

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 219**

51 Int. Cl.:

A61M 11/00 (2006.01)

A61M 16/08 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 16/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2009 E 09722804 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2265309**

54 Título: **Adaptador de circuito de ventilación y sistema proximal de administración de aerosol**

30 Prioridad:

17.03.2008 US 69850 P

27.06.2008 US 76442 P

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

01.04.2016

73 Titular/es:

DISCOVERY LABORATORIES, INC. (100.0%)

2600 Kelly Road, Suite 100

Warrington, PA 18976-3622, US

72 Inventor/es:

MAZELA, JAN y

HENDERSON, CHRISTOPHER

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 565 219 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Adaptador de circuito de ventilación y sistema proximal de administración de aerosol

5 **Antecedentes de la invención**1. **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la terapia pulmonar y a la asistencia ventilatoria de la función pulmonar.

10 En especial, la invención está dirigida a un sistema de administración de aerosol y a un adaptador de circuito de ventilación para la administración pulmonar de sustancias en aerosol y/o para fines diagnósticos, en combinación con asistencia ventilatoria invasiva o no invasiva.

15 **2. Descripción de técnica relacionada**

En toda la memoria descriptiva pueden mencionarse varias patentes, publicaciones de patentes y artículos científicos.

20 Los pacientes, tanto adultos como niños, con insuficiencia respiratoria o aquellos con disfunción respiratoria reciben normalmente ventilación mecánica a los fines de proporcionarles una terapia de rescate y profiláctica adecuada. La deficiencia respiratoria en adultos o niños puede ser causada por cualquier estado relacionado con respiración pobre, debilidad muscular, anormalidad de los tejidos pulmonares, anormalidad de la pared del torso, y lo similar.

25 Además, los niños prematuros o en término que nacen con disfunción respiratoria, tales como síndrome de dificultad respiratoria (RDS, por sus siglas en inglés), síndrome de aspiración de meconio (MAS, por sus siglas en inglés), hipertensión pulmonar persistente (PPHN), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, por sus siglas en inglés), neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP, por sus siglas en inglés), taquipnea transitoria del recién nacido (TTN, por sus siglas en inglés) y lo similar, frecuentemente necesitan asistencia respiratoria profiláctica o de rescate.

30 Además de la asistencia respiratoria, los niños que sufren de RDS o corren ese riesgo, son tratados frecuentemente con surfactante exógeno, el que mejora el intercambio de gases y ha tenido un drástico impacto en la mortalidad. Normalmente, el material exógeno es administrado como un bolo líquido a las vías respiratorias centrales mediante un catéter introducido a través de una sonda endotraqueal. Los niños nacidos a las 28 semanas o antes son casi universalmente intubados y ventilados mecánicamente. Existe un gran riesgo de insuficiencia durante el proceso de
35 intubación y una posibilidad finita de causar daño a la tráquea superior, a los pliegues laríngeos y al tejido circundante. La ventilación mecánica durante un tiempo prolongado, especialmente donde se emplean tensiones elevadas de oxígeno, pueden producir también daño pulmonar agudo. Si la ventilación y el oxígeno se requieren por períodos prolongados y/o si el ventilador no está lo suficientemente bien manejado, las consecuencias clínicas pueden incluir displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar crónica, hemorragia pulmonar, hemorragia
40 intraventricular y leucomalacia periventricular.

Los niños nacidos con mayor peso o edad de gestación que no están abiertamente en riesgo de desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria, o los niños que han finalizado un tratamiento por síndrome de dificultad respiratoria pueden ser atendidos mediante medios no invasivos.

45 Se han realizado intentos por administrar surfactante líquido sin intubación: a la faringe posterior a través del catéter, con el niño respirando de manera espontánea [1], o a la faringe a través de la mascarilla laríngea con ventilación transitoria con presión positiva (PPV, por sus siglas en inglés) [2]. Otro método no invasivo es la ventilación nasal continua con presión positiva a las vías respiratorias (nCPAP o CPAP, por sus siglas en inglés). La CPAP es un
50 medio para proporcionar asistencia de ventilador de manera voluntaria mientras se evita el procedimiento invasivo de la intubación. La CPAP nasal es aceptada ampliamente entre los médicos clínicos como un modo menos invasivo de asistencia ventilatoria para los recién nacidos antes de término con RDS (leve/moderada). Se ha demostrado que la CPAP es efectiva para aumentar la capacidad residual funcional (FRC) mediante la estabilización y mejora de la función alveolar [3], y para dilatar la laringe [4]. En base al trabajo realizado con animales, la CPAP en combinación
55 con la terapia con surfactante también ha demostrado minimizar el riesgo de desarrollo de displasia broncopulmonar (BPD) entre los babuinos [5]. Los estudios clínicos aleatorios focalizados en el uso de la nCPAP en la profilaxis del RDS, mostraron realmente los beneficios de la nCPAP después de la instilación de surfactante vía sonda endotraqueal [6, 7].

60 La CPAP proporciona gas humidificado y apenas sobrepresurizado (aproximadamente 5 cm H₂O por encima de la presión atmosférica) al pasaje nasal de un niño utilizando dientes nasales o una mascarilla nasal de calce ajustado. La CPAP tiene también el potencial de proporcionar un tratamiento exitoso para los adultos con varios trastornos incluidas la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés), la apnea del sueño, la lesión pulmonar aguda (ALI)/ARDS y lo similar.

65 Un circuito de ventilación normal para la administración de ventilación con presión positiva incluye un generador de

presión positiva conectado por tubo a una interfaz de paciente, tales como una mascarilla, dientes nasales o una sonda endotraqueal, y a un vial de exhalación, tal como un tubo que permita la descarga de los gases espirados, p.ej., al ventilador o a un receptáculo sumergido como en el caso de la CPAP de "burbujas". Los tubos de inspiración y espiración están conectados normalmente a la interfaz del paciente mediante un conector "Y", el que contiene un

5 puerto para adosar cada uno de los tubos de inspiración y de espiración, como así también un puerto para la interfaz del paciente y, normalmente, un puerto para adosar un sensor de presión. En un sistema cerrado, tal como con el uso de una mascarilla de calce ajustado o una sonda endotraqueal, la administración de otro tratamiento pulmonar, p.ej., surfactante pulmonar, o el diagnóstico generalmente requieren la desconexión temporaria de la asistencia ventilatoria mientras se está administrando el tratamiento pulmonar o se está haciendo el diagnóstico.

10 Los esfuerzos recientes se han focalizado en la administración de surfactante y/u otros agentes activos en aerosol, a los fines de mejorar la administración y/o evitar o minimizar el trauma producido por la ventilación mecánica invasiva prolongada. Sin embargo, si el paciente está recibiendo asistencia ventilatoria en curso, la administración de agentes activos en aerosol puede necesitar la interrupción de la asistencia ventilatoria mientras se está administrando el aerosol.

15 Como resultado, se han hecho intentos por administrar agentes activos en aerosol simultáneamente con presión positiva no invasiva. Por ejemplo, Berggren et al. (Acta Pædiatr. 2000, 89:460-464) intentaron administrar surfactante pulmonar simultáneamente con CPAP, pero no tuvieron éxito debido a la falta de cantidades suficientes de surfactante que llegaba a los pulmones.

20 La publicación de la patente de Estados Unidos 2006/0120968 de Niven et al. describe la administración concomitante de ventilación con presión positiva y agentes activos en aerosol, incluidos surfactantes pulmonares. Se informó que la administración se realizó a través del uso de un dispositivo y sistema diseñado para mejorar el flujo y la dirección de los aerosoles a la interfaz del paciente evitando sustancialmente a la vez la dilución mediante la corriente de gas de ventilación.

25 El sistema empleó una cámara de acondicionamiento del aerosol y un conector de forma única para dirigir el aerosol y el gas de ventilación.

30 La patente de Estados Unidos No. 7,201,167 de Fink et al., describe un método para tratar una enfermedad que involucra la deficiencia de surfactante o la disfunción mediante la administración de una composición de surfactante en aerosol a los pulmones en el flujo de gas dentro de un sistema CPAP. Como se muestra en las Figs. 1 y 6 de la patente de Fink et al., el aerosol es transportado por el aire que viene desde un generador de flujo donde el aerosol es diluido con el aire.

35 Normalmente una CPAP de flujo constante/circuito de ventilador usado para asistencia respiratoria consiste en un brazo inspiratorio, una interfaz de paciente, un brazo espiratorio y una fuente de presión positiva de fin de la espiración (válvula PEEP o columna de agua).

40 Actualmente los fabricantes de generadores en aerosol colocan a los nebulizadores dentro del brazo inspiratorio de la CPAP/del circuito de sondas del ventilador. Esto puede llevar potencialmente a una dilución en aerosol y a la disminución de la concentración de aerosol (ver Patente de Estados Unidos No. 7,201,167 de Fink et al.). La dilución del aerosol es producida por flujos mucho más altos en la CPAP/el circuito del ventilador en comparación con el flujo inspiratorio fijo (PIF, por sus siglas en inglés) de los pacientes tratados.

45 La colocación del nebulizador entre el conector "Y" y la sonda endotraqueal (ET, por sus siglas en inglés) u otra interfaz del paciente como lo proponen Fink et al. produce un aumento significativo en el espacio muerto privando al paciente de la ventilación adecuada.

50 La publicación de la patente de Estados Unidos No. US 2005/0217667, divulga un aparato para la administración de medicación en aerosol de múltiples propósitos que incluye una cámara espaciadora para uso con un inhalador de dosis medida (MDI, por sus siglas en inglés) y/o cualquier nebulizador estándar de pequeño volumen. La cámara espaciadora está diseñada para administrar partículas de medicación en aerosol generadas por un MDI y/o un nebulizador.

55 A los fines de superar las deficiencias de la técnica anterior, los inventores desarrollaron un adaptador especial que permite una separación suficiente del flujo en aerosol desde el flujo de ventilación manteniendo una ventilación optimizada como así también un sistema novedoso de administración de aerosol.

60 **Breve resumen de la invención**

La invención está definida por la reivindicación 1. Un aspecto de esta divulgación presenta un adaptador para ventilación respiratoria útil para la administración de un agente activo en aerosol a un paciente con ventilación concomitante de presión positiva. El adaptador comprende: (a) un canal de flujo del aerosol que comprende un puerto de entrada para el aerosol y un puerto de interfaz de paciente, y que definen un recorrido del flujo del aerosol

desde el puerto de entrada del aerosol a y a través del puerto de interfaz del paciente; y (b) un canal de flujo del gas de ventilación en comunicación fluida con el canal del flujo del aerosol, que comprende un puerto de entrada del gas y un puerto de salida del gas, y que definen un recorrido del flujo del gas de ventilación desde el puerto de entrada del gas a y a través del puerto de salida del gas; donde el recorrido del flujo del gas de ventilación está al menos
5 parcialmente desviado del recorrido del flujo del aerosol y rodea al menos parcialmente el recorrido del flujo del aerosol.

El adaptador puede comprender además un puerto para un sensor de presión. El adaptador puede comprender además una válvula en el puerto de entrada del aerosol. En una realización, la válvula es una válvula de rendija o
10 una válvula de rendija transversal. En varias realizaciones, la válvula es lo suficientemente flexible como para permitir la introducción de instrumentos, catéteres, sondas o fibras dentro y a través del canal de flujo del aerosol y del puerto de interfaz del paciente, manteniendo a la vez la presión positiva ventilatoria. El adaptador puede comprender además una tapa removible que cubre el puerto de entrada del aerosol. El adaptador puede comprender además una válvula de una sola vía en el puerto de entrada del aerosol.

15 En ciertas realizaciones, el canal de flujo del aerosol define un recorrido de flujo del aerosol sustancialmente recto, donde en otras realizaciones el canal de flujo del aerosol define un recorrido de flujo del aerosol curvado o en ángulo. El canal de flujo del aerosol es sustancialmente de la misma área en sección transversal en toda su extensión, o puede ser de un área en sección transversal mayor en el puerto de entrada del aerosol de lo que es en
20 el puerto de interfaz del paciente. En ciertas realizaciones, la comunicación fluida entre el canal de flujo del aerosol y el canal de flujo del gas de ventilación puede tener una abertura.

En ciertas realizaciones, el canal de flujo del gas de ventilación está adaptado para formar una cámara que incluye el puerto de entrada del gas, el puerto de salida del gas y el puerto de interfaz del paciente, donde el canal de flujo
25 del aerosol está contenido dentro de la cámara y se extiende desde el puerto de entrada del aerosol en un extremo de la cámara, a través de la cámara a un puerto de salida del aerosol dentro de la cámara y se retrae a partir del puerto de interfaz del paciente en el extremo opuesto de la cámara, donde el canal de flujo del aerosol tiene la longitud suficiente para extenderse más allá de los puertos de entrada y salida del gas.

30 En realizaciones particulares el puerto de salida del aerosol está retraído del puerto de interfaz del paciente en alrededor de 8 milímetros o más. En otras realizaciones particulares, el volumen dentro de la cámara entre el puerto de salida del aerosol y el puerto de interfaz del paciente es de alrededor de 1.4 mililitros o más.

Otro aspecto de la divulgación presente un sistema para la administración de un agente activo en aerosol a un
35 paciente con ventilación concomitante con presión positiva, el sistema comprende: (a) un circuito de ventilación con presión positiva que comprende un generador de presión positiva para producir gas de ventilación presurizado y un medio de administración para administrar el gas de ventilación presurizado al paciente y para dirigir los gases de exhalación desde el paciente; (b) un generador de aerosol para producir el agente activo en aerosol; y (c) una interfaz del paciente para administrar el gas de ventilación y el agente activo en aerosol al paciente; donde el circuito
40 de ventilación con presión positiva y el generador de aerosol están conectados a la interfaz del paciente a través de un adaptador de ventilación respiratoria que comprende: (i) un canal de flujo del aerosol que comprende un puerto de entrada para el aerosol y un puerto de interfaz de paciente, y que definen un recorrido del flujo del aerosol desde el puerto de entrada del aerosol a y a través del puerto de interfaz del paciente; y (ii) un canal de flujo del gas de ventilación en comunicación fluida con el canal de flujo del aerosol, que comprende un puerto de entrada del gas y
45 un puerto de salida del gas, y que definen un recorrido de flujo del gas de ventilación desde el puerto de entrada del gas a y a través del puerto de salida del gas; donde el recorrido del flujo del gas de ventilación está al menos parcialmente desviado del recorrido del flujo del aerosol y rodea al menos parcialmente el recorrido del flujo del aerosol.

50 El adaptador puede comprender además un puerto para un sensor de presión conectado a un sensor de presión, como así también una válvula en el puerto de entrada del aerosol.

