minuto, más preferiblemente entre 15 y 20 litros por minuto. En uno de los casos, el primer

caudal y el segundo caudal son cada uno de aproximadamente 18 litros por minuto. En otro de los casos, el caudal combinado de las porciones primera y segunda de heliox proporcionadas al dispositivo médico está situado entre 6 y 60 litros por minuto (p.ej., entre 25 y 45 litros por minuto, entre 30 y 40 litros por minuto, o es de aproximadamente 36 litros por minuto). En una forma de realización que usa un nebulizador por chorros o neumático, las porciones primera y segunda de heliox comprenden conjuntamente 80 % vol. de helio, y el caudal combinado de las porciones primera y segunda de heliox, proporcionadas al dispositivo médico está situado entre 30 y 40 litros por minuto.

Como una alternativa, la cantidad de fármaco proporcionado y la manera de funcionamiento de los medios de aerosolización son efectivas para suministrar una dosis de fármaco durante un período de tiempo comprendido entre 1 y 30 minutos (p.ej. entre aproximadamente 5 y 15 minutos).

Generalmente, una dosis del fármaco se carga en primer lugar dentro del subconjunto de aerosolización, y el subconjunto de aerosolización es conectado, si es que ya no está conectado, con el conducto ramificado. Las conducciones para suministro de heliox son conectadas con el subconjunto de aerosolización y con la entrada de gas secundario. Entonces, se comienza el flujo de heliox al dispositivo por ambas entradas de gas del dispositivo.

El caudal de heliox por el subconjunto de aerosolización está situado preferiblemente entre 5 y 25 l/min, de manera más preferible entre 15 y 20 l/min, y de manera sumamente preferible es de 18 l/min. El caudal de heliox por la entrada de gas secundario es de manera preferible hasta de un total combinado de 70 l/min (p.ej., de más que 10, 15, 20 ó 30 l/min, y p.ej. de menos que 60, 50, 40 o 35 l/min).

Para el tratamiento de una exacerbación de un asma moderado o agudo severo u otra obstrucción reversible de la vía respiratoria superior, el subconjunto de aerosolización comprende un nebulizador, de manera preferible un nebulizador AIRLIFE® MISTY-NEB®, el caudal de heliox por el nebulizador está situado entre 15 y 20 l/min (p.ej., es de 18 l/min). El fármaco es un agente broncodilatador (p.ej. un agente agonista beta tal como albuterol), y el caudal de heliox por la bolsa de reserva (procedente de la entrada de gas secundario) está situado entre 15 y 20 l/min (p.ej. es de 18 l/min).

Los caudales reales de heliox para una aplicación particular se deberían seleccionar con el fin de llevar al máximo la fracción respirable del fármaco que se ha de suministrar (p.ej., para conseguir un alto % en masa de fármacos, que en la forma de aerosol están comprendidos en partículas que tienen un diámetro aerodinámico situado entre aproximadamente 1 y 5 micrómetros, y de manera preferible distribuido normalmente en alrededor de aproximadamente 1 a 1,5 micrómetros, durante el deseado período de tiempo de suministro. Los caudales de heliox pueden ser críticos, puesto que el uso de heliox para producir un fármaco aerosolizado cambia la distribución de los tamaños de partículas y la eficiencia del nebulizador debido a la diferencia de densidades del gas heliox en comparación con la de los gases actualmente usados (p.ej., oxígeno comprimido o aire comprimido). Por ejemplo, en unos caudales equivalentes a los de oxígeno o aire comprimido, la aerosolización con heliox da como resultado una diferente distribución de tamaños de partículas y menos cantidad salida total suministrada a partir del nebulizador. Por ajuste de los caudales (típicamente por aumento del caudal) de heliox, la distribución de tamaños de partículas y la cantidad salida total se pueden optimizar para que sean equivalentes o mejores que en los nebulizadores propulsados con oxígeno o aire comprimido. Estos factores, acoplados con la capacidad de gas heliox para convertir zonas de flujo turbulentas en un flujo laminar, hacen máximas la penetración del fármaco y la distribución en los pulmones. El aerosol comprende por lo menos alrededor de 60 % de helio con el fin de convertir un flujo turbulento en un flujo laminar en los pacientes.

Los métodos para el suministro de fármacos que aquí se describen son útiles en el tratamiento o la administración de enfermedades respiratorias, que incluyen, pero no se limitan a, un asma, una enfermedad obstructiva pulmonar crónica (COPD), un enfisema, una bronquitis crónica, una displasia broncopulmonar (BPD), el síndrome de angustia respiratoria (RDS) neonatal, una bronquiolitis, el síndrome de Croup, un estridor posterior a la extubación, un fibrosis pulmonar, una fibrosis quística (CF), infecciones bacterianas o víricas, un crecimiento de tumores, un cáncer, una neumonía y/o un deterioro del tejido pulmonar debido a quemaduras o a la inhalación de humo.

Un método de tratar a un paciente que padece de una obstrucción y/o inflamación parcial aguda de la vía respiratoria superior comprende las etapas de (a) proporcionar un dispositivo médico que comprende unos medios de aerosolización, unos medios de conducto, una máscara de gas y por lo menos una fuente de gas heliox, en que el dispositivo médico es capaz de funcionar como un sistema cerrado para impedir un arrastre de aire procedente del medio ambiente dentro de un aerosol producido dentro de dicho dispositivo médico; (b) proporcionar una dosis de un fármaco en una forma líquida o de polvo seco, incluyendo dicho fármaco un agente broncodilatador, un agente antiinflamatorio, o ambos; (c) usar los medios de aerosolización del dispositivo médico para formar un aerosol de partículas o gotitas dispersadas en un gas heliox procedente de dicha por lo menos una fuente de heliox, en que dichas partículas o gotitas comprenden dicho fármaco; y (d) hacer circular el aerosol a través de los medios de conducto y dentro de la máscara de gas que está sujeta sobre la boca y la nariz de un paciente, de una manera tal que el paciente inhale el aerosol. De manera preferible, la concentración de helio en el aerosol inhalado por el paciente está situada entre 60 y 85 % vol. (p.ej., entre aproximadamente 70 y 80 % vol.)

En un ejemplo, el agente broncodilatador comprende un agente agonista alfa, un agente agonista beta o una mezcla racémica de éstos. Ejemplos de agentes agonistas beta incluyen albuterol, formoterol, salmeterol, pirbuterol, metaproterenol, terbutalina, y mesilato de bitolterol. En uno de los casos, el agente broncodilatador comprende una mezcla racémica de epinefrina, que exhibe una actividad agonista alfa y beta.

- 5 En otro ejemplo, el agente broncodilatador comprende un agente anticolinérgico, tal como el que comprende bromuro de ipratropio,

En todavía otro ejemplo, el agente antiinflamatorio se selecciona entre esteroides, cromolín, nedocromil, y agentes inhibidores de leucotrienos. En uno de los casos, el esteroide es un corticosteroide. Ejemplos de corticosteroides son beclometasona, betametasona, ciclometasona, dexametasona, triamcinolona, budesonida, butixocort, ciclesonida, fluticasona, flunisolida, icometasona, mometasona, tixocortol, loteprednol, budesonida, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, mometasona, fometerol, flunisolida, y acetona de triamcinolona, testosterona, progesterona y estradiol.

El presente invento se puede entender de manera óptima haciendo referencia a los siguientes Ejemplos no limitativos.

15 **Ejemplo 1: Tratamiento de un asma con albuterol y heliox —Técnica anterior**

Se realizó un estudio piloto usando un sistema abierto, que incluye una embocadura y un adaptador en forma de pieza en T (Airlife® Misty-Neb®, de Allegiance Healthcare Corp., McGaw Park, IL) para nebulizar albuterol. En este estudio piloto, los pacientes testigos habían recibido albuterol nebulizado con oxígeno, mientras que los pacientes sometidos a estudio recibieron albuterol nebulizado con heliox a través de esta embocadura “abierta” y de este sistema de respiración con adaptador en forma de pieza en T. A partir de este estudio, no se detectaron diferencias en la espirometría entre la nebulización de albuterol con heliox y con oxígeno.

Se estableció la hipótesis de que un arrastre de aire procedente del medio ambiente estaba disminuyendo la concentración efectiva del heliox que era suministrado al paciente con este sistema.

25 **Ejemplo 2: Tratamiento de un asma con albuterol y heliox sin dilución del heliox por aire arrastrado**

A la vista del estudio piloto y de la hipótesis acerca de un arrastre de aire que se ha descrito en el Ejemplo 1, se diseñó un nuevo sistema de suministro (un prototipo anterior del dispositivo mostrado en la FIG. 1) para asegurar el suministro de una alta concentración de heliox a las vías respiratorias de un paciente. Se realizó un nuevo estudio para comprobar la hipótesis.

Cuarenta y cinco pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir albuterol nebulizado con oxígeno (testigo) frente a albuterol nebulizado con heliox. En la línea de base, la demografía, las medicaciones de un asma de pacientes externos, los signos vitales, la saturación con oxígeno y el volumen expiratorio forzado en un segundo (FEV₁) no eran diferentes entre los dos grupos. Se administraban tres tratamientos consecutivos con albuterol a cada grupo.

Individuos sometidos a estudio

Los individuos sometidos a estudio eran pacientes adultos que se presentaron al Departamento de Urgencias del Centro Médico de la Universidad de Chicago por una exacerbación de un asma agudo severo. El estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional y todos los pacientes reclutados dieron un consentimiento informado por escrito antes del comienzo del estudio. Eran elegibles los pacientes con una edad de 50 años o que cumplieran con los criterios de la Sociedad Torácica Americana para el diagnóstico de un asma. Para asegurar que fueran estudiados solamente los que tenían un asma persistente grave, solamente fueron reclutados en el estudio los pacientes con un volumen expiratorio forzado en un segundo (es decir el FEV₁) de línea de base, que era menor que el cincuenta por ciento del predicho.

Diseño del estudio y protocolo de tratamiento

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir albuterol nebulizado o bien con oxígeno (testigo) o con un heliox 80:20 como el gas propulsor. El sistema de suministro de heliox consistía en una máscara facial conectada por una pieza en Y con el nebulizador (Airlife® Misty-Neb® Nebulizer) en un ramal y una bolsa respiratoria sin recirculación en el otro ramal (como se muestra en la Fig. 1). El caudal de heliox por el nebulizador fue ajustado a 10 litros/minuto (a través de un medidor del caudal calibrado con oxígeno, por lo tanto equivalente a un caudal de heliox de 18 l/min). Un caudal separado de 10 litros/minuto de heliox (a través de un medidor del caudal calibrado con oxígeno, por lo tanto equivalente a un caudal de heliox de 18 l/min) se suministró a la bolsa respiratoria sin recirculación. Los pacientes testigos recibieron albuterol nebulizado con oxígeno (a razón de 10 l/min) suministrado a través de este sistema de respiración semi-cerrado idéntico. Los pacientes en los grupos tanto con heliox como testigos recibieron administrados un total de tres tratamientos consecutivos con albuterol, cada uno de los cuales consistía en 0,5 ml de albuterol al 0,5 % mezclado en 2,5 ml de una solución salina al 0,9 %. Cada tratamiento

continuó hasta que el nebulizador estuviera seco -- durante un período de tiempo de aproximadamente diez minutos, seguido por un período de tiempo de lavado de quince minutos. El período de tiempo total para el estudio fue de aproximadamente 90 minutos. Una terapia con corticosteroides para exacerbaciones de un asma fue dirigida por los médicos de la sala de urgencias, que no fueron implicados directamente en el estudio.

Mediciones espirométricas

El volumen expiratorio forzado en un segundo (FEV₁) fue medido en la línea de base y a los 15 minutos después de haberse completado cada uno de los tratamientos con albuterol usando un espirómetro portátil Vacumed Micro Spirometer (Ventura, CA). Con el fin de asegurar su exactitud para las finalidades de este estudio, el espirómetro fue ensayado cada dos semanas usando una jeringa de tres litros. Además, la exactitud de los registros del FEV₁ fue ensayada haciendo que los individuos realizaran maniobras expiratorias forzadas por medio del espirómetro portátil en caudales variables mientras que éste se encontraba conectado en línea con un sistema de ensayo de la función pulmonar Medical Graphics 1070. (Este sistema fue calibrado diariamente). Este ensayo se realizó también cada dos semanas durante los primeros tres meses del estudio y mensualmente después de éstos.

Los pacientes realizaron un mínimo de tres maniobras expiratorias forzadas con unos valores registrados de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Torácica Americana (American Thoracic Society: Standardization of spirometry [normalización de la la espirometría] – actualización de 1994, *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 152:1107-36 (1995)). Todas las mediciones espirométricas fueron hechas por unos investigadores que eran desconocedores del gas usado para la nebulización de albuterol. Para las finalidades del estado de desconocimiento de los investigadores, el investigador del estudio no estaba presente durante los tratamientos con albuterol y no entró en la sala del paciente hasta 15 minutos después de que el tratamiento estuviera terminado. A los pacientes no se les dijo explícitamente en qué ramal del tratamiento habían sido distribuidos al azar; sin embargo, a causa de los potenciales cambios de voz mientras que respiraban el heliox, no fue posible asegurar que los pacientes fueran desconocedores de cual terapia recibían ellos.

Análisis estadísticos

Los datos demográficos, las medicaciones de un asma crónico, la administración de corticosteroides en la sala de urgencias, los signos vitales (la frecuencia cardíaca, la presión arterial media, la frecuencia respiratoria), la saturación con oxígeno mediante oximetría de pulso, la duración de permanencia en la sala de urgencias y los ingresos en el hospital desde la sala de urgencias se registraron para todos los pacientes. Los datos son expresados como la media $\pm$ DT (desviación típica) cuando se distribuyeron normalmente y como la mediana (el intervalo entre cuartiles) cuando no se distribuyeron normalmente. Los datos de intervalos fueron comparados usando un ensayo t de Student de dos colas o un ensayo de Mann Whitney U de acuerdo con la normalidad de la distribución, los datos categóricos fueron comparados usando el ensayo de Chi cuadrado o Exacto de Fisher cuando procediese. Los cambios porcentuales en las mediciones de los signos vitales desde la línea de base ([signo vital después del tratamiento con albuterol – signo vital en la línea de base/signo vital en la línea de base] x 100) después de cada tratamiento con un nebulizador fueron comparados usando un análisis de mediciones repetidas de la varianza en dos vías (ANOVA). El ensayo de Student-Newman-Keuls se usó para comparar las diferencias entre los grupos con heliox y los grupos testigos después de cada tratamiento de nebulización cuando procediese. Los valores del FEV₁ en bruto y el cambio porcentual en el FEV₁ desde la línea de base ([FEV₁ después del tratamiento con albuterol - FEV₁ en la línea de base/FEV₁ en la línea de base] x 100) para los dos grupos fueron comparados usando el ensayo de Mann-Whitney U con una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Una diferencia de 25 % en el cambio porcentual en el FEV₁ entre los grupos testigo y con heliox fue considerada clínicamente importante. Usando una desviación típica de 28 % (basándose en un trabajo preliminar), un error α de 0,05 y un error β de 0,020, se estimó que un total de 42 pacientes (21 en cada grupo) necesitarían evitar un error del tipo II. Se consideró que un valor de P de < 0,05 indica una significancia estadística, excepto cuando se aplicó una corrección de Bonferroni para comparaciones de tres tratamientos con albuterol consecutivos. En esta situación se consideró que un valor de P < 0,0167 indica una significancia estadística.

Resultados

Fueron reclutados en este estudio un total de 45 pacientes (16 varones, 29 mujeres). Como se observa en la Tabla 1 no había diferencias demográficas entre los dos grupos. Veintidós pacientes fueron asignados aleatoriamente a albuterol nebulizado con oxígeno (testigos) y 23 fueron asignados aleatoriamente a albuterol nebulizado con heliox. La frecuencia cardíaca, la presión sanguínea arterial media, la frecuencia respiratoria y la saturación con oxígeno no difieren entre los dos grupos en la línea de base (Tabla 2). Sin embargo, tal como se bosqueja en la Tabla 2, el cambio porcentual en la frecuencia cardíaca después de una nebulización con albuterol era significativamente diferente en el grupo con heliox cuando se comparaba con la del grupo testigo. Globalmente, el grupo con heliox demostró un aumento en la frecuencia cardíaca desde la línea de base, comparada con la disminución en la frecuencia cardíaca en el grupo testigo. No hubo otras diferencias significativas en ninguno de los signos vitales ni en la oximetría de pulso entre los grupos en ningún punto durante el estudio (Tabla 2).

Los valores de FEV₁ en la línea de base (tanto el valor en bruto como el porcentaje predicho) no eran diferentes entre los dos grupos (Tabla 1). Las tasas de ingreso en el hospital fueron similares en ambos grupos (6 de 23 en el grupo con heliox y 6 de 22 en el grupo testigo, P = 0,81). No había diferencias entre los dos grupos con respecto al

uso en pacientes externos de agentes agonistas de β_2 , corticosteroides inhalados, corticosteroides sistémicos, teofilina o agentes inhibidores de leucotrienos (Tabla 1). El uso del tabaco era raro y no había diferencias entre los hábitos de fumar entre los dos grupos (Tabla 1). Diecinueve de 23 en el grupo con heliox y 20 de 22 en el grupo testigo recibieron un tratamiento con corticosteroides por vía sistémica en la sala de urgencias ($P = 0,67$).

La exactitud del espirómetro portátil permaneció dentro de las pautas de guía de la Sociedad Torácica Americana para vigilar los dispositivos a lo largo del estudio. Durante cada comparación de su calibración, los valores de FEV₁ estaban siempre dentro de un 5 % del valor obtenido simultáneamente a partir del espirómetro en el laboratorio de la función pulmonar. Se observaron unos resultados satisfactorios similares después de ensayar el espirómetro portátil frente a la jeringa de tres litros. Todos los pacientes reclutados en el estudio fueron capaces de realizar tres maniobras espiratorias forzadas de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Torácica Americana (American Thoracic Society: Standardization of spirometry - actualización de 1994, Am. J Respir. Crit. Care Med. 152:1107-36 (1995)).

Después de cada uno de los tres tratamientos con albuterol, el grupo con heliox tenía un cambio porcentual más alto en el FEV₁ que el grupo testigo. A continuación del tratamiento 1 con albuterol, el cambio porcentual medio en el FEV₁ era de 14,6 % en el grupo testigo y de 32,4 % en el grupo con heliox ($P = 0,007$). Después del tratamiento 2, los resultados fueron de 22,7 % frente a 51,5 % respectivamente ($P = 0,007$). Después del tratamiento 3, los resultados fueron de 26,6 % frente a 65,1 % respectivamente ($P = 0,016$). Usando una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, la diferencia era significativa después de cada tratamiento con un nebulizador. Estos resultados se detallan gráficamente en la FIG. 7, que muestra los valores del FEV₁ para los grupos testigo y con heliox después de cada uno de los tres tratamientos. Una línea llena horizontal dentro de la caja es el valor de la mediana. Una caja delinea un intervalo entre cuartiles. Los bigotes son unas líneas que se extienden desde la caja hasta los valores más altos y más bajos, excluyendo los valores atípicos (* $p = 0,007$ para la comparación entre los FEV₁ testigo y con heliox después de un primer tratamiento con un nebulizador de albuterol. ** $p = 0,007$ para la comparación entre los FEV₁ testigo y con heliox después del segundo tratamiento con un nebulizador de albuterol. ^ $p = 0,016$ para la comparación entre los FEV₁ testigo y con heliox después del tercer tratamiento con un nebulizador de albuterol).

El cambio porcentual en el FEV₁ en el grupo con heliox era significativamente mayor que en el grupo testigo en pacientes con grados similares de obstrucción de las vías respiratorias en la línea de base. Los pacientes tenían una grave obstrucción de las vías respiratorias basándose en sus valores predichos porcentuales del FEV₁ en la línea de base. En el grupo con heliox, el cambio porcentual en el FEV₁ era más del doble del que tenía el grupo testigo en todos los tres puntos estudiados. En cada medición espirométrica después del tratamiento, la diferencia era significativa según el ensayo de Mann-Whitney U y permanecía significativa después de una corrección de Bonferroni.

Discusión

Este estudio muestra que el albuterol nebulizado con heliox conduce a una broncodilatación más efectiva cuando se le compara con el albuterol nebulizado con oxígeno en unos pacientes que se presentaron en la sala de urgencias con exacerbaciones de un asma agudo severo. Esto sugiere que el heliox es más eficiente que el oxígeno como un vehículo para la nebulización por chorros del albuterol durante unas exacerbaciones de un asma, tal como resulta manifiesto por las mejoras en la espirometría. Por lo tanto, el helio, cuando se inhala en una concentración suficientemente alta, puede suministrar albuterol nebulizado a su sitio de acción de una manera más eficiente que el oxígeno en pacientes con exacerbaciones de un asma agudo. La diferencia en las respuestas de la frecuencia cardíaca en los dos grupos, y similarmente el resultado de un suministro más efectivo de albuterol a las vías respiratorias distantes en el grupo con heliox, apoyan esta suposición.

Tabla 1: Sumario de pacientes

	Testigo	Heliox	Valor de P
N	22	23	
Edad	34,7 ± 10,9	30,3 ± 8,6	0,14
Nº de varones/hembras	9/13	7/16	0,67
Altura (cm)	171,2 ± 10,2	167,8 ± 12,3	0,33
FEV ₁ en la línea de base (litros)	1,18 ± 0,38	1,17 ± 0,40	0,93
FEV ₁ en la línea de base (% predicho)	32,8 ± 11,3	32,4 ± 9,2	0,91
Medicaciones de un asma crónico			
Agente agonista β -2 (%)	17 (77 %)	20 (87 %)	0,46
Corticosteroides inhalados (%)	9 (41 %)	6 (26 %)	0,35
Corticosteroides sistémicos (%)	5 (23 %)	1 (4 %)	0,10
Teofilina	4 (18 %)	1 (4 %)	0,19
Agentes inhibidores de leucotrienos (%)	3 (14 %)	1 (4 %)	0,35
Uso del tabaco (%)	2 (9 %)	1 (4 %)	0,61

Edad, altura y FEV₁ en la línea de base (litros y % predicho) informado como media ± DT

Tabla 2: Signos vitales y oximetría de pulso

	Testigo	Heliox	Valor de P
Número de individuos sometidos a ensayo	22	23	
HR en la línea de base (latidos/minuto)	103,6 ± 21,2	96,2 ± 18,2	0,22
% del cambio de HR por RM ANOVA			0,009
% del cambio de la HR después de neb 1 (S-N-K)	-8,7 ± 7,4	-0,9 ± 7,8	0,01
% del cambio de la HR después de neb 2 (S-N-K)	-4,6 ± 8,7	1,0 ± 11,3	0,08
% del cambio de la HR después de neb 3 (S-N-K)	-2,7 ± 12,7	5,6 ± 12,0	0,01
MAP en la línea de base (mm de Hg)	92,7 ± 12,3	90,9 ± 14,4	0,64
% de cambio de la MAP por RM ANOVA			0,33
RR en la línea de base (respiraciones/minuto)	22,4 ± 4,5	20,7 ± 6,3	0,29
% de cambio de las RR por RM ANOVA			0,78
SpO ₂ en la línea de base (%)	95,9 ± 2,6	95,1 ± 2,2	0,29
% de cambio de la SpO ₂ por RM ANOVA			0,51

HR = frecuencia cardíaca, RM ANOVA análisis de la varianza en mediciones repetidas en dos vías,

S-N-K = Student Newman Keuls, MAP = presión arterial media, RR = frecuencia respiratoria,

SpO₂ = saturación con oxígeno por oximetría de pulso, NS = no significativo. Todos los valores se informaron como media ± DT.

Intuitivamente, podría parecer que, para algunos pacientes, el impacto de una terapia clásica (agentes agonistas β_2 inhalados y corticosteroides sistémicos) contrarrestaría ampliamente cualquier beneficio adicional derivado del heliox. Esta especulación es probable que se aplique si el heliox se usa para disminuir el trabajo respiratorio basándose en las propiedades físicas del gas o en su actividad como un gas para nebulizar el albuterol en su sitio de acción. Desde un punto de vista práctico, la nebulización con albuterol sirve para dos finalidades – un flujo mejorado del aire basándose en las propiedades físicas del gas así como una espirometría mejorada presumiblemente procedente del suministro mejorado de albuterol a su sitio de acción en los pulmones.

Este estudio muestra que la nebulización por chorros de albuterol con heliox mejora las mediciones espirométricas en pacientes con asma agudo más que la clásica nebulización con albuterol propulsada por oxígeno, y que el heliox debería ser considerado como un vehículo para la nebulización de albuterol en pacientes que se presentan con exacerbaciones de un asma agudo severo. Todos los asmáticos a los que se administró heliox para respirar a causa de sus propiedades físicas como gas deberían recibir el tratamiento usando un sistema de suministro cerrado sin recirculación, en un alto caudal. Además, los pacientes asmáticos que ya reciben heliox deberían tener tratamientos con albuterol nebulizado con heliox como el gas que fluye dentro del nebulizador.

Ejemplo 3: Distribución de tamaños de las partículas nebulizadas — Presente sistema de nebulización con heliox frente al sistema de nebulización con aire de la técnica anterior

Se realizó un estudio para comparar el rendimiento de dos formas de realización del sistema de nebulización con heliox que aquí se describe (denominado el nebulizador RES-Q-Neb®) con el de un nebulizador comercialmente disponible (HOPE®, de B&B Medical Technologies, Inc., Orangevale, California, EE.UU.) que es propulsado por aire. El sulfato de albuterol era el fármaco nebulizado.

Las mediciones se hicieron usando un Impactor en Cascada de Anderson (ACI acrónimo de Anderson Cascade Impactor) que se hacía funcionar con un caudal de aire de 28,3 l/min. Los nebulizadores fueron conectados uno cada vez a la misma pieza en T y al mismo collar. El ACI consistía en ocho escalones, un filtro de respaldo, y una entrada (garganta USP). El tamaño de corte fue como se mostraba en la Tabla 3.

Tabla 3: Parámetros de funcionamiento del ACI

Parte del sistema de nebulizador	Tamaño de corte (micrómetros)
Garganta USP	>9
Escalón 0	9
Escalón 1	5,8
Escalón 2	4,7
Escalón 3	3,3
Escalón 4	2,1
Escalón 5	1,1
Escalón 6	0,7
Escalón 7	0,4
Filtro de respaldo	<0,4

Los flujos de gas a través de los nebulizadores y del impactor fueron controlados con unos rotámetros que fueron ajustados con el calibrador de flujo DryCal Flow Calibrator (de BIOS International Co., Pomton Plains, NJ).