En realizaciones del sistema, la conexión del generador de aerosol con el adaptador hace que la válvula se abra, y la desconexión del generador de aerosol desde el adaptador hace que la válvula se cierre. En ciertas realizaciones,
55 la válvula, cuando está cerrada, es lo suficientemente flexible como para permitir la introducción de instrumentos, catéteres, sondas o fibras dentro y a través del canal de flujo del aerosol y del puerto de interfaz del paciente, manteniendo a la vez la presión ventilatoria positiva. El sistema puede comprender además un adaptador con una tapa removible para el puerto de entrada del aerosol, para uso cuando el generador de aerosol está desconectado del adaptador. En ciertas realizaciones, la interfaz del paciente es no invasiva, p.ej., es una mascarilla o son dientes nasales. En otras realizaciones, la interfaz del paciente es invasiva, p.ej., una sonda endotraqueal.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un sistema para administrar un agente activo en aerosol propulsado con ventilación concomitante con presión positiva a un paciente que necesite surfactante pulmonar para los pulmones, el sistema comprende: a) un circuito de ventilación con presión positiva que comprende un generador de presión
65 positiva para producir gas de ventilación presurizado y un conducto de administración para administrar el gas de ventilación presurizado al paciente y para dirigir los gases de exhalación desde el paciente; b) un generador de

- aerosol para producir el agente activo en aerosol; y (c) una interfaz del paciente para administrar el gas de ventilación al paciente; d) un adaptador de ventilación respiratoria en comunicación con el circuito de ventilación con presión positiva, el generador de aerosol y la interfaz del paciente; e) una cámara de inducción del aerosol para producir el agente activo en aerosol propulsado, donde la cámara de inducción está en comunicación con el generador de aerosol; y f) un circuito auxiliar en conexión con el conducto de administración para administrar el gas de ventilación presurizado al paciente, donde el circuito auxiliar comprende un primer conducto auxiliar que conecta al conducto de administración y a la cámara de inducción del aerosol y un segundo conducto auxiliar que conecta a la cámara de inducción del aerosol y al adaptador de ventilación respiratoria, donde el primer conducto auxiliar está adaptado para albergar una porción del gas de ventilación presurizado el que es retirado de un flujo principal del gas de ventilación presurizado dirigido hacia el adaptador de ventilación respiratoria, y para permitir la administración de la porción del gas de ventilación presurizado a la cámara de inducción del aerosol para combinarse con el agente activo en aerosol para formar el agente activo en aerosol propulsado y el segundo conducto auxiliar está adaptado para permitir la administración del agente activo en aerosol propulsado al adaptador de ventilación respiratoria.
- 15 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un sistema para administrar un agente activo en aerosol propulsado con ventilación concomitante con presión positiva a un paciente que necesite surfactante pulmonar para los pulmones, el sistema comprende: a) un circuito de ventilación con presión positiva que comprende un generador de presión positiva para producir gas de ventilación presurizado y un conducto de administración para administrar el gas de ventilación presurizado al paciente y para dirigir los gases de exhalación desde el paciente; b) un generador de aerosol para producir el agente activo en aerosol; y (c) una interfaz del paciente para administrar el gas de ventilación al paciente; d) un adaptador de ventilación respiratoria en comunicación con el circuito de ventilación con presión positiva, el generador de aerosol y la interfaz del paciente; e) una cámara de inducción del aerosol para producir el agente activo en aerosol propulsado, donde la cámara de inducción está en comunicación con el generador de aerosol; y f) un circuito auxiliar en conexión con el conducto de administración para administrar el gas de ventilación presurizado al paciente, donde el circuito auxiliar comprende un primer conducto auxiliar que conecta al conducto de administración y a la cámara de inducción del aerosol y un segundo conducto auxiliar que conecta a la cámara de inducción del aerosol y al adaptador de ventilación respiratoria, donde el primer conducto auxiliar está adaptado para albergar una porción del gas de ventilación presurizado el que es retirado de un flujo principal del gas de ventilación presurizado dirigido hacia el adaptador de ventilación respiratoria, y para permitir la administración de la porción del gas de ventilación presurizado a la cámara de inducción del aerosol para combinarse con el agente activo en aerosol para formar el agente activo en aerosol propulsado y el segundo conducto auxiliar está adaptado para permitir la administración del agente activo en aerosol propulsado al adaptador de ventilación respiratoria.
- 35 Otro aspecto de la divulgación es una mejora a un método de administración de un agente activo en aerosol con ventilación con presión positiva concomitante para un paciente que necesite surfactante pulmonar para sus pulmones, la mejora comprende desviar una porción del gas de ventilación presurizado dirigido al paciente para combinarlo con un agente activo en aerosol concentrado en una cámara y usar la porción del gas de ventilación presurizado como un gas transportador (vaina) para la administración del agente activo en aerosol al paciente.
- 40 Inclusive otro aspecto de la divulgación es un método para administrar un agente activo en aerosol a un paciente con ventilación con presión positiva concomitante, el método comprende: a) proporcionar un circuito de ventilación con presión positiva que comprende un generador de presión positiva para producir un gas de ventilación presurizado y un conducto de administración para administrar una cantidad de gas de ventilación presurizado al paciente y para dirigir un flujo del gas de exhalación del paciente; b) proporcionar un generador de aerosol para producir el agente activo en aerosol; c) proporcionar una interfaz del paciente para administrar el gas de ventilación, el agente activo en aerosol o la mezcla de los mismos al paciente; d) conectar el circuito de ventilación con presión positiva y el generador de aerosol a la interfaz del paciente a través de un adaptador, el adaptador comprende: i) un canal de flujo de aerosol que tiene un puerto de entrada del aerosol y un puerto de interfaz del paciente, y que define un recorrido de flujo del aerosol desde el puerto de entrada del aerosol y a través del puerto de interfaz del paciente; y ii) un canal de flujo de gas de ventilación en comunicación fluida con el canal de flujo del aerosol y que tiene un puerto de entrada del gas y un puerto de salida del gas, y que define un recorrido del flujo del gas de ventilación desde el puerto de entrada del gas y a través del puerto de salida del gas, donde el recorrido del flujo del gas de ventilación está al menos parcialmente desviado del recorrido del flujo del aerosol y rodea al menos parcialmente al recorrido del flujo del aerosol. e) proporcionar el gas de ventilación presurizado al paciente, donde el volumen del gas de ventilación presurizado está regulado por al menos uno de la extensión del canal del flujo del aerosol y la presión creada por una mayor demanda de aire que no coincide con el flujo del aerosol; y f) proporcionar un flujo del aerosol del agente activo en aerosol a una cámara dentro del adaptador de modo tal que el flujo del aerosol se introduce por debajo del canal del flujo del gas de ventilación donde el flujo del aerosol es seleccionado para que coincida con el flujo inspiratorio del paciente y proporcionar así el agente activo en aerosol al paciente. Otros detalles y otras ventajas de la invención se comprenderán por referencia a los dibujos, a la descripción detallada y a los ejemplos siguientes.

Breve descripción de varias vistas de los dibujos

- 65 La Fig. 1A es una vista isométrica de una realización del adaptador de la presente invención.
Las Figs. 1B y 1C son vistas isométricas de realizaciones alternativas del adaptador.

La Fig. 2A es una vista en planta del frente del adaptador de la Fig. 1A.

La Fig. 2B es una vista en sección del adaptador de la Fig. 2A, como se ve a lo largo de la línea 2B-2B.

La Fig. 2B es una vista en sección del adaptador de la Fig. 2A, como se ve a lo largo de la línea 2B-2B, mostrando una configuración interna alternativa.

5 La Fig. 2D es una vista en sección del adaptador de la Fig. 2A, como se ve a lo largo de la línea 2D-2D.

La Fig. 3 es una vista en sección isométrica de una porción del adaptador de la Fig. 1A.

La Fig. 4 es otra vista en sección isométrica de otra porción del adaptador de la Fig. 1A.

La Fig. 5A es una vista isométrica de otra realización del adaptador.

Las Figs. 5B y 5C son vistas isométricas de realizaciones alternativas del adaptador.

10 La Fig. 6 es una vista superior del adaptador mostrado en la Fig. 5B.

La Fig. 7 es una vista en planta del frente del adaptador de la Fig. 5B.

La Fig. 8 ilustra un circuito ventilatorio que incluye un adaptador del tipo mostrado en las Figs. 1A, 1B o 1C.

La Fig. 9 es un diagrama esquemático que ilustra un sistema proximal de administración en aerosol (PADS).

15 La Fig. 10 es un diagrama esquemático que ilustra otra realización del sistema proximal de administración en aerosol (PADS) adecuado para la administración de múltiples sustancias.

La Fig. 11 es un diagrama esquemático que ilustra otra realización de un sistema proximal de administración en aerosol (PADS) adecuado para la administración de múltiples sustancias.

20 Descripción detallada de realizaciones preferidas de la invención

La presente invención proporciona, entre otras cosas, dispositivos y sistemas para la administración pulmonar de uno o más agentes activos en aerosol a un paciente, de manera concomitante con la administración de asistencia ventilatoria no invasiva o invasiva.

25 A menos que se indique de otro modo, la terminología usada en la presente es a los fines de describir realizaciones particulares solamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención. Debe tenerse en cuenta que como se usan en la presente y en las reivindicaciones, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto claramente indique de otro modo.

30 "Alrededor de" tal como se usa en la presente cuando se refiere a un valor mensurable como por ejemplo una cantidad, una duración de tiempo, y lo similar, significa que incluye variaciones de $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$, más preferentemente de $\pm 5\%$, más preferentemente aún de $\pm 1\%$, y más preferentemente de $\pm 0.1\%$ del valor específico, dado que tales variaciones son apropiadas para aplicar los métodos divulgados.

35 El término "agente activo" como se usa en la presente, se refiere a una sustancia o combinación de sustancias o a dispositivos que pueden usarse para fines terapéuticos (p.ej., un fármaco), fines diagnósticos o fines profilácticos vía administración pulmonar. Por ejemplo, un agente activo puede ser útil para diagnosticar la presencia o ausencia de una enfermedad o un estado en un paciente y/o para el tratamiento de una enfermedad o un estado en un paciente. Ciertos "agentes activos" son sustancias o combinaciones de sustancias que son capaces de ejercer un efecto biológico cuando se administran por vías pulmonares. Los agentes bioactivos pueden ser neutrales, cargados positiva o negativamente. Los agentes a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, insulinas, autocoides, antimicrobiales, antipiréticos, antiinflamatorios, surfactantes, anticuerpos, antifúngales, antibacteriales, analgésicos, anorécticos, antiartéuticos, antiespasmódicos, antidepresivos, antisépticos, antiepilépticos, antimalariales, antiprotozoarios, agentes antigota, tranquilizantes, ansiolíticos, antagonistas narcóticos, agentes antitiróideos, antioxidantes, antineoplásticos, antivirales, supresores del apetito, antieméticos, anticolinérgicos, antihistamínicos, antimigrañas, agentes moduladores de los huesos, broncodilatadores y fármacos contra el asma, quelatores, antídotos y antagonistas, medios de contraste, corticosteroides, mucolíticos, supresores de la tos y descongestivos nasales, fármacos reguladores de los lípidos, anestésicos en general, anestésicos locales, relajantes musculares, agentes nutricionales, parasimpaticomiméticos, prostaglandinas, radiofármacos, diuréticos, antiarrítmicos, antieméticos, inmunomoduladores, hematopoyéticos, anticoagulantes y trombolíticos, vasodilatadores coronarios, cerebrales o periféricos, hormonas, anticonceptivos, antihipertensivos, agentes cardiovasculares tales como agentes cardiotónicos, narcóticos, vitaminas, vacunas, y lo similar.

55 En una realización, el agente activo empleado es un agente terapéutico en dosis alta. Tales agentes terapéuticos en dosis alta incluyen generalmente antibióticos, tales como amikacina, gentamicina, colistina, tobramicina, anfotericina B. Otros incluyen generalmente agentes mucolíticos tales como N-acetilcisteína, Nacistelina, algilasa, mercaptoetanol y lo similar. Los agentes antivirales tales como la ribavirina, ganciclovir y lo similar, las diamidinas tales como la pentamidina y lo similar y las proteínas tales como los anticuerpos también se contemplan.

60 Un agente activo preferido es una sustancia o combinación de sustancias que se usa para la terapia pulmonar profiláctica o de rescate, tal como un surfactante pulmonar (PS, por sus siglas en inglés).

65 El PS natural bordea el epitelio alveolar de los pulmones de mamíferos maduros. El PS natural se ha descrito como un "complejo lipoproteico" porque contiene tanto fosfolípidos como apoproteínas que actúan en conjunto para modular la tensión superficial en la interfaz aire-líquido pulmonar y estabilizar los alvéolos para evitar su colapso. Se ha descubierto que hay cuatro proteínas que se asocian con surfactantes pulmonares, a saber SP-A, SP-B, SP-C y

SP-D (Ma et al., Biophysical Journal 1998, 74:1899-1907). Específicamente, el SP-B parece impartir la totalidad de las propiedades biofísicas del surfactante pulmonar cuando se asocia con los lípidos apropiados de los pulmones. Una ausencia del SP-B se asocia con una insuficiencia respiratoria al nacer. El SP-A, SP-B, SP-C y SP-D son péptidos catiónicos que pueden derivar de fuentes animales o crearse sintéticamente. Cuando se emplea el surfactante derivado de animales, el PS generalmente deriva de bovinos o porcinos.

Para uso en la presente, el término PS hace referencia tanto al surfactante pulmonar natural como al sintético. El PS sintético, como se usa en la presente, se refiere tanto a surfactantes pulmonares libres de proteínas como a surfactantes pulmonares que comprenden péptidos sintéticos o péptidos miméticos de proteína surfactante que ocurre en la naturaleza. Todo PS actualmente en uso, o desarrollado de aquí en adelante para uso en RDS y otros estados pulmonares, es adecuado para uso en la presente invención. Los productos de PS a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, lucinactant (Surfaxin®, Discovery Laboratories, Inc., Warrington, PA), poractant alfa (Curosurf®, Chiesi Farmaceutici SpA, Parma, Italy), beractant (Survanta®, Abbott Laboratories, Inc., Abbott Park, IL) y colfosceril palmitate (Exosurf®, GlaxoSmithKline, PLC, Middlesex, U.K.).

Mientras que los métodos y sistemas de la presente invención contemplan el uso de agentes activos, tales como composiciones de surfactantes pulmonares, antibióticos, antivirales, agentes mucolíticos, como se describe más arriba, el agente activo preferido es un surfactante pulmonar sintético. Desde un punto de vista farmacológico, el PS exógeno óptimo para usar en el tratamiento se sintetiza totalmente en el laboratorio. En este sentido, un mimético del SP-B que se ha descubierto es útil es el KL4, que es un péptido catiónico del aminoácido 21. Específicamente, el péptido KL4 permite una modulación rápida de la tensión superficial y ayuda a estabilizar las monocapas comprimidas de fosfolípidos. El KL4 es representativo de una familia de péptidos miméticos de PS que se describen por ejemplo en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5,260,273 y 5,407,914. Preferentemente, el péptido está presente dentro de una dispersión acuosa de fosfolípidos y ácidos grasos libres o alcoholes grasos, p.ej., DPPC (Dipalmitoil fosfatidilcolina) y POPG (palmitoil oleil fosfatidilglicerol) y ácido palmítico (PA). Ver, por ejemplo Patente de Estados Unidos No. 5,789,381.

Como se usa en la presente, el término "aerosol" se refiere a partículas líquidas o sólidas que están suspendidas en un gas. Normalmente, el "aerosol" o "el agente en aerosol" mencionados en la presente contienen uno o más agentes activos, como se menciona más arriba. El aerosol puede ser en la forma de una solución, suspensión, emulsión, polvo o preparación sólida o semisólida.

El término "ventilación" o "ventilación respiratoria" como se usa en la presente se refiere a la asistencia mecánica o artificial de la respiración de un paciente. Los principios de la ventilación mecánica se rigen por la Ecuación del Movimiento, la que establece que la cantidad de presión requerida para inflar los pulmones depende de la resistencia, la elasticidad, el volumen de espiración y el flujo de inspiración. Los principios de la ventilación mecánica se describen en detalle en Hess and Kacmarek, ESSENTIALS OF MECHANICAL Ventilation, 2nd Edition, McGraw-Hill Companies (2002). Los objetivos generales de la ventilación mecánica son para optimizar el intercambio de gas, el trabajo de respiración del paciente y la comodidad del paciente mientras se minimiza la lesión pulmonar inducida por el ventilador. La ventilación mecánica puede administrarse mediante tomas de aire con presión positiva o tomas de aire con presión negativa. Además, las tomas de aire con presión positiva pueden administrarse de manera invasiva o no invasiva.

La ventilación mecánica no invasiva (NIMV, por sus siglas en inglés) generalmente se refiere al uso de una mascarilla o de dientes nasales para proporcionar asistencia ventilatoria a través de la nariz y/o la boca de un paciente. Las interfaces más usadas comúnmente para la ventilación por presión positiva no invasiva son los dientes nasales, las sondas nasofaríngeas, la mascarilla o las mascarillas oronasales. Los detalles deseables de una mascarilla para ventilación no invasiva incluyen poco espacio muerto, transparencia, bajo peso, fácil de asegurar, sellado adecuado con poca presión facial, desechable o fácil de limpiar, que no irrite la piel (antialérgica) y de bajo precio.

La ventilación mecánica no invasiva se distingue de las técnicas invasivas de ventilación mecánica que atraviesan las vías respiratorias superiores del paciente con una vía respiratoria artificial (sonda endotraqueal, vía respiratoria con mascarilla laríngea o sonda de traqueotomía).

La NIMV puede proporcionarse mediante una asistencia de presión de dos niveles (la llamada "BI-PAP") o una presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP, por sus siglas en inglés). La asistencia de dos niveles proporciona una presión positiva inspiratoria en las vías respiratorias para asistencia respiratoria y reclutamiento pulmonar, y una presión positiva espiratoria en las vías respiratorias para ayudar a reclutar volumen pulmonar y, más importante aún, para mantener una expansión adecuada de los pulmones. La presión positiva continua en las vías respiratorias proporciona un único nivel de presión en las vías respiratorias, lo que se mantiene por encima de la presión atmosférica en todo el ciclo respiratorio. Para obtener un mejor análisis de la ventilación mecánica invasiva y no invasiva, ver Cheifetz, I. M., Respiratory Care, 2003, 48:442-453.

El empleo de ventilación mecánica, ya sea invasiva o no invasiva, involucra el uso de varios gases respiratorios, como lo apreciaría un experto capacitado. Los gases respiratorios de la terapia respiratoria pulmonar se mencionan

algunas veces en la presente como "gas CPAP", "gas de ventilación", "aire de ventilación" o simplemente "aire". Sin embargo, se pretende que esos términos incluyan cualquier tipo de gas usado normalmente para terapia respiratoria. Los términos "canal" y "cámara" se usan indistintamente en esta divulgación y no pretenden limitarse a ningún estado o ninguna forma en particular.

5 El término "un medio de administración" cuando se usa junto con gas de ventilación se refiere a un conducto o a una red de conductos que contienen (si fuera necesario) varios dispositivos (válvulas de presión, sensores, etc.) necesarios para permitir la administración de gas de ventilación, preferentemente gas de ventilación presurizado, al y desde el adaptador. El tipo de conductos, su geometría y los materiales de los cuales están fabricados, no se limitan a nada específico. Una persona capacitada en la técnica podrá seleccionar los conductos y dispositivos adecuados en base a las enseñanzas divulgadas en la presente y al conocimiento disponible en la técnica.