Se usó heliox (con 80 % de helio y 20 % de oxígeno a razón de 18 l/min para propulsar el Nebulizador RES-Q-Neb y otros 18 l/min de heliox fueron introducidos dentro del sistema por la lumbrera lateral de la bolsa de reserva. En una forma de realización, el Nebulizador RES-Q-Neb incluía un adaptador en "Y" (unos medios de conducto ramificado) como se muestran en la FIG. 8. En otra forma de realización, el RES-Q-Neb incluía un adaptador en "T" con otros medios de conducto ramificado, como se muestran en la FIG. 9. La elección del adaptador afectaba a la posición angular del nebulizador, que a su vez afectaba a la cantidad salida total desde el nebulizador y el tiempo durante el cual el nebulizador era capaz de funcionar antes de petardear. El adaptador en Y coloca el nebulizador en un ángulo de 45°, y con solamente 3 ml del fármaco en el depósito, el nebulizador funciona durante aproximadamente 1 minuto antes de petardear; sin embargo, si se colocan 5 ml (la cantidad máxima) del fármaco en el depósito, entonces el nivel de líquido rebasa la línea máxima a un lado del nebulizador, pero se necesitan aproximadamente 4 minutos de funcionamiento antes de que comience el petardeo. En contraste, el adaptador en "T" coloca al nebulizador en una posición vertical, y el nebulizador puede funcionar durante aproximadamente cuatro minutos cuando se han cargado 5 ml del fármaco dentro del depósito. Como cosa digna de mencionarse, la diferencia en la posición del nebulizador no afecta a la velocidad de generación del aerosol. El nebulizador HOPE era propulsado con aire comprimido a razón de 10 l/min (tal como se señala como guía en su etiqueta y en sus instrucciones incluidas) y 18 l/min de heliox se introdujeron en el sistema por una lumbrera lateral, tal como se muestra en la FIG. 10.

Un cierto tiempo de preparación para el funcionamiento se usó para cada ensayo con el fin de estabilizar la generación de un aerosol. El nebulizador RES-Q-Neb se preparó para el funcionamiento durante 15 s y el nebulizador HOPE se preparó para el funcionamiento durante 30 s. Seis ensayos se realizaron con el nebulizador RES-Q-Neb en las mismas condiciones (3 con el adaptador "Y" y 3 con el adaptador en "T") y cinco ensayos se realizaron con el nebulizador HOPE en las mismas condiciones.

Después de cada ensayo, el ACI y los nebulizadores vacíos fueron desmontados y lavados con agua desionizada. El agua de lavado fue recogida y la cantidad de fármaco remanente o recogida se determinó usando un análisis espectrofotométrico a 224 nm. Las mediciones de la absorbencia fueron convertidas en valores de base de la concentración de albuterol en una curva de calibración. A partir de los valores de concentración y los volúmenes de lavado conocidos, se calculó la masa de sulfato de albuterol recogida en cada escalón del ACI.

Los tamaños de partículas se expresan como diámetros aerodinámicos medianos másicos del 50 % (MMAD, acrónimo de mass median aerodynamic diameters).

La distribución de los tamaños de partículas para la media de cada sistema de nebulizador se muestra en las Tablas 4-6 y en las FIGS. 11-13. No hay ninguna diferencia significativa entre las formas de realización con el adaptador en "Y" y con el adaptador en "T" del RES-Q-Neb. El nebulizador HOPE muestra dos picos para la distribución, mientras que el nebulizador RES-Q-Neb muestra un único pico. Los caudales medios de salida de los diseños en Y y T eran similares (0,59 ml/min frente a 0,54 ml/min, respectivamente).

Tabla 4: Resultados obtenidos usando el nebulizador RES-Q-Neb (diseño en "T")

Escalón	Fracción 1B	Fracción 2A	Fracción 1C	Suma	Media
Adaptador	0,023	0,020	0,055	0,098	0,033
Pieza en T	0,017	0,024	0,010	0,051	0,017
Collar	0,010	0,010	0,002	0,023	0,008
Garganta	0,000	0,009	0,000	0,010	0,003
0	0,007	0,018	0,005	0,030	0,010
1	0,011	0,026	0,008	0,044	0,015
2	0,003	0,011	0,001	0,015	0,005
3	0,005	0,017	0,005	0,027	0,009
4	0,044	0,094	0,047	0,184	0,061
5	0,688	0,429	0,440	1,557	0,519
6	0,006	0,127	0,176	0,309	0,103
7	0,148	0,166	0,207	0,521	0,174
Filtro	0,037	0,049	0,045	0,131	0,044
Total	1,000	1,000	1,000	3,000	1,000

Tabla 5: Resultados obtenidos usando el nebulizador RES-Q-Neb (diseño en “Y”)

Escalón	Fracción 1B	Fracción 2A	Fracción 1C	Suma	Media
Adaptador	0,038	0,069	0,014	0,121	0,040
Pieza en T	0,026	0,022	0,015	0,062	0,021
Collar	0,004	0,013	0,010	0,028	0,009
Garganta	0,000	0,011	0,001	0,012	0,004
0	0,005	0,022	0,009	0,035	0,012
1	0,014	0,023	0,020	0,056	0,019
2	0,000	0,016	0,003	0,020	0,007
3	0,005	0,018	0,007	0,030	0,010
4	0,067	0,068	0,080	0,215	0,072
5	0,467	0,355	0,443	1,265	0,422
6	0,148	0,144	0,148	0,439	0,146
7	0,169	0,180	0,208	0,557	0,186
Filtro	0,056	0,060	0,043	0,159	0,053
Total	1,000	1,000	1,000	3,000	1,000

Tabla 6: Resultados obtenidos usando el nebulizador HOPE

Escalón	Fracción 1B	Fracción 2A	Fracción 1C	Fracción 1D	Fracción 2b	Suma	Media
Adaptador	0,105	0,077	0,073	0,081	0,074	0,409	0,082
Pieza en T	0,066	0,056	0,058	0,052	0,069	0,301	0,060
Collar	0,016	0,004	0,008	0,014	0,006	0,047	0,009
Garganta	0,033	0,037	0,036	0,030	0,035	0,171	0,034
0	0,098	0,123	0,116	0,096	0,117	0,550	0,110
1	0,139	0,164	0,154	0,138	0,160	0,755	0,151
2	0,039	0,047	0,044	0,045	0,044	0,218	0,044
3	0,088	0,110	0,109	0,090	0,099	0,496	0,099
4	0,118	0,112	0,120	0,121	0,123	0,595	0,119
5	0,221	0,205	0,238	0,234	0,235	1,133	0,227
6	0,017	0,017	0,005	0,026	0,003	0,068	0,014
7	0,038	0,035	0,033	0,052	0,025	0,184	0,037
Filtro	0,023	0,012	0,007	0,022	0,010	0,074	0,015
Total	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	5,000	1,000

- 5 Los expertos en la especialidad son conocedores de las fracciones de tamaños de partículas críticos que son parámetros indicativos e importantes para identificar a las partículas aptas para ser inhaladas y depositadas. Por ejemplo, unas partículas en la gama respirable son descritas con la mayor frecuencia como las que tienen unos tamaños comprendidos entre 1 y 5 μm , puesto que las partículas situadas por encima de 5 μm tienden a ser depositadas o filtradas en la boca, la nariz y la garganta, mientras que las que son menores que 0,05 μm tienden a ser inhaladas y exhaladas sin ser depositadas. Los dispositivos preferidos para la generación de aerosoles son los que producen unas partículas que tienen un tamaño distribuido lo más estrechamente que sea posible entre 1 y 1,5 μm , puesto que este tamaño tiende a llevar al máximo la deposición alveolar. Basándose en este reconocimiento, los datos demuestran con claridad la importante mejora obtenida con el dispositivo médico que comprende el RES-Q-Neb del presente invento en comparación con el nebulizador HOPE de la técnica anterior, la que demuestra que los presentes dispositivos proporcionan un sistema preferible de aerosolización con heliox.

La Tabla 7, por ejemplo, ilustra la importante diferencia entre algunas de las diferentes formas de realización del presente invento y las del nebulizador HOPE, como se describe por la fracción media de las partículas que están situadas dentro y fuera de una gama de tamaños, que se considera generalmente que indica una idoneidad para la deposición pulmonar. Los parámetros del método de ensayo de ACI dieron como resultado unos cortes ligeramente diferentes de 1 μm y 5 μm , que fueron de 0,7 μm y 5,8 μm , respectivamente, y por lo tanto fueron sustituidos para finalidades de clasificación.

Tabla 7: Comparación de fracciones de tamaños de partículas críticos

0,7 ≤ Fracción media < 5,8 µm		
<u>Diseño en "T"</u> 0,697	<u>Diseño en "Y"</u> 0,057	<u>HOPE</u> 0,503
Fracción media ≥ 5,8 µm		
<u>Diseño en "T"</u> 0,086	<u>Diseño en "Y"</u> 0,105	<u>HOPE</u> 0,446
Fracción media < 0,7 µm		
<u>Diseño en "T"</u> 0,218	<u>Diseño en "Y"</u> 0,239	<u>HOPE</u> 0,052
Fracción media en el punto medio = 1,52 µm		
<u>Diseño en "T"</u> 0,519	<u>Diseño en "Y"</u> 0,422	<u>HOPE</u> 0,227

La comparación de la fracción media de partículas mayores que o iguales a 0,7 y menores que 5,8 µm muestra que el presente dispositivo producía una fracción significativamente más grande de partículas, aproximadamente 20 % más, en la gama respirable. La comparación de la fracción media de partículas ≥ 5,8 µm muestra que el dispositivo / método presente producía significativamente menos partículas, aproximadamente 34 % menos, de partículas mas grandes que no eran aptas para ser suministradas a los pulmones. Además, el dispositivo / método producía aproximadamente 15 % más de partículas < 0,7 µm, lo cual podría proporcionar un beneficio a algunos pacientes, incluso aunque estas partículas con tales tamaños no se depositen típicamente. Por ejemplo, estas partículas con tales tamaños pueden realmente ser aptas para ser suministradas y depositadas en unos pulmones que poseen una severa inflamación (tales como los de pacientes de asma agudo severo) a los que no se suministrarían normalmente los fármacos. Finalmente, el dispositivo producía significativamente más partículas, aproximadamente 22 % más, con un diámetro del punto medio de 1,52 µm (tal como se describe a partir de partículas recogidas sobre la placa de corte de 1,1 µm) y por lo tanto deberían dar como resultado una deposición alveolar significativamente mayor del fármaco.

Se cree también que el presente dispositivo/método podría proporcionar un mejor suministro de partículas que el nebulizador HOPE en virtud de la diferencia en la concentración de heliox. Los dispositivos aquí descritos pueden proporcionar una concentración de heliox constante, no diluida. En contraste, el nebulizador HOPE requiere una máscara de aerosol actualmente disponible con dos grandes orificios, produciendo de esta manera un sistema abierto en el que se puede arrastrar aire procedente del medio ambiente.

Adicionalmente, puesto que el sistema HOPE requiere oxígeno o aire comprimido para hacer funcionar el nebulizador, el sistema HOPE diluye el flujo de helio o heliox en al menos un 50 %, basándose en el uso de caudales equivalentes de oxígeno o aire comprimido y de helio o heliox. Esto da como resultado una concentración de helio de 50 % en circunstancias óptimas, e incluso menos cuando el aire procedente del medio ambiente es arrastrado. No solamente esto da como resultado el suministro de unas concentraciones de helio altamente variables, sino que esto diluiría al helio por debajo de su concentración efectiva.

Ejemplo 4: Sistema de nebulización con heliox con una suspensión de fármaco líquido y diferentes caudales de heliox

Se realizaron ensayos adicionales con el ACI descrito en el Ejemplo 3 con el fin de averiguar la capacidad del dispositivo para nebulizar una suspensión de fármaco líquido y para evaluar diversas combinaciones de caudales de heliox. El dispositivo con el diseño en "Y" se usó con 18 l/min de heliox (80/20) que circulaba por cada uno de los elementos, el nebulizador y la lumbrera lateral, para aerosolizar y suministrar una suspensión para inhalación de budesonida (Pulmicort Respules®). Además, se evaluaron las combinaciones de caudales de heliox que se muestran en la Tabla 9 con una solución para inhalación de albuterol.

Los tamaños de partículas se expresan como diámetros aerodinámicos medianos máscos del 50 % (MMAD).

La distribución de tamaños de partículas para cada uno de los ensayos se muestra en la Tabla 10 y en las FIGS. 15-20. La Tabla 11 describe la caracterización con atributos críticos de las partículas como se identificaron anteriormente para el Ejemplo 3 e incluye los valores para la configuración en Y tomados de la Tabla 8 con finalidades de comparación.