15 Con referencia ahora a los dibujos, la **Fig. 1A** muestra una realización del adaptador de circuito de ventilación **10** incluyendo un armazón **15**, una cámara de flujo de aerosol **17** y una cámara de flujo de gas de ventilación **18**. La cámara de flujo de aerosol **17** comprende un puerto de entrada del aerosol **14** con una válvula opcional (no visible) y un puerto de interfaz del paciente **16**. Como se muestra en la **Fig. 2B**, el aerosol pasa desde un generador de aerosol (no se muestra) directa o indirectamente (p.ej., vía tubos) a través del puerto de entrada del aerosol **14** al canal de flujo del aerosol **12** y sale del canal de flujo del aerosol **12** al paciente vía el puerto de salida del aerosol **30** hacia y a través del puerto de interfaz del paciente **16**. El puerto de interfaz del paciente **16** está conectado directa o indirectamente (p.ej., mediante tubos) a una interfaz del paciente, tales como una sonda endotraqueal, una mascarilla o dientes nasales (no se muestran). Como se muestra en la **Fig. 1A**, la cámara de flujo del gas de ventilación **18** comprende puertos de entrada y salida del gas de ventilación **20** y **22**, respectivamente. Se comprende que la entrada y la salida pueden intercambiarse de modo tal que la entrada pueda convertirse en una salida y la salida pueda convertirse en la entrada. En esta realización, la cámara de flujo del gas de ventilación **18** está unida a la cámara de flujo del aerosol **17** para facilitar el flujo del aerosol sin dilución con el gas de ventilación o con una dilución mínima como se muestra en mayor detalle en las **Figs. 2A-4**. El armazón **15** comprende además un puerto opcional para un sensor de presión **24**. Mientras el armazón principal del adaptador **10** es preferentemente aproximadamente cilíndrico a lo largo de su extensión, alguien capacitado en la técnica apreciará que el armazón del adaptador **10** puede utilizar cualquier forma en sección transversal.

30 Las **Figs. 1B y 1C** ilustran realizaciones alternativas del adaptador que se muestra en la **Fig. 1A**. La **Fig. 1B** muestra una configuración angulada; la **Fig. 1C** muestra una configuración curva.

35 Las **Figs. 2A-2D** ilustran la realización del adaptador mostrado en la **Fig. 1A** en más detalle. Como se ve en la **Fig. 2A**, la cámara de flujo del gas de ventilación **18** se une con una cámara de flujo del aerosol **17** para formar un armazón combinado **15** que alberga una cámara **28** (como se ilustra en las **Figs. 2B, 2C y 4**). El canal de flujo del aerosol **12** está encajado dentro de la cámara **28**. Como se muestra en la **Fig. 2B**, el aerosol **21** es introducido dentro del canal de flujo del aerosol **12** vía un puerto de entrada del aerosol **14**, a través de la válvula **26**. El aerosol **21** fluye a través del canal de flujo del aerosol **12** y a través del puerto de salida del aerosol **30**, y luego hacia y a través del puerto de interfaz del paciente **16**. La extensión L1 del canal de flujo del aerosol **12** es suficiente para extenderse más allá de la cámara de flujo del gas de ventilación **18**, pero está retirada dentro de la cámara **28** mediante una extensión L2 para minimizar la resistencia que resulta de las exhalaciones del paciente. Los inventores han descubierto que seleccionar el valor adecuado para L1 tiene un impacto directo sobre el volumen del gas de ventilación que llega al puerto de interfaz del paciente. El gas de ventilación **23** se introduce a través del puerto de entrada del gas en un canal de flujo del gas de ventilación **19** (mostrado en la **Fig. 2D**) y sigue un recorrido de flujo que rodea parcialmente el canal de flujo del aerosol **12**, pero puede jalarse hacia el puerto de interfaz del paciente **16** bajo ciertas circunstancias (p.ej., cuando el flujo del aerosol no está siendo generado o cuando la velocidad del flujo del aerosol es menor al flujo inspiratorio del paciente (PIF, por sus siglas en inglés) como lo indican "las líneas de puntos" en las **Figs. 2B y 2C**). Como se muestra en la **Fig. 2B**, el canal de flujo del aerosol **12** ocupa todo el volumen de la cámara de flujo del aerosol **17** en la porción cerca del puerto de entrada del aerosol **14** y por encima de la cámara de flujo del gas de ventilación **18**, luego se angosta entre la cámara de flujo del gas de ventilación **18** y el puerto de salida del aerosol **30** creando así una barrera de separación entre el flujo del aerosol y el flujo del ventilador, para permitir que la cámara de flujo del gas de ventilación **18** rodee al menos parcialmente el canal de flujo del aerosol **12**. La barrera de separación entre el flujo del aerosol y el flujo del ventilador tiene una extensión predeterminada L1. Los inventores han descubierto que introducir el aerosol a la cámara **28** en un punto por debajo del canal de flujo del gas de ventilación evita que las altas velocidades del flujo ventilatorio diluyan el aerosol o al menos disminuyan el efecto de dilución del aerosol, permitiendo así que llegue más aerosol a la interfaz del paciente. A los fines de maximizar la dosis de aerosol inhalada y reducir las pérdidas de aerosol, el flujo del aerosol se selecciona para que coincida con el PIF. No obstante, las velocidades del flujo del ventilador son siempre significativamente más altas que el PIF. De este modo, mediante la separación del flujo del aerosol de los flujos más altos del ventilador, la dilución del aerosol, lo que ocurre toda vez que el flujo del aerosol es introducido directamente al recorrido del flujo ventilatorio, puede evitarse o minimizarse. Mediante el uso del adaptador de la invención, puede regularse la cantidad de gas administrado al paciente seleccionando la extensión del canal de flujo del aerosol y/o regulando la presión creada por una mayor demanda de aire que no responda al flujo del aerosol (p.ej., cuando el PIF es mayor que la velocidad de flujo del aerosol).

Como se muestra en la **Fig. 2B**, el canal de flujo del aerosol **12** crea una formación con forma de embudo. Esta disposición minimiza las esquinas, y ayuda así a evitar la acumulación de depósitos dentro del adaptador. En una realización alternativa que se muestra en la **fig. 2C**, el canal de flujo del aerosol **12** tiene sustancialmente el mismo diámetro en toda su extensión, y no está configurado como un embudo. En cualquiera de las implementaciones, el canal de flujo del aerosol **12** es lo suficientemente más angosto que la cámara **28** para permitir el flujo del gas de ventilación **23** alrededor del canal de flujo del aerosol **12**.

Las **Figs. 2D y 3** muestra la disposición de los puertos de entrada y de salida del gas de ventilación **20/22** y el puerto opcional para el sensor de presión **24**, y el flujo del gas de ventilación alrededor del canal de flujo del aerosol **12**. El gas de ventilación fluye hacia el canal de flujo del gas de ventilación **19** a través del puerto **20** y hacia afuera a través del puerto **22**, con una porción que se jala hacia el puerto de interfaz del paciente **16** a través de la cámara **28**, sustancialmente en paralelo al recorrido del flujo del aerosol **21**, bajo ciertas circunstancias (p.ej., cuando el flujo del aerosol no está siendo generado o cuando la velocidad de flujo del aerosol es inferior al flujo inspiratorio del paciente).

La **Fig. 4** ilustra una disposición del puerto de entrada del aerosol en la parte superior del adaptador. Se muestra tapa **32** removible. La tapa **32** puede utilizarse cuando el generador de aerosol no se está usando, y retirarse cuando el adaptador está conectado a un generador de aerosol. El aerosol fluye a través de la válvula **26** hacia el canal de flujo del aerosol **12**. La válvula **26** es preferentemente una válvula de rendija o de rendija transversal del tipo conocido en la técnica. Cuando se adosa un generador de aerosol al adaptador, la válvula **26** es forzada a una posición abierta. Cuando el generador de aerosol se retira, la válvula **26** se cierra. El adaptador **10** puede comprender además una válvula de una sola vía **34** en el puerto de salida del aerosol **30**, para reducir o evitar todo flujo de aerosol en reversa que pudiera ocurrir durante espiraciones excesivas. Se usa una exclusiva de seguridad **35** para evitar la dislocación de la válvula **26**.

La **Fig. 5A** muestra otra realización del adaptador del circuito de ventilación **110**, que incluye un canal de flujo del aerosol **112** y un canal de flujo del gas de ventilación **118**. De manera similar al adaptador que se muestra en las **Figs. 1A-4** la cámara de flujo de aerosol **112** comprende un puerto de entrada del aerosol **114** con una válvula opcional (no visible) y un puerto de interfaz del paciente **116**. La cámara de flujo del gas de ventilación **118** comprende puertos de entrada y salida del gas de ventilación **20 y 22**, respectivamente. En esta realización, el canal de flujo del gas de ventilación no está adaptado para formar una cámara a través de la cual pase el canal de flujo del aerosol. En lugar de eso, el canal de flujo del aerosol **112** y el canal de flujo del gas de ventilación **118** están formados como sondas sustancialmente separadas, en comunicación fluida por medio de una abertura **36** (que se muestra en la **Fig. 7**). En la realización mostrada, el puerto opcional para el sensor de presión **24** está colocado en el canal de flujo del aerosol **112**, cerca de la interfaz del paciente. Mientras que los dos canales de flujo son aproximadamente de forma tubular, una persona capacitada en la técnica apreciará que uno o ambos canales pueden tener una dimensión en sección transversal.

Las **Figs. 5B y 5C** ilustran realizaciones alternativas del adaptador que se muestra en la **Fig. 5A**. La **Fig. 5B** muestra una configuración recta del canal de flujo del aerosol **112**; la **Fig. 5C** muestra una configuración angulada del canal de flujo del aerosol **112**.

La **Fig. 6** y la **Fig. 7** ilustran la realización del adaptador mostrado en la **Fig. 5B** visto desde diferentes ángulos. Como se ve en la vista superior de la **Fig. 6** y en la vista frontal de la **Fig. 7**, el canal de flujo del gas de ventilación **118** está sustancialmente separado del canal de flujo del aerosol **112**, y está en comunicación fluida con el mismo por medio de una abertura **36**. El aerosol es introducido dentro del canal de flujo del aerosol **112** vía un puerto de entrada del aerosol **114**, a través de la válvula opcional **126** (no se muestra). El aerosol fluye a través del canal de flujo del aerosol **112** hacia y a través del puerto de interfaz del paciente **116**. El gas de ventilación es introducido a través del puerto de entrada del gas **20** y sigue un recorrido del flujo que rodea parcialmente al canal de flujo del aerosol y sale en el puerto de salida del gas **22**, pero puede moverse a través de la abertura **36** en el canal de flujo del aerosol **112**, hacia el puerto de interfaz del paciente **116** bajo ciertas circunstancias (p.ej., cuando el flujo del aerosol no se está generando o cuando la velocidad del flujo del aerosol es menor al flujo inspiratorio del paciente).

La **Fig. 8** muestra la disposición del adaptador **10** y varias sondas ventilatorias y de aerosol de un sistema de la ventilación, tal como puede usarse en un ambiente neonatal. Se entiende que el adaptador puede usarse en cualquier ambiente o con cualquier aparato adecuado para la alimentación de aerosol pulmonar. El tubo **38** del generador de aerosol (no se muestra el generador) está adosado al puerto de entrada del aerosol **14** del adaptador **10**. El puerto de entrada del gas de ventilación **20** y el puerto de salida **22** están fijos, respectivamente a los tubos **40 y 42** que forman el circuito ventilatorio que incluye el generador de presión positiva (no se muestra). El puerto del sensor de presión **24** (no se muestra) está adosado mediante tubos **44** a un sensor de presión (el sensor de presión no se muestra). El paciente **46** está recibiendo terapia respiratoria a través de una interfaz del paciente, tal como, por ejemplo, una sonda endotraqueal **48** que está fija al puerto de interfaz del paciente **16**.

El adaptador del circuito de ventilación de la presente invención puede estar formado, por ejemplo, de policarbonato o cualquier otro material adecuado; sin embargo, los materiales tales como el plástico moldeado y lo similar, de un tipo usado para conectores de tubos en circuitos ventilatorios habituales, son especialmente adecuados. El material

utilizado debe exponerse a esterilización mediante uno o más medios estándar. En ciertas realizaciones, el adaptador está fabricado de materiales desechable. En ciertas realizaciones, el adaptador está fabricado de materiales capaces de soportar temperaturas y presiones adecuadas para su esterilización.

5 El adaptador puede ser de cualquier tamaño o forma dentro de los parámetros funcionales establecidos en la presente. En una realización preferida el adaptador es de un tamaño y forma que permite su uso con tubos y
 10 equipos estándar usados en circuitos de ventilación mecánica. Esta es una ventaja particular sobre ciertos conectores divulgados previamente (p.ej., la publicación de la patente de Estados Unidos 2006/0120968 de Niven et al.), donde el tamaño de la cámara representa un espacio muerto significativo de ventilación, minimizando su uso
 15 efectivo en aplicaciones de ventilación mecánica invasiva o en otros conectores (p.ej., la Patente de Estados Unidos No. 7,201,167 de Fink et al.), donde el aerosol está diluido con el gas de ventilación. En realizaciones particulares, el adaptador está diseñado para reemplazar el típico conector "Y" o "T" usado en los circuitos ventilatorios, y su tamaño es tal que no se introduce ningún espacio muerto de ventilación adicional en el circuito ventilatorio. Sin embargo, pueden fabricarse fácilmente con los tamaños y formas requeridos por los clientes para adaptarse a los dispositivos o equipos habituales, según sea necesario.

El adaptador del circuito de ventilación puede comprender uno o más detalles opcionales, ya sea solos o en combinación. Estos incluyen: (1) uno o más puertos para adosar el equipo de monitoreo, tal como un sensor de presión; (2) una válvula en el puerto de entrada del aerosol; (3) una tapa removible para el puerto de entrada del
 20 aerosol; (4) una válvula de una sola vía en el puerto de salida del aerosol; y (5) un sensor de temperatura.

El puerto o los puertos para adosar el equipo de monitoreo puede colocarse en varias posiciones en el adaptador, según lo dicte el uso con equipos estándar o a medida y se adapte a la función deseada del puerto. Por ejemplo, un puerto para sensor de presión debería ubicarse en el adaptador de modo tal que la ventilación y/o la presión del flujo del aerosol puedan medirse de manera precisa.
 25

La válvula en el puerto de entrada del aerosol es un detalle opcional especialmente útil del adaptador. Las válvulas especialmente adecuadas incluyen las válvulas de rendija o de rendija transversal. La válvula es forzada a una posición abierta mediante el adosamiento de un tubo generador de aerosol o el generador de aerosol mismo, y
 30 regresa a una posición cerrada cuando el tubo generador de aerosol está desconectado. Como lo apreciaría un especialista, la válvula debe estar fabricada de un material que sea lo suficientemente flexible y resistente como para permitir que la válvula regrese a una posición sellada y sustancialmente cerrada cuando el generador de aerosol esté desconectado. De este modo, la válvula en el puerto de entrada del aerosol permite una presión sustancialmente constante a mantenerse dentro del circuito ventilatorio aún cuando el generador de aerosol no esté adosado al adaptador. De manera ventajosa, la presencia de la válvula y la capacidad resultante de mantener la presión positiva sustancialmente constante, permite al adaptador servir como un punto de acceso, permitiendo una aplicación segura de los catéteres o dispositivos quirúrgicos y de diagnóstico tales como los telescopios de fibra óptica a pacientes bajo asistencia ventilatoria, sin interrupción de tal asistencia respiratoria. Los catéteres pueden ser catéteres de limpieza usados para limpiar las vías respiratorias superiores o inferiores, catéteres de nebulizantes
 35 para administrar fármacos en aerosol como así también otras sustancias o conductos para administrar fármacos líquidos como así también otras sustancias a las vías respiratorias. El adaptador puede incluir también una tapa removible para sellar el puerto de entrada del aerosol cuando el puerto no está en uso.
 40

En ciertas realizaciones, el adaptador puede incluir además una válvula de una sola vía en el puerto de salida del aerosol. La válvula de una sola vía puede ser fabricada de un material flexible y resistente que puede ser igual o distinto al material usado para fabricar la válvula en el puerto de entrada del aerosol. La válvula de una sola vía en el puerto de salida del aerosol puede incluirse para reducir o evitar todo flujo de aerosol en reversa que pudiera ocurrir durante espiraciones excesivas.
 45

En ciertas realizaciones, algunas de las cuales se muestran en las **Figs. 1A-4**, el canal de flujo del gas de ventilación está adaptado para formar una cámara a través de la cual pase el canal de flujo del aerosol. En tales realizaciones, las paredes que definen el canal de flujo del aerosol se extienden más allá del canal de flujo del gas de ventilación como está definido por los puertos de entrada y salida del gas de ventilación. Sin embargo, la extensión del canal de flujo del aerosol es también tal que el puerto de salida del aerosol está retirado del puerto de interfaz del paciente, como para reducir el riesgo o la incidencia de la resistencia espiratoria durante la ventilación mecánica controlada (CMV) o la ventilación mecánica intermitente (IMV). En ciertas realizaciones diseñadas para el uso neonatal, el puerto de salida del aerosol está retirado del puerto de interfaz del paciente por al menos 8 milímetros (L2, Fig. 2B), el volumen de la cámara en el retiro siendo al menos de alrededor de 1,4 mililitros. En algunas realizaciones diseñadas para bebés más grandes, niños o adultos, el puerto de salida del aerosol puede estar más retirado del puerto de interfaz del paciente, p.ej., por al menos alrededor de 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 milímetros, con un volumen de la cámara aumentado de manera simultánea; p.ej., al menos 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9; 2; 2,1; 2,2; 2,3; 2,4; 2,5; 2,6; 2,7; 2,8; 2,9 o 3 mililitros.
 50
 55
 60

El adaptador del circuito ventilatorio de la presente invención puede fabricarse de cualquier material adecuado para la administración de sustancias descritos en la presente, p.ej., polímeros, metales o materiales compuestos. Es preferible que los materiales permitan su esterilización. Los adaptadores pueden fabricarse mediante métodos
 65

conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, moldeo por inyección.

El adaptador del circuito de ventilación de la presente invención puede usarse en cualquier circuito ventilatorio para adaptarlo al uso con un generador de aerosol. El generador de aerosol se introduce dentro del circuito a través del adaptador. El generador de aerosol puede estar conectado directa o indirectamente al adaptador, p.ej., mediante tubos, como lo entendería el especialista. Puede usarse todo tipo de nebulizador o generador de aerosol. Por ejemplo, el generador de aerosol puede ser un nebulizador ultrasónico o un nebulizador de membrana vibrante o un nebulizador de malla vibrante. Normalmente, los nebulizadores a chorro no se emplean, no obstante los métodos de la presente pueden adaptarse a todo tipo de nebulizador o atomizador. En una realización, el generador de aerosol es un nebulizador profesional Aeroneb® (Aerogen Inc., Mountain View, CA, USA). En otra realización, el generador de aerosol es un generador de aerosol capilar, un ejemplo del cual es un generador de vaho suave de Philip Morris USA, Inc. Richmond, VA (ver Patentes de Estados Unidos Nos. 5,743,251 y 7,040,314; T.T. Nguyen, K.A. Cox, M. Parker y S. Pham (2003), Generación y caracterización de aerosoles de vaho suave a partir de formulaciones acuosas usando el generador de aerosol capilar, I. Aerosol Med. 16:189).

En ciertas realizaciones, el adaptador puede usarse con un conducto inserto en el puerto de entrada del aerosol, a través del canal de flujo del aerosol y fuera de la interfaz del paciente directamente en la nariz del paciente (p.ej., mediante dientes nasales o sonda nasal) o en la boca del paciente (p.ej., mediante una sonda endotraqueal), de modo tal que se proporcione un agente activo en una forma líquida o en una forma en aerosol mediante el conducto.

El circuito de ventilación además comprende una interfaz del paciente, que se selecciona para adaptar el tipo de asistencia ventilatoria a ser proporcionada. Las aplicaciones invasivas tales como la ventilación obligatoria controlada, asistida o intermitente utilizará una sonda endotraqueal o de traqueotomía como la interfaz del paciente. Las aplicaciones no invasivas tales como CPAP o BI-PAP pueden utilizar dientes nasales o sondas nasofaríngeas, o una mascarilla que cubra la nariz o tanto la nariz como la boca, como la interfaz del paciente. En ciertas realizaciones, la interfaz del paciente está conectada directamente con el adaptador. En otras realizaciones, puede introducirse una extensión de un tubo entre el adaptador y la interfaz del paciente.

De este modo, en la práctica, el sistema de la invención se utiliza poniendo al paciente en ventilación respiratoria utilizando un circuito que incluye el adaptador, introduciendo uno o más agentes activos en el generador de aerosol adosado al adaptador y administrando al paciente a través del adaptador un flujo del agente activo en aerosol. La dosificación real de los agentes activos variará por supuesto de acuerdo con factores tales como el grado de exposición y condición particular del sujeto (p.ej., edad, tamaño, estado físico, grado de síntomas, factores de susceptibilidad, y lo similar). Por "dosis efectiva" en la presente se entiende una dosis que produzca efectos para los cuales se proporciona. La dosis exacta será verificable por aquel capacitado en la técnica usando las técnicas conocidas. En una realización a modo de ejemplo, la dosis efectiva de surfactante pulmonar para administración a un paciente mediante los métodos presentes será de alrededor de 2 mg/kg del total de fosfolípidos en el surfactante (TPL) a alrededor de 175 mg/kg del TPL en el surfactante. La extensión de tiempo del tratamiento también será verificable por aquel capacitado en la técnica y dependerá de la dosis suministrada y de la velocidad de administración del agente activo. Por ejemplo, en realizaciones donde la velocidad de administración del aerosol a un paciente es de alrededor de 0,6 mg/min, se puede administrar una cantidad mayor a 100 mg en menos de 3 horas. Los profesionales capacitados en la técnica comprenderán que una menor velocidad de administración corresponderá a tiempos más largos de provisión y una velocidad de administración más alta corresponderá a tiempos más breves. De manera similar, un cambio en la dosis afectará el tiempo de tratamiento.

Otro aspecto de la divulgación es una mejora en un método de administración de un agente activo en aerosol con ventilación con presión positiva concomitante a un paciente, donde la mejora comprende desviar una porción del gas de ventilación presurizado dirigido al paciente y combinarlo con un agente activo en aerosol concentrado en una cámara y usar la porción del gas de ventilación presurizado como un gas transportador (vaina) para la administración del agente activo en aerosol al paciente, creando así un circuito auxiliar para un gas transportador y una administración en aerosol al paciente. Debe comprenderse que el circuito auxiliar descrito en detalle más abajo puede usarse con cualquier dispositivo o adaptador que permita la administración de una combinación de un aire de ventilación y flujos de aerosol a un paciente.

Inclusive en otra realización, el adaptador de la invención puede usarse en un sistema novedoso de administración de aerosol. La combinación del adaptador y del circuito de ventilación descrita más arriba crea un Sistema Proximal de Administración de Aerosol (PADS, por sus siglas en inglés) **100** como se ejemplifica en las **Figs. 9-11**). En el PADS, un circuito auxiliar está creado para desviar una porción del flujo de ventilación inspiratoria a la cámara de arrastre del aerosol (AEC, por sus siglas en inglés) para ser usado como un gas transportador o vaina para la administración del agente activo en aerosol al regulador. De manera ventajosa, la AEC recoge un agente activo en aerosol concentrado que luego es diluido con el gas de vaina a la concentración deseada. De esta manera, el gas de vaina juega un papel doble como transportador y diluyente del agente activo en aerosol.

El PADS **100** comprende un brazo inspiratorio **40** equipado con un conector T **39**. El conector **39** permite direccionar una porción predeterminada del flujo desde el circuito de ventilación al tubo de gas de vaina **51**. La cantidad de aire de ventilación desviado al tubo de gas de vaina **51** se selecciona en base al PIF del paciente (2-5 L/min para los

- recién nacidos, 6-20 L/min para la población pediátrica y 20-30 L/min para adultos). El tubo de gas de vaina **51** tiene un limitador de flujo **50**. El tubo de gas de vaina **51** con el limitador de flujo **50** asegura la administración del flujo de aire adecuado a una cámara de arrastre del aerosol (AEC) **52**. El flujo de gas de vaina es igual a o mayor que el PIF del paciente y está regulado por un limitador de flujo. El flujo del gas de vaina está preferentemente dentro del rango de 2-5 L/min para la población neonatal y respectivamente más alto para las poblaciones pediátrica (p.ej., 6-20 L/min) y adulta (p.ej., 20-60 L/min). En otra variante, puede usarse un regulador de flujo de aire incorporado en lugar de un limitador de flujo para ajustar el flujo del gas de vaina. En tal caso, el regulador de flujo de aire incorporado se encuentra ubicado en la AEC.
- El tubo de gas de vaina **51** puede estar conectado al brazo inspiratorio **40** del circuito de ventilación antes o después de un calentador/humidificador (no se muestra). La colocación del conector del tubo del gas de vaina depende del tipo de aerosol administrado al paciente. Si el aerosol generado por el nebulizador es relativamente seco y existe riesgo de desarrollo de partículas en el ambiente humidificado, el conector del tubo del gas de vaina se colocará antes del calentador/humidificador. Si el aerosol generado por el nebulizador es relativamente húmedo y no existe riesgo de desarrollo adicional de partículas en el ambiente humidificado, el conector del tubo del gas de vaina puede colocarse después del calentador/humidificador.
- El brazo inspiratorio **40** está adaptado para administrar el resto del flujo de ventilación **23** al adaptador **10** mediante el puerto de flujo inspiratorio **20** como se describe más arriba.
- El PADS **100** comprende también un brazo espiratorio **42** equipado con un filtro de exhalación (no se muestra). El filtro de exhalación tiene una capacidad satisfactoria a los fines de evitar que el aerosol llegue a una válvula PEEP y/o al aire ambiental en la configuración del circuito 'CPAP de burbujas'. El brazo espiratorio **42** está conectado con el adaptador **10** mediante el puerto de flujo espiratorio **22** y está adaptado para retirar el flujo de aire de ventilación **23** del adaptador **10**.
- El adaptador **10** (o **110**) está conectado con el brazo inspiratorio **40**, y el brazo espiratorio **42** mediante el puerto de flujo inspiratorio **20** y el puerto de flujo espiratorio **22** respectivamente. El adaptador asegura una separación adecuada de los flujos del ventilador que direccionan aerosol no diluido hacia el paciente.
- El objetivo de la AEC **52** es proporcionar un arrastre máximo del aerosol y una alta concentración de aerosol al adaptador **10**. La AEC **52** puede tener un regulador de flujo incorporado para el ajuste del flujo del gas de vaina.
- Un generador de aerosol **55** está ubicado próximo a o conectado con la AEC **52**. Debe comprenderse que en esta invención puede usarse cualquier tipo de generador de aerosol incluyendo, por ejemplo, malla vibrante, generadores de aerosol a chorro o capilares.
- Un depósito de fármacos **56** está conectado con el generador de aerosol **55** por medio de una línea de alimentación de fármacos **57**. El depósito de fármacos **56** y la línea de alimentación aseguran el suministro de fármacos al generador de aerosol, toda vez que se necesite la nebulización, incluido el suministro continuo. Debe comprenderse que pueden proporcionarse múltiples depósitos de fármacos que contengan diferentes fármacos o depósitos que contengan sustancias auxiliares que no fueran fármacos, p.ej., transportadores aceptables junto con múltiples líneas de alimentación, según sean necesarios (ver, por ejemplo la **Fig. 11**). También, pueden usarse múltiples generadores de aerosol. Se muestra una realización a modo de ejemplo de tales generadores de aerosol en la **Fig. 10**, donde un primer generador de aerosol **55** y un segundo generador de aerosol **61** están conectados a un depósito de fármacos **56** mediante una primera línea de alimentación de fármacos **57** y una segunda línea de alimentación de fármacos **60** respectivamente. En ciertas realizaciones, la línea de alimentación es eliminada y el depósito de fármacos está conectado directamente con el generador de aerosol.
- Un dispositivo de calentamiento **59** como se muestra en las **Figs. 9 y 10** se encuentra ubicado dentro del tubo de gas de vaina **51** y es usado para calentar el gas de vaina **58** que fluye a través del tubo de gas de vaina **51** antes del ingreso a la AEC **52**. El dispositivo de calentamiento es opcional. Puede usarse para la administración de una mezcla caliente aire/aerosol a un paciente. El calentamiento del gas de vaina puede también hacer disminuir el crecimiento potencial de partículas ya que el gas de vaina no está humidificado.
- Como se muestra en la **Fig. 11**, dos depósitos de fármacos **56** y **62** están conectados mediante las líneas de alimentación de fármacos **57** y **60** a las respectivas Cámaras de Arrastre de Aerosol **52** y **67**. Los circuitos auxiliares están formados mediante dos conectores T **50** y **63** que permiten la desviación de una porción del gas de ventilación inspiratoria en los tubos de gas de vaina **51** y **64** a una respectiva AEC **52** y **67** para entrar en contacto con el fármaco en aerosol. Los conductos de conexión **53** y **68** conectan a cada AEC con una unidad de control correspondiente **54** y **69**, donde cada unidad de control puede tener una interfaz independiente o incorporada. Los dispositivos de calentamiento **59** y **65** están ubicados dentro de la sonda de gas de vaina **51** y **64** respectivamente. El flujo del aerosol **21** se combina en una unión ubicada en el tubo de aerosol **38**.
- Las AEC y los depósitos de fármacos pueden fabricarse de policarbonato o materiales conocidos en la técnica adecuados para funcionar a temperaturas y presiones en el rango de los 18-40C° y 5-60 cmH2O.

Un tubo de aerosol **38** se adopta para transportar un aerosol arrastrado **21** desde la AEC **52** al puerto de entrada del aerosol **14**. La extensión del tubo del aerosol **38** puede seleccionarse para lograr una administración óptima en base al tipo de aerosol y a las características de los generadores de aerosol según se conozcan en la técnica. En ciertas realizaciones, la AEC **52** está conectada directamente con el puerto **14** sin el tubo del aerosol **38**. Cualquier conector conocido que demuestre ser un sello apropiado puede usarse para este fin. En ciertas realizaciones, la extensión del tubo del aerosol **38** no excede los 20 cm. Preferentemente, el tubo del aerosol **38** es expansible para asegurar la colocación óptima del nebulizador, por ejemplo, lo más cerca del paciente como sea posible pero en un sitio cómodo para evitar la restricción de algún procedimiento asistencial y permitir cierto movimiento de cabeza del paciente. Los tubos expansibles ayudarán a evitar la creación de ángulos agudos y evitar así la deposición potencial del aerosol dentro del sistema de administración.

El tubo del aerosol puede equiparse con un depósito de aerosol expansible opcional (no se muestra). El depósito es un globo con un volumen igual a o lo más cercano posible a un volumen de espiración del paciente y con una elasticidad que iguale a la del PIF. Durante la inspiración, el paciente estará respirando en aerosol sin diluirlo como se describe más arriba, por cuanto durante la exhalación el globo se llenará nuevamente con aerosol hasta el volumen del volumen de espiración o similar y limitará así las pérdidas de aerosol al brazo espiratorio del circuito. La resistencia del globo mantendrá la presión deseada dentro del sistema del ventilador. Durante la fase que sigue a la inspiración, el paciente inhalará aerosol optimizado altamente concentrado del globo según sea empujado por las fuerzas elásticas. Este sistema limitará las pérdidas de fármaco durante la exhalación. El tamaño del globo depende del volumen de espiración del paciente y puede diferir en grupos de edades particulares.

Una unidad de control **54** está ubicada fuera de una cama del paciente (no se muestra). La unidad de control **54** tiene una interfaz de usuario que permite el ingreso/salida de información relevante, p.ej., peso del paciente. En esta invención puede usarse toda unidad de control adecuada. El peso del paciente determina el PIF, el que coincide con el flujo de gas de vaina. La unidad de control **54** está en comunicación con el generador de aerosol **55** y con la AEC **52** a través de una tecnología cableada **53** o inalámbrica (p.ej., la tecnología bluetooth).

Las ventajas del PADS en comparación con los modelos de administración de aerosol existentes son: (a) elimina la dilución del aerosol mediante los altos flujos de gas del ventilador dentro de los circuitos del ventilador, (b) elimina fuentes adicionales para el flujo de gas de vaina o el flujo del aerosol, y (c) colocación proximal a la interfaz del paciente y de ese modo la reducción de pérdidas potenciales de fármaco dentro del PADS. Además, ninguno de los componentes del PADS aumenta el espacio muerto. La ubicación distante de la unidad de control hace que el funcionamiento del dispositivo sea mucho más sencillo.

El PADS puede usarse con diferentes modos de ventilación incluidos, pero sin limitación, CPAP, IMV y la ventilación mecánica intermitente sincronizada (SIMV). Una versión simple del PADS sin un regulador de flujo incorporado puede funcionar en el modo IMV/SIMV en base a este mismo aumento relativo del flujo del gas de vaina a través de la AEC impulsada por el mayor flujo o la mayor presión dentro del circuito de ventilación. De esta manera, el mayor flujo del gas de vaina administrará más aerosol a través del adaptador hacia el paciente durante la inhalación. Una versión más compleja del PADS con un generador de flujo incorporado aumentará el flujo del gas de vaina en base a un mecanismo accionado por un paciente. Tal mecanismo de accionamiento se puede basar, por ejemplo, en el movimiento del diafragma para la captación de la cápsula de Grasby o en la Actividad Eléctrica del Diafragma (EAdi) [12] que se conoce clínicamente como Ventilación Ajustada Neuronalmente (NAVA, por sus siglas en inglés) que capta los impulsos nerviosos de los nervios frénicos y del diafragma. En tal caso las señales pueden analizarse en un microprocesador que controle el medidor de flujo dentro de la AEC y el flujo del gas de vaina puede ajustarse de acuerdo con ello. En ambos escenarios descritos más arriba, el nebulizador está funcionando continuamente generando aerosol todo el tiempo. El generador de aerosol puede controlarse también en base al mecanismo de accionamiento del paciente. Nuevamente, los impulsos basados en la tecnología NAVA podrían activar la generación de aerosol antes de que un paciente comience la inspiración debido al análisis de señas por parte del microprocesador incorporado dentro de la AEC. La activación del generador de aerosol puede respaldarse con un mayor flujo del gas de vaina como se describe más arriba. El fin de la inspiración como así también la generación del aerosol pueden determinarse en base a la fortaleza de la señal neuronal según lo describe NAVA.