Tabla 9: Sumario de combinaciones de caudales de heliox

Prueba ID	Nebulizador caudal (l/min)	Lumbrera lateral caudal (l/min)
6-6	6	6
10-10	10	10
18-0	18	0
10-18	10	18
18-10	18	10

Tabla 10: Tamaño de partículas

Escalón	Tamaño de corte (µm)	Punto medio (µm)	Fracción de budes.	Frac. 6-6	Frac. 10-10	Frac. 18-0	Frac. 10-18	Frac. 18-10
Adaptador			0,045	0,033	0,018	0,027	0,015	0,009
Pieza en T			0,071	0,015	0,009	0,005	0,024	0,016
Collar			0,000	0,034	0,018	0,011	0,011	0,012
Garganta (USP)	> 9,00	24,49	0,000	0,013	0,002	0,002	0,001	0,001
0	9,00	10,70	0,007	0,023	0,012	0,026	0,011	0,011
1	5,80	7,22	0,007	0,015	0,011	0,047	0,006	0,026
2	4,70	5,22	0,000	0,013	0,002	0,013	0,007	0,006
3	3,30	3,94	0,000	0,042	0,023	0,029	0,008	0,016
4	2,10	2,63	0,101	0,171	0,171	0,124	0,077	0,066
5	1,10	1,52	0,507	0,399	0,374	0,307	0,301	0,314
6	0,70	0,88	0,170	0,130	0,202	0,184	0,232	0,207
7	0,40	0,53	0,061	0,067	0,106	0,137	0,192	0,211
Filtro	<0,40	<0,40	0,031	0,045	0,053	0,088	0,113	0,106

5 Tabla 11: Comparación de fracciones de tamaños de partículas críticas

0,7 ≤ Fracción media < 5,8 µm						
Budesonida 18-18 lpm	6-6 lpm	10-10 lpm	18-0 lpm	10-18 lpm	18-10 lpm	18-18 lpm
0,778	0,755	0,773	0,658	0,626	0,609	0,657
Fracción media ≥ 5,8 mm						
Budesonida 18-18 lpm	6-6 lpm	10-10 lpm	18-0 lpm	10-18 lpm	18-10 lpm	18-18 lpm
0,130	0,134	0,068	0,118	0,068	0,075	0,105
Fracción media < 0,7 µm						
Budesonida 18-18 lpm	6-6 lpm	10-10 lpm	18-0 lpm	10-18 lpm	18-10 lpm	18-18 lpm
0,092	0,112	0,159	0,224	0,306	0,317	0,239
Fracción media en el punto medio = 1,52						
Budesonida 18-18 lpm	6-6 lpm	10-10 lpm	18-0 lpm	10-18 lpm	18-10 lpm	18-18 lpm
0,507	0,399	0,374	0,307	0,301	0,314	0,422

En todas las columnas no marcadas con "budesonida" se ensayó usando albuterol.

Ciertas modificaciones y variaciones de los dispositivos son posibles dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico (10) para usar gas heliox con el fin de suministrar un fármaco a los pulmones de un paciente que necesita de éste, que comprende
un subconjunto de aerosolización (12), que comprende:
5 - una entrada de gas (20) para la conexión con una primera fuente de gas heliox,
 - un depósito de fármaco (22) para contener un fármaco que se ha de administrar,
 - unos medios de atomización (21, 23) para formar un aerosol de partículas o gotitas dispersadas en un gas propulsor heliox recibido a partir de la primera fuente de gas heliox, en que las partículas o gotitas comprenden el fármaco, y
10 - una salida de descarga (24) para descargar el aerosol;

una máscara de gas (14) que puede ser sujeta sobre la boca y la nariz de un paciente, comprendiendo la máscara de gas una abertura para gas de fuente;

15 una entrada de gas secundario (28) para la conexión con una segunda fuente de gas heliox;

unos medios de conducto ramificado (18) que comprenden una primera lumbrera de entrada (32), una segunda lumbrera de entrada (34) y una lumbrera de salida (36), en que la primera lumbrera de entrada está en comunicación con la salida de descarga del subconjunto de aerosolización, la segunda lumbrera de
20 entrada está en comunicación con la entrada de gas secundario, y la lumbrera de salida está en comunicación con la abertura para gas de fuente de la máscara de gas;

una fuente de gas heliox comprimido que está conectada con la entrada de gas del subconjunto de aerosolización o con la entrada de gas secundario, o con la entrada de gas del subconjunto de aerosolización así como con la entrada de gas secundario;
25 una bolsa de reserva (16) que tiene un orificio adyacente a y en comunicación con la segunda lumbrera de entrada de los medios de conducto ramificado; y

30 por lo menos una lumbrera de exhalación que está en comunicación con la máscara de gas y/o con los medios de conducto ramificado, comprendiendo la lumbrera de exhalación una válvula de una sola vía para permitir que los gases exhalados sean expulsados desde el dispositivo, de manera tal que el dispositivo es capaz de funcionar como un sistema cerrado para evitar la dilución del aerosol con el aire procedente del medio ambiente antes de y durante la inhalación del aerosol por el paciente.

35 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la fuente de gas heliox comprimido está conectada tanto con la entrada de gas del subconjunto de nebulización como con la entrada de gas secundario.

3. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que la fuente de gas heliox comprimido comprende un depósito acoplado con una única válvula reguladora (50) que tiene dos salidas de descarga (54a, 54b).

40 4. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el subconjunto de aerosolización comprende un nebulizador por chorros o un nebulizador neumático.

5. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el subconjunto de aerosolización comprende un nebulizador ultrasónico o un nebulizador electrostático.

6. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el que la primera lumbrera de entrada de los medios de conducto ramificado son coaxiales con la lumbrera de salida de los medios de conducto ramificado.

45 7. El dispositivo de la reivindicación 6, en el que el que los medios de conducto ramificado comprenden un conector de conducto con forma de T, un conector con forma de Y o un conector con forma de Y paralela.

8. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además una válvula de una sola vía colocada entre los medios de conducto ramificado y la entrada de gas secundario, siendo la válvula de una sola vía capaz de funcionar para impedir que el aerosol circule hacia fuera a través de la entrada de gas secundario.

50 9. El dispositivo de la reivindicación 1, que produce un aerosol en el que más de un 55 % del fármaco está en la forma de partículas que tienen un diámetro aerodinámico mayor que o igual a 0,7 micrómetros y menor que 5,8 micrómetros.

10. El dispositivo médico de las reivindicaciones 1-9, en el que el gas heliox comprimido se compone esencialmente de alrededor de 80 % en volumen de helio y de alrededor de 20 % en volumen de oxígeno.

11. El dispositivo médico de las reivindicaciones 1-10, en el que el depósito para fármaco comprende un fármaco.
12. El dispositivo médico de la reivindicación 11, en el que el fármaco está en una forma de polvo seco.
13. El dispositivo médico de la reivindicación 11, en el que el fármaco está en una forma líquida.
14. El dispositivo médico de la reivindicación 11, en el que el fármaco se selecciona entre agentes
5 broncodilatadores, agentes antiinflamatorios, antibióticos, agentes antineoplásicos y combinaciones de éstos.
15. El dispositivo médico de la reivindicación 14, en el que el agente broncodilatador comprende una mezcla racémica de epinefrina, un agente anticolinérgico, o un agente agonista beta seleccionado entre albuterol, formoterol, salmeterol, pirbuterol, metaproterenol, terbutalina y mesilato de bitolterol.
16. El dispositivo médico de la reivindicación 14, en el que el agente antiinflamatorio se selecciona entre
10 corticosteroides, otros esteroides, cromolín, nedocromil y agentes inhibidores de leucotrienos.
17. El dispositivo médico de la reivindicación 11, en el que el fármaco comprende un anticuerpo monoclonal.
18. El dispositivo médico de la reivindicación 11, en el que el fármaco comprende tobramicina o doxorubicina.