La invención se ilustrará en mayor detalle con referencia a los siguientes Ejemplos, pero debe comprenderse que la presente invención no está destinada a limitarse a los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Dilución de oxígeno mediante diferentes diseños del adaptador

El presente protocolo fue diseñado para caracterizar el efecto de la dilución del aerosol de tres diferentes adaptadores del circuito de ventilación para uso con la CPAP: a) el adaptador según se describe en la publicación de la patente de Estados Unidos 2006/0120968 de Niven et al. (adaptador 1); b) un 'adaptador de alta resistencia' (adaptador 2 como se muestra en las Figs. 1A, 2A-4, tubo de flujo del aerosol de 10 mm (L1 en la Fig. 2B)); y c) un 'adaptador de baja resistencia' (adaptador 3 como se muestra en las Figs. 1A, 2A-4, tubo de flujo del aerosol de 5-6 mm (L1 en la Fig. 2B)). A los fines de medir la dilución del aerosol, se usaron gases con dos concentraciones

5 diferentes de oxígeno: gas con una concentración de oxígeno del 100% para el flujo del aerosol y gas con una concentración de oxígeno del 21% para el flujo de la CPAP. Los adaptadores fueron testeados bajo diferentes condiciones de flujo de la CPAP (6, 8, 10 y 12 L/min), y diferentes flujos inspiratorios potenciales en estados constantes (0,3; 1,04; 3,22 y 5,18 L/min). El flujo del aerosol fue constante en 3 L/min, la presión de la CPAP se mantuvo en 5 cm H₂O en todas las condiciones de testeo.

10 El circuito de ventilación CPAP se basó en la fuente de gas mezclado adicional Infant Star con un medidor de flujo. Un extremo del miembro inspiratorio del circuito se conectó al medidor de flujo de gas mezclado y el otro extremo al puerto inspiratorio del adaptador del circuito de ventilación testeados. El miembro inspiratorio del circuito se conectó al puerto espiratorio del adaptador y el otro extremo a una válvula PEEP de 5 cm H₂O. El puerto de la sonda ET del adaptador testeados se conectó a un rotámetro a través de un conector 'T'. El oxímetro se conectó al circuito mediante el conector 'T'. Un manómetro de presión se conectó al adaptador mediante el puerto de monitoreo de la presión. El oxímetro y el manómetro de presión se calibraron antes de la iniciación del experimento. El tubo de oxígeno se conectó al medidor de flujo de la fuente de oxígeno y el otro extremo al puerto del aerosol del adaptador imitando el flujo del aerosol. Hubo 5 registros de cada medición realizada, con una separación de 10 segundos. Los datos recolectados representan la concentración de oxígeno, y están presentados como un valor del factor dilución calculado usando la siguiente ecuación:

$$Y = x - 21\% / 79\%$$

20 Los resultados se presentan como los valores del factor dilución en la Tabla 1. Tanto el adaptador 1 como el adaptador 2 (adaptador de alta resistencia) no mostraron ninguna relación entre los diferentes flujos de CPAP y los distintos flujos inspiratorios, p.ej., no se observó ninguna dilución en ninguna combinación testeadas. Toda vez que el flujo inspiratorio excedía el flujo del aerosol (p.ej., era mayor de aproximadamente 3 L/min), se observó un efecto de dilución como el que se esperaba. El adaptador 2 demostró resultados algo mejores para la condición cuando el flujo inspiratorio era igual al flujo del aerosol. El adaptador 3 (adaptador para CPAP de baja resistencia) no funcionó tan bien como los otros dos adaptadores. Se observó un efecto de dilución significativo con los flujos para CPAP mayores a 4 L/min en el adaptador 3. El mayor efecto de dilución se observó para un flujo de CPAP de 12 L/min con efecto de dilución de 0,8, comparado con casi ninguna dilución con los otros dos adaptadores.

30 En general, el diseño de los adaptadores 2 y 3 es muy diferente al diseño del adaptador 1. Los volúmenes internos de ambos adaptadores 2 y 3 son similares al volumen interno del conector 'Y' estándar, que permite un uso mucho más sencillo en combinación con cualquier tipo de asistencia respiratoria. Estos adaptadores pueden usarse de manera indistinta para la administración del aerosol bajo diferentes condiciones de asistencia ventilatoria o simplemente para la ventilación durante períodos temporales en terapia con aerosol.

35 En resumen, en este estudio, el adaptador 2 era superior en comparación con los otros dos adaptadores testeados en cuanto a la introducción y direccionamiento de oxígeno diluido hacia la interfaz de un paciente debido a la selección de L1.

40

TABLA 1

Flujo de inspiración 0,3L/min	Adaptador de la técnica anterior – Adaptador 1												Adaptador de alta resistencia – Adaptador 2												Adaptador de baja resistencia - Adaptador 3											
	Flujo de la CPAP L/min				Flujo				Flujo				Flujo				Flujo				Flujo				Flujo											
	4	6	8	10	12	4	6	8	10	12	4	6	8	10	12	4	6	8	10	12	4	6	8	10	12											
#1	0,98734	0,98734	0,98734	0,9747	0,98734	0,9873	1	1	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
#2	1	0,97468	0,97468	0,9873	0,98734	1	1,01268	1	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
#3	0,98734	0,98734	0,98734	0,9873	0,98734	0,9873	1	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
#4	1	0,97468	0,97468	0,9873	0,98734	0,9873	1	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
#5	0,987342	1	0,98734	0,9873	0,98734	0,9873	1	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
media	0,997468	0,99494	0,98228	0,9848	0,98734	0,9899	1,00253	0,99747	0,99241	0,98734	0,98884	0,9038	0,98734	0,98734	0,98734	0,98884	0,9038	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98884	0,9038	0,98734												
SD	0,005661	0,00693	0,00693	0,0057	1,2E-16	0,0057	0,00566	0,00566	0,00893	1,2E-16	0,00566	0,01443	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,01443	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,01443	0,00566												
Flujo de inspiración 1,04L/min																																				
#1	0,987342	0,97468	0,97468	0,9873	0,98734	0,9873	0,98734	0,97468	0,98734	0,98734	0,97468	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
#2	0,987342	0,97468	0,98734	0,9873	0,98734	0,9747	0,97468	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
#3	0,974684	0,96203	0,97468	0,9873	0,98734	0,9873	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
#4	0,974684	0,97468	0,97468	0,9873	0,98734	0,9747	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,9747	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
#5	0,974684	0,97468	0,97468	0,9873	0,98734	0,9747	0,97468	0,98734	0,98734	0,98734	0,9747	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
media	0,979747	0,97215	0,97722	0,9873	0,98734	0,9797	0,98228	0,98481	0,98481	0,98481	0,98228	0,98481	0,98481	0,98481	0,98481	0,98481	0,98481	0,98481	0,98481	0,98481	0,98481	0,98481	0,98481	0,98481												
SD	0,006933	0,00566	0,00566	1E-16	1,2E-16	0,0069	0,00693	0,00568	0,00566	0,00566	0,00693	0,00568	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00693	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00693	0,01132												
Flujo de inspiración 3,22L/min																																				
#1	0,936709	0,93671	0,93671	0,9367	0,92405	0,9873	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
#2	0,924051	0,94937	0,93671	0,9241	0,91139	0,9873	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
#3	0,936709	0,94937	0,93671	0,9367	0,91139	1	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
#4	0,924051	0,94937	0,92405	0,9367	0,92405	1	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
#5	0,936709	0,93671	0,93671	0,9241	0,92405	1	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734	0,98734												
media	0,931646	0,9443	0,93418	0,9316	0,91899	0,9849	0,98734	0,98987	0,98481	0,97975	0,94684	0,88861	0,84557	0,77468	0,68608	0,68608	0,68608	0,68608	0,68608	0,68608	0,68608	0,68608	0,68608	0,68608												
SD	0,006933	0,00693	0,00566	0,0069	0,00693	0,0089	1,2E-16	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566	0,00566												
Flujo de inspiración 5,18L/min																																				
#1	0,696203	0,67089	0,6962	0,6962	0,68354	0,6949	0,72152	0,78481	0,79747	0,78481	0,75949	0,70886	0,67089	0,62025	0,59494	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228												
#2	0,696203	0,67089	0,6962	0,6835	0,68354	0,6949	0,72152	0,78481	0,81013	0,78481	0,75949	0,70886	0,67089	0,62025	0,59494	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228												
#3	0,683544	0,6962	0,68354	0,6835	0,68354	0,6203	0,73418	0,77215	0,79747	0,78481	0,75949	0,6962	0,65823	0,62025	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228												
#4	0,696203	0,68354	0,68354	0,6835	0,6962	0,5949	0,73418	0,77215	0,81013	0,79747	0,74684	0,6962	0,65823	0,62025	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228												
#5	0,683544	0,6962	0,68354	0,6835	0,68354	0,5823	0,73418	0,77215	0,81013	0,79747	0,74684	0,6962	0,65823	0,62025	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228	0,58228												
media	0,691139	0,68354	0,69114	0,6861	0,68608	0,5975	0,72911	0,77722	0,80506	0,78987	0,75443	0,7038	0,66329	0,62278	0,58481	0,58481	0,58481	0,58481	0,58481	0,58481	0,58481	0,58481	0,58481	0,58481												
SD	0,006933	0,01268	0,00693	0,0057	0,00566	0,0139	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693	0,00693												

Ejemplo 2.- Mediciones de resistencia de diferentes diseños de adaptadores

5 El propósito de este estudio fue evaluar las características operativas de diferentes adaptadores de circuitos de ventilación usados para la introducción de aerosol en el circuito de ventilación CPAP en el nivel de un conector 'Y'. Las características operativas se evaluaron en base a los valores de resistencia de diferentes adaptadores testeados bajo condiciones típicas de ventilación para la población neonatal objetivo potencial.

10 El protocolo fue diseñado para caracterizar las características operativas de tres adaptadores de circuitos de ventilación diferentes y un conector 'Y' estándar bajo condiciones de flujo dinámico como la ventilación mecánica intermitente (IMV): a) el adaptador según se describe en la publicación de la patente US de Estados Unidos 2006/0120968 de Niven et al. (el adaptador 1); b) un 'adaptador de alta resistencia para CPAP' (el adaptador 2 como se muestra en las Figs. 1A, 2A-4, tubo de flujo del aerosol de 10 mm); c) un 'adaptador de baja resistencia' (el adaptador 3 como se muestra en las Figs. 1A, 2A-4, flujo de flujo del aerosol de 5-6 mm); y d) un 'conector Y estándar' (el adaptador 4). Estos adaptadores para CPAP se testearon bajo dos condiciones de flujo inspiratorio diferentes (aproximadamente 1 y 3 L/min respectivamente). Las características operativas de los diferentes adaptadores se basaron en las mediciones de resistencia realizadas mediante manometría y neumotacografía de las vías respiratorias.

20 El circuito del ventilador se basó en el pequeño ventilador para animales de Harvard. Un extremo del miembro inspiratorio del circuito se conectó al puerto inspiratorio del ventilador y el otro extremo al puerto inspiratorio del adaptador del circuito de ventilación testeados. El miembro espiratorio del circuito se conectó al puerto espiratorio del adaptador y el otro extremo a puerto espiratorio del ventilador de Harvard. Un manómetro de presión se conectó al adaptador mediante el puerto de monitoreo de la presión. El manómetro de presión se calibró antes de la iniciación del experimento. El puerto del aerosol del adaptador se cerró de manera segura.

25 Hubo 1 registro por cada medición realizada en base a los cálculos del PEDS de al menos 10 ciclos de respiración. Los datos representan los valores de la media y el error estándar de la media (SEM) de la resistencia inspiratoria, espiratoria y total.

30 Los resultados están presentados como valores de la media y SEM para la resistencia total, inspiratoria y espiratoria en la Tabla 2. Ninguno de los adaptadores testeados mostró valores de resistencia superiores (dentro del 10%) en comparación con 'el conector Y estándar' (el adaptador 4), que sirvió como referencia para esta prueba. De hecho, el 'adaptador de alta resistencia' (el adaptador 2) arrojó valores de resistencia menores medidos bajo dos condiciones de flujo inspiratorio diferentes que el 'conector Y estándar'.

35 TABLA 2

Adaptador	PIF = 1,3-1,4 mL/min						PIF = 2,9-3,2 mL/min					
	Resistencia mL/cmH ₂ O						Resistencia mL/cmH ₂ O					
	Inspiratoria		Espiratoria		Total		Inspiratoria		Espiratoria		Total	
	media	SEM	media	SEM	media	SEM	media	SEM	media	SEM	Media	SEM
#1	28,02	0,68	35,56	0,12	24,62	0,06	33,58	0,23	57	0,7	39,98	1,46
#2	27,9	0,44	32,08	0,04	25,34	0,07	26	0,22	49,78	0,28	30,43	0,19
#3	33,63	0,28	35,55	0,13	27,11	0,18	31,57	0,18	55,17	0,57	38,74	0,21
#4	32,04	0,28	30,26	5,5	26,61	0,7	29,98	0,4	55,39	0,33	36,46	0,27

40 **Ejemplo 3.- Estudio preclínico**

45 Un estudio preclínico en corderos prematuros tuvo como objetivo probar la eficacia de lucinactante para inhalación para la prevención del RDS, y ha utilizado una realización del adaptador del circuito ventilatorio de la invención como se muestra en las Figs. 1A, 2A. Cuatro corderos prematuros con una edad de gestación de 126-128 días fueron tratados con CPAP luego del parto prematuro. El tratamiento con surfactante en aerosol se inició dentro de los 30 minutos luego del nacimiento. El adaptador administró de manera eficiente aerosol a los animales sin que se registrara ningún efecto adverso.

Referencias:

50 1. Kattwinkel, J., et al., Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. J Perinatol, 2004. 24: p. 360-365.
 2. Trevisanuto, D., et al., Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. Biol Neonate, 2005. 87(4): p. 217-20.
 3. Richardson, C. and A. Jung, Effect of continuous positive airway pressure on pulmonary function and blood gases of infants with respiratory distress syndrome. Pediatr Res, 1978. 12: p. 771-4.
 55 4. Gaon, P., et al., Assessment of effect of nasal continuous positive pressure on laryngeal opening using fibre

- optic laryngoscopy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999.80(3): p. F230-2.
5. Thomson, M., et al., Treatment of immature baboons for 28 days with early nasal continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med, 2004. 169(9): p. 1054-62.
- 5 6. Verder, H., et al., Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. N Engl J Med, 1994.331(16): p. 1051-5.
7. Verder, H., et al., Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. Pediatrics, 1999. 103(2): p. E24.
8. Dolovich, M., Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. Respir Care, 2000. 45(6): p. 597-608.
- 10 9. Becquemin, M., et al., Particle deposition and resistance in the nose of adults and children. Eur Respir J, 1991. 4: p. 694-702.
10. Salmon, B., N. Wilson, and M. Silverman, How much aerosol reaches the lungs of wheezy infants and toddlers. Arch Dis Child, 1989.65: p. 401-403.
- 15 11. Fink, J.B., et al., Can high efficiency aerosol delivery continue after extubation. Crit Care, 2005. 9(Suppl1): p. P129.
12. Beck, J., et al., Prolonged neural expiratory time induced by mechanical ventilation in infants. Pediatr Res, 2004. 55(5): p. 747-754.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un adaptador (10) para administrar un agente activo en aerosol a un paciente con ventilación por presión positiva concomitante, que comprende:
- 10 un puerto de interfaz del paciente (16);
un canal de flujo del aerosol (12) que tiene un puerto de entrada del aerosol (14) y un puerto de salida del aerosol (30), donde el canal de flujo del aerosol (12) se extiende desde el puerto de entrada del aerosol (14) al puerto de salida del aerosol (30) y donde el canal de flujo del aerosol (12) define un recorrido del flujo del aerosol (21) a lo largo de su extensión; y
un canal de flujo del gas de ventilación (19) en comunicación fluida con el puerto de salida del aerosol (30) y que tiene un puerto de entrada del gas de ventilación (20) y un puerto de salida del gas de ventilación (22) y que define un recorrido del flujo del gas de ventilación, y
15 donde el recorrido del flujo del gas de ventilación está al menos parcialmente desviado del recorrido del flujo del aerosol (21) y al menos parcialmente rodea al canal de flujo del aerosol (12) para permitir que el gas de ventilación fluya alrededor del canal de flujo del aerosol (12).
- 20 2. El adaptador de la reivindicación 1, que además comprende una válvula en el puerto de entrada del aerosol.
3. El adaptador de la reivindicación 2, donde la válvula es lo suficientemente flexible como para permitir la introducción de al menos uno de un instrumento, un catéter, una sonda o fibras dentro y a través de al menos uno del canal de flujo del aerosol (12) y del puerto de interfaz del paciente (16), manteniendo a la vez la presión positiva del ventilador.
- 25 4. El adaptador de la reivindicación 1, donde el canal de flujo del aerosol (12) define un recorrido del flujo del aerosol sustancialmente recto, un recorrido del flujo del aerosol curvado, o un recorrido del flujo del aerosol en ángulo.
- 30 5. El adaptador de la reivindicación 1, donde el canal de flujo del aerosol (12) tiene un área en sección transversal sustancialmente uniforme.
6. El adaptador de la reivindicación 1, donde el canal de flujo del aerosol (12) tiene un área en sección transversal mayor en el puerto de entrada del aerosol (14) que en el puerto de interfaz del paciente (16).
- 35 7. El adaptador de la reivindicación 1, donde la comunicación fluida entre el canal de flujo del aerosol (12) y el canal de flujo del gas de ventilación (19) ocurre mediante al menos una abertura.
8. El adaptador de la reivindicación 1, donde el canal de flujo del gas de ventilación (19) forma una cámara (28) que incluye el puerto de entrada del gas de ventilación (20), el puerto de salida del gas de ventilación (22) y el puerto de interfaz del paciente (16), donde el canal de flujo del aerosol (12) está contenido dentro de la cámara (28) y se extiende desde el puerto de entrada del aerosol (14) en un extremo de la cámara (28) a través de la cámara (28) al puerto de salida del aerosol (30) dentro de la cámara (28) y está retraído del puerto de interfaz del paciente (16) en el extremo opuesto de la cámara (28), donde el canal de flujo del aerosol (12) tiene una longitud suficiente para extenderse más allá del puerto de entrada del gas de ventilación (20) y del puerto de salida del gas de ventilación (22).
- 40 9. El adaptador de la reivindicación 8, donde el puerto de salida del aerosol (30) está retraído del puerto de interfaz del paciente (16) por al menos 8 milímetros.
- 50 10. El adaptador de la reivindicación 8, donde la cámara (28) tiene un volumen entre el puerto de salida del aerosol (30) y el puerto de interfaz del paciente (16) de al menos 1,4 milímetros.
11. El adaptador de la reivindicación 8, que además comprende una válvula de una sola vía (34) en el puerto de salida del aerosol.
- 55 12. Un sistema (100) para la administración de un agente activo en aerosol propulsado con ventilación con presión positiva concomitante a un paciente, que comprende:
- 60 a) un circuito de ventilación con presión positiva que comprende un generador de presión positiva para producir un gas de ventilación presurizado y un primer conducto de administración (40) para administrar el gas de ventilación presurizado al paciente y un segundo conducto de administración (42) para dirigir un flujo del gas de exhalación del paciente;
- b) un generador de aerosol (55) para producir un agente activo en aerosol;
- c) una interfaz del paciente (16) para administrar el gas de ventilación y el agente activo en aerosol al paciente;
- 65 d) un adaptador (10) en comunicación con el circuito de ventilación con presión positiva, el generador de aerosol

- (55) y la interfaz del paciente (18), donde el adaptador (10) comprende el adaptador de la reivindicación 1;
e) una cámara de arrastre del aerosol (52) adaptada para producir el agente activo en aerosol propulsado, donde la cámara de arrastre del aerosol (52) está en comunicación con el generador de aerosol (55); y
f) un circuito auxiliar en conexión con el primer conducto de administración (40) para administrar gas de ventilación presurizado al paciente, donde el circuito auxiliar comprende un primer conducto auxiliar que conecta al primer conducto de administración y a la cámara de arrastre del aerosol (52),
- 5
- donde el primer conducto auxiliar está adaptado para albergar una porción del gas de ventilación presurizado que es retirado de un flujo principal del gas de ventilación presurizado dirigido hacia el adaptador para ser usado como un gas de vaina para administración del agente activo en aerosol propulsado, y para administrar la porción del gas de ventilación presurizado a la cámara de arrastre del aerosol (52) para combinarse con el agente activo en aerosol para formar el agente activo en aerosol propulsado, donde la cámara de arrastre del aerosol (52) está conectada al adaptador (10).
- 10
- 15 13. El sistema de la reivindicación 12, donde el canal de flujo del gas de ventilación (19) forma una cámara (28) que incluye el puerto de entrada del gas de ventilación (20), el puerto de salida del gas de ventilación (22) y el puerto de interfaz del paciente (16), donde el canal de flujo del aerosol (12) está contenido dentro de la cámara (28) y se extiende desde el puerto de entrada del aerosol (14) en un extremo de la cámara (28) a través de la cámara (28) al puerto de salida del aerosol (39) dentro de la cámara (28) de modo tal que el puerto de salida del aerosol (30) está retraído del puerto de interfaz del paciente (16) en el extremo opuesto de la cámara (28), donde el canal de flujo del aerosol (12) tiene una longitud suficiente para extenderse más allá del puerto de entrada del gas de ventilación (20) y del puerto de salida del gas de ventilación (22).
- 20
14. El sistema de la reivindicación 13, donde el adaptador (10) además comprende una válvula en el puerto de entrada del aerosol (14).
- 25
15. El sistema de la reivindicación 12, donde la cámara de arrastre del aerosol (52) está conectada directamente con el puerto de entrada del aerosol (14) del adaptador (10).
- 30
16. El sistema de la reivindicación 12, donde el circuito auxiliar comprende un tubo de gas de vaina (51) y un brazo inspiratorio (40) equipado con un conector T (39) para dirigir una porción predeterminada del gas de ventilación presurizado al tubo de gas de vaina (51) en base al flujo inspiratorio pico del paciente.
- 35
17. El sistema de la reivindicación 16, donde el tubo de gas de vaina (51) comprende un limitador de flujo (50) adaptado para regular un flujo del gas de vaina de modo tal que el flujo del gas de vaina sea igual a o mayor que el flujo inspiratorio pico del paciente.
- 40
18. El sistema de la reivindicación 12, donde el circuito auxiliar comprende además un segundo conducto auxiliar que conecta a la cámara de arrastre del aerosol (52) y al adaptador (10), donde el segundo conducto auxiliar está adaptado para administrar el agente activo en aerosol al adaptador.