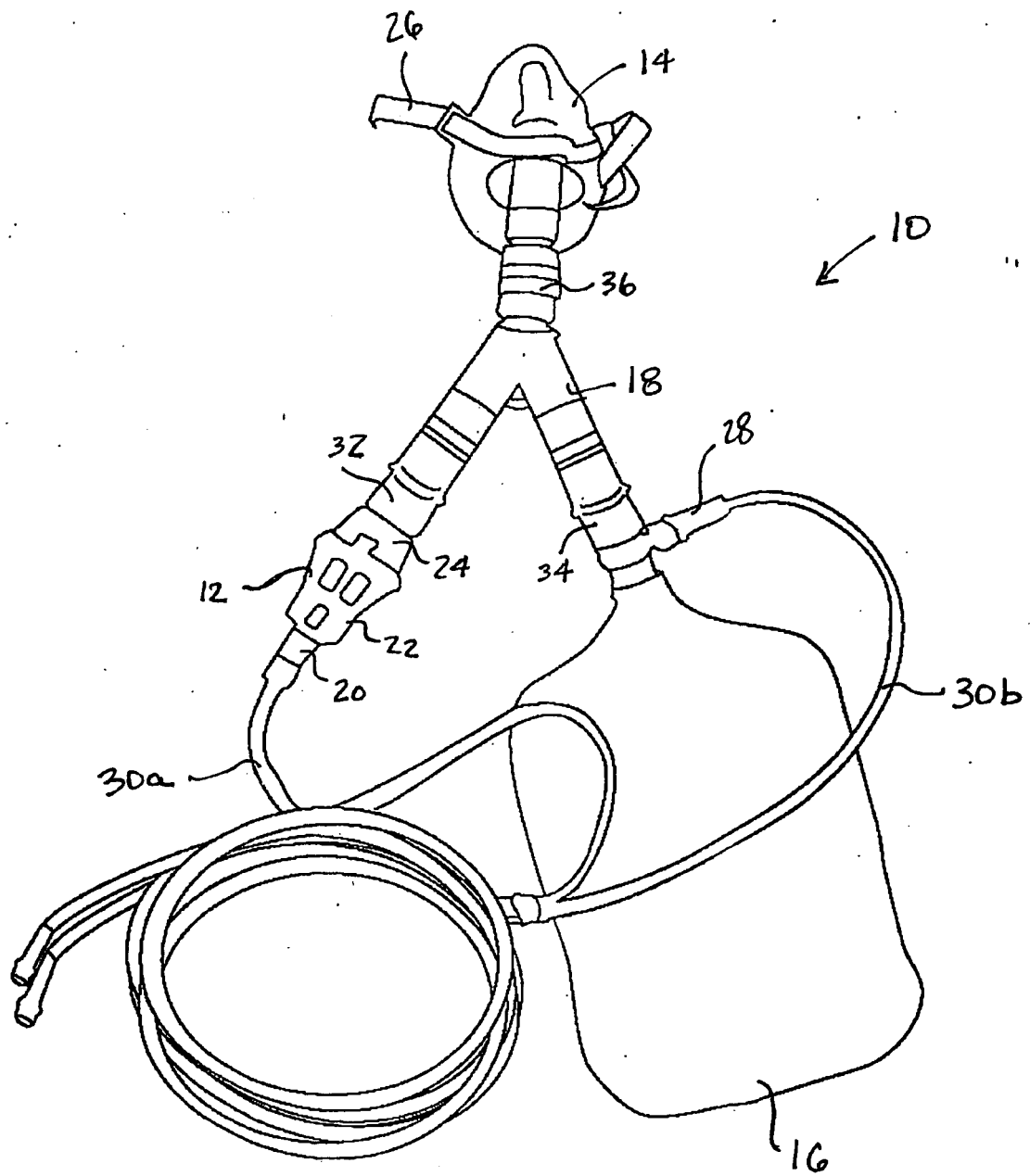


FIG. 1

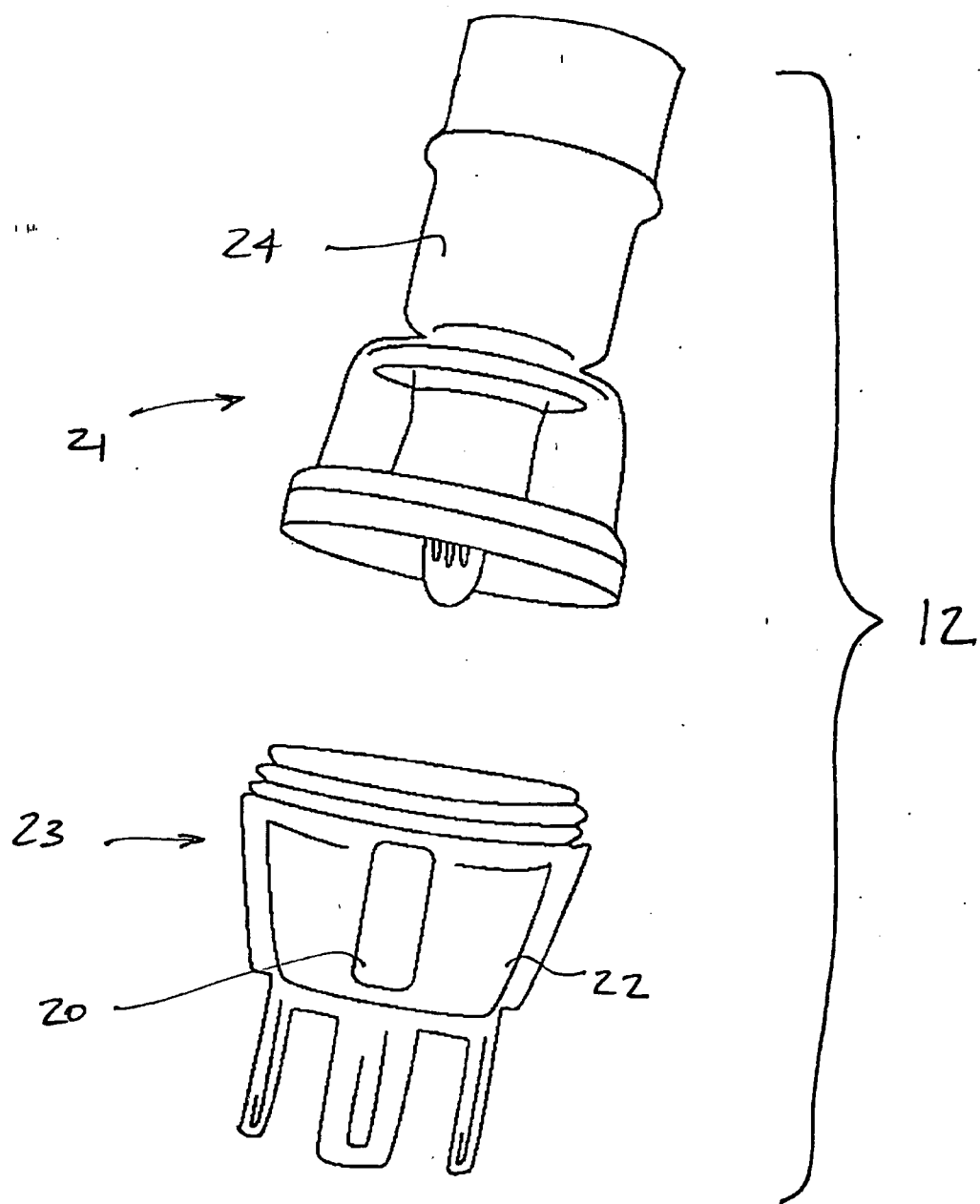


FIG. 2

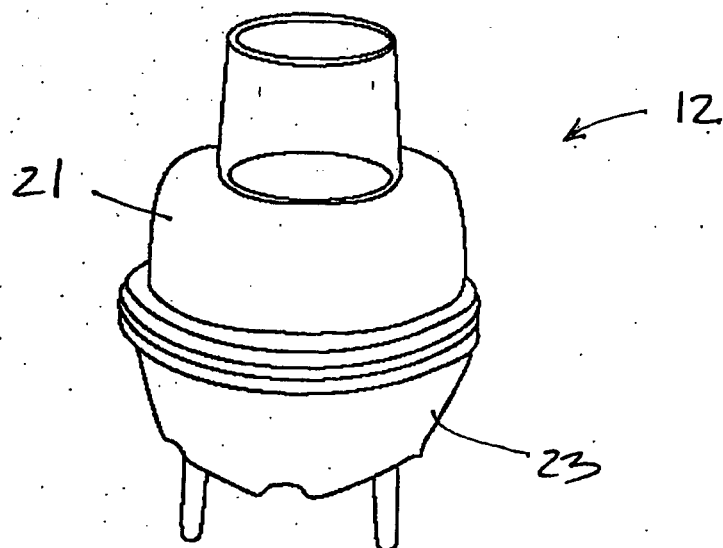


FIG. 3

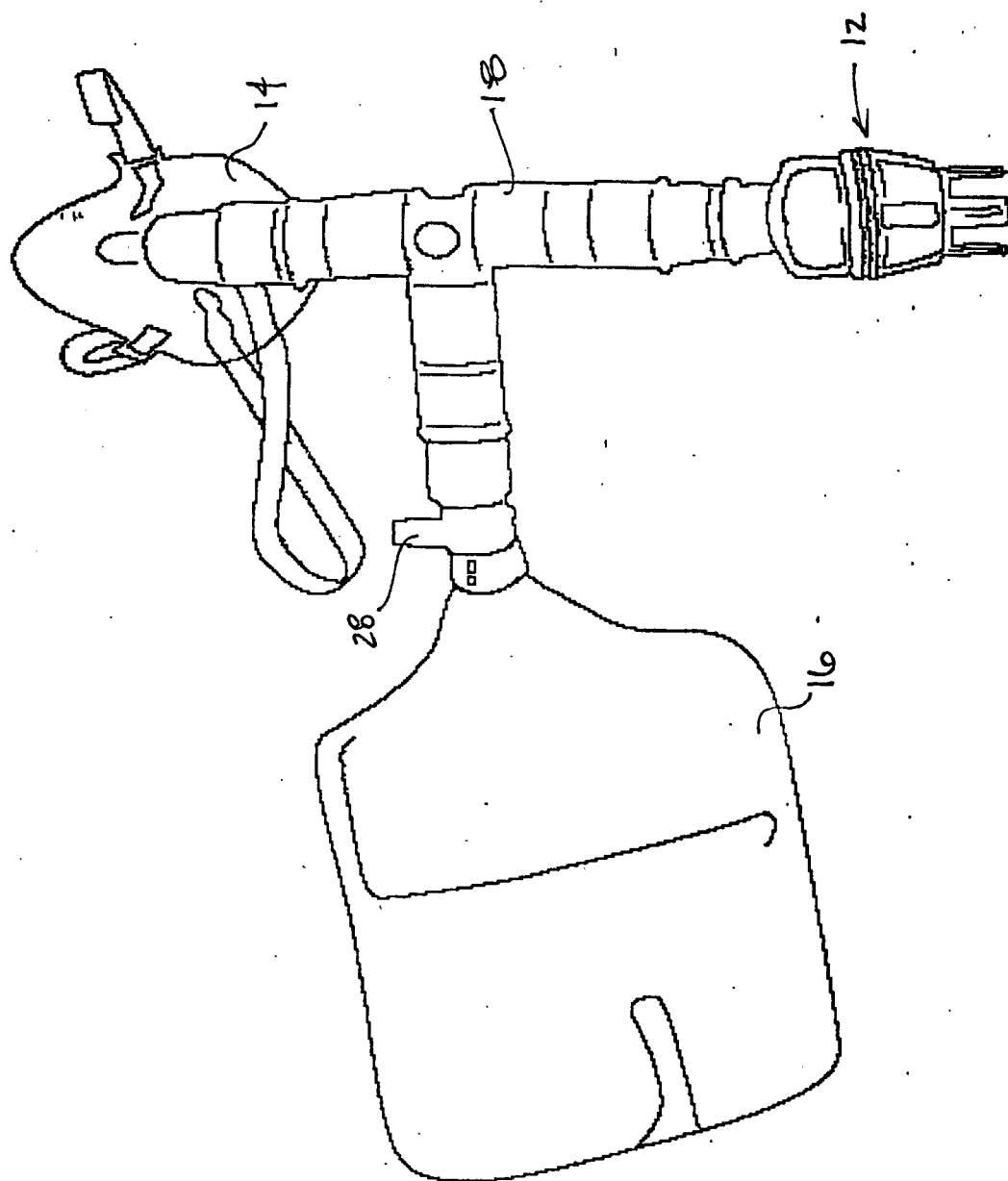
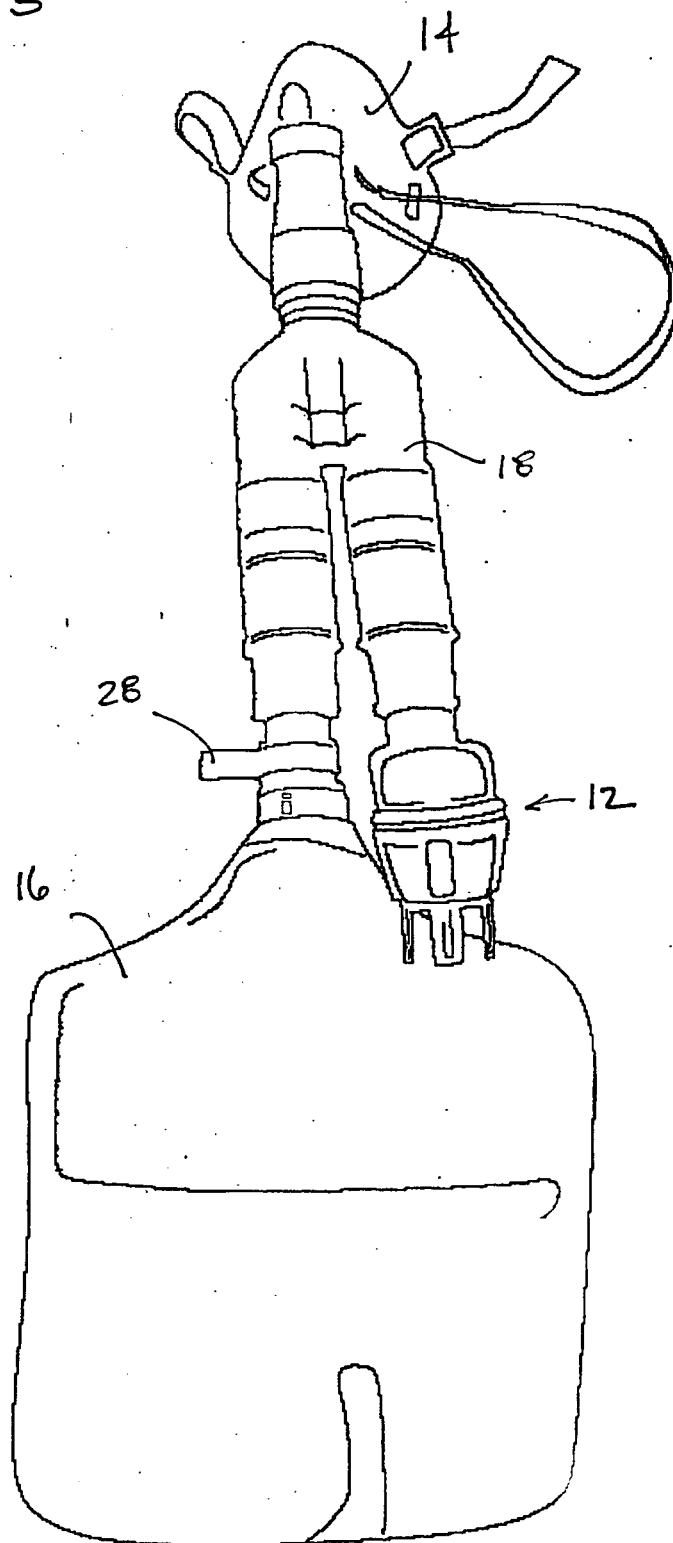


FIG. 4

FIG. 5



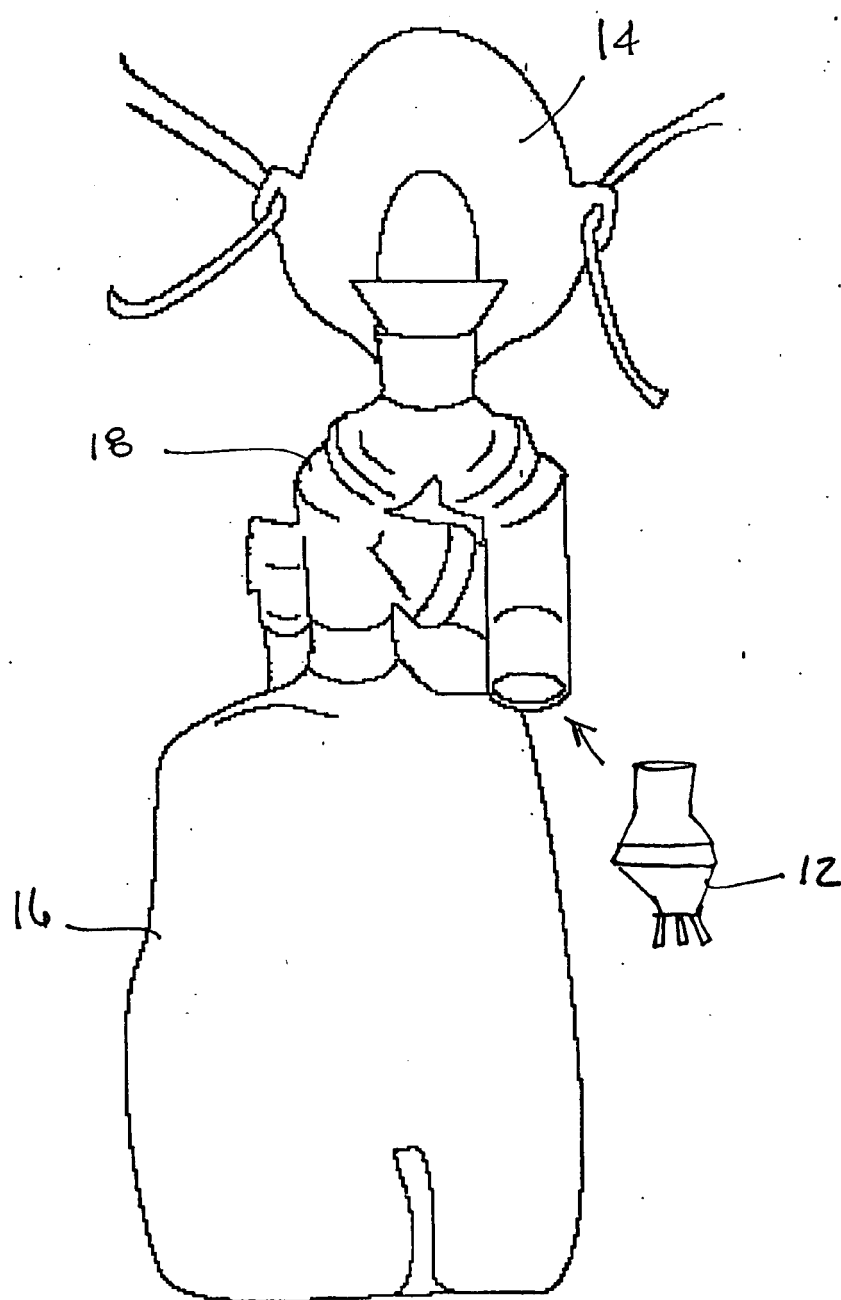
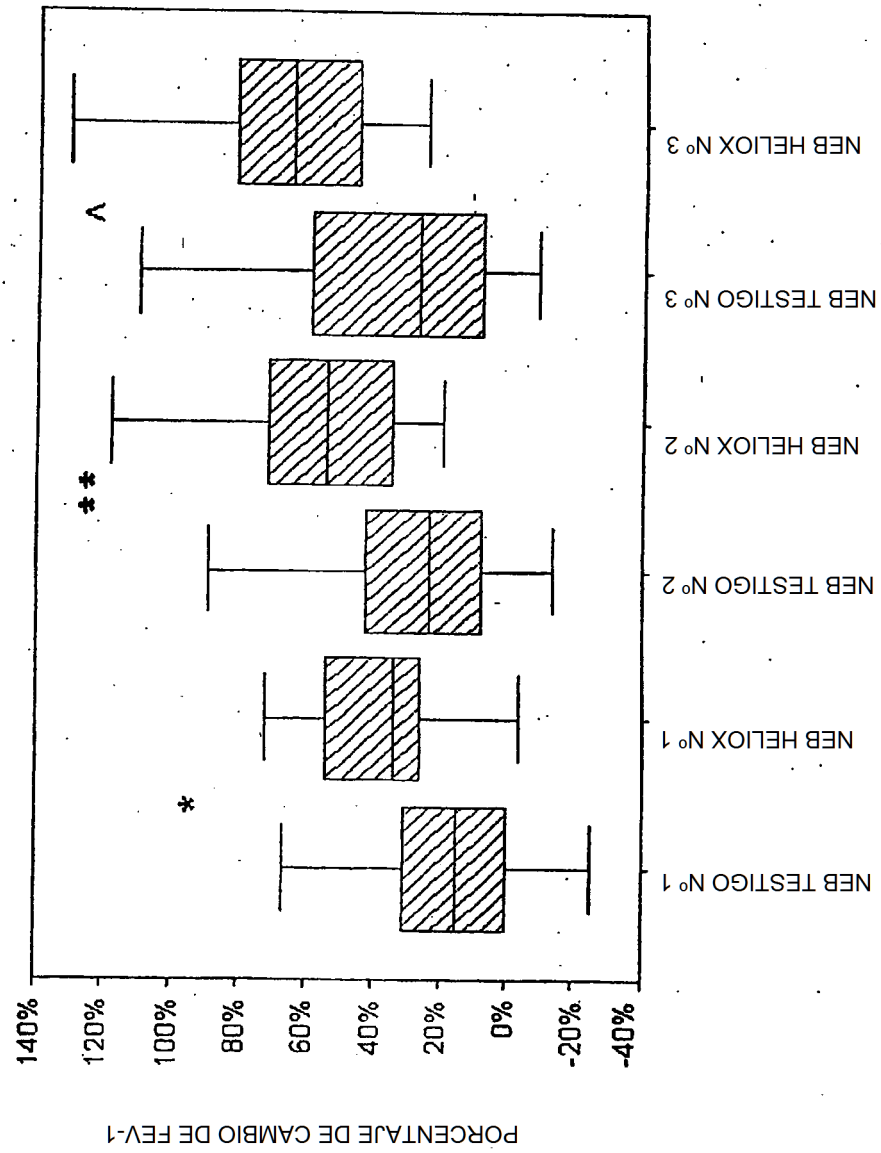