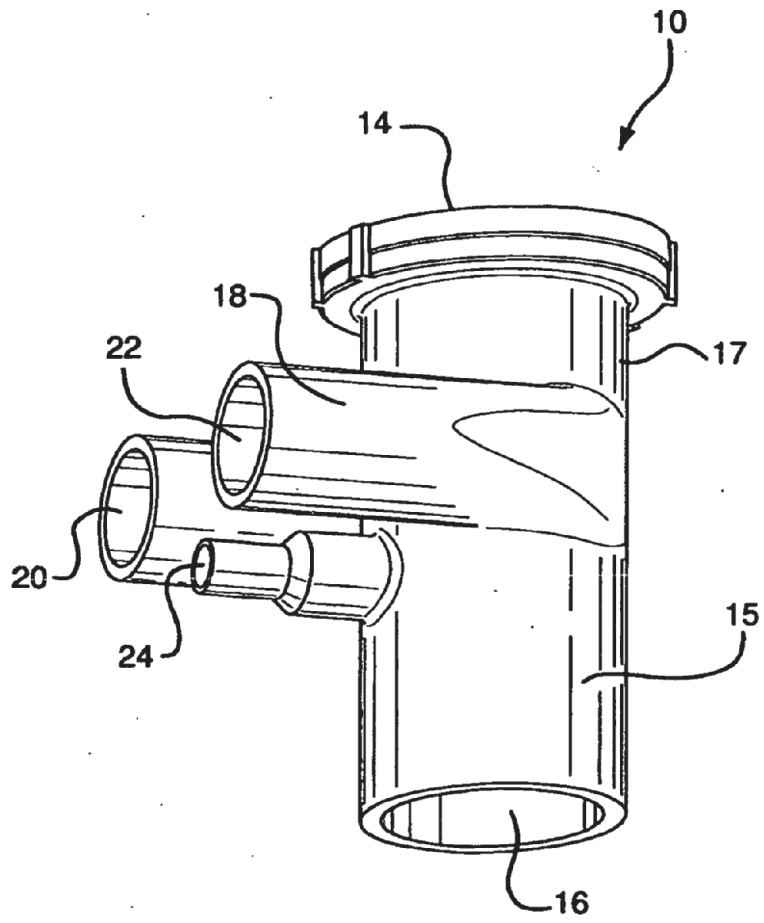


FIG. 1A

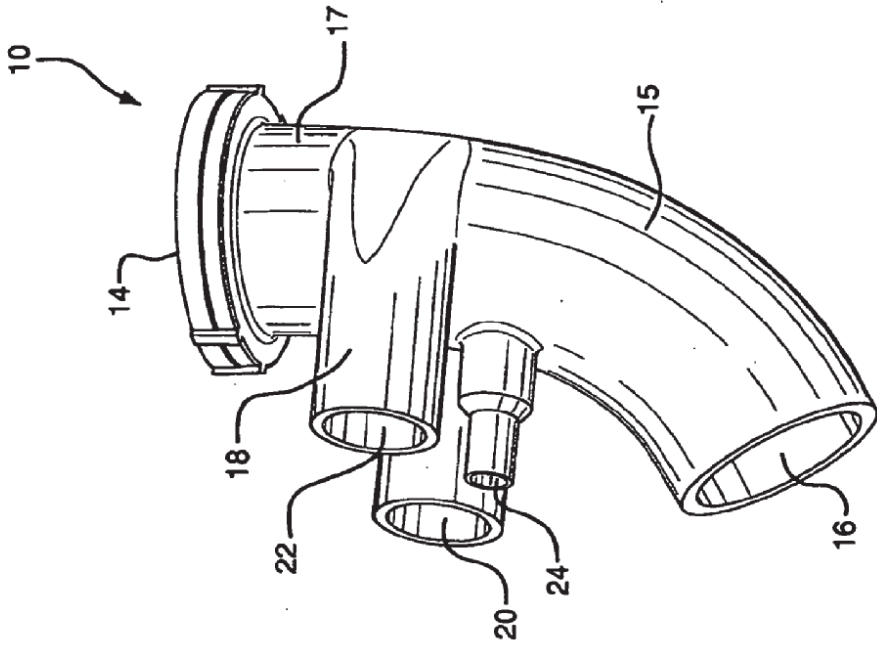


FIG. 10

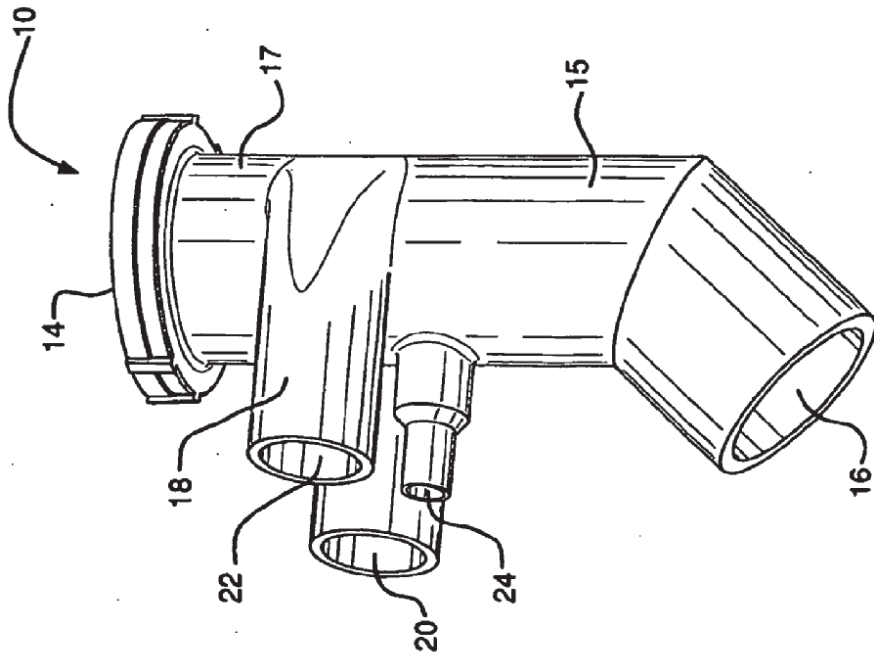


FIG. 11

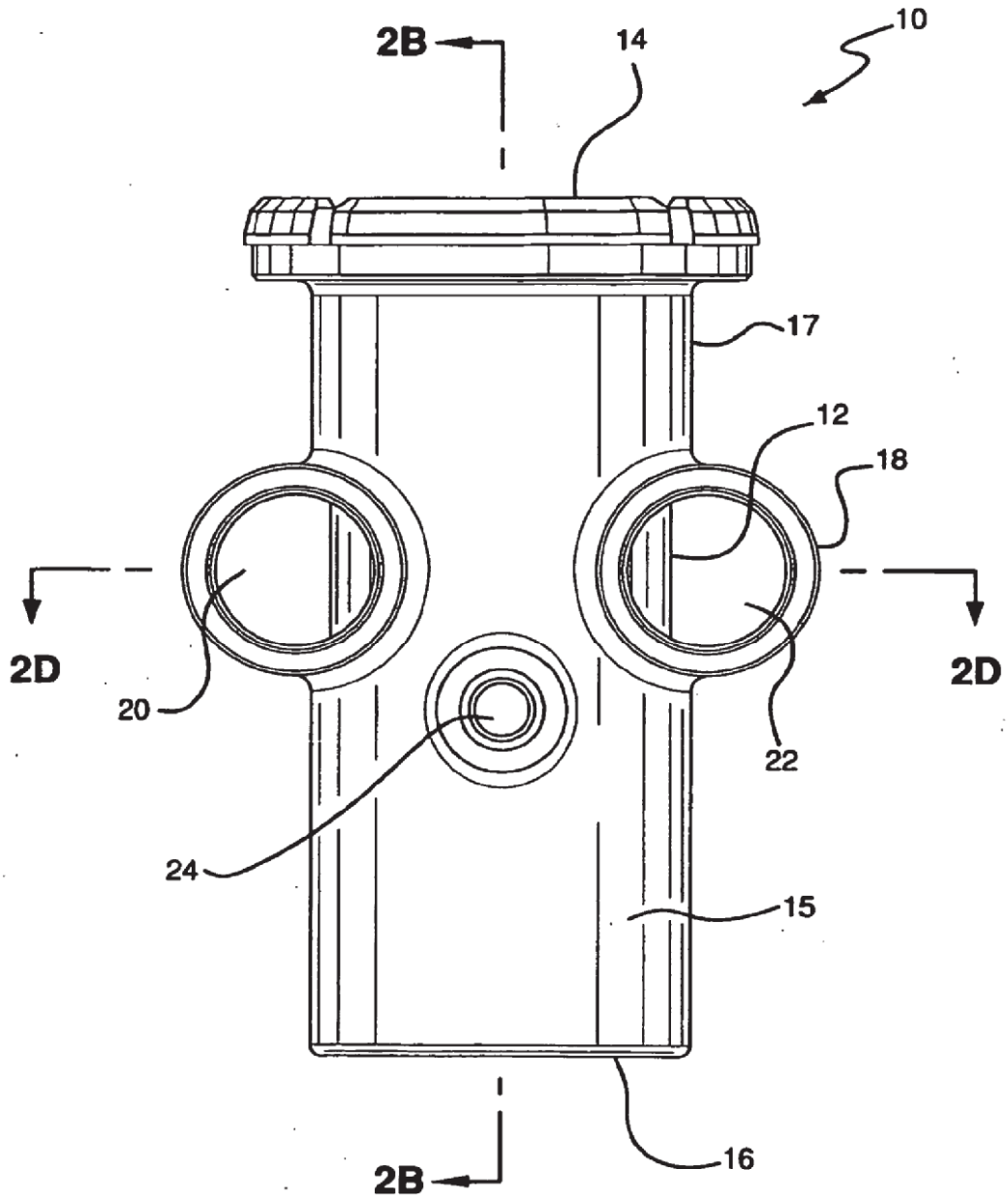


FIG. 2A

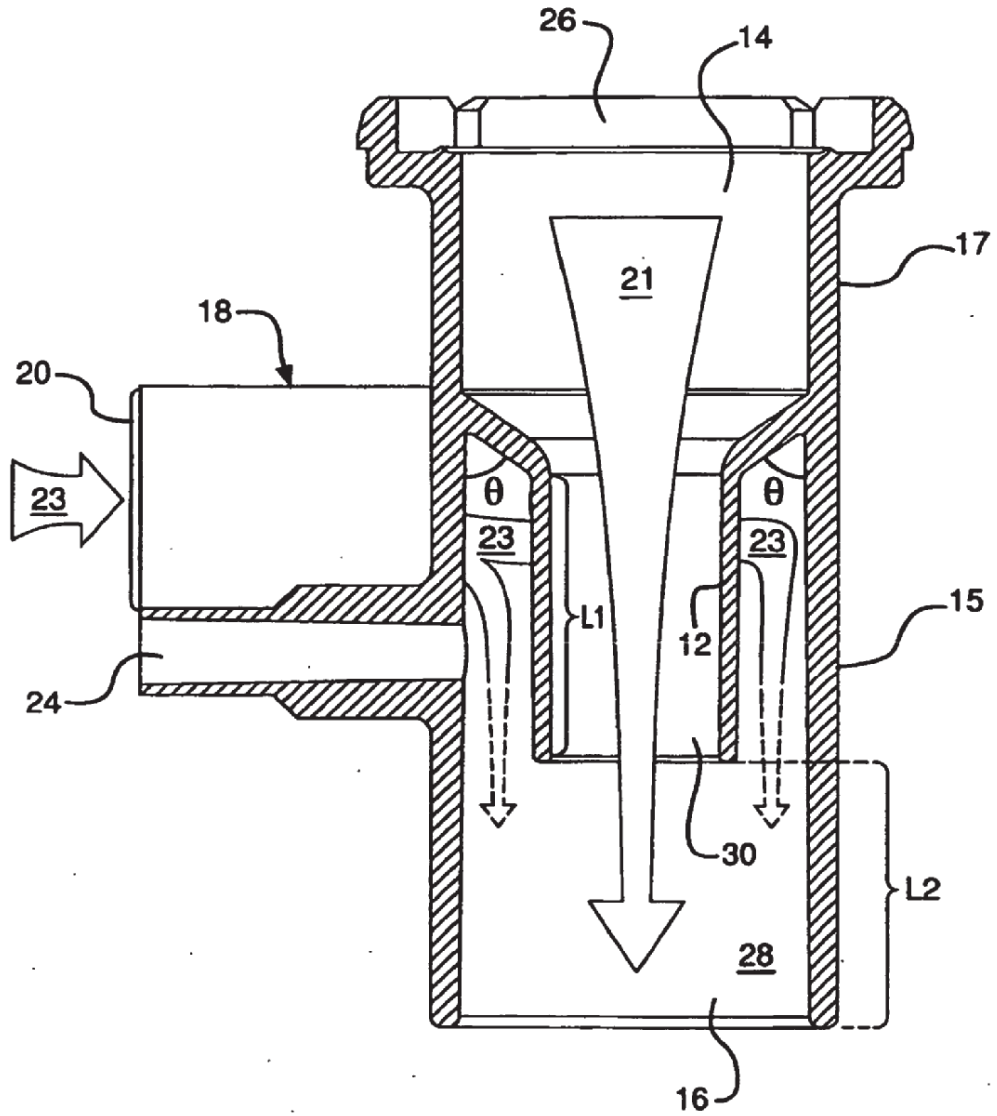


FIG. 2B

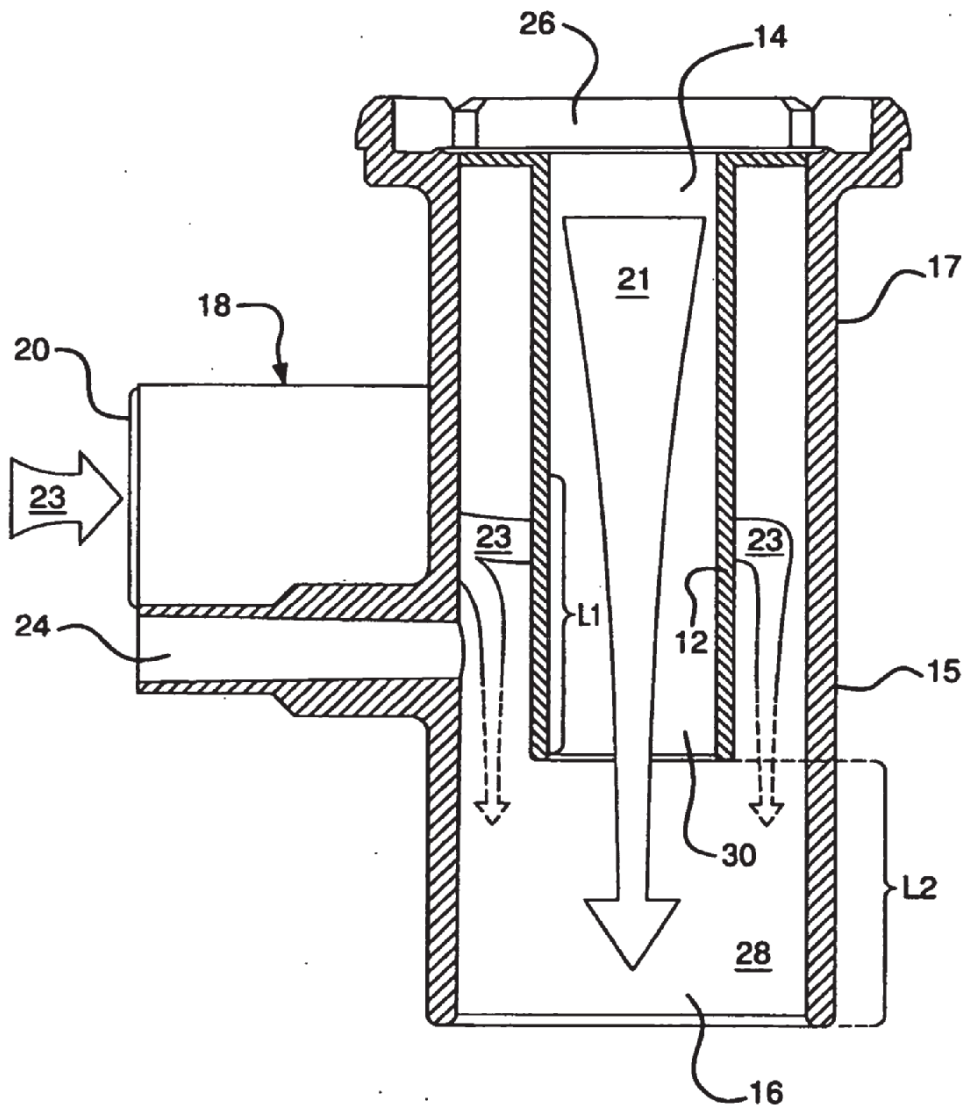


FIG. 2C

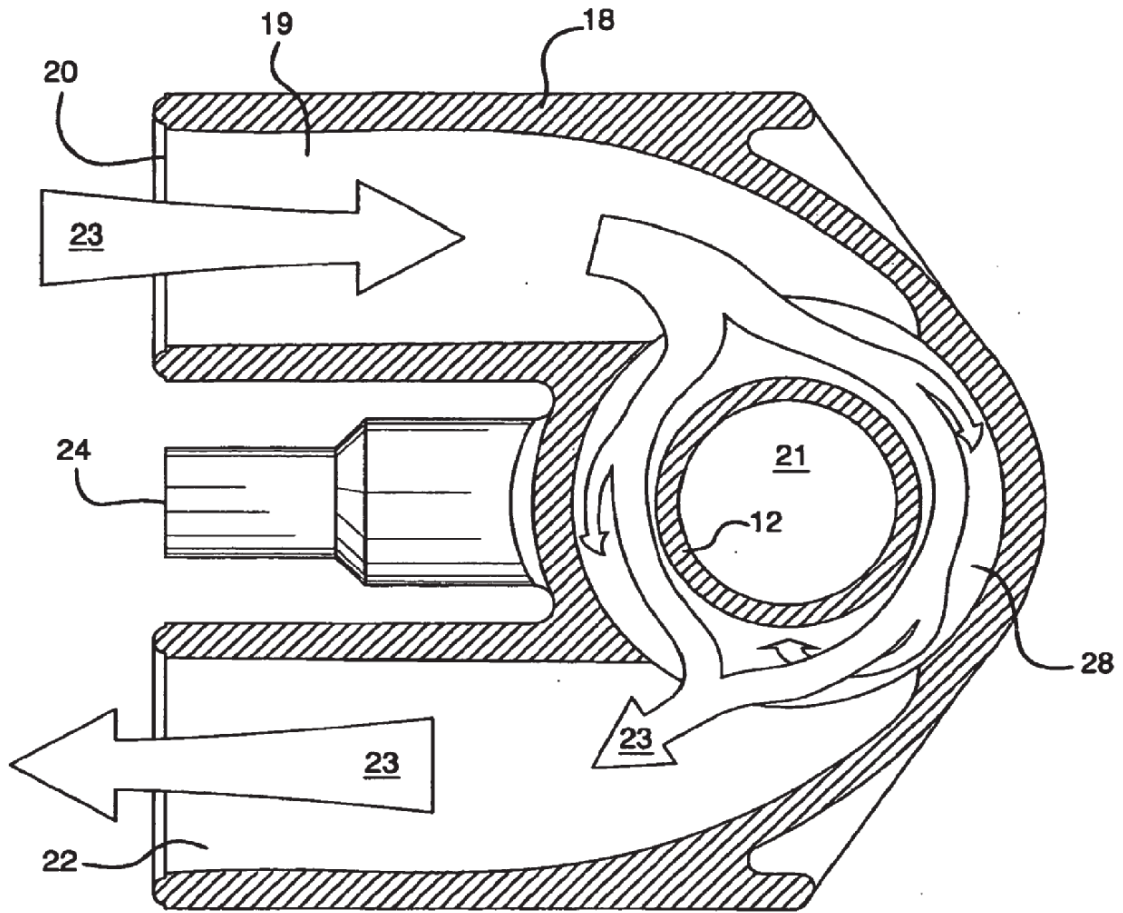


FIG. 2D

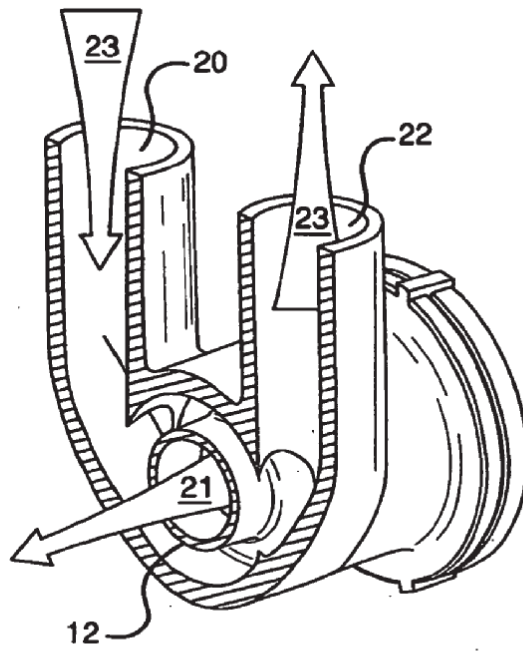


FIG. 3

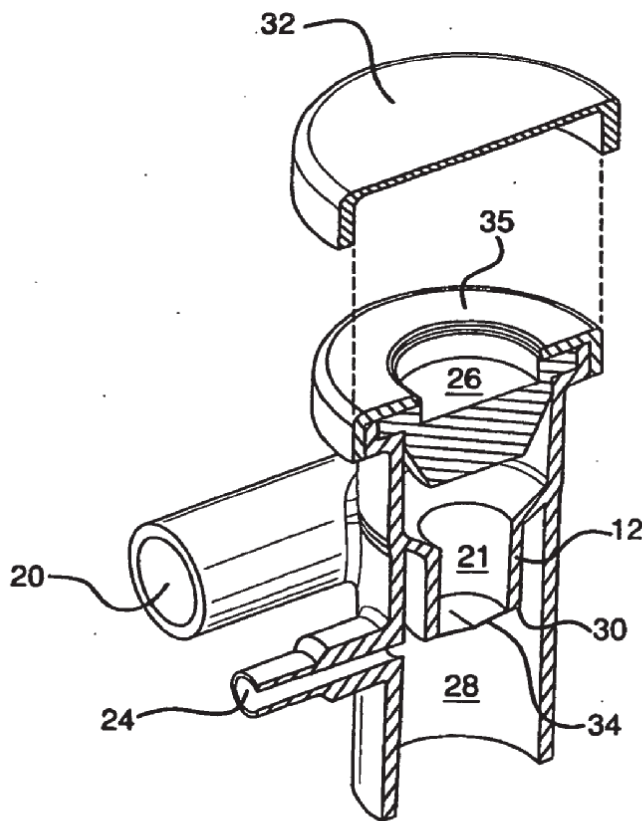


FIG. 4

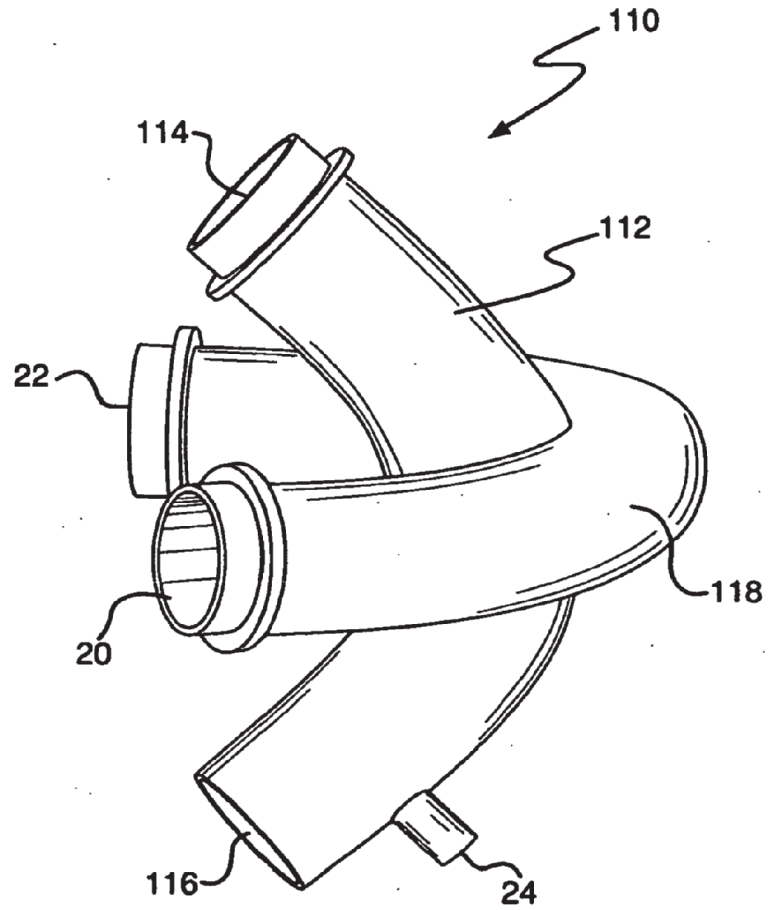


FIG. 5A

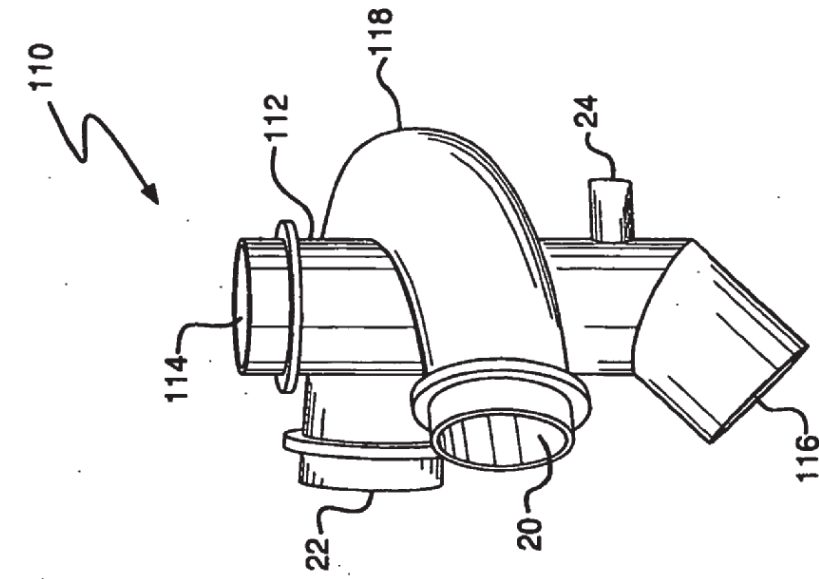


FIG. 5C

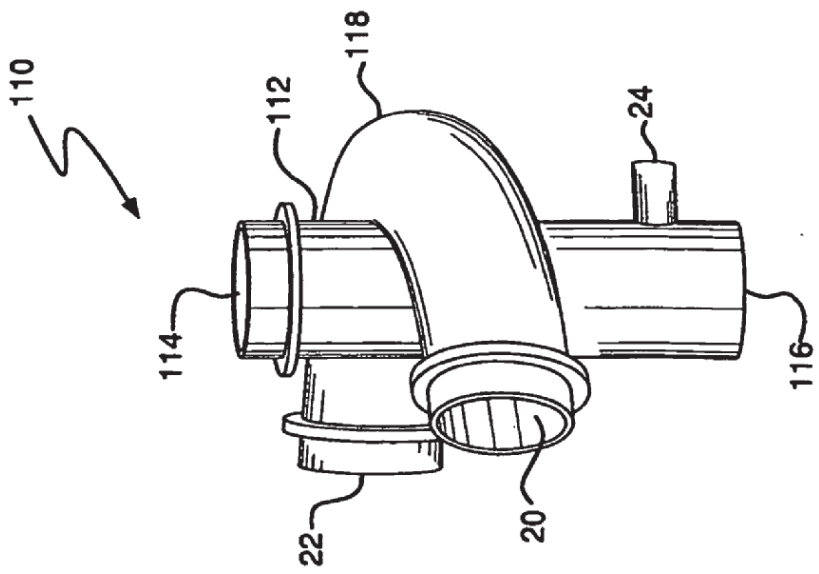


FIG. 5B

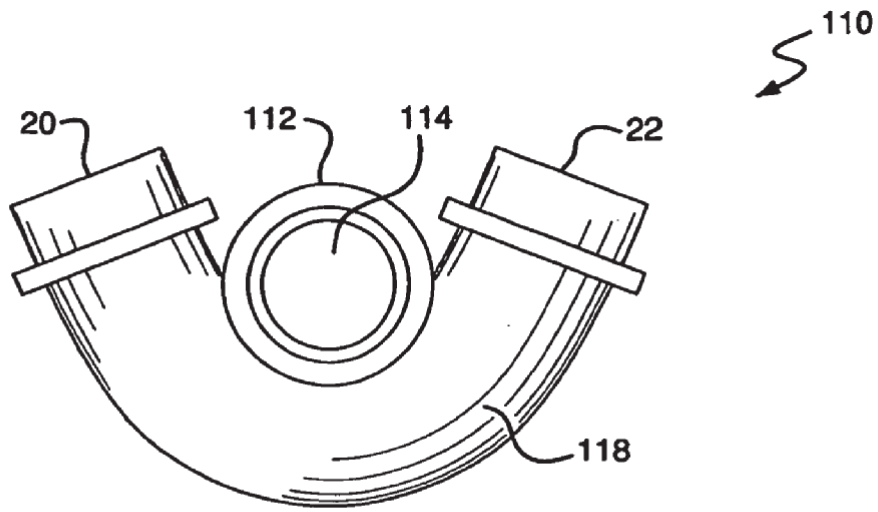


FIG. 6

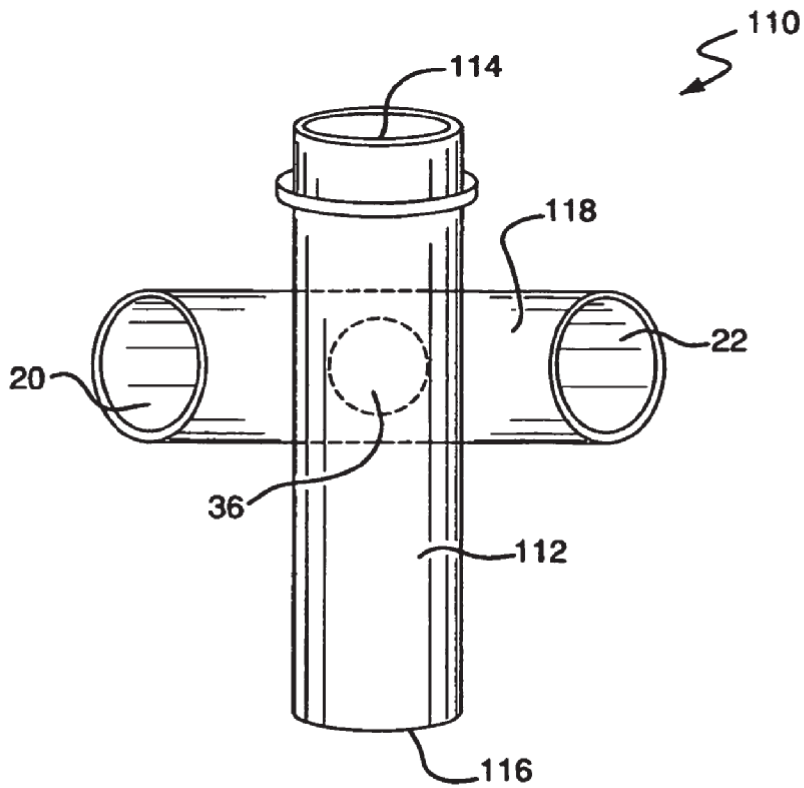


FIG. 7

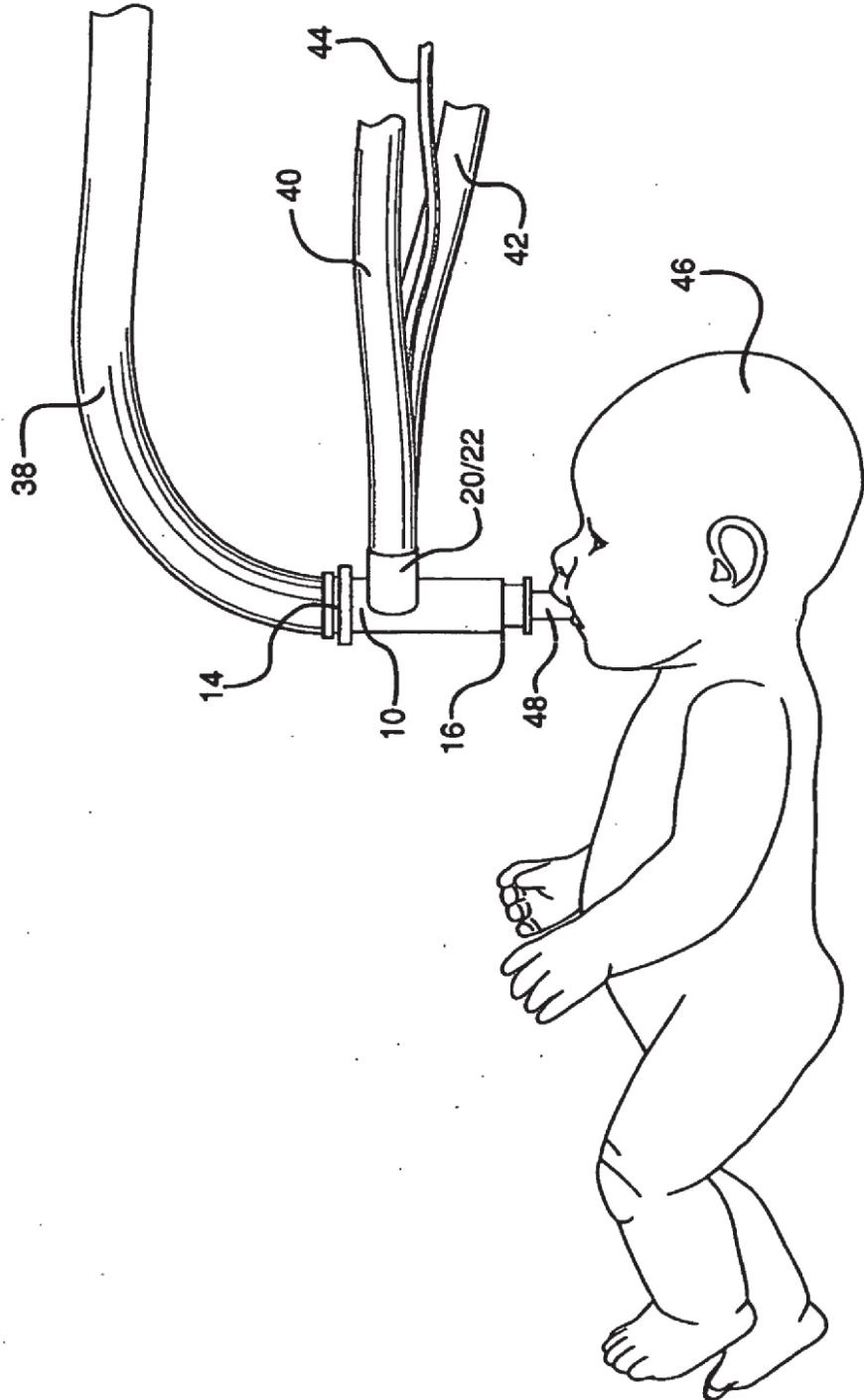


FIG. 8

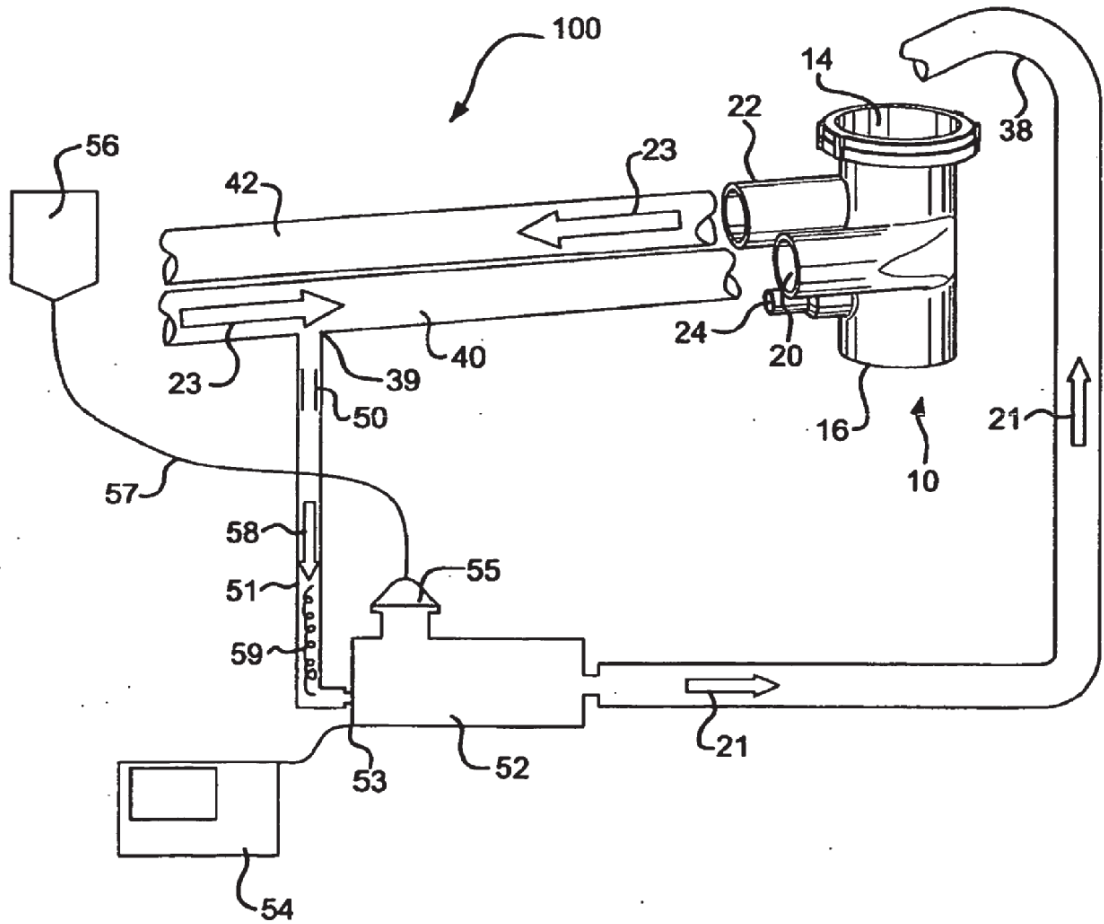


FIG. 9

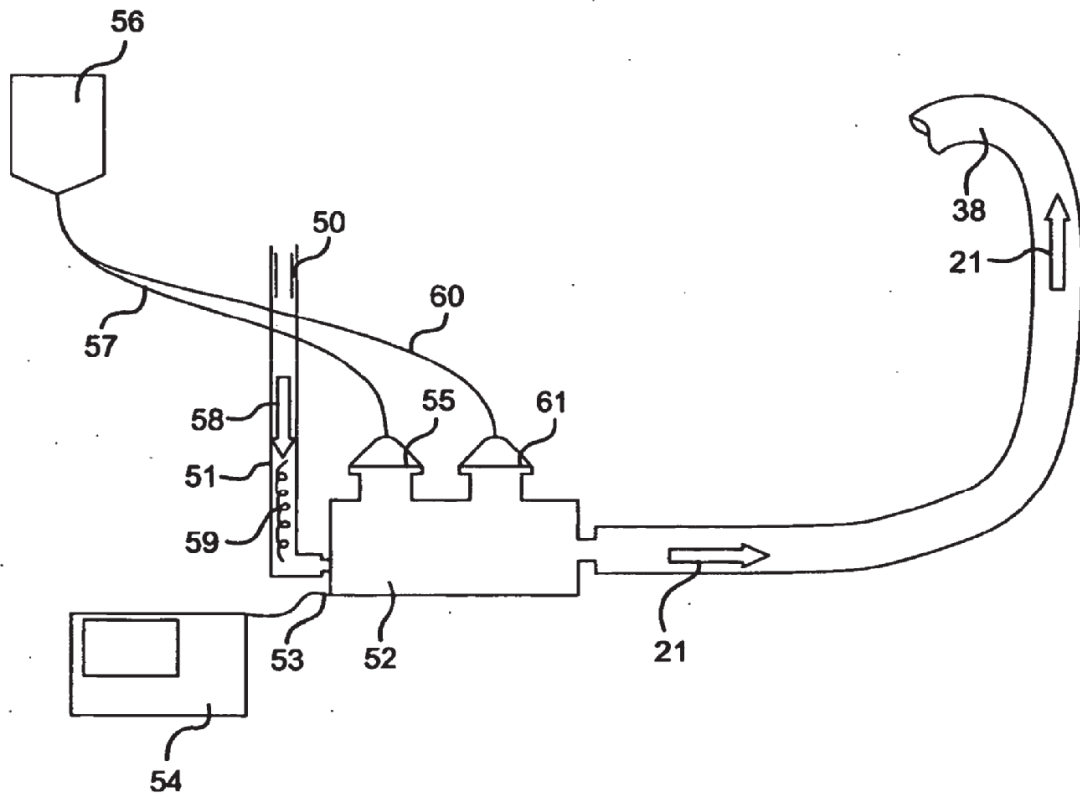


FIG.10

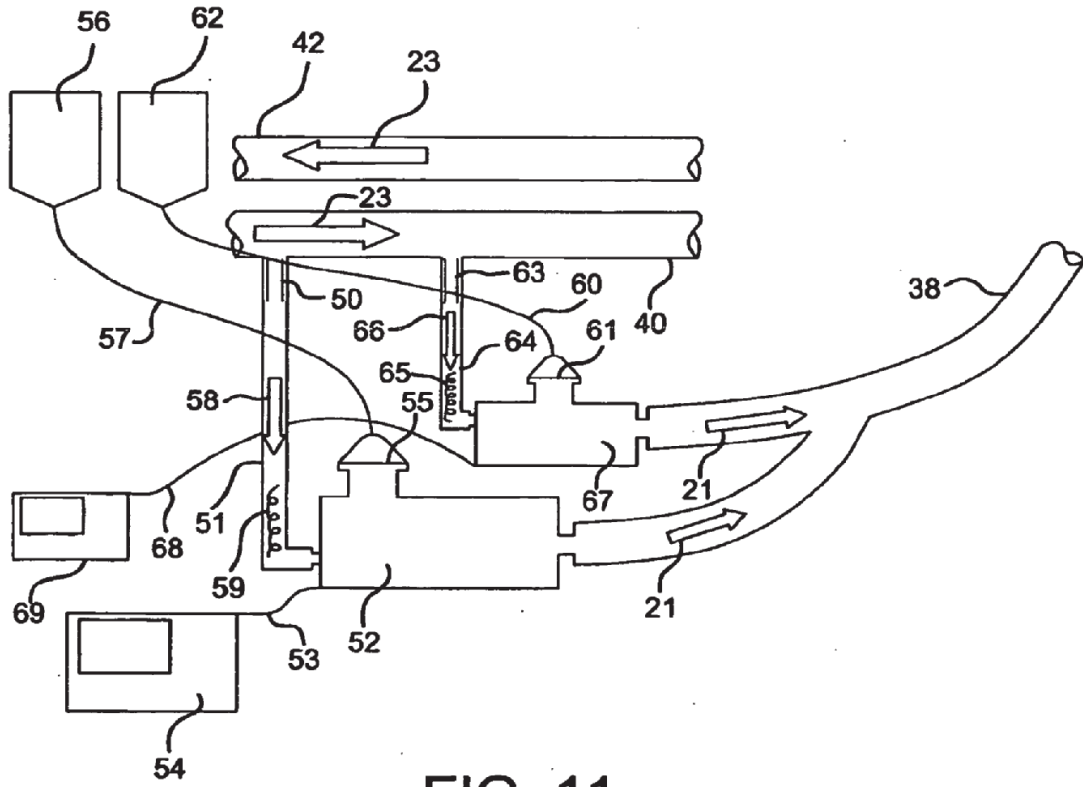


FIG. 11