FIG. 6

FIG. 7



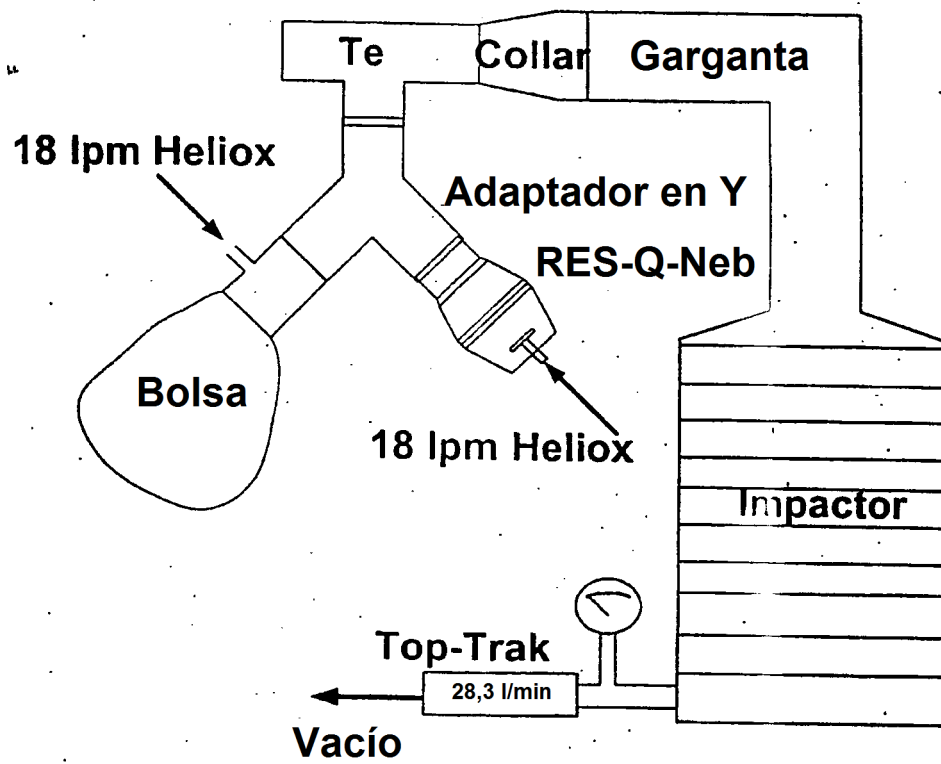


FIG. 8

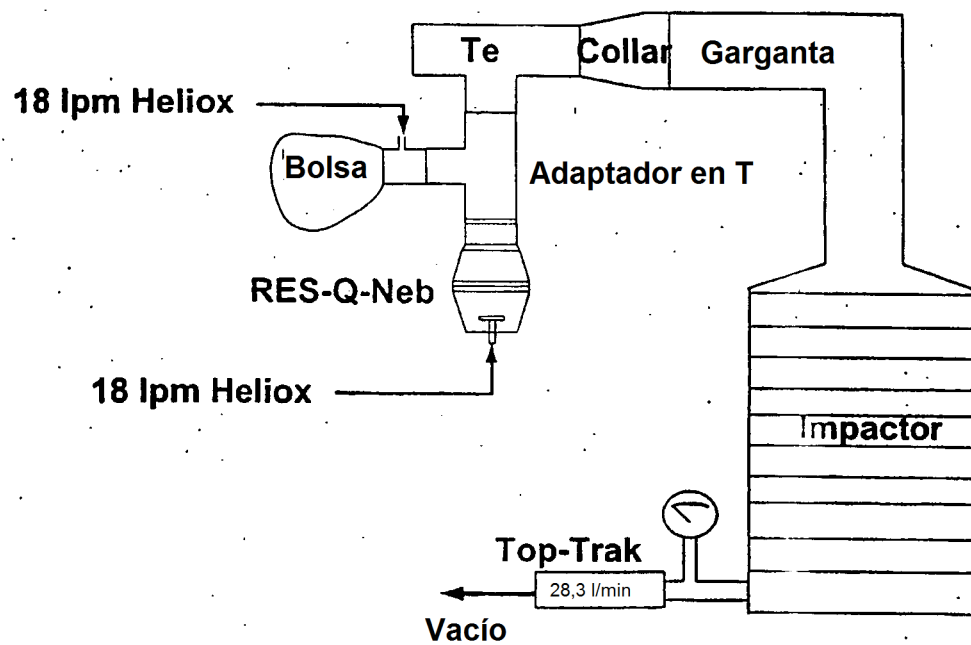


FIG. 9

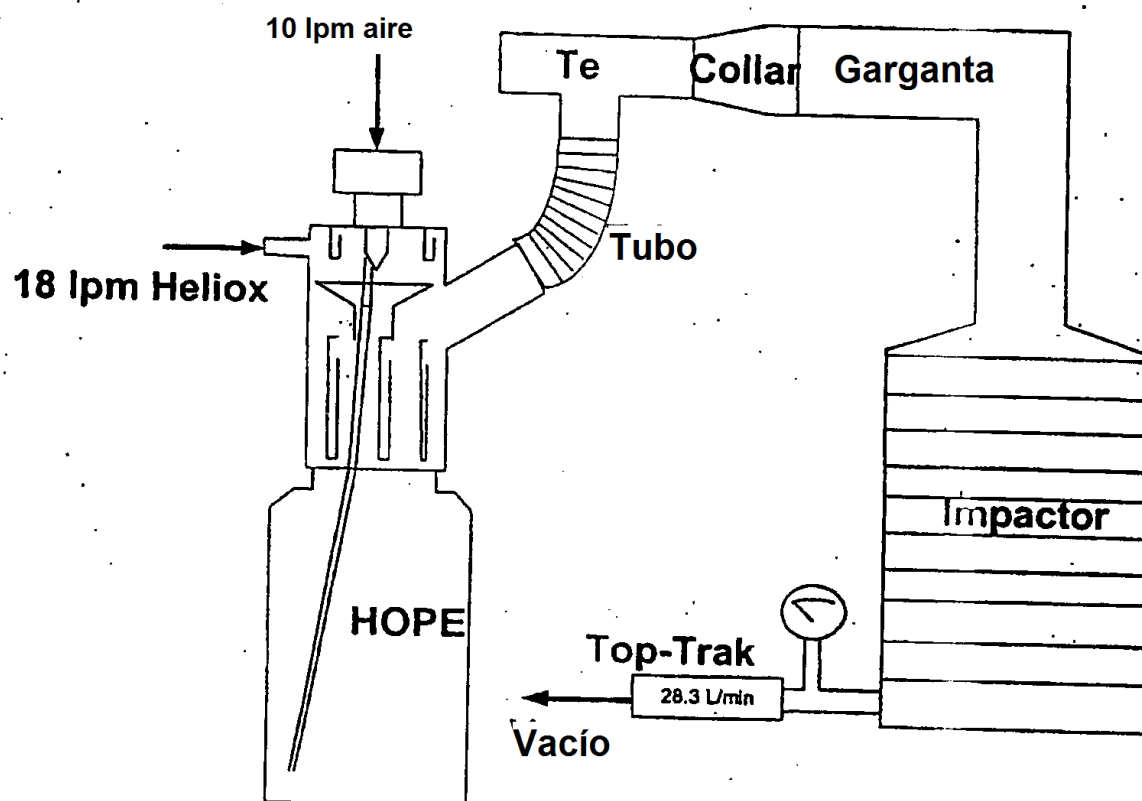


FIG. 10

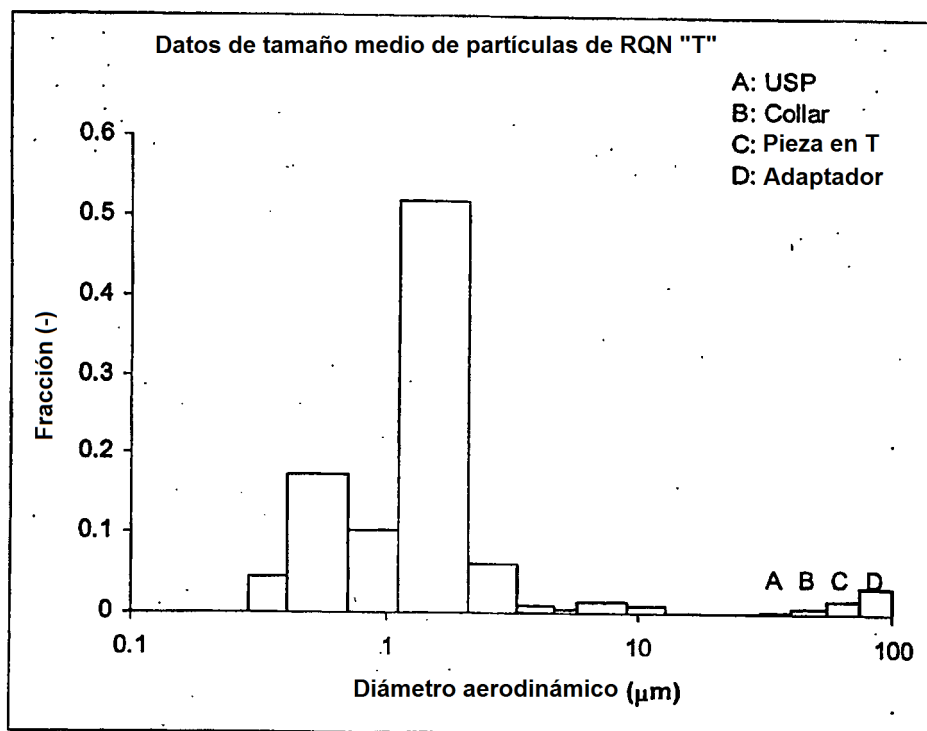


FIG. 11

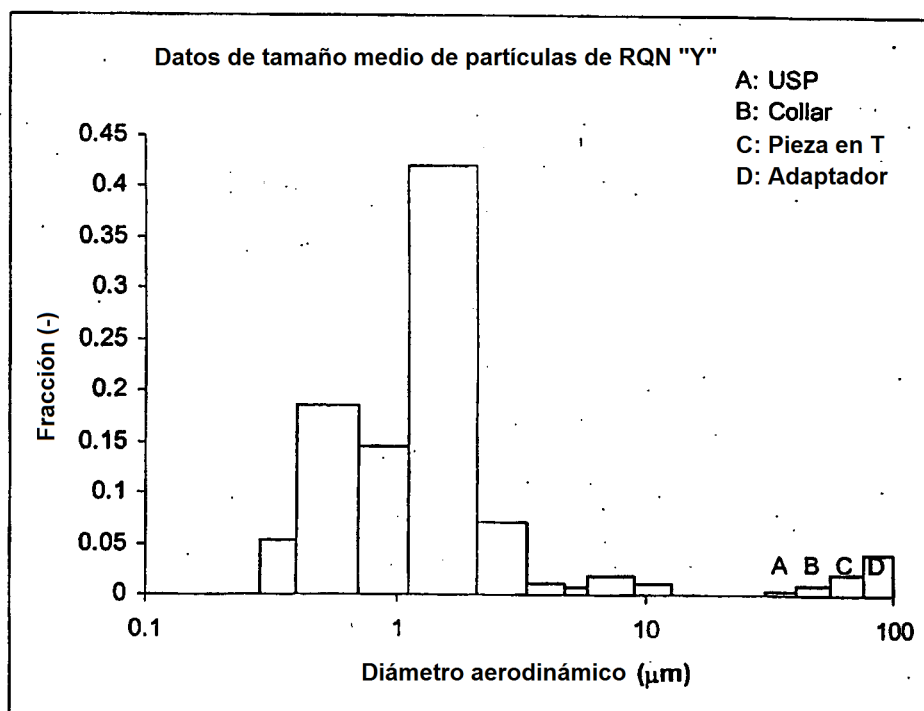


FIG. 12

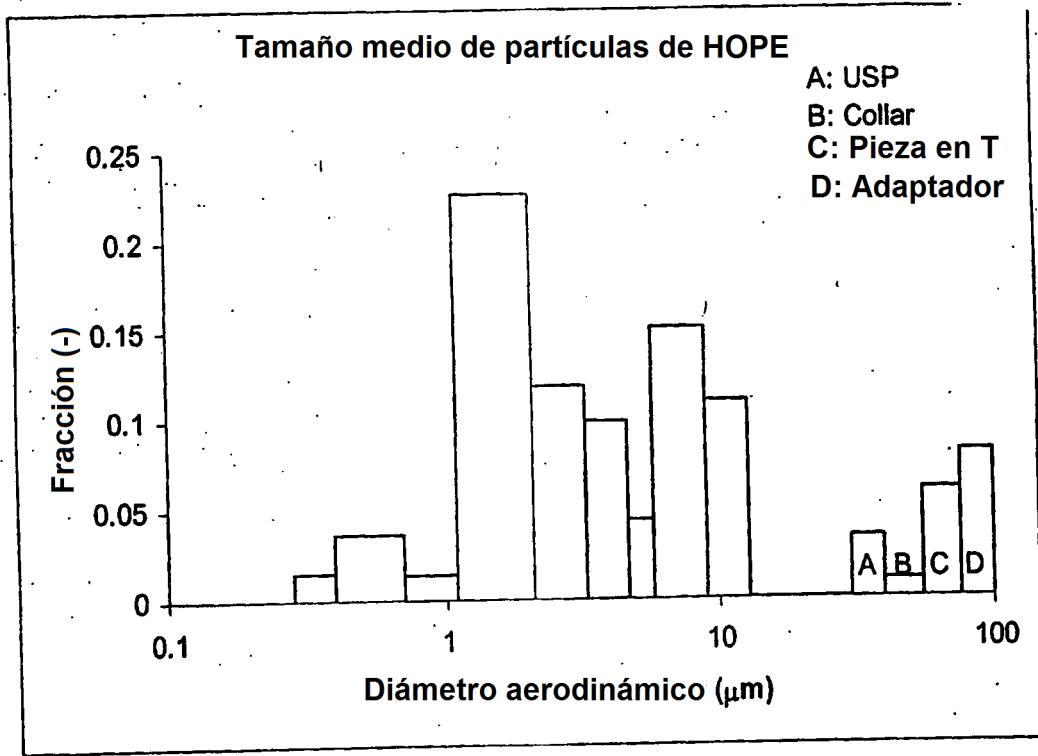


FIG. 13

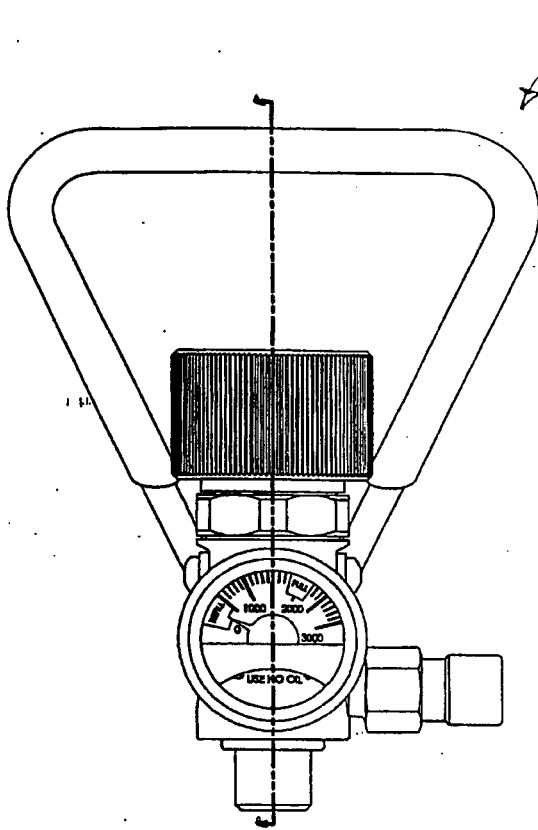


FIG. 14A

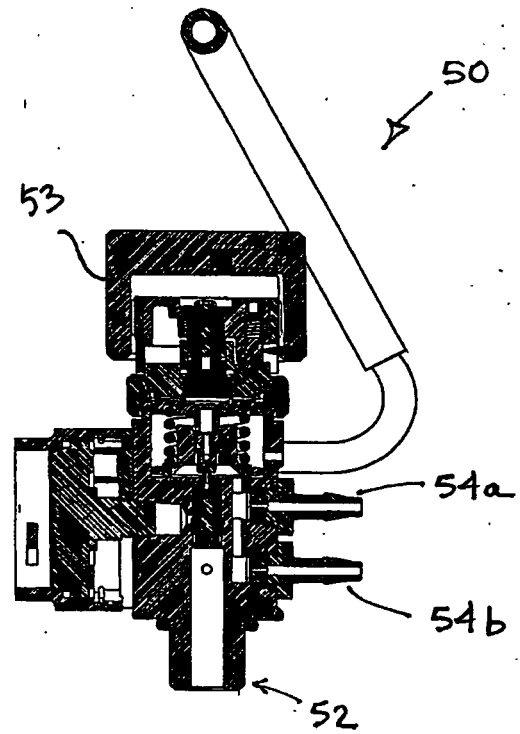


FIG. 14B

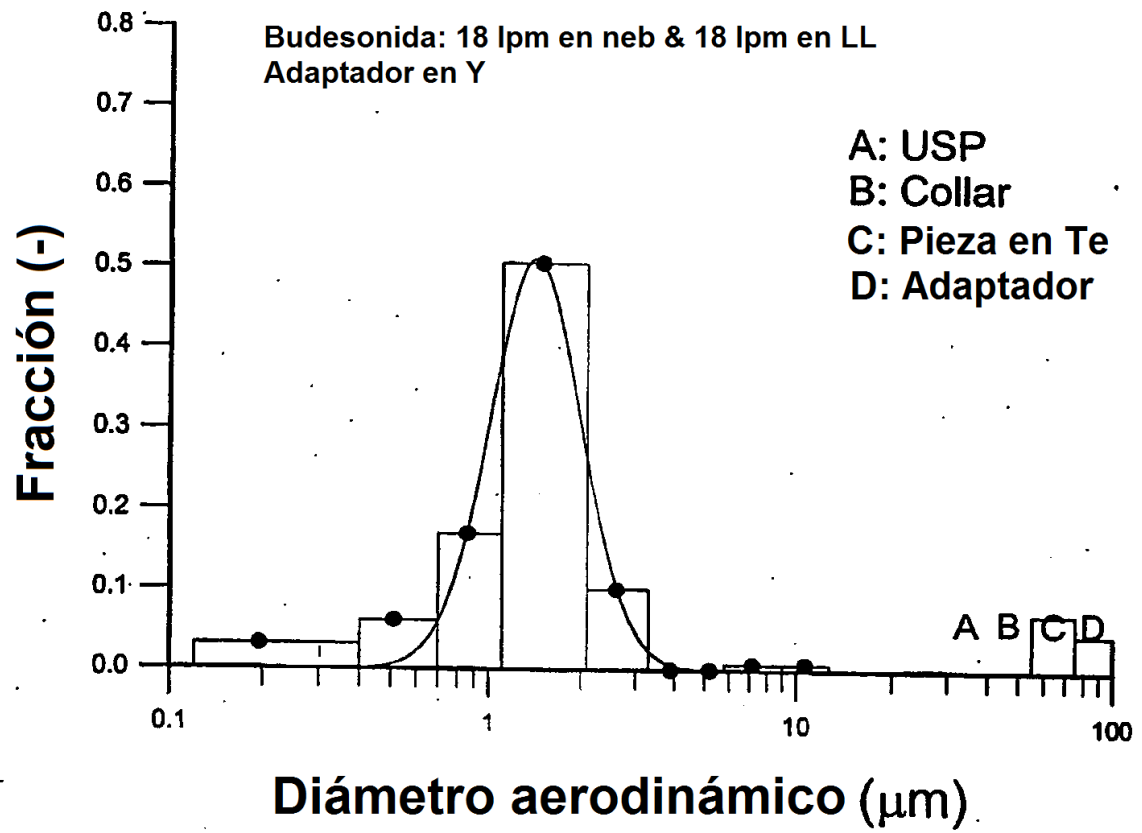


FIG. 15

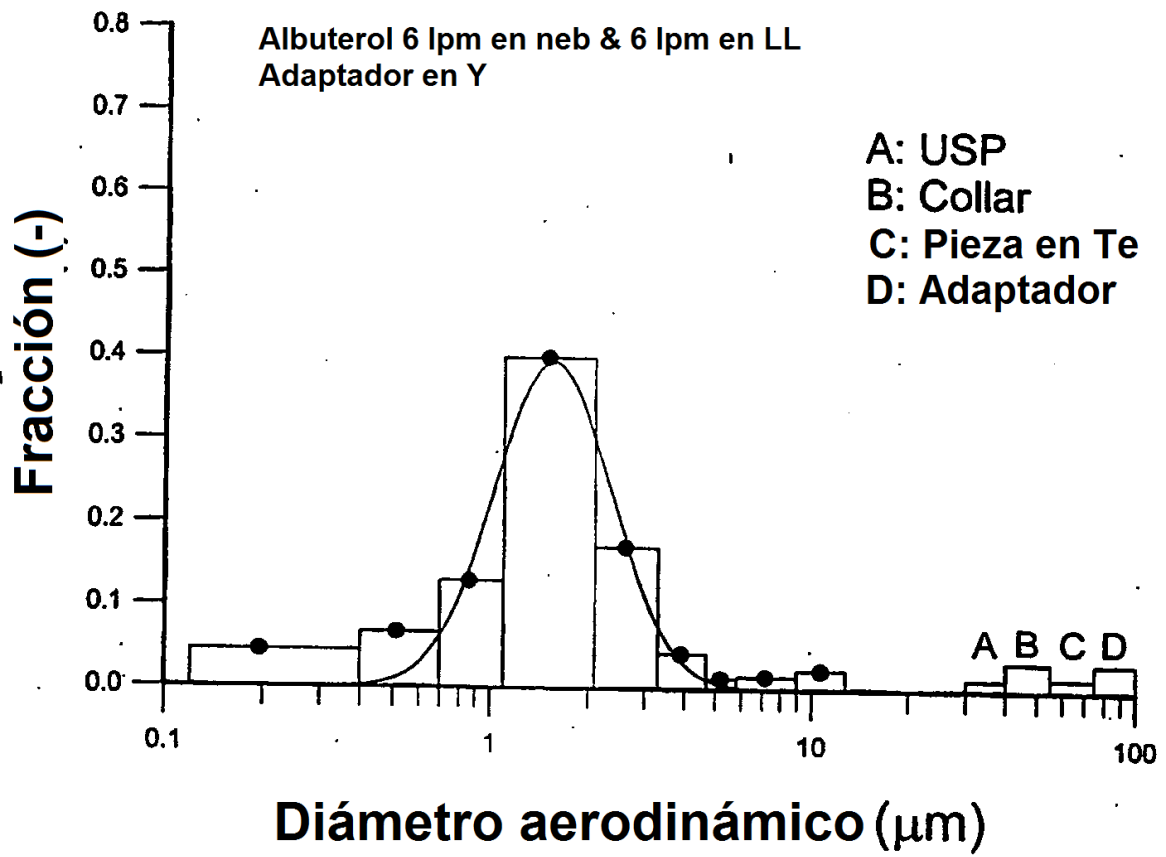


FIG. 16

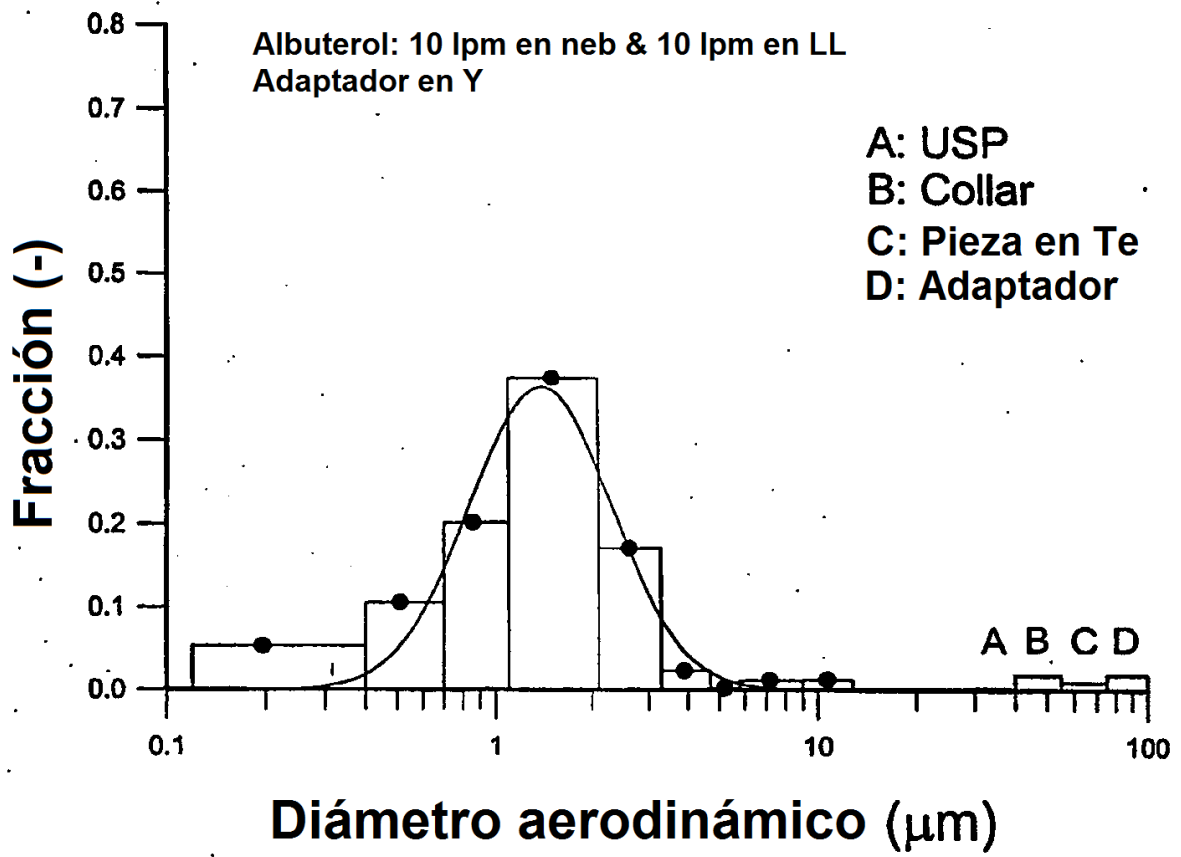


FIG. 17

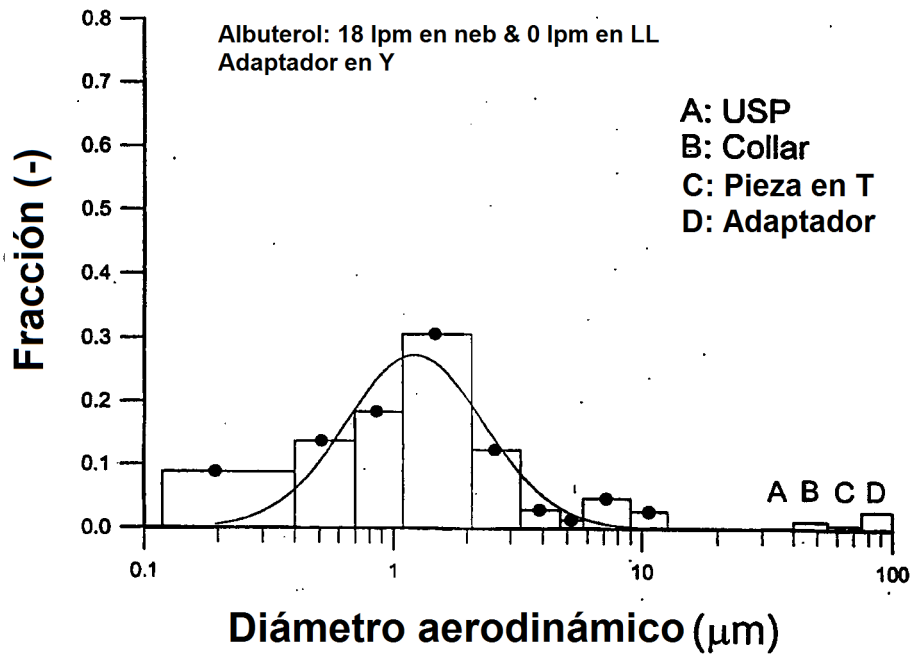


FIG. 18

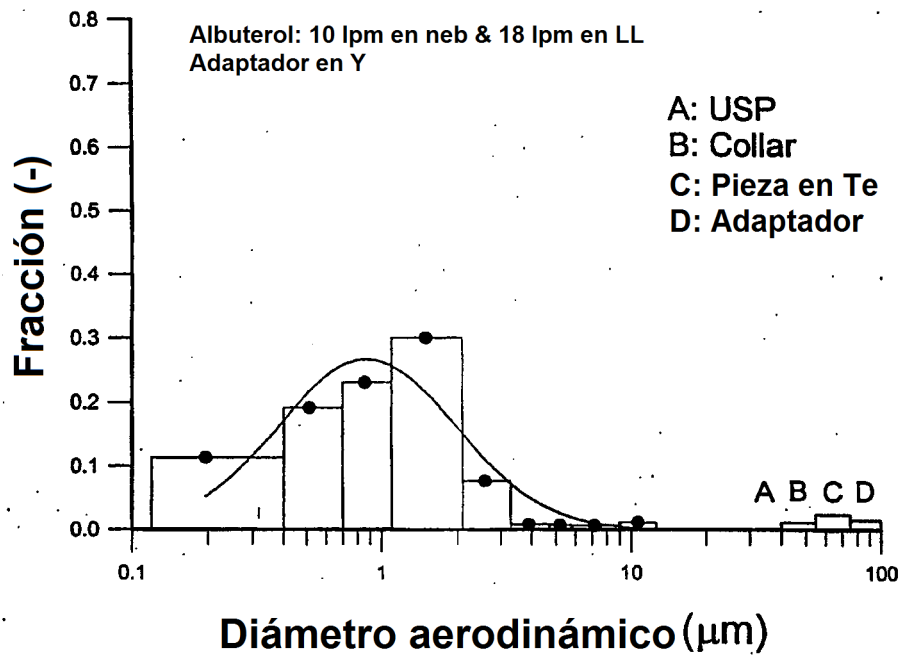


FIG. 19

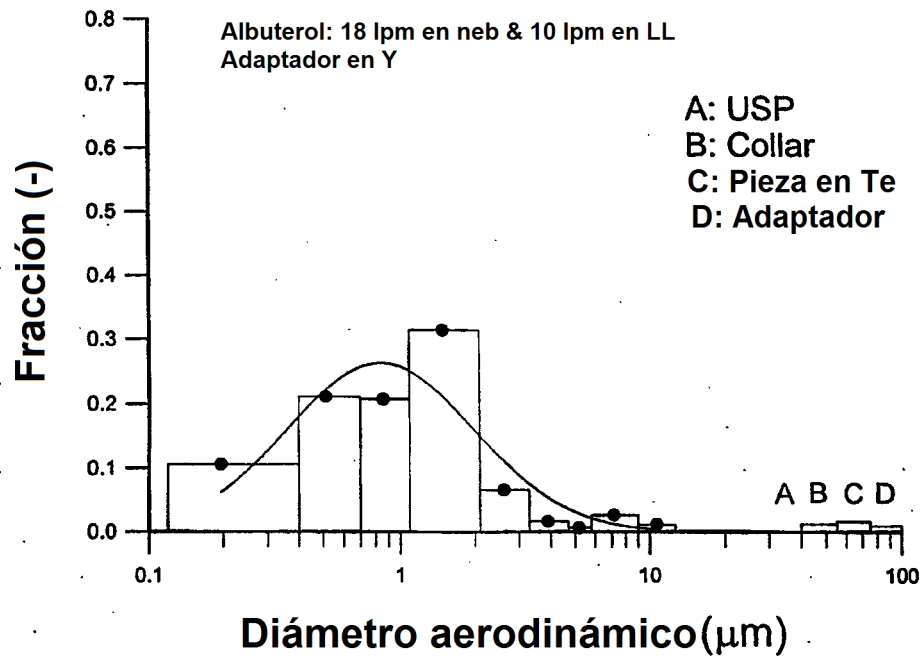


FIG. 20

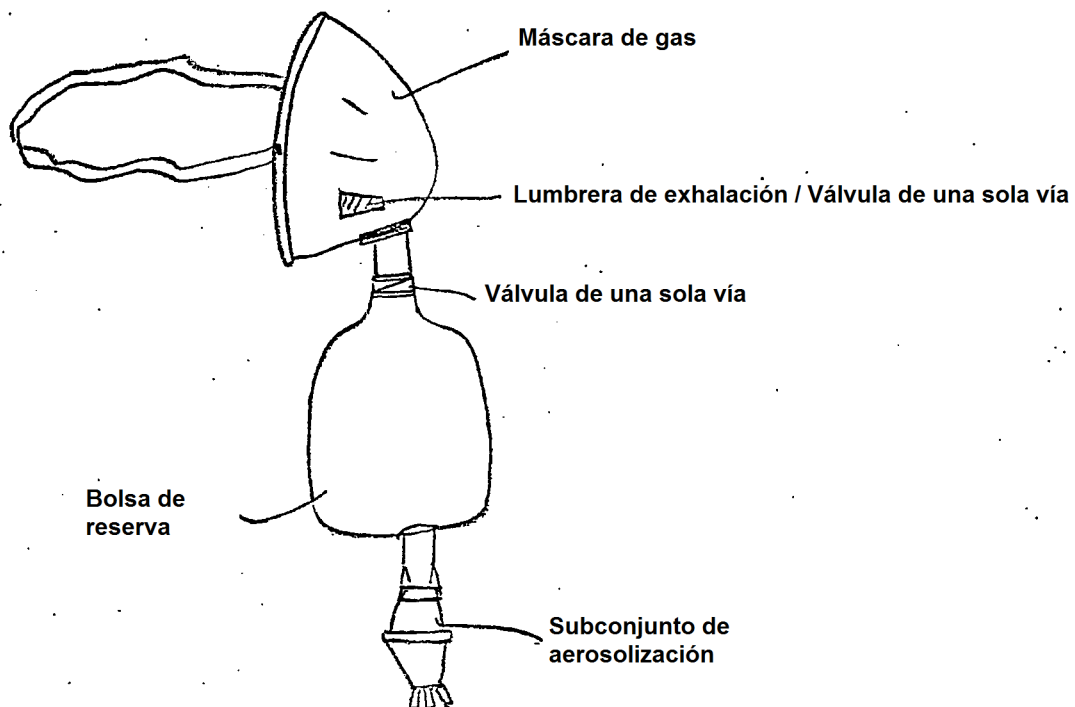


FIG. 21

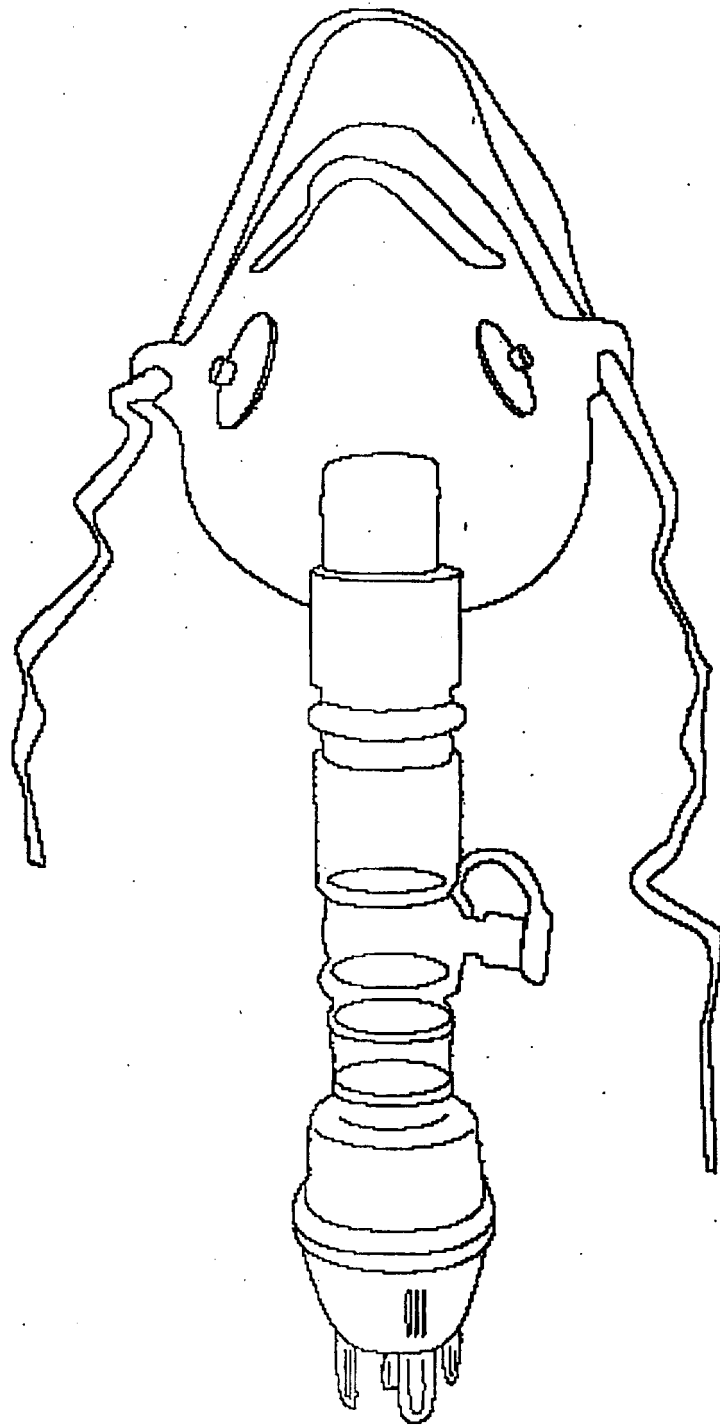


FIG. 22